



**HAL**  
open science

# Prise en charge des effets indésirables des médicaments antirétroviraux et apport des thérapies complémentaires disponibles à l'officine

Antoine Balay

► **To cite this version:**

Antoine Balay. Prise en charge des effets indésirables des médicaments antirétroviraux et apport des thérapies complémentaires disponibles à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517139

**HAL Id: hal-04517139**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517139>**

Submitted on 22 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2022

---

FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présentée et soutenue publiquement

LE **06 / 01 / 2023**, SUR UN SUJET DEDIE A :

*Prise en charge des effets indésirables des médicaments  
antirétroviraux et apport des thérapies  
complémentaires disponibles à l'officine.*

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Antoine BALAY**

né(e) le 02 août 1995

## Membres du Jury

**Président de la thèse :** M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités

**Directeur de la thèse :** M. Raphaël DUVAL, Professeur des Universités

**Juges :** Mme. Mélody BINDA, Docteur en Pharmacie

Mme. Elodie BURTIN, Docteur en Pharmacie

Mme Claire CORNELISE, Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2022-2023**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Marianne BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Patrcik MENU  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Bernard DANGIEN  
 Dominique DECOLIN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDIAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS  
 HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	Chimie physique, Pharmacologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN <sup>H</sup>	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<i>Section CNU</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
	*	
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
<b>PROFESSEUR AGREGE</b>		
Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

**ENSEIGNANTS**

Section CNU \*    Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Caroline LAROYE	82	Biothérapie
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique

Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup>	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

**MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE**

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
----------------	----	--

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* *Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes



# **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES  
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

### *A monsieur Raphaël Duval, mon président du jury ainsi que mon directeur de thèse*

D'abord pour avoir accepté de me suivre dans cette aventure, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse. Pour votre aide, vos conseils précieux et votre temps.

### *A madame Mélody Binda, membre du jury*

Pour m'avoir suivi et motivé depuis ma cinquième année, pour avoir été la première à vouloir participer à ma thèse, pour avoir accepté de juger ce travail.

### *A madame Claire Cornelise, membre du jury*

Pour l'expertise apportée et pour avoir accepté de juger ce travail.

### *A madame Elodie Burtin, membre du jury*

Pour ta disponibilité et ton expertise, merci mille fois d'avoir accepté ce rôle au pied levé.

### *A mes parents*

Même s'ils seront toujours trop faibles par rapport à ce que vous m'apportez. Pour votre amour, votre soutien et votre compréhension. Merci maman pour ces relectures avisées. Pardon papa pour le stress supplémentaire de ces 3 mois.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance éternelle.

### *A Margot, mon amour*

Pour ton soutien sans faille, ta joie de vivre au quotidien, tes conseils. Tu es une personne incroyable et admirable, mon pilier. Avec tout mon amour.

### *A ma fratrie : Corentin et Salomé*

Pour tout ce que vous m'apportez, pour votre soutien. Pour ces riches moments de partage où vous me sortez de ce monde de molécules et de médicaments.

***A Joffrey, Nicolas et Mathieu***

Une amitié intense, pour votre soutien, pour ces moments partagés depuis les premières années de pharma et ceux à venir, pour avoir rendu ces années si faciles.

***A mes amis : Schir, Killian, Lucie, Louise, Fab, Hadri, Marie, Babeth, Elo, Charlotte, Justine, Sam, Cricri, Loïc, Camille, Yasmine, Clémence, et ceux que j'ai probablement oubliés***

Pour tous ces moments partagés, ces soirées, ces moments de joie et de rigolade, et ceux à venir, pour votre soutien.

***A mes tontons, mes tatas, Camille, Alain et Valérie***

Pour votre soutien, pour votre compréhension et pour votre motivation apportée.

***A toute l'équipe de la pharmacie des Epis : Claire, Arnaud, Sandrine, Karine, Véronique***

Pour votre patience, votre confiance, votre pédagogie et votre bienveillance.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	
LISTE DES FIGURES .....	
LISTE DES TABLEAUX .....	
INTRODUCTION .....	1
<b>I. Le virus de l'immunodéficience humaine et ses traitements .....</b>	<b>2</b>
a. Comment définir le virus et son mode d'action ? .....	2
b. Epidémiologie et quelques chiffres.....	5
c. Symptômes .....	10
d. Les traitements antirétroviraux et leurs caractéristiques.....	15
i. Historique.....	16
ii. Les différentes classes thérapeutiques.....	18
iii. Stratégie de traitement .....	39
<b>II. Les effets indésirables des ARV.....</b>	<b>45</b>
a. Effets indésirables à court terme .....	47
i. Affections cutanées .....	47
ii. La fatigue et les céphalées.....	48
iii. Les troubles du sommeil.....	50
iv. Les Diarrhées, douleurs abdominales et flatulences.....	51
v. Nausées et vomissements .....	53
a. Effets indésirables à moyen terme ou permanents .....	54
i. Troubles du goût et affections de la bouche .....	55
ii. Troubles du poids, troubles métaboliques .....	56
iii. Troubles émotionnels et mentaux.....	58
iv. Les douleurs musculaires.....	60
v. Les toxicités rénales, cardiaques, hépatiques et osseuses.....	61
<b>III. Solutions de prise en charge de ces effets indésirables à l'officine.....</b>	<b>67</b>
a. Suivi et accompagnement d'une personne sous ARV à l'officine.....	67
b. Solutions pour effets indésirables à court terme .....	71
i. Affections cutanées .....	71
ii. La fatigue et les céphalées.....	73
iii. les troubles du sommeil .....	78
iv. Les diarrhées, douleurs abdominales et flatulences .....	83
v. Nausées et vomissements .....	86

<b>c.</b>	<b>Solutions pour effets indésirables à moyen et long terme</b> .....	91
<b>i.</b>	<b>Troubles du goût et affections de la bouche</b> .....	91
<b>ii.</b>	<b>Troubles du poids, troubles métaboliques</b> .....	95
<b>iii.</b>	<b>Troubles émotionnels et mentaux</b> .....	100
<b>iv.</b>	<b>Les douleurs musculaires</b> .....	104
<b>v.</b>	<b>Les toxicités rénales, cardiaques, hépatiques et osseuses</b> .....	108
<b>IV.</b>	<b>Conclusion</b> .....	113
	<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	115

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>3TC</b>	Lamivudine
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase
<b>ALD</b>	Affection Longue Durée
<b>AME</b>	Aide Médicale de l'Etat
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique
<b>ARV</b>	Antirétroviraux
<b>ASAT</b>	Aspartate Aminotransférase
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>ATV</b>	Atazanavir
<b>AZT</b>	Zidovudine
<b>BIC</b>	Bictégravir
<b>C2S</b>	Complémentaire Santé Solidaire
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>CSP</b>	Code de Santé Publique
<b>CV</b>	Charge Virale
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DOR</b>	Doravirine
<b>DRV</b>	Darnuavir
<b>DTG</b>	Dolutégravir
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>EI</b>	Effet indésirable
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>ETV</b>	Etravirine
<b>EVG</b>	Elvitégravir

<b>fAPV</b>	Fosamprenavir
<b>FTC</b>	Emtricitabine
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IDV</b>	Indinavir
<b>IE</b>	Inhibiteur d'Entrée
<b>IF</b>	Inhibiteur de Fusion
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>INI</b>	Inhibiteur d'Intégrase
<b>INNTI</b>	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
<b>INTI</b>	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>IP</b>	Inhibiteur de la Protéase
<b>IST</b>	Infection Sexuellement Transmissible
<b>LPV/r</b>	Lopinavir/ritonavir
<b>LT</b>	Lymphocytes
<b>MVC</b>	Maraviroc
<b>NVP</b>	Névirapine
<b>ONUSIDA (= UNAIDS)</b>	Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/Sida
<b>PrEP</b>	Prophylaxie de Pré-Exposition
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>RAL</b>	Raltégravir
<b>RPV</b>	Rilpivirine
<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>SC</b>	Sous-Cutané
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>SQV</b>	Saquinavir
<b>T20</b>	Enfurvirtide
<b>TAF</b>	Ténofovir Alafénamide Fumarate
<b>TDF</b>	Ténofovir Disoproxil Fumarate
<b>TPE</b>	Traitement de Post-Exposition
<b>TPV</b>	Tipranavir
<b>UFC</b>	Unité Formatrice de Colonie



**VHB**

Virus de l'Hépatite B

**VIH**

Virus de l'Immunodéficience Humaine

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure générale d'un virus. Source : Nicolas Joubert 2006. (3) .....	2
Figure 2 : Cycle de multiplication simplifié du VIH. Source : Edward R. Cachey 2021. (5).....	4
Figure 3 : Cycle de réplication du VIH. Source : INSERM 2018. (1) .....	5
Figure 4 : Nombre estimé d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le VIH en 2021. Source : UNAIDS (9).....	7
Figure 5 : Evolution du nombre de découvertes de séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en France par mode de contamination, sexe, lieu de naissance et année de diagnostic, 2003-2016. Source : Santé publique France. ....	8
Figure 6 : Parmi les personnes vivant avec le VIH, le pourcentage connaissant leur statut sérologique, recevant un traitement et dont la charge virale est supprimée 2020. Source : UNAIDS 2021 epidemiological estimates.....	9
Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH et impact des traitements antirétroviraux. Source : Dr Benoit Visseaux (24) .....	15
Figure 8 : Cycle de réplication du virus et cibles thérapeutiques. Source : R. Palich – A.-G. Marcelin 2020 (26) .....	19
Figure 9 : Formule chimique détaillée du maraviroc (MVC) (27) .....	20
Figure 10 : Fixation du VIH sur la cellule hôte via le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5. Source : X. de la Tribonnière .....	21
Figure 11 : Formule chimique détaillée de l'enfuvirtide (T20) (30).....	23
Figure 12 : Formule chimique détaillée du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) à gauche et du ténofovir alafénamide (TAF) à droite (31,32).....	24
Figure 13 : Formule chimique détaillée de l'efavirenz (EFV) (33) .....	28
Figure 14 : Formule chimique détaillée du dolutégravir (DTG) (34) .....	31
Figure 15 : Formule chimique détaillée du darunavir (DRV) (35).....	33
Figure 16 : Disponibilité des antirétroviraux au cours du temps. Source : R. Palich - A.-G. Marcelin 2020 (26). ....	37
Figure 17 : schéma du cycle de production de la mélatonine (58) .....	79

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral. Source : «  
Initiation d'un premier traitement antiviral », Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH, 2018.  
..... 41

## INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un enjeu de santé publique qui demeure central. Sa portée mondiale et son nombre de décès provoqués le maintiennent encore actuellement au rang de problème de santé majeur.

Les deux abréviations VIH et SIDA sont couramment associées à tort comme synonymes, ce sont bien deux entités différentes.

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine désigne le virus responsable de l'infection alors que le Syndrome d'Immunodéficience Acquis est la phase terminale d'une infection à VIH se traduisant par une destruction des défenses immunitaires ainsi que le développement de pathologies opportunistes (1).

Cette infection qui ne peut à ce jour être totalement éradiquée, peut cependant être limitée et contrôlée efficacement avec les approches préventives et curatives existantes. En effet, avec l'avancée de la recherche sur la prévention, le diagnostic et les traitements efficaces qui réduisent considérablement la charge virale du virus, l'infection à VIH est maintenant mieux maîtrisée avec une meilleure prise en charge. Ces progrès permettent aux personnes infectées de bénéficier d'une durée de vie et d'un confort de vie pratiquement équivalent à un individu non infecté.

L'accès aux soins s'est lui aussi nettement amélioré dans le monde mais reste encore perfectible, notamment dans les pays en voie de développement (2).

Cette pathologie reste, malgré ces progrès notables, une maladie chronique avec un diagnostic souvent très tardif et des traitements à prendre continuellement durant la vie entière. C'est une infection régulièrement asymptomatique pendant quelques mois à quelques années en fonction des patients. Ce délai peut parfois entacher la prise en charge avec des stratégies de traitement réévaluées et une utilisation de molécules antirétrovirales plus puissantes et donc plus difficiles à tolérer pour le patient.

La tolérance et les effets indésirables des traitements fréquemment utilisés seront étudiés ici.

# I. Le virus de l'immunodéficience humaine et ses traitements

## a. Comment définir le virus et son mode d'action ?

Un virus est un parasite intracellulaire qui a la capacité de se multiplier à l'intérieur d'une cellule lorsqu'il en a pris possession.

Dans sa composition, nous retrouvons un génome (information génétique) sous forme d'ADN ou d'ARN. Une capsidie qui est une structure protégeant le génome.

Ces deux éléments sont constants et représentés chez tous les types de virus. Il existe aussi des éléments inconstants comme une enveloppe, qui contient des spicules (glycoprotéines qui permettent la fixation aux cellules), ou encore une matrice protéique (entre la nucléocapsidie et l'enveloppe). Nous pouvons observer ces éléments sur la figure 1.

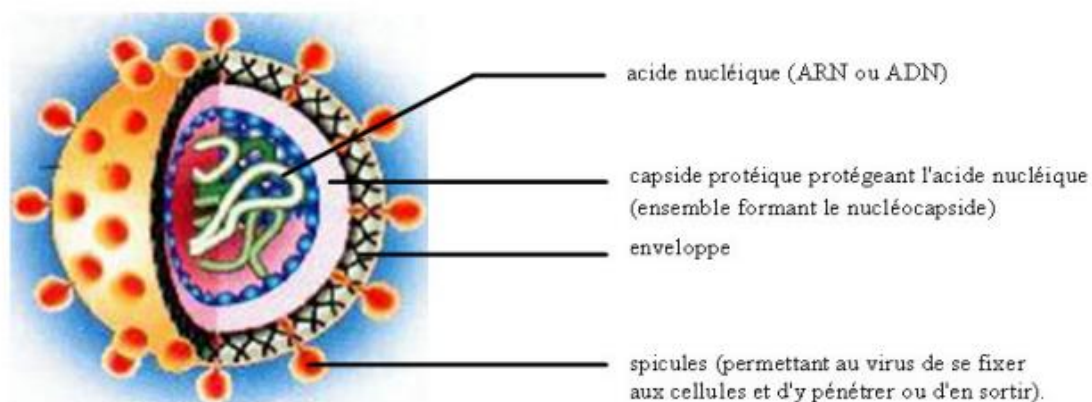


Figure 1 : Structure générale d'un virus. Source : Nicolas Joubert 2006. (3)

Il existe une multitude de virus référencés, regroupés par type et par famille :

Le VIH est un rétrovirus, qui a une taille qui oscille entre 110 nm et 125 nm, il possède un génome sous forme d'ARN.

Dans la famille des *Retroviridae*, le VIH est référencé comme faisant partie du genre des lentivirus, caractérisés comme responsables de maladies à évolution longues car il a la capacité de s'exprimer durant la totalité de la vie de la cellule hôte (4).

#### Mode d'action :

Le VIH va s'attaquer aux cellules immunitaires en les éliminant.

Il reconnaît ces cellules grâce au récepteur CD4 qui est présent à leur surface parmi lesquelles majoritairement les *lymphocytes T CD4+*. Ces cellules sont essentielles à l'efficacité du système immunitaire et leur disparition entraîne un affaiblissement du système immunitaire et laisse place à des pathologies ou infections qualifiées d'« opportunistes » qui vont s'avérer graves au long terme (1).

Les maladies opportunistes résultant de ces infections sont causées par des microorganismes qui sont jugés comme inoffensifs pour une personne avec un système immunitaire compétent. Les petites infections du quotidien et qui semblent anodines vont donc se révéler importantes pour ces personnes.

Lorsque le virus va pénétrer la cellule humaine, l'ARN du VIH va être libéré, accompagné d'enzymes. Celles-ci, dont la *transcriptase inverse*, va jouer un rôle primordial dans le mécanisme infectieux. Pour que le virus se multiplie, il faut que son matériel génétique soit converti en ADN. La *transcriptase inverse* va convertir l'ARN viral libéré dans la cellule en ADN viral, qui sera ensuite intégré dans le génome (ADN) de la cellule infectée. En effet, cette intégration va être obtenue grâce à une enzyme appelée *intégrase*. L'ADN viral transformé et l'ADN de la cellule infectée seront donc regroupés en un seul comme peut l'illustrer la figure 2.

Cette phase est donc le contraire de ce qui se passe habituellement dans les cellules humaines, d'où le nom de *transcriptase inverse*.

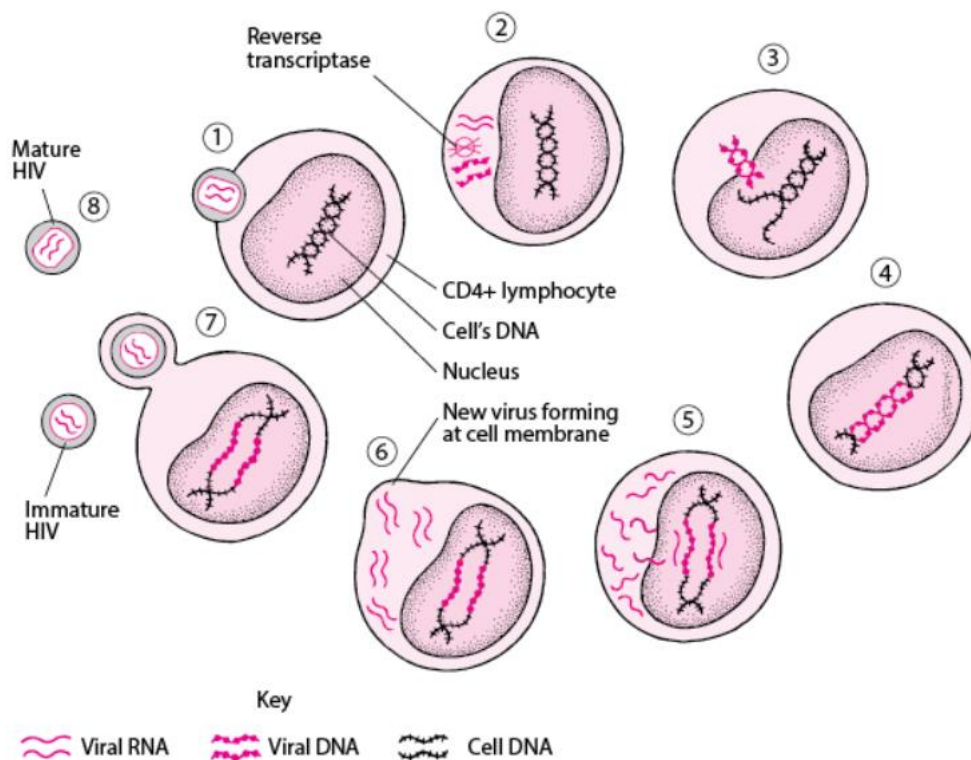


Figure 2 : Cycle de multiplication simplifié du VIH. Source : Edward R. Cachey 2021. (5)

Dans le cycle habituel d'une cellule, il va y avoir des divisions. Lors de chacune de ses divisions, la cellule hôte va donc fabriquer des nouvelles copies de gènes qui vont contenir l'ADN du virus.

La copie d'ADN du VIH va être sous deux formes :

- **Latente (ou inactive)**, cette phase va durer de nombreuses années suivant la primo-infection et se traduit par le fait que le virus soit présent dans le corps de la personne infectée mais encore inactif.
  
- **Active**, ce qui se traduit par la prise de pouvoir du virus dans la cellule, entraîne la fabrication et la libération de plusieurs copies du virus, qui va pouvoir infecter d'autres cellules (5)

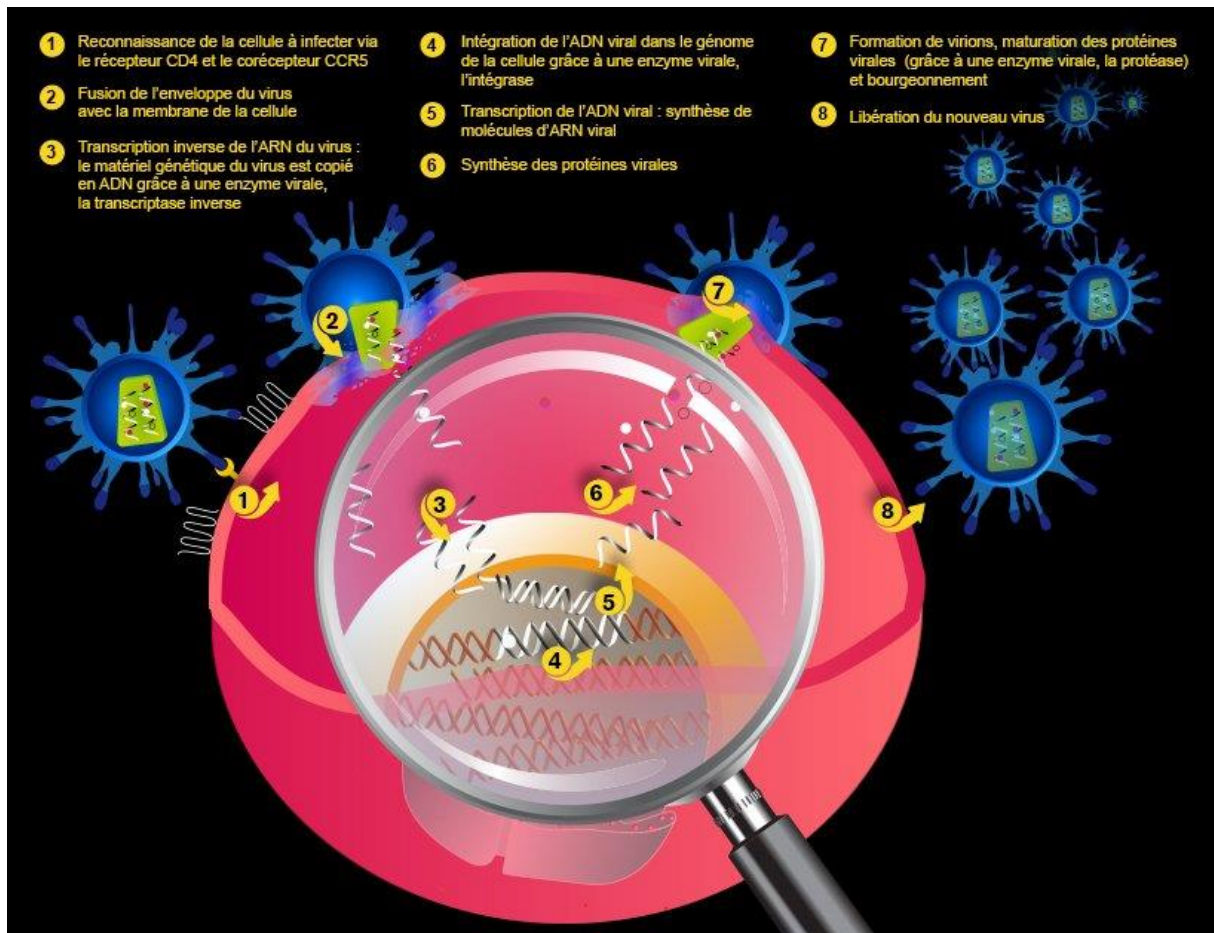


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH. Source : INSERM 2018. (1)

Ce cycle de réplication comme présenté ici en figure 3 va se répéter lors de chaque division cellulaire, et les nouveaux virus créés vont à leur tour infecter de nouvelles cellules tout en ciblant de plus en plus de lymphocytes T CD4+, provoquant une baisse considérable de l'immunité.

On dit alors que la charge virale augmente pendant que les défenses immunitaires diminuent.

La charge virale étant la quantité de virus présent dans la circulation sanguine (5).

## b. Epidémiologie et quelques chiffres

C'est lors de l'année 1981 que les scientifiques décrivent et nomment pour la première fois le SIDA, mais ce virus circule depuis bien plus longtemps chez l'Homme



(probablement vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle) avec une première identification d'un virus VIH en 1959.

L'avancée des études et des recherches dans les années 1980 met en évidence la circulation du virus, de nombreux cas en Afrique et sur le continent nord-américain d'abord, puis en Europe. Les premiers cas détectés ont alors été recensés chez des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, puis l'épidémie a mis en exergue la découverte de différents modes de transmission du virus ainsi que ses conséquences associées que nous détaillerons plus tard (6).

Selon les dernières données publiées par l'ONUSIDA (en français : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA), nous pouvons dénombrer en 2021, **38,4 millions de personnes** vivant avec le VIH dans le monde.

Parmi ces personnes, 36,7 millions de cas d'infection seraient représentés par des adultes et les enfants de 0 à 14 ans cumuleraient 1,7 million de cas.

On retrouve une majorité de femmes et de filles atteintes du VIH : 54% contre 46% chez les hommes.

Il y aurait tout de même environ 5,9 millions de personnes dans le monde en 2021 qui vivraient avec le VIH sans en être informées (7).

A titre de comparaison, en 2007, nous observions 33,2 millions de personnes infectées dont 2,5 millions d'enfants (8).

Tous les jours, nous estimons 4000 nouvelles infections dans le monde, dont :

- 60% proviennent de l'Afrique sub-saharienne
- 90% sont des adultes ou enfants de plus de 15 ans
  - o Pour 51% de femmes
  - o Et 31% de jeunes adultes âgés entre 15 et 24 ans

La répartition mondiale de ces nouvelles infections est détaillée dans la figure 4.



Figure 4 : Nombre estimé d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le VIH en 2021. Source : UNAIDS (9)

Les nombreux cas d'infections répertoriés ont mis en évidence plusieurs types de virus de l'Immunodéficience Humaine : VIH-1 et VIH-2. Ce sont des virus d'origine simienne (qui proviennent des singes) différente, ce qui explique leur classification séparée. Le VIH-1 est le résultat d'espèces croisées entre chimpanzés et gorilles provenant d'Afrique centrale occidentale, alors que le VIH-2 provient des mangabeys fuligineux (10).

Le VIH-1 étant la forme du virus majoritairement retrouvée dans le monde. En France elle est responsable de plus de 98% des infections. Nous retrouvons le VIH-1 divisé en plusieurs groupes : le groupe M pour « major », le groupe O pour « outlier » terme qui désigne une valeur aberrante (1% des infections au VIH), le groupe N pour « non-M et non-O » responsable d'une quinzaine d'infections répertoriées, ainsi que le groupe P (pour lequel sa diffusion est très faible, seulement deux cas sont répertoriés).

Le VIH-1 du groupe M représente la très grande majorité des infections découvertes à ce jour, il est lui-même scindé en de nombreux sous-types tant les formes du virus sont variées et diffèrent selon leur structure (on retrace une quarantaine de sous-types).

Le VIH-1 du groupe O est une forme de virus à diffusion limitée et serait proche du VIH-1 du groupe M mais avec une plus grande diversité génétique (11).

Le VIH-2 quant à lui aurait provoqué entre 1 et 2 millions d'infections, principalement dans les années 90 et concerne en grande partie les patients venant d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale (10).

Pour ce travail, nous allons parler quasi exclusivement de la forme majoritaire soit du VIH-1 du groupe M.

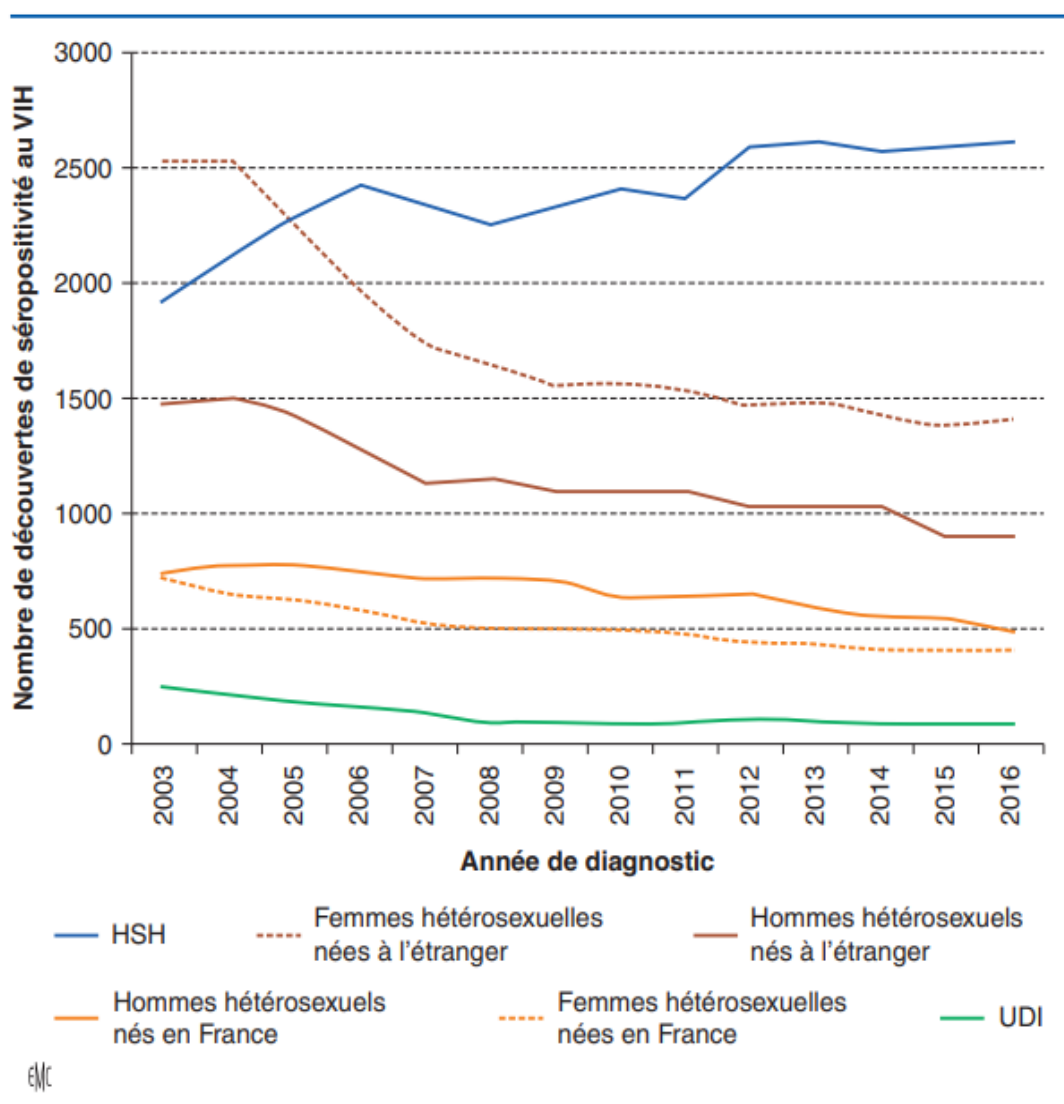


Figure 5 : Evolution du nombre de découvertes de séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en France par mode de contamination, sexe, lieu de naissance et année de diagnostic, 2003-2016. Source : Santé publique France.

Le graphique de la figure 5 nous permet de mieux visualiser le nombre de nouvelles contaminations et le statut des personnes nouvellement infectées :

On observe une nette diminution du nombre de contamination pour la plupart des catégories sur la période de 2003 à 2016, hormis une : les hommes homosexuels. Cette catégorie est la seule qui continue de progresser années après années et qui représente le taux le plus élevé de nouvelles contaminations en France (12).

### **Parmi les personnes vivant avec le VIH, le pourcentage connaissant leur statut sérologique, recevant un traitement et dont la charge virale est supprimée - 2020**

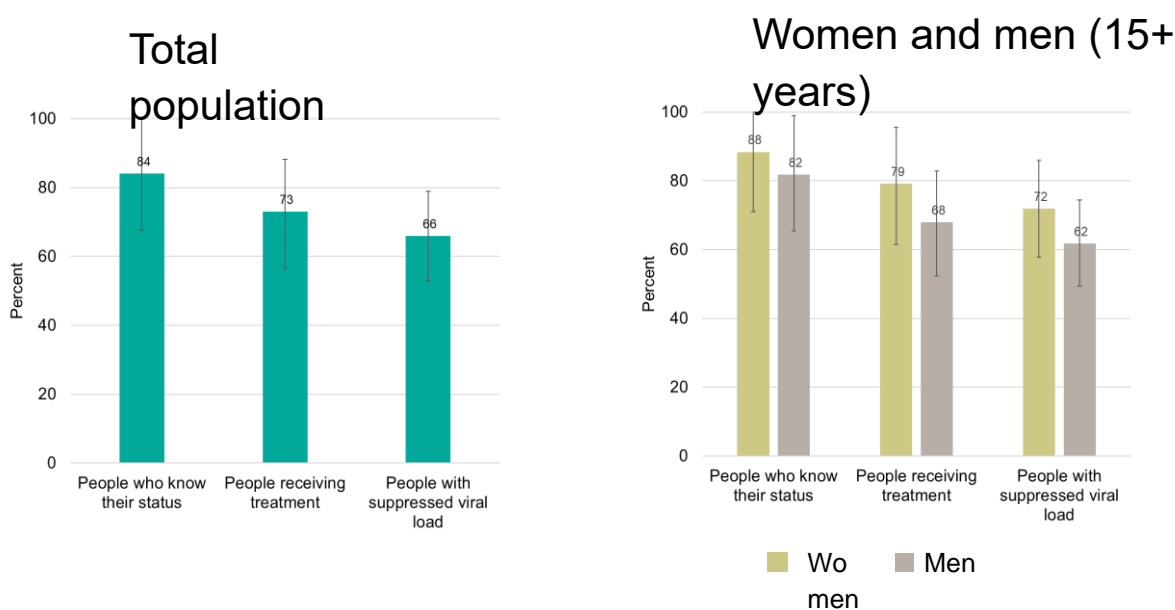


Figure 6 : Parmi les personnes vivant avec le VIH, le pourcentage connaissant leur statut sérologique, recevant un traitement et dont la charge virale est supprimée 2020. Source : UNAIDS 2021 epidemiological estimates.

Ces graphiques ci-dessus nous permettent de mieux observer cette efficacité des traitements lorsque les patients connaissent leur statut sérologique.

La généralisation de la disponibilité des traitements a permis une réduction des contaminations, mais certains pays continuent d'avoir beaucoup de difficultés à accéder aux traitements.

En termes d'accès aux soins et aux traitements :

- En décembre 2020, 27,5 millions de personnes soit 74% des cas répertoriés, avaient accès à un traitement antirétroviral.
- Le nombre de nouvelles infections a été réduit de 52% depuis le pic épidémique de 1997.

- Toujours en 2020 dans le monde, environ 600 000 personnes sont décédées de maladies liées au sida contre 1,9 million en 2004 et 1,3 million en 2010. Nous observons donc une baisse conséquente du nombre de décès liée à l'amélioration de l'accès aux soins et la disponibilité et l'efficacité des traitements disponibles. Le nombre de décès en 2020 étant toutefois toujours très important.
- Parmi ces personnes qui ont un accès aux traitements antirétroviraux, 90% ont aujourd'hui une charge virale indétectable (7).

Selon les chiffres de l'année 2019 publiés par le site Santé Publique France, nous pouvons ajouter d'autres informations intéressantes sur l'accès aux soins et le dépistage :

- 6200 personnes ont découvert leur séropositivité en France cette année-là pour 6,2 millions de dépistages VIH effectués
- Mais aussi 26% de ces personnes dont la découverte de leur séropositivité s'est faite à un stade avancé de l'infection, ce qui a pour conséquence un risque de maladies opportunistes bien plus important et surtout un accès et une réponse au traitement antirétroviral diminués. Car ces personnes n'ont pu bénéficier d'un traitement précoce.

Ces chiffres nous montrent que d'énormes avancées ont été réalisées depuis de nombreuses années, mais qu'il reste des progrès à faire en matière de dépistage et de prévention (13).

### **c. Symptômes**

Le principal effet d'une infection par le VIH, comme nous avons pu le voir auparavant est de diminuer progressivement les défenses immunitaires de l'individu atteint.

La survenue de symptômes va donc pouvoir être détaillée en trois phases spécifiques de l'évolution de la maladie :

- **La phase de primo-infection** : qui est le moment à partir duquel le premier contact infectieux avec le virus a lieu.

Cette phase va être caractérisée par quelques symptômes qui peuvent apparaître durant le premier mois et qui sont non spécifiques d'une contamination au VIH. Certains individus peuvent être asymptomatiques pendant cette phase.

Les symptômes aperçus à cette étape sont : une période de fièvre de plus de 38°C, des éruptions et plaques rouges sur le visage ou le corps, des maux de tête, douleurs abdominales et musculaires, courbatures, des diarrhées, vomissements, des ganglions lymphatiques gonflés et sensibles au toucher, une pharyngite.

Ce qui peut inciter l'individu à consulter et dans certains cas permettre une découverte rapide de l'infection et une prise en charge d'autant plus efficace. Notamment si le patient déclare avoir eu des rapports non protégés et que le médecin préconise des examens complémentaires.

Lors de cette première phase, nous observons une activation des défenses immunitaires de la personne atteinte, mais qui ne maîtrisent pas encore le développement et la multiplication du virus, ce qui rend l'individu très contaminant. Ses sécrétions sexuelles et son sang sont particulièrement fournis en particules virales (14).

- **La phase chronique de l'infection par le VIH** : cette deuxième étape de l'infection est caractérisée par un meilleur contrôle des défenses immunitaires de l'individu, ce qui se traduit par une période sans symptôme majeur spécifique souvent longue. De plusieurs années jusqu'à 10 – 15 ans parfois.

Elle est considérée comme la phase asymptomatique de l'infection, mais selon la quantité de charge virale et la qualité des défenses immunitaires de l'individu nous observons des symptômes et pathologies mineures.

Ces symptômes seront préférentiellement cutanéomuqueux avec apparition de dermatite séborrhéiques, prurit, verrues, mycoses buccales ou génitales récidivantes, zona. Mais aussi des manifestations plus générales comme des états fébriles, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhées chroniques.

Ces différentes infections vont apparaître et disparaître de manière spontanée et vont surtout être de plus en plus récidivantes en fonction de la capacité immunitaire du patient.

Lors de cette phase, la quantité de particules virales dans le sang et les sécrétions de l'individu est bien inférieure à la primo-infection, mais reste présente. La personne infectée est donc toujours à risque de contamination.

- **La phase SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) :** c'est donc la troisième et dernière étape d'une infection par le VIH et sa phase la plus critique.

Au fil des années et des sollicitations, les défenses immunitaires se font moins nombreuses et moins efficaces, ce qui permet à l'infection de dominer. En effet les défenses immunitaires sont au plus bas (un taux de Lymphocytes T CD4 inférieur à  $200/\text{mm}^3$ ) et la charge virale du virus est très élevée. Cette aggravation de l'immunodéficience va entraîner la survenue de maladies appelées « opportunistes » et qui sont bien plus préoccupantes que les infections décrites lors des deux phases précédentes.

On y retrouve des complications virales fréquentes telles qu'une infection à cytomégalovirus (CMV) notamment, ce virus qui va s'attaquer aux yeux et la rétine, provoquant des troubles allant jusqu'à la cécité. Le CMV peut aussi infecter le cerveau provoquant une encéphalite, ou les poumons avec un risque de développer une pneumonie.

C'est un virus surtout observé lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 100 unités par  $\text{mm}^3$  (15).

Puis en l'absence de traitement vont survenir rapidement d'autres infections bien plus importantes, comme parmi elles :

Des infections causées par des bactéries :

- Des pneumonies causées par le germe *Pneumocystis jirovecii* notamment
- Une tuberculose due au bacille de Koch (souche de *Mycobacterium tuberculosis*)

Des infections causées par des virus :

- Des infections dues au CMV
- Des herpès sévères (œsophagite, pneumonies, ulcérations péri-anales, méningites)

Des infections causées par des champignons :

- Des candidoses
- Des isosporidoses
- Des coccidioïdomycoses
- Des histoplasmoses
- Des cryptococcoses

Mais aussi des infections dues à des parasites comme la toxoplasmose qui attaquent préférentiellement le cerveau.

Des lymphomes (cancer au niveau des lymphocytes), des cancers cutanés comme le sarcome de Kaposi, des cancers du rectum ou du col de l'utérus, des troubles fonctionnels du cerveau (encéphalopathies provoquant des troubles du comportement), des pertes de poids et de masse musculaire importantes pouvant évoluer vers un amaigrissement extrême (cachexie) sont aussi à déplorer parmi les pathologies qualifiées d'opportunistes.

Leur fréquence de survenue dépend aussi du taux de lymphocytes T CD4 de l'individu, pour lequel nous retrouvons un risque important de développer des candidoses orales, tuberculose, maladie de Kaposi ou lymphomes pour des taux compris entre 500/mm<sup>3</sup> et 200/mm<sup>3</sup>. Pour des taux entre 200/mm<sup>3</sup> et 100/mm<sup>3</sup>, un risque supplémentaire d'infections comme des candidoses œsophagiennes, des pneumocystoses, des toxoplasmoses cérébrales sera observé. Et enfin pour des taux inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>, nous retrouvons le risque d'infections à CMV, des cryptococcoses neuroméningées, des infections à mycobactéries atypiques ou des leuco-encéphalopathies multifocales progressives (15).

Ces survenues potentielles de pathologies opportunistes sont souvent retrouvées dans des situations où aucun traitement n'est entrepris appelées patients naïfs de traitement. Aujourd'hui, avec l'avancée scientifique des traitements disponibles, l'apparition de maladies opportunistes se fait plus rare dans les pays développés, donc ces infections se



font moins virulentes. Pour les pays en voie de développement, l'accès aux soins est plus difficile et ces infections restent préoccupantes.

Il faut aussi noter que lorsque qu'un patient passe au stade SIDA de sa maladie, qui fera suite à l'apparition d'une pathologie opportuniste grave, il restera définitivement au stade SIDA. Ce sera le cas même si par la suite, son taux de lymphocytes T CD4 réaugmente et sa charge virale est diminuée grâce aux traitements. Ce passage irréversible est expliqué par l'altération définitive des fonctions immunitaires de ces cellules (15).

Voici ci-dessous, le graphique représentant l'évolution d'une infection par le VIH avec les différentes phases lorsque la personne infectée est non traitée, ainsi que l'impact d'un traitement efficace sur l'évolution de la maladie.

Nous observons lors de la primo-infection une forte hausse de la charge virale qui va par la suite être contrôlée par les défenses immunitaires (dont parmi elles les lymphocytes T CD4+).

Sans traitement, le virus se multiplie et va continuellement mettre le corps en alerte, ce qui entraîne un épuisement progressif du stock de lymphocytes T CD4+. Cette diminution du stock de défenses immunitaires et l'apparition d'infections et donc de maladies opportunistes va provoquer le passage de la maladie au stade SIDA.

Avec un traitement adapté et efficace, la multiplication du virus va être annihilée et la charge virale va donc diminuer. Une diminution de la charge virale qui va permettre la remontée du stock de lymphocytes (soit un taux supérieur à 500 LT CD4+/mm<sup>3</sup>) et ainsi de restaurer l'immunité du patient. Il faut souligner que le taux de lymphocytes T CD4+ ne sera jamais aussi haut qu'avant la survenue de l'infection par le VIH.

Nous pouvons spécifier qu'un traitement entrepris suffisamment tôt lors d'une l'infection, permettra de diminuer la charge virale jusqu'à devenir indétectable (soit sous les 50 copies/ml).

En général, une charge virale inférieure à 50 copies/mL est obtenue dans les 3 à 6 mois suivant l'instauration du traitement (16).

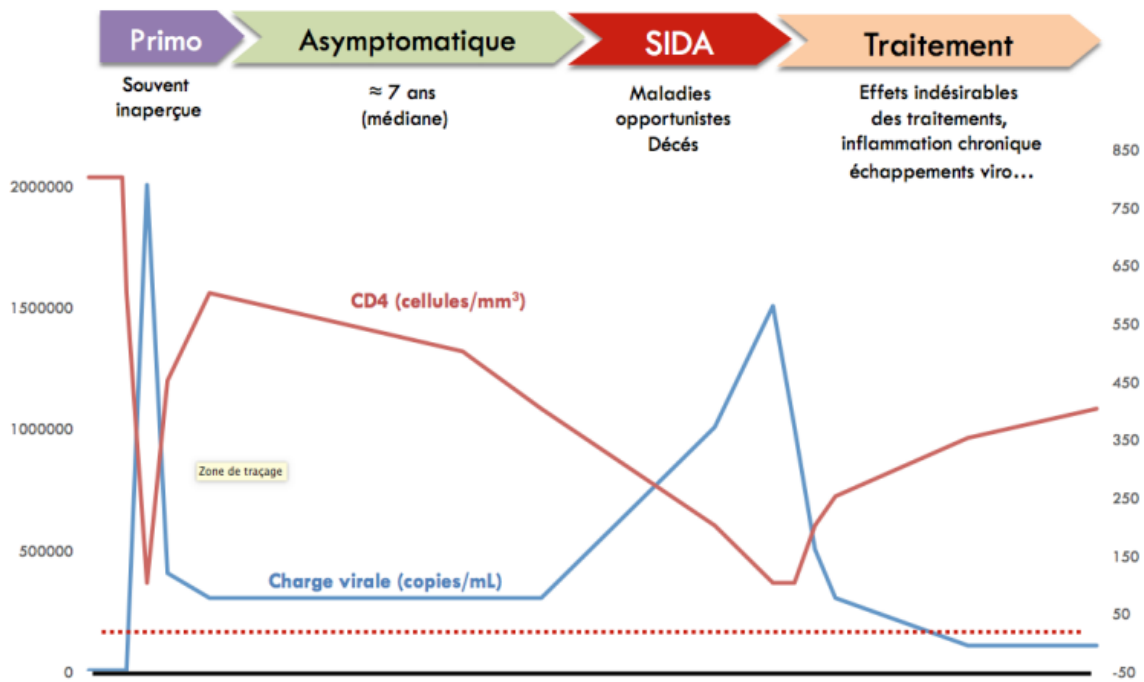


Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH et impact des traitements antirétroviraux. Source : Dr Benoit Visseaux (17)

#### d. Les traitements antirétroviraux et leurs caractéristiques

Pour qu'un produit soit appelé un médicament il doit répondre à la définition suivant : selon l'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP), est considéré comme un médicament toute « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (18).

À la suite de longues années de recherche et de développement, les laboratoires vont vouloir obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation ne sera acceptée que lorsque le principe actif aura prouvé son efficacité et présentera une balance bénéfices-risques positive. C'est-à-dire que ses bénéfices estimés seront bien supérieurs à ses risques encourus et subis.

Cette définition appliquée à cette étude, l'efficacité des antirétroviraux sur la réduction de la charge virale et par conséquent la hausse du nombre de lymphocytes T CD4 doit être nettement supérieurs aux risques associés sur les différents organes et effets indésirables. A ce jour, avec les améliorations importantes sur la toxicité des médicaments et au vu des sérieuses complications observées chez les patients non traités par antirétroviraux comme vu auparavant, la stratégie médicamenteuse est recommandée chez tous les patients.

## **i. Historique**

Au cours des **années 1980-1990**, nous avons pu observer l'apparition de la première classe thérapeutique : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Les premiers traitements étant sous forme de monothérapies, donc une seule molécule. La première molécule commercialisée à avoir une action sur le VIH étant la Zidovudine (AZT). Fabriquée et sortie en 1986, elle obtient son AMM en 1987.

Par la suite, **l'année 1995** est synonyme de commercialisation de deux nouvelles classes médicamenteuses : les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de protéase (IP).

L'ajout de ces deux familles de molécules marque une avancée dans la stratégie de prise en charge du VIH avec la possibilité dorénavant d'associer à la première famille de molécules les INTI, une famille de molécules différente afin d'obtenir un traitement plus fort et donc plus efficace.

Une nouvelle stratégie de traitements est rapidement obtenue avec l'association de 3 molécules : 2 INTI + 1 INNTI ou alors de 2 INTI + 1 IP.

C'est donc la naissance des trithérapies antirétrovirales (16).

Nouvelle avancée en **l'année 2000** avec les premières combinaisons de traitements qui vont associer deux molécules dans un seul et même comprimé.

Cette prouesse va permettre un confort au patient non négligeable lui permettant de diminuer son nombre de comprimés à prendre par jour (matin et/ou soir).

En effet, certaines associations nécessitaient au patient à prendre jusqu'à 9 comprimés par jour ! (3 matin – 3 midi – 3 soir)

C'est **en 2004** que le nombre de familles médicamenteuses s'élargit avec l'apparition des inhibiteurs de fusion (IF) et la commercialisation du Fuzeon® (Enfuvirtide), permettant de nouvelles stratégies de traitement.

Quelques années plus tard, **en 2008**, sont sorties officiellement deux nouvelles classes médicamenteuses contre le VIH : les inhibiteurs d'intégrase (INI) et les inhibiteurs du récepteur CCR5.

L'objectif de traitement reste la trithérapie mais le nombre de combinaisons possibles s'agrandit et affine les stratégies selon les situations.

**L'année 2009** marque l'apparition de la première association de trois molécules antirétrovirales dans un même comprimé : Atripla®, étant composé des molécules Ténofovir disoproxil fumarate, Emtricitabine et Efavirenz (16).

Un an plus tard, **en 2010**, les premiers antirétroviraux génériques ont fait leur apparition. Plusieurs molécules étant dans ce cas de figure.

Un médicament générique étant, selon la définition officielle un médicament « *fabriqué à partir de la même molécule qu'un médicament déjà autorisé, dit médicament de référence et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et il a démontré sa bioéquivalence (il se comporte de la même façon dans l'organisme). Il a donc la même efficacité thérapeutique que la spécialité de référence, alors que son coût est moindre* » (18). Les médicaments génériques apportent donc, pour une même efficacité, une réduction du prix des produits.

Ces médicaments antirétroviraux sont des traitements efficaces mais qui ont un mode d'action très précis sur les cellules, cette précision et finesse d'action requiert un coût de production et de fabrication très élevé, de l'ordre de centaines voire de milliers d'euros pour une boîte pour 30 jours de traitement.

Au cours de **l'année 2018**, nous observons l'apparition d'une bithérapie de maintien : Juluca® composée d'un INNTI et d'un INI est la première bithérapie ayant obtenue l'autorisation de mise sur le marché pour les patients avec une charge virale contrôlée.

Les recherches sur l'amélioration de ces traitements ne cessent de continuer et c'est **en 2019** que l'agence européenne du médicament (EMA) valide pour les patients présentant des formes de multirésistances du virus aux autres traitements, l'Ibalizumab (TROGARZO®) : un anticorps monoclonal et non plus un antirétroviral, qui a pour but de bloquer le récepteur cellulaire CD4 qui est utilisé par le virus pour pénétrer dans les différentes cellules du corps (16).

## **ii. Les différentes classes thérapeutiques**

Les traitements antirétroviraux développés au fur et à mesure des recherches et des avancées médicales, sont regroupés actuellement en six familles ou classes thérapeutiques.

Pour chacune de ces familles de médicaments, une étape du cycle de multiplication du virus va être visée afin de la bloquer. Nous retrouvons donc des molécules qui vont permettre d'annihiler soit l'entrée du virus dans la cellule, soit l'action d'une des enzymes utilisées par le virus pour se développer et se multiplier. Pour les médicaments utilisant cette dernière option, le nom de leur classe reprendra le nom de l'enzyme bloquée.

Les six classes médicamenteuses sont :

- Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse : **INTI**
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : **INNTI**
- Les inhibiteurs d'intégrase : **INI**
- Les inhibiteurs de protéase : **IP**
- Les inhibiteurs du corécepteur CCR5
- Les inhibiteurs de fusion : **IF**

En majorité, toutes les molécules composant ces classes thérapeutiques vont être efficace contre les deux types de VIH : VIH-1 et VIH-2. L'unique famille de molécule inactive contre le VIH-2 est les INNTI.

### ii1. Mode d'action et présentation des classes thérapeutiques

Reprenons pour cette partie, l'ordre dans lequel le virus se déplace dans la cellule lors de sa multiplication pour détailler les classes thérapeutiques. Voici un rappel de ces étapes avec la figure 12.

Pour chaque classe thérapeutique seront détaillées les molécules qui les composent. La formule chimique des molécules chefs de file de chaque classe sera aussi ajoutée pour illustrer leur structure.

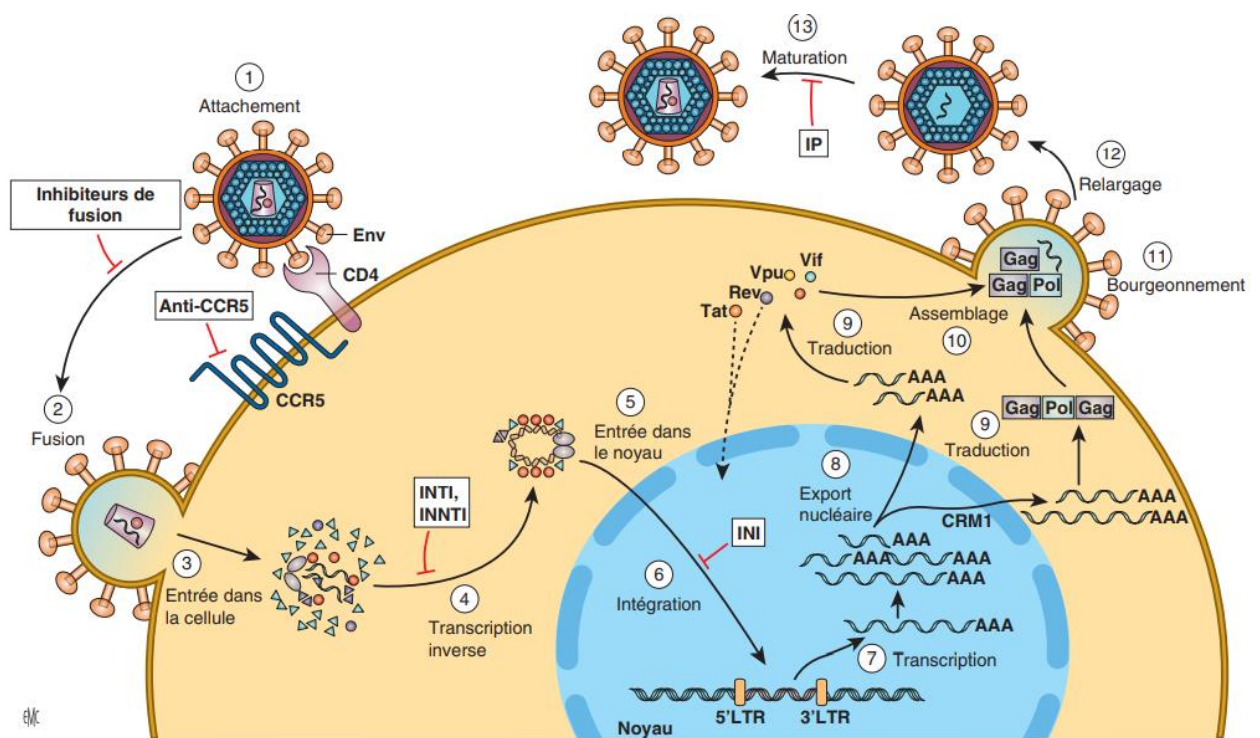


Figure 8 : Cycle de réplication du virus et cibles thérapeutiques. Source : R. Palich – A.-G. Marcelin 2020 (19)

### ii1a. Les inhibiteurs du corécepteur CCR5

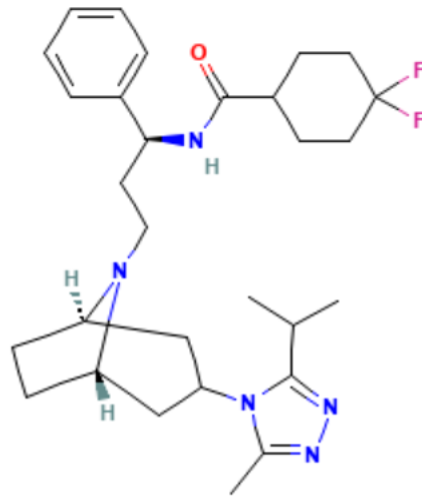


Figure 9 : Formule chimique détaillée du maraviroc (MVC) (20)

Cette famille d'antirétroviraux est la toute dernière classe médicamenteuse arrivée sur le marché. Sa parution a eu lieu en 2007 pour venir élargir les possibilités de traitements pour les patients. Elle fait partie des molécules qui sont des inhibiteurs d'entrée (IE).

Durant cette période, cinq classes médicamenteuses étaient alors sur le marché, mais nous faisons face à plusieurs problèmes. Premièrement l'apparition continue des résistances et des mutations du virus à la suite d'une mauvaise observance des patients pour les traitements instaurés.

Relevons comme deuxième limite la toxicité des traitements présents sur le marché qui devenait de plus en plus fréquente. Une toxicité notamment métabolique et lipodystrophique.

#### Mode d'action

Comme détaillé précédemment et illustré avec la figure 13, pour se fixer à la cellule, le virus se lie au récepteur de cellule CD4. Pour accroître cette fixation il s'associe aussi à deux types de corécepteurs protéiques retrouvés sur cette même cellule : le CCR5 et le CXCR4.

Selon le type de VIH (différentes formes de virus existantes, faisant suite à différentes mutations), nous observons un tropisme du virus vers le corécepteur CCR5, le corécepteur CXCR4 ou parfois les deux corécepteurs.

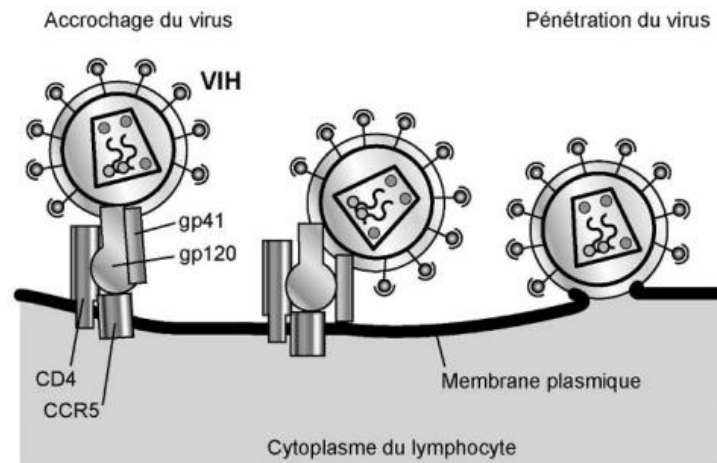


Figure 10 : Fixation du VIH sur la cellule hôte via le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5. Source : X. de la Tribonnière

Avant l'introduction d'un traitement inhibiteur du corécepteur CCR5, il faut s'assurer que le virus ait un tropisme pour ce corécepteur, le tropisme est lié au pouvoir infectieux du virus. Pour cela il faut réaliser un test de tropisme : sur un échantillon sanguin du patient l'objectif est de faire une étude phénotypique (qui détermine la capacité du virus à infecter soit les cellules exprimant le corécepteur CCR5, soit le corécepteur CXCR4) ou une étude génotypique (qui elle fonctionne avec un séquençage de l'ARN viral puis un algorithme défini le probable phénotype) (21).

Ainsi ces différents tests de tropisme ont permis de montrer qu'une majorité des virus étudiés étaient associés au corécepteur CCR5 lors d'une primo-infection. Les données observées sont de 85% chez les patients récemment infectés, 75% chez les patients n'ayant pas commencé de traitement antirétroviral et entre 50 et 65% chez les patients déjà traités par d'autres antirétroviraux (22).

Les inhibiteurs du corécepteur CCR5 sont des molécules de petites tailles qui vont venir s'attacher à la partie transmembranaire du corécepteur CCR5. Cette association va entraîner un changement de la partie extracellulaire du corécepteur, par conséquent la



glycoprotéine 120 (gp 120) ne va pas pouvoir s'y attacher et le virus ne pourra pas pénétrer cette cellule.

A ce jour, trois molécules sont allées jusqu'au stade des essais cliniques mais une seule a réussi à obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en ayant prouvé son efficacité. Des deux autres molécules, la première a vu ses essais se stopper pour une toxicité hépatique trop importante, la deuxième voit ses essais poursuivis à dose plus élevée pour augmenter son efficacité.

La molécule présente sur le marché actuellement est :

- **Maraviroc (MVC) (Celsentri®)**

Il possède une forte activité antivirale contre les souches du VIH ayant une préférence pour le corécepteur CCR5. Pour avoir un moyen de comparaison avec les autres familles, sa puissance virologique est de 1,8 log<sub>10</sub> copies/mL.

C'est une molécule essentielle dans la prise en charge médicamenteuse, mais qui reste récente. Sa prescription doit être contrôlée afin d'éviter toute intolérance à long terme (notamment hépatique ou sur la survenue de cancers) ainsi que la potentielle survenue d'infection dues à l'inhibition du corécepteur (22).

La puissance virologique d'une molécule est définie comme la capacité à diminuer la charge virale plasmatique d'un patient qui est naïf de traitement. Elle sera mesurée en log<sub>10</sub> copie / mL durant les 7 à 15 jours suivants le début de traitement par la molécule seule. C'est une donnée qui est récoltée lors de chaque phase de développement d'un antirétroviral (19).

## ii1b. Les inhibiteurs de fusion

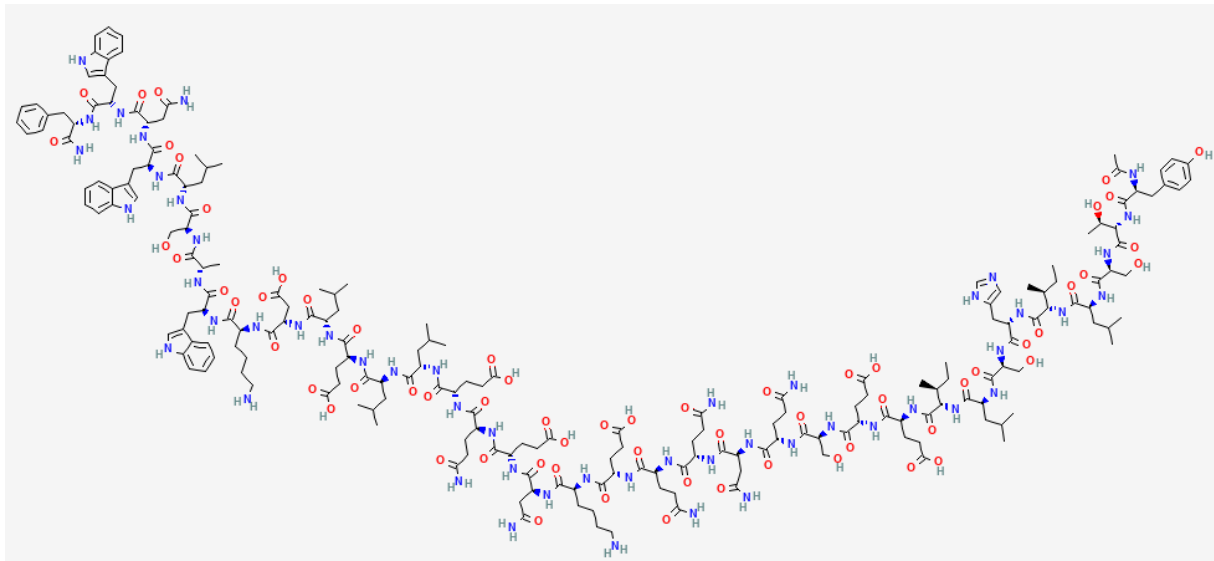


Figure 11 : Formule chimique détaillée de l'enfuvirtide (T20) (23)

C'est en 2004 qu'est apparue cette nouvelle option après obtention de mise sur le marché.

Comme ce fut le cas pour la famille des inhibiteurs du corécepteur CCR5, les inhibiteurs de fusion ne sont pas des molécules qui sont utilisées en première intention lors d'une primo-infection. D'autres classes thérapeutiques leurs sont privilégiées en raison du grand nombre de spécialités disponibles, du recul sur celles-ci, ainsi que de leur efficacité. C'est aussi une classe thérapeutique faisant partie des inhibiteurs d'entrée.

Les inhibiteurs de fusion, tout comme les inhibiteurs du corécepteur CCR5 permettent cependant un large choix de stratégies thérapeutiques et sont plutôt utilisés lors d'apparition de multirésistances aux traitements. Ces multirésistances et mutations du virus qui entachent l'efficacité des autres familles de molécules plus communes n'ont pas d'impact sur la sensibilité de ces deux classes thérapeutiques.

Un avantage qui peut les différencier des autres inhibiteurs d'entrée est le peu d'interactions médicamenteuses retrouvées lors de leur utilisation (19).

## Mode d'action

Comme leur nom l'indique, les inhibiteurs de fusion vont bloquer la fusion de la membrane du virus avec la membrane de la cellule, empêchant ainsi la pénétration de l'ARN viral à l'intérieur de la cellule.

Cette inhibition de fusion est permise grâce à la fixation compétitive de la molécule à la glycoprotéine d'enveloppe gp 41 de la cellule.

La molécule actuellement sur le marché est :

- **Enfuvirtide (T20) (Fuzeon®)**

Sa puissance virologique est très importante et permet une forte réduction de la charge virale, elle est estimée à 2 log<sub>10</sub> copies/mL.

Cependant son mode de prise reste contraignant au quotidien avec une injection sous cutanée. Sa demi-vie est de 3,8 h ce qui nécessite deux injections SC par jour.

Tous les inhibiteurs d'entrée agissent donc en dehors de la cellule et n'ont pas besoin d'y entrer pour agir (19).

### *ii1c. Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)*

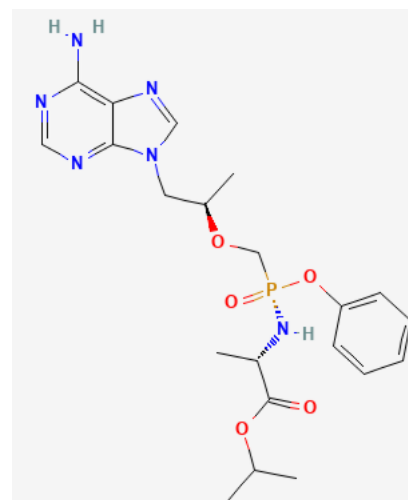
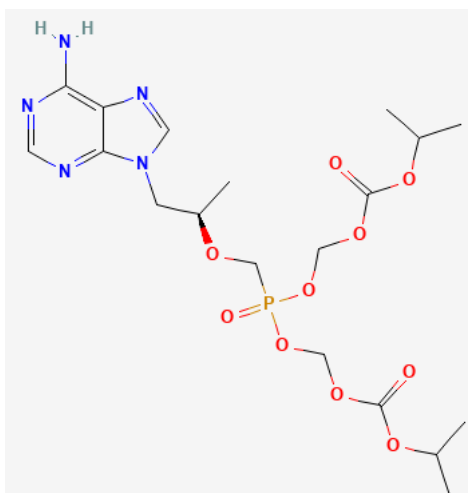


Figure 12 : Formule chimique détaillée du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) à gauche et du ténofovir alafénamide (TAF) à droite (24,25)

C'est la classe thérapeutique la plus ancienne et la première famille de molécules ayant montré une efficacité pour une action antirétrovirale. Comme vu précédemment, la Zidovudine marque son entrée en 1986.

La mesure de la charge virale n'étant pas encore disponible à cette époque, l'efficacité des traitements était évaluée à leur limitation de progression vers le stade SIDA. Dès l'apparition de nouveaux critères d'efficacité, les spécialistes se sont vite rendu compte de son manque d'efficacité en monothérapie et les premières bithérapies et trithérapies ont suivies. Son efficacité transitoire est expliquée par la survenue rapide de mutation et de résistance au traitement.

La révolution thérapeutique avec les associations de molécules a permis d'arrêter l'utilisation de certaines molécules efficaces mais trop toxiques pour le corps et les cellules.

Aujourd'hui encore, les INTI sont la base de toute stratégie thérapeutique pour toute primo-infection ou changement de traitement. Quasiment toutes les trithérapies contiennent deux INTI.

Ce sont des molécules qui présentent l'avantage d'être de faible masse molaire, ce qui permet de pouvoir les compacter et mettre plusieurs molécules dans un seul et même comprimé.

Les INTI sont actifs contre les deux types de VIH : VIH-1 et VIH-2 et ont une puissance virologique qui varie entre 0,5 et 1,5  $\log_{10}$  copies/mL, ce qui reste inférieur aux inhibiteurs d'entrée en monothérapie (19).

### Mode d'action

L'objectif est de bloquer la transcriptase inverse, cette dernière est une enzyme présente dans la cellule permettant le passage d'un ARN viral à un ADN viral complémentaire qui pourra ensuite être intégré au génome de la cellule qui a été infectée par le virus. Les INTI sont assimilés à des nucléosides naturels.

Les nucléosides sont des molécules synthétisées de deux manières : par le foie, et apportés par l'alimentation. Leur rôle est biochimique dans le métabolisme et ils permettent d'agir sur les transferts et la production d'énergie dans les cellules.

Les nucléotides sont des nucléosides qui ont subis une phosphorylation par des enzymes spécifiques (les kinases) par la liaison d'un groupe phosphate. Ils sont un élément central de la constitution des acides nucléiques comme l'ADN ou l'ARN. Ils peuvent aussi être sous forme de cofacteurs ou coenzymes de certaines réactions biochimiques et vont participer à la signalisation cellulaire (19).

Les INTI vont agir en compétition avec les nucléosides naturels qui sont présents dans la cellule et vont provoquer une fin de développement de la chaîne d'ADN avec le génome du virus. Ce qui va empêcher le passage aux autres étapes du cycle de réplication du virus. Ils sont nommés des « terminateurs de chaîne ».

Parmi les molécules, nous retrouvons :

- **Zidovudine (AZT) (Retrovir®)**

Cette molécule est encore présente sur le marché mais est nettement moins utilisée. Elle présente une toxicité importante au niveau hématologique et mitochondrial. Ainsi d'autres molécules bien mieux tolérées sont présentes sur le marché.

- **Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) (Viread®) et Ténofovir alafénamide (TAF)**

Ce sont les deux seuls inhibiteurs nucléotidiques sur le marché.

Le TDF étant la molécule la plus prescrite et la plus utilisée dans les différentes stratégies de soin, grâce à sa bonne tolérance et sa puissance virologique. Elle va être choisie aussi bien dans le cadre de prévention que pour un premier traitement en association chez un patient naïf de traitement notamment.

Le TAF apparu en 2016, est une prodrogue soit un dérivé du TDF. Il est à ce jour utilisé uniquement en association à dose fixe et n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché, le TAF n'ayant pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au TDF selon la HAS.

Cette molécule est intéressante car elle a la capacité de se concentrer uniquement à l'intérieur des cellules et se diffuse moins dans le plasma sanguin, ce qui augmente son

efficacité, mais surtout ce qui permet de limiter la toxicité. Le TDF étant souvent à risque de toxicité, notamment rénale et osseuse. Le TAF devrait progressivement remplacer le TDF dans les différentes bi et trithérapies.

- **Abacavir (ABC) (Ziagen®)**

La forte utilisation du TDF ou du TAF dans les différentes formes combinées de traitement rend l'Abacavir de moins en moins utilisée. C'est aussi une molécule qui peut provoquer de rares mais graves hypersensibilités.

Elle reste cependant une solution très efficace, notamment lorsque la charge virale est inférieure à 100 000 copies/mL. C'est la molécule recommandée en première intention. Sa demi-vie est de 21 h ce qui permet une seule prise quotidienne.

- **Lamivudine (3TC) (Epivir®) et Emtricitabine (FTC) (Emtriva®)**

Ce sont des molécules très proches sur leurs activités antirétrovirales. Elles vont avoir une action sur le VIH et sur le virus de l'hépatite B (VHB), ces deux virus fréquemment retrouvés lors de co-infections.

Ces molécules sont plutôt bien tolérées et entraînent peu d'incompatibilité médicamenteuses, ce sont donc des molécules très fréquemment retrouvées dans les différentes stratégies de soin. Leur demi-vie est entre 10 h et 15 h pour le 3TC et de 39 h pour le FTC, ce qui favorise une prise unique quotidienne (19).

### ii1d. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

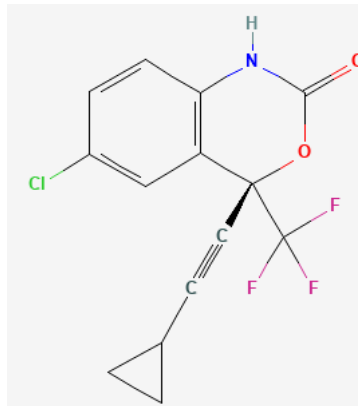


Figure 13 : Formule chimique détaillée de l'efavirenz (EFV) (26)

Les INNTI sont une classe médicamenteuse ancienne permettant une action sur l'enzyme responsable de la transformation du brin d'ARN viral en ADN viral.

La première molécule obtient l'AMM en 1996 avec la névirapine et les améliorations se succèdent avec la dernière AMM obtenue en 2019 pour la molécule Doravirine.

Ce sont des molécules fréquemment utilisées dans les différentes stratégies thérapeutiques lors de patients primo-infectés ou résistants à certains traitements.

Les INNTI sont cependant inefficaces sur le VIH-2 et le VIH-1 de type O. Leur puissance virologique est de l'ordre de  $1 \log_{10}$  à  $1,5 \log_{10}$  copies/mL variant selon les molécules (19).

Métabolisées par le foie, les molécules de cette famille peuvent entraîner de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur métabolisation est réalisée par des enzymes spécifiques du cytochrome P450 comme particulièrement le CYP3A4, la conséquence est la diminution de l'efficacité des médicaments qui utilisent le même principe de métabolisation par une diminution de leur concentration plasmatique.

Ils sont appelés des inducteurs enzymatiques.

#### Mode d'action

Comme pour les INTI, les INNTI vont agir au niveau de la transcriptase inverse transformant le brin d'ARN viral en double brin d'ADN viral. Cependant cette inhibition se fera par un mécanisme non compétitif par des molécules qui vont se fixer sur une poche

hydrophobe proche du site où l'enzyme agit. Cette liaison entre la molécule et le site de l'enzyme va provoquer une perte de flexibilité de l'enzyme, ce qui va empêcher la transcriptase inverse de synthétiser l'ADN proviral (19).

Parmi ces molécules :

- **Névirapine (NVP) (Viramune®)**

C'est la première molécule des INNTI utilisée. Obtenant son AMM en 1996 elle est utilisée en association avec au moins deux autres molécules chez le patient naïf de traitement ou prétraité. Actuellement beaucoup moins utilisée, d'autres INNTI lui sont préférés. Cette utilisation nettement diminuée due à sa toxicité, elle provoquait des effets indésirables hépatiques et cutanés importants, mais aussi à cause de son mode de prescription particulier. Elle nécessite une surveillance rapprochée avec une introduction par une dose diminuée de moitié les 14 premiers jours pour éviter les éruptions cutanées puis une augmentation progressive.

- **Efavirenz (EFV) (Sustiva®)**

Pendant une quinzaine d'années, cette molécule faisait partie de la trithérapie en première ligne de traitement en association avec deux autres molécules. C'est moins le cas actuellement avec les nombreuses avancées médicamenteuses et ses effets indésirables contraignants (troubles du sommeil, anxiété, dépression, etc). Elle possède tout de même de nombreux avantages qui lui permet de rester dans la stratégie thérapeutique avec notamment une utilisation possible chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse.

C'est aussi la première molécule intégrée dans un seul comprimé, associée aux deux autres INTI complémentaires permettant de simplifier les prises et le confort de vie des patients.



- **Rilpivirine (RPV) (Edurant®)**

Très souvent comparée à l'Efavirenz, la Rilpivirine est une molécule utilisée uniquement en association dans une trithérapie et son utilisation reste restreinte à des situations de soins bien précises. Elle ne présente pas d'avancée pharmacologique par rapport à l'Efavirenz et ne va être introduite que lorsque que cette dernière est en échec de traitement ou non appropriée (charge virale < 100 000 copies/mL, intolérance à l'Efavirenz ou antécédents neuropsychiatriques chez le patient).

La Rilpivirine est mieux tolérée mais entraîne un risque plus élevé de résistance au traitement.

- **Etravirine (ETR) (Intelence®)**

Cet antirétroviral est particulièrement utilisé lorsqu'une résistance aux autres INNTI a été observée et diagnostiquée. En effet, elle reste active en présence de résistance à l'Efavirenz ou la Rilpivirine ainsi que lors de résistance croisée entre ces deux molécules. Il n'est donc jamais instauré chez les patients non traités.

En association avec un inhibiteur de protéase boosté, nous retrouvons l'Etravirine en alternative thérapeutique chez les enfants de 2 à 6 ans.

- **Doravirine (DOR) (Pifeltro®)**

C'est une des dernières molécules arrivées sur le marché. Elle est retrouvée sous deux présentations différentes, seule ou en association. Elle est recommandée en traitement chez les personnes nécessitant une association avec un INNTI et présentant une intolérance à la Rilpivirine. Sa prescription nécessite une charge virale faible (< 100 000 copies/mL) et est toujours associée à deux autres molécules antirétrovirales (19).

### ii1e. Les inhibiteurs d'intégrase (INI)

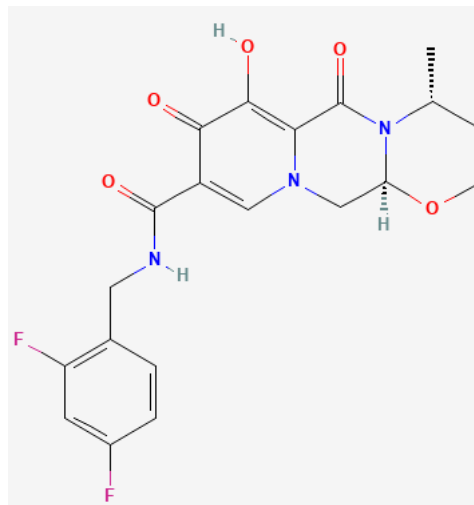


Figure 14 : Formule chimique détaillée du dolutégravir (DTG) (27)

Parmi les classes thérapeutiques fréquemment utilisées dans les stratégies de traitement, les INI sont devenus une alternative de choix aux trithérapies existantes. C'est une des familles thérapeutiques les plus récentes avec sa première mise sur le marché en 2005.

Présentant une excellente tolérance clinique et métabolique ainsi qu'une puissance virologique importante, les INI sont devenus des molécules fréquemment utilisées.

Ce sont donc des molécules puissantes, un impact virologique provoque une baisse de l'ordre de  $2 \log_{10}$  copies/mL en l'espace de deux à quatre semaines, ce qui est un avantage majeur lorsque la situation nécessite une baisse rapide de la charge virale. La prévention de la transmission foëto-maternelle, la découverte tardive d'une séropositivité pendant la grossesse font partie des situations où une rapide suppression virologique est recommandée.

On estime à 90% le nombre de patients présentant une charge virale indétectable pour 24 semaines de traitement avec deux INTI et un INI.

L'action des INI s'étend sur le VIH-1 et le VIH-2 (19).

En raison de leur barrière génétique assez faible, ce sont des molécules qui ne seront pas utilisées seules, mais toujours associées à des molécules antirétrovirales plus actives.

La barrière génétique est décrite par la faculté des molécules à cibler les virus résistants à cette molécule lors d'une multiplication non contrôlée du virus. En d'autres termes, une

barrière génétique faible entraîne une apparition rapide de mutation et de résistance au traitement.

### Mode d'action

Comme le nom l'indique, ce sont des molécules qui vont empêcher l'action de l'enzyme intégrase qui provoque l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Bloquer le mécanisme de cette enzyme dans le processus d'intégration du virus permet la dégradation de l'ADN viral et va donc empêcher une infection d'autres cellules par le virus et donc la multiplication virale (19).

On peut recenser dans cette classe médicamenteuse les molécules suivantes :

- **Raltégravir (RAL) (Isentress®)**

Principale molécule utilisée de cette classe thérapeutique avant l'apparition du Dolutégravir, le Raltégravir est utilisé toujours en association avec des INTI chez les patients présentant une charge virale détectable et élevée. Elle est à utiliser avec précaution chez les patients avec une insuffisance hépatique du fait de sa toxicité dans certains cas. Mais le RAL reste un antiviral bien toléré avec moins de 2% de risque de développer des effets indésirables.

Avec sa forte action virologique et sa bonne tolérance à moyen terme, sa prescription augmente depuis plusieurs années.

- **Dolutégravir (DTG) (Tivicay®)**

Apparue en 2015 sur le marché, cette molécule s'est imposée comme le traitement de référence lorsqu'une stratégie thérapeutique nécessitait un INI. En effet, en plus de sa bonne tolérance et son efficacité sur la réduction rapide de la charge virale, le Dolutégravir est une molécule qui nécessite qu'une seule prise par jour sans avoir de contrainte alimentaire associée, ce qui améliore le confort du patient.

Les améliorations apportées à cette molécule permettent aussi d'avoir une meilleure barrière génétique, ce qui faisait défaut aux autres entités de cette famille.

Le Dolutégravir possède une AMM en association dans le traitement du VIH-1 chez les enfants de 6 ans et plus, plus particulièrement en première et deuxième intention chez les enfants entre 6 et 12 ans.

- **Elvitégravir (EVG) et Bictégravir (BIC)**

Ce sont deux molécules commercialisées uniquement en association avec d'autres classes médicamenteuses.

L'Elvitégravir est commercialisé sous le nom de **GENVOYA®** en association avec l'Emtricitabine, le Cobicistat et le Ténofovir alafénamide.

Le **Cobicistat** agit ici comme un « booster » ce qui permet de potentialiser l'effet de l'Elvitégravir en augmentant sa biodisponibilité et permet de diminuer le nombre de prises en augmentant la demi-vie d'élimination de la molécule.

L'EVG est depuis quelques années moins utilisé en raison de molécules avec une meilleure barrière génétique, n'ayant pas besoin d'être boosté et à moindre coût.

Le Bictégravir est quant à lui présent sous le nom de **BIKTARVY®**, associé à l'Emtricitabine, et le Ténofovir alafénamide (19).

### *ii1f. Les inhibiteurs de protéase (IP)*

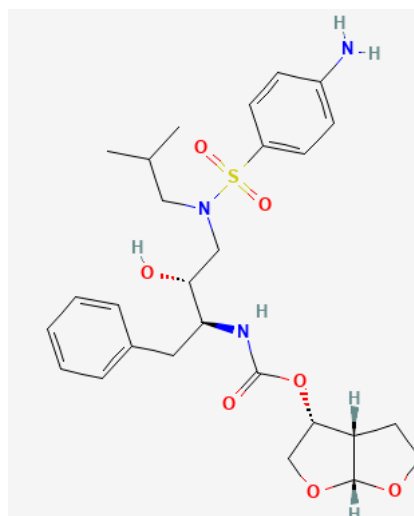


Figure 15 : Formule chimique détaillée du darunavir (DRV) (28)

C'est en 1996 qu'apparaît cette nouvelle classe thérapeutique apportant de nombreuses nouvelles options de traitement avec l'entrée dans les multithérapies d'antirétroviraux, et en corrélation, avec une diminution franche de la morbidité et mortalité due au VIH.

Ce sont de puissants antirétroviraux qui résistent de manière importante sur les virus, notamment efficaces sur des virus résistants à d'autres antirétroviraux.

Les produits de cette classe sont utilisés forcément en association et présentent une variabilité interindividuelle conséquente en rapport avec leur pharmacocinétique.

Leur utilisation nécessite l'association à un « booster » que peut être le Ritonavir ou le Cobicistat afin d'inhiber le cytochrome P450 et ainsi d'augmenter leur biodisponibilité dans l'organisme (réduire le nombre de prises et augmenter la demi-vie du médicament). Ces « boosters » (ou potentialisateurs pharmacologique) possèdent une action inhibitrice sur la glycoprotéine P (P-gp) intestinale (dont le cytochrome P450 appartient) qui permet la régulation des distributions des médicaments dans les différents organes et son absorption intestinale sera donc plus élevée, son effet plus long et ses effets indésirables et interactions le seront donc aussi (19).

Ce sont donc des traitements lourds, présentant plusieurs contraintes :

- Des contraintes horaires et alimentaires
- Une contrainte galénique, les IP ont une faible biodisponibilité ce qui oblige la conception de comprimés volumineux ainsi qu'un nombre de prises important
- Des effets indésirables notables, surtout au niveau digestif, cutané, hématologique
- Un suivi régulier des constantes biologiques
- Des nombreuses interactions médicamenteuses, pour la plupart des molécules, ce sont des inhibiteurs enzymatiques donc qui diminuent la disponibilité des médicaments utilisant cette voie

Cependant, en comparaison avec d'autres antirétroviraux, les IP ont l'avantage d'avoir une barrière génétique élevée avec peu de résistances et de mutations.

Ils sont efficaces sur les VIH-1 et VIH-2 et leur puissance virologique oscille entre 1,5 et 2  $\log_{10}$  copies/mL (19).

## Mode d'action

Les inhibiteurs de protéase vont agir en se fixant de manière compétitive sur la partie active de la protéase du virus. Tout au long de sa réplication, le VIH fabrique des chaînes de plusieurs peptides qui sont dérivés des gènes GAG et POL. La protéase est une enzyme qui permet de couper ces chaînes pour former des protéines de structures essentielles à la multiplication du virus, comme la transcriptase inverse, l'ARNase et l'intégrase.

L'action d'inhiber cette étape permet de transformer la nouvelle particule formée en une particule inactive et donc non infectieuse (19).

Plusieurs molécules ont été développées avec ce mode d'action, notamment :

- **Ritonavir (RTV) (Norvir®)**

C'est le premier inhibiteur de protéase qui a été commercialisé, mais il n'est à ce jour plus utilisé comme antiviral. Son action nécessitait un grand nombre de prises quotidiennes et de nombreuses interactions, il est à ce jour très utilisé à faible dose comme un « booster » d'IP.

Il a donc une action antivirale à forte dose et une action de potentialisateur à faible dose.

- **Darunavir (DRV) (Prezista®)**

C'est la molécule la plus récente et la plus utilisée de cette catégorie avec son AMM obtenue en 2007. Elle se démarque par sa puissance virologique, sa barrière génétique élevée ce qui en fait la plus efficace. Sa relative bonne tolérance et ses deux formes galéniques différentes : comprimés ou solution buvable en font une alternative cohérente dans les différentes stratégies de traitement.

Le Darunavir doit être associé avec un « booster » pour potentialiser sa demi-vie et réduire son nombre de prises par jour.

Il est le seul IP prescrit en première intention chez un patient prétraité et reste parmi les premiers choix pour les stratégies de traitement de seconde intention.

Cet antiviral peut être prescrit chez la femme enceinte grâce à son très faible passage placentaire.

Il peut aussi être prescrit et utilisé chez les enfants avec un poids supérieur à 15 kg, cependant la présence d'une quantité non négligeable d'alcool dans les solutions buvables limite la prescription sous forme de comprimé pour les enfants.

- **Atazanavir (ATV) (Reyataz®)**

De la même manière que pour les molécules similaires de cette classe, l'Atazanavir doit être administré avec une faible dose de Ritonavir pour potentialiser sa biodisponibilité et être associé à deux autres antirétroviraux pour former une trithérapie.

Son AMM a été obtenue en 2004 et il est responsable d'une importante variabilité pharmacocinétique due à son métabolisme hépatique important.

La prescription d'autres IP notamment le DRV, mieux toléré, lui est préférée aujourd'hui dans les stratégies de traitement.

- **Lopinavir (LPV) (Kaletra®)**

Il n'existe qu'en association avec le Ritonavir sous le nom de **KALETRA®** et il est commercialisé lui aussi sous forme de comprimés ou de solutions buvables.

Le Lopinavir est resté longtemps l'IP le plus prescrit et utilisé mais sa mauvaise tolérance notamment digestive et l'émergence d'autres IP plus efficaces ont fortement réduit son usage. Il reste très présent dans les pays en voie de développement où l'obtention du DRV est plus difficile.

C'est une molécule compatible pour un traitement chez les enfants de plus de 2 ans, les femmes enceintes et possède la demi-vie la plus longue de cette classe.

- **Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV), Tipranavir (TPV), Fosamprénavir (fAPV)**

Ce sont toutes des molécules qui ont une AMM dans le traitement d'une infection au VIH mais qui ne sont plus utilisées. En effet, ce sont des produits qui présentent une grande

complexité d'utilisation, et qui apportent une efficacité et une sécurité bien inférieure aux spécialités IP plus récentes (19).

L'ensemble de ces molécules ainsi que leur famille et leur année d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché est résumé avec ce graphique :

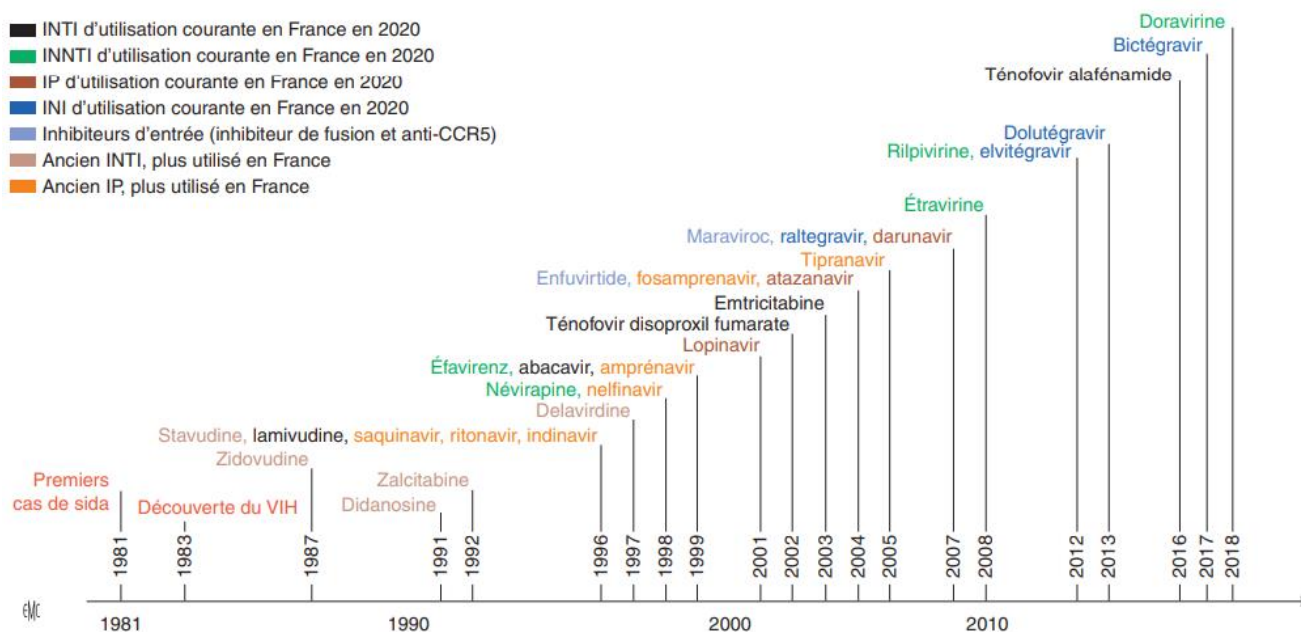


Figure 16 : Disponibilité des antirétroviraux au cours du temps. Source : R. Palich - A.-G. Marcelin 2020 (19).

## ii2. Modalité de prescription et de délivrance

Les antirétroviraux sont des molécules particulières avec une bonne efficacité mais aussi avec des risques associés qui peuvent être importants si le suivi qui complète cette prescription n'est pas réalisé. C'est pourquoi sa prescription est encadrée.

### La prescription initiale

La première prescription d'ARV doit être réalisée à l'hôpital et effectuée par un médecin hospitalier spécialiste de l'infection par le VIH. Les médicaments sont donc restreints à une prescription annuelle hospitalière et réalisée sur une ordonnance bizonne dans l'espace dédié à l'ALD (affection longue durée).



Le traitement sera, en France, pris en charge et remboursé intégralement pour les patients ayant l'assurance maladie obligatoire (AMO), que peuvent être la sécurité sociale, la Complémentaire Santé Solidaire (C2S) ou Aide Médicale de l'Etat (AME) (16).

### Le renouvellement

Lorsque la prescription initiale hospitalière a été réalisée, durant une année il est possible de faire renouveler le traitement par son médecin traitant. Cela se fera toujours sur une ordonnance ALD et sous présentation au médecin de la prescription initiale.

Le patient devra cependant tous les ans devoir réévaluer son traitement et se faire prescrire une nouvelle ordonnance hospitalière.

En pratique, il est très courant de voir une ordonnance initiale hospitalière renouvelable pour 6 mois ou un an jusqu'au prochain rendez-vous, évitant au patient une consultation chez le médecin traitant tous les mois (16).

### La dispensation et délivrance du traitement

Le choix du lieu de délivrance des traitements restera toujours libre et selon la volonté du patient.

Les médicaments ARV ont un statut de délivrance particulier qui permet d'être en double circuit pour leur dispensation. En effet la délivrance des produits peut aussi bien se faire à la PUI, pharmacie de l'hôpital, comme en ville dans n'importe quelle officine.

Le patient sera libre de choisir de conserver la même officine ou d'alterner entre la PUI ou d'autres officines (16).

### Le coût des stratégies thérapeutiques

Le prix des médicaments est un domaine peu connu en France. Chaque médicament remboursé se verra fixer son prix par la sécurité sociale selon plusieurs critères. Le fabricant devra, une fois l'AMM obtenue déposer un dossier scientifique à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour une évaluation.

La HAS va définir le service médical rendu (SMR) du médicament ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui sont les deux critères de fixation du prix :

- Le SMR correspond à la question : le traitement a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la sécurité sociale ? et rend son avis après la considération de la balance bénéfices / risques du produit selon quatre grades : important, modéré, faible, insuffisant.
- L'ASMR considère la question : le traitement présente-t-il un avantage par rapport aux traitements déjà disponibles ?

Le prix sera ensuite fixé par un comité en collaboration et négociation avec le laboratoire fabricant (29).

En France, le prix des traitements antirétroviraux va osciller entre 75 € et 700 € pour un mois de traitement. Cette différence de prix est expliquée par l'émergence des génériques, qui permettent d'avoir un produit de même composition pour un moindre prix, la fréquence de prescription, ainsi que des traitements seuls ou combinés. Les traitements combinés étant particulièrement onéreux dus à des avancées technologiques importantes pour associer trois molécules complexes en un seul comprimé.

Pour les pays en voie de développement où la demande de soin est immense et les traitements rares, il existe seulement quelques spécialités, qui ont été remplacées dans des pays comme la France par des spécialités plus efficaces et mieux tolérées, leur coût revient environ à 100 dollars par patient et par an (16).

### **iii. Stratégie de traitement**

Pour toute primo-infection, la stratégie médicamenteuse doit être appliquée le plus précocement possible et aura comme objectif d'améliorer quatre domaines différents :

- Clinique : le traitement devra être adapté au patient afin de réduire les symptômes dus à la primo-infection et d'éviter une durée prolongée de ceux-ci

- Virologique : la base recherchée pour tout traitement instauré est de réduire la charge virale et de la rendre indétectable le plus rapidement possible
- Immunologique : la deuxième fonction visée d'une instauration de traitement est de préserver ou d'augmenter la quantité de lymphocytes T CD4
- Epidémiologique : l'instauration rapide d'un traitement va permettre de limiter et de diminuer la transmission sexuelle du virus (14)

La primo-infection est définie comme les 12 premières semaines qui font suite à la contamination, cette période où les défenses immunitaires vont chuter progressivement et où la charge virale ne cesse de progresser. La primo-infection provoque une réponse immunitaire intense du corps avec une mobilisation des lymphocytes, macrophages et les monocytes afin de contrer l'infection. C'est une période où l'amplification virale va elle aussi être importante.

Pour le patient, la nécessité va être de commencer au plus tôt le traitement, sans attendre le résultat des recherches pour définir le type de VIH qui a été transmis. Généralement le traitement est débuté par l'association de 2 INTI avec en priorité le **Ténofovir/DF** en trithérapie avec un IP boosté (**Darunavir** 800 mg associé au **Ritonavir** 100 mg) ou un INI (le **Dolutégravir** qui a une forte barrière génétique). Et par la suite le traitement pourra être adapté avec d'autres classes en fonction des résultats des analyses du virus transmis (14).

### *iii1. Combinaisons de traitements*

Avec un panel de plus de 20 antirétroviraux regroupés en 6 classes différentes, le traitement va pouvoir être parfaitement adapté à chaque patient, prenant en compte toutes les variables qui le caractérisent. L'objectif principal étant d'obtenir une observance totale de la part du patient.

Le traitement de première ligne va prendre en compte les différents paramètres suivants :

- La quantité de charge virale
- Le nombre de comprimés et le nombre de prises par jour en fonction des conditions et du rythme de vie du patient

- Les autres pathologies du patient qui pourraient être aggravées en fonction des effets indésirables attendus de certains traitements ARV
- Les autres traitements du patient avec lesquels certaines molécules pourraient interagir provoquant un sur/sous dosage
- La présence potentielle d'un risque de résistance en fonction du type de virus qui a été transmis
- Dans une moindre mesure mais un critère qui reste important, le coût du traitement

Il faut garder en mémoire que pour toute introduction de médicament ARV, l'efficacité du premier traitement va conditionner la suite de la prise en charge (30).

Depuis 2018, les recommandations sur les introductions de traitement étaient les suivantes :

Tableau 1 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral. Source : « Initiation d'un premier traitement antiviral », Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH, 2018.

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée

2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

Trois options sont donc retenues et fréquemment utilisées afin de pouvoir être adaptées au plus proche des besoins du patients et de ses comorbidités.

Le TAF est de plus en plus privilégié dans les stratégies de soin par rapport au TDF car le TAF permet d'obtenir une concentration de principes actifs intracellulaires 4 fois plus importante qu'avec le TDF, ce qui permet d'administrer des doses plus faibles et d'avoir une meilleure tolérance vis-à-vis des interactions (30).

### *iii2. Recommandations spécifiques pour le choix d'un premier traitement antiviral*

Pour la grosse majorité des stratégies thérapeutiques mises en place, le choix de la première trithérapie se fait entre ces trois propositions. Cependant, il existe certaines situations qui nécessitent une adaptation de traitement pour éviter toutes complications supplémentaires.

### Cas particulier des femmes enceintes

Beaucoup de traitements cités auparavant ne sont pas compatibles chez la femme enceinte. Le passage transplacentaire y est important et les risques pour le fœtus sont conséquents.

C'est le cas des molécules les plus récentes des familles des INNTI et des INI, qui par manque de recul, sont déconseillées. L'**Efavirenz** présentant un risque neurologique pour le fœtus et le **Dolutégravir**, que l'on retrouve respectivement en deuxième intention et en première intention sont eux contre-indiqués (30).

Les molécules les plus indiquées lorsqu'un traitement doit être mis en place lors d'une grossesse sont une association de :

- Ténofovir DF + Emtricitabine + Raltégravir (TRUVADA® + ISENTRESS®)
- Ou : Ténofovir DF + Emtricitabine + Darunavir / Ritonavir (TRUVADA® + PREZISTA® + NORVIR®)

### Cas particulier de l'allaitement

En France, les recommandations stipulent aux mères séropositives de ne pas allaiter leur enfant pour éviter toute transmission post-natale du virus.

Il n'y a donc pas de traitement préconisé dans cette situation (16).

### Autres cas particuliers

Un grand nombre de situations peuvent se retrouver dans cette catégorie, comme les patients présentant une immunodépression profonde, les patients sous chimiothérapie, les patients transplantés, les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique et les patients usagers de drogues injectables.

Pour toutes ces situations, les recommandations sur les traitements de première intention ne diffèrent pas des patients sans antécédents. Certaines précautions sont cependant à prendre, le traitement permettant de soigner ces types de comorbidités étant

souvent puissant et possédant une marge thérapeutique étroite, il est important de choisir des molécules ARV qui :

- Ne sont ni inhibitrices enzymatiques (comme **Efavirenz** ou **Névirapine**) ce qui augmenterait l'effet du traitement de la comorbidité. Ni inductrices enzymatiques (comme **Ritonavir**, **Cobicistat** ou les IP) ce qui exposerait les traitements associés à un surdosage
- Sont relativement bien tolérées. Chez une personne immunodéprimée, un traitement qui présente de nombreux effets indésirables va nuire à la santé du patient et aussi au bon usage du médicament. Même situation chez une personne en insuffisance rénale où la prescription du **Ténofovir** ne sera pas recommandée pour son risque de détériorer les reins (30).

## II. Les effets indésirables des ARV

La prise en charge du VIH s'est nettement améliorée depuis l'apparition du premier cas recensé. Les différentes étapes de dépistage, de diagnostic et de prévention d'une part, mais aussi la stratégie thérapeutique avec les améliorations apportées au niveau des traitements d'autre part ont participé à cette amélioration.

Avec les trithérapies antirétrovirales et le meilleur accès aux soins notamment, nous avons observé une spectaculaire chute de la morbidité et de la mortalité provoquées par l'infection du VIH. De ce fait, avec l'augmentation de la durée de vie des patients infectés, les traitements antirétroviraux sont devenus chroniques avec une utilisation sur de très longues périodes. Cette chronicité des traitements a apporté de nouvelles questions et de nouvelles conséquences : quelles seraient leurs complications à court, moyen et long terme chez les patients ? Quelles allaient être les conséquences de l'altération de la qualité de vie des patients à la suite de ces effets ?

### Quelques définitions

Un **effet indésirable**, ou effet secondaire d'un traitement est « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) »

Un **effet indésirable grave** est « un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. »

Un **effet indésirable inattendu** est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament. » (31)

Il existe plusieurs sortes d'effets indésirables (EI) qui peuvent apparaître lors de la prise d'un traitement antirétroviral. Certains vont être visibles et vont survenir dès l'instauration du traitement, d'autres seront plus tardifs ou totalement invisibles pour le patient. Et seules les analyses de contrôle effectuées fréquemment permettront de les déceler.



Il faut noter cependant que chaque individu va réagir différemment aux traitements et donc sera susceptible de développer ou non un EI. Avec les progrès constants des laboratoires dans le développement des traitements, ceux-ci sont de mieux en mieux tolérés, notamment au niveau des EI à court terme. Le risque de développer un EI est largement diminué par rapport aux premiers traitements apparus sur le marché. De plus, certains EI seront temporaires avec une disparition au bout de quelques semaines ou quelques mois de traitement. D'autres seront présents durant la totalité de la durée du traitement et parfois quelques semaines après l'arrêt de celui-ci, donc même si le traitement est efficace les symptômes perdureront (32).

L'apparition d'EI chez un patient peut avoir d'importantes conséquences pour sa santé, et ces conséquences peuvent être directes ou indirectes au traitement. Tout d'abord une atteinte directe avec l'atteinte de certains des organes due à la toxicité de certaines molécules (ces effets vont être détaillés dans les paragraphes suivants) mais aussi une conséquence indirecte au traitement avec une potentielle aggravation de la maladie, la toxicité des médicaments peut entraîner chez le patient un arrêt ou une interruption du traitement. Une étude menée par Mattia CF Prosperi sur la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques de la thérapie antirétrovirale a montré un taux d'arrêt de traitement allant de 4% à 46% (33).

Un arrêt ou une forme de non-observance aux traitements provoqués par les EI sont des facteurs de risques considérables d'un échec virologique. Par la suite, un échec virologique sur une stratégie thérapeutique de première intention va entraîner le passage à une stratégie de deuxième intention qui sera plus difficile à mettre en place, généralement plus coûteuse et qui sera potentiellement inaccessible aux pays en voie de développement (34).

L'observance à un traitement est définie comme la capacité du patient à suivre correctement le traitement qui lui a été prescrit, en respectant la bonne dose et la bonne durée préconisée.

La gestion des effets indésirables des traitements est donc un enjeu important de la prise en charge du patient infecté.

Parmi les effets indésirables attendus lors de la prise d'une trithérapie, certains vont apparaître rapidement (dans les 3 premiers mois) puis vont s'estomper ou disparaître, c'est ce qu'on appelle les effets indésirables à court terme. D'autres effets vont apparaître plus tardivement (au-delà de 3 mois de traitement) et vont s'installer durablement chez le patient.

## **a. Effets indésirables à court terme**

En comparaison aux effets indésirables permanents, la plupart des antirétroviraux vont provoquer des effets indésirables à court terme.

Ceux-ci vont se révéler au début de la prise du traitement et vont progressivement disparaître lorsque l'organisme du patient se sera adapté à la nouvelle molécule qu'on lui impose (16).

### **i. Affections cutanées**

Les affections cutanées regroupent plusieurs types de troubles pouvant être imputés aux traitements. Nous retrouvons des problèmes au niveau de la peau, des ongles, des cheveux, associés ou non de démangeaisons. Ce sont des symptômes moins fréquents avec l'arrivée des nouvelles molécules et trithérapies plus ciblées et surtout mieux tolérées.

Ce type d'affection est assez courant en début de traitement et quand il survient serait signe d'une allergie ou une sensibilité à la molécule ou à un composant de celle-ci, aussi nommée hypersensibilité. Ou alors les éruptions peuvent être causées par des infections provoquées par les changements dus aux traitements.

Lorsque l'éruption survient, il est souvent difficile de savoir si le traitement peut être continué sans risque, et il faut dans tous les cas signaler l'apparition au médecin. En effet certaines éruptions disparaîtront d'elles-mêmes au bout de quelques jours ou semaines, et d'autres seront plus préoccupantes et nécessiteront un arrêt du traitement (32).

Les éruptions se présentent sous forme de boutons, de bosses, de poussées de plaques ou de tâches rouges et vont avoir différentes tailles possibles : des éruptions légères sur une petite zone bien limitée de peau, des éruptions modérées sur des zones plus étendues et des limites saillantes, et des éruptions graves sur une plus large zone du corps et pouvant aller des ampoules à des ulcères cutanés.

Deux classes de molécules sont particulièrement responsables de ce type d'EI : les **inhibiteurs de la protéase** et les **INNTI**.

A noter que les femmes prenant ces molécules sont plus sujettes que les hommes au risque de développer ce symptôme (32).

La principale crainte des infectiologues est le risque, certes très rare, de développer une forte réaction allergique cutanée, appelée le *syndrome de Stevens-Johnson* dont sa conséquence la plus dangereuse est nommée Nécrolyse Epidermique Toxique.

C'est une pathologie cutanée caractérisée par la formation de bulle, puis une mort et un décollement progressif de la peau sur une surface corporelle allant de 10% à 30% dans le cadre de la nécrolyse épidermique toxique. C'est une affection douloureuse avec des éruptions brûlantes débutant sur le haut du corps et progressant vers le bas du corps.

D'autres symptômes y seraient associés comme de la fièvre, un syndrome grippal, parfois des syndromes respiratoires (35).

Parmi les autres symptômes potentiellement apportés par les antirétroviraux, il y a l'hyperpigmentation de la peau. Elle est localisée au niveau de la paume des mains ainsi que la plante des pieds, provoquée par la prise d'**Emtricitabine**, molécule très souvent utilisée et cette hyperpigmentation est plus souvent aperçue chez les personnes avec le teint foncé que celles avec le teint plus clair.

La perte de cheveux induite par la prise d'ARV est tout de même beaucoup plus rare que ces autres symptômes mais elle a déjà été recensée avec la prise de **Lamivudine**, molécule retrouvée dans certains traitements de 2<sup>ème</sup> intention (32).

## **ii. La fatigue et les céphalées**

Ce sont des troubles qui sont recensés parmi les plus fréquents par les patients. Ils sont présents surtout en début de traitement et vont s'estomper au fur et à mesure que le

corps atteint un niveau d'équilibre avec la dose administrée. Généralement ils peuvent être présents durant 3 à 4 semaines avant de disparaître progressivement (16).

### La fatigue

La fatigue sera représentée par les patients comme un état de léthargie ou un profond manque d'énergie, et va avoir une composante physique avec l'impression de ne plus pouvoir effectuer des gestes simples du quotidien, mais aussi mentale avec un sentiment de ne pas réussir à se concentrer ou un manque de motivation.

Il est important de signaler que la fatigue est un symptôme retrouvé dans de nombreuses pathologies et une conséquence de nombreux troubles. Elle ne sera pas toujours due à une molécule ARV spécifique.

Elle peut aussi être due à un autre élément que les médicaments anti-VIH (le stress, la dépression par exemple), le signe d'une possible infection, d'autres médicaments (comme des antihistaminiques par exemple) ou même d'une maladie opportuniste, ce qui serait plus préoccupant. C'est aussi parmi les premiers symptômes retrouvés chez les patients nouvellement infectés par le VIH et non traités, il est dans tous les cas, nécessaire de signaler cette dernière au corps médical.

Chez certains patients, la fatigue sera ressentie sur toute la journée avec un sentiment d'épuisement, chez d'autres ce sera plus aléatoire avec alternance de périodes épuisantes et plus dynamiques en fonction des activités et sollicitations (32).

Une fatigue peut également être provoquée par une conséquence du VIH : l'anémie.

C'est une pathologie caractérisée par un défaut de quantité de globules rouges dans le sang, provoqué par une moelle osseuse défaillante dans leur production.

Et des médicaments ARV peuvent provoquer une atteinte à la moelle osseuse comme notamment la **Zidovudine** (dans la bithérapie Combivir® associée à **Lamivudine**, bien que beaucoup moins utilisée avec l'apparition des nouvelles molécules) (32).

### Les maux de tête

Ou céphalées, sont des douleurs nerveuses au niveau de la tête et comme pour la fatigue, sont largement recensées par les patients comme effet indésirable transitoire dans

l'instauration d'un traitement ARV. C'est un symptôme qui va progressivement diminuer et disparaître au fur et à mesure des semaines et il peut être provoqué par de multiples causes, dépendantes du VIH ou non (ARV, infections, prise d'un nouveau médicament, manque d'hydratation, hypoglycémie, pathologies plus graves comme AVC par exemple). Les céphalées sont un symptôme qui apparaît souvent à l'instauration du traitement mais qui peut être déclaré également lorsque le médicament est pris depuis plusieurs mois (32).

### **iii. Les troubles du sommeil**

Le sommeil est un élément essentiel pour la santé et le bien-être. Mais de nombreux troubles peuvent entraver un bon sommeil, notamment des troubles dus aux traitements ou être une conséquence de ceux-ci.

Un trouble du sommeil peut se caractériser de différentes façons et un patient peut déclarer un ou plusieurs de ces symptômes : des insomnies, des cauchemars, des rêves anormaux et des sueurs nocturnes.

Ces symptômes ont tendance à être vite oubliés par les patients lorsqu'on leur demande les effets indésirables qu'ils auraient ressentis.

Une grande majorité des ARV sont responsables d'insomnies, mais leur fréquence reste faible et l'imputabilité aux ARV reste difficile à prouver. Comme pour la fatigue et les céphalées, les insomnies peuvent être causées par des événements extérieurs comme le stress, l'anxiété, le surmenage, des inquiétudes, les repas copieux. Ces événements peuvent se retrouver accentués au démarrage d'un traitement ou faisant suite à l'annonce de la pathologie (16).

Un des médicaments étant souvent responsable d'insomnies mais surtout de cauchemars et de rêves intenses est l'**Efavirenz**. Appartenant à la famille des INNTI, il est retrouvé notamment en association dans l'Atripla® et parmi les stratégies préconisées chez la femme enceinte. L'Efavirenz a fait partie pendant très longtemps des trithérapies de première intention mais a été remplacé depuis par des molécules plus efficaces et moins contraignantes.

Pour ce médicament, cet effet indésirable est fréquemment retrouvé et s'estompe généralement au bout de 4 à 6 semaines de traitement. Lorsque la thérapie est adaptée, il est souvent conseillé par les médecins de poursuivre le traitement au moins un mois afin de voir si les cauchemars surviennent moins fréquemment ou non avant d'évaluer un changement de molécule (32).

Parmi les autres molécules concernées par ce symptôme, nous retrouvons l'**Abacavir**, la **Lamivudine**, l'**Emtricitabine** et la **Rilpivirine** fréquemment retrouvées dans les stratégies thérapeutiques de première, deuxième ou troisième intention.

La fatigue, les carences nutritives, les changements hormonaux sont des exemples de causes pouvant provoquer des troubles du sommeil, c'est pourquoi il est important de noter la fréquence de survenue de ces troubles et les dates d'apparition de ceux-ci, pour pouvoir définir si c'est effectivement un EI ou une conséquence d'une pathologie.

Les sueurs nocturnes sont moins courantes que les insomnies et les cauchemars, et sont plus souvent présentes lors d'une infection au VIH non traitée que suivant la prise d'un traitement. Elles peuvent cependant impacter fortement le sommeil (32).

#### **iv. Les Diarrhées, douleurs abdominales et flatulences**

D'une façon similaire à la fatigue et aux maux de tête, ces symptômes sont observés chez une grosse majorité des patients sous traitement ARV. Ce sont des EI retrouvés très fréquemment, surtout au démarrage du traitement et durant quelques semaines. Malheureusement, il n'est pas rare de retrouver des diarrhées et douleurs abdominales persistantes après plusieurs mois de traitement, et une adaptation au niveau de l'alimentation et du mode de vie sera nécessaire. Cette gestion des EI sera abordée dans la troisième partie de ce document.

Les diarrhées sont définies comme une hausse nette de la fréquence des selles journalière, ainsi qu'un aspect mou, liquide. C'est un symptôme d'abord inconfortable et qui peut s'avérer dangereux pour le patient. Lors d'une diarrhée est observée une perte

d'eau et de minéraux essentiels naturellement présents dans le corps humain et apportés dans l'alimentation (32).

Les principaux électrolytes (les minéraux transportant une charge électrique dans un liquide corporel) sont le sodium, le potassium, le chlore, le bicarbonate, le magnésium, le phosphate et le calcium. Leur rôle dans le corps humain est d'aider l'organisme à réguler les volumes liquidiens (par exemple le sodium participe à l'augmentation de la pression artérielle, le potassium participe à sa diminution), au bon fonctionnement du système nerveux, bon fonctionnement des os, des muscles, du métabolisme énergétique.

Un dérèglement de l'équilibre de ces minéraux dans le corps provoqué par des diarrhées risque d'entraîner des troubles comme un état de déshydratation, des troubles rénaux, hépatiques et cardiaques, des troubles d'absorption des nutriments. C'est pourquoi cet EI récurrent peut s'avérer dangereux pour le patient, d'où l'importance de prendre en charge correctement ce symptôme (36).

Les douleurs abdominales vont regrouper plusieurs symptômes comme des gaz, des ballonnements, des douleurs d'estomac, des crampes intestinales.

L'infection par le VIH va endommager le bon fonctionnement gastro-intestinal du corps en venant détruire les cellules immunitaires qui y sont présentes. De plus, les traitements ARV peuvent irriter les intestins et l'estomac, aggravant ces symptômes.

Quasiment tous les ARV sont concernés et responsables de ces EI, le **TDF**, le **TAF**, l'**Emtricitabine**, l'**Abacavir**, la **Lamivudine** sont des exemples de molécules les plus prescrites et provoquant des diarrhées et des douleurs abdominales.

Ces troubles devront être signalés par les médecins et pharmaciens qui prescrivent et délivrent le traitement car ce sont des éléments qui risquent d'impacter la qualité de vie du patient. Certaines personnes n'oseront plus sortir de leur domicile par peur que ces événements désagréables se produisent en public. Une bonne gestion de cet EI permettra une meilleure observance du traitement par le patient, ce qui est essentiel à l'efficacité de celui-ci (32).

Il faut tout de même rappeler que ces symptômes sont fréquemment associés au traitement ARV mais peuvent aussi être totalement indépendants de celui-ci. Ils sont

retrouvés lors de certaines infections bactériennes ou parasitaires, des troubles du fonctionnement intestinal, une prise d'un autre traitement (antibiotiques, chimiothérapie, traitement de la goutte par exemple), une intolérance au lactose (32).

#### **v. Nausées et vomissements**

Eux aussi retrouvés très fréquemment dans les EI cités par les patients sous traitement ARV, les nausées et vomissements vont avoir un impact sur la qualité de vie du patient s'ils deviennent très récurrents. Tout d'abord d'un point de vue nutritionnel avec une perte d'appétit qui peut en découler, entraînant un manque d'apport de nourriture et d'apports hydriques. La perte d'appétit pourrait provoquer des conséquences dramatiques avec une perte de poids conséquente, une malnutrition et des troubles pouvant aller jusqu'au dépérissement. Il est donc nécessaire de tenir les patients informés de ces effets et de leur prodiguer des conseils pour éviter leur survenue et savoir s'adapter lorsque le symptôme survient. La partie conseils sera détaillée dans le troisième chapitre.

Les nausées sont retrouvées très fréquemment en début de traitement notamment et peuvent durer plusieurs semaines le temps que le corps s'habitue et s'adapte à la nouvelle dose de médicament. Elles vont durer généralement quelques heures avant de s'estomper et sont désagréables pour le patient mais les conséquences physiologiques sont faibles. C'est une sensation désagréable au niveau de l'estomac ou de la gorge, qui sera souvent accompagnée de sueurs, d'une pâleur, d'hypersalivation, d'un rythme cardiaque accéléré. Il n'est pas rare d'entendre les personnes atteintes de ce symptôme parler de mal de cœur, d'estomac barbouillé ou de haut le cœur (32,37).

Les vomissements sont quant à eux retrouvés plus rarement ils font très souvent suite aux nausées. Ils sont décrits comme le rejet du contenu de l'estomac par la bouche, c'est un mécanisme de défense du corps qui entraîne une vidange gastrique. Ils peuvent être accompagnés de sueurs, d'hypersalivation, d'une sensation de malaise. Classiquement, le mécanisme de vomissement se déroule en ces quelques étapes qui s'enchaînent rapidement : le pyllore (partie basse de l'estomac qui communique avec le duodénum) se referme, l'estomac ainsi que les muscles abdominaux et le diaphragme se



contractent, le cardia (partie haute de l'estomac qui communique avec l'œsophage) s'ouvre, et ensuite arrive une évacuation intense du contenu de l'estomac.

Lorsqu'ils sont récurrents (> 7 jours), les vomissements entraînent des conséquences plus préoccupantes. Comme pour les diarrhées, nous retrouvons une perte de minéraux essentiels au bon fonctionnement du corps et pouvant engendrer une déshydratation, des déséquilibres électrolytiques, des soucis d'absorption des nutriments (32,37).

Quasiment tous les ARV sont concernés et susceptibles de causer ces EI.

Le **TDF**, le **TAF**, l'**Emtricitabine**, l'**Abacavir**, la **Lamivudine** sont des exemples des molécules les plus prescrites et pouvant engendrer des nausées allant jusqu'aux vomissements.

Ces deux symptômes entraînent très souvent une fatigue générale, souvent déjà présente en début de traitement.

Les nausées et vomissements peuvent être entraînés par d'autres situations (pathologies, médicaments, grossesse) et ne doivent pas toujours être associés à la prise du traitement ARV. Ils peuvent être, eux aussi, retrouvés lors d'autres infections ou troubles associés comme une gastro-entérite, une inflammation de l'estomac due à *Helicobacter Pylori*, une méningite, une hépatite virale. Ou provoqués par d'autres traitements, comme les antidouleurs (les deuxièmes et troisièmes paliers avec la codéine, tramadol, morphiniques), les chimiothérapies, les traitements anticancéreux.

Les autres situations qui peuvent les provoquer sont : une indigestion lors d'un repas excessif ou avarié, une consommation excessive d'alcool, un malaise vagal, un déplacement avec des maux de transport (voiture, bateau, avion, bus).

La perte d'appétit peut, elle, être provoquée par d'autres symptômes comme le stress, la dépression, les douleurs (32,37).

### **a. Effets indésirables à moyen terme ou permanents**

A l'instar des effets indésirables à court terme, qui sont eux généralement temporaires et ne durent que quelques semaines, les traitements ARV ont un risque de provoquer des

effets indésirables de plus longue durée, voire permanents, et entraînant des conséquences plus importantes pour le patient.

Ce sont des symptômes définis comme apparaissant à partir de 3 mois de traitement, mais qui, dans la majorité des cas répertoriés, sont apparus au-delà de 6 mois voire un an de traitement.

Ces traitements ARV nécessitent donc une surveillance accrue des données physiologiques tout au long de la prise des ARV.

### **i. Troubles du goût et affections de la bouche**

La santé buccale est un élément important de la santé d'un individu. La bouche peut être le lieu de nombreuses infections et douleurs lorsque celle-ci n'est pas suffisamment entretenue.

Dans une pathologie comme l'infection par le VIH, elle le sera d'autant plus car les patients infectés ont les défenses immunitaires diminuées et seront donc plus à risque de développer une infection. Et dès lors qu'une voie d'entrée sera accessible, de nombreuses bactéries et virus pourront pénétrer l'organisme et donner lieu à des infections dont les conséquences pourraient être graves (apparition d'une maladie opportuniste par exemple).

Un souci buccal ou dentaire pourrait aussi entraîner une vive douleur empêchant une bonne alimentation ou même une bonne prise des médicaments, ce qui entacherait l'efficacité des traitements (32).

Parmi les EI buccaux, ceux recensés par les patients sont des ulcères buccaux, une sécheresse buccale et une altération du goût.

Les ulcères buccaux sont définis comme des plaies qui se forment au niveau de la muqueuse de la bouche, ils peuvent être retrouvés à plusieurs endroits dans la bouche : les joues, l'intérieur des lèvres, la langue ou les gencives. Ils sont en général d'aspect rouge autour de la plaie et blanc à son centre. Les ulcères buccaux restent un EI très rare et l'apparition des nouvelles molécules mieux tolérées a limité leur survenue.

La sécheresse buccale est plus courante que les ulcères buccaux et est caractérisée par le manque de production de salive entraînant une sécheresse au niveau de la bouche. Cela peut être induit par une modification des glandes salivaires ou simplement une déshydratation. La salive est l'élément qui protège l'émail dentaire et une baisse de production de salive peut entraîner des infections dentaires ou des caries. La **Lamivudine** est notamment l'ARV ayant cet effet indésirable, molécule fréquemment utilisée en stratégie de deuxième intention.

C'est aussi une affection qui peut être provoquée par d'autres traitements et indépendants de l'infection par le VIH (comme les chimiothérapies, anticancéreux, les antidouleurs opiacés les antidépresseurs, les neuroleptiques par exemple), il est donc important pour le suivi que le patient note sa survenue et sa fréquence d'apparition afin de déclarer cet EI (32).

L'altération du goût est un symptôme retrouvé avec certains ARV mais aussi lors de la prise d'autres traitements. La sécheresse buccale et les lésions buccales peuvent provoquer cette sensation de goût anormal, parfois associé à un goût métallique ou un goût amer ressenti par le patient.

Les inhibiteurs de la protéase et notamment le **Lopinavir/r**, le **Ritonavir** et l'**Indinavir** sont responsables d'une altération du goût. Mais aussi d'autres traitements comme certains antibiotiques (Métronidazole, Azithromycine) peuvent eux aussi provoquer un goût métallique.

L'altération du goût est habituellement un symptôme qui s'atténue avec les semaines de traitement mais il est courant de voir des patients avec un goût modifié pendant des périodes plus longues, voire quelques semaines après l'arrêt du traitement (32).

## **ii. Troubles du poids, troubles métaboliques**

Lors de l'initiation d'un traitement ARV, de nombreux changements corporels risquent d'apparaître. D'abord, le risque de développer certains EI à court terme, mais aussi avec les effets au long terme induits par la pathologie et les traitements.

Les modifications corporelles sont souvent observées après plusieurs mois de traitement et ne sont pas forcément imputables uniquement aux traitements ARV mais vont souvent

être la conséquence d'un ensemble de facteurs : les EI des médicaments, l'intensité des traitements qui sont destinés à renforcer l'immunité, les effets d'une infection au VIH ou alors des facteurs extérieurs à l'infection avec l'alimentation et l'activité physique.

Lors d'une infection par le VIH, les changements corporels peuvent être de 3 types : perte de poids, prise de poids, lipodystrophies.

La perte de poids intentionnelle va être aidée par une amélioration de l'alimentation ainsi que la mise en place d'une activité physique régulière notamment. Une perte de poids non intentionnelle sera plus préoccupante car elle sera souvent le signe d'une dégradation de l'état de santé. Plusieurs causes potentielles sont retrouvées comme notamment une dépression ou baisse du moral, avec un attrait diminué pour la nourriture et une diminution de la sensation de faim, mais aussi des infections qui pourraient être causées par la baisse de l'immunité, les affections buccales qui pourraient rendre difficiles l'alimentation, ou d'autres pathologies comme des cancers.

Une perte de poids conséquente est appelée cachexie ou syndrome de dépérissement. Ce symptôme était surtout observé chez les patients diagnostiqués et traités tardivement et avec les anciens traitements utilisés. Avec l'amélioration de la prise en charge de la maladie et les améliorations liées aux traitements c'est un phénomène beaucoup plus rare (32).

La lipodystrophie caractérise ces modifications corporelles et du métabolisme, qui sont des pertes ou des prises de masse grasseuse localisées au niveau de parties définies du corps : le visage, les bras, les jambes, les fesses sont souvent le lieu d'une perte de graisse (lipoatrophie), et la poitrine, l'abdomen, la nuque et les épaules sont le lieu d'une accumulation centrale de graisses (lipohypertrophie).

En proportion, les femmes seraient plus touchées par les accumulations de graisses, notamment l'abdomen et la poitrine, et les hommes plutôt atteints d'une perte de graisse au niveau du visage, bras et jambes. Malgré tout, certains hommes et femmes peuvent être touchés par des gains et pertes de graisses. Ces différences entre hommes et femmes seraient dues aux hormones et à la façon de brûler les graisses différemment entre les deux sexes.

Au-delà des conséquences physiques de ces modifications corporelles, il peut y avoir pour les patients d'autres conséquences : l'accumulation de graisses au niveau du cou et des

épaules appelée « bosse de bison » peut entraîner un inconfort et des difficultés pour le sommeil, des douleurs. L'accumulation centrale de graisses (abdominale, poitrine) peut engendrer des difficultés respiratoires, de digestion ou douleurs dorsales. Et la perte de graisse faciale peut, elle, entacher les émotions avec un risque d'isolement, de mauvaise observance aux traitements (32).

Pour les médicaments ARV pouvant être en cause dans la survenue de lipodystrophie sont recensés les **IP**, en particulier les plus anciens, dont le mécanisme entraîne une inhibition d'une partie des enzymes responsables de l'équilibre des cellules adipeuses et du taux de lipides sanguin normal. Les IP les plus récents (Atazanavir, Darunavir) ne sont pour le moment pas associé à cet EI.

Les **INTI** vont quant à eux participer à la résistance à l'insuline, provoquant parfois une accumulation abdominale de graisses. Ils sont aussi responsables, via ce même mécanisme, de provoquer chez certains patients des hyperglycémies (16,32).

Les essais cliniques des médicaments les plus récents qui sont maintenant utilisés en première intention ont permis de montrer que remplacer les anciennes molécules par les plus récentes n'engendrait pas cet EI. C'est un symptôme qui s'améliore dès l'arrêt du traitement, mais il est vrai que certaines prises de poids sont difficiles à corriger.

D'autres troubles métaboliques sont associés aux traitement ARV, notamment les anciennes molécules **INTI** qui sont comme vu ci-dessus, responsables d'une hyperglycémie, et peuvent par ce même principe provoquer une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie. Les anciens **IP** auraient un rôle à jouer dans la survenue d'une augmentation anormale du cholestérol et des triglycérides dans le sang (16).

### **iii. Troubles émotionnels et mentaux**

L'aspect émotionnel est régulièrement sous-évalué, voire négligé lors d'une pathologie chronique. L'infection par le VIH est une pathologie concernée par ces modifications de l'humeur et troubles de l'émotion. C'est une pathologie lourde d'un point de vue de l'annonce et de l'acceptation, mais aussi du point de vue médicamenteux. Avec

l'allongement de la durée de vie grâce à l'amélioration de la prise en charge pour cette pathologie, ces troubles sont d'autant plus fréquents.

Parmi les différents troubles émotionnels et mentaux retrouvés, citons la dépression, le stress, l'anxiété (ainsi que les troubles du sommeil, détaillés auparavant). Il est très important pour le soignant d'ouvrir la discussion avec le patient sur la possibilité de survenue de ces troubles, et nécessaire pour le patient d'en discuter avec les médecins ou pharmaciens si ces symptômes surviennent (32).

Il est tout à fait normal d'être inquiet et anxieux lors de l'instauration des traitements, mais ces symptômes doivent être signalés s'ils perdurent dans le temps. En effet, les conséquences peuvent être nombreuses et importantes : irritabilité, impact sur le poids, sur l'appétit, troubles du sommeil, troubles sexuels, renfermement sur soi, isolement, mauvaise observance.

Un ensemble d'éléments qui peuvent entacher la bonne efficacité du traitement et la santé et la qualité de vie du patient (32).

Gardons en mémoire que ces troubles émotionnels peuvent être causés par des EI des traitements, des conséquences d'autres EI induits par ce même traitement, mais peuvent être révélés ou accentués par un ensemble d'autres facteurs extérieurs : mode de vie, autres pathologies associées (hypothyroïdies par exemple), aspect personnel propre à chaque personne.

Le médicament principalement concerné par cet EI l'**Efavirenz**, cet INNTI est fréquemment associé à des troubles tels que la dépression, des pensées négatives, désorientation, paranoïa, anxiété, insomnies et cauchemars intenses.

Ce sont des symptômes qui sont souvent temporaires et rapidement estompés au bout de quelques semaines, mais peuvent parfois persister bien plus longtemps et le recours sera un changement de traitement.

Le traitement de l'hépatite C, infection du foie régulièrement retrouvée conjointement à une infection par le VIH peut, lui aussi, avoir ces EI cités ici.

D'une façon similaire, les carences en vitamines et en certains nutriments qui sont couramment retrouvées chez les patients infectés par le VIH peuvent accentuer ou déclarer des atteintes au niveau émotionnel ou mental. Le manque de vitamine D jouerait

un rôle dans la survenue d'une dépression, le manque de vitamine du groupe B et notamment le manque en vitamine B12 aurait un impact dans la survenue d'une désorientation, dépression, paranoïa, troubles psychiatriques (32).

#### **iv. Les douleurs musculaires**

Les atteintes et maux musculaires sont des symptômes parmi les plus fréquents dans la vie courante, souvent accentués ou provoqués par l'avancée dans l'âge et la dégénérescence des cellules au fur et à mesure de la vie.

De nombreuses pathologies peuvent entraîner des douleurs musculaires et l'infection par le VIH en fait partie. Une faiblesse musculaire plus importante chez les patients séropositifs que chez les patients non infectés est observée, ce qui est à l'origine des troubles. La localisation des douleurs se situe surtout au niveau du dos, les hanches et les jambes (32).

Plusieurs médicaments risquent d'aggraver ces atteintes musculaires en ayant un impact sur la fatigue et la faiblesse musculaire comme les médicaments hypolipémiants et certains ARV : la classe des INTI et surtout d'ancienne génération est concernée avec la **Zidovudine**. Des cas plus rares d'EI avec l'utilisation des inhibiteurs de l'intégrase ont aussi été déclarés, avec le **Raltégravir** et l'**Elvitégravir**. Ces trois molécules sont utilisées peu fréquemment en raison des alternatives plus efficaces existantes, mais peuvent être envisagées lors des stratégies chez les patients pour qui un changement de traitement est nécessaire (32).

Ces symptômes peuvent être aggravés lors de l'utilisation combinée de molécules de ces classes médicamenteuses ou en présence éventuelle d'une carence en vitamine D, d'une carence en magnésium ou d'une carence en acides aminés essentiels chez le patient. Une surveillance clinique et biologique ainsi qu'une réévaluation des traitements seront nécessaires afin d'éviter tout risque de blessure musculaire au patient.

## v. Les toxicités rénales, cardiaques, hépatiques et osseuses

Le dernier EI au long cours évoqué dans ce sujet est un EI important et préoccupant pour les professionnels de santé et le patient.

Le suivi des constantes biologiques et du bon fonctionnement des organes est demandé fréquemment à chaque patient sous traitement ARV justement pour éviter la survenue de ces EI graves. De nombreux médicaments ARV, lorsqu'ils sont pris pendant plusieurs années, ont un risque de provoquer une atteinte des organes essentiels du corps humain. L'amélioration de la prise en charge des patients infectés combinée à l'obtention d'une durée de vie similaire à un patient non infecté, ont induit une fréquence plus élevée de survenue de ces effets.

### *iv1. Toxicité rénale*

Certains médicaments utilisés fréquemment dans les stratégies thérapeutiques sont à risque de provoquer au long cours un dysfonctionnement rénal.

La molécule majoritairement responsable de cette toxicité est le **Ténofovir**, décliné sous deux formes : le TDF et le TAF. C'est la molécule la plus utilisée dans les stratégies médicamenteuses lors d'une séropositivité mais aussi en tant que prévention avec la PrEP. Son utilisation fréquente est permise grâce à son efficacité, sa bonne tolérance et la bonne connaissance de son mode d'action et de son impact sur le corps humain. Les toxicités rénales et osseuses (détaillée ci-dessous) font partie de ses effets indésirables nécessitant une surveillance accrue.

La toxicité du Ténofovir va être localisée au niveau des tubules rénaux, provoquant une lésion progressive de ces tubules pouvant aller jusqu'à la nécrose. La toxicité du Ténofovir induit une dilatation microkystique (donc une dilatation provoquée par la formation de structures de très petites tailles contenant un liquide), une protéinurie importante (présence de protéines de bas poids moléculaire dans les urines) et/ou une inflammation de sa paroi.

Un ensemble d'éléments qui vont altérer la capacité du rein à filtrer les déchets produits par le corps humain et transportés dans le sang. La capacité d'action du rein est mesurée grâce au débit de filtration glomérulaire (DFG) exprimé en mL/min (38).



Ces lésions rénales provoquées par le médicament vont provoquer une atteinte du DFG avec une diminution de sa capacité de filtration, qui provoquera au long cours une atteinte des reins engendrant une insuffisance rénale.

L'étude de cohorte D : A : D (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs), réalisée avec des patients adultes séropositifs en Europe, en Australie et aux Etats-Unis, a mis en valeur la dégradation du DFG avec l'utilisation du TDF, estimant un risque de chute de la capacité rénale annuel de 14 à 33% (39).

Une association du TDF avec des IP boostés par le **Ritonavir** augmenterait les concentrations du TDF dans le sang et par conséquent, induirait une hausse de sa durée d'élimination, ce qui affaiblirait d'autant plus les reins.

Certaines données montrent qu'une association avec un autre booster qu'est le **Cobicistat**, utilisé pour booster l'Elvitégravir, aurait les mêmes conséquences sur la fonction rénale.

La protéinurie induite par le TDF reste l'atteinte rénale la plus régulière chez les utilisateurs du Ténofovir. Elle surviendrait chez presque 37 à 40% des patients mais pour la grande majorité des cas resterait bénigne (70% des patients) (39).

Du fait de l'atteinte rénale, la filtration des molécules et des déchets de l'organisme se montre moins efficace et des protéines de bas poids moléculaire sont anormalement retrouvées dans les urines.

Parmi les deux types de Ténofovir, le TDF est le plus impacté par ces atteintes rénales au long cours. Le TAF est plus stable dans le plasma que le TDF, ce qui permet d'administrer des doses plus faibles pour une même efficacité. Pour un bénéfice sur l'infection similaire, le TAF sera donc moins toxique que le TDF (39).

Ces symptômes rénaux sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement, mais il existe de nombreux cas où les patients se sont retrouvés en insuffisance rénale chronique. Pour éviter de telles conséquences, il est donc très important de suivre l'évolution de la fonction rénale au cours du traitement en mesurant le DFG et la clairance à la créatinine de chaque patient régulièrement.

## *iv2. Toxicité hépatique*

Le foie est l'organe qui est responsable du métabolisme de la plupart des médicaments, les médicaments ARV ne font pas exception à la règle. C'est donc compréhensible que le foie soit l'organe le plus touché par la toxicité des médicaments. Les troubles hépatiques se traduisent par trois atteintes potentielles : une insuffisance hépatique, une hyperbilirubinémie non conjuguée (appelée aussi ictère), une élévation des enzymes hépatiques ASAT et ALAT (40).

Les enzymes ASAT (pour Aspartate Aminotransférase) et ALAT (pour Alanine Aminotransférase) sont des marqueurs hépatiques recherchés dans les examens biologiques. Une élévation de la quantité de ces marqueurs serait signe d'une lésion du foie.

La majorité des ARV ont pour EI un risque d'augmentation des ASAT et ALAT, surtout lors des 3 premiers mois de traitement. Les nouveaux traitements développés seraient tout de même moins impactés que le reste des ARV disponibles (16).

Une hyperbilirubinémie non conjuguée est caractérisée par une augmentation de la bilirubine non conjuguée qui va être provoquée par un dysfonctionnement des cellules du foie (hépatocytes) ou une cholestase. La cholestase correspond à une diminution ou un arrêt total du flux biliaire, et la bile étant le liquide produit par le foie.

La bilirubine est majoritairement fabriquée durant la décomposition de l'hémoglobine, cette décomposition va produire de la bilirubine non conjuguée. Cette bilirubine se combine dans le sang à l'albumine pour être transportée vers le foie, captée par les hépatocytes et sera ensuite éliminée dans la bile(41).

Au niveau des effets indésirables induits par les médicaments, l'Emtricitabine et le Ténofovir sont associés à un risque d'hépatotoxicité faible.

Les **inhibiteurs de la protéase** présentent un risque élevé de développer une augmentation des ALAT et ASAT (plus de 5 fois plus élevé par rapport aux valeurs normales).

L'**Atazanavir** et l'**Indinavir** sont eux concernés par le risque d'apparition d'une hyperbilirubinémie non conjuguée.

Les **INTI** d'ancienne génération principalement provoquerait une hépatotoxicité se traduisant par une toxicité mitochondriale (élément central des cellules du corps humain ayant une action dans la respiration et la production d'énergie), un stress cellulaire et donc une insuffisance hépatique.

L'**Abacavir** présenterait un risque d'hypersensibilité, un phénomène allergique qui se traduit par une toxicité hépatique associée à des symptômes cutanés.

Les **INNTI** peuvent eux aussi provoquer des dommages pour le foie, surtout les molécules de première génération, celles dernièrement développées seraient sans danger pour le foie. Parmi elles, sont retrouvées la **Névirapine**, l'**Efavirenz**, la **Rilpivirine** et la **Doravirine**, des molécules ayant comme conséquences hépatiques une forte élévation des ALAT, ASAT, ainsi qu'un risque d'hypersensibilité (40).

Même si ces symptômes ne sont pas retrouvés chez tous les patients traités par ces molécules et chez tous les ARV sur le marché, la surveillance clinique et biologique du foie doit être systématique afin d'éviter des dommages irréversibles pour le patient.

### *iv3. Toxicité osseuse*

L'infection par le VIH et les médicaments ARV ont aussi un impact négatif sur les os composants le corps humain. Certains effets indésirables affectant la santé osseuse ont été révélés, comme une ostéoporose, une diminution de la minéralisation osseuse ou un déséquilibre phosphocalcique.

L'infection par le VIH serait quant-à-elle un facteur de risque de pathologie osseuse, deux tiers des patients infectés auraient une densité minérale osseuse diminuée, ainsi qu'environ 15% seraient atteints d'ostéoporose.

Bien qu'il n'y ait pas de grosses conséquences chez les adultes jeunes, le risque devient plus préoccupant avec le vieillissement et le risque de fractures bien plus élevé, mais aussi pour les adolescents n'ayant pas encore atteint la maturité au niveau de leur croissance (42).

Les femmes seraient d'ailleurs plus touchées que les hommes sur le risque d'ostéoporose, notamment à cause de la ménopause, et les parties du corps qui se sont révélés les plus à risque de fractures sont les vertèbres, le col du fémur et le poignet.

Les INNTI et plus particulièrement le **Ténofovir** sont les médicaments ARV les plus concernés par la survenue de cet EI impliquant une chute de la minéralisation osseuse et une ostéoporose. Le TAF serait à ce jour moins à risque que le TDF, toujours grâce au fait qu'il soit plus ciblé, donc moins dosé et donc moins toxique (16).

Le Ténofovir va induire une toxicité osseuse de manière directe et indirecte.

Tout d'abord directement en réduisant la densité minérale osseuse et en agissant sur l'homéostasie osseuse : en stimulant la différenciation ostéoclastique, il va diminuer la production d'ostéoblastes (ce sont des cellules qui fabriquent le tissu osseux) pour augmenter la production d'ostéoclastes (ce sont des cellules qui détruisent le tissu osseux), ce qui va favoriser la résorption osseuse. Le Ténofovir possède aussi une action indirecte en favorisant une phosphaturie (élimination du phosphate dans les urines) à cause de son action sur les tubules rénaux et la diminution de la filtration rénale, provoquant une perturbation de l'équilibre phosphocalcique. Une carence en calcium et en vitamine D en plus d'une phosphaturie, l'homéostasie osseuse est totalement perturbée créant des troubles osseux (43).

Pour éviter au maximum ces effets indésirables sous traitement à base de TDF ainsi que pour pouvoir agir le plus rapidement possible le cas échéant, une surveillance clinique doit être réalisée régulièrement. Une surveillance des marqueurs du métabolisme minéral et osseux, ainsi qu'une densitométrie osseuse plus fréquente si le patient présente des facteurs de risque supplémentaires : faible IMC (indice de masse corporelle), facteurs hormonaux, âge élevé, carences alimentaires (16).

#### *iv4. Toxicité cardiaque*

Le cœur va être un organe à surveiller lors d'une infection par le VIH et lors d'un traitement ARV mis en place pour ralentir la progression de la maladie. En effet, certains médicaments ont un risque d'altérer le fonctionnement normal du cœur.

Les symptômes retrouvés sont spécifiques à certains médicaments et restent minoritaires comparés aux autres toxicités provoquées par les ARV.

Nous pouvons retrouver avec l'inhibiteur de protéase, le **Lopinavir**, un dysfonctionnement électrique du cœur et un risque de torsade de pointes avec un allongement de l'intervalle QT. Les torsades de pointes sont des tachycardies du ventricule cardiaque et qui, non traitées, peuvent dégénérer en fibrillation ventriculaire et très vite en arrêt cardiaque. Le diagnostic repose sur la réalisation d'un ECG (électrocardiogramme).

Le Lopinavir a aussi été associé à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde. Le traitement ARV aurait un caractère protecteur sur la survenue d'une insuffisance cardiaque, mais les inhibiteurs de protéase annuleraient cet effet. L'activation immunitaire ainsi que l'inflammation à la suite d'une infection par le VIH seraient les éléments déclencheurs d'une insuffisance cardiaque précédée d'un infarctus du myocarde mais les avis semblent controversés.

L'autre molécule responsable d'une toxicité cardiaque est l'**Atazanavir**, un autre inhibiteur de protéase qui est responsable d'un risque plus élevé de troubles du rythme (allongement de l'intervalle PR), un dysfonctionnement électrique du cœur, pouvant provoquer des torsades de pointes (16,44).

La toxicité cardiaque reste un EI très peu fréquent dorénavant, grâce à l'amélioration de la prise en charge et l'amélioration des traitements ARV disponibles sur le marché. Lors de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique à base de ces molécules, une surveillance cardiaque régulière devra avoir lieu avec la réalisation d'un ECG de contrôle et la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires.

### **III. Solutions de prise en charge de ces effets indésirables à l'officine**

Après avoir détaillé les principaux effets indésirables des antirétroviraux, surtout les plus fréquents, l'objet de cette thèse va être de trouver et d'apporter des solutions pour éviter la survenue de ces EI aux médicaments.

En cas d'apparition de ces symptômes, le but est de fournir des informations et solutions aux patients concernés afin de les soulager si le trouble est important, et de limiter l'impact de ces EI sur eux.

Les conseils et solutions apportés aux patients pour chaque symptôme, seront basés premièrement sur des recommandations hygiéno-diététiques, puis des produits disponibles en officine.

Le choix de l'accessibilité des produits est important, pour que les patients puissent être acteurs de leur santé et leur permettre de trouver rapidement des solutions.

Les médicaments allopathiques sur prescription médicale uniquement pour certains de ces troubles seront évoqués brièvement, mais ne sont pas prioritaires dans ma réflexion. L'objet de ce travail se base surtout sur des solutions et conseils complémentaires à ces thérapies. La demande des patients de se voir proposer des thérapies à base de produits naturels se fait de plus en plus grande au comptoir. Je trouvais donc judicieux d'axer les conseils sur des solutions allopathiques, mais aussi à base de phytothérapie et d'aromathérapie, pour permettre aux patients de se soigner selon leurs choix et croyances.

#### **a. Suivi et accompagnement d'une personne sous ARV à l'officine**

La bonne prise en charge du patient à l'officine est primordiale, car elle va conditionner une part importante de l'implication du patient dans sa maladie et son traitement.

L'équipe officinale est responsable de différents rôles pour permettre aux patients de repartir avec l'essentiel des informations nécessaires à la gestion de son traitement :

### Informer

Un patient séropositif pour le VIH qui va débiter un nouveau traitement, aura été suivi auparavant à l'hôpital par les infectiologues où il aura réalisé des entretiens individuels avec de nombreuses informations sur sa maladie et son traitement. L'annonce de la maladie est souvent difficile à entendre, l'entretien réalisé à la suite contient beaucoup d'informations importantes, et le patient accusant la nouvelle peut parfois manquer de nombreux points essentiels.

L'officine va avoir ce rôle d'information qui permettra d'apporter ou de rappeler aux patients les éléments importants de la maladie : les risques de transmission, les solutions de préventions, les différents symptômes qui pourraient survenir. Ainsi que les éléments essentiels du traitement, avec les modalités de prise (pendant les repas ou en dehors, les horaires, les conseils en cas d'oubli).

Mais aussi de répondre aux éventuelles questions qui n'auraient pas été posées lors des entretiens.

Son rôle sera aussi d'orienter le patient en fonction de ses besoins et des différents examens qu'il aura à réaliser (les différentes associations existantes, les laboratoires de biologie par exemple) (16).

### Accompagner

L'accompagnement va être la majeure partie de la relation entre le patient et le pharmacien d'officine. Celui-ci venant chercher son traitement tous les mois ou tous les 3 mois, l'équipe officinale pourra effectuer un suivi régulier, en réalisant la dispensation des différents traitements, les conseils associés, ainsi que de suivre l'évolution du patient par rapport à sa pathologie, ses traitements et son observance.

Pour les traitements, l'objectif sera de favoriser la bonne observance au traitement par le patient, en l'informant sur le principe, mais aussi les EI fréquents qui pourraient survenir et les conseils associés.

En cas de nouveau traitement concomitant, il faudra surtout surveiller l'absence d'interactions médicamenteuses (16).

Les traitements ARV sont des molécules avec un dosage précis qui sont étudiés pour être suffisamment efficaces sans être trop toxiques. L'association de ces traitements avec d'autres molécules pourraient aggraver les EI ou réduire l'effet du traitement. Il sera donc nécessaire d'évaluer ces risques avec le patient afin que le médecin prescripteur puisse adapter le traitement en conséquence.

- L'association du TDF avec des médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des produits de contrastes iodés ou certains antihypertenseurs pourrait provoquer une insuffisance rénale ou aggraver une insuffisance rénale existante (16).
- L'association de certains inhibiteurs de protéase (Lopinavir, Atazanavir) avec des médicaments qui provoquent un allongement du QT ou PR, serait à risque élevé d'induire un trouble du rythme cardiaque. C'est le cas avec certains neuroleptiques et antidépresseurs, les antibiotiques de la classe des macrolides, certains antiarythmiques (16).
- La prise de médicaments conseils hors ordonnance pour les troubles gastriques (douleur d'estomac, remontées acides, ballonnements) peuvent altérer l'efficacité des ARV, en diminuant leurs effets. Les antiacides topiques, le charbon actif et pansements intestinaux vont provoquer une baisse de l'absorption des ARV, et ainsi induire une baisse de la biodisponibilité de la molécule qui provoquera un effet quasi nul du médicament (16).
- D'autres interactions possibles liées au métabolisme des médicaments. Le cytochrome p450 est un ensemble d'enzymes permettant de transformer une molécule afin de la rendre active dans le corps. Ce cytochrome est emprunté par un grand nombre de molécules, et certains traitements vont induire ou inhiber ce système enzymatique.



- Les médicaments inducteurs enzymatiques vont accentuer ce système d'enzyme et vont donc diminuer la concentration plasmatique du médicament associé, ce qui va provoquer une baisse significative de l'efficacité du produit. Parmi eux, certains antiinfectieux, des anticonvulsivants, des anticancéreux ou la plante Millepertuis. Parmi ces médicaments, certaines classes d'ARV ont cette caractéristique, comme les **INNTI**, les **INI** et les **IP**, ils sont donc à risque d'interactions médicamenteuses. Une diminution de l'effet des ARV peut exposer au risque de résistance au traitement, une situation délicate qui impliquerait un changement de thérapie avec des molécules plus puissantes mais moins bien tolérées.
- Les médicaments inhibiteurs enzymatiques ont donc l'effet inverse en induisant une augmentation de la concentration plasmatique du médicament associé et en générant une augmentation de son action. Ces interactions entraînent une augmentation de la toxicité du médicament avec une hausse du risque d'EI. Parmi eux des antifongiques, des antibiotiques de la famille des macrolides, des antiarythmiques et le jus de pamplemousse. Parmi ces médicaments, certains ARV ont aussi cette caractéristique comme les ARV boostés par le **Ritonavir** et le **Cobicistat**. Il faut donc être vigilant sur les médicaments concomitants pour éviter tout risque de toxicité (16,45).

L'évaluation et le traitement de ces potentielles interactions sont une partie importante de l'accompagnement du patient afin d'éviter des risques supplémentaires.

L'explication de ces risques ainsi que les conseils personnalisés apportés aux patients sur la survenue potentielle de différents EI, permettra d'établir une relation de confiance entre l'équipe officinale et le patient, ce qui favorisera la bonne observance de ce dernier face à son traitement et le rendant acteur de sa santé.

## **b. Solutions pour effets indésirables à court terme**

Intéressons-nous maintenant aux conseils et produits existants qui apporteraient une aide aux patients déclarants un EI à court terme.

Ces effets indésirables sont décrits comme très fréquents à l'initiation des traitements médicamenteux et généralement non durables.

Ce sont des symptômes qui ont une fréquence et une intensité très variable selon les patients, mais dont la durée n'excède en général pas 3 mois de traitement.

Les solutions proposées ici auront donc pour objectif d'éviter la survenue des symptômes en premier lieu, et ensuite de réduire ou d'annuler l'inconfort.

### **i. Affections cutanées**

Toute éruption cutanée est importante à signaler au médecin. Peu importe la forme ou l'intensité, chaque éruption peut évoluer en quelques heures ou jours, soit vers la guérison, soit vers l'aggravation.

L'affection cutanée peut apparaître à la suite d'une prise d'un médicament ou provoquée par l'interaction de deux traitements, il est nécessaire de signaler l'apparition au médecin pour établir la cause et prendre en charge rapidement l'éruption.

Il est souvent conseillé de prendre en photo l'éruption au moment où celle-ci apparaît et de réitérer pour toute évolution du symptôme afin d'illustrer au mieux le trouble. Un rendez-vous chez un dermatologue ou chez le médecin traitant peut parfois prendre du temps et l'éruption peut avoir évolué d'ici là.

#### *i1. Conseils hygiéno-diététiques*

La peau sèche et les démangeaisons sont des symptômes très courants retrouvés lors de l'infection par le VIH mais aussi à la suite d'un traitement ARV. C'est parfois un facteur déclenchant d'une affection cutanée plus conséquente, il est donc important d'éviter sa survenue.

Pour cela, une bonne hydratation sera nécessaire, via les boissons tout d'abord avec une quantité conseillée de 2 litres et plus par jour. Par de l'eau en majorité, mais aussi avec des tisanes, des bouillons, des jus de fruits, pour varier et selon les préférences du patient. Et ensuite une hydratation topique journalière, via des crèmes, des lotions hydratantes, de préférence non parfumées pour éviter les réactions allergiques à un parfum.

Il est préférable d'utiliser des savons doux non chimiques (les savons puissants et chimiques ont tendance à altérer la couche de l'épiderme), de prendre des douches tièdes. L'usage d'une douche ou d'un bain chaud est déconseillé car cela favorise la déshydratation de la peau, ce qui aggraverait les démangeaisons et l'inconfort.

Lors d'une période à fortes démangeaisons, l'utilisation de vêtements et sous-vêtements doux en coton sera à privilégier (32).

## *i2. Quels produits à privilégier ?*

Pour la sécheresse et les démangeaisons, comme énoncé ci-dessus, il est préférable d'utiliser des savons doux hypoallergéniques, et sans parfum (32).

La consommation d'acides gras polyinsaturés peut être conseillée. En effet, les bons acides gras jouent un rôle protecteur dans les phénomènes d'inflammation, ils interviennent dans la production de composés anti-inflammatoires. Parmi ces acides gras, sont retrouvés les omega-3 et les omega-6, dont notamment l'**acide eicosapentaénoïque (EPA)** et l'**acide docosahexaénoïque (DHA)**. Ces omega-3 et 6 réduisent l'inflammation de la peau et évite la survenue de démangeaison cutanée ainsi que la survenue de pathologies comme l'eczéma ou le psoriasis.

Les acides gras tels que les omega-3 et 6 ne sont pas synthétisés par le corps et doivent être apportés par l'alimentation. Une alimentation riche en poisson gras (sardines, saumon, thon, maquereau), de noix, ou à base d'huiles végétales (huile d'olive, huile de colza, huile de lin, huile de noix) est conseillée pour atteindre un objectif idéal de 1 à 2 g d'apport quotidien d'acides gras. Il existe aussi en officine, des capsules préparées à base d'omega-3, d'omega-6 ou directement à base d'EPA ou de DHA, qu'il faut prendre pendant le repas pour augmenter leur absorption (46).

Un apport en **vitamine E** a montré son efficacité sur la réduction de l'inflammation et sur l'hydratation de la peau. La vitamine E fait partie des antioxydants. Ces antioxydants entraînent une réduction de la formation de radicaux libres lors de l'inflammation, et cela permet un ralentissement du vieillissement cellulaire. C'est pourquoi la vitamine E est souvent utilisée pour ralentir le vieillissement de la peau, ce qui minimise le phénomène de déshydratation de la peau.

La vitamine E est présente sous forme d'huile, sous forme de capsules à prendre par voie orale ou à ouvrir et à appliquer sur les zones sujettes aux démangeaisons, mais peut être aussi apportée dans l'alimentation avec l'utilisation de certaines huiles végétales (huile de colza, de soja, de maïs), de graines de tournesol, de noix et de germes de blé (46).

Des complexes composés de vitamines et minéraux essentiels (vitamine D, vitamine C, les vitamines du groupe B, du magnésium, du zinc notamment) seront eux-aussi bénéfiques sur la réduction des symptômes cutanés. Ils vont agir sur l'amélioration de la santé en général, avec le renforcement de l'immunité et la réduction du stress et seront donc bénéfique également sur la peau (32).

En cas de symptôme de perte de cheveux, ce qui est un potentiel EI beaucoup plus rare des antirétroviraux, il est recommandé de se laver les cheveux 2 à 3 fois par semaine avec un shampoing anti chute à base de kératine ou de quinine par exemple, qui ralentira la chute du cheveu et qui va le renforcer et stimuler la pousse au niveau du bulbe. Il existe aussi des produits synthétiques avec des molécules comme le **Minoxidil** étudiés pour ralentir la chute des cheveux et stimuler la pousse (32).

## **ii. La fatigue et les céphalées**

Ce sont les symptômes les plus subis par les personnes séropositives pour le VIH sous traitement antirétroviral, c'est donc essentiel de pouvoir répondre à une demande si le patient souhaite avoir un produit favorisant le regain d'énergie et diminuer les maux de tête.

### *ii1. La fatigue*

La fatigue est un symptôme très fréquent chez les personnes souffrant d'une pathologie chronique. C'est un phénomène qui s'installe progressivement et qui se remarque tardivement lorsque l'état d'épuisement est intense.

Les personnes séropositives sont très souvent carencées en micronutriments (notamment les vitamines B<sub>12</sub> et D), ces carences, si elles sont non traitées, peuvent entraîner des conséquences importantes sur le bien-être, la digestion et l'assimilation des nutriments essentiels.

Il n'est pas rare de voir la fatigue accompagnée d'autres troubles, et étant le premier symptôme d'alerte de pathologies plus conséquentes comme une dépression, une anémie, une insuffisance rénale ou hépatique par exemple (32).

#### Conseils hygiéno-diététiques

La fatigue possède des causes très variées et plusieurs cibles sont évoquées pour soulager et traiter ce symptôme.

Tout d'abord une cible alimentaire, un bon apport en vitamines et minéraux apportés dans l'alimentation permet un bon fonctionnement corporel et un moindre risque de carence, réduisant le risque de fatigue.

Des repas variés à base de fruits et de légumes pour l'apport en vitamines C et D, des céréales complètes, du pain complet, de la viande blanche préférentiellement pour l'apport de protéines, du poisson pour l'apport en acides gras polyinsaturés.

L'activité physique, ensuite, est un conseil primordial à évoquer. Le simple fait de pratiquer une activité régulière et d'efforts faibles à modérés permet d'améliorer la santé mentale mais aussi la santé cardiovasculaire. L'activité physique va être caractérisée par des exercices d'aérobic ou de force, illustrés par de la marche ou footing quotidien d'au moins une trentaine de minutes, des exercices de musculation, du yoga.

L'aspect psychologique et bien-être peut s'avérer intéressant dans la réduction de la fatigue, avec comme solutions pour promouvoir cet aspect : des exercices de relaxation

(relaxation musculaire progressive, respiration profonde, autohypnose), l'acupuncture (32,47).

### Quels produits à privilégier ?

La fatigue est très souvent accompagnée de carences, en vitamines et minéraux essentiels majoritairement. La prise en charge de la fatigue se fera donc avec des conseils pour supplémenter et augmenter les apports en ces nutriments.

Un apport en **vitamine B<sub>12</sub>**, qui existe sous forme d'ampoules buvables ou en comprimés. La recommandation journalière est habituellement de 1000 à 2000 µg, sur une durée de 6 à 8 semaines.

La **vitamine D** sera intéressante dans les cas d'une fatigue avec des symptômes mentaux et physiques. Généralement la dose recommandée est de 1000 à 2000 UI par jour et se présente sous la forme d'ampoule buvable, de gouttes ou de capsules.

Ces doses peuvent être amenées à changer si une prise de sang est réalisée pour apprécier ces carences (32).

Une carence en **vitamine B<sub>9</sub>** peut causer une anémie, ce qui aura comme conséquence une fatigue chronique. Il est donc récurrent de voir une supplémentation en vitamine B<sub>9</sub> à la suite d'une prise de sang. Elle est disponible sous forme de comprimés à avaler essentiellement.

Un apport en **magnésium** peut solutionner une fatigue mentale ou musculaire. Le magnésium est consommé lors d'un stress important ou d'une fatigue chronique et n'est pas généré en quantité suffisante par le corps ou l'alimentation. Une supplémentation est parfois nécessaire.

La **vitamine C** va elle aussi jouer un rôle important dans la prise en charge d'une fatigue chronique. Elle va aider à fixer le fer dans l'organisme et une carence en vitamine C engendre une fixation moins bonne du fer, ce qui peut induire une anémie. De plus, la

vitamine C va avoir un effet stimulant de l'organisme, ce qui va être bénéfique pour le patient séropositif.

On retrouve la vitamine C seule ou associée à d'autres vitamines et minéraux essentiels, sous forme de comprimés, de solutions buvables.

La dose recommandée est de 500 mg à 1 g par jour au minimum pendant une durée de 20 à 30 jours (32,48).

Un apport en **Zinc** se révèle utile lors d'une fatigue mentale chronique. En plus de son rôle dans la stimulation de l'immunité, le zinc joue un rôle dans la santé mentale et une carence en zinc a été prouvée chez des personnes développant une dépression. Le premier signe de la dépression étant la fatigue, il peut s'avérer intéressant de supplémenter en zinc (48).

On peut associer à notre conseil des produits plus naturels issus de la phytothérapie pour soulager une fatigue chronique. Parmi les plantes les plus courantes utilisées et recommandées, citons le Guarana et le Ginseng.

Le **ginseng** possède des effets similaires à la vitamine C dans la prise en charge d'une fatigue au long cours, et va venir se placer en tant que réducteur de fatigue naturel.

Le **guarana** est quant à lui une plante stimulante et va agir pour traiter une fatigue aigue en stimulant l'organisme de façon à provoquer un effet « coup de fouet » (47).

Il est toutefois bon de signaler qu'il existe des complexes associant une grande majorité des vitamines et minéraux cités dans ces propositions et permettant un apport complet à l'organisme lors de carences importantes. En fonction des types de carences et de leurs intensités, il sera recommandé d'utiliser des produits seuls ou en association. Par exemple, pour une forte carence en vitamine D, il sera conseillé d'utiliser un apport en vitamine D seule, pour une faible carence générale, le complexe va s'avérer une solution privilégiée.

## *ii2. Les maux de tête*

Les maux de tête restent moins fréquents que la fatigue et ne vont pas se déclarer avec la même intensité chez les patients. Cependant c'est un symptôme qui va altérer la

qualité de vie du patient en diminuant ses capacités le temps des douleurs, il est donc intéressant d'apporter des solutions aux patients atteints de cet EI.

Généralement appelés céphalées ou migraines, les maux de tête sont invalidants et nécessitent avant tout une consultation médicale afin d'être sûr de l'origine du trouble. Les maux de tête pouvant être les prémices d'un trouble plus préoccupant.

### Conseils hygiéno-diététiques

En supplément des traitements qui sont généralement préconisés lors d'un mal de tête, quelques conseils pratiques peuvent être associés afin d'accélérer la guérison et éviter la survenue.

Il faut favoriser des repas réguliers et complets, le jeûne ou un repas trop conséquent peuvent être un facteur déclenchant d'une migraine.

Eviter la consommation de certains aliments supposés à risque de déclenchement de migraine : les fromages fermentés, la charcuterie, les levures de bières, l'alcool. Certains aliments très froids comme de la glace peut aussi déclencher des migraines.

Eviter les endroits trop bruyants ou trop lumineux lors des douleurs afin d'éviter l'aggravation du trouble et favoriser un endroit calme avec peu de lumière pour reposer les yeux et éviter une photophobie (sensibilité à la lumière).

Certaines émotions peuvent aussi déclencher des maux de tête, notamment le stress, le manque de sommeil et la fatigue. Les conseils pour éviter une fatigue chronique détaillés ci-dessus peuvent donc être aussi appliquer dans ce cas de figure (49).

### Quels produits à privilégier ?

La prise en charge des maux de tête, lorsqu'ils deviennent récurrents, devra passer par une consultation médicale. Les traitements qui seront prescrits peuvent varier en fonction de la fréquence et de l'intensité des troubles.

Au départ, des antalgiques et antiinflammatoires seront conseillés : comme le **paracétamol** (antalgique), des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'**ibuprofène**, le **kétoprofène**. Si les symptômes persistent avec ces traitements, le médecin pourra être amené à prescrire des médicaments plus spécifiques pour les crises migraineuses, mais plus puissants (donc avec plus d'EI associés) comme les médicaments



de la catégorie des **Triptans** majoritairement, ou plus partiellement des alcaloïdes de l'ergot de seigle avec de la caféine (**Gynergène® caféine**) (49).

L'inconvénients des AINS et des triptans est surtout l'apparition d'EI supplémentaire qui accompagne leur prise, ils peuvent provoquer des douleurs gastriques et ont un risque d'altérer la fonction rénale. La fonction rénale déjà diminuée avec la prise de TDF, leur association serait contre indiquée.

Le choix de proposer des solutions alternatives aux patients peut s'avérer judicieux.

Une cure de **magnésium** peut être conseillée, une carence en magnésium fréquemment observée chez les patients séropositifs peut amener à déclencher une crise. Il est conseillé d'apporter jusqu'à 350 mg de magnésium par jour pour une cure efficace.

Le **Coenzyme\_Q10** est un composé qui comporte des propriétés antioxydantes et antiinflammatoires, il peut être utilisé pour éviter la survenue de maux de tête. Une dose quotidienne de 100 mg de coenzyme Q10 a montré son efficacité sur la diminution de survenue des épisodes migraineux. Un autre antioxydant peut être conseillé avec la **Vitamine\_C** (32,50).

L'utilisation de plantes aromatiques pourra faire partie intégrante du conseil associé, afin d'aider le patient à soulager les douleurs lorsqu'elles surviennent. Cela permettra de soulager le symptôme et non de prévenir sa survenue.

La **menthe poivrée** est la plante la plus recommandée pour ce trouble et la plus fréquemment utilisée. En huile essentielle, cette plante présente une action sur les douleurs digestives, les migraines et les nausées. Le menthol présent dans cette plante entraîne une réaction antalgique par le froid et permet de soulager des douleurs aiguës ou inflammatoires. Son usage se fait localement par voie cutanée avec l'utilisation d'une goutte d'huile essentielle à répartir et masser au niveau des tempes et des sinus frontaux tout en évitant les yeux et les muqueuses (51).

### **iii. les troubles du sommeil**

Le sommeil est un élément central du bien-être et de la qualité de vie, une altération du cycle du sommeil peut engendrer des conséquences importantes sur le bon fonctionnement du corps ainsi que sur la santé mentale.

Les troubles du sommeil peuvent être provoqués par de nombreux événements ou pathologies et sont généralement transitoires, ils peuvent être évités en appliquant quelques conseils. Parfois un dérèglement, une maladie ou une instauration de traitement rend ces troubles du sommeil plus réguliers, nécessitant l'utilisation de médicaments ou compléments.

La mélatonine est l'hormone du sommeil que nous avons tous en nous, elle va être produite journalièrement à partir de la sérotonine qui sera elle-même produite par le tryptophane. La mélatonine est à l'origine de notre cycle jour / nuit et va s'activer progressivement toute la journée pour avoir un pic d'activité vers 3 h du matin (32).

Ce cycle de production journalière de mélatonine est illustré ci-dessous :

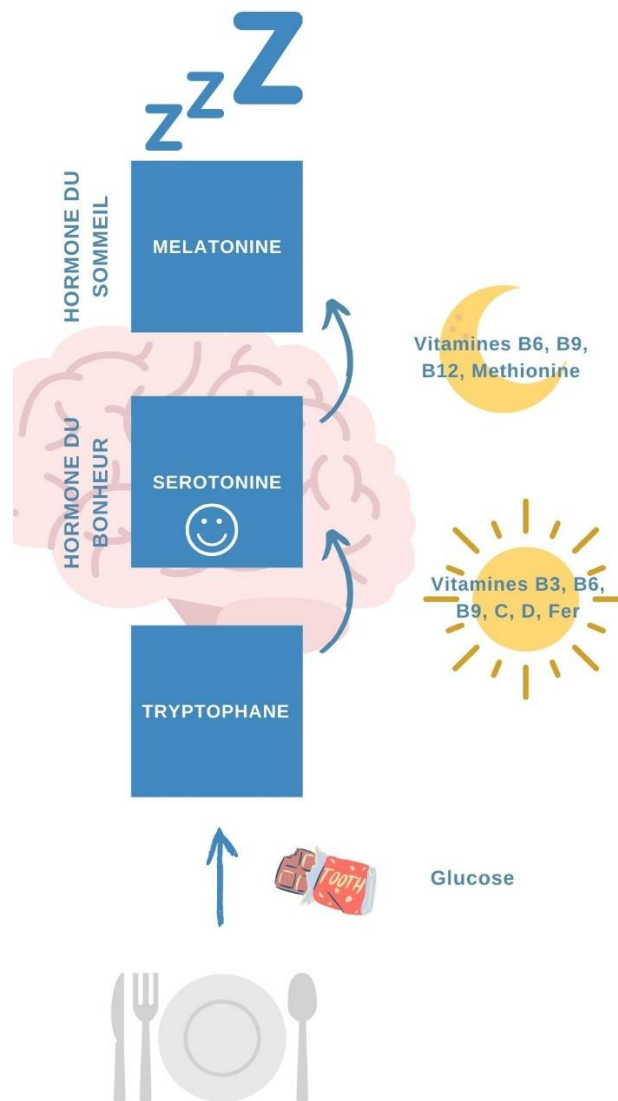


Figure 17 : schéma du cycle de production de la mélatonine (52)

### *iii1. Conseils hygiéno-diététiques*

L'application de certains conseils et de pratiques à adopter permet de prévenir et éviter la survenue de troubles du sommeil comme des insomnies ou rêves anormaux.

La base d'un sommeil efficace repose sur le respect du rythme biologique : se coucher et se lever à des heures régulières. Un sommeil réparateur est favorisé par une durée n'excédant pas 8h par nuit et l'instauration d'un horaire de coucher et de lever habitue l'organisme à un cycle de sommeil.

Les siestes peuvent faire partie de ce cycle mais ne doivent pas être trop longues ou trop tardives (au-delà de 16 h) afin de ne pas dérégler le rythme biologique. Le temps idéal recommandé est entre 30 min et 1 h maximum.

Il est important de favoriser un environnement favorable, c'est-à-dire d'éviter les écrans 30 min avant le coucher (les écrans génèrent une excitation cognitive en stimulant les récepteurs de la rétine et leur donnant un signal de lumière du jour, ralentissant l'endormissement). Il est recommandé d'aérer la chambre tous les jours, de maintenir une température aux alentours de 19 degrés et de limiter le bruit et la luminosité pour favoriser l'endormissement (53,54).

L'alimentation va elle aussi jouer un rôle sur l'endormissement : un repas du soir trop copieux ou avec des aliments difficiles à digérer vont diminuer la capacité d'endormissement et augmenter les réveils nocturnes. Les aliments ou boissons excitants sont déconseillés le soir chez les patients à risque de troubles du sommeil. Comme notamment le café, le thé, les sodas et boissons gazeuses, le chocolat, l'alcool, le tabac.

La consommation d'aliments riches en tryptophane et sérotonine est recommandée afin de stimuler la production de mélatonine : du riz complet, des produits laitiers, des œufs, des bananes, des noix, de la viande blanche, des poissons, des figes (52,53).

La pratique d'une activité physique régulière et le fait de se dépenser dans la journée est un conseil important. La stimulation musculaire et la bonne fatigue engendrée par une activité physique d'au moins 30 minutes dans la journée favorisent une meilleure capacité d'endormissement.

### *iii2. Quels produits à privilégier ?*

Les premiers réflexes à avoir lors de troubles du sommeil sont d'appliquer ces quelques règles hygiéno-diététiques. Si aucune amélioration n'est observée, il est conseillé d'en discuter avec le médecin traitant et d'ouvrir la possibilité à la mise en place de traitement.

On privilégiera au départ des produits comme de la **Mélatonine**. La mélatonine existe sous forme de comprimés, de comprimés à libération prolongée, de spray buccal. La dose recommandée est de débiter par 0,5 mg à 1 mg de mélatonine et peut être augmentée jusqu'à 1,9 mg. Les produits à base de mélatonine sont en vente libre en officine jusqu'à un dosage inférieur à 2 mg, au-delà, la prescription est obligatoire.

L'utilisation d'aromathérapie est envisageable avec des huiles essentielles de **Lavande** ou de **Camomille** à utiliser par voie orale avec quelques gouttes à diluer dans un fond d'eau, ou en appliquant quelques gouttes directement sur l'oreiller 15 minutes avant d'aller se coucher. Ce sont des plantes avec des vertus calmantes et apaisantes, ce qui favorise l'endormissement.

La phytothérapie est une alternative intéressante avec des plantes comme la **Valériane** (qui favorise l'endormissement), la **Passiflore** et l'**Eschscholtzia** (qui diminuent l'anxiété et apaisent le système nerveux), l'**Aubépine** (qui régule le rythme cardiaque et favorise la relaxation), la **Mélisse** (qui apaise le système nerveux et digestif et favorise l'endormissement)

La supplémentation en certaines vitamines et minéraux permettent une meilleure gestion de la surcharge mentale et du stress et permet de faciliter l'endormissement.

On y retrouve le **Magnésium**, il peut être apporté par l'alimentation mais c'est un minéral très fréquemment consommé par le corps humain lors des situations de stress, de chute du moral, de carences alimentaires.

La **vitamine B<sub>12</sub>** est un élément dont la carence entraîne régulièrement des troubles du moral, de la fatigue chronique, ce qui accentue les problèmes liés au sommeil.

Une carence en **vitamine D** est un facteur de risque pour le déclenchement d'une dépression ou baisse du moral, ainsi que des troubles de l'endormissement. Une supplémentation permettrait d'améliorer le sommeil du patient (32,53).

Des compléments alimentaires comprenant un mélange de plusieurs de ces produits existent en officine, notamment des produits à base de Mélatonine, Passiflore, Magnésium et Vitamine B<sub>6</sub> (qui permet d'aider à fixer et à potentialiser l'effet du magnésium).

Si des patients éprouvent toujours des difficultés au niveau de leur sommeil après l'utilisation de ces produits, il sera conseillé de consulter un médecin pour évoquer la possibilité de commencer un traitement plus puissant comme des **anxiolytiques**, des **somnifères**, ou parfois des traitements **anti-dépresseurs**. Ces traitements sont efficaces sur les troubles du sommeil mais exposent à des effets indésirables importants dont notamment la somnolence dans la journée et la perte de vigilance. De plus il faudra être prudent au niveau des molécules choisies car ces traitements sont plus à risque d'entraîner des interactions médicamenteuses pouvant compromettre l'efficacité du traitement ARV (32).

D'autres thérapies complémentaires peuvent être envisagées au comptoir avec le patient : l'homéopathie avec des complexes de plusieurs souches comme **Zénalia**<sup>®</sup>, **Sédatif PC**<sup>®</sup>, **Nerediem**<sup>®</sup> en comprimés à sucer. Un complexe sous forme de gouttes buvables avec le **L72**<sup>®</sup>. L'avantage de l'homéopathie est l'absence totale d'interaction médicamenteuse avec les autres traitements et l'absence de risque de surdosage. Cela permet de trouver des solutions complémentaires aux patients souhaitant des thérapies naturelles et ayant d'autres comorbidités exposants aux risques d'interactions (53).

L'acupuncture peut aussi être évoquée avec le patient comme thérapie alternative et complémentaire, ce qui permet une relaxation du corps et de l'esprit chez le patient, améliorant son sommeil et sa capacité d'endormissement (32).

#### **iv. Les diarrhées, douleurs abdominales et flatulences**

Les diarrhées et douleurs abdominales sont des symptômes très courants associés à l'instauration d'un traitement. Ils peuvent aussi provenir d'autres causes et en association vont aggraver les troubles. Les flatulences ou ballonnements surviennent, eux, lorsque la flore intestinale (les bonnes bactéries présentes au niveau des intestins qui permettent la digestion et un bon transit) est déséquilibrée.

Trois points essentiels sont recommandés pour une bonne prise en charge de la diarrhée : favoriser une réhydratation par voie orale pour compenser les pertes hydriques et d'électrolytes (comme le sodium, le potassium et le chlorure), favoriser une bonne alimentation pour éviter les carences et pertes de poids, proposer une solution thérapeutique pour soulager les symptômes (55).

##### *iv1. Conseils hygiéno-diététiques*

Les conseils à évoquer lorsqu'un patient se plaint de diarrhées se basent d'abord sur ces trois points différents :

Se réhydrater, il est recommandé de boire au moins 2 litres de liquide par jour pour compenser les pertes en eau et en minéraux. De l'eau tout d'abord, mais aussi des bouillons de légumes faiblement salés, infusions faiblement sucrées, des smoothies, des jus de fruits. Une hydratation qui doit se faire par des petits volumes mais très régulièrement dans la journée. Les boissons déconseillées lors de diarrhées sont l'alcool, le café, les boissons lactées, qui ont tendance à déshydrater.

S'alimenter, afin d'éviter une perte de poids importante et des carences en vitamines et minéraux qui pourraient causer une dénutrition. Il est souvent difficile de prendre un repas complet et conséquent lors de ces symptômes, surtout lorsque des douleurs sont présentes, il est recommandé de fractionner les repas en plusieurs collations qui seront riches en calories et en nutriments.

Les **aliments recommandés** lors d'une grosse perte hydrique sont : des féculents, des pâtes, du riz, du pain blanc, de la viande blanche, des poissons non gras, des bananes, des compotes, des fruits (pommes, pêches, poires) et gâteaux secs. Pour une réhydratation

riche en minéraux, boire l'eau de cuisson du riz permet un apport hydrique et en fibres solubles (32,55).

Les **aliments à éviter** lors de diarrhées sont : les légumes verts, crus, du pain et des céréales complètes, des salades, des crudités, des viandes grasses et en sauces, de la charcuterie, des poissons gras et fruits de mer, des pruneaux et fruits rouges, des épices, des glaces. Tous ces aliments vont avoir tendance à accélérer le transit et à aggraver la fréquence des diarrhées (55).

Se traiter, partie qui va être détaillée ci-dessous.

#### *iv2. Quels produits à privilégier ?*

Lors de diarrhées, de douleurs abdominales ou de ballonnements, en fonction de l'intensité du trouble, il faut identifier la cause de ces symptômes. Les recommandations hygiéno-diététiques ne suffisent pas toujours et un traitement médicamenteux pourra être mis en place.

Pour les patients sous trithérapies antirétrovirales, chaque symptôme observé doit être déclaré au médecin pour une meilleure prise en charge et pour permettre à ce dernier de proposer le traitement le plus adapté possible.

Les diarrhées peuvent être traitées avec plusieurs types de produits :

Des médicaments qui ralentissent le transit, comme le **Loperamide**. Ces traitements vont limiter l'élimination d'eau et d'électrolytes du corps en augmentant le temps de contact avec les muqueuses gastriques et intestinales. Ce sont des produits à utiliser le temps des symptômes sans dépasser 3 jours consécutifs afin d'éviter des désordres de la flore intestinale aggravés. De plus, le dialogue avec le patient au comptoir est important car si les diarrhées sont aussi provoquées par une infection bactérienne, la bactérie va stagner dans les intestins avec les selles et engendrer des conséquences plus importantes. Les médicaments ralentisseurs du transit sont contre-indiqués lors d'infections bactériennes (55).

Des médicaments limitants la sécrétion intestinale, comme le **Racécadotril**. Ces produits vont inhiber la sécrétion intestinale importante d'eau et d'électrolytes, ce qui va rendre

les selles moins molles et moins fréquentes. Ce sont des médicaments qui n'impactent pas la durée du transit et qui peuvent être conseillés lors de surinfection bactérienne.

Des pansements intestinaux, comme le **Smecta**<sup>®</sup> (diosmectite) ou **Actapulgit**<sup>®</sup>, sont eux aussi fréquemment conseillés. Ils agissent en ayant une action adsorbante (différent d'absorbant, ici l'eau et les électrolytes vont venir se fixer sur la surface du pansement intestinal) et une action protectrice sans intervenir sur la durée du transit ou la capacité de sécrétion. L'eau et les électrolytes vont être captés par le pouvoir adsorbant et les selles seront plus épaisses et moins fréquentes.

La précaution à apporter lors de la délivrance : ce sont des produits qui vont aussi adsorber en partie les médicaments pris en même temps et diminuer leurs effets, il est important de garder 2 heures entre la prise des pansements intestinaux et d'un autre médicament (comme l'ARV par exemple) (55).

Les solutés de réhydratation vont aussi être intéressants dans la prise en charge des diarrhées si celles-ci persistent et que le patient ne se réhydrate pas assez, mais aussi chez les personnes à risque de complications (personnes âgées, insuffisants rénaux). Ils peuvent être utilisés en complément d'autres médicaments. Ce sont des produits riches en glucides, en électrolytes et en produits basiques pour contrer la chute du pH de l'intestin (les citrates et les bicarbonates), qui vont venir compenser la forte élimination d'eau et d'électrolytes. L'apport en glucides est important car ils permettent de faciliter l'absorption du sodium au niveau de l'intestin.

Parmi ces solutés, nous retrouvons **Adiaril**, **Picolite**, **Hydranova** (55). Il est conseillé de diluer un sachet dans 250 mL à 500 mL de liquide clair et de boire des petites quantités régulièrement dans la journée.

D'autres thérapies alternatives, plus naturelles peuvent être envisagées lors du conseil. L'utilisation de **probiotiques**, ce sont des produits qui contiennent les bonnes bactéries que nous avons habituellement au niveau de la flore intestinale. Les diarrhées ou ballonnements sont causés par un désordre de la flore induit par une pathologie ou un traitement. L'objectif est de supplémer en réintroduisant ces bactéries. Les produits retrouvés sont composés des souches : *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus salivarius* lorsqu'il y a des troubles type diarrhées,



douleurs ou ballonnement sans constipation, et ce sont des souches qui vont surtout prévenir la récurrence ou l'aggravation des symptômes. Il est préconisé de choisir des produits contenant ces souches bactériennes dosées à 10 milliards UFC par gélule pour obtenir un effet (56,57).

Afin de traiter des douleurs abdominales ou des ballonnements qui pourraient être associés à une diarrhée, la phytothérapie s'est montrée efficace : le **charbon végétal** notamment qui va agir en captant et en absorbant les gaz et ballonnements et faciliter le transit. Ce produit peut aussi être retrouvé sous forme de **charbon actif** (Carbosylane®, charbon de Belloc®, etc.)

Ces thérapeutiques sont toutefois à utiliser avec précaution et sont recommandés en dehors des repas et à distance de 2h de tout autre médicament. Le fort pouvoir absorbant risque de diminuer l'efficacité des traitements concomitants (55).

Des solutions à base de souches homéopathiques peuvent être envisagées seules ou en complément d'autres produits afin de soulager ces symptômes. Des complexes prêts à l'emploi avec plusieurs souches mélangées sont disponibles, comme **Diaralia®**. Ces produits sont des alternatives intéressantes pour les patients avec des traitements à risque d'interactions médicamenteuses (55).

## **v. Nausées et vomissements**

Ces symptômes de nausées et de vomissements sont retrouvés très fréquemment lors d'une instauration de trithérapie antirétrovirale. Ce sont des conséquences désagréables qui peuvent altérer le moral et la qualité de vie du patient en l'empêchant de se nourrir comme il en a envie. C'est donc un point essentiel à éclaircir avec le patient lors de la première délivrance du traitement, et c'est aussi nécessaire de lui apporter des conseils et solutions pour le soulager ou atténuer les symptômes s'ils surviennent.

Les nausées et vomissements non pris en charge peuvent entraîner des conséquences graves comme une déshydratation, une malnutrition, une perte de poids ou même un dépérissement.

## *v1. Conseils hygiéno-diététiques*

Les nausées et les vomissements sont des symptômes qui sont généralement temporaires et vont s'atténuer avec le temps. Mais certains conseils peuvent être appliqués afin d'empêcher ou de limiter leur survenue.

Ces conseils seront basés majoritairement sur des habitudes alimentaires à suivre pour minimiser les risques de sensation nauséuse.

A la place de trois repas copieux quotidiens, il est conseillé de faire plusieurs petits repas et collations fractionnés sur toute la journée pour que l'estomac ne soit jamais vide trop longtemps. Un estomac vide pendant plusieurs heures peut aggraver une sensation de nausée. De plus, il est préférable de manger en position assise et de ne pas s'allonger durant les deux heures suivants le repas afin de limiter l'envie de vomir ou les vomissements.

Il faut prendre le temps de mâcher complètement les aliments pendant les repas, ce qui va permettre de faciliter la digestion par l'estomac.

Afin de stimuler l'appétit et soulager les nausées, le patient sous thérapie antirétrovirale peut : manger des aliments riches en protéines, des aliments secs et salés (viande blanche, œufs, poissons, produits laitiers) qui vont calmer l'estomac et soulager le symptôme. Les aliments sucrés ont plutôt tendance à aggraver la sensation de nausée, il est donc préférable de commencer la journée avec un petit déjeuner salé que sucré. Les odeurs sont souvent provocatrices de nausées, et sont très présentes dans la cuisine ou pendant les repas. Il est conseillé de privilégier les aliments froids (salades, crudités), de boire les boissons à la paille ou dans une gourde pour limiter les odeurs, aérer la cuisine lors de la cuisson des aliments pour disperser les odeurs, de manger des aliments fades comme des pommes de terre, des bouillons, des soupes, du riz, du pain, des yaourts nature. Les boissons fraîches, les jus de fruits, les boissons gazeuses soulagent notamment la nausée. Le gingembre et le citron peuvent aussi calmer les nausées. Ils sont retrouvés sous forme de jus, de thé, d'infusions, de sodas, ou simplement une tranche de citron avec un verre d'eau tiède. Le patient peut aussi expérimenter des assaisonnements ou des sauces différents afin de trouver une combinaison qui améliore l'odeur sans accentuer les nausées (32).

Les éléments à éviter en majorité sont les aliments épicés, les fritures, les viandes riches en matière grasse, les produits gras et sucrés, le café, l'alcool.

Les goûts et les ressentis sont subjectifs, il est intéressant d'essayer chaque élément afin de savoir ce qui est efficace pour soi-même et se concocter un ensemble d'aliments pour lesquels nous sommes sûrs de bien les tolérer.

Parfois les repas liquides sont plus faciles à ingérer qu'un repas solide, les soupes, les bouillons, ou aussi des smoothies riches en calories peuvent être envisagés. Les produits lactés aidant à soulager les nausées, ils peuvent être associés à des aliments non acides (pommes, bananes, pêches), des fruits frais ou congelés pour un effet glace ou alors de la poudre de protéine.

Si beaucoup de vomissements ont eu lieu, il est nécessaire de rééquilibrer la quantité d'électrolytes dans le corps. Comme pour les diarrhées, avec les vomissements le corps perd énormément d'eau et de nutriments essentiels qui doivent être compensés pour un bon équilibre et éviter d'autres troubles plus graves (malnutrition, déshydratation). Pour rééquilibrer cette perte dans l'organisme, des boissons riches en électrolytes, l'eau de cuisson du riz, des bouillons salés, des soupes, des liquides clairs (thé, boissons gazeuses, eau minérale), sont à privilégier et à conseiller aux patients.

Une hydratation qui doit se faire par petits volumes pour éviter une aggravation des nausées, mais très fréquemment au cours de la journée (32).

## *v2. Quels produits à privilégier ?*

Pour soulager un symptôme de nausée ou de vomissement, plusieurs solutions existent en officine.

Tout d'abord, parlons des solutions allopathiques :

La métopimazine est une molécule fréquemment utilisée, disponible sans ordonnance sous le nom de **Vogalib®**, ou sur prescription médicale sous le nom de **Vogalène®**. C'est une substance retrouvée sous forme de comprimés, comprimés orodispersibles, de solutions buvables ou de suppositoires. A noter que le médicament Vogalib®, disponible sans ordonnance n'existe que sous forme de comprimés orodispersibles.

Cette variabilité de voie d'administration permet une très bonne prise en charge du symptôme, en effet, il n'est pas rare que les personnes souffrant de nausées et vomissements rencontrent des difficultés à avaler des comprimés, cette action induit une aggravation de la sensation de nausée et de l'envie de vomir. Le fait de proposer cette molécule sous forme de sirop ou de suppositoire permet de soulager sans aggraver le symptôme.

Les deux autres molécules pouvant être retrouvées lors de nausées et vomissements (surtout lors de chimiothérapies) sont le métoclopramide et la dompéridone. Ce sont des molécules disponibles uniquement sur prescription médicale et commercialisées sous le nom de **Primperan**® et **Motilium**®. Elles sont à utiliser avec précaution au vu de leurs interactions médicamenteuses, ce sont des molécules qui traversent la barrière hémato-encéphaliques (c'est une barrière anatomique au niveau du cerveau qui filtre les substances sanguines qui passent au niveau de celui-ci) et qui peuvent avoir des EI conséquents (convulsions, hypertonie, tremblements).

Le métoclopramide est en grande partie responsable de cet effet, la dompéridone passe plus difficilement la barrière, mais peut quant à elle provoquer un allongement du rythme cardiaque, qui est un EI retrouvé chez plusieurs molécules ARV, l'association est donc contre-indiquée.

La métopimazine ne passe pas cette barrière physiologique et sera donc très souvent la molécule privilégiée (58).

Au niveau des solutions alternatives existantes pour soulager les nausées et vomissements, citons :

Le **gingembre** est une plante fréquemment conseillée et utilisée. Il possède plusieurs propriétés intéressantes permettant de favoriser une diminution des symptômes.

Parmi ces propriétés, la vertu antiémétique par sa composition chimique (gingérol, shogaol, zingéron) va agir sur les récepteurs de la sérotonine et de la neurokinine 1 responsables du réflexe nauséux. Mais le gingembre favorise la vidange gastrique en atténuant les spasmes de l'estomac et de l'intestin et en augmentant la motilité de l'estomac (sa capacité à se déformer, à se déplacer) (58,59).

L'ensemble de ces éléments va induire une diminution de la sensation nauséuse et donc une amélioration du symptôme.

Le gingembre est commercialisé sous forme de gélules à avaler, de poudre, de tisanes, ou de gingembre frais. Un thé au gingembre peut être conseillé en complément en associant 30 ou 45 mL de gingembre frais ou râpé dans 250 mL d'eau bouillante à consommer tout au long de la journée. Il est aussi retrouvé en condiment pour assaisonner et accompagner les plats (32).

**L'huile essentielle de menthe poivrée** peut elle aussi être conseillée en complément ou en alternative afin de soulager les nausées et le réflexe nauséux. C'est une huile essentielle avec des propriétés calmantes et apaisantes, et qui va favoriser la vidange gastrique, ce qui améliore le symptôme de nausée et/ou vomissement. Elle possède des actions dans d'autres troubles, mais nous allons ici l'utiliser majoritairement en inhalation pour soulager la sensation nauséuse.

Pour cela, l'utilisation de l'huile essentielle doit se faire en mélangeant 2 ou 3 gouttes de menthe poivrée dans une huile de base (typiquement l'huile d'amande douce, la plus connue) afin d'éviter les irritations et brûlures que peuvent provoquer les huiles essentielles pures sur la peau. Ce mélange aromatique sera à appliquer entre la lèvre supérieure et le nez à raison d'une ou deux gouttes 3 fois par jour.

Cette technique permet notamment de réduire considérablement la fréquence de survenue des nausées, haut-le-cœur et de vomissements (60).

Enfin, **l'acupuncture** et **l'acupression** ont prouvé leur efficacité en tant que solutions alternatives.

L'acupuncture consiste à insérer de très fines aiguilles dans des points d'énergie du corps très précis, permettant de relaxer et d'agir au niveau du centre induisant le réflexe nauséux.

L'acupression consiste à induire une pression physique sur ces points d'énergie du corps afin d'atténuer la sensation de nausée. Cette pression physique s'effectuant via l'intervention d'une personne ou via des bracelets spécifiques produits afin d'effectuer la pression sur les points d'énergie situés sur le poignet. Ces bracelets sont disponibles à l'officine notamment (32,58).

## **c. Solutions pour effets indésirables à moyen et long terme**

Ce sont des effets indésirables qui, en proportion, surviennent moins fréquemment que les effets indésirables à court terme, tous les patients sous traitement ARV n'en sont pas atteints. Une installation progressive du symptôme, pouvant durer plusieurs années, est observée chez les personnes sujettes à ces effets indésirables. Il y a donc un intérêt certain pour les soignants à en discuter avec les patients lors des entretiens pharmaceutiques ou de délivrances de traitement, afin de prévenir et donc de limiter ou d'annuler l'apparition des effets indésirables.

Nous allons voir dans cette partie les solutions et conseils qui peuvent être évoqués au comptoir pour prévenir et soulager ces EI.

### **i. Troubles du goût et affections de la bouche**

La bonne hygiène buccale est primordiale chez tous les humains, une mauvaise santé buccale risque d'engendrer de nombreuses complications. C'est aussi un point d'entrée pour de nombreuses infections, ce qui dans le cadre d'une infection par le VIH pourrait provoquer la survenue d'une infection entraînant une pathologie opportuniste.

Parmi les affections possibles au niveau de la bouche, nous allons traiter trois symptômes en particulier : les ulcères buccaux, la sécheresse buccale, et l'altération du goût.

#### *i1. Conseils hygiéno-diététiques*

##### Les ulcères buccaux

Afin de prévenir la survenue et de soulager ce symptôme s'il apparaît, deux conseils primordiaux sont à souligner : une **bonne hygiène dentaire** avec un brossage des dents régulier deux fois par jour ainsi qu'une surveillance accrue de l'évolution dentaire. Cette surveillance va s'effectuer seul et par un professionnel avec une visite chez un dentiste au minimum une fois par an pour éviter l'installation de caries ou de troubles qui pourraient constituer un point d'entrée pour une infection.

Le deuxième conseil repose sur l'**alimentation**, il est recommandé lorsqu'un ulcère est présent d'éviter de consommer des aliments trop acides. Donc de réduire la consommation de tomates, d'agrumes (pamplemousse, citron, orange, en solide ou en jus), de café et boissons irritantes, d'aliments épicés (poivrons, piments), des produits cuisinés longuement dans de l'eau très salée (comme des marinades par exemple), les vinaigres. Tous ces éléments peuvent aggraver l'ulcération et engendrer des vives douleurs.

Il est toutefois bon de noter qu'une situation de stress émotionnel ou un mauvais sommeil régulier peuvent provoquer la survenue de plaies buccales. Les personnes concernées par des épisodes anxieux ou sujettes aux insomnies sont à alerter sur ce risque (32).

### La sécheresse buccale

La baisse conséquente de la production de salive peut être engendrée par des médicaments ARV, une déshydratation peut en être le facteur aggravant. Lorsque cette sécheresse n'est pas provoquée par une atteinte des glandes salivaires, quelques conseils sont à évoquer pour les patients.

Une **bonne hydratation** de l'ordre de 1,5 à 2 litres minimum par jour est à conseiller, en fragmentant en petites quantités à boire régulièrement dans la journée. Principalement avec de l'eau, minérale de préférence afin d'apporter des minéraux essentiels, mais aussi avec des infusions, des jus de fruits non acides.

Nous pouvons conseiller aussi de sucer un glaçon deux ou trois fois dans la journée.

Des **gommes à mâcher** sans sucres, des pastilles à sucer permettent aussi d'accroître la production de salive et ainsi de limiter cette sécheresse. Il faut privilégier les gommes et pastilles mentholées ou citronnées, qui vont accentuer la production de salive.

Certains dentifrices sont à préconiser, comme notamment ceux contenant du fluorure, qui permettent une bonne hygiène dentaire et une production de salive (32).

### L'altération du goût

Le goût peut se retrouver altéré lors de la prise de certains médicaments, apportant une sensation de goût métallique ou une sensation étrange au patient. Ce sens perturbé peut conduire à une diminution de la qualité de vie du patient.

Pour contrer cet effet désagréable en bouche, il est recommandé d'utiliser les **ustensiles et couverts en plastique** lors des repas et d'éviter tous les matériaux en métal ou bois qui pourraient accentuer cette sensation.

Nous pouvons également conseiller aux patients de consommer des **gommes à mâcher** ou des **pastilles à sucer**, notamment mentholés ou citronnés, plusieurs fois dans la journée pour masquer les goûts. Des gommes ou pastilles aromatisées et sans sucres permettent d'adoucir et d'éviter une appréhension des repas qui pourrait avoir des conséquences préoccupantes sur le long terme (dénutrition, fonte musculaire, faiblesse musculaire).

Une bonne hydratation journalière sera recommandée également pour éviter une déshydratation ou une sensation de bouche sèche qui pourrait entraîner une altération du goût.

Ces symptômes peuvent causer des sensibilités ou des douleurs lors des repas, c'est pourquoi d'autres conseils concernant la **mastication** sont à appliquer pour permettre de limiter l'apparition de ces trois symptômes :

Préférez les aliments à texture molle qui sont moins à risque de blesser l'intérieur de la bouche. Si des ulcérations sont présentes, mixez les aliments pour favoriser la texture purée ou soupe.

Buvez une gorgée d'eau entre chaque bouchée pour éviter les difficultés à avaler provoquées par un manque de salive.

Evitez les plats abondamment assaisonnés, épicés ou poivrés, les sodas et boissons gazéifiées ou les aliments durs et secs (comme des noix, certains fruits et légumes, les pains grillés et biscottes). Evitez également les produits comme le caramel qui ont tendance à coller à la bouche. Leur assimilation sera d'autant plus difficile.

Et surtout, **évitez le tabac et l'alcool** qui sont des substances très irritantes pour la bouche notamment et qui vont aggraver, voir causer des plaies ou ulcérations. Ces deux substances vont également retarder la cicatrisation donc les plaies risquent d'être présentes et douloureuses plus longtemps (32).



## *i2. Quels produits à privilégier ?*

### Les ulcères buccaux

Les personnes infectées par le VIH sont plus à risque d'être carencées en nutriments et vitamines essentiels (fer, zinc, vit B9 et B12, glutathion), ces carences exposent à un risque plus important de développer des ulcères buccaux. Une des solutions à apporter en complément sera donc une **cure multivitaminée** composée de **vitamine B12**, **vitamine B9**, de **zinc** et de **fer** pour compenser ces carences.

Le premier conseil à donner à un patient atteint d'ulcères buccaux sera de se rincer la bouche régulièrement avec un **bain de bouche** effectué 4 à 6 fois par jour à **base de Bicarbonate de Sodium**. Ces bains de bouches réguliers vont permettre d'apaiser et de nettoyer correctement la bouche. Il est conseillé d'effectuer un bain de bouche après chaque repas au minimum en faisant un gargarisme d'une trentaine de secondes en faisant circuler le liquide dans toutes les parties de la bouche et de recracher ensuite le contenu.

D'autres bains de bouche peuvent être conseillés, notamment à base de Chlorhexidine (Eludril®) ou d'Hexétidine (Hextril®) pour une action désinfectante et apaisante, mais néanmoins restent moins efficaces que l'utilisation de Bicarbonate de sodium car ils sont souvent à base d'alcool qui a tendance à accentuer la sécheresse (61).

Pour soulager la douleur, le patient peut garder un glaçon dans sa bouche, au niveau de la lésion, l'effet glacé apaise temporairement la douleur (32,62).

D'autres produits favorisant la cicatrisation peuvent être conseillés et utilisés : ils sont commercialisés sous forme de gels buccaux, de solutions buccales ou de spray buccaux. Leur utilisation doit se faire en appliquant la solution localement plusieurs fois par jour afin d'aider à la cicatrisation. Nous retrouvons majoritairement des produits composés d'**acide hyaluronique** (autrement appelé hyaluronate de sodium) qui va adhérer à la muqueuse buccale et va avoir une action protectrice qui va diminuer la sensation de douleur et favoriser la cicatrisation (Hyalugel gel buccal®, Elgydium Clinic Cicalium®, GUM Aftaclear® par exemple).

D'autres laboratoires ont développé des dispositifs médicaux sous forme de gels buccaux ayant la même indication mais composés d'**Aloe Vera** pour cicatriser et de **Camomille** pour apaiser (62).

Si une consultation chez un médecin a eu lieu, celui-ci pourra prescrire des produits disponibles uniquement sur ordonnance à base de corticoïdes ou d'anesthésiques locaux (Xylocaïne en gel oral par exemple). Ce sont des gels ou crèmes à appliquer localement au niveau des lésions (32).

### La sécheresse buccale

Pour stimuler la sécrétion salivaire, des produits sont fréquemment utilisés dans des pathologies provoquant une xérostomie (syndrome de bouche sèche) comme le **chlorhydrate de pilocarpine** (Salagen®), mais ce médicament n'est pas toujours très bien toléré. D'autres médicaments disponibles sur prescription médicale sont souvent évoqués, mais la preuve de leur efficacité sur la sécrétion salivaire n'est pas franche, comme le **Sulfarlem S25®** (anétholtrithione).

D'autres produits sont commercialisés et disponibles sans ordonnance pour la sécrétion salivaire, à base de carboxyméthylcellulose, à appliquer ou pulvériser plusieurs fois par jour sous forme de spray buccaux (**Artisial®**, **Aequasyal®**, **Elgydium clinic®**) ou sous forme de gel (**GUM hydral®**). Ce sont des solutions qui apportent un soulagement temporaire et transitoire, ce qui explique leur utilisation régulière au cours de la journée (61).

### L'altération du goût

Il n'y a pas de traitement à proprement parlé pour traiter un trouble du goût. L'essentiel des conseils doivent se baser sur les préconisations hygiéno-diététiques. Les bains de bouche à base de Bicarbonate de sodium peuvent être conseillés, ainsi que la prise de gommes ou de pastilles à sucer plusieurs fois par jour pour limiter au maximum ce symptôme.

## **ii. Troubles du poids, troubles métaboliques**

Les troubles du poids sont un domaine qui importe beaucoup aux patients d'un point de vue personnel et social, et qui revient fréquemment dans les discussions au comptoir. Très souvent, les personnes qui prennent un traitement pour lequel il y a un

risque de prise (ou de perte) de poids, sont réticents à la prise du produit. Dans le cadre d'une infection par le VIH, les médicaments sont primordiaux dans le maintien de la qualité de vie du patient, et les troubles du poids ou les troubles métaboliques potentiels peuvent être délétères pour le bien-être de ce dernier. C'est pourquoi il est important de pouvoir proposer des solutions et conseils pour essayer de réduire l'impact de cet EI.

### *ii1. Conseils hygiéno-diététiques*

De nombreux conseils et propositions peuvent être entendus dans la vie courante, les publicités notamment sur ces troubles lipidiques et métaboliques. La difficulté va être de savoir différencier les bons conseils des mauvais.

Le premier conseil à donner aux patients qui montre un bénéfice certain sur la réduction des troubles métaboliques, et avant même la gestion de l'alimentation, est l'**activité physique**.

L'activité physique et sportive régulière permet une amélioration sur de nombreux axes :

- La capacité cardio-respiratoire, caractérisée par une augmentation de la capacité de respiration, ainsi qu'une amélioration de la tonicité des vaisseaux permettant une meilleure fonction cardio-vasculaire. Le cœur est un muscle, qui fonctionne d'autant mieux lorsqu'il est entraîné et stimulé que chez une personne sédentaire.
- La pression artérielle, en effet les exercices aérobiques ou de résistances permettent à eux seuls lorsqu'ils sont réalisés régulièrement de réduire la pression systolique et diastolique d'environ 2,5 mmHg chez les personnes ayant une tension normale et d'environ 5,7 mmHg chez les hypertendus (63).

Les médicaments ARV ayant un risque de faire augmenter la pression artérielle, ces exercices sont donc intéressants à conseiller, ces effets seront visibles même si la perte de poids reste minime et chez une personne non sportive. Une réduction du poids va aussi être associée à une baisse des pressions systoliques et diastoliques d'environ 1 à 1,5 mmHg (63).

- Le contrôle de la glycémie, les médicaments ARV ont tendance à faire augmenter la glycémie chez les patients séropositifs, pouvant conduire à un diabète. La perte

de poids induite par l'activité physique va permettre de contrôler et de réduire l'HbA1c (hémoglobine glyquée qui est le reflet de la glycémie) jusqu'à 0,8 %. Notons que des exercices de résistance seuls et sans perte de poids associée peuvent réduire l'HbA1c jusqu'à 0,5 % (63).

- Les lipides sanguins, nous avons vu que les médicaments ARV pouvaient faire accroître la quantité de LDL-cholestérol et de triglycérides. L'entraînement physique régulier peut les faire diminuer de 3 à 10 mg/dL ainsi qu'augmenter les concentrations de bon cholestérol (HDL-cholestérol) de 2 à 5 mg/dL (63).
- Le bien être mental et l'estime de soi.

L'ensemble de ces éléments prouvent l'importance de l'activité physique et de l'entraînement régulier pour le patient. Il est important de souligner que des bénéfices de l'activité physique sont visibles indépendamment du niveau sportif du patient et du nombre d'entraînement par semaine. Chaque effort participera à ces améliorations.

Les exercices conseillés peuvent être divers et variés, allant de la simple marche rapide régulière d'au moins 30 à 45 minutes à des sports spécifiques d'endurance ou de force. L'idéal est de répéter ces efforts 2 à 3 fois par semaine. Il est important de bouger quotidiennement en plus de ces activités pour conserver une stimulation, lors d'une activité de faible ou moyenne intensité (marche, vélo) d'au moins 30 minutes (32,63).

Le deuxième point important à souligner au comptoir lors de la délivrance de conseils est **l'alimentation**.

Il est recommandé de consommer des repas variés et réguliers, 3 fois par jour. Les aliments à privilégier sont les fruits, les légumes, les céréales complètes et pains complets, les viandes blanches (poulet, volailles) et les poissons, les huiles naturelles (huile d'olive, huile de tournesol, huile de colza), des salades, des crudités, les aliments à faible indice calorique.

Les produits à éviter sont les aliments trop gras, fortement sucrés, les aliments transformés, les sodas, et également l'alcool et le tabac (32).

## *ii2. Quels produits à privilégier ?*

Étant donné que l'accumulation de graisse au niveau des cellules adipeuses est provoquée en partie par des atteintes au niveau des mitochondries (responsable de la respiration cellulaire et du stock d'énergie des cellules), une cure de vitamines et minéraux spécifiques dans l'**action antioxydante** de la cellule, peut être conseillée. Les vitamines et minéraux à prioriser sont les vitamines B9, B12, la vitamine C, la vitamine A précurseur des caroténoïdes, le sélénium, le zinc.

Des produits composés de **L-carnitine** sont efficaces, la L-carnitine étant un dérivé d'acide aminé essentiel jouant un rôle important dans la production d'énergie pour la cellule en transportant les acides gras dans la mitochondrie pour qu'ils puissent être brûlés et ainsi produire de l'énergie. La carnitine permet également de transporter les éléments toxiques en dehors des mitochondries afin d'éviter leur accumulation. Elle est fabriquée dans le foie et les reins, mais l'infection par le VIH et les traitements ARV limitent leur production du fait de leur toxicité mitochondriale.

Elle peut être retrouvée dans l'alimentation dans la viande rouge majoritairement, les viandes blanches et volailles, les poissons et le lait.

Son action de production d'énergie et d'élimination des produits toxiques des cellules permet une amélioration des fonctions artérielles, une amélioration du sommeil et une diminution de la fatigue accumulée, une diminution de la résistance à l'insuline (une résistance à l'insuline responsable d'un diabète de type 2), contribue au métabolisme normal des lipides. Une action qui sera donc bénéfique sur de nombreux troubles engendrés par l'infection par le VIH et ses traitements.

La posologie recommandée pour une supplémentation de L-carnitine est de 1 à 3 g par jour. Sa présentation est sous forme de gélules, mais aussi de poudre ou de solution buvable (64).

Pour favoriser la perte de poids, la plupart des produits sont controversés et peuvent être contre-indiqués avec la prise des ARV. Il existe néanmoins des préparations à base de plante qui sont ciblées dans la perte de graisse et compatible avec les traitements.

C'est le cas du **thé vert**, qui peut être conseillé en gélules ou en boisson pour soulager les troubles digestifs et favoriser la perte de poids en accentuant la fonte des graisses

stockées. Il va permettre d'accélérer le métabolisme grâce à sa composition riche en antioxydants. La théine qu'il contient possède aussi une vertu faiblement amincissante. La dose journalière à ne pas dépasser est 400 mg par jour (soit jusqu'à 8 tasses).

Des produits à base d'algues spécifiques comme le **fucus** sont retrouvés dans les gammes de produits de phytothérapie à l'officine, leur action permettant de retenir l'eau des aliments induisant une sensation de satiété les classe parmi les plantes amincissantes.

Des plantes diurétiques comme la **reine des près**, la **piloselle**, le **bouleau**, le **pissenlit**, peuvent aussi être conseillées en complément pour leurs capacités à éliminer l'eau contenue dans le corps (65).

D'autres produits à base de plantes peuvent jouer un rôle dans la prise en charge d'une hypercholestérolémie ou d'une hypertension artérielle. Parmi eux nous pouvons citer la **Levure de riz rouge**, disponible en officine sous forme de gélules essentiellement et ayant une action démontrée sur la réduction du cholestérol et des triglycérides. Une méta-analyse menée par Gerards Maaïke C. et son équipe en 2015 nous a démontrée la réduction du LDL-cholestérol avec la prise de levure de riz rouge pendant 2 à 24 mois, de 1,2 mmol/L, une légère augmentation du HDL-cholestérol de 0,007 mmol/L ainsi qu'une réduction des triglycérides de 0,26 mmol/L (66). Malgré ces résultats bénéfiques conséquents, la levure de riz rouge expose aux mêmes effets indésirables que les médicaments allopathiques pour traiter l'hypercholestérolémie que sont majoritairement les douleurs et crampes musculaires.

L'**Ail** fait partie également de ces plantes à vertu hypocholestérolémiantes (la levure de riz rouge ayant une plus grande efficacité) mais surtout pour son action antihypertensive (67).

En ce qui concerne l'accumulation de graisses au niveau du visage, peu de solutions efficaces existent. Nous pouvons citer l'utilisation de crèmes à base d'**acide hyaluronique** et de **collagène** pour leurs actions antioxydantes et la favorisation de la fonte des graisses faciales.

D'autres solutions peuvent être évoquées avec le patient, mais ne sont pas proposées à l'officine, comme les liposuccions chez les patients atteints de prise de poids non réglée

par d'autres produits, ou des injections de produits de comblement pour les patients atteints de perte de poids importante (32).

### **iii. Troubles émotionnels et mentaux**

L'impact émotionnel dans une pathologie comme l'infection par le VIH est non négligeable. Chaque patient est concerné mais avec une intensité et une atteinte sur la vie quotidienne plus ou moins prononcée en fonction du seuil de tolérance spécifique à chaque personne.

Le premier élément nécessaire à chaque patient pour une meilleure tolérance est la compréhension. De l'annonce de la pathologie à la délivrance trimestrielle des traitements, le patient doit recevoir toutes les explications nécessaires à la bonne compréhension de sa pathologie, de ses traitements et des changements corporels visibles et non visibles que peuvent engendrer ces deux premiers aspects.

Le fait de comprendre pourquoi ces changements peuvent arriver et comment faire pour prévenir, limiter ou annuler ceux-ci, permettra de mieux les accepter et donc la santé mentale des patients sera meilleure.

#### *iii1. Conseils hygiéno-diététiques*

L'apport hygiéno-diététique pour ces symptômes mentaux peut se résumer en 3 points essentiels : **bien manger, bouger et bien dormir.**

Pour l'alimentation, il conviendra de prendre 3 repas quotidiens à horaires régulières et comportant les nutriments et l'énergie nécessaire pour la journée. Les aliments à privilégier seront les mêmes que dans les catégories précédentes, tout en évitant les produits qui sont trop gras, trop sucrés notamment. De limiter ou d'éviter l'alcool et le tabac qui sont des produits pouvant déclencher ou aggraver certains des symptômes. Pour le bien être mental, il est nécessaire de garder des repas et aliments « plaisir » de temps à autres pour éviter de ressentir une frustration ou une restriction (32).

Bouger de manière quotidienne sera bénéfique mentalement, mais aussi physiquement et physiologiquement. La santé cardio-vasculaire n'en sera que meilleure et certains des

EI induits par les traitements ARV en seront atténués. Comme évoqué précédemment, les recommandations reposent sur au minimum une marche quotidienne durant 30 à 45 minutes associée à une activité plus intense 1 ou 2 fois par semaine.

Un bon sommeil sera primordial pour la santé et le bien être mental, et permettra également d'éviter l'apparition de certains troubles. En effet, nous avons évoqué précédemment l'impact du sommeil dans la survenue d'anxiété, de cauchemars, de surcharge mentale, mais aussi comme ayant une influence dans les troubles métaboliques (notamment la prise de poids), la fatigue ou les maux de tête (32).

Evoquons quelques conseils spécifiques à la gestion de l'anxiété et du stress, souvent précurseurs de pathologies chroniques comme la dépression :

La gestion de ses émotions est importante et se base sur des **exercices de respiration**, se concentrer sur une respiration lente et régulière. Effectuez de grandes inspirations, gardez quelques secondes la position et expirez lentement et durant quelques secondes. Répétez ce mouvement au moins une fois par jour et à chaque instant où vous sentez une angoisse apparaître.

Des **exercices de relaxation**, avec la contraction des muscles du corps, puis le relâchement pour observer la sensation du muscle détendu. Également des massages ou des bains chauds avec des produits à base d'arnica et d'huiles essentielles pour relaxer les muscles.

**Parler de ses peurs** et de ses craintes pour **extérioriser**, avec des amis ou lors de séances de groupes organisées par des associations. Des organismes spécifiques de certaines pathologies existent pour regrouper les personnes afin qu'elles puissent discuter de leur pathologie et organiser des séances de yoga, de relaxation, de méditation (32).

*NB* : Il est cependant important de souligner que, pour les personnes subissant des nausées ou vomissements ainsi que des troubles du poids ou des troubles émotionnels, les conseils quant à l'alimentation peuvent être contradictoires.

Pour cette situation, je conseillerai de privilégier plusieurs petits repas et collations fragmentés dans la journée, avec un apport en protéines suffisant et en limitant les aliments trop odorants et en privilégiant les aliments plutôt secs et salés.



### *lil2. Quels produits privilégier ?*

De nombreuses solutions sont disponibles à l'officine afin de soulager les symptômes de l'anxiété, le stress, la dépression et le patient est souvent perdu devant le nombre de produits et de laboratoires différents. Les éléments à regarder en priorité sont la composition et la dose de chaque substance. Il est toujours bon de discuter des solutions avec le médecin traitant, ce qui permettra d'avoir son avis sur les produits ainsi qu'un suivi médical qui regroupe les symptômes ressentis par le patient ainsi que les solutions évoquées et prescrites.

Les molécules et plantes hors ordonnance que nous pouvons citer dans la prise en charge de l'anxiété, le stress ou la dépression sont :

- La **Passiflore**, qui est une plante dont l'utilisation est très répandue depuis de nombreuses années, possède l'action d'améliorer le sommeil et de réduire l'anxiété. Nous pouvons la retrouver sous forme de gélules, de solutions buvables, d'infusions, d'extrait de plante standardisé. Son efficacité sur le sommeil est avérée, mais celles sur l'anxiété et la dépression sont moins marquées que les traitements allopathiques (anxiolytiques et antidépresseurs). Elle présente néanmoins beaucoup moins d'EI que ces deux classes médicamenteuses (68).
- La **Valériane**, elle, est connue pour ses effets calmants. Elle est indiquée dans l'anxiété mais aussi les troubles du sommeil et est présentée sous forme de gélules, solutions buvables, infusions ou extrait de plante standardisé. Elle possède un fort effet anxiolytique sans apporter les EI des molécules allopathiques (typiquement l'oxazépam) (68).
- La **Rhodiola** est une plante utilisée pour ses vertus sur les performances physiques et mentales, avec une amélioration des performances cognitives. Elle est indiquée également dans les dépansions légères à modérées. Nous pouvons la retrouver à l'officine sous forme de gélules, de solutions buvables (68).
- La **Lavande** est fréquemment utilisée et possède des actions calmantes, relaxantes. Elle est indiquée et efficace lors d'anxiété, de dépansion, de stress et

possède une activité comparable à certains anxiolytiques ou antidépresseurs sur prescription avec l'avantage de présenter moins d'EI. Elle est retrouvée sous plusieurs formes également, gélules, infusions, extrait de plante standardisé, solutions buvables, d'huiles aromatiques (68).

- La **Camomille** est quant à elle répandue pour ses effets relaxants. Elle agit efficacement contre les troubles anxieux légers à modérés et son action va être retrouvée sur une longue période. Elle est très efficace également sous forme d'huile essentielle lors de crises d'angoisse, inspirer quelques secondes à 20 cm du flacon permet un apaisement rapide (68).

Voici les plantes retrouvées le plus fréquemment lors de conseils à l'officine et pour lesquelles une efficacité a été démontrée. D'autres substances peuvent aussi être citées et conseillées dans ces troubles, comme notamment le **Ginseng**, le **Gattilier** (dans les dépressions légères à modérées) (68).

Il faut cependant se méfier d'une plante en particulier, le **Millepertuis**. C'est une plante utilisée comme antidépresseur naturel et permettant d'éviter la prise d'antidépresseurs plus classiques et allopathiques. Cependant, le Millepertuis est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses avec les traitements métabolisés par le cytochrome P450, il est décrit comme inducteur enzymatique, réduisant l'efficacité des médicaments métabolisés par ce même cytochrome, ce qui est le cas de la grande majorité des ARV. Une prise de millepertuis expose donc le patient à une réduction de l'efficacité de son traitement ARV, ce qui peut entraîner une hausse de la charge virale et une résistance du virus à ce traitement. Les conséquences seront importantes avec une nouvelle stratégie thérapeutique qui devra être évoquée et des molécules qui pourraient être moins bien tolérées par le patient.

La prise de millepertuis lors d'une infection par le VIH est contre-indiquée (69).

Ces symptômes d'ordre émotionnel sont souvent observés chez des personnes souffrant de carences nutritives en certaines vitamines et minéraux notamment. L'infection par le VIH induisant également certaines carences, il peut être judicieux de

conseiller aux patients en complément d'autres thérapies, une supplémentation en certaines vitamines.

La **vitamine D** tout d'abord, qui est très souvent associée à la dépression, et une cure régulière peut s'avérer intéressante dans la réduction des symptômes associés à une carence en vitamine D et associés à une dépression. La dose journalière recommandée est de 1000 à 2000 UI par jour, et nous conseillons d'effectuer un contrôle sanguin annuel pour mesurer son taux de vitamine D.

La **vitamine B12** peut aussi être conseillée, une carence en celle-ci peut engendrer une dégradation de la fonction mentale comme de la confusion, des pertes temporaires de mémoire, des troubles plus généraux comme une dépression ou de la paranoïa. La dose journalière recommandée est de 1000 à 2000 µg, sous forme de comprimés, ou sous forme d'ampoules à boire une fois par semaine.

Enfin, une cure de **Magnésium** serait intéressante à proposer, le magnésium est consommé par le corps très fréquemment lors des périodes de stress, d'insomnie, de dépression, de fatigue. Une supplémentation par voie orale sans dépasser la dose journalière de 400 mg peut être évoquée, sachant que le magnésium sera apporté également dans l'alimentation en plus faible quantité (céréales complètes, fruits à coques, légumineuses, certains poissons, les eaux minérales) (32).

#### **iv. Les douleurs musculaires**

Un grand nombre de personnes est atteint de douleurs musculaires, celles-ci peuvent être temporaires ou chroniques, et peuvent s'avérer très handicapante pour les actions quotidiennes. Physiologiquement, des douleurs musculaires ou articulaires vont apparaître avec l'avancée dans l'âge et l'apparition de pathologies spécifiques comme l'arthrose notamment. L'infection par le VIH et les traitements ARV peuvent aussi avoir un impact dans la survenue de ces symptômes chez les individus séropositifs.

La clé de la guérison et de l'amélioration se trouve dans la mobilisation quotidienne des muscles et articulations, en évitant au maximum le port des choses lourdes ou les mouvements risquant d'aggraver la douleur. Le repos et l'immobilisation totale pendant

quelques jours peut engendrer une fonte musculaire ou une déclinaison progressive vers la sédentarité.

#### *iv1. Conseils hygiéno-diététiques*

Deux éléments essentiels vont être à prioriser dans la prise en charge d'une douleur musculaire qui s'installe progressivement : une **bonne hydratation**, de l'ordre de minimum 2 litres de liquides clairs par jour, et au moins 500 mL supplémentaire lors d'efforts sportifs pour supplémer la perte d'eau lors de la transpiration. Des liquides clairs parmi lesquels les eaux minérales majoritairement, des infusions, des jus de fruits, des eaux parfumées, des soupes, des bouillons. L'objectif est d'éviter la survenue supplémentaire de crampes ou d'une déshydratation induisant une mauvaise réparation du muscle.

Le deuxième élément primordial est l'**activité physique**, la simple action de bouger quotidiennement et pendant 30 à 45 minutes permet de continuer à mobiliser et à stimuler les muscles et d'améliorer la fonction cardiovasculaire. Une stimulation veineuse qui permet un meilleur retour veineux au cœur, ce qui diminue le risque de douleur ou de jambes lourdes en fin de journée à cause d'une stase veineuse.

Selon la localisation de la douleur, l'activité physique sera à moduler entre la marche, le vélo (ou vélo elliptique), la natation. La natation est un sport intéressant où le nageur peut mobiliser les muscles du haut et du bas du cœur sans contrainte physique due au sol et donc sans impact (70).

Ensuite, d'autres éléments vont être à évoquer avec le patient en cas de survenue de ces symptômes : l'**échauffement**, il est bon de s'échauffer les muscles avant l'entame d'une quelconque activité physique pour éviter une blessure due à un mouvement brut sur un muscle froid. Mobiliser les muscles pendant 5 à 10 minutes avant chaque activité par des petits mouvements et des étirements.

L'**alimentation**, avec des aliments qui vont être riches en magnésium notamment pour essayer de limiter au maximum la survenue de crampes musculaires (qui peuvent arriver après un effort, mais aussi provoquées par certains traitements). Nous pouvons citer parmi eux les céréales complètes, les noix et fruits à coque, les légumes secs, le chocolat noir.

La **chaleur**, qui permet une relaxation musculaire et donc un apaisement physique. Lors de massages, lors de l'application d'une bouillote ou surtout lors de bains chauds. Chez une personne souffrant de douleurs musculaires chroniques, un bain chaud peut être conseillé 2 à 3 fois par semaine (70,71).

#### *Iv2. Quels produits à privilégier ?*

Les muscles sont des éléments du corps composés de protéines, et les protéines sont, elles, formées par un ensemble d'acides aminés. Certaines carences, faiblesse ou douleurs musculaires sont donc causées par des déficits en acides aminés.

Un premier apport cohérent pour compléter un traitement d'une faiblesse ou de douleurs musculaires chroniques sera donc un apport en **acides aminés essentiels** (Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Thréonine, Tryptophane et Valine). Des laboratoires ont élaboré des gélules contenant ces 8 acides aminés essentiels aux doses recommandées (maximum 50 à 60 g) pour supplémer ce genre de troubles. D'autres acides aminés plus spécifiques dans les carences causées par l'infection par le VIH et ses traitements peuvent être apportés également, c'est le cas de la **Glutamine** qui possède une activité antioxydante et participe au maintien et à la fabrication du tissu musculaire.

La **L-carnitine** pourrait aussi être évoquée avec son rôle dans la réparation des dommages musculaires qui apparaissent lors de crampes ou de faiblesse musculaire (32).

Au niveau des vitamines à supplémer, la **vitamine D** est la vitamine essentielle dans la prise en charge des troubles musculaires. En effet, une carence en vitamine D entraîne très fréquemment une faiblesse musculaire ainsi que des douleurs aux muscles du dos, des hanches et des jambes. La carence en vitamine D étant très courante chez les personnes infectées par le VIH, une supplémentation vitaminique est bonne à conseiller en complément.

Avant d'évoquer les alternatives en phytothérapie et aromathérapie, parlons des minéraux et des oligoéléments essentiels dans la prise en charge de la douleur musculaire. Le **Magnésium** tout d'abord, qui intervient pour palier la survenue de crampes, dont une carence peut engendrer une faiblesse musculaire ou des douleurs et crampes récurrentes.

La dose journalière recommandée sur une cure au long cours ne doit pas dépasser 400 mg, au risque de déclencher des douleurs abdominales et des diarrhées.

Deux autres oligoéléments peuvent être proposés avec le **Potassium** dosé à 40 µg (une dose qui ne va pas engendrer d'hyperkaliémie) à prendre 1 à 3 fois par jour, ainsi que le **Sélénium** dosé à 100 µg commercialisé sous forme d'ampoules buvables ou de comprimés et qui va agir en tant que modificateur de terrain dans les affections musculaires et de la peau. Une substance qui agit comme modificateur de terrain ne va pas traiter une pathologie mais va aider l'organisme à lutter contre celle-ci (32,72,73).

Pour traiter ces douleurs musculaires, la phytothérapie est devenue une solution privilégiée par les patients souhaitant se traiter avec des produits plus naturels. De nombreuses plantes et complexes sont commercialisés pour les douleurs.

Parmi les plantes décrites comme anti-inflammatoire naturel, nous pouvons citer les deux principales : l'**Harpagophytum** et le **Curcuma**.

L'Harpagophytum est une plante ayant des vertus anti-inflammatoires surtout orientée sur des douleurs et traumatismes articulaires, également les douleurs lombaires. Nous la retrouvons sous forme de gélules, de solutions buvables, d'extrait de plante standardisé, et la dose journalière recommandée est entre 4 et 8 g (74).

Le curcuma est une plante utilisée depuis de nombreux siècles et possède une forte activité anti-inflammatoire. Souvent utilisée dans des affections articulaires ou inflammatoires de l'intestin, elle va agir sur tous types de douleurs et soulager les symptômes grâce à son action protectrice anti-inflammatoire et cartilagineuse. Elle agit en réduisant la production d'éléments pro-inflammatoire dans le corps.

Nous pouvons la retrouver essentiellement sous forme de gélules et de solutions buvables, et sa dose maximale journalière est de 8 g (75).

L'aromathérapie est une alternative cohérente dans la prise en charge des douleurs musculaires. Tout d'abord par son utilisation locale, mais aussi grâce aux mélanges de plusieurs huiles essentielles dans une huile végétale neutre pour permettre une action plus complète. Une action en synergie qui aura des vertus anti-inflammatoires, antalgiques, antispasmodiques et calmantes.

Lors de leur utilisation, le conseil nécessaire à apporter et de ne pas les utiliser seules directement sur la peau, elles peuvent provoquer des irritations et des brûlures. Il convient de mélanger au maximum deux huiles différentes en appliquant 2 ou 3 gouttes d'huiles essentielles dans une bonne quantité d'huile végétale, et ainsi de masser les zones douloureuses 2 à 3 fois par jour.

Les huiles essentielles fréquemment utilisées sont retrouvées selon leurs propriétés :

L'huile essentielle de **Menthe poivrée** va agir sur la douleur grâce à son effet frais provoqué par le menthol.

Les huiles essentielles de **Romarin à Camphre**, **Lavandin super** et **Lavande aspic** vont agir par un effet de chaleur et décontractant.

D'autres huiles chauffantes vont avoir un effet important sur la relaxation des muscles et l'atténuation de la douleur, parmi elles l'huile essentielle de **Gaulthérie** (chauffante et anti-inflammatoire), de **Giroflier** (chauffante et antalgique voire légèrement anesthésiante) (76).

Parmi les autres solutions que nous pouvons retrouver à l'officine, nous pouvons évidemment citer l'**Arnica**, une des plantes les plus couramment utilisée pour ses vertus antalgiques. Retrouvée sous forme de crèmes ou de gels à appliquer localement, ou sous forme homéopathique avec des granules à laisser fondre sous la langue 4 à 5 fois par jour le temps des douleurs. Autre produit homéopathique fréquemment retrouvé en officine, la **Sporténine**<sup>®</sup>, qui est un ensemble de souches homéopathiques ayant une action sur la douleur et pour prévenir la survenue de crampes musculaires. Elle se présente sous forme de comprimés à croquer plusieurs fois par jour.

Le gros avantage de ces produits homéopathiques est qu'ils n'exposent à aucun risque d'interactions médicamenteuses (avec les traitements ARV) ainsi qu'aucun risque de surdosage (77).

#### **v. Les toxicités rénales, cardiaques, hépatiques et osseuses**

L'infection par le VIH et les traitements mis en place pour essayer de contrer l'avancée de cette infection, ont une influence connue sur la survenue de toxicités. Celles-ci peuvent

être cardiaque, hépatique ou rénale, ainsi, chaque patient séropositif doit être informé de ce risque afin de mettre en place des solutions pour éviter ou retarder la survenue de ces toxicités.

Il n'y a pas réellement de solution miracle permettant d'éviter ou de soigner une toxicité d'un organe, le meilleur moyen de l'éviter est d'appliquer un ensemble de mesures hygiéno-diététiques.

### *v1. Conseils hygiéno-diététiques*

La prévention de ces pathologies repose essentiellement sur des produits à limiter ou à éviter dans la vie courante, ainsi que des analyses biologiques régulières pour contrôler les constantes de chaque organe. Le suivi régulier du médecin traitant et la compliance du patient à effectuer les analyses prescrites sont des éléments primordiaux.

La toxicité rénale peut survenir de plusieurs façons chez la personne séropositive, soit à cause de la toxicité des médicaments qui sont éliminés directement par les reins et provoquent une atteinte des tubules rénaux, soit à cause d'un diabète non contrôlé induit ou accentué par l'infection par le VIH. Les conséquences d'un diabète non contrôlé sont une nécrose des petits vaisseaux dont ceux au niveau des tubules rénaux.

La prévention des maladies rénales va reposer sur le fait de supprimer au maximum les facteurs de risque de survenue de l'atteinte des reins. Pour cela, il faut éviter ou contrôler la survenue d'une **hypertension artérielle**, d'un **diabète** et de supprimer le **tabagisme**. En effet, le tabac serait responsable d'une insuffisance rénale terminale sur cinq (78)!

Au niveau de l'alimentation, il faut **limiter l'apport en sel** (responsable d'hypertension artérielle, de sensation de soif ou d'œdèmes) en cuisinant autrement qu'avec du sel et en diminuant la consommation de produits salés (charcuterie, viandes et poissons fumés, fromage, gâteaux apéritifs, chips et fruits secs salés, plats préparés, certaines eaux gazeuses). Il est conseillé de **limiter la consommation de protéines**, les protéines contiennent les nutriments essentiels donc sont nécessaires mais un apport trop important de protéines induit une sollicitation supplémentaire des reins pour les éliminer. Donc nous recommandons de réduire à une fois par jour la consommation de viandes (alternance entre viande rouge et blanche, poissons), limiter la consommation de



fromage, d'œufs, des fruits oléagineux, des légumineuses (lentilles, flageolets, haricots secs).

Il est surtout important de conserver une **bonne hydratation journalière**. Au minimum 1,5 litre d'eau à répartir tout au long de la journée, tout en évitant les eaux pétillantes qui peuvent contenir du sodium en grande quantité.

La surveillance et le **contrôle du poids** sera nécessaire, ainsi que le fait de pratiquer une **activité physique régulière**. Le surpoids ou l'obésité expose à un risque important de troubles de la tension artérielle, de diabète, pouvant aggraver la fonction rénale (79).

La toxicité hépatique peut survenir suite à la prise de certains traitements, le risque sera d'autant plus élevé si d'autres facteurs de risque de déclencher des troubles du foie sont présents.

Il convient donc de **supprimer la consommation d'alcool** et de **limiter** au maximum la prise de **médicaments ayant une incidence élevée sur le foie**. Le plus connu est le paracétamol, mais aussi la famille des statines, médicaments hypocholestérolémiants qui ont tendance à augmenter les marqueurs hépatiques (ASAT, ALAT et gamma GT).

Au niveau de l'alimentation, nous conseillons de limiter la consommation des **sucres**, de **graisses saturées** dans les plats préparés ou les aliments des fast-foods. Il faut privilégier les aliments protecteurs comme les acides gras polyinsaturés (omega-3 et omega-6) contenu dans les huiles végétales, les poissons gras, les fruits de mer. De prioriser les sucres complexes comme l'amidon qui est contenu dans le pain complet, les céréales complètes, les légumineuses.

La pratique d'une activité physique régulière est fortement recommandée et permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline et d'améliorer l'état du foie. Une activité légère régulière d'au moins 30 minutes par jour ainsi qu'une activité plus intense d'au moins 75 minutes par semaine. L'objectif est de combattre la sédentarité et d'éviter ou de contrôler un surpoids (80).

La toxicité osseuse est une toxicité pouvant conduire à des douleurs ou des fractures osseuses qui vont s'avérer très handicapantes pour la personne séropositive. La prévention de ces troubles osseux est primordiale d'autant qu'il est plus facile d'anticiper une perte de densité osseuse que de la rétablir une fois perdue.

Comme pour les autres toxicités, la prévention repose sur la gestion des facteurs de risque en **supprimant le tabac, limitant la consommation d'alcool** et de **caféine**. Il est recommandé de consommer des aliments riches en calcium et en vitamine D afin d'éviter une carence qui serait signe d'une aggravation. Parmi eux, les yaourts nature allégés, le lait pauvre en graisse, les boissons à base de soja, le lait d'amande, les choux, les épinards, les sardines.

L'**activité physique régulière** est très importante pour favoriser l'augmentation de la densité osseuse. La marche ou les montées d'escaliers vont favoriser cette augmentation, la natation va quant à elle favoriser un bon équilibre et réduire le risque de chute sans augmenter la densité osseuse (81).

La toxicité cardiaque est un EI bien moins fréquent lors d'une infection par le VIH, et sa prévention repose sur la réduction et la prise en charge des différents facteurs de risque.

L'**arrêt du tabac** et de **l'alcool**, la **lutte contre le surpoids et l'obésité** avec la promotion d'une **activité physique et sportive régulière**.

Une **réduction** de la **consommation de sel** (lors de la cuisson ou lors de la consommation d'aliments salés évoqué plus haut), d'aliments gras, de viandes rouges.

## *v2. Quels produits à privilégier ?*

Comme évoqué lors de la description de ces troubles, il n'existe que peu de traitements destinés à soigner une toxicité d'un organe. Aucun n'est envisagé à l'officine sans ordonnance.

Les seuls apports qui peuvent être conseillés en plus de ces recommandations hygiéno-diététiques sont des suppléments vitaminiques et en minéraux.

De la **vitamine D** sous forme de gouttes buvables ainsi qu'une supplémentation de **calcium** dans le cadre d'une toxicité osseuse (81).

Lors d'une toxicité rénale peuvent être conseillés des produits à base de phytothérapie visant à drainer, ce qui permet d'augmenter le volume des urines et faciliter l'élimination des éléments toxiques des reins. Parmi ces plantes diurétiques, nous pouvons citer le **pissenlit**, la **piloselle**, la **bardane**, l'**orthosiphon**, l'**ortie dioïque**, qui sont présentés

sous forme de gélules, de solutions buvables ou d'extrait de plante standardisé. Certaines solutions buvables contiennent un mélange de ces plantes diurétiques permettant une synergie d'action, la forme solution buvable permettant de favoriser une bonne hydratation (82).

Le foie fait partie intégrante du circuit du médicament lors d'une prise par voie orale et joue un rôle très important dans la biodisponibilité de celui-ci. Un drainage hépatique peut donc être conseillé chez chaque personne consommant des médicaments quotidiennement pour soulager l'organe dans son activité. Chez les patients séropositifs sous traitement antirétroviral, il convient également de proposer de manière annuelle une supplémentation en phytothérapie pour favoriser un drainage hépatique.

Parmi les plantes existantes, la plus connue et la plus adaptée est l'**Artichaut**. L'artichaut possède des vertus protectrices du foie et va activer la production de bile favorisant la digestion.

Le **Desmodium** et le **Chardon Marie** sont des plantes également fréquemment utilisées et possédant une activité protectrice du foie en augmentant le métabolisme cellulaire. Leurs propriétés régénératrices en font des alliés de choix dans la prise en charge d'une insuffisance hépatique.

Le **Radis noir** est utilisé pour drainer le foie depuis de nombreux siècles et reste une solution intéressante. Son action consiste en l'augmentation de la sécrétion de bile pour favoriser la digestion et avoir une propriété détoxifiante. En plus de cette vertu, le radis noir aura des bénéfices sur la santé cardiovasculaire et le côlon (83).

L'ensemble de ces produits sont à utiliser en cure une à plusieurs fois dans l'année, et sont destinés à être apportés en complément d'analyses biologiques.

## IV. Conclusion

Les traitements antirétroviraux sont essentiels et inévitables pour soigner une infection par le VIH, et les personnes infectées doivent subir les effets indésirables apportés par ces traitements. Même si ces médicaments permettent une réduction de la quantité de charge virale jusqu'à être indétectable, et garantissent ainsi une durée de vie similaire à un individu sain, la qualité de vie ainsi que le quotidien des patients sont affectés par ces effets indésirables.

L'impact observé de ces symptômes sur le quotidien des patients est tel, que certains d'entre eux ont fait le choix d'arrêter leur traitement ARV. Les conséquences sont dramatiques avec une résistance du virus aux traitements et une aggravation de la pathologie pouvant conduire au décès.

Les recherches ont permis d'obtenir ces dernières années des médicaments mieux tolérés et combinés, réduisant le nombre de comprimés à prendre quotidiennement par les patients, mais de nombreux effets indésirables persistent.

L'objectif de ce travail est de permettre aux patients de trouver des solutions à leurs symptômes pour améliorer leur confort de vie et alléger l'inconfort induit par ces symptômes. Et ainsi, améliorer leur observance au traitement.

Le pharmacien étant le professionnel de santé le plus accessible, du fait de la grande plage horaire d'ouverture d'une officine ainsi que de la proximité de celle-ci, il est fréquemment sollicité pour des conseils.

J'ai trouvé judicieux de répertorier les principaux conseils qui peuvent être évoqués au comptoir avec les patients, ainsi que les solutions apportées par des compléments alimentaires, de la phytothérapie et aromathérapie.

En attendant la production de traitements induisant moins de symptômes, ce travail doit permettre à chaque personne atteinte d'une infection par le VIH, de trouver un conseil ou une réponse au symptôme qu'il éprouve.

Toutefois, les chercheurs et scientifiques regroupés par l'ONUSIDA, continuent les recherches à ce sujet, et ont permis récemment de développer de nouvelles formes

d'administration d'ARV. Le schéma thérapeutique sera simplifié et la compliance des patients aux traitements sera meilleure.

Parmi ces innovations, une forme injectable d'une combinaison de deux ARV à action longue durée, est à ce jour la nouveauté la plus proche d'être commercialisée. La posologie d'une injection tous les 2 mois permettraient de réduire la survenue d'EI liés à la métabolisation des médicaments par voie orale, mais exposerait à d'autres EI moins préoccupants, comme des réactions au point d'injection par exemple.

L'inconvénient principal de ces nouvelles thérapies est l'inaccessibilité aux pays en voie de développement à cause des prix élevés et d'une production en quantité restreinte.

Au-delà des innovations apportées par la recherche et le développement, des efforts doivent aussi être réalisés par l'ensemble de la population. En effet, les données actuelles sont mauvaises quant au nombre de nouvelles contaminations, nous devons trouver des arguments et des solutions pour améliorer la prévention des pathologies sexuellement transmissibles pour lutter contre la pandémie en cours (84).

Le développement d'une PrEP à action longue durée permettrait-elle d'inverser la tendance actuelle ? Quel avenir pour les stratégies thérapeutiques actuellement sur le marché ?

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Sida et VIH · Inserm, La science pour la santé. Inserm. 2018. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sida-et-vih/>
2. Principaux repères sur le VIH/sida. Organisation Mondiale de la Santé. 2021. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
3. Nicolas Joubert. Synthèse et évaluation de nouveaux nucléosides ciblant l'hépatite C dans un système réplicon. ResearchGate. 2006. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/structure-generale-dun-virus-La-Capside-est-une-structure-qui-protège-le-genome-du\\_fig1\\_282216534](https://www.researchgate.net/figure/structure-generale-dun-virus-La-Capside-est-une-structure-qui-protège-le-genome-du_fig1_282216534)
4. Version actuelle de la taxonomie ICTV | ICTV. ICTV. 2022. Disponible sur: <https://ictv.global/taxonomy>
5. Edward R. CACHAY. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) - Infections. Manuels MSD pour le grand public. 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/infection-par-le-virus-de-l-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih/infection-par-le-virus-de-l-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih>
6. Sida / VIH. Institut Pasteur. 2016. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sida-vih>
7. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. UNAIDS. 2022. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
8. Matthias Cavassini Gilles Wandeler Olivier Clerc Françoise Dubois-Arber. Epidémiologie du VIH. Revue Medicale Suisse. 2008. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-152/epidemiologie-du-vih>
9. UNAIDS. Diapositives clés sur les données épidémiologiques. UNAIDS. 2022. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2022/core-epidemiology-slides>
10. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis. déc 2016;46:233-40.
11. Biomnis. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 2013;7.
12. Lot F, Cazein F, Lydié N. Épidémiologie, transmission et prévention de l'infection au VIH. Wwwem-Premiumcomdatatraitescmc08-82012. 15 juin 2018; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1221424/resultatrecherche/2>
13. VIH/sida. Santé Publique France. 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida>
14. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Primo infection à VIH. Prise En Charge Médicale Pers Vivant Avec VIH. 2016;16.

15. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-165-nb.pdf>
16. Ma Formation Officinale. Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Ma Form Off. oct 2018;32.
17. Dr Véronique Avettand-Fenoel, Dr Charlotte Charpentier, Dr Benoit Visseaux. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). janv 2017;23.
18. Legifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance. 2007. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867/2011-08-02/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/2011-08-02/)
19. Palich R, Marcelin AG. Antirétroviraux. 2020;38(2):14.
20. PubChem. Maraviroc. Bibliothèque nationale de médecine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3002977>
21. MARTINEZ ZAVALA G. Tests phénotypiques et tests génotypiques de détermination du tropisme VIH-1 et traitement par antagoniste du récepteur CCR5. Haute Aut Santé HAS. juill 2009;14.
22. Tribonnière X de la, Y. Yazdanpanah, J. Reynes. Les inhibiteurs de CCR5 : une nouvelle classe d'antirétroviraux. 2008;38:6.
23. PubChem. Enfuvirtide. Bibliothèque nationale de médecine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16130199>
24. PubChem. Tenofovir disoproxil. Bibliothèque nationale de médecine. 2004. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5481350>
25. PubChem. Tenofovir alafenamide. Bibliothèque nationale de médecine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9574768>
26. PubChem. Efavirenz. Bibliothèque nationale de médecine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/64139>
27. PubChem. Dolutegravir. Bibliothèque nationale de médecine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54726191>
28. PubChem. Darunavir. Bibliothèque nationale de médecine. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/213039>
29. Ministère de la Santé et de la prévention. La fixation des prix du médicament. Ministère de la Santé et de la prévention. 2022. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
30. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Initiation d'un premier traitement antiviral. Prise En Charge Médicale Pers Vivant Avec VIH. avr 2018;32.
31. Déclarer les effets indésirables d'un médicament. Ministère de la Santé et de la prévention. 2022 Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>

32. Lands L, Côté André, Boutilier A. Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH: pour les personnes vivant avec le VIH. 2e éd. Toronto: CATIE; 2013. Disponible sur: [https://www.catie.ca/sites/default/files/2021-08/pgSFX\\_FR\\_web.pdf](https://www.catie.ca/sites/default/files/2021-08/pgSFX_FR_web.pdf)
33. Prosperi MC, Fabbiani M, Fanti I, Zaccarelli M, Colafigli M, Mondì A, et al. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 12 nov 2012;12:296.
34. Abah IO, Ncube NBQ, Bradley HA, Agbaji OO, Kanki P. Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure- A Retrospective Cohort Study in Nigeria. *Curr HIV Res.* déc 2018;16(6):436-46.
35. Benedetti J. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique - Troubles dermatologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-r%C3%A9actifs/syndrome-de-stevens-johnson-et-n%C3%A9crolyse-%C3%A9pidermique-toxique>
36. Lewis III JL. Présentation des électrolytes - Troubles hormonaux et métaboliques. Manuels MSD pour le grand public. 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/%C3%A9quilibre-%C3%A9lectrolytique/pr%C3%A9sentation-des-%C3%A9lectrolytes>
37. Nausées et vomissements : quelles causes ? L'assurance maladie | ameli.fr. 2021. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/nausee-vomissement/vomissement-reflexe-mecanique>
38. Tariq A, Kim H, Abbas H, Lucas GM, Atta MG. Pharmacotherapeutic options for kidney disease in HIV positive patients. *Expert Opin Pharmacother.* janv 2021;22(1):69-82.
39. Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential Kidney Toxicity from the Antiviral Drug Tenofovir: New Indications, New Formulations, and a New Prodrug. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* mars 2018;27(2):102-12.
40. Benedicto AM, Fuster-Martínez I, Tosca J, Esplugues JV, Blas-García A, Apostolova N. NNRTI and Liver Damage: Evidence of Their Association and the Mechanisms Involved. *Cells.* 4 juill 2021;10(7):1687.
41. Tholley D. Ictère - Troubles hépatiques et biliaires. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/prise-en-charge-du-patient-pr%C3%A9sentant-une-h%C3%A9patopathie/ict%C3%A8re>
42. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT, the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Increased Rates of Bone Fracture Among HIV-Infected Persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) Compared With the US General Population, 2000-2006. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2011;52(8):1061-8.
43. Fioroti CEA, Distenhreft JIQ, Paulino BB, Lacchine K, Ramos DR, Seguro AC, et al. Tenofovir-induced renal and bone toxicity: report of two cases and literature review. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 64:e10.
44. Brent Mitchell L. Syndrome du QT long et torsades de pointes - Troubles cardiovasculaires. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021. Disponible sur:



<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-du-rythme-et-de-la-conduction/syndrome-du-qt-long-et-torsades-de-pointes>

45. Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
46. Garbicz J, Całyniuk B, Górski M, Buczkowska M, Piecuch M, Kulik A, et al. Nutritional Therapy in Persons Suffering from Psoriasis. *Nutrients*. 28 déc 2021;14(1):119.
47. Thong MSY, van Noorden CJF, Steindorf K, Arndt V. Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(2):17.
48. Tardy AL, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*. 16 janv 2020;12(1):228.
49. Mariscal A, Denardou D, Buxeraud J. Céphalées et migraines. *Actual Pharm*. 2019;(584):3.
50. Goschorska M, Gutowska I, Baranowska-Bosiacka I, Barczak K, Chlubek D. The Use of Antioxidants in the Treatment of Migraine. *Antioxidants*. 28 janv 2020;9(2):116.
51. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Menthe poivrée. *Actual Pharm*. 2016;(558):3.
52. Rabot A. Troubles du sommeil : le tryptophane, précurseur de la mélatonine. NHCO - Eshop. 2022. Disponible sur: <https://nhco-nutrition.com/journal/sommeil-tryptophane-melatonine/>
53. Clere N. Troubles du sommeil, conseils à l'officine. *Actual Pharm*. 2019;(588):3.
54. Lecendreux M, Ogrizek P. Recommandations Insomnie de l'adulte. VIDAL. 2020. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insomnie-de-l-adulte-1619.html>
55. Clere N. Prise en charge de la diarrhée et de la constipation à l'officine. *Actual Pharm*. oct 2016;55(559):48-51.
56. Bastianetto S. Les Probiotiques - Bienfaits, Mensonges, Conseils, Indications. <https://www.passeportsante.net/>. 2014. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=probiotique\\_s\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=probiotique_s_ps)
57. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol*. avr 2006;101(4):812-22.
58. Heckroth M, Luckett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*. 1 avr 2021;55(4):279-99.
59. Borges DO, Freitas KAB da S, Minicucci EM, Popim RC. Benefits of ginger in the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(2):10.
60. Efe Ertürk N, Taşçı S. The Effects of Peppermint Oil on Nausea, Vomiting and Retching in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Complement Ther Med*. 1 janv 2021;56:8.

61. Agbo-Godeau S, Guedj A, Marès S, Goudot P. Sécheresse buccale (xérostomie). Presse Médicale. 1 mars 2017;46(3):296-302.
62. Les traitements des douleurs de gencive. VIDAL. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/bouche-dents/gingivite-saignement-gencives-parodontite/traitements.html>
63. Gaesser GA, Angadi SS. Obesity treatment: Weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks. iScience. 20 sept 2021;24(10):25.
64. Office of Dietary Supplements - Carnitine. National Institutes of Health - NIH. 2021. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Carnitine-HealthProfessional/>
65. La phytothérapie pour perdre du poids. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/obesite/phytotherapie-plantes.html>
66. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 1 juin 2015;240(2):415-23.
67. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? Curr Atheroscler Rep. 2021;23(10):57.
68. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal Medicine for Depression and Anxiety: A Systematic Review with Assessment of Potential Psycho-Oncologic Relevance. Phytother Res PTR. mai 2018;32(5):865-91.
69. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MILLEPERTUIS PILEJE, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments. Ministère des solidarités et de la Santé. 2020. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68773676&typedoc=R>
70. Comment prévenir les courbatures et les crampes ? VIDAL. 2021. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/douleurs-musculaires-crampes-courbatures/prevention.html>
71. Villa-forte A. Douleur musculosquelettique - Troubles osseux, articulaires et musculaires. Manuels MSD pour le grand public. 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/sympt%C3%B4mes-des-troubles-musculosquelettiques/douleur-musculosquelettique?query=douleurs%20musculaires>
72. OLIGOSOL POTASSIUM. VIDAL. 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/oligosol-potassium-92678.html>
73. OLIGOSOL SELENIUM. VIDAL. 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/oligosol-selenium-96869.html>
74. Harpagophyton - Phytothérapie. VIDAL. 2017. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/harpagophyton-harpagophytum-procumbens.html>

75. Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:22.
76. Dosseur-Hauteville B. La douleur et les traumatismes musculaires ou articulaires. *Rev Podol.* nov 2020;16(96):29-32.
77. Les traitements des courbatures et des crampes. VIDAL. 2022. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/douleurs-musculaires-crampes-courbatures/traitements.html>
78. Duranton F, Brunet P, Laville M, Landais P, Daurès JP, Mourad G, et al. Prévention de la maladie rénale chronique en France : intérêt, faisabilité et difficultés. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 déc 2014;10(7):492-9.
79. Le Quintrec-Donnette M. Mes reins j'y tiens j'en prends soin. *CHU Montp.* janv 2020;16.
80. Traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. L'assurance maladie | ameli.fr. 2021. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/steatose-hepatique/traitement>
81. B. Bolster M. Ostéoporose - Troubles osseux, articulaires et musculaires. *Manuels MSD pour le grand public.* 2021. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/ost%C3%A9oporose/ost%C3%A9oporose>
82. La phytothérapie dans le traitement des calculs rénaux. VIDAL. 2020. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/coliques-nephretiques-calculs-renaux/phytotherapie-plantes.html>
83. Gruffat X. 10 plantes médicinales pour le foie | Creapharma. Creapharma. 2021. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/news/plantes-medicinales-foie.htm>
84. Kavanagh M, Murphy. De nouveaux médicaments peuvent aider à mettre fin au sida, mais les prix élevés et les monopoles pourraient empêcher les pauvres d'y avoir accès. *ONUSIDA.* 2022. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/featurestories/2022/may/new-medicines-may-help-end-aids-high-prices-monopolies-keep-poor-locked>

N° d'identification : 12831C

**TITRE**

**Prise en charge des effets indésirables des médicaments antirétroviraux et apport des thérapies complémentaires disponibles à l'officine.**

Thèse soutenue le 06 janvier 2023

Par Antoine BALAY

**RESUME :**

Les traitements antirétroviraux utilisés lors d'une infection par le VIH sont des médicaments nécessaires dans la prise en charge de la pathologie. Ils permettent une réduction quasi-totale de la quantité de charge virale, ainsi qu'une augmentation du nombre de lymphocytes TCD4.

Cependant, ce sont des traitements qui apportent de nombreux effets indésirables aux patients, ces effets indésirables peuvent parfois fortement impacter le quotidien et la qualité de vie du patient.

Le pharmacien étant le professionnel de santé le plus accessible au vu de la grande plage horaire d'ouverture d'une officine et de la proximité de celle-ci, il est fréquemment sollicité pour des conseils.

De plus, depuis de nombreuses années, une grande majorité de personnes souhaitent se soigner préférentiellement avec des produits naturels. C'est pourquoi j'ai souhaité dans ce document évoquer l'ensemble des conseils et des substances disponibles à l'officine sans ordonnance, qui peuvent être évoqués lors de la prise en charge du patient.

L'objectif de ce travail est de permettre aux patients de trouver des solutions à leurs symptômes pour faciliter leur quotidien, ainsi que leur observance au traitement.

**MOTS CLES :** Médicaments antirétroviraux, effets indésirables, conseils, officine.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Raphaël DUVAL Professeur des universités	Laboratoire de microbiologie clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>






**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
⑥ – Pratique professionnelle

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 06/01/2023

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : BALAY Antoine.</p> <p><u>Sujet</u> : Prise en charge des effets indésirables des médicaments antirétroviraux et apport des thérapies complémentaires disponibles à l'officine.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Raphaël Duval, Professeur des universités. Directeur : Raphaël Duval, Professeur des universités.</p> <p><u>Juges</u> :</p> <p>Elodie Burtin, Docteur en pharmacie. Mélody Binda, Docteur en pharmacie. Claire Cornelise, Docteur en pharmacie.</p>	<p align="right">Vu,</p> <p align="right">  </p> <p>Directeur de thèse : Raphaël Duval, visa de validation le 16/12/2022.</p> <p>Président de jury : Raphaël Duval, visa de validation le 16/12/2022.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 16/12/2022.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"><b>Pr. Raphaël DUVAL</b></p> <p align="center">   Nancy, le 16.12.2022 </p> <p align="center">  </p>	<p align="right">Vu,</p> <p align="right">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="right">   <b>Hélène BOULANGER</b> </p> <p align="right">   *Nancy, le 4.01.2023 </p> <p align="right">N° d'enregistrement : <b>12831C</b></p>