**UNIVERSITÉ DE NANTES**
**UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**ANNÉE 2014** **N°** 072

# THÈSE

# pour le

# DIPLÔME D'ÉTAT

# DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**par**

***Agathe CHEPEAUX***

---

***Présentée et soutenue publiquement le 6 novembre 2014***

**« ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS -ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH ;**
***Analyse de données issues d'une étude transversale et multicentrique menée au CHU de Nantes »***

**Président : Pr Véronique SEBILLE-RIVAIN, PU-PH de Biomathématiques**

**Membres du jury : Dr Laurence MASSON, Pharmacien d'officine, Pharmacie du Rond-Point de Paris, Nantes**
**Pr François RAFFI, PU-PH de Maladies Infectieuse et Maladies Tropicales**

**Directeur : Pr Jean-Marie VANELLE (PU-PH de Psychiatrie)**
**Co-directeur : Dr Marie GUITTENY (PH Unité de Psychiatrie de Liaison Service d'Addictologie et Psychiatrie de Liaison)**

## Remerciements

A Madame le Pr Véronique SEBILLE-RIVAIN, qui me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci de votre soutien au long de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.
A monsieur le Pr Jean-Marie VANELLE, qui a accepté de diriger cette thèse. Veuillez accepter l'expression de mes sincères remerciements pour l'accueil et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.
A Madame le Dr Marie GUITTENY, merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Vous m'avez fait découvrir la psychiatrie alors que je n'étais que jeune externe et j'y ai pris beaucoup de plaisir. Merci infiniment de m'avoir soutenue et encouragée pendant tout la durée de l'élaboration de ce travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante du temps que vous m'avez accordé et de l'expérience que vous m'avez fait partager. Veuillez recevoir mes profondes salutations.
A Monsieur le Pr François RAFFI qui me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Vous avez su m'apporter vos conseils, vos recommandations et votre aide du début à la fin du projet. Veuillez accepter mes sincères remerciements.
A Madame le Dr Laurence MASSON, merci profondément d'avoir accepté de faire partie du jury et des encouragements dont vous m'aviez fait part depuis le début du projet. Je souhaite aussi remercier toute l'équipe de la pharmacie du Rond-Point de Paris à Nantes de m'avoir accueillie et formée depuis ma 4ème année de pharmacie. Merci de la confiance que vous avez su m'accorder. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère considération.
Un grand merci à tous les médecins, les pharmaciens et les enseignants que j'ai pu croiser au cours de ce travail.
A toute l'équipe du CHU de Nantes, qui m'ont permis de me "greffer" à leur étude "VIH et troubles du sommeil", et notamment à Solène SECHER, pour ses précieux conseils, sa patience, son aide, sa disponibilité sans faille, et sans qui je n'aurais pas pu faire l'étude « AD-ARV ». Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.
Remerciements au Dr Éric DAILLY pour m'avoir renseigné sur les notions de pharmacologie délicates concernant les traitements antirétroviraux. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.
A mes parents, et mon grand-père pour votre présence et votre soutien indéfectible depuis toutes ces années.
A Benjamin, à mon frère et ma sœur, merci pour votre soutien, votre écoute et votre considération.
Merci aussi à tous mes ami(e)s pour leur présence depuis toutes ces années, leurs encouragements et leurs précieux conseils.

# TABLE DES MATIERES


**1. ABREVIATIONS ..... 5**

**2. INTRODUCTION ..... 6**

**3. PARTIE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE ..... 7**

3.1. VIH ET DEPRESSION ..... 7

*3.1.1. Considérations générales des patients VIH, épidémiologie ..... 7*

*3.1.2. Liens entre la maladie VIH et la dépression ..... 8*

*3.1.3. Troubles neuropsychiatriques induit par les traitements ARV ..... 8*

*3.1.4. Impact de la dépression ..... 9*

*3.1.5. Importance du diagnostic de dépression ..... 10*

*3.1.6. Modalités thérapeutiques de la dépression chez les patients VIH ..... 11*

3.2. INSTAURATION DU TRAITEMENT ANTIDEPRESSEUR CHEZ UN PATIENT VIH ..... 12

*3.2.1. Étude des comorbidités ..... 12*

*3.2.2. Étude des fonctions biologiques d'élimination et de métabolisation ..... 12*

*3.2.3. Analyse du bénéfice attendu par rapport à la prise de risque ..... 12*

*3.2.4. Choix de la molécule ..... 13*

*3.2.5. Posologies initiales des AD pour cette population VIH ..... 13*

*3.2.6. Suivi médical suite à l'instauration du traitement antidépresseur ..... 15*

*3.2.7. Inefficacité du traitement ..... 15*

3.3. TRAITEMENTS AD ET ARV UTILISES CHEZ LES PATIENTS VIH ..... 15

*3.3.1. Mécanismes d'action des antidépresseurs ..... 16*

*3.3.1.1. Liste et classification des antidépresseurs*

*3.3.1.2. Bases neurobiologiques de la dépression*

*3.3.1.3. Les différentes classes d'antidépresseurs*

*3.3.2. Mécanismes d'action des antirétroviraux ..... 17*

*3.3.2.1. Classification et pharmacodynamie des ARV utilisés*

*3.3.3. Les interactions médicamenteuses antidépresseurs-antirétroviraux ..... 35*

*3.3.3.1. Généralités sur les interactions médicamenteuses*

*3.3.3.2. Interactions pharmacocinétiques potentielles des traitements antidépresseurs et antirétroviraux/Évaluation des risques*

*3.3.3.3. Focus sur les associations antidépresseurs et antirétroviraux « à risques »*

**4. PARTIE 2 : ÉTUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION VIH SOUS AD ..... 44**

4.1. PRESENTATION DE L'ETUDE «ANTIDEPRESSEURS-ANTIRETROVIRAUX» ..... 44

*4.1.1. Description de l'étude « VIH et troubles du sommeil » ..... 44*

*4.1.2. Description de l'étude « Association Antidépresseurs -Antirétroviraux » ..... 46*

*4.1.3.* Description de la population étudiée ..... *46*

*4.1.3.1. Critères d'inclusion*

*4.1.3.2. Critères de non-inclusion ou d'exclusion*

*4.1.4. Data-management et Statistiques ..... 49*

4.2. ÉTAT DES LIEUX ..... 49

*4.2.1. Description de la population de patients VIH+ étudiée ..... 52*

*4.2.2. Description de la population VIH sous AD en comparaison à la population VIH sans AD ..... 55*

*4.2.3. Description de la population VIH sous AD et ARV en comparaison à celle sous AD sans ARV ..... 57*
*4.2.4. Description de la population VIH sous ARV et AD depuis 4 semaines et plus ..... 58*
*4.2.5. Description de la population VIH sous ARV et AD depuis moins de 4 semaines en comparaison avec la population VIH sous ARV et AD depuis un mois et plus.....58*
*4.2.6. Description de la population VIH sous AD>4semaines + IP en comparaison à la population sous AD>4semaines+ARV mais sans IP.....61*

4.3. RESULTATS ..... 61
*4.3.1. Comparaison de la population VIH de l'étude avec la population générale ..... 61*
*4.3.2. Les états dépressifs dans la population VIH étudiée (BDI-II et PSQI) ..... 62*
*4.3.3. La prescription d'AD dans la population VIH ..... 63*
*4.3.4. Les associations d'antirétroviraux et d'antidépresseurs dans la population VIH. 64*

4.4. DISCUSSION ..... 65

4.5. LIMITES PRESSENTIES ..... 66

**5. PARTIE 3 : RÔLES DU PHARMACIEN LORS DE LA DÉLIVRANCE ..... 68**

5.1. POURQUOI LE PHARMACIEN A-T-IL UNE PLACE IMPORTANTE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT VIH ?.....68

5.2. L'OBJECTIF DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU MALADE ..... 68

5.3. EXEMPLE DE PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT VIH PAR LE PHARMACIEN ..... 69
*5.3.1. Lecture et analyse de la prescription par le pharmacien ..... 69*
*5.3.2. Informer le malade lors de la première délivrance d'ARV ..... 70*

5.4. LES ROLES DU PHARMACIEN LORS D'UNE VISITE DE SUIVI ..... 72

5.5. LE PHARMACIEN, SES AUTRES FONCTIONS ..... 73
*5.5.1. La gestion des effets secondaires des traitements ..... 73*
*5.5.2. Le repérage des patients déprimés, et le rôle de la dépression sur l'observance 73*

5.6. LES OUTILS D'AIDE PEDAGOGIQUE A LA GESTION QUOTIDIENNE DES PRISES A LA DISPOSITION DU PHARMACIEN ET DU MALADE ..... 74

**6. FICHE PRATIQUE, SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES ..... 76**

**7. CONCLUSION ..... 78**

**8. LEXIQUE ..... 79**

**9. RÉFÉRENCES ..... 81**

**10. ANNEXES ..... 86**

1. ABREVIATIONS

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché
AD : Antidépresseurs
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC : Antidépresseurs Tricycliques
ARV : Antirétroviraux
BDI : Beck Depression Inventory
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
COREVIH: Coordination Régionale de lutte contre le VIH
CV : Charge Virale
CYP : Cytochrome P450
DP : Dossier Pharmaceutique
aire
EII : Effet Secondaire
EI : Effet Indésirable
INTI : inhibiteurs nucléosi(ti)diques de la transcriptase inverse
INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INPES : Institut National de Prévention et de l'Éducation pour la Santé
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IM : Interaction Médicamenteuse
IP : Inhibiteur de Protéase
IP/r : Inhibiteur de Protéase boosté par ritonavir
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
NASSA : Antagonistes des récepteurs α2 et antihistaminiques
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## 2. INTRODUCTION

Aujourd'hui, le nombre de patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) n'a jamais été aussi élevé. En 2013, 34 millions de personnes vivent avec cette maladie dans le monde.
Ces chiffres reflètent un nombre important de nouvelles infections à VIH, mais aussi un meilleur accès au traitement antirétroviral, qui a permis de réduire considérablement le nombre de décès liés au sida et d'améliorer l'espérance de vie des malades.
Ainsi, les traitements antirétroviraux (ARV) ne cessent de progresser. En 1987, la zidovudine (AZT) a été le premier traitement mis sur le marché. Il a fallu attendre 1996, pour l'instauration des trithérapies. Depuis, de nouvelles AMM (Autorisations de Mise sur le Marché) voient le jour régulièrement. De nouveaux sites moléculaires d'action font l'objet de recherche, donnant lieu à de nouvelles classes thérapeutiques.
A l'heure actuelle, l'éradication du VIH est impossible. Le traitement consiste uniquement à réduire la charge virale et à maintenir un nombre de LT4 suffisant. Ces objectifs viro-immunologiques sont accessibles grâce à une association optimisée de différents médicaments.
Cependant, pour un résultat optimal, le patient doit être observant[1] et de nombreuses précautions d'emploi doivent être suivies.
Les conditions de prise en charge, l'espérance et la qualité de vie des patients VIH+ ne cessent de progresser. Malgré cela, la prévalence des symptômes dépressifs et anxieux est plus élevée que dans la population générale.
En pratique, les co-prescriptions d'AD (Antidépresseurs) et d'ARV ne sont pas rares et s'avèrent complexes. En effet, ces associations sont susceptibles d'engendrer des IM (Interactions Médicamenteuses) ou des EI (Effets Indésirables) graves.
Ces complications peuvent avoir un impact négatif sur le traitement antirétroviral et sur la prise en charge psychologique du patient provoquant l'accentuation des symptômes, des problèmes d'observance et parfois conduire à une hospitalisation. Ainsi, les interactions médicamenteuses seraient aussi à l'origine d'une augmentation des coûts de santé [1].

Par conséquent, l'étude des interactions entre les AD et les ARV joue un rôle extrêmement important pour améliorer au mieux le parcours de soins du patient VIH+. Aujourd'hui, les traitements psychothérapeutiques sont encore peu étudiés dans cette population.
Dans un premier temps, une revue de littérature sur les associations AD-ARV sera réalisée, afin de synthétiser les principales recommandations et études existantes.
Puis, une comparaison de ces recommandations par rapport aux pratiques de terrain sera effectuée pour faire l'état des lieux des traitements actuellement utilisés chez une population VIH+.
Pour terminer, nous reviendrons sur le rôle du pharmacien lors de la délivrance de ces traitements. Il sera proposé des Bonnes Pratiques Médicales, qui pourront servir de support pour les médecins dans la prescription d'AD les plus pertinents vis-à-vis du traitement antirétroviral en cours. Notre objectif est de promouvoir un traitement adapté et de familiariser les praticiens avec la prescription de traitements AD chez les patients VIH.

# 3. PARTIE 1 : REVUE DE LITTÉRATURE

## 3.1. VIH et dépression

### 3.1.1. Considérations générales des patients VIH, épidémiologie

La prévalence de l'état dépressif dans la population VIH est plus élevée que dans la population générale. En effet, des données récentes (2013) rapportent que la dépression est deux fois plus fréquente que chez les personnes non séropositives, avec une prévalence estimée à 37 % dans la population VIH [2].
De la même façon, une étude publiée en 1996 (c'est-à-dire avant l'utilisation de multithérapies antirétrovirales) rapporte que les symptômes dépressifs et les idées suicidaires sont fréquents chez les patients séropositifs, atteignant des taux comparables ou supérieurs à ceux trouvés dans de nombreuses autres pathologies somatiques tels que les cancers ou les hépatites [3].
Aujourd'hui, on note ainsi que les taux de prévalence des troubles de l'humeur parmi les patients infectés par le VIH sont très variables selon les études.
Bess et al rapportent en 2013, la présence de symptômes dépressifs chez 20 à 30% des patients séropositifs et soulignent le sous-diagnostic de la dépression [4].
Une étude conduite en Afrique subsaharienne identifie la dépression majeure comme le trouble psychiatrique le plus fréquent parmi les patients infectés par le VIH [5].

Mais la détermination de la prévalence de trouble de l'humeur dans la population VIH peut donner des résultats différents selon les échelles de mesure utilisées. En effet, à ce jour, il existe une multitude d'outils diagnostiques, dont les plus fréquemment utilisés sont : DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), l'HAD-S (Hamilton Depression Rating Scale), le BDI (Beck Depression Inventory). Ces critères d'étude différents ne permettent pas une comparaison fiable. De la même façon, l'auto ou l'hétéro-évaluation des cas, induit une sensibilité[2] et une spécificité[3] du test différentes. Ainsi des limites méthodologiques sont à prendre en compte, et peuvent expliquer les différences constatées en terme de prévalence de l'état dépressif chez les patients VIH.

D'autre part, selon les études, les inclusions des sujets ne sont pas toujours à l'identique. Par exemple, certaines incluent, dans les analyses statistiques, les épisodes dépressifs majeurs, les dysthymies[4] ou d'autres formes de dépressions mineures, les troubles de l'adaptation et les troubles de l'humeur non spécifiés. De ce fait, une interprétation homogène des données est difficile.

Au delà de la notion de comorbidité, la dépression entretient des liens complexes avec le VIH.

### 3.1.2. Liens entre la maladie VIH et la dépression

La dépression est un trouble psychiatrique fréquent chez les patients séropositifs. Le diagnostic de dépression chez ces sujets se porte à partir des mêmes critères que dans la population générale, à savoir : humeur triste ou irritabilité, anhédonie[5], apathie[6], sentiments de culpabilité, troubles de concentration, fatigue, perte d'appétit ou baisse de libido.
Toutefois, il faut être prudent car en pratique, un patient infecté par le VIH peut « mimer » les symptômes dépressifs par le biais de nombreux facteurs comme une démence, des manifestations de douleurs personnelles, la toxicomanie ou la prise de traitements médicaux qui modifient la fonction mentale. Il convient de ne pas « sur-diagnostiquer » des épisodes dépressifs majeurs, car il serait ajouté un risque d'inobservance et d'interactions médicamenteuses chez des patients déjà polymédiqués.
D'autre part, certains facteurs peuvent favoriser directement l'émergence de la dépression. Ainsi, un état dépressif peut être secondaire aux effets indésirables de certains traitements ARV, à l'abus de substances, ou aux infections opportunistes. Dans certains cas, l'infection par le VIH peut induire, par le biais de cascades inflammatoires secondaires à l'infection, une « neurotoxicité ». Cette dernière se manifeste chez les patients vulnérables et prédisposées, par une atteinte cérébrale de type neurodégénérative qui peut impacter les troubles de l'humeur.

Ainsi, le diagnostic d'un syndrome dépressif majeur chez un patient VIH revêt un caractère complexe.

### 3.1.3. Troubles neuropsychiatriques induit par les traitements ARV

La grande majorité des ARV prescrits à ce jour ne sont pas responsables de troubles psychiatriques. Pourtant certaines molécules font exception, et certains ARV ont été reconnus comme pouvant conduire à un changement d'humeur et des symptômes de type psychotique [6].

Ces effets ont d'ailleurs été démontrés avec l'efavirenz, la zidovudine, et le ganciclovir, et référencés dans leurs RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) respectifs [7].

Les troubles psychiatriques présentés sont généralement d'apparition précoce après l'initiation de ces molécules. Ils surviennent dans la majorité des situations après deux jours de traitement. Dans le meilleur des cas, cet épisode est transitoire et disparaît en deux à quatre semaines. Si toutefois ces troubles persistent, et que l'imputabilité de l'ARV administré est confirmée, il est nécessaire de changer la molécule et de traiter la dépression. L'utilisation concomitante d'AD pour palier les symptômes dépressifs des ARV peut être une solution.

Ainsi, les ARV peuvent induire une dépression ou aggraver un trouble psychiatrique préexistant. La présence d'antécédents psychiatriques majorerait le risque de survenue d'effets indésirables de cet ordre. Aujourd'hui, le mécanisme de ces effets indésirables n'est pas encore réellement établi. Pour le cas de l'efavirenz, le RCP de la molécule met en évidence le potentiel de celle-ci à aggraver la dépression et met l'accent sur la susceptibilité d'apparition de troubles dépressifs sévères chez les patients présentant des antécédents de dépression. Il est aussi spécifié que des cas de dépressions sévères, de suicides, ou de délires psychotiques ont été rapportés suite à l'administration de cette molécule.
Il est toutefois recommandé d'arrêter le traitement mis au cause, en cas de survenue d'épisodes dépressifs sévères; les troubles engendrés par celui-ci sont résolutifs en quelques jours.

La co-administration d'ARV étant courante, le risque de survenue d'effets indésirables notamment neuropsychiatriques est augmenté.
Dans ce cas, il s'agit de déterminer lequel des ARV est responsable de l'atteinte. Le lien est relativement facile à établir en cas de survenue de symptômes, de façon concomitante à l'instauration d'un nouvel ARV. Cette imputabilité est plus difficile à poser lorsque la dépression majeure survient plus d'un mois après l'instauration de la thérapeutique. C'est pourquoi, le somaticien doit disposer d'un historique précis des prescriptions antérieures du patient.
Il conviendra d'informer le patient de manière claire, compréhensible et détaillée avant l'instauration de tout traitement.

### 3.1.4. Impact de la dépression

A l'heure actuelle, la dépression est mal connue chez les patients VIH, et reste souvent sous-diagnostiquée et non traitée.
Via un risque de mauvaise observance, l'état dépressif peut entraîner un impact négatif pour le patient, notamment une moindre efficacité de son traitement ARV [8]. Comme dans toutes les maladies chroniques, la notion d'adhérence du malade à son traitement est importante. Toutefois, le VIH nécessite une observance sans faille pour obtenir une efficacité immunologique. C'est d'ailleurs le point clé dans le succès du traitement, et dans la limitation d'apparition de résistances. Ainsi, pour maintenir une charge virale indétectable le niveau d'observance requis doit être supérieur ou égal à 95% [9].

Cet état dépressif induit une altération de la qualité de vie du patient séropositif.
Quelques études ont mis en évidence que les patients déprimés étaient soumis à une progression du VIH plus rapide que les patients non-déprimés, et donc à une mortalité plus élevée. Selon certains auteurs, les symptômes dépressifs seraient prédicteurs de progression clinique, du stade VIH au stade sida avec une moindre efficacité des traitements ARV [10].

En outre, la dépression faciliterait la transmission du VIH par une augmentation des comportements à risque, des abus de substances et le traitement des maladies opportunistes serait moins favorable chez patients déprimés [11].

Cependant la littérature reste partagée en ce qui concerne les liens éventuels entre dépression majeure et baisse de la fonction immunitaire ; certaines études retrouvent une claire association alors que d'autres ne peuvent confirmer ce lien. Ainsi, pour certains auteurs, la dépression chronique serait associée à un taux de CD4 plus faible et à une augmentation de la CV (Charge Virale) [12]. Les mécanismes à travers lesquels les symptômes dépressifs peuvent induire la progression clinique de la maladie restent à ce jour inconnus.
La question du risque suicidaire des patients VIH souffrant d'un syndrome dépressif majeur n'est pas à exclure. En effet, une étude datant de 2012 retrouve un taux de tentative de suicide de 13% dans leur population VIH [13].
Certaines analyses font l'hypothèse d'un lien entre la multiplication des pensées et des comportements suicidaires, l'augmentation de la CV et une diminution des CD4 [14].
Par ailleurs, comme nous l'avons déjà vu, certains ARV peuvent aussi aggraver ou précipiter un état dépressif.

Par conséquent, le dépistage des patients VIH souffrant de dépression est essentiel pour un traitement efficace de la santé mentale des patients mais aussi de la maladie virale elle-même.

#### 3.1.5. Importance du diagnostic de dépression

L'évaluation régulière des modifications thymiques chez les patients VIH est fondamentale. Ainsi, un traitement approprié pourra être prescrit au patient, en minimisant le risque d’une exposition inutile à des médicaments psychotropes avec des effets néfastes potentiels.
Comme nous l'avons décrit précédemment, établir le diagnostic de dépression est difficile. Les signes peuvent apparaître à tout moment au cours de la maladie, et la dépression se révèle avoir des symptômes communs avec l’infection par le VIH, certaines maladies opportunistes, ou avec les effets indésirables des ARV.
Ainsi, l'altération thymique peut aller du simple sentiment de tristesse induit par la difficulté d'adaptation aux nouvelles étapes de la vie (annonce du diagnostic VIH, perte de son emploi, stigmatisation sociale, progression clinique de la maladie...) jusqu'à un tableau psychopathologique complexe.
En raison de l'importante comorbidité psychiatrique signalée, notamment le taux de suicides chez les patients VIH, une collaboration étroite entre médecins somaticiens et psychiatres est nécessaire. De cette façon, si le diagnostic est suspecté, une évaluation psychiatrique complète doit être réalisée afin d'initier un traitement sure et efficace d'une éventuelle maladie dépressive.

### 3.1.6. Modalités thérapeutiques de la dépression chez les patients VIH

La comorbidité dépressive des patients VIH, si elle est dépistée et traitée ne peut qu'améliorer l'observance des patients vis-à-vis de leurs traitements ARV et ainsi retarder l'avancée au stade SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Acquise) [15].

Psychothérapie

Cette méthode a une place importante dans la prise en charge des patients VIH dépressifs. Selon les recommandations actuelles du Rapport du groupe d'experts 2013, elle peut être effectuée seule si les symptômes dépressifs sont d'intensités légères à modérées[16].
Par ailleurs, certaines approches psychopersonnelles et cognitivocomportementales peuvent être efficaces pour la prise en charge globale d'une symptomatologie dépressive chez un patient VIH+ en combinaison avec un traitement pharmacologique, qui seul n'est souvent pas suffisant [17].

Ainsi, cette approche permet de soulager les symptômes des patients et d'effectuer certains aménagements dans leur vie.
C'est une méthode qui permet une réflexion autour de la maladie, son impact au quotidien, notamment sur la sexualité des patients, sujet fréquemment abordé dans le cadre de la prévention de la maladie. La psychothérapie peut aussi permettre de favoriser l'observance et la tolérance aux multiples effets indésirables des médicaments.

Pharmacothérapie

Lorsque le diagnostic d'épisode dépressif majeur d'intensité modéré ou sévère est posé et/ou que la psychothérapie initiée ne semble pas suffisante, le recours aux AD est recommandé, en combinaison aux approches psychothérapeutiques et se montre souvent efficace dans la prise en charge des patients VIH. Plusieurs molécules ont été étudiées et se ont montrées de bons résultats dans le traitement des troubles de l'humeur chez les patients VIH+: ATC (Antidépresseurs Tricycliques), ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) et autres classes d'AD.
Une étude réalisée en double-aveugle sur une cohorte de patients VIH traités par fluoxétine par rapport à un autre groupe VIH sous placebo et recevant tous les deux un traitement par psychothérapie, a démontré que l'efficacité du traitement pharmacologique était supérieur à la psychothérapie de groupe pour le traitement de la dépression majeure associée au VIH[18].

## 3.2. Instauration du traitement antidépresseur chez un patient VIH

L'instauration d'un traitement antidépresseur chez un patient VIH est donc souvent nécessaire mais exige de multiples précautions.

### 3.2.1. Étude des comorbidités

Les patients VIH présentent souvent des comorbidités[7] telles qu'une infection VHB[8], ou VHC[9], des conduites addictives (alcool, autres toxiques...), un trouble psychiatrique caractérisé ou des maladies opportunistes[10]. Il faudra en tenir compte pour limiter les effets indésirables, ou les interactions potentielles avec les traitements utilisés.

### 3.2.2. Étude des fonctions biologiques d'élimination et de métabolisation

Comme pour tout autre instauration de traitement pharmacologique, il faut tenir compte des fonctions d'élimination des patients notamment hépatique et rénale pour assurer leur sécurité ; ainsi, à titre d'illustration, ne pas administrer un traitement hépatotoxique chez un insuffisant hépatique.

### 3.2.3. Analyse du bénéfice attendu par rapport à la prise de risque

De le même manière que pour les autres prescriptions médicamenteuses, il est nécessaire d'analyser le rapport bénéfice/risque afin de garantir la sécurité du patient, sa bonne tolérance, et surtout le traitement de sa dépression avec un risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables le plus bas possible. Cette estimation de la balance "bénéfices-risques" est établie de manière à ne pas mettre en péril le traitement du VIH.
Le prescripteur et le patient doivent s'entretenir de manière à discuter des avantages mais aussi des risques encourus par le traitement AD proposé. C'est aussi l'opportunité pour le prescripteur de mettre en place une « alliance thérapeutique » avec le patient pour favoriser son adhésion au traitement [19].

En outre, certains ARV possèdent un inconvénient majeur, ils peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses avec les psychotropes.
Ainsi, l'emploi d'ARV tels que le ritonavir et la classe des IP (Inhibiteurs de Protéases) font l'objet d'interactions éventuelles du fait de leur action sur le cytochrome P450.

### 3.2.4. Choix de la molécule

Le choix et l'instauration d'un traitement AD sont déterminés en fonction de différents critères :
- l'intensité : « majeure », « modérée » ou « faible » de la dépression,
- les fonctions d'élimination du sujet et celles de l'AD : hépatique et rénale,
- l'état physique du patient,
- l'efficacité ou l'échec de traitements précédents,
- les effets secondaires de l'AD
- l'action stimulante, sédative ou intermédiaire de la molécule,
- la forme galénique de la molécule (comprimé, forme buvable, injectable),
- la posologie, en privilégiant la prise unique journalière, pour une meilleure observance et ne pas trop impacter la qualité de vie du patient,
- le coût du traitement,
- l'expérience du prescripteur.

Actuellement, aucun AD n'a prouvé une meilleure efficacité chez les patients VIH.
La prise en charge de la dépression majeure chez un patient VIH doit être basé sur une étude individuelle du patient et de son traitement. Ainsi, la thérapie de 1ère ligne ne peut être généralisée à une classe particulière, l'élément le plus important étant l'adhérence du patient au traitement qui est fortement influencée par les effets indésirables de celui-ci. Généralement, la 1ère semaine permet de déterminer si le patient sera en mesure de le tolérer.

### 3.2.5. Posologies initiales des AD pour cette population VIH

Les patients VIH seraient plus sensibles aux effets indésirables des AD [20]. Ces derniers doivent ainsi être initiés à faibles doses pour minimiser les effets secondaires qui pourraient être des obstacles à l'adhésion du patient. Il est donc recommandé de débuter le traitement par la moitié de la dose utilisée dans la population générale et d'augmenter progressivement la posologie.
Mais à terme, les doses efficaces chez les patients VIH sont les mêmes que celles de la population générale.
Les posologies d'initiation des traitements AD sont mis en évidence dans le tableau ci-dessous.

*Tableau 1: Posologies et caractéristiques de chaque type d'AD chez les patients VIH*

| **Molécules** | **Posologie d'initiation** | **Dose thérapeutique usuelle** | **Caractéristiques de la molécule** |
|---|---|---|---|
| Fluoxétine | 10 mg le matin | 20 à 40 mg le matin | Stimulant |
| Sertraline | 25 à 50 mg le matin | 50 à 200 mg le matin | Données insuffisantes |
| Citalopram | 20 mg le matin | 20 à 60 mg le matin | Indiqué chez les personnes âgées |
| Escitalopram | 10 mg le matin | 20 à 30 mg le matin | |
| Paroxétine | 10 mg le soir | 20 à 60 mg le soir | Légèrement sédatif |
| Fluvoxamine | 50 mg le matin | 150 à 250 mg le matin | Légèrement sédatif |
| Venlafaxine | 37,5 mg le matin | 75 à 300 mg le matin | Indiqué chez patients anxieux et dépressifs |
| Duloxétine | 30 mg le matin | 60 à 120 mg le matin | Coadministré dans la prise en charge des douleurs chroniques |
| Mirtazapine | 7,5 à 15 mg le soir | 15 à 45mg le soir | Favorise le sommeil et le gain de poids |
| Imipramine | 10 à 25 mg le soir | 100 à 300 mg le soir | Favorise le sommeil et le gain de poids Diminue les diarrhées |
| Amitriptyline | 10 à 25 mg le soir | 100 à 300 mg le soir | Favorise le sommeil et le gain de poids Diminue les diarrhées |
| Clomipramine | 25 mg le soir | 100 à 200 mg le soir | Favorise le sommeil et le gain de poids Diminue les diarrhées |

*Crystal C.Watkins, Andrew A. Pieper and Glenn J. Treisman, « Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive Patients », Drug Saf, 2011, n°34, p.8*

Comme en population générale, après avoir atteint leur concentration plasmatique efficace, leur délai d'action se situe entre 4 à 8 semaines.

Le traitement doit être maintenu au minimum 6 mois à dose efficace pour réduire le risque de rechute.

### 3.2.6. Suivi médical suite à l'instauration du traitement antidépresseur

Un suivi régulier est primordial et permet de déceler un éventuel virage de l'humeur, notamment en cas d'antécédent personnel ou familial, de trouble bipolaire, de surveiller le rapport efficacité-tolérance du traitement AD et de favoriser le repérage et la prévention du risque suicidaire.
En outre, il donne le moyen de dépister et prévenir les risques suicidaires par le biais d'évaluations régulières. Ainsi, comme dans la population générale, une co-prescription d'anxiolytique ou de neuroleptique à visée sédative peut parfois être nécessaire pour minimiser le risque de passage à l'acte.

### 3.2.7. Inefficacité du traitement

Face à une absence d'amélioration de l'humeur après l'instauration de l'AD, il faut tout d'abord penser à une mauvaise observance du traitement.
Si le patient prend correctement son traitement, que le problème d'observance est éliminé, et que le traitement antidépresseur demeure inefficace ou que sa réponse est partielle, la posologie de ce dernier peut être augmentée progressivement.
Si malgré ce réajustement de posologie, les résultats ne sont pas satisfaisant, un changement de molécule peut être envisagé [21].
Les autres stratégies thérapeutiques biologiques, comme les techniques de stimulation (ElectroConvulsoThérapie, Stimulation Magnétique Transcranienne) peuvent selon les cas, être discutées [22].

## 3.3. Traitements AD et ARV utilisés chez les patients VIH

Au décours de différents essais cliniques, aucune molécule à ce jour n'a fait preuve d'une efficacité supérieure dans le traitement des patients infectés par le VIH. Le choix de l'AD se fait donc par le biais d'autres propriétés [23], notamment, en fonction de chaque molécule et des autres médicaments associés.
A ce jour, plusieurs médicaments peuvent être considérés comme des traitements de première intention par recommandations. Ainsi, les antidépresseurs de la famille des ISRS (Inhibiteurs Spécifique de la Recapture de la Sérotonine) sont les plus utilisés aujourd'hui en première ligne, car efficaces et le plus souvent bien tolérés (paroxétine, fluoxétine, citalopram, etc.). Les alternatives thérapeutiques à ceux-ci appartiennent à d'autres classes pharmacologiques comme les ATC, également très efficaces mais souvent moins bien tolérés ou encore les IRSNA (Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) et les NASSA (NoAdrénaline et Sérotonine Sélectif Antidépresseur).

### 3.3.1. Mécanismes d'action des antidépresseurs

#### 3.3.1.1. Liste et classification des antidépresseurs

| | | |
|---|---|---|
| **Inhibiteurs de la MonoAmine-Oxydase (IMAO) Non Sélectifs** | Iproniazide | MARSILID® |
| **Inhibiteurs de la MonoAmine-Oxydase (IMAO) Sélectifs** | Moclobémide | MOCLAMINE® |
| **Antidépresseurs Tricycliques ou imipraminiques (ATC)** | Clomipramine | ANAFRANIL® |
| | Amitriptiline | LAROXYL®<br>ELAVIL® |
| | Dosulépine | PROTHIADEN® |
| | Tianeptine | STABLON® |
| **Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) :** | Citalopram | SEROPRAM® |
| | Escitalopram | SEROPLEX® |
| | Paroxétine | DEROXAT® |
| | Sertraline | ZOLOFT® |
| | Fluoxétine | PROZAC® |
| | Fluvoxamine | FLOXYFRAL® |
| **Inhibiteurs mixtes de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)** | Milnacipran | IXEL® |
| | Duloxétine | CYMBALTA® |
| | Venlafaxine | EFFEXOR® |
| **AD « mélatoninergique »** | Agomélatine | VALDOXAN® |
| **NoAdrénaline et Sérotonine Sélectif Antidépresseur (NASSA)** | Mirtazapine | NORSET® |
| **Autres** | Miansérine | ATHYMIL® |

### 3.3.1.2. Bases neurobiologiques de la dépression

Pour définir et décrire au mieux cette maladie, qu'est la dépression, différentes hypothèses sont évoquées.
Les messages émotionnels, les souvenirs, la rancune ou autres émotions sont créés et transmis au niveau du cerveau et plus exactement des neurones. Cette circulation d'informations cérébrales est très complexe et actuellement encore mal définie.
Ces messages sont matérialisés par des composants biochimiques, les neurotransmetteurs. Ces derniers seraient à l'origine d'effets excitants, sédatifs, ou déprimant, par leur action dopaminergique ou sérotoninergique.

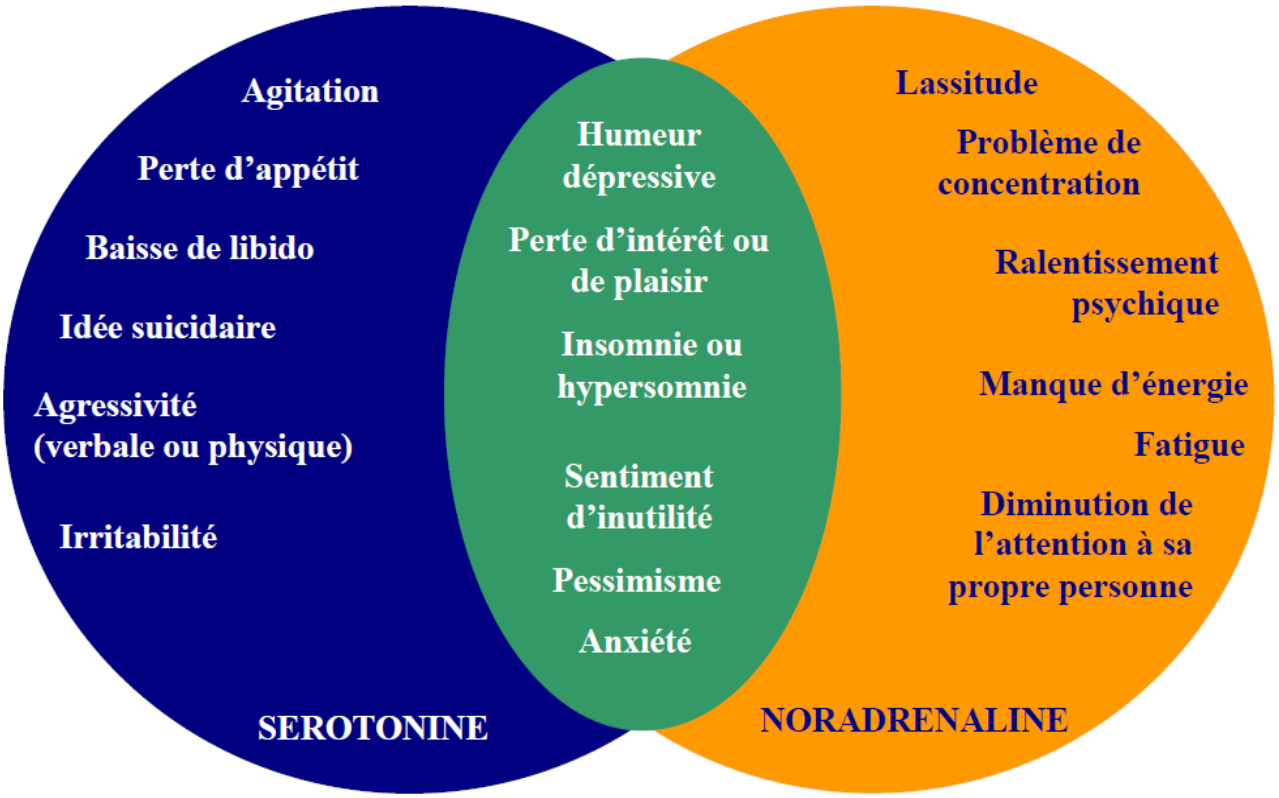



*Illustration 2: Symptômes de la dépression selon les déplétions en NT [24]*

La neurotransmission intersynaptique de ces différentes substances, d'un neurone à l'autre, occasionnerait un message global, intervenant sur le comportement.
L'hypothèse monoaminergique de la dépression est un des premiers modèles biochimiques étiologiques formulé dans les années 1960. Selon ce modèle, l'état dépressif du sujet serait lié à un hypofonctionnement de certains systèmes de neurotransmission centraux : 5-HT (Sérotonine), NA (NorAdrénaline), de leur métabolisme ou de leur transporteur [24,25,26].

Ainsi, les principaux AD actuellement mis sur le marché via leur action sur la noradrénaline et/ou la sérotonine agiraient sur le rétablissement de cette neurotransmission cérébrale.

Depuis la découverte de l'imipramine en 1958 par Kühne, de nombreuses hypothèses ont été discutées pour expliquer les mécanismes d'action de chaque molécule antidépressive *[27,28]*.
Un bref récapitulatif de ces derniers permettra de mieux préciser les interactions médicamenteuses éventuelles avec les ARV. Il faut préciser que l'hypothèse monoaminergique a évolué et la thèse de la neuroplasticité s'est développée, avec la mise en avant de l'effet des AD sur la neuroplasticité cellulaire.

### 3.3.1.3. Les différentes classes d'antidépresseurs

**Les Inhibiteurs de MonoAmines Oxydases (IMAO)**

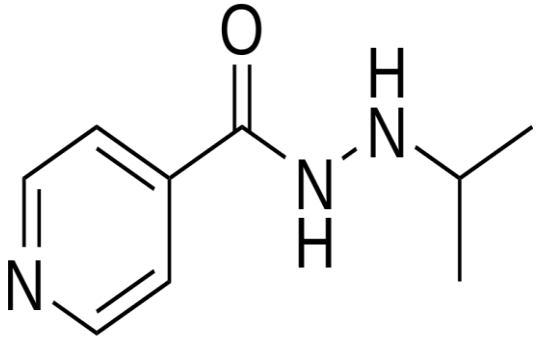



*Illustration 3: Iproniazide*

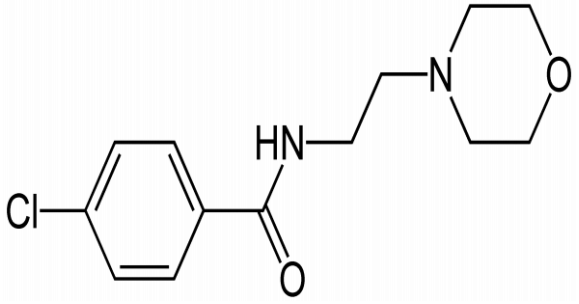



*Illustration 4: Moclobémide*

Cette classe est constituée de l'iproniazide et du moclobémide.
Le plus ancien, très peu utilisé aujourd'hui car très peu spécifique est l'iproniazide. C'est un inhibiteur « irréversible » non sélectif de MAO : il se lie à cette enzyme et détruit définitivement sa fonction. L'activité de la MAO ne réapparaît que lorsqu'une nouvelle enzyme est synthétisée. La MAO a pour fonction de dégrader les amines biogènes. Lors de son inhibition, la durée de présence des NT (NeuroTransmetteurs) au niveau des synapses est donc allongée.
Il existe 2 sous-types de MAO, A et B.
Les 2 formes sont inhibées par les IMAO « non sélectifs ». Chaque sous-type de MAO aurait une fonction distincte.
La forme A métaboliserait la NA et la 5-HT. Or la diminution de ces NT pourrait être l'un des facteurs responsable de la dépression. Par ailleurs, elle dégrade aussi les amines impliquées dans le contrôle de la pression artérielle, notamment la NA. L'inhibition de la MAO A empêche la dégradation de la NA et de la 5-HT.
La forme B, elle, métaboliserait la dopamine; d'où son indication dans la maladie de Parkinson (sélégiline). L'inhibition de la MAO B empêche la dégradation de la phényléthylamine.

Les inhibiteurs de MAO non sélectifs ont un effet indésirable prépondérant non négligeable qui rend son utilisation peu fréquente. Les amines fournies par l'alimentation (fromages, bières, abats, chocolat,...) peuvent induire des hypotensions orthostatiques avec rebonds hypertensifs. Les MAO étant inhibées, elles ne catabolisent plus les amines alimentaires, leur accumulation provoque une

augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, l'iproniazide ne doit pas être administré en association avec certains médicaments comme : les tricycliques, le tramadol, les triptans, la péthidine, le dextrométorphane, ou les sympathomimétiques ; ceux-ci pouvant accroître la quantité de 5-HT et être déclencheurs de syndrome sérotoninergique chez le patient.
Ainsi le développement d'inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO A, tel que le moclobémide MOCLAMIDE® a permis un maniement plus facile, et plus sûr car sans interaction alimentaire. L'avantage du moclobémide est qu'il provoque un effet psychotonique, il est donc une molécule de choix chez les sujets qui présentent un ralentissement psychomoteur.

Efficacité en population VIH

Dans la littérature, il y a peu de données concernant le traitement de la dépression dans la population VIH à l'aide d'inhibiteur de la MAO. Leurs utilisations sont particulièrement limitées non pas en raison de leur efficacité clinique mais surtout vis-à-vis de leur profil de tolérance.

De la même manière, peu de données pharmacocinétiques sont décrites pour ces AD. L'iproniazide et le moclobémide semblent être rapidement absorbés et l'élimination des métabolites se fait principalement par voie urinaire.

**Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques**

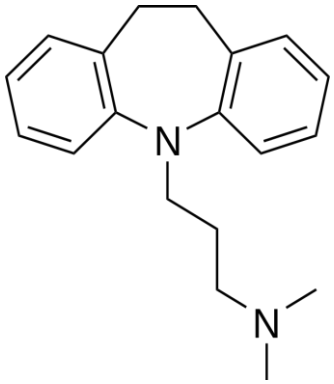



*Illustration 5: Imipramine*

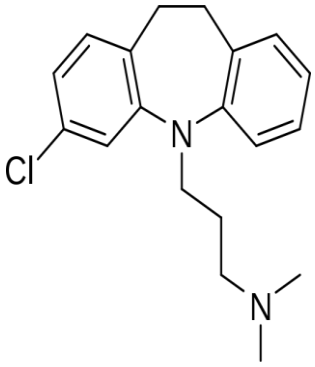



*Illustration 6: Clomipramine*

Historiquement, les ATC sont les premières molécules utilisées pour traiter la dépression (l'amitriptyline et l'imipramine). Elles sont aussi nommées « imipraminiques », du fait de leur structure chimique organique à trois noyaux.
La clomipramine, la désipramine, l'imipramine, la nortriptyline, trimipramine, l'amoxapine, la tianeptine, l'amitriptyline, la doxépine, la dosulépine et la maprotiline font partie de cette classe.

Mécanisme pharmacologique

Le mécanisme d'action des ATC reste à ce jour incertain. « Il a toutefois été mis en évidence que les ATC inhibent la pompe de la recapture de la noradrénaline, et de la sérotonine simultanément » *[29]*, ainsi le temps de séjour et la quantité de NT dans la synapse sont augmentés, facilitant la transmission synaptique.

Par ailleurs, certains ATC sont des antagonistes d'autres récepteurs sérotoninergiques :5-HT2A et 5-HT2c ; histaminiques H1, muscariniques M1, et α1 adrénergiques. Ces blocages sont d'ailleurs à l'origine de divers effets secondaires. Par ailleurs, le taux de NT dans la synapse augmentant, ils provoqueraient une diminution de la sensibilité des récepteurs post-synaptiques noradrénergiques, c'est une « down-régulation » ou « rétrocontrôle négatif ». Cette action pharmacologique serait à l'origine de l'apparition retardée de l'effet AD des molécules.

Effets indésirables

Ces événements correspondent aux modes d'actions pharmacologiques des molécules.

Ainsi le blocage des récepteurs histaminergiques H1, entraîne une sédation et une prise de poids.

L'antagonisme des récepteurs muscariniques M1 provoque les effets anticholinergiques périphériques et centraux de type rétention urinaire, sécheresse buccale, vision floue, et constipation.

Tandis que le blocage des récepteurs α1 adrénergiques provoque des vertiges et une hypotension orthostatique.

Ces ATC bloquent aussi faiblement les canaux sodium volage-dépendants au niveau cérébral et cardiaque, ce mécanisme peut être à l'origine d'intoxications accidentelles ou volontaires lorsqu'ils sont administrés à fortes doses. Par exemple, en cas de surdosage, cette action sur le système nerveux central pourrait provoquer des crises convulsives voir un coma, tandis que les effets cardiaques engendreraient des troubles de conduction et de repolarisation pouvant entraîner la mort.

Efficacité en population VIH

Les ATC sont aussi efficaces que d'autres antidépresseurs chez les patients infectés par le VIH.

Une étude a comparé l'activité de la paroxétine et l'imipramine versus placebo. Ainsi, la paroxétine et l'imipramine étaient aussi efficaces l'une que l'autre, mais l'imipramine a été moins bien tolérée à cause de ses effets indésirables anticholinergiques *[30]*.

Une autre étude a démontré que l'imipramine était tout aussi efficace chez les patients dépressifs non VIH que dans une population VIH *[31]*. Pour rappel, le taux de réponse aux ATC en population dépressive globale est aux alentours de 66%.

Ainsi, la limitation majeure de leur utilisation n'est pas leur efficacité; ce sont au contraire des produits très efficaces. Leurs propriétés pharmacologiques non désirées, le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques, histaminergiques H1, adrénergiques α1, ainsi que le risque de décès par surdosage, est un frein dans l'utilisation de cette classe.

Le métabolisme

Les ATC subissent une forte métabolisation hépatique. Ils sont notamment métabolisés par l'isoenzyme CYP (Cytochrome) 2D6.

Par conséquent, les ARV qui inhibent ces enzymes peuvent augmenter la concentration plasmatique des ATC. Cette accumulation peut ainsi être à l'origine d'effets indésirables graves évoqués précédemment. Ainsi, un suivi est nécessaire en cas d'association d'ATC avec des molécules possédant ces propriétés pharmacocinétiques.

**Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :**

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont fréquemment prescrits car ils possèdent de meilleurs profils de tolérance. Ainsi, ils ont progressivement remplacé l'usage des ATC dans le traitement de la dépression.

Il existe peu de différences en terme d'efficacité entre les différents ISRS. Toutefois, les variabilités d'ordre pharmacocinétique et notamment leur pouvoir inhibiteur enzymatique des cytochromes P450, peuvent avoir une incidence sur le choix de la molécule.

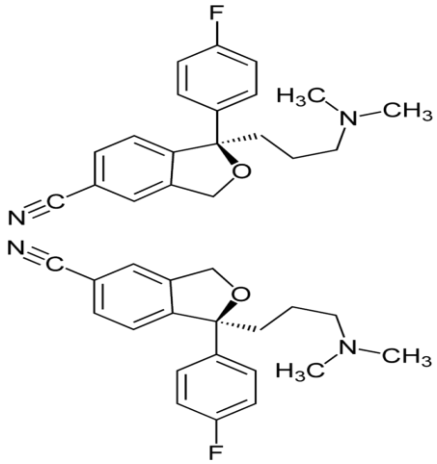



*Illustration 7: Citalopram (en haut) et Escitalopram (en bas)*

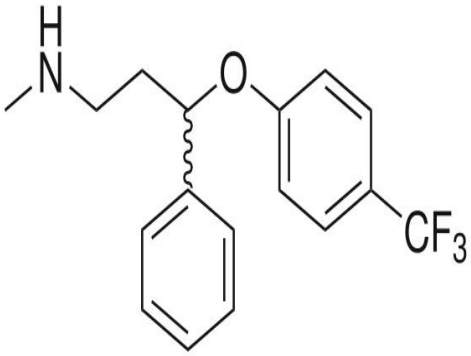



*Illustration 8: Fluoxétine*

En effet, ces molécules plus récentes, ont une structure très différente des dérivés tricycliques. Leur efficacité est voisine à celle des ATC mais ils ont l'avantage d'avoir moins d'effets secondaires cholinergiques et ont une moindre toxicité cardiaque.

Les molécules appartenant à la famille des ISRS sont : le citalopram (SEROPRAM®), l'escitalopram (SEROPLEX®), la fluoxétine (PROZAC®), la sertraline (ZOLOFT®), la fluvoxamine (FLOXYFRAL®) et la paroxétine (DEROXAT®).

Mécanisme pharmacologique

Comme leur nom l'indique les ISRS provoquent une inhibition sélective et puissante de la recapture de la 5-HT par le neurone pré-synaptique. Il y a donc augmentation du temps de présence de la 5-HT dans l'espace inter-synaptique, par blocage de sa recapture et par désinhibition de sa libération. Ce mécanisme explique les effets thérapeutiques mais aussi les effets indésirables des ISRS.

Cependant, au sein des ISRS, chaque molécule possède des effets pharmacologiques secondaires, autres que le blocage du transporteur de la sérotonine. Ainsi les ISRS diffèrent tous les uns des autres par leurs caractéristiques pharmacologiques secondaires.

Les effets indésirables communs

Lors de l'administration de ces médicaments par voie orale, la distribution est « générale », et s'opère donc non seulement sur les récepteurs souhaités mais aussi sur les autres.

Ainsi une stimulation aiguë des récepteurs 5-HT2 à différents niveaux de l'organisme pourrait contribuer à provoquer une irritabilité, des myoclonies[12] (mouvements rapides) au décours de la nuit, ainsi que des insomnies, des troubles sexuels, provoquer de l'apathie et une baisse de libido, des crampes digestives ou des diarrhées.

La stimulation des récepteurs 5HT-3 peut engendrer des vomissements, des nausées.

A forte dose, les ISRS peuvent induire la présence massive de 5-HT dans la fente synaptique et provoquer un syndrome sérotoninergique. Ce phénomène peut aussi être observé lors de l'association des ISRS à d'autres médicaments sérotoninergiques comme : les IMAO, les triptans,...

Il est important d'avoir à l'esprit que ces EI sont plus une nuisance provoquant des « inconforts », qu'un réel danger sanitaire. De plus, pour la plupart, ils s'estompent avec le temps. Malgré cela, ils peuvent être à l'origine de l'interruption prématurée du traitement par le patient lui-même.

Le métabolisme des ISRS

Chaque ISRS possède un métabolisme pharmacocinétique individuel qui a son importance lors d'une association médicamenteuse. Celles-ci sont passées en revue ci-dessous *[32]*.

**La paroxétine** est un puissant inhibiteur du CYP 2D6, alors qu'elle a un effet minime sur l'activité des autres isoformes. Sa demi-vie est de 24h.

**La fluoxétine** est principalement métabolisée par N-déméthylation en norfluoxétine qui représente le métabolite actif. Les isoenzymes responsables de cette étape sont le CYP 2D6, avec des contributions importantes des cytochromes CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4. La fluoxétine et la norfluoxétine sont des inhibiteurs :

- puissants du CYP 2D6
- modérés du CYP 2C9
- faibles des CYP 2C19 et CYP 3A4.

Par conséquent, la fluoxétine a un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes avec d'autres molécules et notamment les ARV. En outre, la fluoxétine et son métabolite actif ayant une longue demi-vie (d'une semaine à 10 jours), l'inhibition du cytochrome peut perdurer durant des semaines après l'arrêt du traitement. Il faudra donc être vigilent lors de l'instauration de nouveaux traitements suite à l'arrêt de la fluoxétine.

**La sertraline** est métabolisée par de nombreuses isoenzymes dont le CYP 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4, Elle est considérée comme un inhibiteur « léger à modéré » du CYP 2D6 et un « faible inhibiteur » des autres isoenzymes. D'après ces données, on peut s'attendre à avoir un profil d'interactions plus favorable par rapport aux autres ISRS. La sertraline possède une demi-vie d'élimination de 26 heures.

**La fluvoxamine** subit une métabolisation hépatique complexe. Les cytochromes CYP 1A2 et CYP2D6 semblent être les isoformes responsables de ces réactions.
La fluvoxamine est un inhibiteur :
- puissant des CYP 1A2 et CYP 2C19
- modéré des CYP 2C9 et CYP 3A4
- faible du CYP 2D6.

Il semble donc que la fluvoxamine ait un fort potentiel d'interactions pharmacocinétiques malgré une demi-vie d'élimination courte (environ 16 heures).
Cette molécule nécessite donc des précautions d'usage lors d'associations.

**Le citalopram** est un faible inhibiteur du CYP2D6 et n'a pas ou peu d'effets sur les cytochromes CYP1A2, CYP2C19 ou CYP3A4. Il semble donc que le citalopram, comme la sertraline, ait un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques. Ce dernier possède une demi-vie d'élimination longue de 33 heures.

Ainsi, parmi les ISRS, les molécules les plus à risques de provoquer des IM sous l'angle de leurs métabolismes pharmacologiques, sont la paroxétine, la fluoxétine et la fluvoxamine.

Efficacité en population VIH

D'après une étude randomisée en double aveugle sur un effectif de 120 patients, analysant l'administration de fluoxétine contre placebo, la fluoxétine a démontré une réponse significative chez 74% des patients du groupe, par rapport à 47% des patients du groupe placebo au bout de 8 semaines *[33]*.
Les ISRS sont fréquemment prescrits pour traiter la dépression des patients infectés par le VIH. D'ailleurs, suite à l'établissement d'essais cliniques randomisés, les ISRS représentent un traitement efficace de la dépression majeure chez les patients infectés par le VIH *[34]*.

**Inhibiteurs mixtes de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)**

Cette classe est constituée de trois molécules : la venlafaxine, la duloxétine, et du milnacipran.

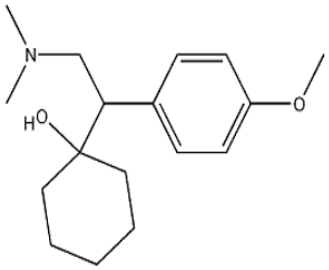



*Illustration 9: Venlafaxine*

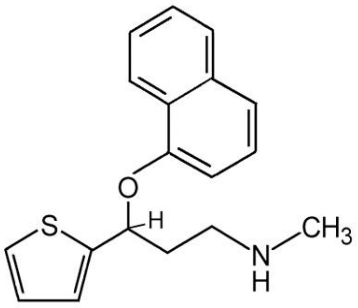



*Illustration 10: Duloxétine*

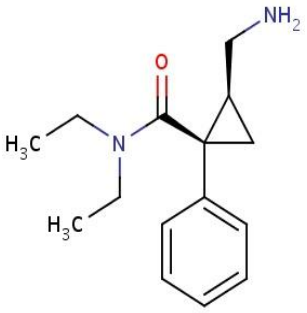



*Illustration 11: Milnacipran*

Leurs mécanismes pharmacologiques

Ces molécules provoquent une forte inhibition de recapture de la sérotonine (propre aux ISRS) et une inhibition à divers degrés du transporteur de la noradrénaline.

Les effets indésirables

Dans cette classe, les effets indésirables seront les mêmes que ceux des ISRS, auxquels s'ajouteront ceux dus à l'inhibition de la recapture de la Noradrénaline, par action sur les récepteurs α1- α2 et/ou β1- adrénergiques.
Ainsi des tremblements, une activation motrice ou une agitation peuvent être observés.
A fortes doses, des modifications de pression artérielle à l'origine d'hypo et d'hypertensions peuvent être décelées.
Par ailleurs, leur activité anticholinergique est très faible ce qui explique que les effets indésirables de ce type soient moins fréquents.

Métabolisme de la venlafaxine

La venlafaxine, comme les ISRS, est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6, mais de plus faible intensité. Par ailleurs, la venlafaxine a peu ou pas d'effet sur l'activité des cytochromes CYP 1A2, CYP 2C9 et CYP 3A4. Ainsi, en raison de ses faibles propriétés inhibitrices sur les cytochromes hépatiques, la venlafaxine présente peu d'interactions pharmacocinétiques *[35]*.

Efficacité en population VIH

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études contrôlées concernant l'usage des IRSNa pour traiter la dépression dans la population VIH.

**Antidépresseur « mélatoninergique » : Agomélatine**

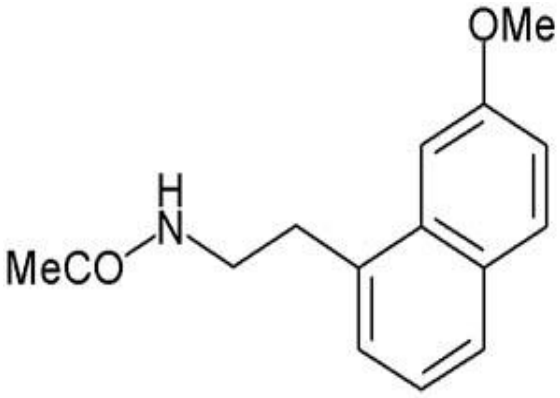



*Illustration 12: Agomélatine*

Il s'agit d'une nouvelle classe d'AD, agoniste mélatoninergique des récepteurs MT1 et MT2 et antagoniste des sous-types de récepteurs 5HT2c. « Les études de fixation aux récepteurs montrent que l'agomélatine n'a aucun effet sur la capture des monoamines ni aucune affinité pour les récepteurs α, β adrénergiques, histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines » [7]. Par ailleurs, cette molécule augmenterait la libération de dopamine et de noradrénaline au niveau du cortex frontal. Les concentrations de sérotonine, quand à elle, ne sont pas affectées.
L'agomélatine, est une molécule présentée comme permettant de « resynchroniser les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes » [7].

Métabolisme de l'agomélatine
Il fait intervenir 2 CYP : le CYP2C9/19 à environ 10% et principalement le CYP1A2 à 90%.
Ainsi, les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent impacter la biodisponibilité de la molécule et sont donc proscrits. Par exemple, la fluoxétine et surtout la fluvoxamine, présentées précédemment, sont à éviter.

Les Effets Indésirables (EI) les plus fréquents du VALDOXAN® sont les nausées et les sensations vertigineuses.
Ces EI sont habituellement transitoires et n'entraînent généralement pas d'arrêt du traitement [7].

Efficacité dans la population VIH
A ce jour, il n'y a pas de donnée révélant l'efficacité de l'agomélatine dans la population VIH.

**La Mirtazapine : NorAdrénaline et Sérotonine Sélectif Antidépresseur (NASSA)**

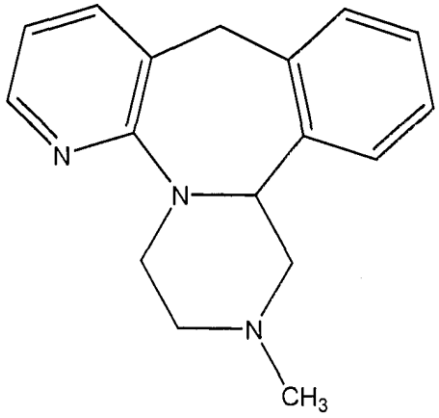



*Illustration 13: Mirtazapine*

Mécanisme pharmacologique

La pharmacologie de cette molécule est très complexe.
En effet, une autre façon d'augmenter les concentrations à la fois de sérotonine et de noradrénaline dans la fente synaptique est de bloquer les autorécepteurs pré-synaptiques α2.
La mirtazapine désinhibe la libération de la 5-HT par le biais de l'antagonisme α2.
Cependant cette molécule bloque simultanément les effets de la sérotonine sur les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 ce qui améliore son profil de tolérance. Ces actions agonistes sur ces récepteurs sont à l'origine des EI occasionnés par les ISRS.
Par ailleurs, la mirtazapine est aussi agoniste du récepteur 5-HT1a, qui provoque la libération de dopamine, utile dans la dépression, d'autant plus que celle-ci améliorerait la cognition.

Effets indésirables

Le blocage des récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 diminue ainsi le risque d'éventuels symptômes nauséeux ou gastro-intestinaux, d'insomnie et provoqueraient moins de troubles sexuels que les ISRS.
Par ailleurs, les effets antihistaminergiques H1 de la mirtazapine peuvent être à l'origine d'une somnolence durant la journée et peuvent provoquer une prise de poids.
Il faut noter, que ces deux derniers aspects peuvent être utilisés chez les patients séropositifs malnutris pour leurs tendances à stimuler l'appétit, et le gain de poids en diminuant les nausées, mais aussi pour induire le sommeil *[36]*.
De rares cas d'agranulocytoses ont été révélés suite à l'usage de mirtazapine [7].

Métabolisme pharmacologique

La mirtazapine est métabolisée par les isoenzymes CYP, laissant la possibilité d'interactions avec les inhibiteurs de CYP auxquelles elle serait adjointe, comme le ritonavir par exemple.

Efficacité dans la population VIH

La mirtazapine est un AD qui s'est révélé efficace dans le traitement de la dépression chez les patients infectés par le VIH *[37]*.

**Autres**

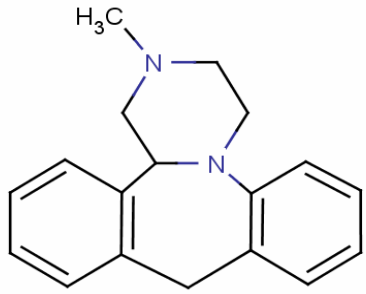



*Illustration 14: Miansérine*

Cette classe représentée ici par la miansérine (ATHYMIL®), ne peut être insérée dans les classes précédentes car sa structure chimique et ses modes d'actions pharmacologiques sont variés.

D'un point de vue structurel, la miansérine ressemble à la mirtazapine, c'est pourquoi certaines classifications les regroupent.

L'effet antagoniste de la miansérine sur les récepteurs α2 pré-synaptiques est plus puissant que celui de la mirtazapine. Celui-ci atténue la stimulation de la voie sérotoninergique au profit de la neurotransmission noradrénergique. La miansérine a donc la particularité d'agir sur la réception mais aussi sur les récepteurs eux-mêmes.

Cette molécule possède également des propriétés antagonistes sur les récepteurs histaminergiques H1 à l'origine de ses EI, à savoir la somnolence et la sédation.

« Des cas exceptionnels d'agranulocytose ont été rapportés ». Ce phénomène se caractérise par un déclin aigu et sélectif des granulocytes neutrophiles (globules blancs) dans le sang, notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ce diagnostic peut être écarté par la réalisation d'un hémogramme. Ce dernier est donc recommandé, lorsque le malade présente de la fièvre, une angine ou d'autres signes d'infection *[7]*.

Efficacité dans la population VIH

A ce jour, il n'y a pas de donnée révélant l'efficacité de la miansérine dans la population VIH.

### 3.3.2. Mécanismes d'action des ARV

#### 3.3.2.1. Classification et pharmacodynamie des ARV utilisés

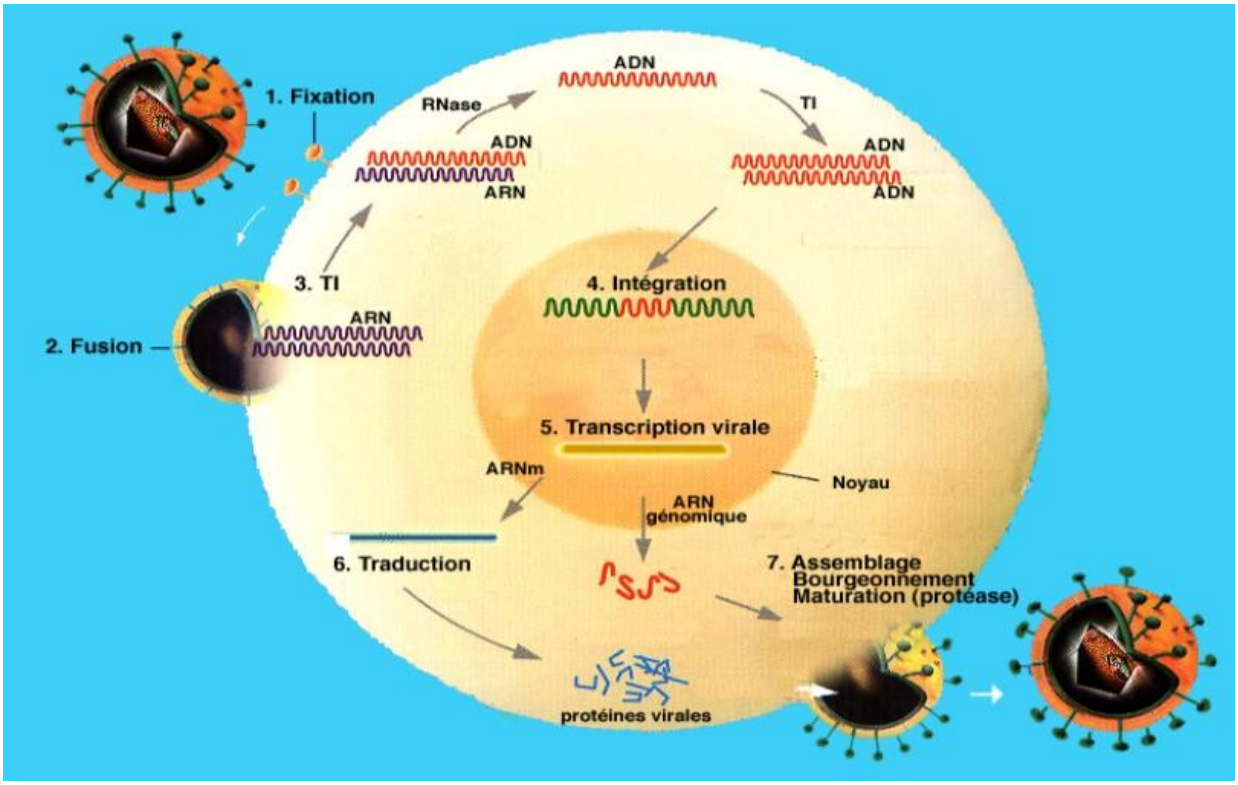



*Illustration 15: Cycle du VIH [38]*

L'arsenal thérapeutique disponible pour traiter le VIH ne cesse de grandir, conduisant à des combinaisons de molécules de plus en plus nombreuses et complexes.
Les médicaments ARV sont regroupés en cinq classes pharmacologiques. Les molécules utilisées dans notre étude sont rassemblées et triées ci-dessous.

| Classe thérapeutique | Dénomination Commune Internationale (DCI) | Nom commercial |
|---|---|---|
| Inhibiteurs nucléosi(ti)diques (INTI) | Ténofovir | VIREAD® TRUVADA® ATRIPLA® EVIPLERA® |
| | Abacavir | ZIAGEN® KIVEXA® |
| | 3TC= Lamivudine | EPIVIR® |
| | FTC= Emtricitabine | EMTRIVA® |
| Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) | Efavirenz | SUSTIVA® ATRIPLA® |
| | Névirapine | VIRAMUNE® |
| | Etravirine | INTELENCE® |
| | Rilpivirine | EDURANT® |
| Inhibiteurs de protéase (IP) | Lopinavir | KALETRA® |
| | Darunavir / Ritonavir | PREZISTA® |
| | Atazanavir / Ritonavir | REYATAZ® |
| | Ritonavir | NORVIR® |
| Inhibiteur d'intégrase (II) | Raltégravir | ISENTRESS® |
| | Elvitégravir | STRIBILD® |
| | Dolutégravir | TIVICAY® |
| Inhibiteur d'entrée | Maraviroc | CELSENTRI® |

Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination et de transport) sont souvent proches.

L'instauration d'un traitement ARV chez un patient a deux objectifs principaux: rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (< 50 copies/mL) et restaurer l'immunité (CD4 >500/mm3).

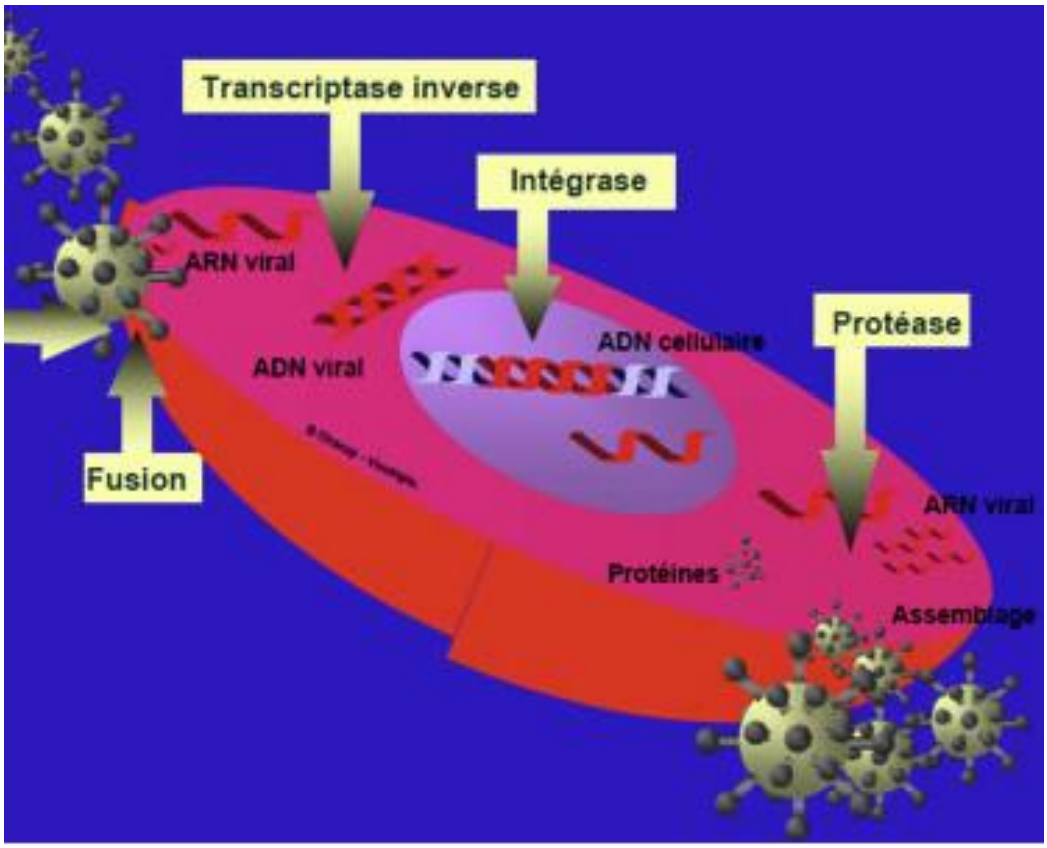



*Illustration 16: Les sites d'action des ARV [39]*

« En considérant le cycle viral, depuis la présentation du VIH devant la membrane cellulaire jusqu'à sa sortie du noyau de la cellule infectée, les principales cibles thérapeutiques actuelles sont au nombre de cinq :

1. inhibition de la fixation du VIH aux récepteurs membranaires de la cellule CD4+ ;
2. inhibition de la fusion et de la pénétration du virus dans la cellule ;
3. inhibition de la transcriptase inverse (TI), enzyme virale impliquée dans la transformation de l'ARN viral en ADN proviral par agents nucléosidiques (INsTI), nucléotidiques (INtTI) ou non nucléosidiques (INNTI) ;
4. inhibition de l'intégrase virale; enzyme qui permet l'intégration de l'ADN proviral à l'ADN nucléaire de la cellule infectée ;
5. inhibition de l'assemblage des protéines virales par inhibition d'une enzyme appelée protéase » *[39]*.

#### 3.3.2.2. Les différentes classes d'antirétroviraux

Les inhibiteurs nucléosi(ti)diques (INTI) de la transcriptase inverse sont des analogues de bases nucléiques, et plus précisément, des analogues de substrats de l'enzyme. Ce sont des prodrogues, ils n'agissent qu'après avoir été transformés dans la cellule en dérivés triphosphorylés par les kinases cellulaires. Ces molécules triphosphorylées entrent en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse. Une fois fixés, ils inhibent l'activité de l'enzyme, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN proviral, ce qui suspend le cycle de réplication virale.

A ce jour, des résistances ont été observées, notamment à cause de la survenue de mutations de la transcriptase inverse.

Le ténofovir est l'unique représentant des analogues nucléotidiques, il est diphosphorylé par la cellule.

La biodisponibilité des INTI est en général bonne.
Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuronoconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine *[40]*.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine, efavirenz) sont des inhibiteurs allostériques. Ces molécules sont chimiquement très différentes des INTI, même si elles inhibent également la transcriptase inverse virale.
En effet, elles s'incorporent dans la chaîne d'ADN provirale en formation, et se fixent de manière non-compétitive sur la transcriptase inverse par le biais d'un site de liaison spécifique. Ainsi elles bloquent les activités ARN et ADN dépendantes de l'ADN-polymérase en perturbant le site catalytique de la transcriptase inverse.
Il est important de notifier que ces molécules ne doivent pas être administrées seules, compte tenu du développement fréquent de mutants résistants. En effet, une simple mutation de la transcriptase inverse peut avoir un impact significatif sur la sensibilité du virus, et l'échappement de ce dernier.
Ces molécules, à demi-vies plasmatiques longues, possèdent une cinétique non linéaire, c'est pourquoi l'adaptation posologique est parfois difficile. Ainsi, il est de temps à autre nécessaire de recourir à des dosages plasmatiques.
Il faut noter que ces molécules présentent un métabolisme hépatique intense surtout par les cytochromes P450 (CYP3A).
De plus, elles possèdent des propriétés inductrices enzymatiques puissantes, à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses imposant une vigilance accrue lors d'associations de médicaments aux marges thérapeutiques étroites, de tous les autres médicaments métabolisés par ces enzymes ainsi qu'avec les inhibiteurs de protéase *[41]*.

Les inhibiteurs de protéase (ou IP) du VIH sont de nature peptidomimétique sauf le tipranavir qui est un inhibiteur non peptidique. Les IP se lient de manière spécifique, compétitive et réversible au site actif de la protéase virale. Ils miment le substrat naturel de l'enzyme, et ils empêchent ainsi la synthèse et le clivage des précurseurs polyprotéiniques « gag » et « gag-pol » viraux. Il y a ainsi la production de particules virales immatures non infectieuses, incapables d'infecter d'autres cellules.
La protéase virale peut cependant facilement muter, entraînant une forte résistance croisée à l'ensemble de cette classe d'antirétroviraux, même si cela devient de moins en moins fréquent avec les dernières molécules commercialisées comme le lopinavir, l'atazanavir, le tipranavir et surtout le darunavir.
Il est important de notifier que le ritonavir est un « inhibiteur faible » du CYP2D6 et surtout « inhibiteur puissant » du CYP3A4.
Les inhibiteurs de protéases sont en général utilisés en association avec le ritonavir (IP/r), un autre IP, à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 ou 2 fois par jour) pour ses propriétés inhibitrice enzymatique du CYP 3A4. Le ritonavir permet de cette manière de "booster" la pharmacocinétique des IP associés, en augmentant leurs concentrations plasmatiques. Les IP ne doivent pas être utilisés seuls car les virus du VIH deviennent alors rapidement résistants. Ainsi les trithérapies associent deux INTI et un IP.
Les résistances se développent aussi en cas d'interruption et de reprise de traitement.

Métabolisme des IP :

Après ingestion par le malade, ces molécules sont pour une partie métabolisées dans les entérocytes, et pour une autre, éliminées via les transporteurs d'efflux, à l'origine d'une faible biodisponibilité pour certains IP.

Par la suite, les IP sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5) pour lesquels ils ont une forte affinité. Cette caractéristique leur confère ainsi des propriétés inhibitrices, et est la cause de certaines interactions majeures.

Mais certains IP, en particulier le tipranavir, sont par ailleurs des « inducteurs faibles » des CYP2B6 et 2C9 et/ou des transporteurs.

Ainsi, les IP/r (tout comme les INNTI) ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes. Ils présentent aussi une non-linéarité concentration/dose qui explique que l'augmentation des concentrations de ces derniers ne soit pas toujours proportionnelle à l'augmentation de la dose administrée.

Les inhibiteurs d'entrée (ou inhibiteurs de fusion, ou anti-CCR5) empêchent la pénétration du virus dans la cellule hôte. Le maraviroc en fait partie, c'est un inhibiteur de fusion. Son activité antirétrovirale est puissante sur les virus à tropisme CCR5 exclusif, mais inefficace sur les souches virales de tropisme CXCR4 ou mixte. La détermination préalable du tropisme viral se fait par l'élaboration de phénotype.

Au cours d'une infection VIH :

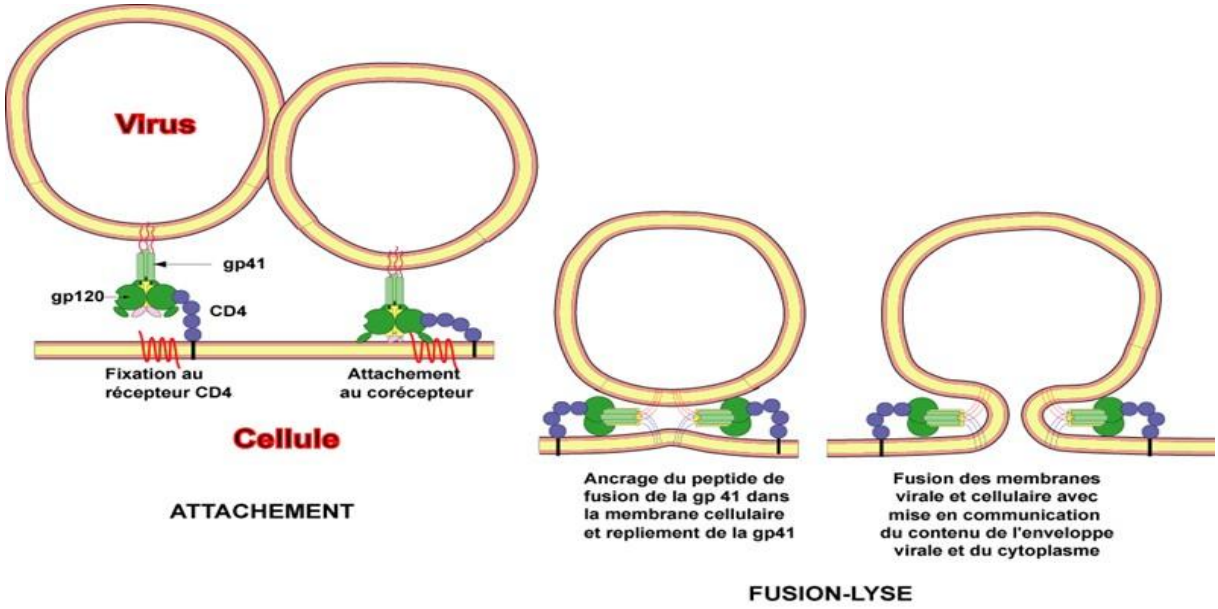



*Illustration 17: Infection VIH*

Sans inhibiteur de fusion, le virus se lie, il y a ainsi fixation du gp120 au CCR5 (comme le montre le schéma ci-dessous) :

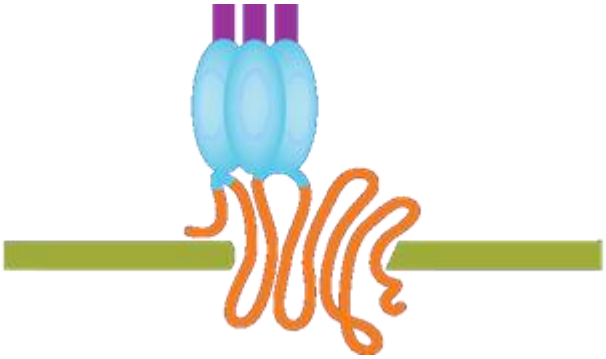


*Illustration 18: Fusion du VIH avec la cellule de l'hôte [42]*

Tandis qu'avec un anti-CCR5, (symbolisé ci-dessous par le cercle jaune), il y a inhibition allostérique du récepteur par modification de la conformation de la partie N-terminale et des boucles intracellulaires du CCR5, bloquant la fixation de la gp120. Il n'y a donc pas d'entrée du virus.

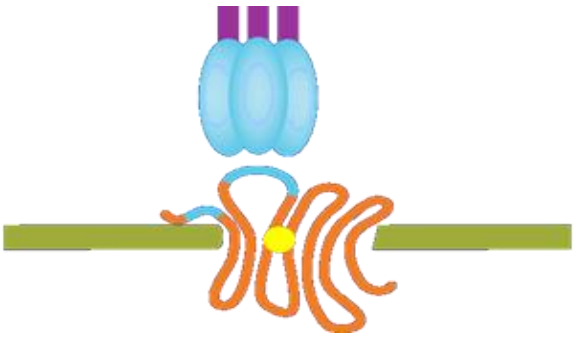


*Illustration 19: Action de l'anti-CCR5 [42]*

Il faut noter que le maraviroc est surtout métabolisé par le foie, et plus précisément par le cytochrome P450 (CYP3A4) s'y trouvant.

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'ARV.
L'intégrase, est une enzyme importée par le virus lui-même. L'ADN viral double brin, nouvellement transcrit par la reverse transcriptase, est transporté dans le noyau de la cellule hôte. L'intégrase permet l'insertion de l'ADN du virus à l'ADN de la cellule pour que celui-ci soit confondu avec le matériel génétique de base.

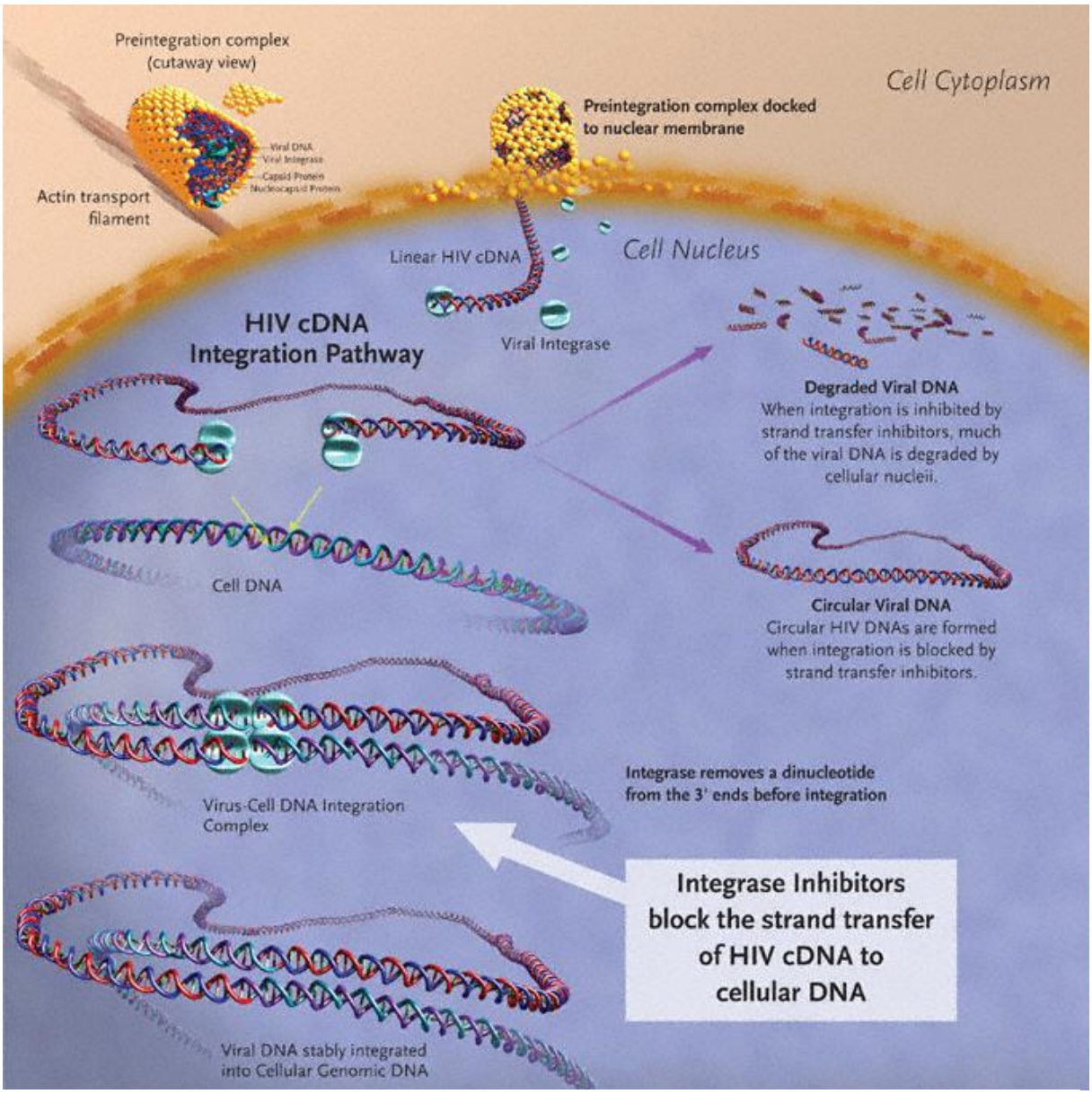



*Illustration 20: Actions des Inhibiteurs d'Intégrase [43]*

« Lors d'une situation d'infection virale, cette intégration est divisée en plusieurs étapes, chacune pouvant être bloquée indépendamment des autres:
1)formation du complexe enzyme-ADN viral,
2)préparation des extrémités 3' de l'ADN viral double brin par l'intégrase,
3)import du complexe de préintégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule infectée,
4)intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (=transfert de brin)
5)réparation de l'ADN après intégration. » [43]

Les inhibiteurs de l'intégrase bloquent l'insertion covalente de l'ADN proviral dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée, et empêchent ainsi la réplication virale et donc la propagation de l'infection virale.

A ce jour, il existe 2 types d'inhibiteurs d'intégrase :
- L'elvitégravir qui empêche la fixation de l'ADN viral sur l'intégrase et donc évite la formation du "complexe de pré-intégration".
Cette molécule est fortement métabolisée par les CYP450 3A. En raison de cela, sa biodisponibilité est limitée et sa demi-vie écourtée.
C'est pourquoi, la spécialité STRIBILD® est constituée de 150 mg d'elvitégravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil.

STRIBILD® est un traitement complet de l'infection par le VIH et ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments ARV.
Le cobicistat entrant dans sa composition, est un inhibiteur sélectif de CYP3A. Celui-ci permet l'augmentation des concentrations d'elvitégravir, substrat du CYP3A. C'est en quelque sorte, un « boost », tout comme le ritonavir à l'égard des autres IP.

- Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, interdisant ainsi le transfert de brin médié par cette dernière. Par conséquent, il n'y a pas de fixation de l'ADN d'origine virale dans l'ADN de l'hôte.
Cette molécule est administrée en association avec d'autres ARV.
La pharmacocinétique du raltégravir se caractérise par une élimination par glucurono-conjugaison indépendante des CYP. Celui-ci est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1 *(RCP Raltégravir)*.

### 3.3.3. Les interactions médicamenteuses AD-ARV

#### 3.3.3.1. Généralités sur les interactions médicamenteuses

**Définition**

Une Interaction Médicamenteuse (IM) se définit par une modification cliniquement significative, observée in vivo, des effets attendus d'un médicament lors de sa co-administration avec un autre.
Les IM se déclarent souvent de manière fortuite, mais elles sont à prendre en compte car elles peuvent être néfastes pour le patient.
Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), différents termes sont attribués :
- « Contre-indication », cette indication revêt un caractère absolu, qui ne doit pas être transgressé.
- « Association déconseillée », celle-ci doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice-risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- « Précaution d'emploi », c'est le cas le plus fréquent. L'association est possible si les recommandations permettant d'éviter la survenue d'EI (adaptations posologiques, surveillance biologiques, ECG...) et de garantir la sécurité du patient sont respectées, notamment en début de traitement.
- « A prendre en compte », le risque d'IM existe, et correspond le plus souvent à une addition d'EI ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer le bien-fondé de l'association.

Les IM sont de trois types:
- « galéniques » car liées à une incompatibilité physico-chimique,
- « pharmacocinétiques », c'est la modification de la relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique du médicament lors de l'ajout d'une autre molécule. Elles sont liées soit à une « induction enzymatique », soit à une « inhibition enzymatique », ou encore à l'interaction avec des protéines de membranes cellulaires qui interviennent dans le transport du médicament.
- « pharmacodynamiques », ce sont les interactions qui potentialisent ou agonisent l'effet pharmacologique ou biologique d'un médicament par l'addition d'un autre. Ainsi, l'étude des mécanismes d'action des médicaments est essentielle. Cela d'une part pour éviter l'association de deux molécules ayant la même cible thérapeutique (ex : 2 INNTI), et de l'autre pour ne pas surajouter une spécialité ayant une toxicité du même type (ex : deux médicaments ayant une toxicité rénale).

**Principales circonstances de survenue des IM**

Les IM sont généralement favorisées par l'accumulation de différents facteurs : facteurs liés au patient, facteur liés au type de médicament et facteurs liés au prescripteur.

Ainsi, les circonstances favorisantes liées au malade sont de différents types.
-Les âges extrêmes de la vie, notamment les personnes âgées, ont un risque d'accumulation des médicaments plus important que la population générale, du fait de l'altération de leur fonction rénale et hépatique. Elles présentent fréquemment des pathologies associées rendant la prescription plus délicate. Aussi, les troubles mnésiques de la personne âgée ou la multiplication des prescriptions à leurs égards peuvent induire une poursuite incorrecte du traitement. La polymédication est très fréquente dans cette tranche d'âge et, de ce fait, entraîne un risque d'addition des effets indésirables des molécules administrées.
Les patients souffrant de polypathologies et donc polymédiqués sont plus à risque de faire l'objet d'IM.
-Les terrains allergiques sont aussi des facteurs à prendre en compte;
-La dénutrition modifie la biodisponibilité des médicaments. La réduction de l'albumine plasmatique accroît la fraction libre de certains médicaments (ex AVK) et leur effet.
-Toute perturbation du métabolisme par atteinte rénale ou hépatique a des conséquences pharmacocinétiques et nécessite des adaptations de dosage des molécules.
-La grossesse est un état physiologique, qui à elle seule favorise la survenue d'IM par modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du Volume de Distribution, augmentation du pH gastrique...).

Les IM sont aussi liées aux médicaments eux-mêmes. Certaines classes, plus particulièrement celles à marge thérapeutique étroite sont plus à risque que d'autres ; les puissants inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques sont aussi à prendre en considération. Une vigilance particulière doit par conséquent leur être accordée.

Les prescripteurs doivent avoir une connaissance exhaustive des médicaments administrés aux patients, et être vigilants avant toute nouvelle prescription. Ainsi, ils doivent prendre en compte le terrain, l'observance, les pathologies associées, et les fonctions rénale et hépatique avant toute modification. L'évaluation des risques constitue une étape cruciale dans la prévention des IM. Le rapport « bénéfice-risque » doit être systématiquement évalué avant toute prescription.

Au décours de ce travail, par soucis de clarté, seules les IM liées aux médicaments et surtout à leurs cinétiques seront décrites.

#### 3.3.3.2. Interactions pharmacocinétiques potentielles des traitements antidépresseurs et antirétroviraux / Évaluation des risques

Les traitements ARV sont composés d'au moins trois molécules différentes, et parfois jusqu'à six. Par conséquent, il existe dans la littérature de nombreuses études sur les IM potentielles. Ces dernières sont principalement basées sur les mécanismes de métabolisation des médicaments et plus particulièrement sur l'activité des enzymes intervenant dans leur métabolisme, les CYP450.
En effet, chaque classe d'ARV possède des propriétés pharmacocinétiques particulières. De manière à illustrer leurs actions lors des associations avec les AD, leurs caractéristiques sont passées en revue.

Les classes présentant probablement les plus grands risques d'IM avec les AD sont les INNTI et les IP, car ils sont métabolisés par les isoformes 3A4 des cytochromes P450 aussi bien intestinaux qu'hépatiques. Cette propriété leur attribue donc une marge thérapeutique relativement étroite à l'égard des autres médicaments.

**Les IP,** comme décrits précédemment, sont très affins pour le CYP3A4 et 3A5, et sont des inhibiteurs puissants de ceux-ci. Dans cette classe, l'un des inhibiteurs le plus puissant du CYP3A est le ritonavir, et ce, même à faible dose.
Cette propriété est d'ailleurs mise à profit lorsque le ritonavir est associé aux IP, en tant que « boost », pour augmenter la concentration de l'IP en diminuant son métabolisme par le CYP3A.
Une attention particulière doit être portée aux IP tels que le ritonavir, le lopinavir, l'amprénavir, le darunavir et surtout le tipranavir, qui sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs comme la glycoprotéine-P. Le tipranavir par exemple, induit la glycoprotéine-P, un transporteur d'efflux du médicament. Ceci contribue à diminuer la biodisponibilité et la concentration plasmatique des médicaments ayant le même transporteur, et cela en synergie avec les CYP. Si ces médicaments sont des IP, ces derniers peuvent subir une diminution de leur concentration intracellulaire et peuvent donc voir leur activité antirétrovirale diminuer et émerger des résistances. Toutefois, cet effet peut être compensé car l'induction de la glycoprotéine-P inhiberait la production de cellules virales *[44]*.
Ainsi, il est difficile de prévoir les IM éventuelles pouvant survenir chez des malades recevant une multithérapie.

Toutefois, une vigilance particulière concernant les AD métabolisés par les CYP3A doit être de mise.

**Les INNTI** comme la névirapine, l'efavirenz et l'étravirine sont, eux, des inducteurs enzymatiques. L'étravirine est, de plus, métabolisée par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interaction différent. Les INNTI ayant une action non négligeable sur les CYP, des IM potentielles avec les AD peuvent être envisagées et sont à surveiller.

Les **INTI** comme le zidovudine, l'abacavir, la didanosine, ou le raltégravir, **inhibiteur d'intégrase,** sont métabolisés par des enzymes n'appartenant pas à la classe des CYP mais qui sont sensibles aux inducteurs enzymatiques.
Par ailleurs, on peut noter que le ténofovir provoque, quand à lui, une toxicité rénale, de type tubulopathie, lors de sa prise au long cours. Par conséquent, des IM de type pharmacodynamique peuvent être suspectées lors de sa co-administration avec d'autres molécules à toxicité rénale ou chez les patients sensibles. Les AD, eux, ne provoquent pas particulièrement de danger ici.

La classe des **Inhibiteurs d'intégrase** possèdent des mécanismes variables.
L'élimination du raltégravir, s'opère par glucuronoconjugaison sur les UGT, mécanisme indépendant des CYP. Or les UGT sont des enzymes n'intervenant pas dans la métabolisation des AD. Par conséquent, une IM potentielle d'ordre pharmacocinétique entre le raltégravir et les AD peut être écartée.

L'elvitégravir est un inducteur enzymatique qualifié de « léger » dans son RCP, pouvant potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes UGT. Par conséquent, il est susceptible de provoquer une diminution de la concentration plasmatique des substrats du CYP2C9 et des UGT (comme par exemple, la fluoxétine, la fluvoxamine, la sertraline ou l'agomélatine).
L'elvitégravir est métabolisé par le CYP3A et, dans une moindre mesure, par l'UGT1A1, ce qui représente un argument de plus de « mise en garde » lors de l'usage d'AD avec cette molécule.
La spécialité STRIBILD® contient de l'elvitégravir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, par conséquent toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces principes actifs de façon individuelle peuvent se produire.
Le cobicistat est un substrat du CYP3A et un puissant inhibiteur de ce dernier. Il est également un faible inhibiteur du CYP2D6 et il est métabolisé par ce cytochrome, dans une moindre mesure. La glycoprotéine P (P-gp), la BCRP, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 font partie des transporteurs que le cobicistat inhibe. Par conséquent, une attention particulière vis-à-vis des CYP des AD associés sera à surveiller.

Le dolutégravir est un inhibiteur d'intégrase principalement métabolisé par glucurono-conjugaison par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure, et n'est ni inhibiteur, ni inducteur de ce dernier.
Or, les AD, comme déjà notifié vis-à-vis du raltégravir, n'interviennent pas sur les UGT lors de leur métabolisation. Par conséquent, d'un point de vue théorique, il n'y aurait pas d'IM à craindre lors de leur association.

Le maraviroc, **Inhibiteur d'entrée**, est métabolisé par les CYP3A hépatiques. Ainsi, il s'agit d'un substrat des CYP3A, des interactions avec des molécules inductrices ou inhibitrices de ces derniers sont à envisager. Une vigilance est donc là encore de mise lors de l'utilisation de traitements AD chez les patients sous maraviroc.

| | | |
|---|---|---|
| **Les ARV figurant dans cette liste n'auraient, d'après leur métabolisme, aucun risque d'interaction médicamenteuse potentielle avec les AD** | **CLASSES D'ARV** | **MOLECULES** |
| | INTI | Abacavir |
| | | Emtricitabine |
| | | Lamivudine |
| | | Ténofovir |
| | | Zidovudine |
| | INNTI | Rilpivirine |
| | II | Dolutégravir |
| | | Raltégravir |

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction et/ou de l'inhibition enzymatique sont présentées ci-dessous :

**– induction des enzymes et des transporteurs :**
Ce processus est du à un accroissement de la production de CYP, enzymes responsables du métabolisme des médicaments, et des UGT, elles responsables de leurs transports. Ce mécanisme de synthèse de protéines est progressif et devient maximal en 6 à 10 jours. Ainsi, les répercussions d'un point de vue cinétique, sur le médicament concomitamment administré, sont une augmentation de son catabolisme, de sa clairance, un accroissement de la synthèse de ses métabolites et une diminution de ses concentrations plasmatiques. Par conséquent, l'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique est donc diminuée.
A l'arrêt de l'inducteur, ces effets disparaissent progressivement.
C'est pourquoi, une prudence est requise lors de l'utilisation d'inducteurs de CYP ou d'UGT et ce à plus forte raison lors d'un traitement ARV, pour assurer la bonne prise en charge du malade.
Par exemple, la rifampicine, un antibiotique connu pour être l'un des inducteurs les plus puissants des CYP et UGT, est donc formellement contre-indiquée avec les IP/r.
Chez les patients VIH, si le traitement ARV subit une diminution de sa concentration plasmatique les risques encourus pour le malade sont majeurs. Ces risques sont augementés en cas de difficultés d'adhérence, ou en cas de malabsorption. Il peut s'en suivre un échec du traitement ou l'émergence de résistance du virus face à la thérapeutique proposée.

**– inhibition des enzymes et transporteurs :**
Ce mécanisme est principalement rencontré lors de l'administration conjointe de deux molécules, qui entrent en compétition pour le même site de fixation, ce dernier étant situé sur l'enzyme responsable de leur métabolisation. Le médicament le plus affin diminue le métabolisme de l'autre. A l'inverse de l'induction, décrite précédemment, ce phénomène est immédiat, dès lors que les deux molécules sont administrées. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament non métabolisé, sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. Par conséquent, l'activité thérapeutique de ce dernier est majorée mais les risques de survenue d'EI le sont de la

même façon.
Ainsi, l'association de ritonavir, d'IP, de puissants inhibiteurs enzymatiques, ou même de STRIBILD® avec des médicaments métabolisés par le CYP3A , par exemple les ISRS, doit être évaluée.
Théoriquement, une augmentation de la toxicité des AD pourrait être décelée lors de la coprescription d'ARV inhibiteur de CYP450. Dans un cas pareil, le risque majeur est la survenue d'un événement indésirable grave, un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel. Celui-ci se caractérise par une rigidité musculaire, des myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, sueurs abondantes, frissons, diarrhées, incoordination, hyperréflexie[12], manifestations dysautonomiques[13], avec un risque de choc, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse[14], et/ou de coagulation intra-vasculaire disséminée, et nécessite une prise en charge d'urgence *[45]*.

#### 3.3.3.3. Focus sur les associations antidépresseurs et antirétroviraux « à risques »

Une anticipation des niveaux de risques encourus par certaines associations de médicaments peut être établie en croisant le profil métabolique de chaque molécule. En l'absence de données cliniques, les IM potentielles sont en pratique prédites en comparant leurs métabolismes respectifs.
La revue la plus complète des interactions décrites dans la littérature est accessible sur le site Internet www.hiv-druginteractions.org, site de référence, établie par l'Université de Liverpool et regroupant l'ensemble des IM des ARV avec différentes classes thérapeutiques, tels que les AD, les antidiabétiques, les antipsychotiques, les antalgiques, etc. *[46]*

Ce site donne aussi accès à un classement, permettant de juger de la gravité potentielle engendrée par l'association. Ainsi une évaluation du rapport « bénéfices-risques » est élaborée, pour éventuellement envisager d'autres alternatives de traitement si ce rapport était trop faible. Cette échelle est symbolisée par quatre couleurs, représentant quatre niveaux de risques.
- Le "rouge" représente un risque majeur, les conséquences de cette association pouvant potentiellement mettre en danger la vie du patient ou lui causer des dommages permanents;
- Le "orange" signale la potentielle survenue d'effets indésirables non négligeables, pouvant entraîner une détérioration clinique du malade. Un traitement additionnel ou, parfois même, une hospitalisation peuvent être nécessaire ;
- La couleur "jaune" signifie que les effets engendrés par l'association sont peu marqués, et que l'interaction potentielle est de faible intensité. Cette association n'affecte pas de façon significative l'issue thérapeutique et n'entraînent pas d'adaptation posologique particulière. Toutefois, des EI mineurs peuvent survenir.
- Le "vert" révèle une absence d'interaction potentielle entre les deux molécules étudiées.

Ci-après, un tableau récapitulatif des interactions citées. Les molécules y figurant ont été choisies en fonction de la fréquence de leurs prescriptions. Un aperçu est ainsi rendu possible.

SYNTHESE DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DECRITES *[36] [46]*

: Interaction potentielle de faible intensité. A priori, aucun ajustement de posologie requis

:Interaction potentielle pouvant nécessiter un ajustement de la posologie ou une surveillance étroite

: Absence d'interaction potentielle

: Diminution des concentrations plasmatiques des molécules ARV

: Augmentation potentielle des concentrations plasmatiques des AD

: Diminution potentielle des concentrations plasmatiques des AD

: Pas d'effet significatif

%: Ces chiffres correspondent à la diminution de l'ASC de l'antidépresseur lors de l'étude de l'interaction

a : Monitoring ECG recommandé

| | | |
|---|---|---|
| ATV/r:Atazanavir/ritonavir | NVP : Névirapine | RAL : Raltégravir |
| DRV/r :Darunavir/ritonavir | RPV : Rilpivirine | ABC : Abacavir |
| LPV/r :Lopinavir/ritonavir | MVC : Maraviroc | FTC : Emtricitabine |
| EFV : Efavirenz | DTG : Dolutégravir | 3TC : Lamivudine |
| ETV : Etravirine | EVG/c : Elvitégravir/cobicistat | TDF: Ténofovir |

Explications des IM potentielles majeures *[36] [46]* :

| **Antidépresseur** | **Antirétroviral** | **Effet potentiel** | **Recommandations** |
|---|---|---|---|
| Citalopram→ - CYP2C19 | IP→ - CYP 3A4 | ↑ potentielle de la c° de l'AD | Pas d'ajustement de dosage<br>Probablement peu d'effet |
| | EFV→+ CYP 2C19 | L'effet + de l'EFV serait supérieur, ↓ potentielle de la c° de l'AD | Monitoring renforcé, posologie citalopram : 20mg |
| | ATV/r → - CYP 3A4 | Risque d'allongement de l'espace QT | ECG recommandé |
| Escitalopram | IP →- CYP 3A4 | ↑ potentielle de la c° de l'AD | Pas d'ajustement de dosage<br>Probablement peu d'effet |
| Fluoxétine | IP →- CYP 3A4 | ↑ potentielle de la c° de l'AD | ↓ la dose de fluoxétine<br>Risque de syndrome sérotoninergique |
| | NVP→+ CYP 3A4 | ↓ potentielle de la c° de l'AD | Pas d'ajustement de dosage<br>Probablement peu d'effet |
| Paroxétine→- CYP 2D6, métabolisé par 2D6 et 3A4 | IP→- CYP 3A4 | Les c° de l'IP et de l'AD peuvent subir des modifications | Monitoring recommandé |
| | EVG/c→-CYP 3A4, 2D6, prot. de transport, mais aussi +CYP2C9 et UGT | Les c° de l'AD sont difficiles à prévoir | Monitoring recommandé pour ajusté la dose de l'AD si besoin |
| Sertraline→- CYP 2C19, et métabolisé par 2B6 | IP→- CYP 2B6, 2C9 | ↓ potentielle de la c° de l'AD | Absence de recommandation particulière, monitoring recommandé |
| | EFV→+ CYP 2C19, 2D6, 3A4 | L'effet + de l'EFV serait supérieur, ↓ potentielle de la c° de l'AD | Absence de recommandation particulière |
| | NVP→+ CYP 2D6, 2C19, 3A4 | L'effet + de l'EFV serait supérieur, ↓ potentielle de la c° de l'AD | Absence de recommandation particulière |
| Venlafaxine→- CYP 2D6, et + P-gp | IP→- CYP 3A4 | L'effet + de l'IP serait supérieur, ↑ potentielle de la c° de l'AD | Absence de recommandation particulière<br>Interaction de faible intensité |
| | MRV | ↓ potentielle de la c° de l'ARV | Absence de recommandation particulière.<br>Interaction d'intensité faible |
| ATC→fortement métabolisé par CYP2D6 | IP→- CYP 3A4, 2D6 | ↑ potentielle de la c° de l'AD | Monitoring recommandé vis-à-vis du dosage de l'AD et de sa toxicité.<br>Si besoin, changement de classe d'AD. |

Légende: + → effet inducteur
- → effet inhibiteur

Malgré une proportion importante de patients traités par ARV et AD, peu de données cliniques sur ces associations sont actuellement disponibles dans la littérature.
Comme le révèle le tableau récapitulatif, il existe pourtant un grand potentiel d'IM. Ces dernières peuvent être nocives (avec notamment des risques de syndromes sérotoninergiques, certains cas existent dans la littérature *[47])*, ou bénéfiques pour le patient (synergie d'action de certaines molécules).
Malgré la grande fréquence de co-prescriptions de ces molécules, il subsiste encore des incertitudes. Les IM actuelles ne sont en réalité basées que sur des considérations théoriques et ne peuvent refléter la situation physiologique globale. L'interaction des protéines de transport, induites ou inhibées par notamment l'EFV et le ritonavir, ont, elles aussi, une influence probable sur ces interactions. Les phénotypes des malades peuvent faire varier la cinétique des molécules. En effet, de nombreuses isoenzymes des CYP450 présentent un polymorphisme génétique, qui n'est ici pas pris en compte. Ainsi, ces résultats ne sont que des prévisions, des « tendances » et ne constituent pas une vérité exacte.
A ce jour, une grande prudence doit être exercée et les prescripteurs doivent rester vigilants sur ces éventuelles IM entre les AD et les ARV. Ce d'autant plus que les patients dépressifs font preuve d'une plus grande difficulté vis-à-vis de l'observance des traitements.
Par conséquent, un monitoring rapproché des traitements ARV et AD est crucial, non seulement pour améliorer la qualité de vie du malade mais aussi pour favoriser sa compliance[1] (par la régression des symptômes de dépression) et optimiser l'efficacité du traitement ARV, en diminuant ainsi les risques de résistances.
La sélection de l'AD de choix pour un patient traité devra ainsi être faite en minimisant les risques d'IM, et en adaptant les dosages de ceux-ci si besoin.

# 4. PARTIE 2 : ÉTUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION VIH SOUS AD

## 4.1. Présentation de l'étude « AD-ARV»

Cette étude à pour but de faire l'état des lieux des traitements actuellement utilisés chez les patients VIH+. Son objectif est de pouvoir proposer des « Bonnes Pratiques Médicales » voire des recommandations thérapeutiques. Celles-ci seront consultables par les praticiens par le biais d'un support qui les aideront dans la prescription d'AD les plus pertinents vis-à-vis du traitement antirétroviral en cours.

Une étude « VIH et troubles du sommeil » a été menée par le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nantes (SMIT). Les investigateurs de celle-ci sont le Dr Clotilde ALLAVENA et Hervé HUE, et la méthodologiste référente est Solène SECHER (Annexe 1 : Résumé de l'étude « VIH et troubles du sommeil »).

C'est donc en partenariat avec le SMIT et son unité de recherche clinique, que le recueil et l'utilisation de leurs données pour notre étude ont été rendus possibles.
Cette étude épidémiologique descriptive et transversale[15] porte sur une cohorte de 1354 patients VIH.

### 4.1.1. Description de l'étude « VIH et troubles du sommeil »

Le protocole « VIH et troubles du sommeil » porte l'intitulé suivant: « Evaluation de la prévalence des troubles du sommeil dans une population de personnes adultes infectées par le VIH ». L'étude s'est déroulée au sein de sept centres hospitaliers du COREVIH[16] (Coordination Régionale de lutte contre le VIH) des Pays de la Loire:
- SMIT, CHU Nantes (Pr F. Raffi),
- Médecine interne, CHD La Roche sur Yon (Dr P. Perré),
- SMIT, CHU Angers (Dr JM Chennebault),
- Médecine interne, CH Saint Nazaire (Dr C. Michau)
- Service de médecine polyvalente et maladies infectieuses, CH Le Mans (Dr H. Hitoto)
- Médecine interne, CH Cholet (Dr B. Giffo)
- Médecine interne, CH Laval (Dr R. Vatan)

Le recueil des données a été réalisé au décours d'une visite médicale « SMIT » habituelle de suivi à partir de deux questionnaires, un versant autoquestionnaire et un versant questionnaire investigateur.
De novembre 2012 à mai 2013, 1 354 patients ont été inclus.

<u>Description de la partie auto-questionnaires (Annexe 2) :</u>
La partie auto-questionnaire est remplie par le patient et est constituée de trois volets.
Le premier autoquestionnaire évalue le sommeil : PSQI ou Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh. Le deuxième autoquestionnaire évalue les symptômes dépressifs : BDI-II ou the Beck Depression Inventory. Le troisième auto-questionnaire évalue la qualité de vie : WHO-QOL-HIV-BREF ou World Health Organization HIV/AIDS Quality Of Life Group (annexe 3).

Description des méthodes de mesure PSQI et du BDI-II :

Questionnaire PSQI (Annexe 4) :

La qualité du sommeil nocturne des sujets de l'étude est évaluée par le biais de l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (IQSP). Ce test a été choisi car il est standardisé et a été validé, il est d'ailleurs largement utilisé dans la littérature *[48]*.

Il a l'avantage d'être rapide car il ne nécessite que 5 à 10 minutes au patient pour y répondre et au praticien pour le noter. Cette auto-évaluation permet d'évaluer la qualité du sommeil et les perturbations qui portent sur le mois précédent. Le test est constitué de 19 questions portées sur 7 domaines : la qualité subjective du sommeil, le temps d'endormissement, la durée du sommeil, la qualité habituelle du sommeil, les troubles du sommeil, la prise de somnifères, et l'activité diurne. Ainsi la somme des résultats de ces 7 composants, notés de 0 (=absence de difficulté) à 3 (=difficultés majeures) donne un score global. Si ce dernier est supérieur à 5, il est identifié un trouble du sommeil *[49]*.

Questionnaire BDI-II(Annexe 5) :

Cette méthode de mesure a été choisie car elle a été validée dans l'étude des patients VIH. Elle permet de qualifier la sévérité des symptômes dépressifs mais en aucun cas de faire le diagnostic formel d'une dépression *[50]*.

Le questionnaire se décompose en 21 items comme la tristesse, les pensées ou désirs de suicide, la perte de plaisir, le pessimisme, l'agitation, la dévalorisation, la fatigue, l'irritabilité...

Chaque item est composé de 4 phrases pour chacune desquelles est attribué un score de 0 à 3, suivant le niveau d'intensité des symptômes caractérisant la dépression. L'échelle de Beck est obtenue en additionnant ces scores BDI-II, la note globale étant comprise entre 0 et 63.

Les normes établies par Beck et coll. (1988) sont les suivantes :

- un score inférieur à 10 correspond à une absence d'état dépressif,
- de 10 à 18 indique une dépression légère,
- de 19 à 29, une dépression modérée
- un score supérieur à 30 correspond à une dépression sévère *[51]*.

Description du questionnaire investigateur (Annexe 6) :

Complété par le médecin, ce document aborde les différents points suivants:

- Données socio-démographiques
- Données médicales et biologiques (Estimation de la Charge Virale, taux de CD4, …)
- Habitudes de vie (mois passé) : sport, tabac, alcool, excitants, drogues
- Pathologies associées (somatiques et psychiatriques) et traitements
- Traitements en cours (ARV et autres)

#### 4.1.2. Description de l'étude « Antidépresseurs-Antirétroviraux »

L'ensemble des données utilisées pour la réalisation de ce projet sont issues de l'étude « VIH et troubles du sommeil ». Notre participation a été discutée et validée en concertation avec l'équipe du SMIT.

- L'objectif principal de notre étude est de décrire une population de patients VIH+ et leurs traitements AD. Notre critère principal est le fait d'être traité par AD en cours à partir du questionnaire investigateur de l'étude « VIH et troubles du sommeil ».
- Nos objectifs secondaires sont de décrire la population VIH recevant ARV et AD, ainsi que de comparer la population VIH traitée par AD avec celle ne recevant pas d'AD. Les critères suivants seront recherchés:
  - la fréquence des différentes combinaisons d'association AD-ARV à partir du questionnaire investigateur de l'étude « VIH et troubles du sommeil »
  - la prévalence de l'état dépressif dans la cohorte de patients VIH+, dont le critère de jugement sera le score BDI.
  - la comparaison des associations AD-ARV utilisées dans la cohorte avec les recommandations issues de la littérature, en s'appuyant sur les publications récentes notamment le site Liverpool sur les « niveaux » d'interactions entre AD et ARV.

#### 4.1.3. Description de la population étudiée

##### 4.1.3.1. Critères d'inclusion

Le patient doit être séropositif au VIH, il doit être suivi dans l'un des centres participant du COREVIH des Pays de la Loire, âgé de plus de 18 ans, et ayant donné son accord de participation après remise d'une note d'information.

##### 4.1.3.2. Critères de non-inclusion ou d'exclusion

Le refus de participer à l'étude, des difficultés cognitives, linguistiques ou sensorielles empêchant de remplir l'auto-questionnaire, ou le fait d'être mineur, ou majeur sous tutelle ou protégé, sont des critères d'exclusion de l'étude.

#### 4.1.4. Les traitements étudiés

Les molécules passées en revue sont les AD et ARV utilisés par les participants à l'étude.

Les ARV recensés figurent dans le tableau ci-dessous.

| Classe thérapeutique | Dénomination Commune Internationale (DCI) | Nom commercial |
|---|---|---|
| **Inhibiteurs Nucléosidiques de Transcriptase Inverse (INTI)** | Ténofovir | VIREAD® TRUVADA® ATRIPLA® EVIPLERA® |
| | Abacavir | ZIAGEN® KIVEXA® |
| | 3TC | EPIVIR® |
| | FTC | EMTRIVA® |
| **Inhibiteurs non nucléosidiques de Transcriptase Inverse (INNTI)** | Efavirenz | SUSTIVA® ATRIPLA® |
| | Névirapine | VIRAMUNE® |
| | Etravirine | INTELENCE® |
| | Rilpivirine | EDURANT® |
| **Inhibiteurs de Protéase (IP)** | Lopinavir | KALETRA® |
| | Darunavir / Ritonavir | PREZISTA® |
| | Atazanavir / Ritonavir | REYATAZ® |
| | Ritonavir | NORVIR® |
| **Inhibiteur d'Intégrase (II)** | Raltegravir | ISENTRESS® |
| | Elvitégravir | STRIBILD® |
| | Dolutégravir | TIVICAY® |
| **Inhibiteur d'entrée** | Maraviroc | CELSENTRI® |

Les AD étudiés sont listés dans le tableau ci-dessous.

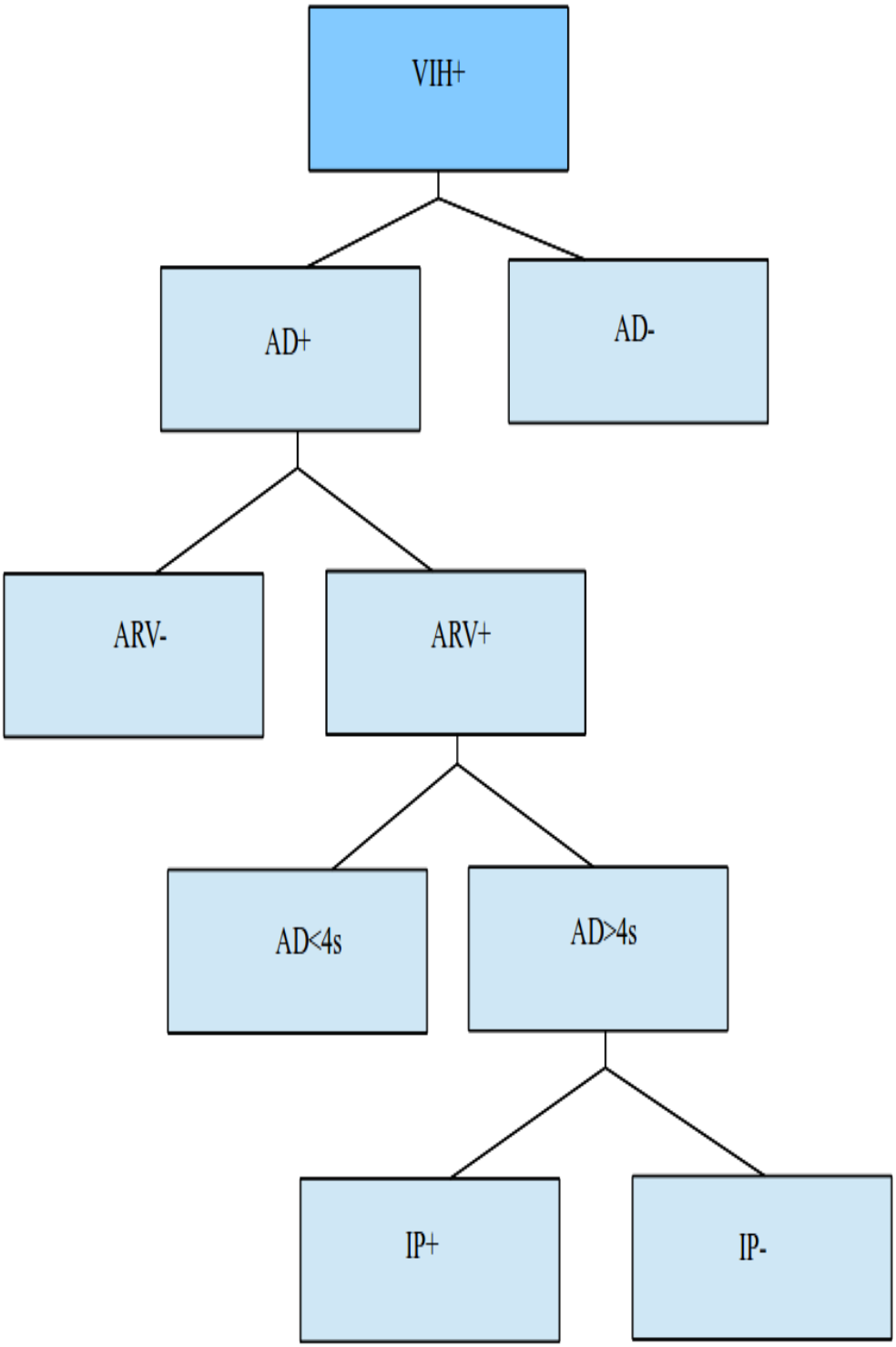
| | | |
|---|---|---|
| **Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (ATC)** | Clomipramine | ANAFRANIL® |
| | Amitriptiline | LAROXYL®<br>ELAVIL® |
| | Dosulépine | PROTHIADEN® |
| | Tianeptine | STABLON® |
| **Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) :** | Citalopram | SEROPRAM® |
| | Escitalopram | SEROPLEX® |
| | Paroxétine | DEROXAT® |
| | Sertraline | ZOLOFT® |
| | Fluoxétine | PROZAC® |
| | Fluvoxamine | FLOXYFRAL® |
| **Inhibiteurs mixtes de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa)** | Milnacipran | IXEL® |
| | Duloxétine | CYMBALTA® |
| | Venlafaxine | EFFEXOR® |
| **AD « mélatoninergique »** | Agomélatine | VALDOXAN® |
| **Inhibiteurs de la MonoAmine-Oxydase (IMAO) Sélectifs** | Moclobémide | MOCLAMINE® |
| **Inhibiteurs de la MonoAmine-Oxydase (IMAO) Non Sélectifs** | Iproniazide | MARSILID® |
| **NoAdrénaline et Sérotonine Sélectif Antidépresseur (NASSA)** | Mirtazapine | NORSET® |
| **Autres** | Miansérine | ATHYMIL® |

#### 4.1.5. Data-management et Statistiques

Les données de l'étude « VIH et Troubles du sommeil » ont été anonymisées sur une base ACCESS. La saisie de celles-ci a été réalisée par des Attachés de Recherche Clinique (ARC) du SMIT.
Il s'agit d'un Protocole de Recherche Non Interventionnelle (RNI), validé par le GNEDS (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé), le CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).
L'extraction des données de l'étude « AD-ARV » est effectuée à partir de deux sources, d'une part la base ACCESS de « VIH et Troubles du sommeil », et d'autre part, le logiciel clinique NADIS pour les AD (DCI + posologie), les antécédents neuropsychiatriques (CIM 10 : diagnostics cotés F00-F99). Ces données sont traitées par les ARC et biostatisticiens du SMIT.
Pour réaliser ce travail, les informations recueillies sont ensuite réunies dans une base de données Excel. A partir de ce logiciel, des analyses statistiques ont été rendues possibles. Ces dernières sont effectuées avec l'aide et les conseils de Solène SECHER, ARC au SMIT, et méthodologiste-référente de l'étude « VIH et troubles du sommeil ».
Ainsi, pour l'analyse des données de l'étude « AD-ARV », trois types de méthodes statistiques ont été employées. La méthode du Chi2 a été utilisée pour comparer des pourcentages entre deux populations distinctes. La méthode de Student a été employée pour comparer les moyennes entre deux échantillons. Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer au moins trois échantillons et notamment pour l'interprétation des scores BDI-II. Une valeur de $p<0,05$, est considérée comme statistiquement significative.
Enfin après réception et synthèse de ces informations, une hiérarchisation est nécessaire, et le schéma d'un premier état des lieux est rendu possible.

### 4.2. État des lieux

Le schéma suivant (illustration 21) décrit les sous-populations de l'étude « AD-ARV».




Légende: 4s -->4semaines

*Illustration 21: Étude AD-ARV*

Le tableau ci-dessous présente les principales données de l'étude.

*Tableau: Résumé de l'étude ARV-AD*

| | Population VIH totale | AD+ | ARVetAD+<4semaines | ARVetAD+≥4semaines |
|---|---|---|---|---|
| N(%) | 1354 (100) | 100 (7,4) | 16 (1,2) | 78 (5,7) |
| Sexe H(%):F(%) | 995(73,5):359(26,5) | 72(72):28(28) | 11(68,7):5(31,3) | 59(75,64):19(24,36) |
| Age (années)<br>moyenne<br>médiane<br>extrêmes | <br>47,5<br>47<br>19-82 | <br>48.5<br>48<br>21-70 | <br>45,2<br>46<br>21-69 | <br>48,6<br>49<br>26-70 |
| ARV<br>- Oui (%)<br>- Non (%) | <br>- 1275 (94,17%)<br>- 79 (5,83%) | <br>- 92 (92%)<br>- 8 (8%) | <br>- 14 (87,5%)<br>- 2 (12,5%) | <br>- 72 (92,31%)<br>- 6 (7,69%) |
| IP<br>- Oui (%)<br>- Non (%) | <br>522 (38,55%)<br>832 (61,45%) | | | <br>33 (42,3%)<br>39 (50%) |
| Anxiolytiques (%) | 103 (7,61%) | | | 22 (28,2%) |
| Somnifères (%) | 115 (8,49%) | | | 16 (20,51%) |
| BDI-II<br>- 1(absence)<br>- 2(légère)<br>- 3(modérée)<br>- 4(sévère)<br>-NR(Non Renseigné) | <br>- 659 (48,68%)<br>- 361(26,66%)<br>- 172 (12,7%)<br>- 79 (5,83%)<br>- 83 (6,13%) | <br>- 24 (24%)<br>- 31 (31%)<br>- 21 (21%)<br>- 20 (20%)<br>- 4 (4%) | <br>- 3 (21,4%)<br>- 2 (14,3%)<br>- 6 (42,9%)<br>- 4 (21,4%)<br>- 0 | <br>- 19 (25,33%)<br>- 18 (24%)<br>- 24 (32%)<br>- 14 (18,67%)<br>- 0 |
| PSQI<br>- bonne qualité<br>- mauvaise qualité<br>- NR | <br>- 550 (40,62%)<br>- 486 (35,89%)<br>- 318 (23,49%) | <br>- 18 (18%)<br>- 56 (56%)<br>- 26 (26%) | <br>- 2 (14,28%)<br>- 9 (64,29%)<br>- 3 (21,43%) | <br>- 16 (22,22%)<br>- 43 (59,72%)<br>- 13 (18,06%) |
| Classe d'AD<br>- ISRS<br>- IRSNA<br>- NASSA<br>- ATC<br>-Mélatoninergique<br>- Autres | | <br>- 62%<br>- 17%<br>- 4%<br>- 6%<br>- 1%<br>- 11% | <br>- 42,9%<br>- 7,1%<br>- 7,1%<br>- 14,3%<br>- 0<br>- 28,6% | <br>- 65%<br>- 19%<br>- 4%<br>- 4%<br>- 1%<br>- 7% |

### 4.2.1. Description de la population de patients VIH+ étudiée

| **Origine de la population VIH** | **Nombre de patients** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| France métropolitaine | 1122 | 82,9% |
| Afrique | 199 | 14,7% |
| Europe | 20 | 1,5% |
| Asie | 2 | 0,1% |
| Autres :<br>Amérique Centrale<br>Antilles<br>Caraïbes<br>Équateur<br>USA<br>Guadeloupe<br>Guyane<br>Haïti | <br>1<br>1<br>1<br>2<br>2<br>1<br>1<br>2 | 0,8 % |

| **Statuts familiaux** | **Nombre de patients** | **Pourcentage (%)** |
|---|---|---|
| En couple | 709 | 52,4 |
| Célibataires | 527 | 38,9 |
| Séparés ou divorcés | 83 | 6,1 |
| Veufs | 35 | 2,6 |
| Total | 1354 | 100 |

| **Activité professionnelle** | **Nombre de patients** | **Pourcentage (%)** |
|---|---|---|
| Avec emploi | 751 | 55,47 |
| Sans emploi | 603 | 44,53 |
| Total | 1354 | 100 |

| **Niveaux d'étude** | **Nombre de patients** | **Pourcentage (%)** |
|---|---|---|
| Études supérieures | 427 | 31,54 |
| BEP ou CAP | 423 | 31,24 |
| Niveau baccalauréat | 226 | 16,69 |
| Niveau brevet des collèges | 140 | 10,34 |
| Niveau primaire | 71 | 5,24 |
| Sans diplôme | 60 | 4,43 |
| NR | 7 | 0,52 |
| Total | 1354 | 100 |

| **Modes de contamination** | **Nombre de patients** | **Pourcentage (%)** |
|---|---|---|
| Origine sexuelle | 1171 | 86,5 |
| | Homosexuels : 656 | 48,35 |
| | Hétérosexuels : 515 | 38 |
| Toxicomanie intraveineuse | 88 | 6,5 |
| Inconnu | 61 | 4,5 |
| Transmission materno-foetale | 10 | 0,7 |
| Hémophile | 24 | 1,8 |
| Total | 1354 | 100 |

| **Consommation d'alcool** | **Nombre de patients** | **Pourcentage (%)** |
|---|---|---|
| Buveurs excessifs | 117 | 8,7 |
| Non buveurs, ex-buveurs, <20g/jour | 1230 | 90,8 |
| Non renseigné | 7 | 0,5 |

| | **Taux de lymphocytes CD4** |
|---|---|
| Moyenne | 625 |
| Minimum:Maximum | 1 : 2062 |
| Médiane | 604 |

| | **Nadir (=taux de CD4 le plus bas)** |
|---|---|
| Effectif | 1350 |
| Moyenne | 224,9 |
| Minimum : Maximum | 1 : 1283 |
| Médiane | 206,5 |

| | **Charge virale (CV)** |
|---|---|
| Effectif ayant une CV décelable (ou CV>50 copies/mL) | 242(=17,9%) |
| Moyenne | 2,5 log copies/mL |
| Minimum : Maximum | 0 : 6,2 log copies/mL |
| Médiane | 12,42log copies/mL |

| | **Population VIH** |
|---|---|
| **Coinfection VHB et/ou le VHC** | 182 (13% de la population VIH) |
| **VHC** | 107(soit 58,8% des patients co-infectés) |
| **VHB** | 65 (soit 35,7% des patients co-infectés) |
| **VHB et VHC** | 10 (soit 5,5% des patients co-infectés) |

| | **Durée de traitement ARV** |
|---|---|
| Moyenne | 10,8ans |
| Maximum | 27,9ans |
| Médiane | 9,5ans |

| | **Temps vécu depuis le diagnostic du VIH** |
|---|---|
| Moyenne | 13,12ans |
| Minimum | 15jours |
| Maximum | 30,7ans |

| | **Stades cliniques des patients VIH** |
|---|---|
| **Stade A** | 814 patients soit 60,2% |
| **Stade B** | 261 soit 19,3% |
| **Stade C** | 279 patients soit 20,6% |

D'après le questionnaire investigateur, dans l'item « pathologies associées »,

| | **« pathologies associées »** |
|---|---|
| **Syndromes dépressifs déclarés** | 140 |
| **Syndromes dépressifs traités** | 95 soit 67,9% |
| **Patients traités par anxiolytiques** | 103 soit 7,6% de la population VIH globale |
| **Patients traités par somnifères** | 115 soit 8,5 % de la population VIH globale |

Parmi les 1275 patients traités par ARV, les traitements utilisés sont :

| Type d'ARV | Fréquence | Pourcentage ( % de la population VIH totale) |
|---|---|---|
| EFV | 179 | 13,2 |
| IP | 522 | 38,6 |
| INNTI et INTI | 742 | 54,8 |

### 4.2.2. Description de la population VIH sous AD en comparaison à la population sans AD

| | **AD+** | **AD-** | **Total** |
|---|---|---|---|
| ♂ | 72(72/995=7,2%) | 923(923/995=92,8%) | 995 |
| ♀ | 28(28/359=7,8%) | 331(331/359=92,2%) | 359 |
| **Total** | 100 | 1254 | 1354 |

D'après le test du $\chi^2$, il n'y aurait pas de différence statistiquement significative au niveau de la consommation d'AD et le fait d'être un homme ou une femme (p=0,72).

| | **AD+** | **AD-** |
|---|---|---|
| **Age moyen (années)** | 48,5 | 47,4 |

D'après le test de Student, les moyennes d'âges entre les patients traités avec et sans AD ne seraient pas statistiquement différentes(p=0,36). Donc un âge plus élevé ne favoriserait pas la prescription d'AD.

| **Consommation d'alcool** | **AD+** | **AD-** |
|---|---|---|
| Buveurs excessifs | 12 (12%) | 105 (8,4%) |
| Non buveurs, ex-buveurs, <20g/jour | 88 (88%) | 1142 (91,1%) |
| Non renseigné | 0 | 7 (0,6%) |

On observe que la majorité de cette population est "non-buveur".

| | **AD+** | **AD-** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **ARV+** | 92(92/1275=7,2%) | 1183(1183/1275=92,8%) | 1275 |
| **ARV-** | 8(8/79=10,1%) | 71(71/79=89,9%) | 79 |
| **Total** | 100 | 1254 | 1354 |

D'après le test du $\chi^2$, il semblerait que le lien entre la prescription d'AD et celle d'ARV ne soit pas statistiquement significatif. Il n'y aurait donc pas d'association faisable entre le fait d'être traité par ARV et d'être soigné par AD (p=0,337). Le traitement par ARV n'augmenterait pas la proportion d'administration d'AD chez les patients VIH.

| BDI-II | AD+ | AD- | Total |
|---|---|---|---|
| **1** | 24 (24/659=3,64%) | 635 (635/659=96,36%) | 659 |
| **2** | 31 (31/371=8,36%) | 340 (371/340=91,64%) | 371 |
| **3** | 21 (21/162=12,96%) | 141 (141/162=87,04%) | 162 |
| **4** | 20 (20/79=25,32%) | 59 (59/79=74,68%) | 79 |
| **Total** | 96 | 1175 | 1271 |

D'après le test de Kruskal-wallis, il y aurait un lien significatif entre les 4 scores BDI et la prescription d'AD. Ainsi, plus les patients seraient dépressifs et plus ils seraient soignés par AD($p<0,001$).

| PSQI | AD+ | AD- | Total |
|---|---|---|---|
| **Bonne qualité** | 18 (18/550=3,27%) | 532 (532/550=96,73%) | 550 |
| **Mauvaise qualité** | 56 (56/486=11,52%) | 430 (430/486=88,48%) | 486 |
| **NR** | 26 | 292 | 318 |
| **Total** | 100 (7,39%) | 1254 (92,61%) | 1354 |

Un test du $\chi^2$ est établie. Parmi les patients traités par AD, 11,5% des patients ont une mauvaise qualité de sommeil versus 3.3% qui ont une bonne qualité de sommeil ($p<0,0001$). La consommation d'AD serait significativement liée à la qualité du sommeil.

| Classe d'AD administrée | AD+ (n=100) |
|---|---|
| **ISRS** | 62(=62%) |
| **IRSNA** | 17(=17%) |
| **NASSA** | 4(=4%) |
| **ATC** | 6(=6%) |
| **Mélatoninergiques** | 1(=1%) |
| **Autres** | 11(=11%) |

La classe la plus fréquemment administrée est celle des ISRS.

### 4.2.3. Description de la population VIH sous AD et ARV en comparaison avec la population VIH sous AD sans ARV

| | **ARV+** | **ARV-** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **AD+** | 92 (92/1275=7,2%) | 8(8/79=10,1%) | 100 |
| **AD-** | 1183(1183/1275=92,8%) | 71(71/79=89,9%) | 1254 |
| **Total** | 1275 | 79 | 1354 |

La population sous AD et ARV représente 7,2% de la population totale, tandis que celle sous AD et sans ARV est estimée à 10,1%.

| **BDI** | **ARV+** | **ARV-** | **Total** |
|---|---|---|---|
| **1** | 21(21/24=87,5%) | 3(3/24=12,5%) | 24 |
| **2** | 20(20/21=95,24%) | 1(1/21=4,76 %) | 21 |
| **3** | 30(30/31=96,77%) | 1(1/31=3,23%) | 31 |
| **4** | 18(18/20=90%) | 2(2/20=10%) | 20 |
| **NR** | 3(3/4=75%) | 1(1/4=25%) | 4 |
| **Total** | 92 | 8 | 100 |

D'après le test de Kruskal-Wallis, il n'y aurait pas de relation entre les stades de dépression clinique et la coprescription AD et ARV. Ainsi la différence entre le fait d'être traité par AD et ARV simultanément et le stade clinique de la dépression ne serait pas significative (p=0,84).

| | **ARV+** | **ARV-** | **P-value (**test de $\chi^2$) |
|---|---|---|---|
| **ISRS** | 57/92=62% | 5/8=62.5 % | 0,98 |
| **IRSNA** | 15/92=16% | 2/8=25 % | 0,62 |
| **NASSA** | 4/92=4% | 0 | |
| **ATC** | 5/92=5% | 1/8=12,5 % | 0,4 |
| **Mélatoninergique** | 1/92=1% | 0 | |
| **Autres** | 11/92=12% | 0 | |

Selon le test du $\chi^2$ qui a été appliqué et, à la vue de chaque p-value, il n'y aurait pas de différence significative entre le fait d'être traité ou non par ARV et de recevoir une classe précise d'AD. Ainsi le fait d'être traité par ARV n'influencerait pas sur la prescription de certaines classes d'AD.

### 4.2.4. Description de la population VIH sous ARV et AD depuis 4 semaines et plus

| **Origine de la population VIH** | **Nombre de patients** | **Pourcentage** |
|---|---|---|
| France métropolitaine | 68 | 94% |
| Afrique | 2 | 3% |
| Europe | 2 | 3% |

| | **Taux de lymphocytes CD4** |
|---|---|
| Moyenne | 574,9 |
| Médiane | 530 |

| | **Charge virale (CV)** |
|---|---|
| Effectif ayant une CV décelable (ou CV>50 copies/mL) | 14(=19%) |
| Effectif ayant une CV indétectable (ou CV<50 copies/mL) | 58(=81%) |

D'après le questionnaire investigateur, dans l'item « pathologies associées »,

| | **« pathologies associées »** |
|---|---|
| **Syndromes dépressifs déclarés** | 62 (86% de la population sous AD depuis plus d' un mois) |
| **Absence de syndrome dépressif** | 10 soit 14 % |

4.2.5. Description de la population VIH sous ARV et AD depuis moins de 4 semaines en comparaison avec la population VIH sous ARV et AD depuis un mois et plus

| | **AD+<4semaines** | **AD+≥4semaines** | **Total** |
|---|---|---|---|
| ♂ | 11(11/70=15,7%) | 59 (59/70=84,3%) | 70 |
| ♀ | 5(5/24=20,8%) | 19(19/24=79,2%) | 24 |
| **Total** | 16 | 78 | 94 |

Ainsi, d'après le test de Fischer, il semblerait qu'il n'y est pas de différence significative au niveau du temps de consommation d'AD entre les hommes et les femmes, le sexe n'influe pas sur la durée de consommation de ce dernier (p=0,54).

| | **AD+<4semaines** | **AD+≥4semaines** |
|---|---|---|
| Age moyen (années) | 45,2 | 48,6 |
| Age médian (années) | 46 | 49 |
| Age maximal (années) | 69 | 70 |
| Age minimal (années) | 21 | 26 |

Une comparaison statistique de moyennes a été établie par le biais du test de Student , ainsi les prescriptions d'AD ne seraient pas plus fréquentes chez les personnes âgées (p=0,34).

| | **AD+<4semaines** | **AD+≥4semaines** | **NR** | **Total** |
|---|---|---|---|---|
| **ARV+** | 14(14/92=15,2%) | 72(72/92=78,3%) | 6 | 92 |
| **ARV-** | 2(2/8=25%) | 6(6/8=75%) | 0 | 8 |
| **Total** | 16 | 78 | 6 | 100 |

D'après le test du $\chi^2$ , il semblerait que le lien entre la durée de la prescription d'AD et celle d'ARV ne soit pas statistiquement significative(p=0.62). Ainsi, il n'y aurait pas de lien entre ces deux variables.

| BDI-II | AD+<4semaines | AD+≥4semaines | Total |
|---|---|---|---|
| **1** | 3(3/15=20%) | 19(19/75=25,3%) | 22 |
| **2** | 2(2/15=13,3%) | 18(18/75=24%) | 20 |
| **3** | 6(6/15=40%) | 24(24/75=32%) | 30 |
| **4** | 4(4/15=26,7%) | 14(14/75=18,7%) | 18 |
| **NR** | 0 | 0 | 0 |
| **Total** | 15 | 75 | 90 |

Ainsi d'après le test de Kruskal-Wallis, , il n'y a pas de lien entre le score BDI et le fait d'être sous AD depuis plus de 4 semaines. Par conséquent, il n'y aurait pas de relation significative entre les stades de dépression clinique et la durée de la prescription d'AD (p=0,32) même si le pourcentage de patients avec un score BDI élevé diminue lorsque la durée d'AD augmente.

| PSQI | AD+<4semaines | AD+≥4semaines | Total |
|---|---|---|---|
| **Bonne qualité** | 2(2/14=14,3%) | 16(16/72=22,2%) | 18 |
| **Mauvaise qualité** | 9(9/14=64,3%) | 43(43/72=59,7%) | 52 |
| **NR** | 3 | 13 | 16 |
| **Total** | 14 | 72 | 86 |

Le test du $\chi^2$ a été établi, ainsi il n'y a pas de différence significative entre la qualité du sommeil et la durée d'administration de l'AD (p=0,72). Par conséquent, le fait d'être traité par AD depuis plus d'1 mois n'améliore pas la qualité de celui-ci; même si le pourcentage de patients avec une mauvaise qualité de sommeil diminue lorsque la durée d'AD augmente.

| | AD+<4semaines | AD+≥4semaines |
|---|---|---|
| **ISRS** | 42,9% | 65% |
| **IRSNA** | 7,1% | 19% |
| **NASSA** | 7,1% | 4% |
| **ATC** | 14,3% | 4% |
| **Mélatoninergique** | 0% | 1% |
| **Autres** | 28,6% | 7% |

La première classe d'AD prescrite est celle des ISRS dans les deux groupes.

4.2.6. Description de la population VIH sous AD>4semaines + IP en comparaison à la population sous AD>4semaines+ARV mais sans IP

| **BDI-II** | **AD+≥4semaines + IP** | **AD>4semaines+ARV mais sans IP** |
|---|---|---|
| **1** | 9(9/33=27,3%) | 7(7/39=17,96%) |
| **2** | 7(7/33=21,2%) | 10(10/39=25,63%) |
| **3** | 10(10/33=30,3%) | 13(13/39=33,33%) |
| **4** | 6(6/33=18,2%) | 7(7/39=17,96%) |
| **NR** | 1(1/33=3%) | 2(2/39=5.13%) |
| **Total** | 33 | 39 |

| | **AD+≥4semaines + IP** | **AD>4semaines+ARV mais sans IP** |
|---|---|---|
| **IRS** | 23 patients (69,7%) | 24 (61,5%) |
| **IRSNA** | 4 patients (12,1%) | 10(25,6%) |
| **NASSA** | 2 patients (6,1%) | 1 (2,6%) |
| **ATC** | 1 patient (3%) | 2 (5,1%) |
| **Mélatoninergique** | 0 | 1 (2,6%) |
| **Autres** | 3 patients (9,1%) | 2 (5,1%) |

| **PSQI** | **AD+≥4semaines + IP** | **AD>4semaines+ARV mais sans IP** |
|---|---|---|
| **Bonne qualité** | 9(21,2%) | 9 (23,1%) |
| **Mauvaise qualité** | 17 (51,5%) | 23 (59%) |
| **NR** | 9 (27,3%) | 7 (17,9%) |
| **Total** | 33 (100%) | 39 (100%) |

4.3. Résultats

4.3.1. Comparaison de la population VIH de l'étude avec la population générale

D'après les résultats, la population VIH étudiée ici est relativement jeune, en moyenne d'une quarantaine d'années.
Elle est à prédominance masculine, avec plus de 70 % d'hommes.
La moitié des patients de l'étude sont « en couple ».
Ces sujets ont en règle générale été contaminés lors d'un rapport sexuel à 86,5 %, et ce dernier majoritairement homosexuel (48,35%); puis, l'origine suivante est liée aux pratiques toxicomanes qui sont décelées à hauteur de 6,5 %.
La plupart de ces patients vivent avec le VIH depuis une quinzaine d'années.
Ce sont principalement des malades d'origine française à plus de 80 %, et 15 % sont d'origine africaine.

On peut noter que les niveaux d'études sont aléatoires au sein de cet échantillon. Si nous les comparons à l'étude de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) de 2012 portant sur l'ensemble de la population française, de 15 ans et plus, le « niveau de diplôme » de la population VIH est légèrement supérieure.
Aussi, plus de 55,47 % de ces patients sont dans la vie active. Ce niveau est légèrement en deçà de la population générale (selon INSEE, en 2012, dans la tranche d'âge 15-64ans, 63.9% avait une activité professionnelle).
Dans notre échantillon, 94,17 % des patients VIH sont traités par ARV, et ce, pour la majorité depuis environ 10 ans. Ces médicaments leurs permettent de préserver leurs taux de CD4 actuels à 625 et d'avoir une charge virale indétectable pour 82,1 % d'entre-eux. Ainsi, dans 60% des cas, ils sont considérés comme appartenant au stade CDC A, c'est-à-dire asymptomatiques, et 20 % sont respectivement aux catégories B et C. Ce dernier stade, le SIDA, regroupe les patients les plus à même d'être atteints de comorbidités notamment neurologiques. Ainsi, une vigilance particulière quant au diagnostic de la dépression devra être établie à leur égard.
Les patients sont co-infectés par le VHB et/ou le VHC à hauteur de 13 % d'entre-eux, tandis que dans la population générale l'incidence de ces maladies est faible.
Globalement, les patients étudiés ne consomment pas d'alcool (91%). Ce dernier pouvant être un des co-facteur d'un état dépressif.
Après avoir fait un bref descriptif de notre population VIH, nous allons nous concentrer sur leurs états psychologiques.

### 4.3.2. Les états dépressifs dans la population VIH étudiée (BDI-II et PSQI)

Dans cette étude, d'après le résultat des questionnaires BDI-II, 5,83 % des sujets de notre population seraient qualifiés de « dépressifs sévères », et 12,7 % de « dépressifs modérés ».
Sans prendre en compte les signes « dépressifs légers », 18,59 % de la population présenterait des symptômes cliniques d'état dépressif. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux figurant dans la littérature, estimés de 20 à 30% *[4]*.
Dans la population générale, d'après une étude de l'INPES (Institut National de Prévention et de l'Éducation pour la Santé) en 2005, près de 8 % des français de 8 à 75 ans auraient vécu une dépression au cours de l'année précédente. Par conséquent, à la vue de ces chiffres, d'après le score BDI-II, la population VIH présenterait des signes de dépression plus fréquemment que la population non infectée.
Or, on peut dès à présent, remarquer que parmi les patients VIH ayant un score BDI élevé, seulement 7,4 % d'entre-eux sont traités par AD.
D'autre part, par le biais du questionnaire investigateur, le nombre de patients VIH diagnostiqués « dépressifs » est de 140 (10.34%), et parmi eux, 95 sont traités (97.9%). Ainsi, d'après ces chiffres, la grande majorité des patients diagnostiqués dépressifs serait traitée.
En faisant un parallèle entre les données du questionnaire investigateur et les scores BDI, on peut s'interroger sur plusieurs points :
- d'après les scores BDI relevés (18,59%), et les diagnostics de dépression posés (10,34%), n'y aurait-il pas un sous-diagnostic de cette dernière par les praticiens?
- parmi les patients diagnostiqués dépressifs, n'y aurait-il pas une sur-prescription d'AD ?
Mais, il faut le rappeler, les critères du BDI-II ne permettent pas d'établir de diagnostic

de dépression ; d'autant plus que de nombreux symptômes qui miment celle-ci sont fréquents dans cette population (toxicomanie, infections neurologiques, ARV...). Ces facteurs pourraient ainsi biaiser nos résultats.

Dans la population générale, 6,2 % de la population française serait consommatrice d'AD (selon une publication de l'INSERM, Beck et Coll ; 2012). Tandis que dans la population VIH de l'étude, 7,4% sujets en consommeraient. Ce dernier est en adéquation avec les chiffres retrouvés dans la littérature, selon *Sambamoorthi U. et al., [52]* la population VIH sous AD représente environ 10 %. Ainsi, globalement, la population VIH serait plus consommatrice d'AD.

On a pu noter, d'après les résultats statistiques de notre travail, que la prescription d'AD ne serait pas liée à celle des ARV. Par conséquent, on peut penser que les EI des ARV ne seraient pas à l'origine première de la prescription d'AD. Autrement dit, de manière générale, les traitements ARV ne seraient pas à eux seuls responsables des états dépressifs de la majorité de la population VIH.

D'autres médicaments psychotropes sont prescrits chez les patients VIH, d'après le questionnaire investigateur, on recense notamment des anxiolytiques (soit 7.61%) et des somnifères (8.49%). Ces pourcentages sont bien inférieurs à ceux de l'article *[53]*, qui estimait à 16,7% la consommation d'anxiolytiques de la population VIH. Un biais, pourrait être expliqué par le « non-renseignement » du questionnaire par l'investigateur. Ce thème n'était pas le sujet principal de l'étude.

Les scores PSQI de l'ensemble des patients VIH sont variables, ainsi les patients ayant répondu à l'autoquestionnaire ont à 53,1% une « bonne qualité de sommeil », contre 46,9% qui auraient « une mauvaise qualité de sommeil ».

### 4.3.3. La prescription d'AD dans la population VIH

Dans cette population VIH, la prescription d'AD serait aussi fréquente chez les hommes que chez les femmes, contrairement à la population générale française où ces dernières sont les principales consommatrices. D'après un rapport de l'ANSM, « Étude de la prescription et de la consommation d'antidépresseurs en ambulatoire » *[54]*, les ¾ des AD délivrés le seraient pour les femmes; et le temps de consommation d'AD serait équivalent selon les sexes.
Comme classiquement retrouvé dans la littérature, la majorité des AD prescrits chez les patients VIH sont les ISRS, à plus de 62 %. La classe suivante est celle des IRSNA, à 17 %, malgré l'absence de données validées chez les sujets VIH.
D'après les résultats des scores BDI, plus les patients seraient proches du stade de « dépression sévère » et plus ils seraient traités par AD. Ainsi, les AD seraient prescrits aux malades les plus sévères.
De plus, notre enquête dissocie les prescriptions d'ARV et d'AD en fonction de leur temps de prise. On note ainsi, que lorsque les patients ont un AD depuis moins d'un mois, ces derniers ne sont pas de la même classe que ceux prescrits depuis une durée supérieure ou égale à 4 semaines. Ainsi, les ISRS sont toujours les plus fréquemment recommandés (42,9%) pour les traitements de moins de 4 semaines, puis la miansérine arrive en 2$^{ème}$ position (28,6%), suivi par les ATC (14,3%) et les IRSNa et les NASSA

(7,1% chacun). Tandis que pour une durée supérieure à un mois, les AD de choix sont en premier lieu, les ISRS (65%) puis les IRSNa (19%), la miansérine (7 %), ATC et NASSA (4%) et agomélatine (1%). Ici, la notion de tolérance peut être évoquée et celle-ci responsable du choix des classes. Un remaniement des types d'AD prescrits peut ainsi s'effectuer au cours du traitement.

De plus, par le biais de l'interprétation des scores PSQI, le fait d'être traité par AD serait corrélé à la qualité du sommeil des patients et cela indépendamment du temps de prescription de l'AD (plus ou moins d'un mois). Cela peut s'expliquer par le fait que la maladie "dépression" est à l'origine de phases de sommeil altérées, et donc que les patients recevant des traitements AD, ont davantage ce problème. Par ailleurs, on peut ici s'interroger sur une éventuelle responsabilité des IM entre AD-ARV sur cette qualité de sommeil, et leurs impacts sur celle-ci.

Statistiquement, après interprétation des scores BDI-II et le temps de prescription des AD, on ne peut pas faire de lien entre la durée de l'administration de l'AD et l'amélioration des signes clinique de dépression. Alors que théoriquement l'effet de l'AD est effectif à partir de 3 à 4 semaines. On peut ici s'interroger sur l'efficacité des AD administrés, mais aussi remettre en cause l'observance des traitements AD par les patients ainsi que les dosages d'AD administrés. Il faut aussi noter qu'ici notre effectif de patients est faible, ainsi les résultats peuvent être biaisés.
Avec le recensement des données du questionnaire investigateur cette fois, le nombre de patients dépressifs est estimé à 62, soit 86 % de la population sous AD depuis 1 mois ou plus. Ainsi, on remarque que 14 % d'entre-eux sont traités par AD mais considéré par l'investigateur comme « non dépressif ». Or d'après les références médicales opposables (RMO), un arrêt du traitement AD est conseillé après guérison de l'épisode dépressif. Ici, une problématique vis-à-vis du suivi et de la réévaluation des traitements AD prescrits peut se dessiner.

### 4.3.4. Les associations d'ARV et d'AD dans la population VIH

Parmi les patients sous AD, 92% reçoivent aussi un ou des ARV. Par conséquent, les associations AD-ARV sont effectivement fréquentes; ce qui coïncide avec les articles de la littérature *[36]*.
D'après les résultats, le fait d'être traité par telle ou telle classe d'ARV n'influencerait pas de manière significative le choix de l'AD associé. En règle général, les ISRS seraient les traitements de premier choix, suivi par les IRSNa. On peut donc ici s'interroger sur les méthodes de sélection des AD prescrits chez les patients VIH traités par ARV.
Les charges virales des patients traités par AD et ARV depuis un mois et plus, par rapport la population VIH générale sont équivalentes (19 % vs 18%). Par conséquent, on peut supposer que la présence d'AD n'influerait pas celles-ci. De la même façon, les taux de CD4 sont observés. On note que les patients traités par AD depuis 1 mois et plus ont des taux de CD4 plus faibles que celle de la population VIH globale (574,9 vs 625). Ces deux notions, CV et taux de CD4, ne représente que des tendances, sans significativité statistiquement démontrée.
On peut aussi relever que les coadministrations d'anxiolytiques ou de somnifères sont fréquentes avec les ARV et les AD. La prescription de somnifère est corrélée avec les

troubles du sommeil associés à cette population. La prescription d'anxiolytique est fréquemment effectuée en association avec les AD, et ce notamment pour leur action sur la composante anxieuse de cette maladie et leur effet sédatif qui réduit les risques de passages à l'acte. Ainsi, une vigilance et un suivi rapproché de ce groupe de patients sera d'autant plus nécessaire que le nombre de médicaments prescrits sont élevés et donc que les risques d'IM et d'EI associés sont importants.
Parmi les patients sous AD et traités par IP pour leur VIH, 69,7 % de ces AD sont des ISRS. Par conséquent, une augmentation de la concentration plasmatique de l'ISRS pourrait survenir fréquemment. Malheureusement, la rareté des données concernant les associations IP-AD des patients, ne nous a pas permis de faire une comparaison de leurs scores BDI ou PSQI avec ceux ne recevant pas d'IP. Ainsi, cette population n'est pas étudiée davantage car il y aurait trop de biais; trop de paramètres manquants et le travail d'analyse serait trop complexe.

### 4.4. Discussion

Au travers de cette étude, et par le biais d'une classification de la population VIH en fonction de sa consommation d'AD, et de la durée de celle-ci, nous pouvons relever quelques points essentiels.
La dépression est un trouble psychiatrique fréquent chez les patients séropositifs.
La prévalence de l'état dépressif de cette population est d'ailleurs supérieure à celle de la population française générale.
Selon les sources, les intensités de signes cliniques de dépression varient :
- les scores issus du BDI-II, sont proches des résultats de la littérature,
- d'après le « questionnaire investigateur », les taux de patients déclarés dépressifs sont plus faibles.

Par conséquent, l'hypothèse d'un sous-diagnostic de la dépression évoquée dans la littérature est toujours de mise.

Les patients diagnostiqués dépressifs reçoivent pour 98 % d'entre-eux un traitement pharmacologique. Ce point supposerait une sur-prescription d'AD chez les patients VIH. On peut aussi s'interroger sur les recours à la psychothérapie en première intention chez les patients présentant des symptômes dépressifs d'intensité légères à modérées. Celle-ci est-elle réellement un recours proposé et effectif ?
La majorité des AD prescrits chez les patients VIH sont les ISRS ; notamment, grâce aux données sur leurs efficacités thérapeutiques auprès de cette population et surtout pour leurs profils de tolérance.
La prescription d'AD ne serait pas statistiquement liée à la classe d'ARV. Par conséquent, les EI neuropsychiatriques de ces derniers n'influeraient pas le choix de la prescription d'AD.
On a pu remarquer que les choix des classes d'AD instaurés chez les patients VIH ne se feraient pas en fonction des classes d'ARV administrés. Une surveillance rapprochée d'une potentielle IM intervient d'autant plus ici.
D'après les résultats des scores BDI, les patients ayant des signes cliniques dépressifs qualifiés de "sévères", sont généralement traités par AD. Dans un cas pareil, on peut s'interroger sur l'efficacité réelle de l'AD utilisé, et son temps de prescription, pour que les signes de dépression soient toujours qualifiés de « sévères ».

On note une différence de classes d'AD prescrits en fonction de leur durée. Ainsi, les patients traités depuis moins d'un mois ont davantage d'ATC ou de miansérine. Pour le sous-groupe de patients VIH sous AD depuis un mois et plus, ces AD passent en 3ème ou 4ème position derrière les ISRS et les IRSNa généralement mieux tolérés.
D'après les scores PSQI, la qualité du sommeil des patients VIH serait corrélée avec le fait d'être traité par AD. La maladie "dépression" pourrait être la principale cause de perturbations du sommeil. La pharmacologie des AD pourraient aussi être à l'origine de ces altérations. On peut émettre l'hypothèse que lors de la coprescription d'ARV, et par exemple d'IP, avec un ISRS, une IM pharmacocinétique potentielle pourrait survenir. Ainsi, l'IP, par inhibition du CYP450, diminuerait la métabolisation de l'AD et provoquerait un excès de 5HT. Ce dernier pouvant être à l'origine de perturbations du sommeil.
Les résultats de notre étude n'ont pas permis de mettre en évidence l'efficacité des AD sur les symptômes cliniques de la dépression. Notamment, car les effectifs des populations étaient trop faibles pour en tirer des conclusions. Mais cependant, une remise en question sur l'observance du patient, peut aussi fausser nos résultats, et ce, d'autant plus que la maladie dépression serait à l'origine de perturbation de ce paramètre.
On notera aussi que des patients déclarés « non-dépressifs » sont traités par AD. Par conséquent, l'accent sur la réévaluation et le suivi des prescriptions par les professionnels de santé est nécessaire. Mais il peut s'agir de patients en rémission de leur épisode dépressif majeur en cours de traitement AD.
Les associations IP-ISRS à risque d'IM potentielles et non négligeables sont fréquentes, environ 70 % des prescriptions d'AD-ARV.
Par ailleurs, les associations exactes AD-ARV utilisées dans la cohorte n'ont pas pu être dégagées des questionnaires de manière claire et analysable. Par conséquent, on ne peut évaluer ou quantifier les risques encourus.
Ainsi, cette étude a permis de faire des observations et d'illustrer les faits présentés dans la première partie de ce travail, la revue de littérature. Néanmoins, au décours du recueil des données, il a été inventorié les limites de celles-ci et donc des interprétations délivrées.

### 4.5. Limites pressenties

Au sein du questionnaire investigateur, dans l'item «pathologies associées», deux cases sont mal différenciées : « troubles psychiatriques » et « syndrome dépressif ». Elles peuvent induire un problème de cotation.
La case « syndrome dépressif » ne repose pas sur des critères de diagnostic précis.
Lorsque l'investigateur veut noter les traitements du patient, il figure deux cases non différenciées pour noter les AD, dans l'item «pathologies associées» et item « autres traitements », ce qui peut entraîner des doublons lors du recensement des données. Aucune précision sur la notion de temps ou d'actualité du traitement « en cours ou non » n'est renseigné. Ces notions peuvent ainsi biaiser les résultats.
De plus, comme la prescription d'AD n'est pas l'objectif principal de l'étude « VIH et troubles du sommeil », le renseignement de l'investigateur pour cet item peut être imprécis.
Concernant la collecte des différents AD, certains éléments tels que: la posologie, la durée, ou le recueil d'EI sont manquants. Ces différents critères auraient pu être

intéressants pour notifier et interpréter davantage les risques encourus. L'indication même de la prescription de l'AD aurait aussi été un élément intéressant, puisque certains d'entre-eux peuvent être utilisés dans une autre intention, comme la prise en charge de la douleur ou le trouble anxieux par exemple.
A la fin du questionnaire, une liste « autre traitement », avec pour risque éventuel que l'investigateur ne la remplisse pas ; et que la prescription d'anxiolytiques et de somnifères ne soit pas représentative de l'état réel de consommation des patients.
Comme déjà évoqué, l'auto-questionnaire BDI-II, quant à lui, ne permet pas de poser un diagnostic de dépression mais de qualifier la sévérité des signes cliniques de dépression.

Ainsi, ce travail a permis de mettre en évidence que la prévalence de l'administration d'AD dans la population VIH n'est pas négligeable. Ces patients, de part la difficulté de la maladie, sont plus fréquemment sujet à la dépression.
Mais étonnamment, ce thème est rarement abordé dans la littérature. Cela est probablement dû à la relative « nouveauté » des traitements ARV, et à leurs complexités d'actions pharmacologiques. Ainsi, ce travail, en mettant en évidence les enjeux pharmacologiques de chaque traitement permet d'établir des observations, d'émettre quelques hypothèses et de conclure sur des tendances, et non sur des différences statistiquement significatives.
Une certitude est donc de mise, lors du suivi d'un patient VIH, chaque professionnel de santé : somaticiens, psychiatres, psychologues, et pharmacien, ont un rôle essentiel à jouer et ce dans une démarche de Bonnes Pratiques Médicales, en assurant une qualité de prescription et de prise en charge du malade.

# 5. PARTIE 3 : RÔLES DU PHARMACIEN LORS DE LA DÉLIVRANCE

En 2011, 34,2 millions de personnes sont infectés par le VIH dans le monde (dont 70% vivent en Afrique).
14,8 millions d'entre-eux devraient recevoir un traitement mais seulement 8 millions de patients y ont accès *[55]*.

## 5.1. Pourquoi le pharmacien a-t-il une place importante dans la prise en charge du patient VIH ?

La pharmacie est le lieu de dispensation des ARV, le malade s'y rend donc tous les mois pour obtenir son traitement. Les pharmacies ont l'avantage d'avoir de larges horaires d'ouvertures, d'être faciles d'accès pour la plupart des personnes, et de ne pas nécessité de rendez-vous pour obtenir l'avis d'un professionnel de santé.
En tant qu'expert du médicament, le pharmacien, officinal ou hospitalier, a un rôle primordial à jouer au sein de l'équipe médicale, en pratiquant un contrôle de la prescription et un conseil pharmaceutique actif.
A l'occasion de leur venue à la pharmacie, et si la configuration des locaux le permet, les patients peuvent discuter librement avec leur interlocuteur et élaborer une relation de confiance avec le pharmacien. Ainsi, les difficultés liées aux traitements ARV, à la maladie et autres sont plus facilement abordées. D'autant plus que d'après, le rapport Yeni de 2010 *[45]*, la prise en charge des patients VIH associe en plus des aspects thérapeutiques, des approches psychologiques, préventives et sociales.
La délivrance des médicaments est donc un acte de soin à part entière dans la prise en charge globale du patient et ne se résume pas à la simple dispensation des ARV *[56]*.
Le pharmacien est un professionnel de santé situé « au carrefour » de la chaîne de soins, il élabore ainsi des actions éducatives de proximité et collabore avec un réseau pluridisciplinaire. D'après l'étude *[57]* « Establishing pharmaceutical care services in an HIV clinic », d'octobre 1997, les interventions pharmaceutiques pourraient conduire à une amélioration des résultats et des coûts de prise en charge du VIH. En effet, celles-ci permettent de faire accéder le patient à un processus d' « éducation thérapeutique ».
L'article R. 4235-2 du Code de la Santé Publique rappelle que l' « éducation pour la santé » fait partie des obligations déontologiques du pharmacien ; celui-ci "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale".

## 5.2. L'objectif de l'éducation thérapeutique du malade

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'éducation thérapeutique est définie comme étant un « processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient, ayant pour but de former le malade, pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie ».
Cette stratégie permet ainsi d'intégrer le traitement dans la vie du patient. C'est une manière de faciliter la discussion sur les difficultés rencontrées par celui-ci, ses attentes, ses interrogations, par exemple sur la prise de médicaments ou la gestion des effets indésirables. L'éducation thérapeutique fait en sorte que les patients soient

acteurs de leurs prises en charge et les rend autonome dans la gestion de leur maladie et leur traitement ; cela, pour les aider à maintenir ou améliorer au mieux leur qualité de vie.
Cette méthode invite le patient à identifier les facteurs limitant son apprentissage et l'observance (par exemple un patient qui ne croit pas à l'efficacité du traitement ou attribue le SIDA à un acte de sorcellerie). Cette identification permet de reprendre point par point ses attentes, de combler ses lacunes et d'accompagner le patient pour une bonne adhésion.
L'éducation du patient sous traitement se fait par étapes en respectant les rythmes de mémorisation et de prises d'autonomie. Les explications doivent être données selon le niveau de langue, de culture et de scolarisation. Ainsi, les patients en grande difficulté (par exemple, les patients qui arrêtent volontairement leur traitement pour des raisons multiples) peuvent changer d'attitude et se responsabilisent vis-à-vis de leur traitement.

Ainsi, l'éducation thérapeutique du patient VIH, s'exerce de la même façon que pour les autres maladies chroniques. Ici plus qu'ailleurs, l'observance, la prévention et les complications liées au traitement seront des points essentiels.

### 5.3. Exemple de prise en charge d'un patient VIH par le pharmacien

Suite à l'accueil du patient, le pharmacien doit passer en revue différents points. Ci-dessous les items me paraissant essentiels sont traités, mais libre choix au professionnel de santé d'en aborder d'autres. En effet, plus le patient se sentira encadré et soutenu, plus sa prise en charge sera facilitée.

#### 5.3.1. Lecture et analyse de la prescription par le pharmacien

La prescription des médicaments ARV est souvent complexe *[58]*. C'est pourquoi le pharmacien, responsable de l'analyse de ces ordonnances, se doit d'avoir un niveau de connaissances adapté. Ainsi, il doit procéder dans un premier temps à une analyse réglementaire de l'ordonnance et valider la conformité de celle-ci. Puis il effectue une analyse pharmacologique en terme de pertinence des ARV associés, des doses prescrites, des modalités de prise (fréquence journalière, alimentation, prise de boisson, etc...) et des autres médicaments co-prescrits.
Le pharmacien lors de son exercice doit s'assurer du bien fondé du traitement. Les ARV comme déjà évoqué auparavant peuvent présenter de nombreuses interactions pharmacologiques avec d'autres molécules, y compris les psychotropes. Il sera donc important, en pratique, d'évaluer le type et le résultat potentiel de l'interaction afin de s'assurer qu'elle ne nuise pas à l'efficacité du traitement *[59]*. D'autre part, le pharmacien doit savoir si le malade procède à un suivi régulier de son état psychologique. En effet, une réévaluation périodique des psychotropes est primordiale pour assurer une prise en charge adéquate du malade dans son intégralité et ainsi limiter les risques liés à la polymédication. Une attention particulière devra aussi être portée quand à l'indication du traitement psychopharmacologique *[60]*.
En effet, l'ordonnance doit être en adéquation avec les recommandations actuelles. C'est pourquoi le pharmacien doit avoir des compétences spécifiques en la matière et la capacité de réactualiser ses connaissances fréquemment, compte tenu de l'apparition de nouvelles molécules et de l'évolution constante et rapide des protocoles

thérapeutiques.
Lors de la délivrance, le pharmacien consulte le DP (Dossier Pharmaceutique) ou l'historique des délivrances du patient et le compare à la nouvelle prescription, ceci lui permet d'apprécier les changements de traitements et les nouvelles associations thérapeutiques éventuelles.
Le pharmacien, en tant que dernier responsable de la sécurité des patients, peut ainsi contacter les médecins prescripteurs en cas de doute ou d'interrogation, pour éventuellement réviser la prescription avec eux.
Comme pour chaque délivrance, il convient donc au pharmacien d'effectuer une bonne lecture de l'ordonnance pour assurer un acte de qualité, en terme de médicaments délivrés, de posologies, et de modalités de prises ; et ce, de manière à limiter les erreurs et de faire en sorte que les IM éventuelles soient facilement dépistées et surveillées *[61]*.

### 5.3.2. Informer le malade lors de la première délivrance d'ARV

Lors de l'initiation du traitement, des points essentiels doivent être abordés pour optimiser sa conduite. Bien évidemment, le prescripteur a déjà expliqué quelques notions au patient, mais une « redite » est souvent nécessaire et rassure le malade. Le pharmacien renforce et reformule les informations et recommandations des prescripteurs. Au comptoir, cet exercice nécessite au professionnel de santé de s'accorder du temps avec le patient de manière à lui inculquer ces nouveaux éléments *[62]*.
Pour commencer, le pharmacien doit lui expliquer les intérêts et objectifs du traitement. Une explication éventuelle du mécanisme d'action de la molécule sur la maladie virale peut ainsi permettre au patient de se représenter son efficacité. De la même façon, le dispensateur doit aborder succinctement l'apparition d'effets secondaires éventuelles, sans alarmer le patient.
Pour limiter ces derniers et optimiser l'efficacité du traitement, la méthode de prise doit être expliquée c'est-à-dire comment utiliser le médicament, à quel moment de la journée, et comment s'organiser. Le pharmacien conseille le malade pour trouver avec lui, les moments les plus adaptés pour ses prises de traitement en fonction par exemple de ses horaires de vie quotidienne ou des contraintes alimentaires (indinavir à jeun si non "boosté", efavirenz au coucher, ritonavir en fin de repas,...). A ce moment, il est primordial que le professionnel de santé s'assure de la compréhension du patient en le faisant reformuler si besoin.
Ce travail conduit naturellement le pharmacien à proposer au patient l'ouverture d'un DP (Dossier Pharmaceutique) si celui-ci n'est pas crée. Le DP permettra au pharmacien de connaître l'historique chronologique de l'ensemble des délivrances du patient, et d'avoir une traçabilité des délivrances antérieures.
Le pharmacien doit expliquer au patient les modalités d'obtention des traitements et de renouvellement afin de les anticiper à temps. En effet, les ARV sont des traitements chers et ne sont pas toujours gérés en stock de façon systématique dans les officines de ville. Le pharmacien a la charge de gérer la continuité d'approvisionnement. En effet, une rupture de stock et donc une absence de dispensation peuvent induire des accidents d'observance. Dorénavant, les outils informatiques de gestion de stock et d'anticipation des ruptures sont des aides supplémentaires données au pharmacien pour

assurer cette fonction. Ainsi, de manière à améliorer l'adhérence au traitement, la date de renouvellement des ARV peut être fixée avec le patient. Ce dernier peut donc s'organiser et le pharmacien, quand à lui, mieux gérer son stock.
De plus, une information sur les modes de conservation devra être fournie au patient. Les recommandations relatives au déconditionnement, aux modalités de transport ou de stockage au domicile lui seront données.
Il est important de remettre des supports écrits au patient. Ils permettent de récapituler les points fondamentaux abordés ; comme la posologie, l'importance de la régularité des prises, la conduite à tenir en cas d'oubli, les modalités de conservation, les effets indésirables, leur prévention, les interactions médicamenteuses, notamment par rapport à l'automédication, mais aussi les précautions à prendre, par exemple par rapport à la transmission du VIH et à la contraception. Ainsi, ces fiches-conseils, en employant un langage simple, expliquent de manière claire au patient les bénéfices et les contraintes principales du traitement.

*Illustration 22: Exemples fiches-conseils VIH [63]*

C'est aussi le moment de remettre au malade quelques adresses d'associations locales (Revih-Hep au CHU de Nantes, AIDES Délégation départementale de Loire-Atlantique 20 rue Baron 44000 Nantes,...) ou de sites internet fiables (www.sidainfoplus.fr, vih.org, …) s'il en éprouve le besoin.
Enfin, les posologies sont écrites par le pharmacien sur les conditionnements de chaque spécialité et ces dernières sont délivrées au patient.
Pour terminer, il est nécessaire d'apporter un soutien permanent au malade, et de lui rappeler que le pharmacien est disponible si des notions le préoccupent. Ainsi, le patient est invité à prendre contact avec son médecin ou son pharmacien en cas de problème.

### 5.4. Les rôles du pharmacien lors d'une visite de suivi

Il est recommandé de faire le point sur le traitement avec le patient.
Dans la mesure du possible, il peut être intéressant d'en rappeler ses objectifs.
Le pharmacien doit aussi déterminer si des événements indésirables que le malade assimilerait au traitement ont eu lieu, et de la même façon, il doit insister sur l'observance qui est l'un des volets majeurs de la prise en charge.
Les messages de prévention (rapports sexuels protégés, accidents d'exposition au sang...) doivent être rappelés systématiquement, au début puis ponctuellement au décours des entretiens et des événements émaillant la vie du patient.
Le pharmacien doit s'assurer de la compliance du malade, et pour cela le DP et/ou l'historique du patient, lui permettent de suivre la régularité des dispensations et de détecter ceux qui ont des difficultés. Ainsi, le DP peut être un outil pour vérifier la régularité du recours des patients, et donc de la dispensation, en s'assurant qu'il ne lui manque aucun médicament en fin de mois. Les conseils, les informations, les encouragements et les mises en garde peuvent être prodiguées tous les mois, en continuité et avec rigueur, tout en bénéficiant d'une traçabilité des actes pharmaceutiques effectués.
Des explications plus approfondies et à chaque fois adaptées au patient devront être données, elles concerneront : le déroulement de l'infection avec ou sans traitement, les marqueurs de l'efficacité, le suivi de ces marqueurs par le patient lui-même (par le biais d'un carnet de prise en charge par exemple), les signes d'intolérance, les contraintes de prise, les interactions médicamenteuses, les dangers de l'automédication...
Le pharmacien doit se rendre disponible pour répondre aux questions éventuelles, et corriger les représentations ou les idées fausses du patient lorsque son traitement est mis en péril. Il est important de connaître les sources d'informations qu'utilise le patient pour s'informer sur sa maladie et son traitement. En effet, une mise en garde est parfois essentielle vis-à-vis des informations médiatiques, parfois de mauvais aloi, pouvant avoir des répercussions négatives.
Les effets secondaires du traitement doivent être discutés, et les connaissances du patient vérifiées.

C'est de cette façon, qu'un système de suivi par un « pharmacien-référent », chargé de la gestion des ARV apparaît comme un élément important dans l'appui à l'observance. Mais les limites d'un tel dispositif en officine par exemple, tiennent aux capacités de l'équipe et des locaux, qui ne sont pas toujours adaptés à un tel fonctionnement en plus de leurs activités courantes.

## 5.5. Le pharmacien, ses autres fonctions

### 5.5.1. La gestion des effets secondaires des traitements

Tous les ARV n'ont pas les mêmes effets secondaires, ceux des IP sont par exemple connus pour être nombreux et intenses. Il est cependant difficile d'incriminer pour un patient donné, déjà polymédiqué, l'imputabilité de chaque principe actif dans l'apparition des effets secondaires.
Pour un pharmacien, il est utopique de maîtriser les connaissances de toutes les molécules commercialisées. Néanmoins, son discernement est requis pour tout événement apparaissant au décours du traitement.
Le pharmacien lors de ces entretiens doit communiquer de manière adaptée et utile avec le malade. Cet exercice permet de prolonger la relation de confiance qui s'est construite entre le médecin et son patient, d'en améliorer le suivi et de prodiguer les conseils de bon usage des médicaments.
Très rapidement, le malade sollicite des informations sur les effets secondaires, leurs nature, leurs délais de survenue, leurs fréquences, leurs gravités, leurs réversibilités, et leurs prises en charge. Dans un tel cas, le pharmacien a un rôle de « sentinelle » envers le patient. Il est de son devoir de l'avertir des principaux effets secondaires, mais aussi de lui décrire les signes d'alertes afin que le patient consulte rapidement si nécessaire.
Selon le degré de gravité des symptômes, le dispensateur doit assurer la prise en charge du malade, en veillant à ne pas interférer avec le traitement et si besoin, l'orienter vers son médecin.

### 5.5.2. Le repérage des patients déprimés, et le rôle de la dépression sur l'observance

Le pharmacien est aussi un professionnel qui ayant une entrevue avec le patient tous les mois, peut devenir un confident et une personne de confiance. Le pharmacien peut être en première ligne pour s'interroger sur la survenue d'un éventuel état dépressif non diagnostiqué pour l'heure. En effet, lorsque le patient paraît avoir un changement de comportement sur le plan cognitif, émotionnel et physique, le pharmacien peut s'interroger. D'ailleurs, en tant qu'acteur de santé dans un réseau pluridisciplinaire, il doit en référer aux prescripteurs qui établiront un diagnostic *[64]*.
De plus, comme le démontre l'étude effectuée sur 1713 patients infectés par le VIH [65], les états dépressifs chez ces patients sont fréquents et une prise en charge de ces symptômes dépressifs serait liée à une meilleure observance de leurs traitements ARV. Par conséquent, une dépistage précoce d'un état dépressif par le pharmacien ou un tiers pourrait majorer la survie du patient.

### 5.6. Les outils d'aide pédagogique à la gestion quotidienne des prises à la disposition du pharmacien et du malade

Le patient doit en effet avoir les connaissances minimales indispensables pour prendre ses médicaments conformément à la prescription. De cette façon, de manière à les aider dans la gestion de leurs traitements, de nombreux outils peuvent leur être proposés.
Le plus simple et le plus fréquemment utilisé est « le plan de prise ». Ainsi, ce document pré-imprimé ou informatisé, faisable par le pharmacien, est un bon outil pour établir une gestion des moments de prises de manière claire pour le patient. Cette présentation a aussi l'avantage d'être compréhensible par les personnes étrangères ou illettrées et de conforter les conseils verbaux.
Ainsi, les modes de prises des traitements avec une formulation écrite du schéma général permet de préciser le rôle de chaque comprimé, les moments, la nature et le nombre d'unités par prise, l'importance de l'alimentation et des boissons avec les médicaments, les recommandations pour le fractionnement et la manipulation des unités. Pour faciliter l'adhésion, ce plan de prise doit s'adapter le plus parfaitement possible à la vie du patient. Il peut être rédigé en fonction du rythme et des habitudes de vie du patient (travail, discrétion à préserver par rapport aux collègues de travail ou à la famille, horaires des collations...) sur un support clair comportant des icônes représentant les différents moments de la journée et les principaux repas. Le dispensateur inscrit pour chaque médicament et avec le malade le nombre d'unités à prendre et dans quelles conditions. Ci-après, un exemple de plan de prise est présenté.

Coordonnées de la Pharmacie : ....

Téléphone : ....

**PLAN DE PRISE DES MEDICAMENTS :**
**ceci n'est pas une ordonnance**

Nom : ..... Prénom : ..... Date : .....

| Mes médicaments | A quoi ça sert ? | Remar-ques | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Petit-déj' 8h | Déjeuner 12h | Dîner 20h |
| Epivir® 300mg | | | | | 1 comprimé |
| Viread® 245mg | | | | | 1 comprimé |
| Viramune® 200mg | | | 1 comprimé | | 1 comprimé |
| Kalétra® 133/33mg | | | 4comprimés | | 4 comprimés |
| Agenerase® 150mg | | | 4comprimés | | 4 comprimés |
| Norvir®100mg | | | 1 comprimé | | 1 comprimé |

Aujourd'hui, une multitude d'autres outils existent. Ainsi, des piluliers journaliers ou hebdomadaires, ou des poches pouvant conserver une température fraîche grâce à des compartiments réfrigérés peuvent être proposés. De la même manière, des objets plus sophistiqués peuvent être adaptés aux besoins comme des montres-réveil, ou des téléphones portables programmés pour sonner à l'heure de la prise. Il faut, cependant, rappeler aux patients les règles de conservation des produits, de manière à éviter qu'ils ne déconditionnent leurs comprimés pour les transporter sans précaution, dans un autre contenant, sans garantie d'hygiène, ou d'identification.

Ainsi, la délivrance des traitements est au centre de la prise en charge du patient sous ARV. Le pharmacien joue un rôle clé, en raison de ses propres connaissances, de sa disponibilité et intervient ici en tant qu'éducateur de santé. En effet, un entretien même rapide, mais régulier permet au patient une acquisition des compétences progressives. Or pour un malade VIH, l'adhésion et l'observance sont plus que jamais nécessaires pour limiter l'évolution de la maladie. De plus, le pharmacien, en dehors de cet exercice de délivrance permet d'assurer une « veille » sur l'état de santé du patient, de manière à l'orienter s'il en estime le besoin et alerter les prescripteurs s'il en éprouve la nécessité.

## 6. FICHE PRATIQUE, SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Ce tableau peut être utilisé en tant que support d'aide à la prescription d'AD pour limiter les risques d'IM potentielles avec les ARV.
Il regroupe ainsi les recommandations thérapeutiques actuelles présentes dans la littérature, concernant les classes d'AD les plus fréquemment utilisées.
Les cliniciens doivent exercer un suivi de la tolérance du traitement les semaines suivant son instauration, et ce, de manière à adapter les posologies au mieux.

**FICHE D'AIDE À LA PRESCRIPTION D'AD CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR ARV**

| | | ATV/r | DRV/r | LPV/r | EFV | ETV | NVP | RPV | MVC | DTG | EVG/c | RAL | ABC | FTC | 3TC | TDF | Doses initiales, paliers, doses max (en mg) | Moments de prise |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IRSS | Citalopram | a↑ | ↑ | a↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 20 → 40 → 60 → 80 | A.M |
| | Escitalopram | a↑ | ↑ | a↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 10 → 20 → 30 → 40 | A.M |
| | Fluvoxamine | ↑ | ↑ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 10 | A.M |
| | Fluoxetin | ↑ | ↑ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 50 | P.M |
| | Paroxétine | ?↑↓ | 39 %↓ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ?↑↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 10 | P.M |
| | Sertraline | ↓ | 49 %↓ | ↓ | 39 %↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 25 → 50 → 100 → 150 → 200 | A.M |
| IRSNA | Duloxétine | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 30 | A.M |
| | Venlafaxine | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ↓ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 37,5 → 75 → 150 → 225 → 300 → 375 | A.M |
| ATC | Amitriptyline | ↑ | ↑ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 10 → 25 | P.M |
| | Clomipramine | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 25 | P.M |
| Autres | Mianserine | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | | |
| NASSA | Mirtazapine | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ↑ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | ⇔ | 7,5 → 15 → 30 → 45 → 60 | P.M |

: Interaction potentielle de faible intensité. A priori, aucun ajustement de posologie requis

:Interaction potentielle pouvant nécessiter un ajustement de la posologie ou une surveillance étroite

: Absence d'interaction potentielle

: Diminution des concentrations plasmatiques des molécules ARV

: Augmentation potentielle des concentrations plasmatiques des AD

: Diminution potentielle des concentrations plasmatiques des AD

: Pas d'effet significatif

%: Ces chiffres correspondent à la diminution de l'ASC de l'antidépresseur lors de l'étude de l'interaction

a : Monitoring ECG recommandé

| | | |
|---|---|---|
| ATV/r:Atazanavir/ritonavir | NVP : Névirapine | RAL : Raltégravir |
| DRV/r :Darunavir/ritonavir | RPV : Rilpivirine | ABC : Abacavir |
| LPV/r :Lopinavir/ritonavir | MVC : Maraviroc | FTC : Emtricitabine |
| EFV : Efavirenz | DTG : Dolutégravir | 3TC : Lamivudine |
| ETV : Etravirine | EVG/c : Elvitégravir/cobicistat | TDF: Ténofovir |

*Bibliographie : Revue « Safety considerations in drug treatment of depression in HIV-positive Patients », Crystal C.Watkins, Andrew A. Pieper and Glenn J. Treisman et Site internet, www.hiv-druginteractions.org*

# 7. CONCLUSION

Comme nous avons pu le constater au décours de ce travail, la dépression est une maladie fréquemment rencontrée chez les patients infectés par le VIH. Malgré cela, c'est un thème rarement abordé dans la littérature.
Ainsi, ce trouble psychiatrique serait globalement sous-diagnostiqué dans cette population. Cela peut s'expliquer par la difficulté de son dépistage car le VIH en lui-même, les infections opportunistes ou les EI de certains ARV, notamment l'efavirenz, peuvent mimer ses symptômes. Ici, la notion d'imputabilité de chaque médicament dans le temps peut aider à authentifier ou exclure un épisode dépressif majeur.
Pourtant, l'absence de prise en charge de cette maladie présente des risques non négligeables pour le patient. Ainsi, cet état pourrait être responsable de l'évolution du VIH, d'une diminution de la qualité de vie avec un risque d'augmentation des conduites suicidaires, et serait responsable d'une diminution de l'observance du malade. Cette dernière étant l'un des points essentiels à la réussite du traitement ARV.
Une fois la dépression diagnostiquée, et en fonction de la sévérité des symptômes identifiés, une psychothérapie et/ou une prise en charge médicamenteuse est nécessaire. Dans ce cas, les AD peuvent être utilisés, en veillant aux IM potentielles avec les traitements ARV en place. Ces derniers étant relativement récents, de nouvelles IM sont constamment décelées. Elles sont d'ailleurs majoritairement d'origines pharmacocinétiques par l'intervention des CYP450, parmi les INNTI et les IP principalement. Ainsi, avant toute instauration d'AD, les cliniciens doivent vérifier leur prescription au moyen de systèmes actualisés et certifiés.
Actuellement, aucune classe d'AD n'a prouvé sa supériorité vis-à-vis du traitement de la dépression chez les patients VIH. Par ailleurs, on a pu remarquer que la famille des ISRS est la plus fréquente, et cela s'expliquant par leur bon profil de tolérance. Pour autant, le mécanisme d'action des molécules la constituant, n'est pas sans risque lors d'association aux ARV. Par ailleurs, il semblerait que les patients VIH soient plus sensibles aux EI des AD. Ainsi, l'initiation du traitement doit se faire à faible posologie, puis par augmentation progressive des doses. Un suivi psychologique du malade au long court est donc de rigueur pour lui assurer un soin optimal.
Sur le terrain, on remarque que les choix d'associations des classes d'AD avec tel ou tel ARV n'influent pas sur la prescription. Ainsi, après synthèse des différentes recommandations existantes, une fiche pratique adaptée à l'exercice hospitalier est jointe à ce travail.
Enfin, le rôle du pharmacien vis-à-vis de ses connaissances des médicaments, et du rapport direct qu'il a auprès du malade est valorisé. En effet, étant le dernier acteur du système de soins, il assure un contrôle final de l'ordonnance.
Finalement, ce travail permet de promouvoir le bon usage du médicament de sa prescription à son utilisation au sein d'une population de patients VIH; et d'optimiser ainsi, par un travail pluridisciplinaire (somaticiens, psychiatres, psychologues, pharmaciens), la prise en charge globale du malade.

## 8. LEXIQUE

[1]Observance : compliance ou adhérence en anglais. C'est la concordance entre les recommandations du prescripteur et le respect de celles-ci par le patient. Il concerne les prises de traitements médicamenteux (posologie, prise effective, heure de prise), les règles hygiéno-diététiques ainsi que la présence aux consultations médicales ou aux examens complémentaires.

[2]sensibilité : Permet d'évaluer la valeur d'un test ; cette notion est très utilisée en probabilité médicale. La sensibilité mesure la capacité d'obtenir un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée.

[3]spécificité : De la même façon que la sensibilité, la spécificité permet de donner la valeur d'un test et est très utilisée en probabilité médicale. C'est la capacité d'obtenir un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.

[4]dysthymies : Trouble de l'humeur chronique et persistant, caractérisé par des symptômes de dépression qui durent plusieurs jours et d'intensités moins sévères que ceux d'une dépression clinique.

[5]anhédonie : diminution de l'intérêt pour toutes les activités, y compris celles qui procurent habituellement du plaisir. Modification des habitudes, diminution du plaisir en général, les passes-temps sont délaissés.

[6]apathie : état d'indifférence de la personne. Ce dernier manque d'intérêt émotionnel, social, spirituel, philosophique et/ou physique. Il peut également se montrer nonchalant, inerte,insensible ou froid vis-à-vis d'autrui.

[7]comorbidités : Notion désignant les troubles et/ou les maladies associées à une pathologie spécifique.

[8]VHB : Virus de l'Hépatite B

[9]VHC : Virus de l'Hépatite C

[10]maladies opportunistes : Celles-ci sont des affections peu dangereuses pour des personnes en bonne santé mais elles sont susceptibles de provoquer de graves complications lorsqu'elles affectent des personnes ayant un système immunitaire défaillant. Ces différentes maladies opportunistes sont listées par l'OMS et qualifie les passage de la maladie au stade C: le stade SIDA.

[11]myoclonies : Ce terme désigne des contractions musculaires rapides, brutales, involontaires, et de faibles amplitudes, d'un ou plusieurs muscles. Ces gestes ne sont pas intentionnels.

[12]hyperréflexie : C'est une réponse brutale et exagérée du système parasympathique. Cette « exagération des réflexes », se manifeste cliniquement par de l'hypertension, une rougeur à la face et du thorax, une congestion nasale, une bradycardie, des maux

de tête et une sudation. Elle peut, dans les formes sévères, entraîner des convulsions, une arythmie, voire, dans de rares cas, le décès du patient.

[13]manifestations dysautonomiques : Ensemble des troubles dus à un fonctionnement anormal, du système nerveux végétatif, (ou système nerveux autonome ou SNA). Ainsi, il y a atteinte du système sympathique et parasympathique, donnant lieu à des manifestations cliniques diverses : fatigue intense, polydipsie, vertige, sentiments d'anxiété, palpitations, hypotension orthostatique, maux de tête, pâleur, mydriase, constipation,...

[14]rhabdomyolyse : Phénomène caractérisé par une destruction massive et aiguë du tissu musculaire. Les cellules des muscles squelettiques, se dégradent rapidement, et libèrent leur contenu dans la circulation sanguine. Il y a ainsi libération de myoglobine, retrouvée au niveau urinaire. Les myoglobinuries massives sont responsables dans certaines conditions d'insuffisance rénale aiguë.

[15]étude transversale : Description d'une population, d'un problème de santé, pendant un laps de temps déterminé. Ce type d'analyse permet d'étudier des associations entre une intervention donnée et son issue clinique. Ce étude permet de donner des notions de prévalence, et ainsi de générer des hypothèses.

[16]COREVIH des Pays de la Loire : Comité de coordination régional de la lutte contre l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine. Créés en 2007, ils font suite aux Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (Cisih).

## 9. RÉFÉRENCES

[1] Frank R. G., Busch S. H., Berndt E. R. « Measuring Prices and Quantities of Treatment for Depression ». The American Economic Review. 1 mai 1998. Vol. 88, n°2, p. 106-111.

[2] Hill L., Lee K. C. « Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics ». Ann Pharmacother [En ligne]. janvier 2013. Vol. 47, n°1, p. 75-89.

[3] Judd F. K., Mich A. M. « Depressive symptoms in patients with HIV infection ». Aust N Z J Psychiatry. février 1996. Vol. 30, n°1, p. 104-109.

[4] Bess K. D., Adams J., Watt M. H., O'Donnell J. K., Gaynes B. N., Thielman N. M., Heine A., Zinski A., Raper J. L., Pence B. W. « Providers' Attitudes Towards Treating Depression and Self-Reported Depression Treatment Practices in HIV Outpatient Care ». AIDS Patient Care STDS [En ligne]. mars 2013. Vol. 27, n°3, p. 171-180.

[5] Brandt R. The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: A systematic review. African J AIDS Res. 2009;8: 123-33.

[6] Foster R., Olajide D., Everall I. P. « Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature ». HIV Med. avril 2003. Vol. 4, n°2, p. 139-144.

[7] Médicaments.gouv.fr [en ligne] *www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html.*

[8] Bartlett J. A. « Addressing the challenges of adherence ». J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1 février 2002. Vol. 29 Suppl 1, p. S2-10.

[8] Paterson D. L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E. N., Squier C., Wagener M. M., Singh N. « Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection ». Ann Intern. Med. 4 juillet 2000. Vol. 133, n°1, p. 21-30.

[9] Ickovics J. R., Hamburger M. E., Vlahov D., Schoenbaum E. E., Schuman P., Boland R. J., Moore J., HIV Epidemiology Research Study Group. « Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study ». JAMA. 21 mars 2001. Vol. 285, n°11, p. 1466-1474.

[10] Sagtani R. A., Bhattarai S., Adhikari B. R., Baral D., Yadav D. K., Pokharel P. K. « Violence, HIV risk behaviour and depression among female sex workers of eastern Nepal ». BMJ Open [En ligne]. 11 juin 2013. Vol. 3, n°6. Disponible sur : < http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002763 >

[11] Leserman J. « Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression ». Psychosom Med [En ligne]. juin 2008. Vol. 70, n°5, p. 539-545.

[12] Cooperman NA, Simoni JM. « Suicidal ideation and attempted suicide among women living with HIV/AIDS». J Behav Med. Avril 2005; Vol. 28, n°2, p.149-156.

[13] Badiee J., Moore D. J., Atkinson J. H., Vaida F., Gerard M., Duarte N. A., Franklin D., Gouaux B., McCutchan J. A., Heaton R. K., McArthur J., Morgello S., Simpson D., Collier A., Marra C. M., Gelman B., Clifford D., Grant I. « Lifetime Suicidal Ideation and Attempt is

Common Among HIV+ Individuals ». J Affect Disord [En ligne]. février 2012. Vol. 136, n°3, p. 993-999.

[14] Alciati A. Gallon L, Monforte AD, et al. « Major depression related immunological changes and combination antiretroviral therapy in HIV-seropositive patients ». Hum Psychopharmacol. Janvier 2007 Jan. Vol. 22, n°1, p. 33-40.

[15] Akincigil A., Wilson I., Walkup J. T., Siegel M. J., Huang C., Crystal S. « Antidepressant Treatment and Adherence to Antiretroviral Medications among Privately Insured Persons with HIV/AIDS ». AIDS Behav [En ligne]. novembre 2011. Vol. 15, n°8, p. 1819-1828.

[16] Philippe Morlat et al. « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH ». 2013, p.163.

[17] Roy-Byrne P. P., Craske M. G., Stein M. B., Sullivan G., Bystritsky A., Katon W., Golinelli D., Sherbourne C. D. « A Randomized Effectiveness Trial of Cognitive-Behavioral) Therapy and Medication for Primary Care Panic Disorder ». Arch Gen Psychiatry [En ligne]. mars 2005. Vol. 62, n°3, p. 290-298.

[18] Zisook S., Peterkin J., Goggin K. J., Sledge P., Atkinson J. H., Grant I. « Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group ». J Clin Psychiatry. mai 1998. Vol. 59, n°5, p. 217-22.

[19] Rudy B. J., Murphy D. A., Harris D. R., Muenz L., Ellen J. « Patient-Related Risks for Nonadherence to Antiretroviral Therapy among HIV-Infected Youth in the United States: A Study of Prevalence and Interactions ». AIDS Patient Care STDS [En ligne]. mars 2009. Vol. 23, n°3, p. 185-194.

[20] Penzak SR, Reddy YS, Grimsley SR., «Depression in patients with HIV infection», Am J Health Syst Pharm. Feb 2000. Vol.57, n°4, p.376-386.

[21] Leonard E. Egede, « Treating Depression in patients With Comorbid Diabetes ». Medscape Education Psychiatry & Mental Health, MD Faculty and Disclosures, 2011.

[22] Schaerf FW, Miller RR, Lipsey JR, McPherson RW, « ECT for major depression in four patients infected with human immunodeficiency virus », Am J Psychiatry, 1989, Juin, Vol.146, n°6, p.782-784.

[23] Freudenreich O., Goforth H. W., Cozza K. L., Mimiaga M. J., Safren S. A., Bachmann G., Cohen M. A. « Psychiatric Treatment of Persons With HIV/AIDS: An HIV-Psychiatry Consensus Survey of Current Practices ». Psychosomatics [En ligne]. novembre 2010. Vol. 51, n°6, p. 480-488.

[24] BARRETEAU Vincent, GROVEL Olivier, «La dépression et le marché des antidépresseurs physiopathologie et stratégies marketing à travers le Cas d'Ixel®», Thèse d'exercice Pharmacie, Université de Nantes Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2009. Disponible sur : http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=6ce3ffdf-f608-4f6b-9079-0e8314f2c8ec

[25] CHENU Franck, BOURIN Michel, DAILLY Eric, «Rôle des récepteurs 5-HT1B et de la dopamine dans l'activité de type antidépresseur des IRSSs dans le test de la nage forcée chez la souris», Université de Nantes Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales, École doctorale chimie biologie de Nantes, 2006. Disponible sur:

http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=018f5f37-7688-4cb7-a45d-71466d15ddc9

[26] Millet B, Vanelle JM, Benyaya J, «Prescrire les psychotropes», Elsevier Masson, 2010, p.332

[27] Y. Lecrubier, P. Boyer, JP Lépine et al. Results from the Paris centre. TB Üstün, N. Sartorius (Eds.), «Mental Illness in General Health Care: an international study», John Wiley, Chichester (1995), p. 210–225.

[28] Le Fur, G. « A propos du mécanisme d'action supposé des antidépresseurs. [On the proposed mechanism of action of antidepressants.] ». 1980 L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique; vol 6, n°4, p.303-313.

[29] M. Stahl Stephen, « Psychopharmacologie essentielle », Medecine-Sciences Flammarion, Ed. Lavoisiser, 2ème édition, 2010.

[30] Elliott A. J., Uldall K. K., Bergam K., Russo J., Claypoole K., Roy-Byrne P. P. « Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients ». Am J Psychiatry. mars 1998. Vol. 155, n°3, p. 367-372.

[31] Rabkin J. G., Rabkin R., Harrison W., Wagner G. « Effect of imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness ». Am J Psychiatry. avril 1994. Vol. 151, n°4, p. 516-523.

[32] Hiemke C., Harter S. «Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors» Pharmacol Ther. 2000. Vol 85, p.11-28.

[33] Rabkin J. G., Wagner G. J., Rabkin R. « Fluoxetine treatment for depression in patients with HIV and AIDS: a randomized, placebo-controlled trial ». Am J Psychiatry. janvier 1999. Vol. 156, n°1, p. 101-107.

[34] Caballero J., Nahata M. C. « Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV ». Ann Pharmacother [En ligne]. janvier 2005. Vol. 39, n°1, p. 141-145.

[35] Hiemke C., Harter S. «Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors». Pharmacol Ther. 2000. Vol 85, p.11-28.

[36] Crystal C. Watkins; Andrew A. Pieper; Glenn J. Treisman, « Safety Considerations in Drug Treatment of Depression in HIV-Positive Patients», 2011. Vol. 34, n°8, p.623-639.

[37] Elliott A. J., Roy-Byrne P. P. « Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus ». J Clin Psychopharmacol. avril 2000. Vol. 20, n°2, p. 265-267.

[38] L'infection à VIH: Aspects virologiques [en ligne] http://www.microbes-edu.org/etudiant/vih.html

[39] COREVIH Pays de la Loire [en ligne] corevih-pdl.fr

[40] Faure Sébastien « Antiviraux ». Actualités Pharmaceutiques, May 2009. Vol 48, Issue 485, p.5-55.

[41] Antoine Dupuis, Olivier Gerbouin, Jean Grellet « Les traitements antirétroviraux disponibles en 2009 », Actualités pharmaceutiques hospitalières. mai 2009.Vol 5,n° 18,p.8-21.

[42] Les Antirétroviraux [en ligne] http://slideplayer.fr/slide/460380

[43]PhysiciansResearch Network [en ligne] http://www.prn.org/images/478_integrase_figl.jpg

[44] Xu C, Li CY, Kong AN, « Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics », Arch Pharm Res. 2005. Vol. 28, p.249-68.

[45] Yeni P. « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». Recommandations du groupe d'experts. Médecine-Sciences Flammarion, 2010

[46] HIV drug-interactions [en ligne] www.hiv-druginteractions.org

[47] Lippincott Williams & Wilkins, « Correspondence », AIDS, 2012. Vol 26, p.2417-2423.

[48] Buysse D. J., Reynolds C. F., Monk T. H., Berman S. R., Kupfer D. J. « The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research », Psychiatry Res. mai 1989. Vol. 28, n°2, p. 193-213.

[49] Buysse D. J., Reynolds C. F., Monk T. H., Hoch C. C., Yeager A. L., Kupfer D. J. « Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) », Sleep. août 1991. Vol. 14, n°4, p. 331-338.

[50] Lipps G. E., Lowe G. A., De La Haye W., Longman-Mills S., Clarke T. R., Barton E. N., Bain B. « Validation of the Beck Depression Inventory II in HIV-positive patients ». West Indian Med J. juillet 2010. Vol. 59, n°4, p. 374-379.

[51] Beck At, Ward Ch, Mendelson Mm, Mock Jj, Erbaugh Jj. « An inventory for measuring depression ». Arch Gen Psychiatry . juin 1961. Vol. 4, n°6, p. 561-571.

[52] Sambamoorthi U., Walkup J., Olfson M., Crystal S. « Antidepressant Treatment and Health Services Utilization Among HIV-Infected Medicaid Patients Diagnosed with Depression ». *Journal of General Internal Medicine* [En ligne]. mai 2000. Vol. 15, n°5, p. 311-320.

[53] Le VIH/sida en chiffres | AIDES : Première association française de lutte contre le VIH / sida et les hépatites ». Disponible sur : < http://www.aides.org/info-sante/chiffres-vih-sida >

[54] Frédéric Fleurette, Martine Pigeon, Olivier Davy, Catherine Denis « Étude de la prescription et de la consommation d'antidépresseurs en ambulatoire ». ANSM, juillet 1998.

[55] Vitiello B., Burnam M. A., Bing E. G., Beckman R., Shapiro M. F. « Use of Psychotropic Medications Among HIV-Infected Patients in the United States ». *Am J Psychiatry* [En ligne]. 1 mars 2003. Vol. 160, n°3, p. 547-554.

[56] Kibicho J., Owczarzak J. « Pharmacists' strategies for promoting medication adherence among patients with HIV ». J Am Pharm Assoc (2003) [En ligne]. décembre 2011. Vol. 51, n°6, p. 746-755.

[57] Colombo J. « Establishing pharmaceutical care services in an HIV clinic ». J Am Pharm Assoc (Wash). octobre 1997. Vol. NS37, n°5, p. 581-592; quiz 593-594.

[58] Monfort P., Henn S., Perrin A., Vigneron J., Hoffman M. A., Hoffman M., Canton P. « Evolution des dispensations d'antirétroviraux, conseil pharmaceutique et satisfaction des patients dans un centre hospitalier universitaire ». Journal de Pharmacie Clinique. 27 février 2001. Vol. 19, n°4, p. 303-14.

[59] Enrico Maccaferri Giorgio, Berney Alexandre, Cavassini Matthias « Troubles de l'humeur et VIH : épidémiologie, clinique et prise en charge thérapeutique ». Psychiatrie de liaison. février 2012. Vol. 8, p. 362-367.

[60] Schulberg H. C., Katon W., Simon G. E., Rush A. J. « Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines ». Arch. Gen. Psychiatry. décembre 1998. Vol. 55, n°12, p. 1121-1127.

[61] Lauzevis S. « Évaluation et prévention des erreurs de prescription des traitements antirétroviraux chez les patients hospitalisés, séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine: étude pilote au centre hospitalier général de Longjumeau ». Thèse d'exercice. Châtenay-Malabry, Hauts-de-Seine, France : Université de Paris-Sud. Faculté de pharmacie, 2012.

[62] CHEIX Laëtitia, « Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient VIH ». Thèse d'exercice, Université de Clermont I, 2012.

[63] nam aidsmap [en ligne] http://www.aidsmap.com/

[64] THOMAS Fanny, VANELLE Jean-Marie, « Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient déprimé adulte». Thèse d'exercice Pharmacie, Université de Nantes Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 2010. Disponible sur : http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=f78f6883-edb0-42c4-9bc0-d33593e4ae6f

[65] Lourdes W. H. Yun, Md, Msph, Moises Maravi. « Antidepressant Treatment Improves Adherence to Antiretroviral Therapy Among Depressed HIV-Infected Patients ». avril 2005. Vol.38, n°4, p.432-438.

10. ANNEXES

Annexe 1 :

**Protocole « VIH et troubles du sommeil »**

COREVIH

**Ref :** RC12_0239

## « Evaluation de la prévalence des troubles du sommeil dans une population de personnes adultes infectées par le VIH »


**Investigateurs Coordonnateurs ou personnes qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche :**

**Dr Clotilde ALLAVENA**
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôtel Dieu Nantes
Tél : 02 40 08 30 99
Fax : 02 40 08 31 81
Mail : clotilde.allavena@chu-nantes.fr

**Hervé HUE**
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôtel Dieu Nantes
Tél : 02 40 08 31 46
Fax : 02 40 08 31 81
Mail : herve.hue@chu-nantes.fr

**Méthodologiste :**

**Solène SECHER**
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôtel Dieu Nantes
Tél : 02 40 08 31 04
Fax : 02 40 08 31 81
Mail : solene.secher@chu-nantes.fr

**Etablissement responsable de la recherche :**

**CHU de Nantes**
Contact : Anne Omnès
Département promotion, Direction de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

# RESUME

| | |
|---|---|
| **Titre de l'étude** | Evaluation de la prévalence des troubles du sommeil dans une population de personnes adultes vivant avec le VIH : analyse transversale et multicentrique. |
| **Mots clés** | Troubles du sommeil, VIH |
| **Responsable de la recherche** | CHU DE NANTES |
| **Investigateur coordonnateur (si étude multicentrique)** | Dr Clotilde ALLAVENA et Hervé HUE (Nantes) |
| **Investigateur principal (si étude monocentrique)** | |
| **Nombre de centres prévus** | 7 services hospitaliers du COREVIH des Pays de la Loire participeront à l'étude :<br>- SMIT CHU Nantes (Pr F. Raffi),<br>- Médecine interne CHD La Roche sur Yon (Dr P. Perré),<br>- SMIT CHU Angers (Dr JM Chennebault),<br>- Médecine interne CH Saint Nazaire (Dr C. Michau)<br>- Service de médecine polyvalente et maladies infectieuses CH Le Mans (Dr H. Hitoto)<br>- Médecine interne CH Cholet (Dr B. Giffo)<br>- Médecine interne CH Laval (Dr R. Vatan) |
| **Type d'étude** | Recherche non interventionnelle multicentrique |
| **Planning de l'étude** | ❖ Durée totale : 12 mois<br>❖ Période de recrutement : 6 mois |
| **Design de l'étude** | ❖ Analyse transversale<br>❖ Multicentrique<br>❖ Non contrôlée |
| **Objectifs de l'étude** | Objectif principal :<br>Evaluer la prévalence des troubles du sommeil dans une population adulte de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) suivies en ambulatoire.<br><br>Objectifs secondaires :<br>Evaluer les facteurs non liés au VIH associés aux troubles du sommeil.<br>Evaluer les facteurs liés au VIH associés aux troubles du sommeil,<br>Evaluer les facteurs liés aux traitements antirétroviraux associés aux troubles du sommeil. |
| **Nombre de cas prévisionnel** | 1500 à 2000 patients |
| **Calendrier des différentes visites et des différents examens** | Données recueillies à l'occasion d'une visite de suivi habituel du patient. |

| | |
|---|---|
| **Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion** | <u>Critères d'inclusion</u><br>Sujet infecté par le VIH > 18 ans<br>Accord de participation du patient après remise de la note d'information.<br><br><u>Critères de non-inclusion</u><br>Sujet refusant ou incapable de répondre à l'auto-questionnaire. |
| **Critère de jugement principal** | Prévalence des troubles du sommeil découverts dans la population de l'étude. |
| **Critère(s) de jugement secondaire(s)** | Rechercher les facteurs non liés au VIH associés aux troubles du sommeil<br>Rechercher les facteurs liés au VIH associés aux troubles du sommeil<br>Rechercher les facteurs liés aux traitements antirétroviraux associés aux troubles du sommeil |
| **Analyse statistique** | Calcul de la prévalence des troubles du sommeil<br>Recherche des facteurs associés aux troubles du sommeil : régression logistique<br>Analyse épidémiologique descriptive. |
| **Soumission au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)** | Oui |

Annexe 2:

# ANNEXE 7 : AUTOQUESTIONNAIRE PATIENT

Numéro du patient : _ _ _ _ _ _
Date : _ _/_ _/_ _ _ _

**AUTOQUESTIONNAIRE**
Complété ❑ Seul
❑ Avec aide

COREVIH
Pays de la Loire

## Etude « VIH et Troubles du sommeil »

*Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Merci de répondre à toutes les questions.*

1 **Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé(e) vous coucher le soir ?**
Heure habituelle du coucher : .....

2 **Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?**
Nombre de minutes : .....

3 **Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé(e) le matin ?**
Heure habituelle du lever : .....

4 **Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?**
*(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)*
Heures de sommeil par nuit : .....

*Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Merci de répondre à toutes les questions.*

5 **Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...**

| | *Pas au cours du dernier mois* | *Moins d'une fois par semaine* | *Une ou deux fois par semaine* | *Trois ou quatre fois par semaine* |
|---|---|---|---|---|
| a **vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn** | | | | |
| b **vous vous êtes réveillé(e) au milieu de la nuit ou précocement le matin** | | | | |
| c **vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes** | | | | |
| d **vous n'avez pas pu respirer correctement** | | | | |
| e **vous avez toussé ou ronflé bruyamment** | | | | |
| f **vous avez eu trop froid** | | | | |
| g **vous avez eu trop chaud** | | | | |
| h **vous avez eu de mauvais rêves** | | | | |
| i **vous avez eu des douleurs** | | | | |
| j **pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :** ..... | | | | |

**6** **Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?**

❑ Très bonne ❑ Assez bonne ❑ Assez mauvaise ❑ Très mauvaise

**7** **Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?**

❑ Pas au cours du dernier mois
❑ Moins d'une fois par semaine
❑ Une ou deux fois par semaine
❑ Trois ou quatre fois par semaine

**8** **Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?**

❑ Pas au cours du dernier mois
❑ Moins d'une fois par semaine
❑ Une ou deux fois par semaine
❑ Trois ou quatre fois par semaine

**9** **Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?**

❑ Pas du tout un problème
❑ Seulement un tout petit problème
❑ Un certain problème
❑ Un très gros problème

*Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes d'énoncé puis, dans chaque groupe, choisissez celui qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire exactement ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez-le. Assurez-vous de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe.*

**10** **Tristesse**

0 Je ne me sens pas triste.
1 Je me sens très souvent triste.
2 Je suis tout le temps triste.
3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.

**11** **Pessimisme**

0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

**12** **Echecs dans le passé**

0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie ou d'être un(e) raté(e).
1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

**13** **Perte de plaisir**

0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant quant aux choses qui me plaisent.
1 Je n'éprouve pas autant de plaisir quant aux choses qu'avant.
2 J'éprouve très peu de plaisir quant aux choses qui me plaisaient habituellement.
3 Je n'éprouve aucun plaisir quant aux choses qui me plaisaient habituellement.

**14** **Sentiments de culpabilité**

0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
2 Je me sens coupable la plupart du temps.
3 Je me sens tout le temps coupable.

**15** **Sentiments d'être puni(e)**

0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
1 Je sens que je pourrais être puni(e).
2 Je m'attends à être puni(e).
3 J'ai le sentiment d'être puni(e).

**16 Sentiments négatifs envers soi-même**

0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
1 J'ai perdu confiance en moi.
2 Je suis déçu(e) par moi-même.
3 Je ne m'aime pas du tout.

**17 Attitude critique envers soi**

0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
2 Je me reproche tous mes défauts.
3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

**18 Pensées ou désirs de suicide**

0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.
2 J'aimerais me suicider.
3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

**19 Pleurs**

0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
1 Je pleure plus qu'avant.
2 Je pleure pour la moindre petite chose.
3 Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.

**20 Agitation**

0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

**21 Perte d'intérêt**

0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

**22 Indécision**

0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

**23 Dévalorisation**

0 Je pense être quelqu'un de valable.
1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
2 Je me sens moins valable que les autres.
3 Je sens que je ne vaux absolument rien.

**24 Perte d'énergie**

0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

**25 Modifications dans les habitudes de sommeil**

0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.

1a Je dors un peu plus que d'habitude.
1b Je dors un peu moins que d'habitude.

2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.
2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.

3a Je dors presque toute la journée.
3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

**26 Irritabilité**

0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
1 Je suis plus irritable que d'habitude.
2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
3 Je suis constamment irritable.

**27 Modifications de l'appétit**

0 Mon appétit n'a pas changé.

1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.

2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.

3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
3b J'ai constamment envie de manger.

**28 Difficulté à se concentrer**

0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
2 J'ai du mal à me concentrer sur quoi que ce soit.
3 Je me trouve incapable de me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.

**29 Fatigue**

0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

**30 Perte d'intérêt pour le sexe**

0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

*Veuillez lire avec soin chacune des questions suivantes, puis encerclez le chiffre de la réponse qui vous correspond le mieux.*

| | | *Très mauvaise* | *Mauvaise* | *Ni bonne, ni mauvaise* | *Bonne* | *Très bonne* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 31 | **Comment trouvez-vous votre qualité de vie ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Pas du tout satisfait* | *Pas satisfait* | *Ni satisfait ni insatisfait* | *Satisfait* | *Très satisfait* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 32 | **Etes-vous satisfait de votre santé ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Pas du tout* | *Un peu* | *Modérément* | *Beaucoup* | *Complètement* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 33 | **La douleur physique vous empêche-t-elle de faire ce que vous avez à faire ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 34 | **Etes-vous tracassé par des problèmes physiques liés à votre infection par le VIH ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 35 | **Un traitement médical vous est-il nécessaire pour faire face à la vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 36 | **Trouvez-vous la vie agréable ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 37 | **Vos croyances personnelles donnent-elles un sens à votre vie ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 38 | **Dans quelle mesure, l'opinion des gens vous condamnant pour votre séropositivité, vous touche-t-elle ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 39 | **L'avenir vous fait-il peur ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 40 | **Est-ce que l'idée de la mort vous inquiète ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Pas du tout* | *Un peu* | *Modérément* | *Beaucoup* | *Complètement* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 41 | **Etes-vous capable de vous concentrer ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 42 | **Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 43 | **Votre environnement est-il sain (pollution, bruit, salubrité, etc.) ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Pas du tout* | *Un peu* | *Modérément* | *Beaucoup* | *Complètement* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 44 | **Avez-vous assez d'énergie dans la vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 45 | **Acceptez-vous votre apparence physique ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 46 | **Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 47 | **Jusqu'à quel point, vous sentez-vous accepté par votre entourage ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 48 | **Avez-vous le sentiment d'être assez informé pour faire face à la vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 49 | **Avez-vous la possibilité d'avoir des activités de loisirs ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Très mauvaise* | *Mauvaise* | *Ni bonne, ni mauvaise* | *Bonne* | *Très bonne* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | **Comment trouvez-vous votre capacité à vous déplacer seul ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Pas du tout satisfait* | *Insatisfait* | *Ni satisfait ni insatisfait* | *Satisfait* | *Très satisfait* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 51 | **Etes-vous satisfait de votre sommeil ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 52 | **Etes-vous satisfait de votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 53 | **Etes-vous satisfait de votre capacité à travailler ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 54 | **Avez-vous une bonne opinion de vous-même ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 55 | **Etes-vous satisfait de vos relations personnelles ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 56 | **Etes-vous satisfait de votre vie sexuelle ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 57 | **Etes-vous satisfait du soutien que vous recevez de vos amis ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 58 | **Etes-vous satisfait de l'endroit où vous vivez ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 59 | **Avez-vous facilement accès aux soins dont vous avez besoin ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 60 | **Etes-vous satisfait de vos moyens de transport ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | *Jamais* | *Parfois* | *Souvent* | *Très souvent* | *Toujours* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 61 | **Eprouvez-vous souvent des sentiments négatifs comme le cafard, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Le COREVIH des Pays de la Loire vous remercie d'avoir participé
à l'étude « VIH et Troubles du sommeil ».

Annexe 3 :

# ANNEXE 5: WHO QOL HIV BREF

## WHO QOL HIV BREF

| | | Très mauvaise | Mauvaise | Ni bonne, ni mauvaise | Bonne | Très bonne |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | **Comment trouvez-vous votre qualité de vie ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Pas du tout satisfait | Pas satisfait | Ni satisfait ni insatisfait | Satisfait | Très satisfait |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | **Etes-vous satisfait de votre santé ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Pas du tout | Un peu | Modérément | Beaucoup | Complètement |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | **La douleur physique vous empêche-t-elle de faire ce que vous avez à faire ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | **Etes-vous tracassé par des problèmes physiques liés à votre infection par le VIH ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 | **Un traitement médical vous est-il nécessaire pour faire face à la vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | **Trouvez-vous la vie agréable ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7 | **Vos croyances personnelles donnent-elles un sens à votre vie ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8 | **Dans quelle mesure, l'opinion des gens vous condamnant pour votre séropositivité, vous touche-t-elle ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9 | **L'avenir vous fait-il peur ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10 | **Est ce que l'idée de la mort vous inquiète ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Pas du tout | Un peu | Modérément | Beaucoup | Complètement |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | **Etes-vous capable de vous concentrer ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12 | **Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13 | **Votre environnement est-il sain (pollution, bruit, salubrité, etc.)** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Pas du tout | Un peu | Modérément | Beaucoup | Complètement |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | **Avez-vous assez d'énergie dans la vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15 | **Acceptez-vous votre apparence physique ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 | **Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17 | **Jusqu'à quel point, vous sentez-vous accepté par votre entourage ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18 | **Avez-vous le sentiment d'être assez informé pour faire face à la vie de tous les jours ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19 | **Avez-vous la possibilité d'avoir des activités de loisirs ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Très mauvaise | Mauvaise | Ni bonne, ni mauvaise | Bonne | Très bonne |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | **Comment trouvez-vous votre capacité à vous déplacez seul ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Pas du tout satisfait | Insatisfait | Ni satisfait ni insatisfait | Satisfait | Très satisfait |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 | **Etes-vous satisfait de votre sommeil ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22 | **Etes-vous satisfait de votre capacité à accomplir vos activités quotidienne ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23 | **Etes-vous satisfait de votre capacité à travailler ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24 | **Avez-vous une bonne opinion de vous-même ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25 | **Etes-vous satisfait de vos relations personnelles ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 26 | **Etes-vous satisfait de votre vie sexuelle ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27 | **Etes-vous satisfait du soutien que vous recevez de vos amis ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28 | **Etes-vous satisfait de l'endroit où vous vivez ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29 | **Avez-vous facilement accès aux soins dont vous avez besoin ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 30 | **Etes-vous satisfait de vos moyens de transport ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Jamais | Parfois | Souvent | Très souvent | Toujours |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 31 | **Eprouvez-vous souvent des sentiments négatifs comme le cafard, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Annexe 4 :

# ANNEXE 4 : PSQI

## Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

**Test effectué le :** ...../...../..... (Jour/mois/année)

*Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.*

**1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?**

- Heure habituelle du coucher : .....

**2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?**

- Nombre de minutes : .....

**3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?**

- Heure habituelle du lever : .....

**4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?** (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

- Heures de sommeil par nuit : .....

*Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.*

**5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...**

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|---|---|---|---|---|
| **a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn** | | | | |
| **b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin** | | | | |
| **c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes** | | | | |
| **d) vous n'avez pas pu respirer correctement** | | | | |
| **e) vous avez toussé ou ronflé bruyamment** | | | | |
| **f) vous avez eu trop froid** | | | | |
| **g) vous avez eu trop chaud** | | | | |
| **h) vous avez eu de mauvais rêves** | | | | |
| **i) vous avez eu des douleurs** | | | | |
| **j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description :** | | | | |
| **Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons** | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
| | | | | |

**6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?**

☐ Très bonne ☐ Assez bonne ☐ Assez mauvaise ☐ Très mauvaise

**7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?**

☐ Pas au cours du dernier mois ☐ Moins d'une fois par semaine ☐ Une ou deux fois par semaine ☐ Trois ou quatre fois par semaine

**8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?**

☐ Pas au cours du dernier mois ☐ Moins d'une fois par semaine ☐ Une ou deux fois par semaine ☐ Trois ou quatre fois par semaine

**9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?**

☐ Pas du tout un problème ☐ Seulement un tout petit problème ☐ Un certain problème ☐ Un très gros problème

**10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?**

☐ Ni l'un, ni l'autre.
☐ Oui, mais dans une chambre différente.
☐ Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
☐ Oui, dans le même lit.

**11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :**

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|---|---|---|---|---|
| **a) un ronflement fort** | | | | |
| **b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil** | | | | |
| **c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez** | | | | |
| **d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil** | | | | |
| **e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil** | | | | |

*Score global au PSQI :* ☐

Annexe 5 :

# BDI®-II

Date: _____
année / mois / jour

Nom _____ Situation de famille _____ ❑ marié(e) ❑ vivant en union libre ❑ divorcé(e) ❑ veuf(ve) ❑ séparé(e) ❑ célibataire

Âge _____ Sexe _____ ❑ M ❑ F Profession _____ Niveau d'études _____

**Consigne :** Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez **l'énoncé** qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) **au cours des deux dernières semaines, incluant aujourd'hui**. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire exactement ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez-le. Assurez-vous de ne choisir qu'**un seul** énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe n° 16 (modifications dans les habitudes de sommeil) et le groupe n° 18 (modifications de l'appétit).

**1 Tristesse**
0 Je ne me sens pas triste.
1 Je me sens très souvent triste.
2 Je suis tout le temps triste.
3 Je suis si triste ou si malheureux(se) que ce n'est pas supportable.

**2 Pessimisme**
0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.
1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.
2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.
3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.

**3 Échecs dans le passé**
0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie ou d'être un(e) raté(e).
1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.
2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.
3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.

**4 Perte de plaisir**
0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant quant aux choses qui me plaisent.
1 Je n'éprouve pas autant de plaisir quant aux choses qu'avant.
2 J'éprouve très peu de plaisir quant aux choses qui me plaisaient habituellement.
3 Je n'éprouve aucun plaisir quant aux choses qui me plaisaient habituellement.

**5 Sentiments de culpabilité**
0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.
1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.
2 Je me sens coupable la plupart du temps.
3 Je me sens tout le temps coupable.

**6 Sentiment d'être puni(e)**
0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).
1 Je sens que je pourrais être puni(e).
2 Je m'attends à être puni(e).
3 J'ai le sentiment d'être puni(e).

**7 Sentiments négatifs envers soi-même**
0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.
1 J'ai perdu confiance en moi.
2 Je suis déçu(e) par moi-même.
3 Je ne m'aime pas du tout.

**8 Attitude critique envers soi**
0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.
1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.
2 Je me reproche tous mes défauts.
3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.

**9 Pensées ou désirs de suicide**
0 Je ne pense pas du tout à me suicider.
1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.
2 J'aimerais me suicider.
3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.

PsychCorp

_____ Sous-total, page 1

Verso

Traduction et adaptation permises. Copyright © 1997 par Aaron T. Beck. Traduction française et adaptation canadienne copyright © 2005 par Harcourt Assessment Inc. U.S.A. et Harcourt Assessment, une division de Harcourt Canada, Ltd. Aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ou transmise sous quelque forme que ce soit ou par quelque moyen que ce soit, électronique ou mécanique, y compris la photocopie, l'enregistrement ou l'utilisation de systèmes d'emmagasinage et de récupération de l'information, sans la permission écrite de l'éditeur. Tous droits réservés. Imprimé au Canada.

ecpa Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée

Pour commander des Cahiers de notation du *BDI-II*, appelez le 1-866-335-8427.

0-7747-5230-0

### 10 Pleurs

0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
1 Je pleure plus qu'avant.
2 Je pleure pour la moindre petite chose.
3 Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.

### 11 Agitation

0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

### 12 Perte d'intérêt

0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

### 13 Indécision

0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

### 14 Dévalorisation

0 Je pense être quelqu'un de valable.
1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
2 Je me sens moins valable que les autres.
3 Je sens que je ne vaux absolument rien.

### 15 Perte d'énergie

0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

### 16 Modifications dans les habitudes de sommeil

0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.

1a Je dors un peu plus que d'habitude.
1b Je dors un peu moins que d'habitude.

2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.
2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.

3a Je dors presque toute la journée.
3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

### 17 Irritabilité

0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
1 Je suis plus irritable que d'habitude.
2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
3 Je suis constamment irritable.

### 18 Modifications de l'appétit

0 Mon appétit n'a pas changé.

1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.

2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.

3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
3b J'ai constamment envie de manger.

### 19 Difficulté à se concentrer

0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

### 20 Fatigue

0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

### 21 Perte d'intérêt pour le sexe

0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

_____ Sous-total, page 2

_____ Sous-total, page 1

_____ Score total

Annexe 6 :

Numéro du patient : _ _ _ _ _ _
Date : _ _/_ _/_ _ _ _

COREVIH Pays de la Loire

# QUESTIONNAIRE INVESTIGATEUR

## Etude « VIH et Troubles du sommeil »

### Données socio-démographiques

**Age** |__|__| ans

**Sexe** ❑ Homme ❑ Femme

**Poids** |__|__|__| kg

**Taille** |__|__|__| cm

**Pays de naissance** ❑ France ❑ Afrique ❑ Asie ❑ Europe (hors France) ❑ Autre : .....

**Statut familial/matrimonial**
❑ En couple
❑ Célibataire
❑ Veuf (ve)
❑ Séparé(e)/divorcé(e)

**En activité professionnelle** ❑ Oui ❑ Non (formation, chômage, retraite, ...)
**Horaires de travail** ❑ Jour ❑ Nuit ❑ Variable

**Niveau d'étude**
❑ Sans diplôme
❑ Primaire
❑ Brevet des collèges
❑ BEP / CAP
❑ Baccalauréat
❑ Etudes supérieures
❑ Illettré

**Date découverte VIH** _ _/_ _/_ _ _ _

**Mode de contamination**
❑ Hétérosexuel
❑ Homosexuel/Bisexuel
❑ Toxicomane
❑ Transmission materno-foetale
❑ Inconnu

**Stade CDC**
❑ A
❑ B
❑ C Précisez : ❑ LEMP
❑ Toxoplasmose cérébrale
❑ Encéphalite VIH
❑ Autre pathologie SNC : .....

**Coinfection** ❑ VHC ❑ VHB

## Données biologiques

**Nadir CD4** |__|__|__|__| CD4/mm$^3$

**Derniers CD4** *(<6 mois)* |__|__|__|__| CD4/mm$^3$

**Dernière CV** *(<6 mois)* ❑ Indétectable (<50 copies/mL) ❑ Détectable : |__|, |__|__| log cp/mL

## Habitudes de vie *(au cours du mois dernier)*

- **Sport**
  Fréquence : ❑ Oui ❑ Non
  ❑ Léger ❑ Modéré ❑ Intensif
  ❑ Matin ❑ Après-midi ❑ Soir

- **Tabac** ❑ Oui Nombre de cigarettes/jour : |__|__|
  ❑ Non

- **Alcool**
  ❑ Buveur < 20g/jour (~2 verres/jour)
  ❑ Buveur 20 à 50g/jour (3 à 4 verres/jour)
  ❑ Buveur 50 à 80g/jour (5 à 8 verres/jour)
  ❑ Buveur >80g/jour (>8 verres/jour)
  ❑ Ex-buveur
  ❑ Non buveur

- **Consommation d'excitants/drogues**

*Pour chaque excitant/drogue consommé(e), cochez la case correspondant à la fréquence avec laquelle il est consommé.*

| | | *Occasionnellement* | *Régulièrement* |
|---|---|---|---|
| Thé | ❑Oui ❑Non | | |
| Café | ❑Oui ❑Non | | |
| Boissons énergisantes | ❑Oui ❑Non | | |
| Cannabis | ❑Oui ❑Non | | |
| Cocaïne | ❑Oui ❑Non | | |
| Ecstasy | ❑Oui ❑Non | | |
| Héroïne | ❑Oui ❑Non | | |
| Poppers | ❑Oui ❑Non | | |
| Autres : ..... | ❑Oui ❑Non | | |

## Pathologies associées

| | | *Traitement en cours* | *Nom du traitement* | *Date de début (mois/année)* |
|---|---|---|---|---|
| Diabète | ❑Non ❑Oui | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Dyslipidémie | ❑Non ❑Oui | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Lipodystrophie | ❑Non ❑Oui | ❑Atrophie ❑Hypertrophie | | _ _/_ _ _ _ |
| HTA | ❑Non ❑Oui | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Troubles psychiatriques | ❑Non ❑Oui | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Syndrome dépressif | ❑Non ❑Oui | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Autre : ..... | ❑Non ❑Oui | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |

- **Antirétroviraux :**
  - ❑ Naïfs
  - ❑ En interruption de traitement
  - ❑ En cours,
    - Date de début de la première ligne ARV : _ _/_ _/_ _ _ _
    - Date de début de la ligne actuelle (si différente) : _ _/_ _/_ _ _ _
    - Ligne thérapeutique actuelle : cocher les molécules dans le tableau suivant.

| NRTI | | | IP | | | NNRTI | | | Autres | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| x | *Abrév.* | *DCI* | x | *Abrév.* | *DCI* | x | *Abrév.* | *DCI* | x | *Abrév.* | *DCI* |
| | ABC | Abacavir | | LPV/RTV | Lopinavir/Ritonavir | | NVP | Névirapine | | RAL | Raltégravir |
| | 3TC | Lamivudine | | DRV | Darunavir | | EFV | Efavirenz | | DTG | Dolutégravir |
| | TDF | Ténofovir | | ATV | Atazanavir | | ETV | Etravirine | | EVG | Elvitégravir |
| | FTC | Emtricitabine | | RTV (/r) | Ritonavir (booster) | | RPV | Rilpivirine | | COBI | Cobicistat |
| | AZT | Zidovudine | | FPV | Fosamprenavir | | | | | T20 | Enfuvirtide |
| | ddI | Didanosine | | TPV | Tipranavir | | | | | MVC | Maraviroc |
| | ddC | Zalcitabine | | SQV | Saquinavir | | | | | | |
| | d4T | Stavudine | | IDV | Indinavir | | | | | | |
| | | | | NFV | Nelfinavir | | | | | | |

- **Autres traitements :**

| | | *Nom du traitement* | *Date de début (mois/année)* |
|---|---|---|---|
| Traitement HBV/HCV | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Anxiolytiques | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Somnifères | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Médecine douce | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Autres : ..... | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Autres : ..... | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Autres : ..... | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Autres : ..... | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |
| Autres : ..... | ❑Oui ❑Non | | _ _/_ _ _ _ |

Le COREVIH des Pays de la Loire vous remercie d'avoir participé à l'étude « VIH et troubles du sommeil ».

**UNIVERSITÉ DE NANTES** **Année de la soutenance 2014**

---

**Nom - Prénoms : Chépeaux Agathe**

**Titre de la thèse :**

**« ASSOCIATION ANTIDÉPRESSEURS -ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH ;**

***Analyse de données issues d'une étude transversale et multicentrique menée au CHU de Nantes »***

---

**Résumé de la thèse :**

**La dépression est un trouble psychiatrique fréquent chez les patients VIH+. Par conséquent, les prescriptions d'antidépresseurs et d'antirétroviraux sont régulières et s'avèrent complexes. Ces associations seraient susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses ayant des impacts négatifs sur les traitements antirétroviraux, et sur la prise en charge psychologique du patient lui-même. Ce travail regroupe ainsi les études et recommandations actuelles de manière à réaliser une revue de littérature sur « les associations antidépresseurs-antirétroviraux », et de mettre en évidence les enjeux pharmacologiques à l'origine des interactions médicamenteuses potentielles.**

**D'autre part, une étude descriptive et transversale sur une cohorte de patients, effectuée au CHU de Nantes, permet d'établir un état des lieux afin d'illustrer ces pratiques.**

**Enfin, le rôle du pharmacien, dernier maillon de la chaîne lors de la délivrance de ces traitements, y est décrit.**

**Ainsi, ce travail permet de promouvoir le bon usage du médicament au sein d'une population de patients VIH. Il a pour finalité, d'aboutir à une meilleure prise en charge des malades par le biais d'un travail pluridisciplinaire de chaque professionnel de santé.**

---

**MOTS CLÉS :** ***ANTIDEPRESSEURS, ANTIRETROVIRAUX, INTERACTION MEDICAMENTEUSE, VIH, DEPRESSION, PHARMACIEN***

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : SEBILLE-RIVAIN Véronique,** PU-PH de Biomathématiques

**ASSESSEURS : RAFFI François,** PU-PH de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales, CHU de Nantes,

**MASSON Laurence,** Docteur en Pharmacie d'officine, Pharmacie du Rond-Point de Paris, 2 boulevard Jules Verne, 44300 Nantes

---

**Adresse de l'auteur :** ***2 place Canclaux, 44100 NANTES***