

ANNÉE 2014

N° 043

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Olivier ANGIBAUD

Présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 2014

***Interactions entre traitements antirétroviraux et
drogues festives***

Président : M Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et Mycologie

Membres du jury : M Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Hygiène et Secourisme
M Igor DOMINGUEZ, Pharmacien

REMERCIEMENTS:

A mon directeur de thèse monsieur Alain Pineau, que je remercie pour sa patience tout au long de ce travail, son expertise, ses conseils et ses corrections sans lesquels cette thèse n'aurait pu voir le jour.

À monsieur Yves-François Pouchus pour avoir été présent tout au long de cette aventure universitaire, du commencement à ce jour où il me fait l'honneur de présider ce jury.

À monsieur Igor Dominguez, titulaire de la pharmacie du village, que je tiens ici à remercier tout particulièrement pour m'avoir fait confiance durant ces deux années de collaboration et l'immense plaisir d'être membre de ce jury.

À ma famille et notamment à mes parents et à mon frère pour leur affection, leur générosité et leur confiance durant toutes ces années.

À Staci, ma fiancée que je remercie tendrement pour son amour, sa joie de vivre, sa sincérité et ses encouragements.

À toutes ces précieuses rencontres que m'ont offert ces années d'université ; en commençant par mes binômes successifs Marc-Antoine et Hugues-Antoine ainsi que la fine équipe composée de Guillaume, Donatien, Thomas, Romain, Frédéric, Hugues-Olivier, Christophe, Jean-Philippe et Fabien, adorateurs des soirées aux lendemains difficiles marquant cette page de ma vie de façon indélébile, où resteront gravés bon nombre de souvenirs.

À la formidable équipe de la pharmacie du village Damien, Roger et Samia pour la chaleureuse ambiance avec laquelle ils m'ont tous reçu et pour la belle amitié qui nous lie encore à présent.

À tous mes confrères de la pharmacie Marchal-Georgel, pour leur confiance, leur convivialité et surtout pour tous les petits apéritifs de fin de semaines

REMERCIEMENTS:	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	11
INTRODUCTION	13
I. GÉNÉRALITÉS SUR LE VIH	14
A. PRÉSENTATION DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)	14
1 Historique de la maladie	14
2 Epidémiologie de l'infection	18
2-1 Situation mondiale du VIH.....	18
2-2 Situation en France	20
3 Structure du virus de l'Immunodéficience humaine.	21
4 Modes de réplication du virus dans l'organisme.	22
5 Modes de transmission du VIH	24
6 Physiopathologie de l'infection	27
6-1 Clinique de la primo-infection.....	27
6-2 Les différents stades de la maladie	27
B. THÉRAPEUTIQUE ANTIRÉTROVIRALE	30
1 Cibles et présentation de la thérapeutique antirétrovirale	30
2 Traitements antirétroviraux disponibles	32
2-1 Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse ou INTI :	32
2-2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou INNTI.	34
2-3 Les inhibiteurs de la protéase :	36
2-4 Les inhibiteurs de l'intégrase :	37
2-5 Les inhibiteurs d'entrée :	38
3 Initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient naïf	39
4 Difficultés rencontrées lors de la prise en charge d'un patient	46

4-2 Observance au traitement.....	47
4-3 Les Effets secondaires aux traitements.....	48
5 Nouvelles thérapeutiques	49
5-1 Nouveaux traitements médicamenteux à l'essai.....	49
5-2 Nouveaux espoirs : La vaccination.....	51
C. SYNTHÈSE.....	52
II. LES DROGUES « RÉCRÉATIVES » OU « FESTIVES »	53
A. ÉPIDÉMIOLOGIE	53
1 Quelques définitions	54
1-1 Drogue récréative ou festive.....	54
1-2 Usage détourné.....	54
1-3 Dépendance et addiction	55
2 Situation épidémiologique mondiale.....	55
3 Situation épidémiologique en France	56
4 Drogues consommées en milieu festif	57
B. LES SUBSTANCES RÉCRÉATIVES	59
1 Les drogues stimulantes	59
1-1 La cocaïne, crack ou free base	59
1-2 L'Ecstasy/ MDMA/ADAM.....	65
1-3 Les nouveaux produits de synthèse (NPS)	70
2 Les perturbateurs	76
2-1 Présentation des poppers	76
2-2 Effets festifs recherchés	76
2-3 Cinétique des poppers	76
2-4 « Pharmacologie » de la drogue.....	77
2-5 Toxicologie des poppers	77
2-6 Aspect législatif.....	77

3 Les substances hallucinogènes.....	78
3-1 Présentation de la Kétamine.....	78
3-2 Effets festifs recherchés	79
3-3 Propriétés pharmacologiques	79
3-4 Toxicologie du « spécial K ».....	79
3-5 Aspect législatif.....	80
4 Les psycholeptiques	81
4-1 Présentation du GHB ou gamma-hydroxybutyrate.....	81
4-2 Pharmacologie et mécanisme d'action du GHB	82
4-3 Toxicocinétique du GHB	82
4-4 Effets festifs recherchés	83
4-5 Effets secondaires néfastes.....	83
4-6 Législation.....	83
5 Les médicaments du trouble érectile.....	83
5-1 Présentation et pharmacologie du VIAGRA.....	84
5-2 Pharmacocinétique du sildénafil.....	84
5-3 Effets secondaires.....	85
5-4 Aspect législatif.....	85
C. SYNTHÈSE SUR LES PRINCIPALES DROGUES RÉCRÉATIVES	85
III. LES INTERACTIONS ENTRE TRAITEMENTS ET DROGUES FESTIVES.....	86
A. DÉFINITION D'UNE INTERACTION	87
1 Interactions pharmacocinétiques	87
1-1 Modification de l'Absorption	87
1-2 Modification de la Distribution.....	88
1-3 Modification de la Métabolisation	88
1-4 Modification de l'élimination.....	92
2 Interactions pharmacodynamiques	93

2-1 Définition.....	93
2-2 Drogues et neurotransmetteurs.....	94
3 Autres types d'interactions	96
4 Facteurs susceptibles d'engendrer des interactions	97
4-1 Les cytochrome P450.....	98
4-2 La glycoprotéine P ou Pgp ou pompe d'efflux.....	99
4-3 Les facteurs de variabilités interindividuelles.....	99
5 Eléments du métabolisme des antirétroviraux susceptibles d'engendrer des interactions	102
5-1 Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse.....	102
5-2 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	103
5-3 Inhibiteurs de la protéase	103
5-4 Inhibiteurs de fusion	104
6 Eléments du métabolisme des drogues festives susceptibles d'engendrer des interactions	104
6-1 La cocaïne.....	104
6-2 Ecstasy/MDMA et autres amphétaminiques	105
6-3 Nouveaux produits de synthèse	105
6-4 Poppers	106
6-5 La kétamine	106
6-6 Le GHB/GBL	106
6-7 Cannabis.....	107
6-8 Alcool.....	107
6-9 Autres.....	108
B. CONSÉQUENCES DE L'ASSOCIATION DROGUES FESTIVES- TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL	110
1 Effets sur la thérapie antirétrovirale	110
2 Conséquences et dangers potentiels pour l'individu.....	114

2-1 L'alcool.....	114
2-2 La cocaïne.....	115
2-3 Amphétamines, Crystal, MDMA, ADAM, MDA	116
2-4 Le cannabis.....	116
2-5 La kétamine.....	117
2-6 Le GHB/GBL	118
2-7 Les Poppers.....	118
2-8 Les médicaments du trouble érectile.....	119
2-9 Les nouveaux produits de synthèse- NPS	119
C. SOLUTIONS PROPOSÉES	120
D. SYNTHÈSE	122
V. CONCLUSION.....	124
BIBLIOGRAPHIE	125

LISTE DES ABRÉVIATIONS

3TC	2',3'-didéoxy-3'-ThiaCytidine
ABC	Abacavir
Ac	Anticorps
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADNc	Acide DésoxyriboNucléique complémentaire
ADME	Administration, Distribution, Métabolisation et Élimination
AES	Accidents d'Exposition au Sang
AIDS	Acquired ImmunoDeficiency Syndrom
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide RiboNucléique
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ARV	AntiRétroViral ou AntiRétroViraux
ASC	Aire Sous Courbe
AZT	Azidothymidine ou Zidovudine
BEG	BenzoylEcGonine
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
COMT	Cathécolamine O-Méthyl Transférase
CSP	Code de la Santé Publique
CV	Charge Virale
DA	Développement Alternatif
DDI	DiDanosIne
EFZ	Efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EME	Ecgonine Méthyl Ester
GHB	Acide Gamma HydroxyButyrique
GMPc	Guanosine MonoPhosphate cyclique
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSH	Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes
HTA	HyperTension Artérielle
HTLV-3	Human T-Lymphotropic Virus 3
IM	IntraMusculaire
INI	INhibiteur de l'Intégrase
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IO	Infection Opportuniste
IP	Inhibiteur de la Protéase
IPDE-5	Inhibiteur de la PhosphoDiEstérase 5
IV	IntraVeineuse
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
LGBT	Lesbien Gay Bisexuel Transexuel
MAO	MonoAmine Oxydase
MDA	MéthylèneDioxyAmphétamine
MDMA	MéthylèneDioxyMétAmphétamine
MDR	Multiple Drug Resistance

MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
MILDT	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et Toxicomanies
MSM	Men who have Sex with Men
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NDMA	N-Méthyl-D-Aspartate
NO	Monoxyde d'azote
NPS	Nouveaux Produits de Synthèse
NRTI	Nucleoside analog Reverse Transcriptase Inhibitor
NVP	NéViraPine
OCRTIS	Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONUDC	Office des Nations Unies contre les Drogues et le Crime
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
PEA	PhénylÉthylAmines
RAL	RALtégravir
RCV	Risque CardioVasculaire
RPV	RilPiVirine
RTV	RiTonaVir
SC	Sous Cutané
SIDA	Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
SLAM	Pratique sexuelle associée à l'injection de drogues psychoactives
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
TCD4	Lymphocyte T non cytotoxique agissant comme intermédiaire dans la réponse immunitaire
Tat	Trans-Activator of Transcription
TDF	Ténofovir Disoproxil Fumarate
THC	TétraHydroCannabinol
TREND	Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
UDI	Utilisateurs de Drogues Injectables
UNAIDS	United Nations for Acquired ImmunoDeficiency Syndrom (ONUSIDA en français)
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (Organisation des nations unies pour l'éducation, la science et la culture en français)
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Figures

<i>Figure 1 : Répartition mondiale du nombre de personnes de 15 à 49 ans vivant avec le VIH (d'après le rapport de l'ONUSIDA 2012).</i>	19
<i>Figure 2 : Schéma du virus de l'immunodéficience humaine.</i>	22
<i>Figure 3 : Phase de pénétration du virus dans la cellule.</i>	23
<i>Figure 4 : Variations du nombre de copies et du taux de Lymphocytes CD4+ tout au long de l'infection par le VIH chez un patient non traité.</i>	29
<i>Figure 5 : Différents sites d'action des traitements antirétroviraux :</i>	32
<i>Figure 6 : Structure chimique des INTI :</i>	33
<i>Figure 7 : Incorporation d'un INTI dans la séquence d'ADN viral.</i>	33
<i>Figure 8 : Mécanisme d'action des INNTI et résistance.</i>	35
<i>Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase virale.</i>	36
<i>Figure 10 : Mécanisme d'action du raltégravir sur le VIH.</i>	37
<i>Figure 9 : Structure chimique de la cocaïne.</i>	60
<i>Figure 10 : Structure chimique du MDMA :</i>	65
<i>Figure 11 : Métabolisation de la MDMA :</i>	67
<i>Figure 11 : Mécanisme d'action du MDMA sur une synapse sérotoninergique.</i>	68
<i>Figure 12 : Structure chimique des phényléthylamines.</i>	72
<i>Figure 13 : Structure chimique de base des Cathinones.</i>	72
<i>Figure 14 : Structure chimique de la pipérazine.</i>	73
<i>Figure 15 : Structure chimique de la tryptamine.</i>	73
<i>Figure 16 : Structure chimique de la kétamine.</i>	79
<i>Figure 17 : Réaction de phase I catalysée par le cytochrome P450.</i>	90
<i>Figure 18 : Les différents types de conjugaison.</i>	91

Tableaux

<i>Tableau I: Relation entre le taux de CD4+ et les maladies associées à l'infection VIH.</i>	29
<i>Tableau II: Recommandations pour l'instauration d'un traitement.</i>	40
<i>Tableau III: Recommandations pour un premier traitement : Choix préférentiels.</i>	44
<i>Tableau IV : Recommandations pour l'initiation d'un traitement : Choix alternatifs.</i>	45
<i>Tableau V: Liste des nouveaux produits de synthèse depuis 2008.</i>	75
<i>Tableau VI : Liaisons aux protéines plasmatiques des antirétroviraux.</i>	89
<i>Tableau VII : Actions des drogues récréatives sur les neurones.</i>	95
<i>Tableau VIII : Interactions de la méthadone avec les traitements antirétroviraux.</i>	112
<i>Tableau IX : Solutions possibles en fonction des substances consommées.</i>	121

INTRODUCTION

L'expérience au sein de la pharmacie du village dans le Marais à Paris, donne l'opportunité de travailler avec une patientèle composée d'un nombre conséquent de séropositifs. Lors de celle-ci, des conseils en matière de prise en charge, d'interactions nous sont fournis concernant les patients traités pour le VIH. L'origine de cette thèse venant d'une discussion avec Monsieur Dominguez, titulaire de la pharmacie, au sujet d'interactions susceptibles de se produire entre les traitements délivrés et les drogues festives. Ayant des connaissances réduites sur le sujet, la question d'y consacrer du temps et finalement une thèse d'exercice s'est posée. Il fut difficile de recueillir les informations concernant le sujet à cause du problème éthique compte tenu de l'illégalité des produits consommés.

Les drogues festives, dont le nombre ne cesse de s'accroître chaque année, restent pourtant un véritable problème de santé ; de nombreuses enquêtes ont mis l'accent sur le milieu festif gay où la circulation de nombreux produits de synthèse demeure inquiétante. Les données scientifiques disponibles sont également basées sur la consommation de la population gay et non la population hétérosexuelle. Dans un milieu marqué par l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, de nouvelles interactions ont vu le jour entre les traitements et les substances consommées à des fins récréatives.

La première partie fera un point général sur l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans le monde et notamment en France. Elle résumera les données récentes sur l'infection en terme d'épidémiologie, de cibles thérapeutiques et de traitements disponibles ou à l'essai.

La deuxième partie, quant à elle, ne traitera que des drogues festives et de l'incidence de celles-ci dans le milieu festif. Les effets recherchés, les dangers pour leurs consommateurs et leurs réglementations y seront décrits.

La dernière partie fera état des interactions existantes entre les traitements pour le VIH et les drogues les plus couramment rencontrées dans le milieu festif.

Enfin pour conclure, sera traité la nécessité d'étudier le phénomène et de l'enseigner aux professionnels de santé en vue de minimiser les dangers encourus par nos patients.

I. GÉNÉRALITÉS SUR LE VIH

Cette première partie va faire le point sur 3 décennies d'infection par le VIH et souligner la mobilisation des professionnels de santé à l'origine d'incroyables avancées thérapeutiques.

A. PRÉSENTATION DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)

Depuis sa découverte en 1981, le VIH ne cesse de préoccuper l'Homme. Le nombre de victimes de l'infection est de plusieurs dizaines de millions en l'espace de 30 années. Grâce à l'efficacité du monde médical, de nombreux traitements permettent maintenant de vivre avec la maladie. Cette partie va résumer les grandes lignes en terme d'histoire de la maladie, d'épidémiologie, de structure du virus et ses conséquences sur l'organisme humain pour terminer sur les moyens mis en œuvre pour lutter contre l'infection.

Afin de présenter le virus faisant le plus de victimes au monde, voici quelques dates représentatives de ce qui s'est passé ces 30 dernières années.

1 Historique de la maladie

Voici, au travers de dates importantes ce qui s'est passé entre l'identification du virus et maintenant.

1981 : C'est cette année que le docteur Michel Gottlieb, de l'hôpital de Los Angeles découvre 5 patients admis pour des raisons voisines. 5 cas de pneumocystose pulmonaire à *Pneumocystis carinii* sont recensés par le Center of Disease Control d'Atlanta du à un déficit immunitaire, chez de jeunes hommes homosexuels. Leurs taux de lymphocytes T CD4+ sont anormalement bas. À la fin de cette année, on reconnaît que la transmission de cette pathologie est d'origine sexuelle, voire sanguine. Les américains décident de lui donner le nom d'Acquired ImmunoDeficiency Syndrom ou AIDS (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée ; SIDA en français).

1982 : On dénombre plus de 250 cas de SIDA.

1983 : Au cours de cette année, l'équipe de Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier isole le virus responsable du VIH. Ils seront les lauréats du prix Nobel en 2008 pour cette découverte(1).

3 000 cas ont été enregistrés.

Développement du premier test Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), procédé utilisé en immunologie afin d'apprécier la présence d'anticorps ou d'antigène dans un échantillon.

1984 : En avril, l'équipe du Pr Gallo découvre que les Lymphadenopathy Associated Virus ou virus LAV et Human T-Lymphotropic Virus ou HTLV-3 sont en fait un seul et même virus que l'on appelle VIH (ou HIV en anglais). L'action de l'antirétroviral zidovudine (ou AZT) est découverte. Elle permet de diminuer la réplication du virus dans l'organisme.

1985 : Le VIH fait de plus en plus parler de lui et est à l'origine de congrès dont la conférence internationale sur le SIDA (première du nom) à Atlanta. C'est cette même année, que le virus VIH-2 est découvert et que l'on voit arriver les premiers tests de dépistage sur le marché.

1986 : Le premier antirétroviral, l'AZT, est désormais disponible pour les patients touchés par l'infection.

1987 : 3^{ème} conférence internationale sur le SIDA à Washington. Création de l'association ACT-UP à New York.

1990 : On estime que le nombre de malades du SIDA dépasse le million.

1991 : Création du ruban rouge, symbole de la lutte contre le SIDA.

1992 : L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à plus de 14 millions, le nombre de personnes touchées par le virus du VIH dans le monde. 1992 est également l'année où l'on observe une recrudescence de la tuberculose au niveau mondial.

1993 : On teste les premiers vaccins sur l'homme.

1994 : Les résultats de l'essai ACTG076, réalisé à la fois en France et aux Etats-Unis est publié et met en évidence l'action préventive de l'AZT sur la transmission de la mère à l'enfant. D'un point de vue thérapie, l'association AZT et 3TC se révèle plus efficace que la prise d'un seul médicament.

1995 : L'infection au VIH devient le premier facteur de risque de contamination par le bacille de Koch (tuberculose).

1996 : Ce sont un peu plus de 2,7 millions d'adultes qui sont nouvellement contaminés et 400 000 enfants selon les chiffres de l'OMS. Il est estimé que 21,8 millions d'adultes seraient infectés dont 12,6 millions d'hommes et 9,2 millions de femmes.

Après la bi- c'est la trithérapie qui fait son apparition. Son efficacité est alors démontrée.

C'est cette même année qu'est créé l'ONUSIDA, un programme commun à l'UNESCO, à l'UNICEF et à l'OMS.

1997 : On dénombre 6 millions de morts depuis le début de l'épidémie et ce sont 16 000 nouvelles infections estimées chaque jour soit 1 toutes les 5 secondes.

1998 : La lipodystrophie est démontrée comme effet secondaire fréquent chez les patients recevant les trithérapies.

2001 : Le nombre de femmes séropositives dépasse celui des hommes et on compte cette année 22 millions de morts dus au virus du SIDA depuis le début des années 1980 et plus de 36 millions de personnes vivent avec le virus, soit environ 8 000 nouvelles infections par jour.

2002 : 42 millions de personnes infectées et quelque 5 millions de nouvelles infections par an. Année importante pour les traitements car, de nouvelles classes d'antirétroviraux sont à l'essai (les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs de fusions)(2).

2003 : L'enfuvirtide (FUZEON®) est mis sur le marché.

On dresse le bilan de 3 millions de morts par an et 14 000 nouvelles infections par jour malgré les avancées en matière de traitement et de prévention.

2006 : De nouveaux traitements sont disponibles, ce qui améliore la prise en charge de beaucoup de patients, ainsi que leurs qualités de vies.

De nouveaux tests diagnostics sont disponibles. On peut désormais connaître le résultat au bout de 3 semaines contrairement aux 3 mois précédents(3).

2010 : Arrivées des trithérapies en 1 comprimé avec l'ATRIPLA®. De nouvelles molécules sortent avec moins d'effets secondaires que les premières et sont aussi mieux tolérées par les patients.

2010-2014 : Depuis, l'accès au traitement s'est amélioré dans le monde mais reste insuffisant puisque près de la moitié des personnes infectées ne sont pas traitées(4).

Pourtant de nouveaux médicaments apparaissent sur la marché tels que l'EVIPLERA® qui est une forme combiné de 3 molécules ou encore le très novateur STRIBILD®, quadrithérapie en 1 comprimé composé d'un nouveau booster non IP ; le cobicistat. D'un point de vue vaccination, beaucoup de scientifiques sont sur le qui-vive. Certains d'entre eux, notamment les chercheurs de l'hôpital de la conception à Marseille, sont en bonne voie de trouver une solution alternative aux différents traitements médicamenteux.

Grâce à de nouveaux diagnostics faciles, anonymes et gratuits, de nombreuses personnes apprennent leur séropositivité. Une mise en place de traitement plus précoce, est alors installée. Mais ces traitements, il ne faut pas l'oublier, ont un prix et la prise en charge des personnes vivant avec l'infection reste un coût important pour la société.

2 Epidémiologie de l'infection

Malgré tous les efforts des organismes de santé, les progrès de la médecine, le virus du SIDA est toujours présent et continue de décimer des millions de vies. Voici ses effets sur la population mondiale et, à un niveau moindre, sur celle de notre pays.

2- 1 Situation mondiale du VIH.

Le nombre de personnes vivant actuellement avec le VIH est estimé aujourd'hui à 34,2 millions (31,8 millions – 35,9 millions), soit 0,8 % de la population mondiale des 15-49 ans. Du fait de l'amélioration de l'accès aux traitements pour quelque huit millions de personnes, la mortalité liée à l'infection a été diminuée et le nombre de personnes infectées par le VIH a augmenté de 17 % depuis 2001.

Malgré ces progrès, le VIH compte déjà plus de 20 millions de décès et fait chaque année 1,7 million de morts (1,6 million -1,9 million) ce qui en fait la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde(5).

Si l'incidence de l'infection par le virus est en diminution, on dénombre plus de 7 000 nouvelles contaminations par jour, soit 2,5 millions par an, dont 95 % dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. 86 % de ces nouvelles contaminations concernent des adultes dont 47 % de femmes.

L'estimation à travers le monde du nombre de personnes vivant avec le VIH est présentée dans la figure 2. Elle est caractérisée par une répartition inégale qui a peu évolué depuis le début de l'infection :

Les régions à « hauts revenus » (Amérique du Nord, Europe Occidentale et Océanie) restent les moins touchées.

Les régions à « revenus faibles ou intermédiaires » (Asie du Sud, Asie du Sud-Est, Amérique Centrale, Amérique du Sud, Afrique Subsaharienne) connaissent une incidence plus importante ; l'Afrique Subsaharienne reste la région la plus touchée avec 23,5 millions de personnes contaminées (soit 1 adulte sur 20) ; l'Asie présente une incidence en augmentation. L'Europe de l'Est, les pays d'Afrique du Nord et le Moyen-Orient présentent une recrudescence de la maladie.

Comparé aux années précédentes, la précision des chiffres a été améliorée grâce à une mobilisation des politiques pour émettre des rapports épidémiologiques annuels. Cet engagement, aussi bien monétaire qu'humain est maintenant présent dans

pratiquement tous les pays, puisque 96% des 193 pays des Nations-Unies participent à une politique active en matière de VIH/SIDA(6).

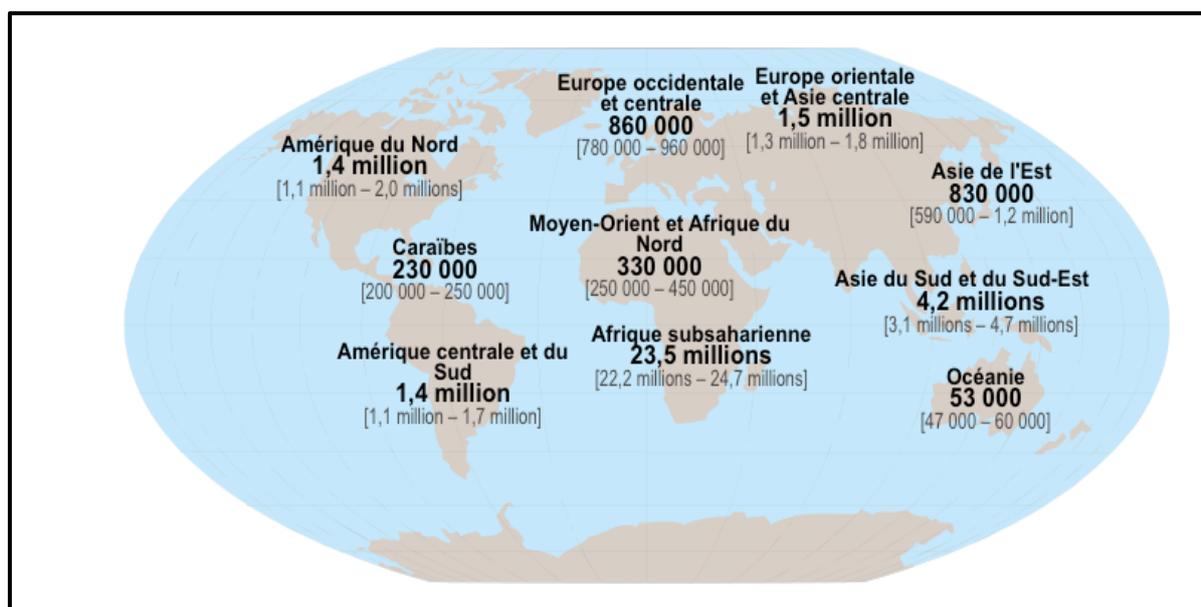
Ces mêmes pays se sont également accordés sur une dizaine d'objectifs à atteindre d'ici 2015 en vue d'essayer d'éradiquer l'épidémie.

Parmi ces objectifs, on peut citer :

- réduire de 50% le taux de transmission du VIH par voie sexuelle,
- réduire de 50% le taux de transmission du VIH parmi les utilisateurs de drogues injectables,
- zéro décès dû au SIDA,
- enrayer les nouvelles infections par le VIH chez les enfants et réduire sensiblement le nombre de décès maternels liés au SIDA,
- assurer un accès au traitement antirétroviral à 15 millions de personnes.

En effet, si 8 millions de personnes ont actuellement accès au traitement, 7 autres seraient éligibles mais n'en bénéficient pas, ce qui ne permet pas de contrôler efficacement l'épidémie. Ce programme vise à améliorer l'accès à la prise en charge non seulement dans les pays dits développés mais aussi dans les régions en voie de développement telle que l'Afrique Subsaharienne qui présente l'incidence la plus élevée.

Figure 1 : Répartition mondiale du nombre de personnes de 15 à 49 ans vivant avec le VIH (d'après le rapport de l'ONUSIDA 2012)(6).



2-2 Situation en France

Chaque année, et ce malgré des moyens de prévention accrus, la France enregistre plus de 6 000 nouvelles contaminations. Un tiers de ces nouvelles contaminations est découvert lors de consultations chez un médecin de ville. En 2011, ce sont plus de 5 millions de sérologies qui ont été effectuées dans le pays.

La majorité des résultats positifs se scindent en 2 parties :

- une population de jeunes nés en France, contaminée par des rapports homosexuels (2 400 nouvelles contaminations soit 40 %).

- une population plus âgée de personnes d'origine subsaharienne, contaminée par des rapports hétérosexuels.

Le nombre d'utilisateurs de drogues injectables (UDI) ne représente en France que 1 % des nouvelles contaminations.

La transmission materno-fœtale est négligeable (on parle d'un risque inférieur à 1 %)(7).

Pour la catégorie des Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes (HSH), grâce à l'étude Prévagay (8) réalisée au sein d'établissements de convivialité gays parisiens, on a démontré que dans cette population l'incidence est 200 fois plus importante que chez un échantillon de personnes hétérosexuelles.

Le nombre de nouvelles contaminations parmi les hétérosexuels est de 3 500 soit 58 % de l'ensemble des nouvelles séropositivités. Parmi ces personnes, 2 400 sont d'origine étrangère et pour presque 60 % d'entre elles ce sont des femmes. Sur les 1 100 restants (32 %) nés en France, on distingue une majorité d'hommes.

La transmission materno-fœtale est quasi-inexistante en France. Au cours de l'année 2011, ce sont encore 800 diagnostics tardifs qui ont été effectués chez des personnes qui ignoraient leur séroposivité (13 % des nouvelles contaminations) et ce malgré toutes les campagnes de prévention présentes en France. On estime aujourd'hui à 30 000 personnes, le nombre d'individus vivant avec le virus du VIH et qui l'ignorent(9).

3 Structure du virus de l'Immunodéficience humaine.

Le VIH est un petit virus sphérique appartenant à la famille des rétrovirus et à la sous-famille des lentivirus (virus à évolution lente). Il se subdivise en 3 parties :

- l'enveloppe
- la matrice
- la capside.

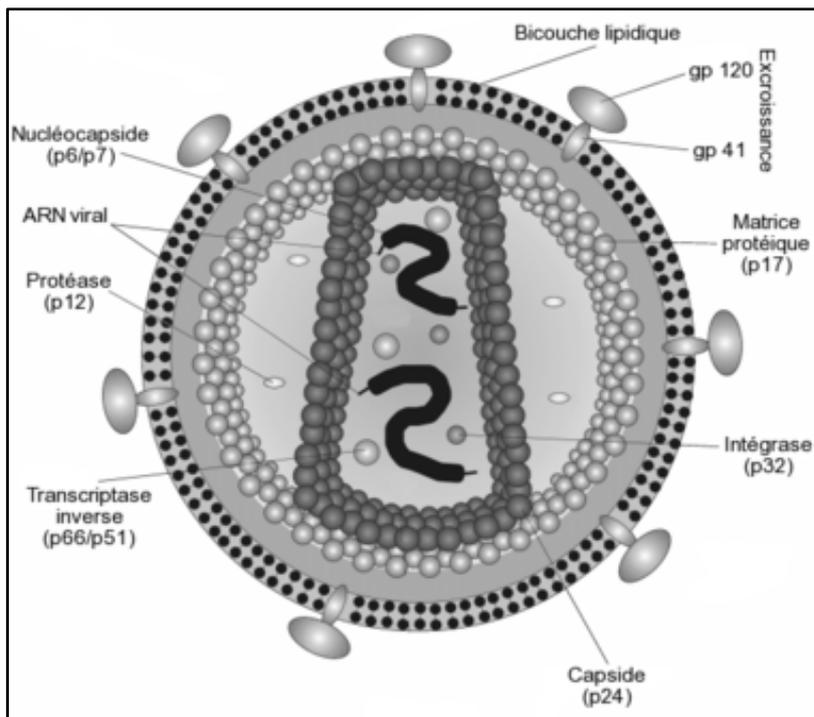
L'enveloppe virale est une double couche lipidique composée de particules de membrane de la cellule infectée obtenue lors du phénomène de bourgeonnement. Elle est constituée de 2 sortes de glycoprotéines : gp120 et gp41. La molécule gp41 est transmembranaire et sera à l'origine de la fusion avec la cellule à infecter, alors que la gp120 est plus périphérique et interagit avec le récepteur T CD4 présent sur les macrophages et les monocytes ainsi que sur les lymphocytes T4.

A l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique, composée de protéines p17, puis une capside composée de protéines p24, que l'on retrouve dans le sérum. Les dépistages détectent ce dernier type de protéine ainsi que les protéines gp120 et gp41.

Le plus intéressant se trouve dans cette capside car c'est là que se trouve le matériel génétique. Il se traduit par un simple brin d'Acide RiboNucléique (ARN) en 2 exemplaires, ainsi que 3 enzymes : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. On y trouve également le génome viral composé des différents types de gènes : le gène de la capside *gag*, le gène qui va engendrer les 3 enzymes *pol*, et le gène à l'origine des protéines d'enveloppe ainsi que des gènes de régulation *env*.

Lorsqu'un nouveau virus est transmis chez un nouvel hôte, il va subir un nombre important de modifications et va engendrer des mutations et des recombinaisons génétiques à l'origine de virus mutants, pouvant induire un échappement du virus aux défenses immunitaires et/ou aux médicaments.

Figure 2 : Schéma du virus de l'immunodéficience humaine.(10)



4 Modes de répllication du virus dans l'organisme.

Le virus de l'immunodéficience est un virus fragile, il nécessite donc une cellule pour pouvoir se répliquer. Les cellules infectables sont celles possédant une protéine-récepteur CD4.

Les cellules concernées :

- les macrophages et les monocytes (5 à 7 % des cellules infectées),
- les cellules de Langerhans,
- les cellules microgliales,
- les cellules dendritiques,
- les lymphocytes T4 (plus de 90 % des cellules infectées).

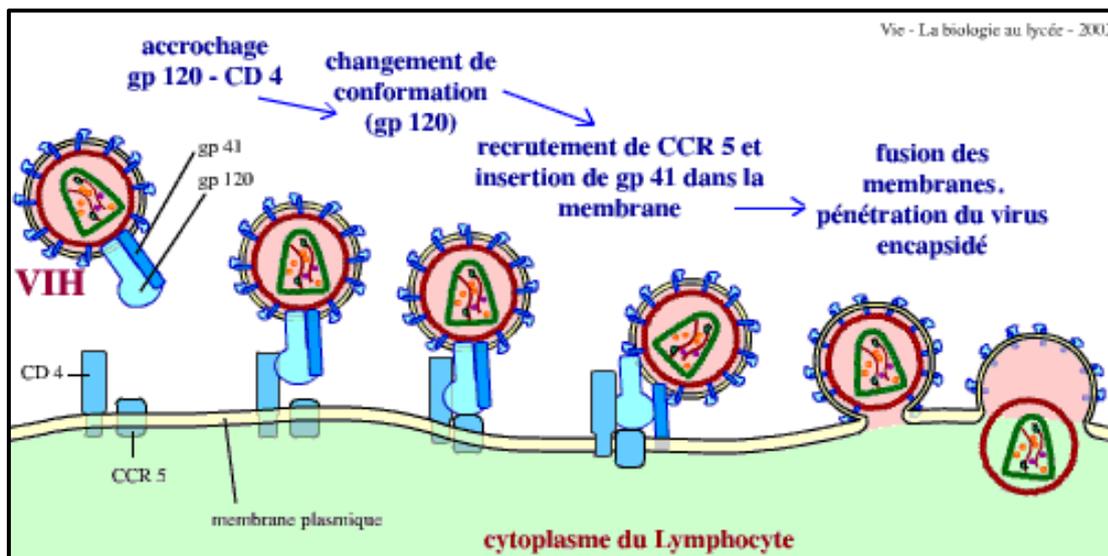
La protéine gp120 va être la première à jouer un rôle et va permettre la reconnaissance et la fixation de la particule virale avec le récepteur de plus haute affinité c'est-à-dire le récepteur CD4 de la cellule à infecter. L'interaction « ligand-récepteur » va entraîner une modification structurale de la protéine gp120 provoquant la libération du corécepteur CCR5 (cellules dendritiques, monocytes,

lymphocytes T4) ou CXCR4 (lymphocytes T4, lymphocytes B, monocytes) préalablement retenu au niveau intracellulaire.

L'importance de ces corécepteurs dans le phénomène de réplication virale du VIH a été mise en évidence en 1997 (11). On sait dorénavant que le récepteur CD4 seul est insuffisant pour la pénétration du virus dans la cellule et qu'il nécessite un corécepteur.

Lors du changement de conformation de la protéine gp120, le récepteur transmembranaire va, par le biais d'une protéine G, faire ressortir le corécepteur et permettre donc à l'insertion de la protéine gp41 et ainsi la fusion des membranes (figure 3).

Figure 3 : Phase de pénétration du virus dans la cellule (12).



Une fois la fusion des membranes effectuée, a lieu la deuxième étape correspondant à la pénétration du virus dans la cellule infectée. C'est une fois le contenu de l'enveloppe libéré qu'a lieu la décapsidation où le virus se sépare de sa matrice et de sa capsid. L'ARN double brin ainsi que les enzymes sont alors libérés dans le cytoplasme de la cellule.

Dans le cytoplasme, chaque brin d'ARN viral va être transcrit en Acide DésoxyriboNucléique (ADN) complémentaire dit ADNc simple brin puis double brin grâce au premier enzyme : **la reverse transcriptase** (ADN polymérase ARN dépendante).

Cet ADNc qu'on appelle aussi provirus va alors migrer vers le noyau cellulaire pour y être intégré au moyen d'un deuxième enzyme : **l'intégrase**. Cette phase d'intégration se fait parfaitement au hasard dans le génome cellulaire.

Le virus va désormais utiliser la machinerie cellulaire afin de se répliquer. Alors a lieu la phase de transcription. Elle va donner naissance, en premier, à de nouveaux brins d'ARN viral doublement épissés qui vont coder pour les gènes régulateurs (*tat*, *nef*, *rev*) puis dans un deuxième temps à des ARNm plus longs codants pour les protéines *gag*, *pol* et *env*. Ces éléments, ARNv et protéines virales, vont être assemblés dans le cytoplasme de la cellule infectée et vont migrer vers l'extérieur de la cellule et s'assembler, donnant de nouveaux virus dans le cytoplasme. La dernière phase est le bourgeonnement grâce au dernier enzyme viral : **la protéase**.

On obtient alors une nouvelle particule complète, qui va pouvoir aller infecter de nouvelles cellules dans l'organisme.

5 Modes de transmission du VIH

Grâce au travail de nombreuses équipes de chercheurs, nous sommes maintenant capable d'établir les différents modes de transmission du VIH.

Il peut se transmettre :

- par voie sexuelle,
- par voie sanguine (Accidents d'Exposition au Sang ou AES et toxicomanes utilisateurs de drogues injectables),
- par voie materno-foetale.

La transmission sexuelle se divise en deux catégories :

Transmission lors de rapports hétérosexuels : Le risque dépend du partenaire source (CD4 faible, charge virale élevée ou lors de la primo-infection).

Le risque est également augmenté lors d'infections et/ou lésions génitales, si le rapport a lieu pendant les règles (où le volume de sang est important), si saignement au cours du rapport ou lors d'un premier rapport sexuel par viol. C'est le mode de contamination prédominant dans les régions tropicales, surtout en Afrique subsaharienne due aux violences sur les jeunes femmes. Les mœurs sont parfois à l'origine de l'effervescence du fléau dans ces régions, comme la polygamie qui est l'un des facteurs connu comme responsable de la propagation de l'épidémie.

Transmission lors de rapports homosexuels (HSH, ou MSM en anglais) : Le risque, comme lors d'un rapport hétérosexuel, dépend de l'infectiosité du ou des partenaires. Ce mode de contamination est à l'origine de nombreuses nouvelles infections dans les pays développés. Le nord de l'Afrique connaît également une population bi- ou homosexuelle importante, responsable d'une propagation de l'épidémie.

Pour ce qui est du risque de transmission, on estime :

- rapport anal réceptif : entre 0,5 % et 3,2 %
- rapport vaginal réceptif : entre 0,05 % et 0,15 %
- rapport oro-génital : infime mais de plus en plus fréquent (13).

Transmission par voie sanguine : En tenant compte de tous les contrôles effectués à présent, le risque de transmission lors de transfusion est devenu virtuel. En effet, tous les donneurs à risque (multipares, homosexuels, bisexuels, toxicomanes) sont exclus. D'un autre côté, la transmission chez les UDI est 22 fois plus importante que chez quelqu'un qui ne se drogue pas. C'est devenu, depuis maintenant plusieurs années, un vecteur bien connu de l'infection lors du partage de seringues souillées. On en parle beaucoup en ce moment, avec la pratique sexuelle associée à l'injection de drogues psychoactives (SLAM) où le partage d'aiguilles est responsable de nouvelles contaminations aussi bien par le VIH que par le VHC.

Dans les pays à revenus faibles, les drogues potentialisent la vulnérabilité des jeunes femmes face aux violences de leurs partenaires ainsi que les prises de risques lors de rapports sexuels.

Transmission materno-fœtale : En Afrique subsaharienne, les jeunes femmes ayant subis des viols ou des violences d'autres types, sont très souvent des femmes en âge de procréer. Les conséquences sur les grossesses peuvent être dramatiques avec la transmission au fœtus. En effet, 90 % des nouvelles contaminations infantiles dans le monde touchent les pays d'Afrique où l'accès au traitement est le plus délicat, avec 330 000(14) cas déclarés. Ce nombre a pourtant bien diminué car, en 2003, on en dénombrait plus de 560 000. Ceci est en partie dû au dépistage accru des femmes en âge de procréer (entre 2005 et 2010 le nombre de diagnostics est passé de 14 à 61 %) et à l'accès au traitement préventif dans beaucoup de pays. L'ONUSIDA souhaite stopper d'ici 2015 la quasi-totalité de ce mode de transmission.

Synthèse : Modes de transmission.

-Sexuelle : la plus répandue, différenciée entre la transmission hétérosexuelle, prédominante dans les régions tropicales, et la transmission homosexuelle majoritaire en Europe, en Amérique du Nord et au Nord de l'Afrique,

- Sanguine : le résultat uniquement des usagers de drogues injectables ou des accidents d'exposition au sang. Transmission lors de transfusion devenue virtuelle,

- Materno-fœtale : 3^{ème} type de transmission observée en Afrique de manière quasi-exclusive.

6 Physiopathologie de l'infection

Outre les conséquences démographiques et socio-économiques sans précédent, l'infection par le VIH dresse un tableau clinique très lourd. Il sera détaillé à tous les stades de la maladie.

6-1 Clinique de la primo-infection

La primo infection se traduit par une multiplication intense du virus dans l'organisme donnant peu à peu une adénite par accumulation de ces cellules infectées au niveau du tissu lymphoïde ganglionnaire. Il n'y a pas nécessairement de signes cliniques à ce stade, mais les sujets sont très contagieux (15).

La réplication lors de cette primo infection peut donner des millions de copies par millilitre de sang et s'accompagne par une chute brutale du taux de lymphocytes CD4. L'infection, à ce stade, est dite « dynamique » car la réplication virale est constante et la production de particules virales se fait en continue (16).

Elle finit par se stabiliser au bout de quelques semaines et c'est alors que l'on peut observer, chez beaucoup de sujets, un syndrome grippal (fièvre, maux de tête, pharyngites, malaises) lié à la réponse du système immunitaire de la personne infectée. Il est donc important de reconnaître ce syndrome et de le corréliser avec l'infection par le VIH.

6-2 Les différents stades de la maladie

Au cours de la vie du virus dans l'organisme, on peut observer différentes phases expliquant les différents stades de la maladie.

En effet, après la primo infection, la multiplication du virus dans le sang va diminuer en intensité, et ce, grâce à l'importante réponse du système immunitaire de l'hôte. Les provirus vont persister dans les Lymphocytes CD4 mémoires et lors de la division de ces derniers, de nouvelles cellules infectées vont être produites. On observe une phase de latence virale. Le VIH est toujours actif et provoque la lyse des cellules productrices de virus par apoptose.

D'un autre côté, l'organisme va engendrer une grande quantité de CD4 pour lutter contre le virus jusqu'à épuisement des organes producteurs : c'est la phase de lymphopénie progressive. De plus, les cellules immunitaires vont voir leurs réponses spécifiques anti-VIH altérées voir disparaître : c'est à ce moment-là que l'on parle d'**immunodéficience**. Suite à la baisse de l'immunité, la personne infectée va être sujette aux infections dites « opportunistes », mais ce stade de la maladie est asymptomatique, d'un point de vue propre au virus.

L'OMS a résumé les symptômes de la maladie et a établie une classification des stades cliniques (17) :

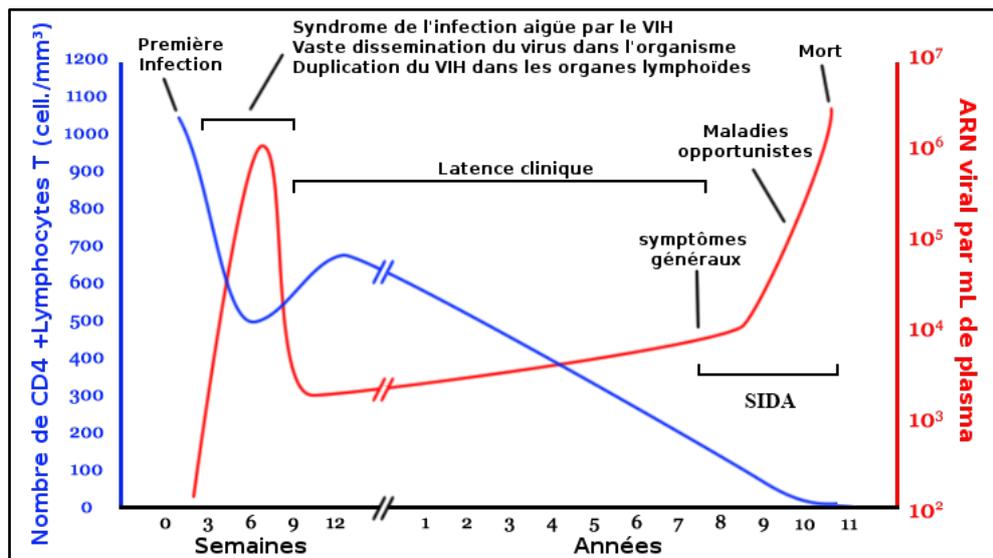
- Stade clinique 1 : Patient asymptomatique, adénopathies généralisées, syndrome grippal. C'est le stade de la primo infection.

- Stade clinique 2 : Il correspond à une perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel de la personne infectée avec quelques manifestations cutanéomuqueuses mineures telles que la dermite séborrhéique ou des ulcérations buccales, des Zonas ainsi que des infections des voies aériennes supérieures récidivantes.

- Stade clinique 3 : Il correspond également à une perte de poids de 10 %, de diarrhées chroniques inexplicables de plus d'un mois, d'une fièvre prolongée, de candidoses buccales, de leucoplasie chevelue buccale, d'infections bactériennes sévères.

- Stade clinique 4 : C'est le **stade SIDA**. Il se résume par des affections graves, infectieuses ou tumorales, chez des patients ayant subi une baisse très importante de leur immunité (pneumocystose, toxoplasmose cérébrale, syndrome de Kaposi, lymphomes, ou encore des mycobactérioses atypiques).

Figure 4 : Variations du nombre de copies et du taux de Lymphocytes CD4+ tout au long de l'infection par le VIH chez un patient non traité (18).



La figure 4 explique les différents stades cliniques avec l'apparition de pathologies opportunistes et montre, avec la figure 5, la corrélation entre les stades de la maladie et le taux de CD4+ par millilitre de sang.

Tableau I: Relation entre le taux de CD4+ et les maladies associées à l'infection VIH (19).

Toute valeur	Taux de CD4 (cellules/ml)			
	< 500	< 200	< 100	< 50
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome • Syphilis • Tuberculose • Réactivation de <i>Herpes simplex</i>, <i>Varicella zoster</i>, <i>Papilloma virus</i> • Dermatite séborrhéique 	<ul style="list-style-type: none"> • Candidose orale • Leucoplasie orale • Sarcome de Kaposi 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> • Démence liée au VIH • Toxoplasmose cérébrale • Œsophagite à <i>Candida</i> • Folliculite éosinophilique 	<ul style="list-style-type: none"> • Méningite à cryptocoques • Diarrhée chronique, cholangite à protozoaires (<i>Cryptosporidium</i>, <i>Microsporidium</i>, <i>Isospora belli</i>) • Histoplasmoses • Leucoencéphalopathie multifocale progressive 	<ul style="list-style-type: none"> • Infection disséminée par <i>Mycobacterium avium complex</i> • Infections à cytomégalovirus (rétinite, colite, myélite) • Lymphome primaire du SNC

B. THÉRAPEUTIQUE ANTIRÉTROVIRALE

Devant l'ampleur du phénomène, la recherche clinique a été en mesure de fournir, tout au long de ces années, des solutions thérapeutiques de plus en plus élaborées. Cette partie va détailler les différentes classes médicamenteuses ainsi que les solutions de demain.

1 Cibles et présentation de la thérapeutique antirétrovirale

Depuis l'avènement du premier traitement antirétroviral en 1986 avec l'AZT, les laboratoires pharmaceutiques ont été capables de mettre en évidence de nouvelles molécules et ainsi produire un véritable arsenal thérapeutique.

Les molécules antirétrovirales actuellement disponibles se classent par site d'action. On peut distinguer 6 familles d'Antirétroviraux :

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

Zidovudine (AZT) RETROVIR®

Lamivudine, (3TC) EPIVIR®

Emtricitabine (FTC) EMTRIVA®

Didanosine (ddI) VIDEX®

Stavudine (d4T) ZERIT®

Abacavir (ABC) ZIAGEN®

Ténofovir Fumarate Disoproxil (TFD) VIREAD®

Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Éfavirenz (EFV) SUSTIVA®

Névirapine (NVP) VIRAMUNE®

Etravirine (ETR) INTELENCE®

Delavirdine (DLV) RESCRIPTOR® (Pas d'AMM en France en 2014)

Rilpivirine (TMC-278) EDURANT®

Inhibiteurs de la protéase

Amprénavir (APV) AGENERASE®

Tipranavir (TPV) APTIVUS®

Indinavir (IDV) CRIXIVAN®

Saquinavir (SQV) INVIRASE®

Fosamprenavir (FPV) TELZIR®

Ritonavir (RTV) NORVIR®

Darunavir (DRV) PREZISTA®

Atazanavir (ATZ) REYATAZ®

Nelfinavir (NFV) VIRACEPT®

Lopinavir Toujours en association avec le Ritonavir (LPV/r) KALETRA®.

Inhibiteurs de l'intégrase

Raltégravir (RGV) ISENTRESS®

Elvitégravir (EVG/r) utilisé en association dans le STRIBILD®

Dolutégravir (DTG).

Inhibiteurs de fusion et d'entrée

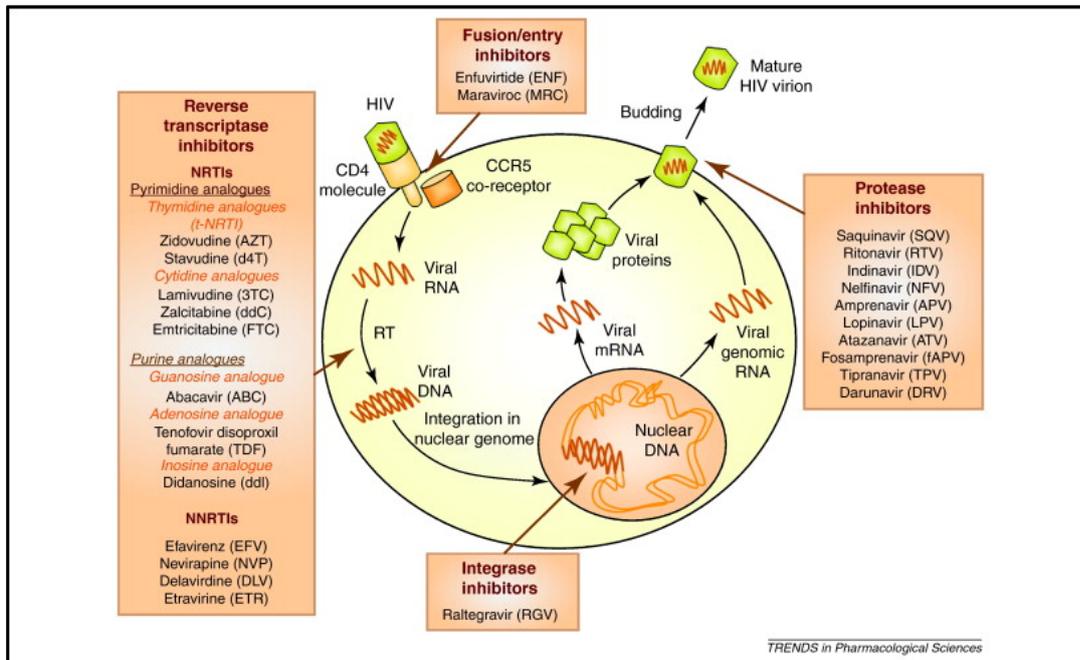
Inhibiteurs de fusion

Enfuvirtide (ENF) FUZEON®

Inhibiteurs d'entrée

Maraviroc CELSENTRI®

Figure 5 : Différents sites d'action des traitements antirétroviraux (20):



2 Traitements antirétroviraux disponibles

2-1 Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse ou INTI :

Les INTI représentent la première famille d'Antirétroviraux mise sur le marché pour traiter les patients atteints par le VIH. Ce sont des prodrogues qui nécessitent une triphosphorylation intracellulaire afin d'être actifs. Ils sont structurellement analogues aux bases nucléosidiques de l'ADN (figure 6) et vont donc entrer en compétition avec les substrats naturels de l'enzyme (21). Ils vont pouvoir être incorporés dans la chaîne d'ADN proviral. Étant donné qu'il manque dans leur structure un 3'OH, aucun autre nucléotide ne va pouvoir s'accrocher, ce qui va stopper l'élongation et donc interrompre le cycle de réplication du virus (figure 7).

On peut ajouter à cette famille le ténofovir qui est un inhibiteur nucléotidique et qui, par conséquent, ne nécessite qu'une diphosphorylation pour être actif. Il va ensuite agir de la même façon qu'un INTI classique en bloquant l'activité de la transcriptase inverse.

Figure 6 : Structure chimique des INTI (22) :

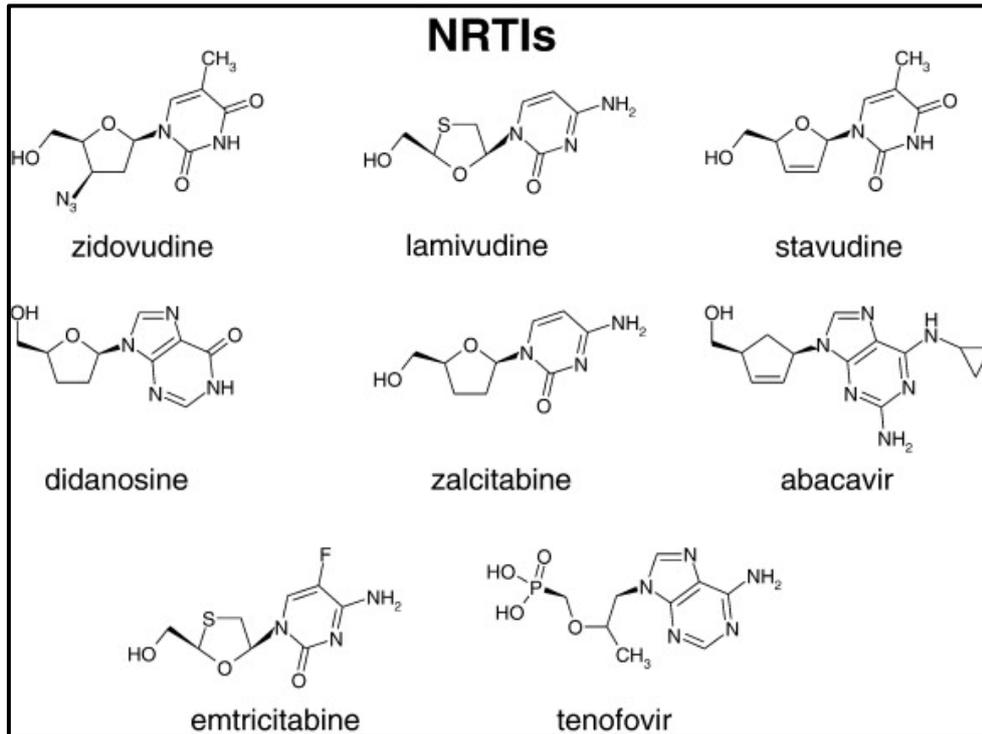
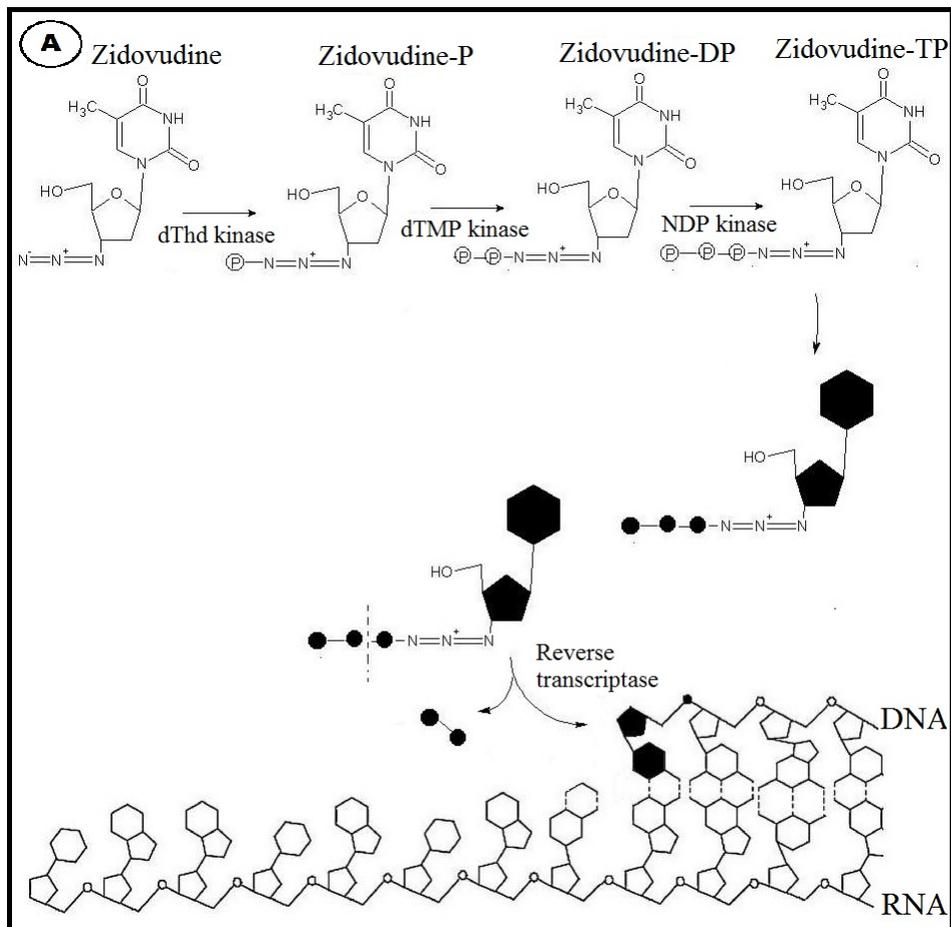


Figure 7 : Incorporation d'un INTI dans la séquence d'ADN viral (23).



2-2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou INNTI :

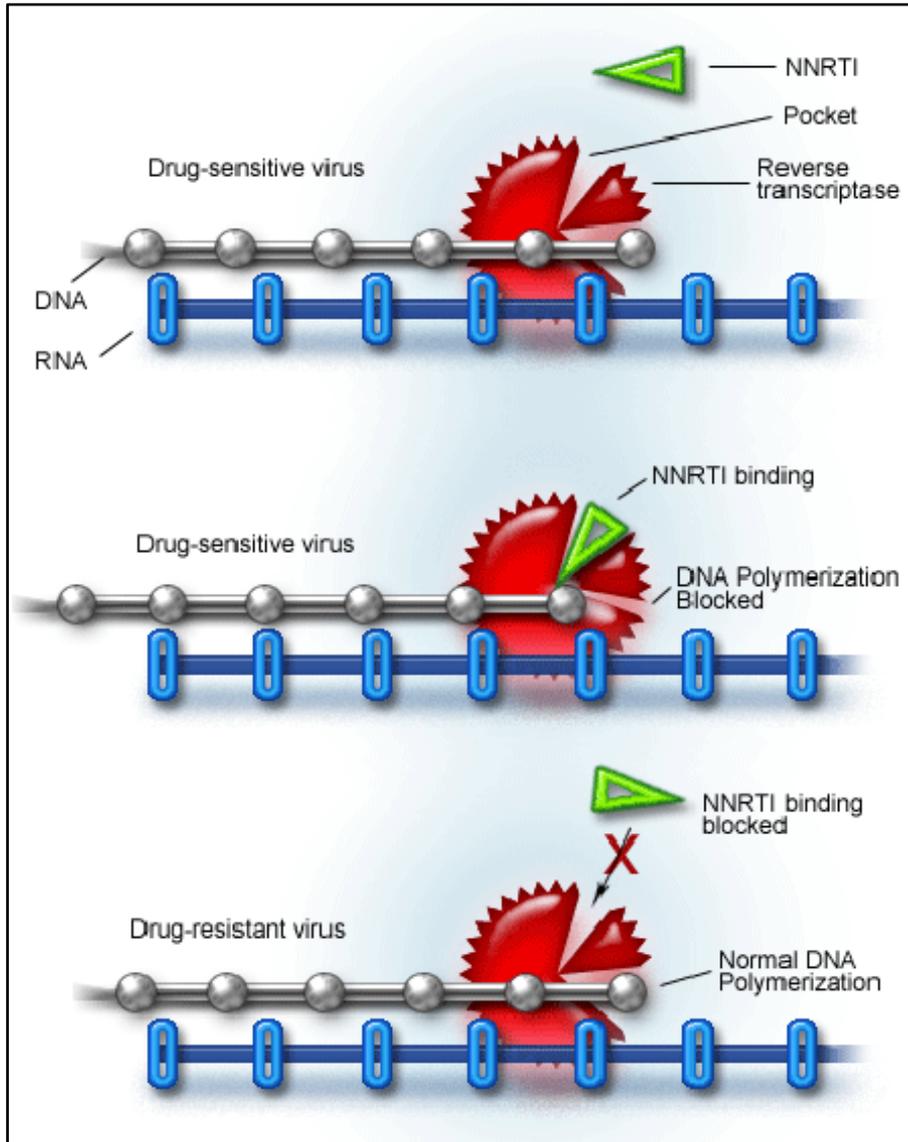
Cette deuxième classe d'antirétroviraux a été introduite en 1996 avec la mise en évidence de l'activité de la NVP comme étant potentiellement inhibitrice de la réplication du virus du VIH.

La transcriptase inverse est un hétérodimère composé de 2 sous-unités respectives p66 et p51. Cette nouvelle classe de molécule va se lier à la sous-unité p66 au niveau du site allostérique hydrophobe, non actif, sans phosphorylation au préalable. On parle de liaison non compétitive car elles ne vont pas concourir avec les substrats de l'enzyme mais induire, par leur liaison avec la protéine, une modification structurelle, la rendant inactive.

Il existe deux générations de médicaments au sein de cette famille. La première, composée de la NVP et de l'EFZ connaissait un nombre important de résistances lors de la fixation à la transcriptase inverse causées par des mutations au niveau du site allostérique (figure 8). La deuxième est apparue en 2008, avec la première molécule : l'etravirine. En effet, celle-ci n'avait pas le même problème de liaison à l'enzyme et ce malgré les mutations qui pouvaient avoir lieu.

Ces INNTI ont en commun la particularité d'avoir une demi-vie supérieure à 30 heures et d'être métabolisés par le cytochrome P450, ce qui engendre des interactions pharmacologiques (qui seront détaillées par la suite), ainsi que des risques de résistance. Ce sont des molécules à propriété inductrice enzymatique.

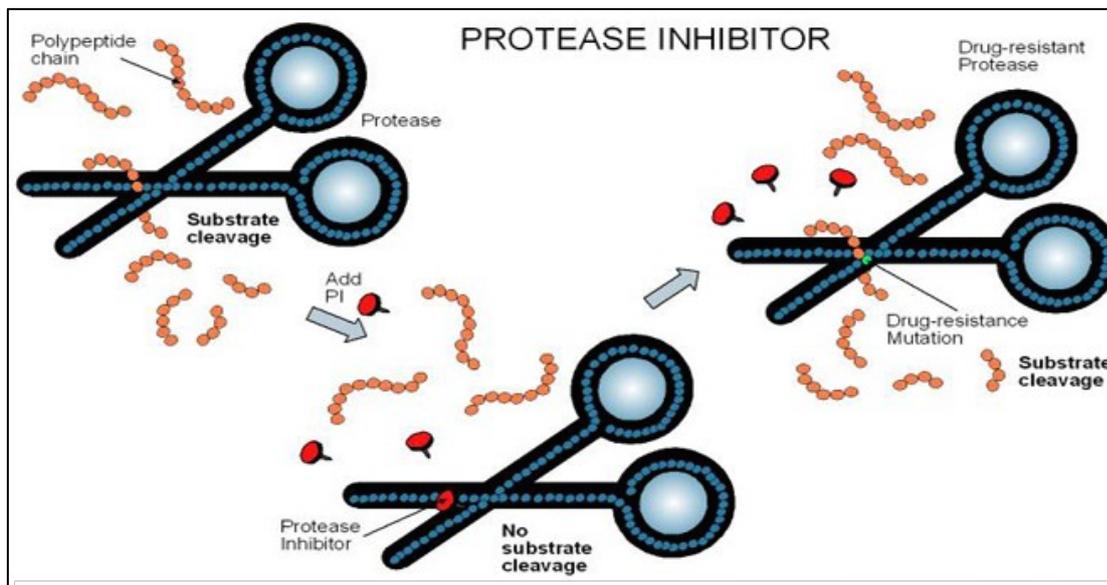
Figure 8 : Mécanisme d'action des INNTI et résistance (24).



La figure 8 montre comment les INNTI agissent différemment de la première classe d'ARV en se fixant directement sur l'enzyme au lieu d'agir en tant que substrat.

2-3 Les inhibiteurs de la protéase :

Figure 9 : Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase virale (25).



Les inhibiteurs de la protéase ont été introduit en 1995 et sont depuis des acteurs-clé de la thérapie antirétrovirale(26).

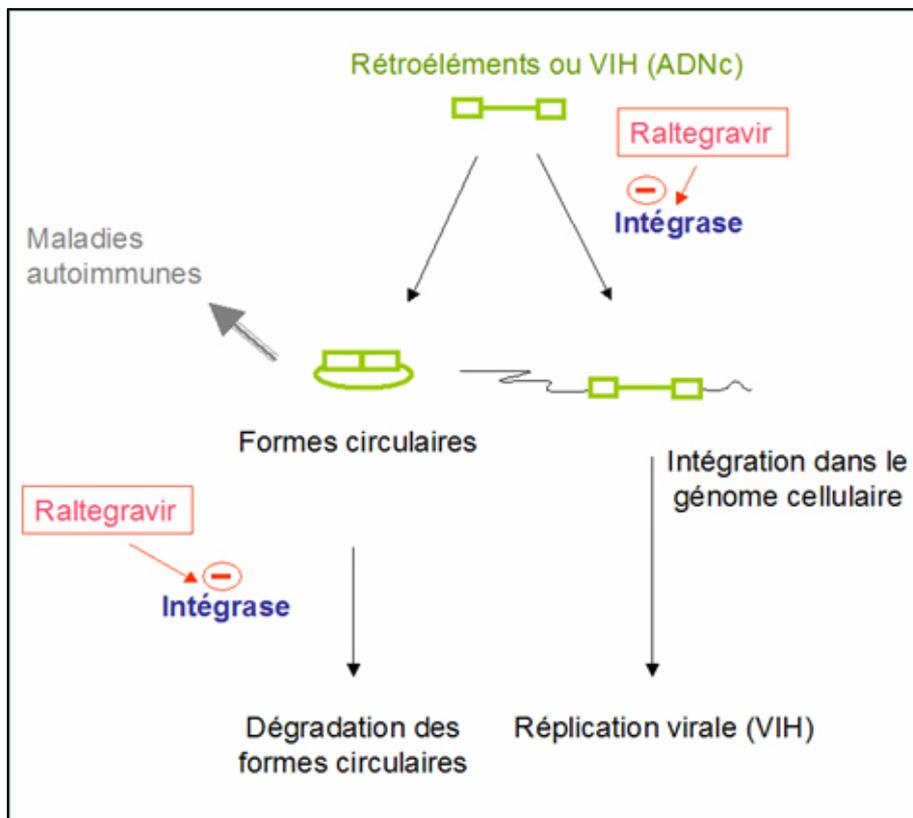
La protéase virale est un enzyme composé de 99 acides aminés et joue un rôle important dans la multiplication intracellulaire du virus. Elle va en effet cliver individuellement les gènes codant pour les protéines d'enveloppe (gp41 et gp120), pour les enzymes viraux et celui pour les protéines de capsid. En bloquant cet enzyme, ils vont empêcher la production de nouvelles particules virales.

Au sein de cette famille, 10 molécules sont actuellement commercialisées dans le monde. Elles ont en commun un fort potentiel inhibiteur enzymatique des cytochromes à l'origine de nombreuses interactions.

D'un point de vue pharmacocinétique, leur demi vie est inférieure aux classes d'ARV précédentes, c'est la raison pour laquelle elles sont, la plupart du temps, utilisées avec un *booster* : le RTV. Elles sont soit métabolisées par les entérocytes et éliminées par transport d'efflux ce qui diminue très nettement leur biodisponibilité, ou soit métabolisées par le foie par l'intermédiaire des cytochromes, pour lesquels elles ont une forte affinité.

2-4 Les inhibiteurs de l'intégrase:

Figure 10 : Mécanisme d'action du raltégravir sur le VIH (27).



L'intégrase est un enzyme décrit pour la première fois en 1994. Cette découverte a donné naissance à une nouvelle classe d'ARV. Le premier médicament de cette famille qui a vu le jour fut, en 2007, le raltégravir (ISENTRESS®)(21).

L'intégrase, comme son nom l'indique, est l'enzyme viral responsable de l'intégration de l'ARNv, une fois dupliqué en 2 brins d'ADN, dans le génome cellulaire de la cellule infectée.

Les molécules de cette classe ont la capacité de se lier à l'ion métallique Mg^{2+} présent au niveau du site actif de l'enzyme permettant son inhibition(28).

2-5 Les Inhibiteurs d'entrée :

Ils sont de 2 types :

- les Inhibiteurs de fusion
- les antagonistes de récepteurs aux chimiokines.

a) Les inhibiteurs de fusion ont été la première classe d'ARV à viser le cycle de réplication viral extracellulaire. Ils ont permis une nouvelle alternative de thérapie pour les patients traités pour le VIH.

L'enfuvirtide, qui est actuellement la seule molécule de la classe commercialisée, agit au niveau extracellulaire en bloquant l'étape de fusion du virus avec la membrane cellulaire en se fixant au niveau de la région HR1 de la glycoprotéine gp41. Ce blocage va empêcher la modification structurelle de la gp41 nécessaire au phénomène de fusion et donc la pénétration du virus dans la cellule cible.

b) La classe des antagonistes des récepteurs aux chimiokines a vu le jour au cours de l'été 2007. La molécule commercialisée, le maraviroc, est une petite molécule qui va sélectivement et réversiblement se lier au corécepteur CCR5. Il va, de ce fait, inhiber la fusion avec la cellule membranaire et donc empêcher la pénétration du virus dans la cellule.

Grâce à la diversité de molécules disponibles, les prescripteurs peuvent maintenant choisir le traitement le plus adapté à chaque type de patients (naïf ou non, échec thérapeutique ou non). Il en était autrement en 1986 lorsqu'une seule thérapie était possible

3 Initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient naïf

La première question qui peut se poser, une fois que le diagnostic s'est avéré positif, est : quel est le meilleur moment pour débiter un traitement antirétroviral ?

Malgré les avancées de la médecine actuelle, en matière de VIH, nous ne sommes toujours pas en mesure d'éliminer totalement le virus d'un organisme. Implicitement, lorsque l'on décide de se traiter contre cette infection, on fait le choix de suivre le traitement indéfiniment (29)(30).

Selon les différents cas de figure, il conviendra ou non de débiter un traitement chez un patient. Une des nouvelles recommandations extraites du nouveau rapport des experts en matière de VIH (rapport Morlat sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH) est l'instauration d'une thérapie antirétrovirale chez une personne asymptomatique de façon plus précoce afin de diminuer la morbidité due au VIH et de limiter la transmission du virus. C'est le cas du couple sérodiscordant où la mise en place d'un traitement chez le patient séropositif permettrait une protection à hauteur de 92 % vis à vis du partenaire séronégatif.

L'initiation du traitement se fait toujours en mesurant les bénéfices et les risques liés à la prise de médicaments. Si le rapport bénéfice/risque est favorable, on débiter un traitement antirétroviral.

Depuis cette année, un patient vivant avec le VIH, et ce quelque soit son taux de CD4, pourra se voir instaurer un traitement pour le VIH.

Les différentes situations sont les suivantes :

- CD4 < 350/mm³ : AI
- CD4 compris entre 350 et 500/mm³ : AII
- CD4 > 500/mm³ : BIII
- Primo-infection : BII

Les enjeux de l'initialisation du traitement permettront au patient de bénéficier d'une **diminution de son tableau clinique** et d'une **baisse de la transmission du virus**.

Pour une personne diagnostiquée lors de sa primo-infection (BII), un traitement sera instauré immédiatement qu'elle soit symptomatique ou non.

Dans le cas d'une personne ayant une charge virale plasmatique faible, soit inférieure à 1 000 copies/mL (à confirmer qu'elle est réellement faible et non masquée par la prise cachée d'ARV) se verra initier un traitement plus précocement qu'auparavant (30).

Pour les personnes ayant été dépistées lors de consultations présentant une infection opportuniste, il existe différents cas de figure :

- Complication(s) liée(s) au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathies) → Initiation immédiate aux ARV (AII/BII).

- Toxoplasmose, CMV, Herpes, Zona, Pneumocystose → on traite l'Infection Opportuniste (IO) en premier puis on met en place un traitement ARV 2 semaines après.

- Tuberculose sans localisation méningée : on débutera les ARV qu'après avoir traité le patient pour la tuberculose (2 à 4 semaines après) compte tenu du risque d'interactions entre les traitements.

- Tuberculose méningée et cryptococcose neuro-méningée : on ne débutera le traitement que 4 semaines après, si bonne évolution clinique et négativité des cultures de *Cryptococcus*.

Tableau II: Recommandations pour l'instauration d'un traitement. (30)

Situations	Recommandations thérapeutiques
Primo-infection symptomatique	Prise en charge thérapeutique immédiate
Primo-infection asymptomatique	Surveillance prolongée du taux de CD4 et de la CV plasmatique avant instauration du traitement
CV faible avérée (<1000 copies/mL)	Prise en charge thérapeutique immédiate
Immunodépression sévère sans infection opportuniste identifiée	Prise en charge thérapeutique immédiate + traitement prophylactique
Infection opportuniste identifiée	Prise en charge thérapeutique immédiate + traitement curatif contre l'agent causal
Personnes atteintes de cancers	Prise en charge thérapeutique immédiate avec prise en compte des interactions médicamenteuses.

« Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être fait par un médecin hospitalier bien formé et expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH »(26).

Cette phrase extraite du rapport du professeur Yéni, qui était le rapport de référence en France sur le VIH, indique bien que la première prise en charge et donc la première thérapeutique instaurée chez le patient est très importante pour atteindre les 2 objectifs principaux que sont :

- **Obtenir une charge virale plasmatique indétectable en 6 mois.**
- **Restaurer et maintenir un taux de CD4+ optimal.**

Bien que l'efficacité immuno-virologique soit l'objectif clé du traitement, il faudra, pour initier un patient à un traitement, rechercher également 3 points essentiels :

- la meilleure tolérance possible d'un point de vue clinique et biologique, à court, à moyen ainsi qu'à long terme,
- l'amélioration ou tout du moins la préservation de la qualité de vie,
- la diminution du risque de transmission du VIH (30).

On parle de charge virale indétectable lorsque celle-ci est inférieure à **50 copies d'ARNv par millilitre de sang**. Cet objectif doit être obtenu à 6 mois de traitement. Durant ces 6 mois, seront réalisées des mesures de la CV à M1, M3 et M6 où les CV devront être diminuées respectivement de 2log copies/mL, à 400 copies/mL et à 50 copies/mL.

Il arrive parfois que ce but ne soit pas atteint. Cela arrive quand le taux de CD4+ initial est très faible ou si la charge virale de départ est trop importante (5 log copies/mL ou 100 000 copies), auquel cas il faudra surveiller pendant 4 à 6 mois supplémentaires.

La non-atteinte des objectifs peut être due également à une mauvaise observance du traitement, un sous-dosage médicamenteux, une interaction avec la nourriture, à la prise concomitante d'autres traitements ou à la consommation de drogues. Il sera nécessaire de corriger la cause le plus vite possible. (Ces points seront traités dans la partie III)

Pour instaurer un traitement chez un patient naïf, il convient de traiter au cas par cas, afin d'obtenir une observance optimale. Pour cela, différents facteurs seront considérés :

- **la meilleure tolérance au traitement,**
- **la prise en compte du mode de vie du patient** (peut comprendre le fait que le patient consomme des drogues festives),
- **les interactions médicamenteuses pouvant exister avec d'autres traitements,**
- **les comorbidités cardiovasculaire, rénale, hépatique, conduites addictives ou les troubles psychiatriques.**

Il faudra réaliser un génotypage de résistance, si celui-ci n'a pas déjà été effectué lors du dépistage, afin de déterminer le sous-type de VIH-1 et surtout d'éviter une possible résistance à l'un des médicaments. On recherchera l'allèle HLA-B 5701 afin d'éviter les réactions d'hypersensibilité à l'ABC.

Un paramètre nouveau intervient en matière de choix de premier traitement : **son coût.**

Plusieurs schémas thérapeutiques sont disponibles afin de prendre en charge un patient séropositif, éligible pour un traitement par ARV. On va établir une première trithérapie à partir de 2 INTI + 1 troisième ARV. Cette première thérapeutique doit prendre en compte les possibles effets secondaires, la tolérance immédiate et à long terme de la personne pour le(s) médicament(s) et doit convenir au mode de vie de chaque patient traité afin d'éviter tout échec thérapeutique par manque d'observance.

Les formules combinées, c'est à dire la présence de 2 voire de 3 ARV dans un même comprimé, ont permis d'alléger considérablement le nombre de comprimés à prendre sur 24 heures. De nombreux patients, traités depuis des années, rapportent qu'avant ces « combo », au cours des années 90, il leurs arrivait de prendre plus de 30 comprimés par jour, uniquement pour traiter l'infection par le VIH.

Désormais pour la trithérapie initiale, on va choisir les 2 INTI parmi 2 médicaments phares que sont le TRUVADA® (TDF/FTC) et le KIVEXA® (ABC/3TC). Ce sont en effet des associations de 2 INTI, qui ont prouvé leur efficacité, ce qui va permettre de ne prendre qu'1 comprimé et donc d'améliorer l'observance.

Des tests sont effectués au préalable pour le TRUVADA® pour être sûr que le patient n'a pas de déficit de sa fonction rénale ou de risque de survenue d'insuffisance

rénale, et pour le KIVEXA® pour éviter toute **hypersensibilité à l'ABC**. Lorsque la charge virale initiale est très importante, on va préférer le TRUVADA® au KIVEXA® tout en considérant les contraintes d'utilisation ou une éventuelle co-infection VIH-VHC.

Il existe une troisième association de 2 INTI qui est le COMBIVIR®, association d'AZT et de 3TC. Ce combo est le plus ancien mais comporte plus d'effets secondaires. En effet, l'AZT qu'il contient pose des soucis de lipodystrophie importante, engendrant au niveau physique des visages amaigris, une concentration de graisses au niveau abdominale ou du cou (la « bosse de bison ») et au niveau cardiovasculaire des taux de triglycérides et de cholestérol plus élevés, responsables de maladies cardiovasculaires. Sa mauvaise tolérance digestive est également un facteur limitant.

Pour ce qui est du troisième agent, on va choisir soit un autre INTI, soit un INNTI, soit un IP ou soit un INI.

Des études comparatives, prenant en compte les caractéristiques des patients montrent que le 3^{ème} agent est choisi au cas par cas. En effet, l'efavirenz a un meilleur taux de réponse virologique qu'une association avec un IP boosté, mais d'un autre côté la réponse immunologique sera moins bonne, il y aura plus de risque de résistances et peut être plus de lipodystrophies. L'INI associé à 2 INTI, n'a pas montré d'efficacité moindre que lors d'une association avec 1 INNTI ou avec 1 IP boosté, mais les risques d'une quelconque résistance sont plus élevés et la question du prix (1,5 fois voire 2 fois plus cher que les médicaments des autres classes) ne font pas de lui, en 2013, une association préférentielle.

Tableau III: Recommandations pour un premier traitement : Choix préférentiels

(Les prix mentionnés sont les coûts mensuels de chaque traitement pour 2013) (30)

2 INTI	INNTI	Niveau de preuves	Commentaires
TDF/FTC 1cp/j	EFV 600mg/j	AI	Forme en un comprimé par jour disponible Surveillance rénale (TDF) Précaution si clairance de la créatinine < 80mL/min EFZ à ne pas prescrire aux femmes enceintes ou désireuses de le devenir (Prix : Environ 700€)
TDF/FTC 1cp/j	RPV 25mg/j	AI	Forme en un comprimé par jour disponible Surveillance rénale (TDF) Précaution si clairance de la créatinine < 80mL/min Uniquement si CV< 100 000 copies/mL. Précaution si CD4 faible (<200) Prise au cours d'un repas d'au moins 500 kcal. (Prix : environ 700€)
ABC/3TC 1cp/j	EFZ 600mg/j	AI	EFZ pas chez la femme enceinte ou désireuse de le devenir Uniquement si CV< 100 000 copies/mL. Allèle HLA-B5701 négatif (Prix : environ 600€)
2 INTI	IP/r	Niveau de preuves	Commentaires
TDF/FTC 1cp/j	ATV/r 300/100mg 1/j	AI	Surveillance rénale rapprochée Précaution si clairance de la créatinine < 80mL/min (Prix : environ 1000€)
TDF/FTC 1cp/j	DRV 800/100mg 1/j	AI	Surveillance rénale rapprochée Précaution si clairance de la créatinine < 80mL/min (Prix : environ 950€)
ABC/3TC 1cp/j	ATV/r 300/100mg 1/j	AI	Uniquement si CV< 100 000 copies/mL. Allèle HLA-B5701 négatif (Prix : environ 850€)

Tableau IV: Recommandations pour l'initiation d'un traitement: Choix alternatifs. (30)

2 INTI	INNTI	Niveau de preuves	Commentaires
ABC/3TC 1cp/j	RPV 25mg/j	BII	Uniquement si CV < 100 000 copies/mL Uniquement si test HLA-B5701 négatif Précaution si CD4 < 200/mm ³ Prise au cours d'un repas (RPV) (Prix : environ 650€)
TDF/FTC 1cp/j	NVP 400mg/j	BI	Surveillance rénale Précaution si clairance de la créatinine < 80mL/min Si niveau CD4 faible (<250/mm ³ pour femme et <400/mm ³ pour hommes) (Prix : environ 700€)
2 INTI	IP/r	Niveau de preuves	Commentaires
TDF/FTC 1cp/j	LPV/r 400/100 2x/j	BI	Surveillance rénale rapprochée Précaution si clairance créatinine faible Précaution si RCV important (Prix : environ 950€)
ABC/3TC 1cp/j	LPV/r 400/100 2x/j	BI	Précaution si RCV important Uniquement si test HLA-B5701 négatif (Prix : environ 850€)
ABC/3TC 1cp/j	DRV 800/100mg 1/J	BIII	Uniquement si test HLA-B5701 négatif (Prix : environ 850€)
2 INTI	INI	Niveau de preuves	Commentaires
TDF/FTC 1cp/j	RAL 400mg 2x/J	BI	Surveillance rénale Précaution si clairance créatinine faible RAL rarement source d'interactions médicamenteuses (choix si patients avec traitements annexes nombreux). 2 prises quotidiennes Coût élevé du RAL (Prix : environ 1150€)
ABC/3TC 1cp/j	RAL 400mg 2x/J	BI	RAL rarement source d'interactions médicamenteuses (choix si patients avec traitements annexes nombreux). 2 prises quotidiennes Coût élevé du RAL (Prix : environ 1000€)

4 Difficultés rencontrées lors de la prise en charge d'un patient

Comme il fut détaillé précédemment, le coût d'un traitement reste un facteur limitant lors de l'instauration d'un traitement ou lors du changement de celui-ci par un nouveau. La pharmacie du village étant la pharmacie référence en matière de traitement antirétroviral, voici quelques chiffres illustrant ces prises en charge.

4-1 Coût d'un traitement en moyenne. Exemple de la pharmacie du Village à Paris dans le 4^{ème} arrondissement (chiffres 2013)

Ce sont en moyenne 700 patients traités pour une infection au VIH qui viennent chaque mois à la pharmacie du Village afin d'obtenir leurs traitements. On peut considérer qu'une thérapie coûte entre 500 € pour une monothérapie par IP boosté jusqu'à plus de 4 000 € lors d'échappements thérapeutiques pour lesquels les patients nécessitent plusieurs molécules, voire parfois une injection quotidienne de FUZEON® coutant plus de 1 600 € la boîte mensuelle. Une ordonnance pour un premier traitement peut aller de 750 € à 2 000 €.

Pour des patients traités depuis longtemps, n'ayant pas de problème de tolérance, ou pas d'effet secondaire motivant l'arrêt, les traitements sont aux alentours de 1 000 € en moyenne. Pour des patients en échappement thérapeutique ou ayant subis des mutations du virus, il faut parfois associer deux INTI, un IP boosté, un inhibiteur d'entrée comme le Maraviroc ainsi qu'un inhibiteur de l'intégrase soit un montant dépassant les 2 000 € par mois.

En France, grâce à notre système de Sécurité Sociale, tous ces médicaments sont pris en charge à 100 %, ce qui est un énorme avantage pour les patients de notre pays. D'après le rapport annuel de la cour des comptes, les dépenses en matière de VIH se sont élevées à 1,1 milliard d'euros rien que pour l'année 2010. Ces chiffres sont établis sur une moyenne de 13 000 euros par patients par an (31).

Dans d'autres pays, ces mêmes médicaments peuvent être parfois plus de 2 fois plus chers, et les patients n'ont pas toujours d'assurance pour pouvoir se les payer. Dans les pays d'Afrique, l'accès au traitement est permis grâce à de généreux donateurs tel que l'américain Bill Gates.

4-2 Observance au traitement

La prise en charge d'un patient nécessite un entretien au préalable avec un médecin spécialisé qui va juger de sa motivation, de son rythme de vie afin de lui prescrire, parmi le panel important de molécules disponibles, le traitement le plus adapté possible et d'améliorer au maximum l'observance du traitement.

En effet, au sein de la population gay, qui est une des plus touchées en France, on peut observer un milieu très dynamique, très festif. D'après certains témoignages de patients, il est beaucoup plus facile maintenant d'avoir une vie normale, malgré un traitement anti-VIH, du fait des associations de molécules qui diminuent le nombre de prises dans la journée.

On parle de nomadisme, car certains patients sortent beaucoup en « afterwork » or, s'il y a des prises quotidiennes à prendre le soir, il se peut qu'il y ait des oublis. À la longue, ce manque d'observance peut induire des résistances aux traitements, d'autant plus si le traitement est une monoprise.

Parfois la difficulté, pour une bonne observance, se trouve quand la prise du médicament doit être concomitante avec la prise de nourriture. C'est le cas, avec le dernier traitement 3 en 1 commercialisé : l'EVIPLERA®. Il est nettement mieux supporté que son prédécesseur l'ATRIPLA®, mais il nécessite la consommation d'aliments à hauteur de 500 kcal.

Le laboratoire américain GILEAD a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour son nouveau « combo » une quadrithérapie en 1 comprimé : le STRIBILD® composé d'un nouvel inhibiteur de l'intégrase (l'elvitegravir), un nouveau booster non IP (le cobicistat), qui n'aurait pas les effets secondaires du RTV et toujours de l'association TDF/FTC du TRUVADA® dont l'efficacité et la tolérance ont déjà été démontré dans le passé. Il permet, une fois de plus, une meilleure commodité de prise et donc une meilleure observance pour les patients.

L'industrie pharmaceutique a été, depuis le début de l'infection, en mesure de répondre à beaucoup d'attentes des patients en matière de traitement. En effet, au fil des années, le confort de vie et l'observance au traitement des patients ont très nettement progressé.

4-3 Les Effets secondaires aux traitements

Depuis l'avènement du premier traitement antirétroviral, la recherche a réussi un travail important en matière de réduction des effets indésirables. Malgré cela, une trithérapie reste un traitement lourd, qui n'est pas sans effet secondaire.

Il existe pour toutes les molécules commercialisées un risque d'hypersensibilité. Les médicaments les plus connus à ce niveau, sont l'abacavir (ABC) ZIAGEN®, la névirapine (NVP) VIRAMUNE® et l'etravirine INTELENCE®. Environ 8% des personnes seraient allergiques à l'abacavir du fait de la présence du gène appelé HLA-B5701. Pour les personnes possédant cet allèle, il y a un risque très dangereux voire mortel si on leur administre un médicament composé d'ABC.

D'une façon plus générale, les effets secondaires les plus courants lors d'un traitement antirétroviral sont : maux de tête, nausées, vomissements, perte de poids, fièvre, diarrhées et autres troubles digestifs, des problèmes cutanés, hépatiques et surtout des problèmes de redistributions des graisses.

La lipodystrophie est peut être celui qui inquiète le plus les patients sous traitements car c'est celui qui pourra être visible de l'extérieur. Elle existe sous 2 types d'altération du tissu adipeux. Elle va se manifester soit en une perte de graisse, c'est la lipoatrophie, soit en une accumulation de tissu adipeux, la plupart du temps au niveau abdominal.

De nombreux troubles métaboliques sont également recensés comme l'augmentation des triglycérides et du cholestérol ainsi que l'augmentation de la sécrétion d'insuline pouvant induire un pré-diabète et par la suite un diabète.

Des troubles du métabolisme osseux sont également à prendre en compte avec une perte de la densité des os. Il convient de la surveiller avec une ostéodensitométrie et de suppléer en calcium et en vitamine D, les patients souffrant de ce type d'effet indésirable.

Des problèmes psychologiques sont à noter également. En plus, du traumatisme que la maladie peut causer chez certaines personnes traitées, les traitements antirétroviraux peuvent parfois engendrer des problèmes psychologiques. Le SUSTIVA® et maintenant l'ATRIPLA®, sont bien connus pour engendrer ce type de troubles. Ils peuvent être également responsables de problèmes de sommeil tels que des cauchemars et une diminution de sa qualité.

5 Nouvelles thérapeutiques

Traiter l'infection du VIH est devenu un véritable enjeu scientifique et économique pour le monde de l'industrie pharmaceutique. Pendant que certaines équipes de scientifiques ont des médicaments à l'essai, d'autres travaillent sur l'élaboration de vaccins afin d'enrayer l'épidémie.

5-1 Nouveaux traitements médicamenteux à l'essai

Lors de la conférence de Glasgow, en novembre 2012, les laboratoires pharmaceutiques ont présenté les nouveautés en matière de traitement antirétroviral (32). Il y aurait, à l'heure actuelle, 29 nouveaux produits à l'étude. Parmi les plus avancés, on peut distinguer :

- le dolutégravir, nouvel INI,
- le ténofovir alafenamide fumarate, INTI nouvelle génération,
- le BMS-663068,
- le cenicriviroc,
- le C/GSK-1265744,
- l'association darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide en monoprise,
- le dolutégravir/abacavir/lamivudine en monoprise.

Le dolutégravir (33), déjà disponible dans certains pays, est un nouvel inhibiteur de l'intégrase commercialisé par le laboratoire ViiV Healthcare. Il aurait une efficacité légèrement supérieure à celle du raltégravir en association avec le TRUVADA® à 48 semaines. De plus, il y aurait moins de résistance qu'avec les autres INI. Les équipes de recherche de ce laboratoire sont également en train d'étudier 16 autres nouvelles molécules antirétrovirales dont un nouvel INNTI en phase 2, la lersivirine.

Le ténofovir alafenamide fumarate, commercialisé par le laboratoire GILEAD, serait une version améliorée du ténofovir disoproxyl fumarate (VIREAD®) dont la pénétration cellulaire serait 20 fois plus importante, ce qui diminuerait la toxicité rénale, déjà bien connue de l'inhibiteur nucléotidique. Le même laboratoire a même sorti une nouvelle combinaison monoprise contenant elvitegravir, cobicistat et TFD/FTC sous le nom de STRIBILD© (étude Clinique 104), ainsi qu'une deuxième

association avec darunavir, cobicistat emtricitabine. Ces 2 combinaisons sont les premières quadrithérapies en 1 comprimé facilitant ainsi la prise mais aussi la tolérance.

Du côté des inhibiteurs d'entrée, on peut également remarquer des nouveautés avec la molécule du laboratoire Bristol-Myers Squibb, le BMS-663068. Comme le maraviroc, ce serait une petite molécule en mesure de se lier à la glycoprotéine gp120 et de bloquer son interaction avec le récepteur CD4. Il permettrait une alternative thérapeutique lors de résistance au maraviroc.

La deuxième nouveauté est le cenicriviroc, produit par le laboratoire TOBIRA therapeutics. C'est une molécule capable d'interagir avec les récepteurs CCR5 et CCR2. Il aurait une action duale en agissant comme antirétroviral ainsi que comme anti-inflammatoire (Il est pour le moment en phase I de développement).

Le dernier médicament intéressant à l'essai, est le composé GSK-1265744, nouvel INI dont la formule est obtenue par nanotechnologie, ce qui lui donnerait une demi vie très longue de l'ordre de 20 jours. Il pourrait donc être administré toutes les 2-3 semaines, ce qui serait très confortable pour le patient. D'après certains patients, il serait bientôt administré dans le but d'un protocole effectué par certains hôpitaux sous la forme d'une injection mensuelle qui prendrait le relais de leurs traitements quotidiens.

Comme on peut le constater, depuis 1986 avec la sortie du premier traitement contre l'infection du virus de l'immunodéficience humaine, les laboratoires pharmaceutiques cherchent continuellement et activement de nouvelles molécules capables de traiter les patients tout en essayant d'améliorer leur quotidien.

5-2 Nouveaux espoirs : La vaccination

Malgré les avancées scientifiques en matière de traitement contre le virus du SIDA, aujourd'hui, nous ne sommes toujours pas en mesure de l'éliminer totalement d'un organisme. De nombreux laboratoires et centres de recherche se sont mobilisés afin de trouver le vaccin qui arrêtera l'épidémie. Plusieurs équipes cherchent à empêcher la contamination de nouvelles personnes, on parle de vaccin préventif. D'autres, quant à elles, cherchent un vaccin dit thérapeutique, c'est-à-dire qui sera en mesure de traiter une personne déjà atteinte par le virus.

5-2-1-La vaccination préventive

Une équipe de chercheurs canadiens, menée par le Dr Chil-Yong Kang de l'Université de Western Ontario, a lancé un essai clinique d'un nouveau vaccin, le SAV001 (34).

Ce vaccin serait composé d'un virus VIH-1 entièrement tué, modifié par génie génétique, donc n'ayant aucun pouvoir pathogène. C'est une grande première, car les autres travaux menés en parallèle par d'autres équipes, n'utilisent qu'une partie du virus. Il permettrait de créer une immunité à vie contre le VIH et ce, en toute innocuité.

Les canadiens sont actuellement sur une bonne lancée en matière de vaccin préventif. D'un autre côté, une équipe américaine aurait échoué dans sa recherche. En effet, le gouvernement américain a arrêté une étude sur un vaccin utilisant la stratégie « prime-boost », c'est à dire avec un premier vaccin qui va être introduit en vue de créer une réaction immunitaire contre le virus, puis avec un deuxième vaccin qui va « booster » l'immunité pour éradiquer le virus.

Un autre vaccin, lancé par le laboratoire américain Merck, a vu sa recherche également stoppée. Il consistait à utiliser un adénovirus respiratoire banal, modifié génétiquement pour qu'il produise des antigènes communs au VIH, pour qu'ensuite les cellules immunitaires reconnaissent ce dernier et l'élimine. Mais, les personnes à qui on a inoculé le vaccin avaient déjà été en contact avec ce virus, ce qui fait que les lymphocytes activés ont lâché une multitude d'Ac pour détruire l'adénovirus. Or les lymphocytes activés, sont une cible de premier choix pour le VIH, ce qui fait que cela augmentait le risque d'infection.

5-2-2- La vaccination curative ou thérapeutique

C'est à Marseille, en Avril 2013, qu'une équipe de recherche de l'hôpital de la Conception menée par le Professeur Erwann Loret, a lancé un essai clinique concernant un vaccin thérapeutique contre le VIH.

Ce vaccin, ciblant la protéine Transactivating ou Tat, est le seul actuellement en phase II. La protéine Tat sert de bouclier au VIH contre le système immunitaire. Le vaccin contient une protéine de synthèse appelée Tat Oyi, correspondant à une variante de la protéine cible. Le but est de faire reconnaître cette protéine Tat Oyi, de structure similaire à la protéine à détruire, par le système immunitaire. Si tout se passe comme prévu, l'organisme serait alors capable, grâce à ses anticorps, de neutraliser le VIH.

Encore une fois, ce vaccin ne serait pas encore une solution « miracle ». Il faut donc rester prudent. Il permettrait cependant de diminuer la quantité d'antirétroviraux utilisée voire même d'arrêter tout autre traitement.

C. SYNTHÈSE

De nos jours, la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est toujours au cœur des actions menées par les organisations de santé. Vivre avec le virus est désormais devenu moins contraignant qu'au début des années 1980 grâce aux nets progrès de la médecine, mais il ne faut pas baisser la vigilance pour autant car nous ne sommes toujours pas en mesure de l'éradiquer totalement d'un organisme.

D'un autre côté, les campagnes de prévention sont de moins en moins présentes dans nos pays et pourtant le taux d'incidence ne diminue pas. Les conduites à risques sont toujours là, notamment au sein de la population gay, bien connue pour son recours à l'usage de drogues festives.

II. LES DROGUES « RÉCRÉATIVES » OU « FESTIVES »

Cette seconde partie va définir les drogues emblématiques que l'on retrouve fréquemment en milieu festif. Ce travail se focalisera sur les drogues consommées par la population Lesbien Gay Bisexuel Transsexuel (LGBT) qui est bien connue pour son recours à l'usage de stimulants ou d'hallucinogènes lors de soirées (et aussi compte tenu du fait du manque de données obtenues au sein de la population hétérosexuelle). L'usage de drogues au sein de la population festive « techno », qu'elle soit composée d'hétérosexuels ou d'homosexuels, est devenu banal voire normal.

Cette recherche s'appuiera sur des témoignages et des enquêtes effectuées au sein de lieux de convivialité gay parisiens afin de limiter la liste. Elle dressera une liste des nouveaux produits de synthèse très en vogue du fait de leurs passages au travers des mailles du filet de l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicites des Stupéfiants (OCRTIS).

Cette partie va relater brièvement, après l'avoir défini, l'usage détourné de certains médicaments tels que les médicaments des troubles érectiles ainsi que les benzodiazépines, très largement consommées dans les milieux festifs où leur but est de moduler les effets des stimulants consommés la veille.

A. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'usage des drogues en soirée, associé ou non à la consommation d'alcool, est désormais un phénomène répandu dans de nombreux pays. L'objectif de cette présentation sera, à l'aide de chiffres, de montrer l'ampleur de la consommation à la fois nationale et mondiale, ainsi que de présenter les substances les plus fréquemment utilisées.

1 Quelques définitions

1-1 Drogue récréative ou festive

« Toute substance psychoactive consommée, en milieu de loisirs nocturnes, en vue de se procurer du plaisir » (35).

En effet, selon l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) la consommation de produits psychoactifs destinés à désinhiber les utilisateurs est très importante parmi les personnes fréquentant les milieux festifs. La prévalence est d'autant plus importante auprès de la jeunesse des classes moyennes ou de revenus élevés, avec l'existence d'une corrélation étroite entre la consommation des drogues et celle d'alcool. L'industrie de l'alcool a su tirer partie de ce fait avec la création de boissons (les « alcopops » ou « prémix ») destinées à un public jeune, afin de consommer des alcools forts dans les lieux de fêtes.

Deuxièmement, l'OEDT relate également un fait intéressant qui concerne le rapport entre l'industrie musicale et la consommation des substances désinhibantes.

Le type de musique joue son rôle sur la consommation de drogues ou d'alcools. Dans le passé, on dénonçait souvent les groupes de Rock, comme les mauvais élèves de l'époque et comme un milieu concentrant un important nombre de consommateurs de drogues, le fameux « sexe, drogues and Rock'n Roll ». Maintenant, parmi l'important éventail de genres musicaux, celui de l'électro, techno, house, les raves... font figures de principaux milieux de consommations de drogues et leurs sons très minimalistes, leurs « beats » très retentissants sont le plus souvent beaucoup mieux appréciés lors de la prise de substances psychoactives.

1-2 Usage détourné

Il résulte de l'administration d'un médicament, non conforme aux conditions générales recommandées et donc en dehors de toute indication thérapeutique, à des fins récréatives.

1-3 Dépendance et addiction

On peut parler de pharmacodépendance, dans le sens d'abus de drogue, car il consiste en un usage de substance psychoactive en dehors du cadre réglementaire et donc en dehors de ses indications thérapeutiques.

Selon Wikipédia, la pharmacodépendance est un état psychique, parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, caractérisée par des réponses comportementales et autres qui comportent toujours une compulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique afin d'en ressentir de nouveau ses effets psychiques, perçus comme agréables, et pour éviter l'inconfort de son absence (le manque) (36).

Il est important de souligner que la dépendance à telle ou telle substance arrive parfois plus vite qu'on ne le pense. Le contexte socio-économique, les relations, les aléas de la vie poussent parfois une personne dans la mauvaise direction.

William S. Burroughs écrit dans son livre *Junky*, deux phrases qui, poussées à l'extrême, prennent tout leurs sens : « *On devient drogué parce qu'on n'a pas de fortes motivations dans une autre direction* » et « *On ne décide pas d'être drogué. Un matin, on se réveille malade et on est drogué* » (37).

2 Situation épidémiologique mondiale

Afin de donner une vision globale en matière de consommation de stupéfiants, ce sont aujourd'hui environ **230 millions de personnes** (5 % de la population adulte mondiale) qui ont consommé, au moins une fois, une drogue illicite en 2010. Quant à eux, les usagers problématiques de drogues, c'est à dire ceux qui en consomment de façon régulière, représentent 0,6 % de la population des 15-64 ans, soit 27 millions de personnes. Parmi les usagers de drogues par injection on en dénombre environ 16 millions dont 3 millions atteints par le VIH, soit 1 sur 5 (38).

La consommation de drogues illicites mondiales est stable sur les 5 dernières années. L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) mène chaque année une lutte acharnée visant à diminuer les superficies de cultures de plantes contenant des substances narcotiques afin de diminuer la production des drogues d'origine végétale. Pour cela, durant les années 70, l'office a instauré le développement alternatif (DA), une sorte de culture de substitution afin de remplacer les champs de

cannabis, de cocaïer ou de pavot par des cultures licites. Ce DA a été, durant les 30 dernières années, très controversé. En effet, devant l'effort supplémentaire que cela demandait aux paysans et la diminution de leurs revenus, il a vu son destin plusieurs fois remis en question.

Devant la diminution de disponibilité, par diminution de la production des drogues de cultures ainsi que par l'augmentation des saisies, c'est l'essor des drogues de synthèse que l'on peut désormais observer sur le marché notamment l'émergence de nouvelles drogues telles que les cathinones et autres nouveaux produits de synthèse (NPS New Psychoactives Substances), qui n'étaient pas soumis aux contrôles antidrogues.

À elle seule, l'Europe compte 85 millions (un quart de la population adulte européenne) de personnes entre 15 et 64 ans ayant déjà consommé une drogue illicite. D'après les indicateurs épidémiologiques, 90 % auraient déclaré avoir consommé du Cannabis, 17 % de la cocaïne, 15 % des amphétamines et environ 12 % de l'Ecstasy (39).

Malgré toutes les actions de l'ONUDD dans toutes les régions du monde, ce sont encore environ 200 000 morts provoquées par la consommation de drogues qui sont chaque année recensées.

3 Situation épidémiologique en France

D'après les chiffres de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) devenue récemment Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et les Conduites Addictives (MILDECA), basés sur le rapport de l'OFDT *Drogues, Chiffres clés*, paru en Juin 2013, le Cannabis est la drogue illicite de premier choix pour les français de métropole. Elle dénombre quelques 13,4 millions d'expérimentateurs dont 3,8 millions rien que dans l'année 2011 et 1,2 million de consommateurs réguliers. Le rapport annonce également que 400 000 personnes auraient consommé de la cocaïne au cours de cette même année parmi la population des 11-75 ans.

En ce qui concerne les drogues de synthèse, l'ecstasy reste en tête, malgré une baisse de consommation, avec 130 000 consommateurs âgés entre 18 et 64 ans rien

qu'au cours de l'année 2010. La diminution de la consommation des drogues interdites peut être expliquée par l'essor des NPS, passant au travers des contrôles antidrogues.

Rien qu'en 2012, ce sont environ 70 nouvelles substances (40) imitant les effets des drogues plus connues telles que le cannabis, la cocaïne ou même l'ecstasy qui ont été recensées. Ces substances, qu'on pourrait qualifier de « *génériques* » mais de moins bonnes factures, se retrouvent sur le marché avec des prix bien plus bas que les drogues « princeps » ou d'origine et suscitent l'engouement des personnes fréquentant les clubs ou les boîtes de nuit « *clubbers* » (41).

4 Drogues consommées en milieu festif

Même s'il reste le produit le plus répandu, l'alcool n'est plus l'unique substance désinhibante consommée en soirée. Depuis le début des années 90, la prise de produits récréatifs est devenue un élément à prendre en compte. En effet, les drogues telles que l'ecstasy, la cocaïne, ou autre font partie intégrante de l'univers de la nuit.

Le milieu festif gay est bien connu pour son recours à la consommation de drogues illicites ou licites. Avec des enquêtes de terrain comme Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND), l'OFDT a été en mesure de récolter un nombre important de témoignages qui permettent d'illustrer ce qui se passe dans les soirées métropolitaines françaises.

C'est auprès de cette même communauté, la population gay, que l'OFDT a réussi à obtenir le plus d'informations sur la consommation, sur les usages ainsi que sur les effets des drogues illicites ou non en soirée.

D'autres acteurs tels que le Dr Régis Missonnier, les médecins du centre 190 à Paris, ou encore le Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour les Usagers de Drogues (CAARUD) et le centre Lesbien Gay Bisexuel Transsexuel (LGBT) de la rue Beaubourg, exercent un travail de terrain en terme d'éducation des risques liés aux prises de substances psychoactives chez des patients séropositifs ou non (42).

Les témoignages recueillis font état de plusieurs modes de consommation. La décomplexation qui réside au sein de la communauté gay permet d'illustrer tous les différents usages de produits psychoactifs. En effet, ce milieu de la nuit prône une ambiance désinhibée. À cette occasion les clubbers vont consommer des drogues pour

augmenter leur empathie, exacerber les perceptions, diminuer la sensation de fatigue ou encore chercher une accentuation du désir sexuel par autrui (42).

Les substances consommées en milieu festif peuvent se distribuer en 5 grandes familles :

Les drogues stimulantes

- Cocaïne
- Ecstasy/MDMA, ADAM
- Crystal, Ice, Tina
- NPS : cathinones et méphédrones.

Les produits perturbateurs

- Poppers et solvants
- Alcool

Les drogues hallucinogènes

- Cannabis
- Kétamine
- LSD et champignons

Les psycholeptiques

- Gamma hydroxybutyrate GHB/Gamma-butyrolactone GBL
- Benzodiazépines.

D'autre part, une autre consommation est à souligner et concerne l'usage détourné des médicaments du trouble de l'érection (VIAGRA®, CIALIS® et LEVITRA®). Les drogues à usage récréatif, consommées dans un contexte privé telles que le Cannabis, l'héroïne, le LSD et les champignons, ne seront pas traitées.

Synthèse : Drogues en quelques chiffres.

- 230 millions de personnes, soit 5 % de la population mondiale, ont déjà consommé 1 fois au cours de leur vie une drogue,
- 27 millions en consomment régulièrement ; L'Europe, à elle seule, compte 85 millions de personnes ayant déjà consommé une drogue, soit $\frac{1}{4}$ de la population européenne,
- le cannabis est la drogue de premier choix en France avec 13,4 millions d'expérimentateurs dont 1,2 réguliers,
- l'ecstasy est la première drogue de synthèse consommée dans l'hexagone malgré la recrudescence des nouveaux produits de synthèse,
- 70 nouvelles substances ont été identifiées en 2012.

B. LES SUBSTANCES RÉCRÉATIVES

Comme énoncé précédemment, multiples sont les drogues utilisées à des fins récréatives. Devant l'éventail des produits disponibles sur le marché, il est nécessaire de préciser le cadre dans lequel ils seront consommés. En effet, suivant les effets occasionnés, les plaisirs procurés à leurs utilisateurs, les substances seront prises soit pour leur action psychostimulante, soit pour leur effet perturbateur, soit pour leur action hallucinogène ou encore pour leur action psycholeptique. Elles seront donc abordées en fonction de l'effet recherché par leurs utilisateurs.

1 Les drogues stimulantes

1-1 La cocaïne, crack ou free base

1-1-1 : Présentation

La cocaïne est un alcaloïde extrait à partir des feuilles du cocaïer *Erythroxylon novogranatense* particulièrement présent en Amérique du Sud.

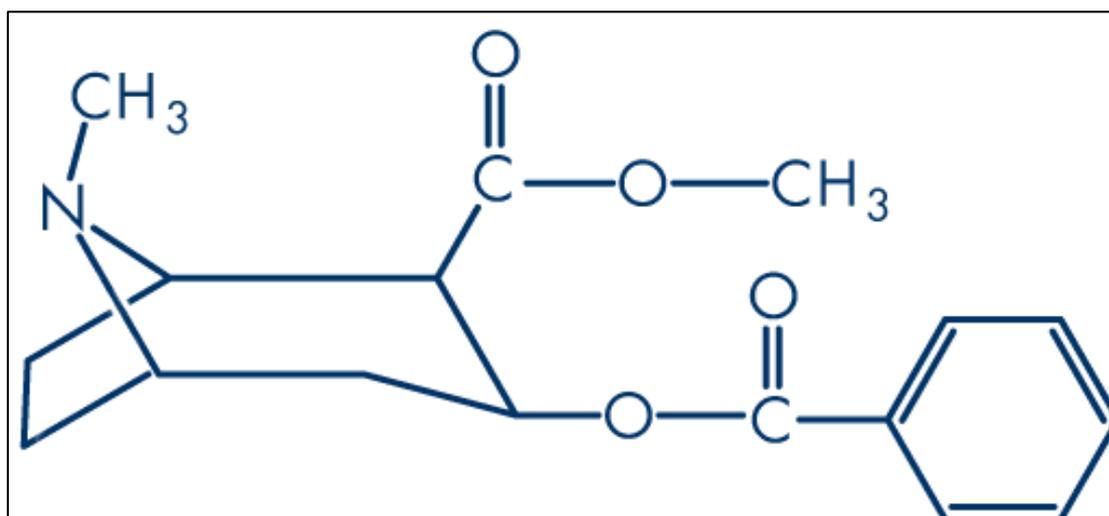
Cette substance, dont le nom chimique est la benzoyleméthylecgonine, est retrouvée sur le marché des drogues illicites sous 2 principales formes : le sel ou chlorhydrate de cocaïne et sous forme « non-chlorhydrate » appelée crack ou *free base*

car elle n'est plus sous forme liée. Cette substance se présente sous la forme d'une fine poudre blanche, floconneuse (« neige ») ou cristalline, inodore, hygroscopique, de saveur amère et piquante.

Pour ce qui est du crack, il résulte de l'alcalinisation du chlorhydrate de cocaïne par du bicarbonate de sodium ce qui va donner un joli petit caillou qui sera retrouvé sur le marché des drogues. Lorsque le caillou sera fumé, ce qui est son principal mode d'administration, un petit crack sera entendu d'où son appellation. Pour obtenir la *free base*, il suffira d'alcaliniser le chlorhydrate de cocaïne avec de l'ammoniaque (43).

L'effet stimulant de la cocaïne est connu depuis longtemps, car avant l'empire Inca, déjà les Indiens des Andes mâchaient des feuilles de coca afin de diminuer leur sensation de faim et d'augmenter leur endurance (une unité de distance était la cocada où distance que l'on pouvait parcourir sous l'effet stimulant d'une feuille).

Figure 11: Structure chimique de la cocaïne. (44)



1-1-2 : Cinétique de la cocaïne et usages

a – mode de consommation

L'alcaloïde connaît différentes voies d'administration. La plus ancienne, qui est la moins utilisée maintenant, est le masticage des feuilles de Coca. Dans un contexte festif, ce mode d'utilisation ne trouve pas sa place et par conséquent la voie nasale ou « sniff » est préférée. D'autres usagers vont se l'injecter directement dans les veines à l'aide d'aiguilles adéquates alors que d'autres vont la fumer. (45)

Suivant le mode d'administration, le consommateur ne ressentira pas les mêmes effets et sa cinétique dans l'organisme sera différente.

La voie nasale, qui est la voie la plus utilisée pour la cocaïne en milieu festif, voit des premiers effets obtenus après quelques minutes (3 minutes en moyenne dus à l'effet anesthésique local et vasoconstricteur de la substance) et se prolongent durant 30 à 60 minutes, avec un pic plasmatique obtenu en 15 minutes.

La voie intraveineuse obtient un effet entre 2 et 5 minutes et un pic plasmatique aux alentours de 10 minutes.

La voie pulmonaire est comparable à la voie IV en terme de pic plasmatique et va produire des effets en quelques secondes du fait du passage par les artères pulmonaires.

Les symptômes apparaîtront très rapidement « *flash* » avec ces deux dernières voies d'administration et ils s'estomperont également plus précocement.

Nouvelle voie très en vogue en ce moment, c'est « la chasse au dragon ». Ce mode d'administration consiste à inhaler les vapeurs de cocaïne préalablement chauffée sur du papier aluminium. Il est couramment utilisé avant des rapports sexuels, car il permet d'être consommé rapidement par plusieurs utilisateurs.

Une autre voie d'administration est également utilisée dans le milieu festif gay, il s'agit de la voie anale. En effet, les consommateurs peuvent en appliquer une petite quantité au niveau de l'anus, il y confère un effet anesthésiant local.

Les doses « usuelles » de cocaïne sont de 100 mg pour un « rail » ou une « ligne », alors que pour une injection intraveineuse elle sera de 10 à 25 mg. La dose de crack tourne autour de 80 mg.

b – Distribution

La cocaïne possède un tropisme pour tous les tissus de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique et placentaire du fait de sa grande liposolubilité.

c – Métabolisme

D'un point de vue métabolisme, l'alcaloïde connaît plusieurs voies de transformation dans l'organisme.

La principale (30-50 %) est via les cholinestérases, qui sont des enzymes hépatiques qui vont estérifier la cocaïne en Ecgonine Méthyl-Ester (EME). La deuxième

voie concerne la déméthylation sans transformation enzymatique dite hydrolyse spontanée (35-45 %) qui va engendrer un autre métabolite : la BenzoylEcGonine (BEG).

Quant à la dernière voie de biotransformation, elle va se traduire par une déméthylation, dans 10 % des cas, par le cytochrome P450 3A4 aboutissant à un composé nommé la **norcocaïne**. Parmi tous ces métabolites, seule la norcocaïne est active et hépatotoxique.

Devant la polyconsommation des drogues festives actuellement, il n'est pas rare voire fréquent que la cocaïne soit administrée avec de l'alcool. Dans ce cas, un autre métabolite actif fait son apparition, il s'agit du **cocaéthylène** qui est plus toxique que la cocaïne seule (fortement cardiotoxique).

1-1-3 : « Pharmacologie » de la cocaïne

Il existe pour la cocaïne deux principales cibles : le système nerveux central (SNC) ainsi que le système cardiovasculaire. Ses effets cliniques sont **dose-dépendants**, ils dépendent des substances co-administrées et ils varient selon les caractères interindividuels.

Les principaux effets résultent de son action sur le système sympathique en inhibant la recapture de la sérotonine, de la dopamine et de la norépinéphrine. En plus d'entraîner la baisse de recapture, la cocaïne va stimuler directement la sécrétion présynaptique de la dopamine dans le cerveau ainsi que la libération de norépinéphrine et d'épinéphrine au niveau médullosurrénal.

L'accumulation de ces neurotransmetteurs dans les fentes synaptiques va être à l'origine de l'effet stimulant de la cocaïne. Ce dernier étant potentialisé par un autre effet d'hypersensibilisation en bloquant les canaux calciques (d'où résulte l'effet anesthésique)(45).

De son action sur le système dopaminergique va résulter une action psychostimulante avec des manifestations neuropsychiques telles que l'euphorie, une amélioration de l'humeur, et une importante sensation d'efficacité avec hyperacuité mentale. Vont s'associer les effets stimulants noradrénergiques avec une réduction de la fatigue physique, une tachycardie voire même une hypertension.

Dans le milieu festif, elle va procurer à son consommateur une importante confiance en soi, une hyperactivité mentale et une sensation de bien être général, ce qui en fait une drogue de premier choix.

1-1-4 : Toxicologie

Malgré tous ses effets « sympathiques », la cocaïne reste une drogue dure qui entraîne à court terme comme à long terme des effets délétères. Il n'est plus rare d'entendre que la prévalence d'infarctus du myocarde est importante chez un consommateur de cocaïne (46).

a – Effets cardiaques

Les conséquences cardiaques sont nombreuses et lourdes:

- Ischémie myocardique et infarctus du myocarde (IDM)
- Cardiomyopathies et myocardites
- Troubles du rythme
- Dissection et rupture aortique
- Endocardites.

Tous ces effets délétères sur la fonction cardiaque sont majorés par la consommation de tabac ou d'alcool (cocaéthylène cardiotoxique) et sont voie-dépendant (47).

b – Effets sur le Système Nerveux Central

Au niveau du SNC, les effets peuvent se distinguer en 2 catégories :

- les effets immédiats
- les effets à long terme

En effet, lorsque qu'un consommateur s'administre de la cocaïne, les effets recherchés ne vont durer qu'un temps. Plus la voie d'administration est rapide, moins la durée des effets sera importante. Le « clubber » prend, au cours d'une même soirée, plusieurs « rails » de cocaïne et donc, après une période de sur-stimulation, le cerveau va être en dépression.

Cette « descente » s'illustre par une inversion de l'humeur, des insomnies, une forte anxiété et de l'irritabilité. Le consommateur, surtout l'utilisateur régulier et ce plus

dans le cas du crack ou de l'injection, va être à la recherche d'une nouvelle dose : c'est le « craving ».

A long terme, d'importants troubles cognitifs ont été recensés, des personnes peuvent parfois souffrir de confusion, d'agitation, d'amnésie, de délires hallucinatoires et/ou paranoïaques voire d'une forte dépression due à l'accumulation de dopamine au niveau du système limbique (contrôle des émotions).

A la suite d'une soirée sous cocaïne, le consommateur fera souvent appel à d'autres produits pour dormir, c'est à ce moment-là que le recours aux benzodiazépines est le plus fréquent (43).

1-1-5 : Notion de coût

Le gramme de cocaïne coûtait en 2012 environ 65 € le gramme soit 2 fois moins cher qu'il y a 20 ans, pour un produit dont la pureté serait entre 22 % et 61 %. En effet, on la retrouve généralement mélangée avec différents produits tels que le levamisole, la phénacétine ou encore de la lidocaïne.(48) La différence de pureté serait expliquée par une pénurie de drogue dans le reste des pays européens (43).

1-1-6 : Aspect législatif

La cocaïne est un produit classé comme stupéfiant et tout usage, sous ses différentes formes, est formellement interdit. L'achat, la consommation quelque soit le mode d'administration, la détention, le don, la revente, la production, le transport ou la conduite sous cocaïne est une infraction à la loi quelque soit la quantité de produit dont il est question.

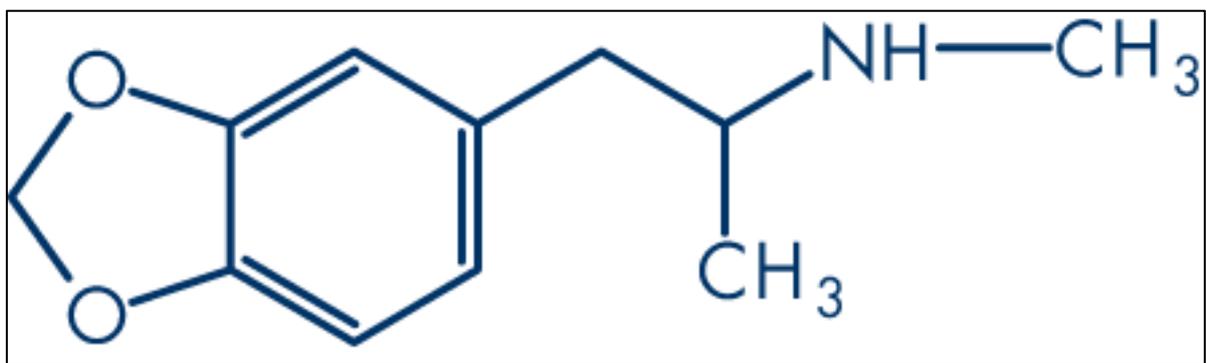
Depuis la fin des années 90, la loi a été durcie et les peines amplifiées en ce qui concerne le trafic de l'alcaloïde allant jusqu'à la réclusion à perpétuité et jusqu'à plusieurs millions d'euros d'amende (49)(50).

1-2 L'Ecstasy/ MDMA/ADAM

1-2-1 : Présentation de la drogue

L'ecstasy ou MDMA (3,4-Méthylène-Dioxy-N-MéthylAmphétamine) est un produit de synthèse appartenant à la famille des amphétamines. Son fort tropisme pour le SNC lui confère des propriétés psychotropes. Il est produit à partir de l'huile essentielle recueillie dans les racines de Sassafras, un arbre que l'on retrouve dans certains pays d'Asie, d'Amérique du Sud et du Nord (51).

Figure 12 : Structure chimique du MDMA: (52)



Sa structure chimique est, comme pour toutes les amphétamines, dérivée de la phényléthylamine et par conséquent est proche de celle des catécholamines. Son importante action dans l'organisme est également hautement due à sa ressemblance avec les substances hallucinatoires telles que la mescaline ou les amphétaminiques.

Ce produit est décrit comme entactogène, empathogène, car il permet de se sociabiliser. Il est généralement présenté sous forme de comprimé, de gélule ou de poudre. Il existe actuellement sur le marché un nombre important de différentes origines d'ecstasy, qui sont illustrées par un motifs ou un logo, produites par des laboratoires clandestins.

Le problème de cette drogue réside dans sa teneur en MDMA, car selon les toxicologues, seulement 85 % d'entre eux en contiennent et 7 % n'en contiennent pas du tout. Autres problèmes rencontrés, ce sont le coupage avec des excipients comme la caféine ou les sucres (lactose, saccharose, glucose ou mannitol) ainsi que la présence d'impuretés et de contaminants.

Les concentrations en MDMA peuvent varier de quelques milligrammes à plus de 150 milligrammes, ce qui engendre des difficultés d'évaluation des effets ou même

des risques. À ce jour, plus de 250 types différents d'ecstasy ont été mis en évidence dans le monde dont une centaine en Europe (53).

C'est l'une des drogues qui circule le plus dans l'univers festif. Elle a fait son apparition au cours des années 80 avec la venue de l'univers techno et des « raves » (lieux où elle est très nettement consommée, et ce encore aujourd'hui).

1-2-2 : Aspect Cinétique

La prévision du devenir d'un comprimé d'ecstasy dans l'organisme est aujourd'hui très difficile à percevoir. En effet, avec toutes les différentes sortes disponibles sur le marché illicite des drogues festives, la teneur en MDMA ne sera jamais la même d'une production à une autre.

La cinétique du MDMA est marquée par sa **non-linéarité**. En effet, les concentrations plasmatiques peuvent varier en fonction des doses ingérées, fumées ou injectées.

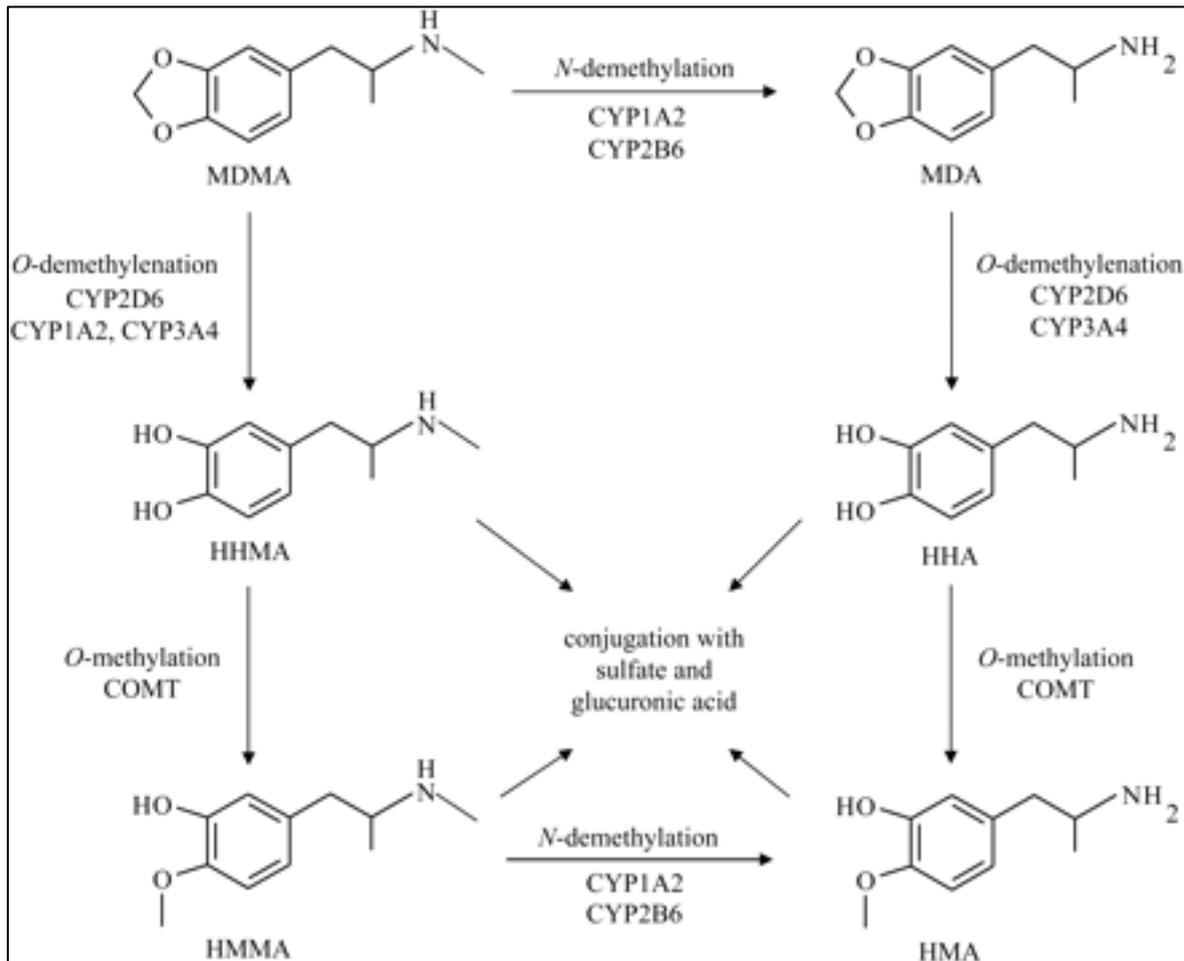
Lors de son administration, la drogue va être résorbée rapidement par la muqueuse gastro-intestinale. L'obtention d'un pic plasmatique va apparaître au bout de 2 h pour des premiers effets ressentis au bout de 30 minutes environ. Pour ce qui est de la demi-vie plasmatique de la drogue, elle est d'environ 9 h pour une prise de 100 mg de MDMA, mais cela dépend énormément des facteurs interindividuels et des associations.

Une fois dans le sang, la majeure partie du produit va être éliminée sous forme inchangée. Concernant le reste de la substance, il va être doublement déméthylé par les enzymes hépatiques grâce aux cytochromes P450 2D6 et 3A4 en MéthylèneDioxyAmphétamine (MDA) puis en 2 composés : la diHydroMéth-Amphétamine (HHMA) et la diHydroAmphétamine (HHA).

Puis, un autre enzyme va jouer un rôle de dégradation de ces 2 derniers composés, c'est la Catécholamine-O-Méthyl-Transférase (COMT). Elle va respectivement transformer la HHMA et la HMA en HydroxyMéthoxyMéthAmphétamine (HMMA) et en HydroxMéthoxyAmphétamine (HMA).

Tous ces différents métabolites vont être détoxifiés dans le foie, grâce à un processus de sulfo- et de glucurono-conjugaison. Ces biomécanismes vont en fait les rendre plus hydrosolubles favorisant donc leur élimination rénale.

Figure 13 : Métabolisation de la MDMA : (54)



Pour résumer, la cinétique du 3,4 méthylènedioxymétamphétamine est marquée par 2 grands faits :

- sa non-linéarité
- son métabolisme oxydatif par le CYP 2D6 à l'origine de nombreuses variations aussi bien chez une même personne, par la prise concomitante d'autres substances étant métabolisées par ce cytochrome (25 % des xénobiotiques), que chez 2 personnes différentes (déficit chez certaines ethnies en cytochrome 2D6, cf variations interindividuelles dans la partie IV).

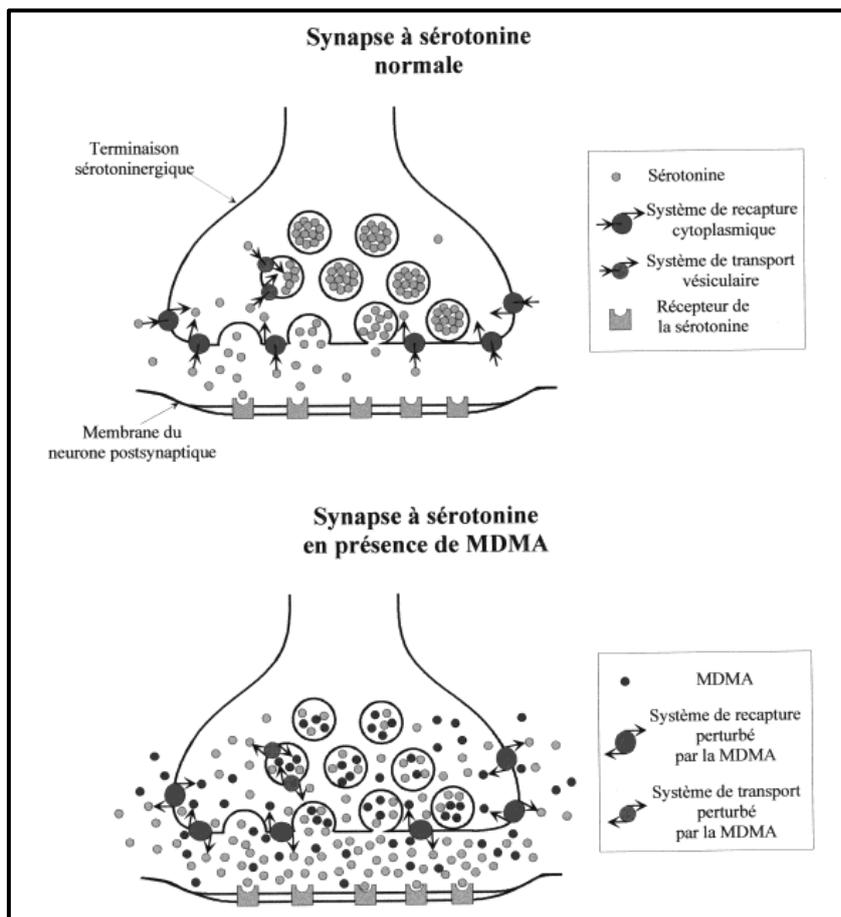
1-2-3 : Propriétés « pharmacologiques » du MDMA

De part sa structure proche des amphétamines et de la mescaline, le MDMA va avoir un tropisme important pour le SNC. Ses effets pharmacologiques seraient expliqués par le fait que la drogue agisse sur les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique.

Son action est principalement sérotoninergique, ce qui la distingue des autres amphétamines qui jouent un rôle prédominant sur les systèmes dopaminergique et noradrénergique, et s'effectue à divers niveaux. Elle exercerait une modulation des récepteurs 5HT1A présynaptiques stimulant ainsi hautement la sécrétion du neuromédiateur dans les terminaisons nerveuses et jouerait également le rôle d'agoniste du récepteur 5HT2 responsable des hallucinations.

La drogue empêche également la recapture du neurotransmetteur en se fixant sur la pompe de transport et diminue son catabolisme par l'enzyme MonoAmine-Oxydase (MAO) ce qui décuple les effets pouvant occasionner un syndrome sérotoninergique.

Figure 14 : Mécanisme d'action du MDMA sur une synapse sérotoninergique. (55)



L'Ecstasy provoque également une augmentation de la sécrétion de dopamine ainsi qu'une faible inhibition de sa recapture. Son action sur le système noradrénergique est encore mal décrite mais serait une inhibition de la recapture du neurotransmetteur entraînant des effets secondaires notamment cardiaques. De même, son affinité pour les récepteurs muscariniques du parasympathique est observée, mais les effets chez l'homme ne sont pas encore élucidés (56).

1-2-4 : Toxicologie du MDMA

La toxicité du MDMA n'est plus à présenter. Ses effets délétères pour un organisme sont nombreux et peuvent se distinguer en 2 groupes : les effets secondaires **somatiques** et les effets secondaires **psychiatriques**. La variabilité d'un individu à une autre offre différentes réponses en terme de toxicité.

Les premiers signes cliniques rencontrés résultent de l'action de la substance sur le système somatique et se traduisent par :

- Premièrement : Nausées, vomissements, diarrhées, hypersudation et des hypertonies musculaires entraînant des crampes.
- Ensuite apparaissent les troubles neurologiques tels qu'une piloérection, une mydriase, des phases d'agitations, de tremblements, de confusion pouvant aller jusqu'au coma.

L'hyperthermie progressive est un effet secondaire inquiétant car elle conduit à une forte déshydratation et donc à une hyponatrémie. La température corporelle pouvant dépasser parfois les 42°C.

Si aucune prise en charge n'est effectuée, le consommateur sera en danger. En plus de l'importante déshydratation due à l'hyperthermie, de forts troubles cardiovasculaires vont être observés pouvant entraîner un collapsus, des troubles neurologiques allant de la confusion jusqu'au coma et donc à la mort.

Concernant les effets psychiatriques, ils sont également nombreux et arrivent parfois bien après la prise du stupéfiant. En plus des problèmes mnésiques qu'il suscite, le MDMA va engendrer chez son consommateur :

- crises d'angoisse (1h environ après la prise) marquée par des palpitations importantes, des nausées,
- réactions psychotiques,
- dépression importante en raison du manque de sérotonine,

- troubles de l'humeur,
- agressivité,
- difficultés de concentration,
- syndrome sérotoninergique pouvant entraîner la mort.

La consommation d'ecstasy dans le milieu festif gay est bien présente. Ses effets entactogènes sont recherchés afin d'améliorer le contact avec les autres et la sociabilité. La prise de MDMA avec la musique techno a toujours été étroitement liée, car elle procure à son usager une sensibilité exacerbée à la musique et à ce qui l'entoure. Il n'est pas rare que le produit soit consommé pour ses effets hallucinatoires, ce qui arrive notamment lorsque les doses ingérées sont augmentées (56).

1-2-5 : Notion de coût et aspect législatif de l'Ecstasy

La « MD », du fait de la pénurie dans les années 90 reste une drogue chère et se vend autour de 60 € par gramme (57).

Tous les produits amphétaminiques, notamment le MDMA ou ecstasy sont classés comme stupéfiant. Tout usage, revente, don, détention, production de ces produits de synthèse est une infraction à la loi et passible de lourdes sanctions pénales et d'importantes amendes (58).

Devant l'intensification des contrôles de la MILDECA, des nouveaux produits de synthèse ont vu le jour sur le marché des drogues et passent au travers des lois actuelles sur la répression des stupéfiants. Leurs disponibilités sur la toile internet ne cesse d'augmenter. Le nombre de revendeurs est passé de 170 en 2010 à presque 700 au cours de l'année 2013 (42).

1-3 Les nouveaux produits de synthèse (NPS)

1-3-1 : Présentation des NPS

Les NPS désignent un ensemble hétérogène de substances psychoactives qui imitent les effets des drogues illicites telles que la cocaïne, les amphétamines ou encore le cannabis.

Elles sont apparues aux environs de 2008 et sont très en vogue aujourd'hui car elles ne subissent que peu de contrôle par les autorités antidrogues assermentées.

Cependant deux exceptions : la cathinone et ses dérivés ainsi que la méphédrone qui, après avoir rencontré beaucoup de succès notamment auprès de la communauté festive gay, se sont vus en 2010 classés comme stupéfiants, suite à la survenue de plusieurs décès.

Depuis leurs apparitions, leur nombre ne cesse de s'accroître et entre 2012 et maintenant, ce sont plus de 70 nouvelles substances qui ont vu le jour soit plus d'une par semaine rendant difficile le travail de suivi des laboratoires de toxicologie et des organismes tels que la MILDECA ou l'OFDT.

Pour expliquer leurs effets, il faut discerner plusieurs familles chimiques :

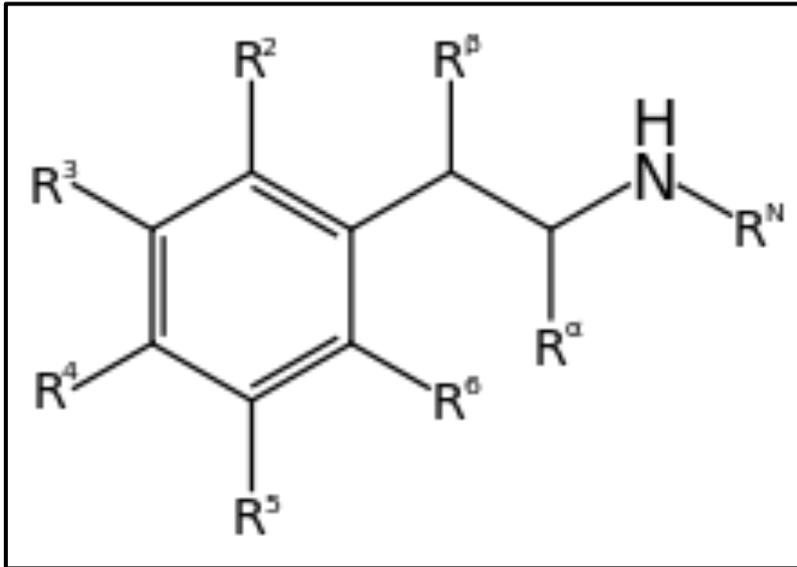
- les phényléthylamines,
- les cathinones,
- les pipérazines,
- les tryptamines,
- les cannabinoïdes de synthèse,
- les autres catégories.

La vente de ces produits sur internet fait preuve d'un important travail de marketing avec des prix attractifs (entre 8 et 20 € le gramme au lieu de 60 pour la MDMA)(57). Elles seront présentées en fonction des effets qu'elles produiront à leurs usagers tels que stimulant, cannabinoïdes synthétiques ou encore dérivés de cocaïne et ce, sans risque de faire l'objet d'une enquête auprès des services de répression du trafic de drogues. De multiples noms leurs seront attribués comme « designer drugs », « research chemicals », « legal highs » ou encore « sels de bains » (bath salts en anglais). Chacun de ces termes utilisés ne reflète en rien la composition du produit qui est à vendre, d'où de nombreux problèmes de confusion pour le futur consommateur qui ne sait pas vraiment ce qu'il va ingérer (58).

1-3-2 : Les différentes structures chimiques des NPS

La première famille, celle des PhénylEthylAmines (PEA), doit ses effets à la similarité de sa structure de base avec celle de drogues telles que les amphétamines ou la MDMA.

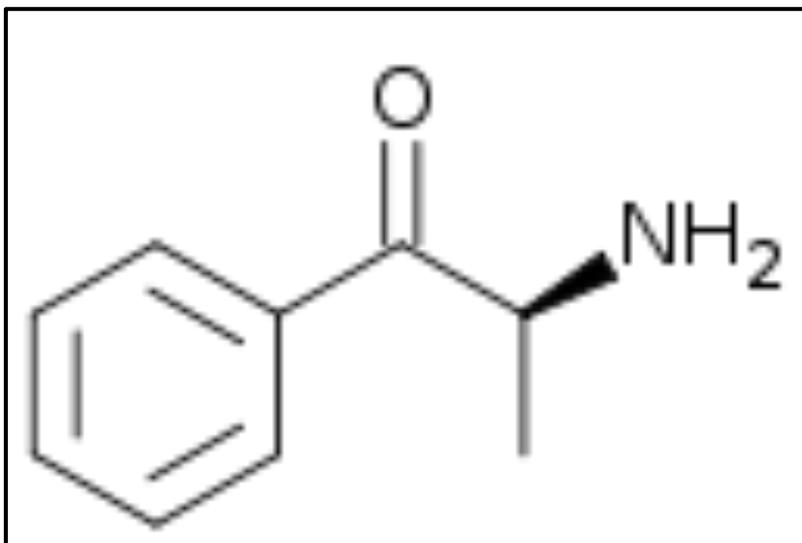
Figure 15 : Structure chimique des phényléthylamines. (59)



Cette structure chimique leur offre des propriétés stimulantes et hallucinogènes.

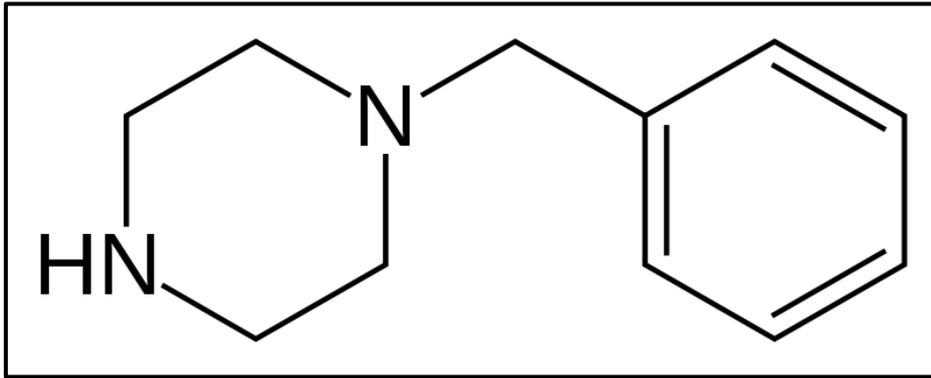
Les cathinones sont des alcaloïdes naturels à l'origine. Elles proviennent d'une extraction à partir de la feuille de Khat. Leur action est connue depuis longtemps en Afrique pour ses vertus aphrodisiaques et anxiolytiques.

Figure 16 : Structure chimique de base des Cathinones. (60)



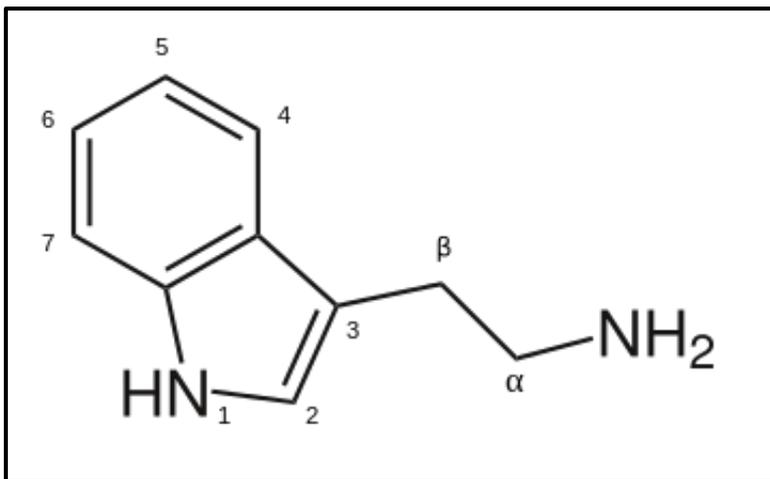
Les pipérazines dont les plus connues sont la BZP (Benzylpipérazine) et le mCPP. Les pipérazines sont des stimulants de types amphétaminiques de par leur similarité structurale avec la PEA.

Figure 17 : Structure chimique de la pipérazine. (61)



Les tryptamines dont la DiMéthylTryptamine (DMT), sont des psychotropes hallucinogènes puissants naturels ou de synthèse. Leurs structures permettent une action sur les récepteurs sérotoninergiques du SNC.

Figure 18 : Structure chimique de la tryptamine. (62)



Quant à eux, les cannabinoïdes de synthèse sont par définition, tous des produits synthétiques reproduisant les effets du chanvre. Ils agissent en exerçant le rôle d'agoniste sur les récepteurs au THC, ce qui leur confère une similarité en termes d'action et d'effet. Ils constituent la famille la plus riche en nombre de produits sur le marché actuellement. (63)

1-3-3 : Effets cliniques

Les effets les plus recensés par ces produits de synthèse sont avant tout l'euphorie, la désinhibition, l'intensification des sensations et les effets hallucinatoires.

Devant l'hétérogénéité de cette famille de substances, le *turn-over* des produits disponibles, les modifications stéréochimiques apportées à ces différents produits de synthèse, il est très difficile de prévoir et d'étudier les effets pharmacologiques et pharmacocinétiques.

1-3-4 : Aspect législatif des nouveaux produits de synthèse

En 2010, la France a classé comme stupéfiant la méphédrone ainsi que la 4 Fluoroamphétamine (4-FMP). En Juillet 2012, la France a décidé d'étendre la pénalisation à l'ensemble des dérivés des cathinones. Malgré cette nouvelle législation, les producteurs de produits de synthèse ont réussi à produire de nouvelles substances qui, elles, ne sont pas encore soumises à réglementation. Pour le moment, les autorités n'ont pas encore trouvé le moyen de limiter l'arrivée de nouvelles drogues festives sur internet (40).

Tableau V: Liste des nouveaux produits de synthèse depuis 2008 (63)

Liste des NPS signalés à l'OFDT depuis 2008					
PHÉNÉTHYLAMINES	CATHINONES	PIPÉRAZINES	TRYPTAMINES	CANNABINOÏDES	AUTRES
MDMA*, Amphétamine* Méthamphétamine*	Cathinone*, Pyrovalérone*	BZP* (2006 INPS)	DMT, AMT*	JWH-018* (2008 SINTES)	BROMO dragon-Fly (<2005 SINTES)
4-MTA (2000 SINTES)	Méphédronne* 4-MMC (2008 SINTES)	mCPP (2001 INPS)	2 CT* (2002 SINTES)	CP47,497 (C8 + C2)* (2008 SINTES)	Yopo** (graine) (2008 SCL Paris)
2C-B* (2000 SINTES)	Fléphédronne* 4-FMC, Fluoromethcathinone (2009 SINTES)	pCPP (2006 SINTES)	5-MeO-DMT (2003 SINTES)	JWH-073 (2009 SCL Paris)	Argyrea nervosa** Hawaiian baby woodrose (2008 SCL Paris)
1-PEA (2002 INPS)	Méthylone* bk-MDMA (2009 SINTES)	TFMPP* (2006 SINTES)	5-MeO-DIPT (2003 SINTES)	JWH-122 (2011 SCL Paris)	Mitragynine** Kratom (2008 SCL Paris)
2C-I* (2003 SINTES)	MDPV* (2010 SCL Paris)	DBZP (2007 SCL Paris)	4-AcO-DMT (2011 SINTES)	JWH-210 (2011 SCL Paris)	MDAI (2010 SCL Paris)
N-méthyl PEA (2007 SINTES)	Éthylcathinone* (2010 SCL Paris)	pFPP (2009 SINTES)	4-AcO-MIPT (2011 SINTES)	JWH-250 (2011 SCL Paris)	pFBT Fluorotropacocaine (2010 SCL)
4-FMP ou 4-FA* Fluoroamphétamine (2009 SINTES)	4-MEC* Méthylethcathinone (2010 SCL Paris)		DIPT (2011 SINTES)	JWH-019 (2011 SCL Paris)	APB Aminopropylbenzofurane (2010 SCL Paris)
DOB (2009 SINTES)	Pentédrone* (2011 SCL Paris)		5-MeO-DALT (2012 SCL Paris)	AM-2201 (2011 SCL Paris)	MPA Méthiopropamine (2011 SINTES)
DOC (2009 SINTES)	PVP* Pyrrolidinovalérophénone (2011 SCL Paris)		MeO-MIPT (2012 SCL Paris)	HU-331 (2012 SINTES)	MXE Méthoxétamine (2011 SINTES)
PMMA* Paraméthoxyméthamphétamine (2009 SINTES)	BMDB* (2011 SCL Lyon)			JWH-122 (5-fluoropentyl) (2012 SCL Paris)	MeO-PCP (2011 SINTES)
2C-E (2010 SINTES)	Butylone* (bk- MBDB) (2011 SCL Paris)			Méthanadamide (2012 SCL Paris)	2-AI (2012 SCL Paris)
2C-D (2010 SCL Paris)	Éthylone* (bk-MDEA) (2011 SCL Paris)			UR-144 (2012 SCL Paris)	Étaqualone (2012 SCL Paris)
4-MA* Méthylamphétamine (2010 SINTES)	MOPPP* (2012 SCL Paris)			FUR-144 (2012 SCL Paris)	5-APDB (2012 SCL Paris)
4-FMA Fluorométhamphétamine (2010 Taxlab)	Iso-ethcathinone (2012 CEIP Caen)			UR-144 (2H) (2012 SCL Paris)	
N-Éthylamphétamine* (2010 SCL Paris)	bk-MDDMA (2012 SCL Paris)			JWH-081 (2012 SCL Paris)	
DMMA (2011 INPS)	N-Éthylbuphédronne (2012 SCL Paris)			JWH-122 N(4-pentényl) (2012 SCL Paris)	
2C-P (2012 LPS Marseille)				RCS-4 (2012 SCL Paris)	
25I-NBOMe (2012 SCL Paris)				JWH-200 (2012 SCL Paris)	

* Classé comme stupéfiant en France ■ Identification postérieure à 2008. ** Substance d'origine naturelle
 La date figurant entre parenthèses après le nom de chaque substance correspond à celle de sa première identification en France.
 Sources : SINTES / OFDT, SCL (analyse des saisies des douanes)/ INPS - Institut national de la police scientifique - Fichier STUPS (analyse des saisies de la police), Taxlab, CEIP (Caen).

2 Les perturbateurs

Bien qu'il existe plusieurs substances festives appartenant à la classe des perturbateurs, les poppers font figures de drogues emblématiques.

2-1 Présentation des poppers

Les poppers correspondent à un solvant organique, conditionné en petits flacons de 10 à 15 mL contenant des nitrites aliphatiques ou cycliques tels que le nitrite d'amyle (le plus fréquemment rencontré), de butyle, de propyle ou de pentyle. Ces solvants, de par leur volatilité, sont consommés en étant directement inhalés au flacon.

Les poppers sont depuis les années 70 détournés à des fins festives ou sexuelles. Les poppers constituent la deuxième drogue illicite la plus consommée après le cannabis. C'est une drogue festive de la première heure et c'est celle dont la côte de popularité est la plus importante dans le milieu festif gay.

2-2 Effets festifs recherchés

Les poppers représentent la drogue gay par excellence. Elle est effectivement souvent consommée pour ses propriétés vasodilatatrices qui confèrent à son usager une euphorie immédiate, une désinhibition, une forte excitation associée à un relâchement du sphincter anal et une augmentation de la durée de l'érection.

Certains diront également qu'elle amplifie considérablement les sensations lors d'un orgasme et les performances sexuelles. Cependant ses effets sont transitoires et ne durent en général que 2 minutes (64). De plus, ces solvants présentent un potentiel toxique méthémoglobinisant certain.

2-3 Cinétique des poppers

Les solvants sont uniquement administrés par voie inhalée. Les vapeurs de nitrites qu'ils contiennent sont très rapidement réabsorbées par les alvéoles pulmonaires. Les effets se produisent donc instantanément.

2-4 « Pharmacologie » de la drogue

Le solvant va engendrer une libération de monoxyde d'azote NO qui va agir sur la fibre musculaire lisse et par conséquent provoquer une vasodilatation des vaisseaux sanguins.

2-5 Toxicologie des poppers

Les conséquences de la prise de poppers peuvent être néfastes. Très rapidement il va provoquer une chute de la tension artérielle systolique, des sensations de nausées, des migraines importantes voire même une perte de connaissance.

Les troubles oculaires sont également très fréquents chez les usagers de poppers. De nombreux cas de rétinopathies ont été signalés, des irritations de la cornée, des glaucomes ainsi que des hypertensions intraoculaires pouvant aller jusqu'à la cécité (42).

Autre fait important, le nitrite d'amyle est un produit méthémoglobinisant (20 % ou au-delà de méthémoglobine) qui va transformer l'atome de fer ferreux contenu dans l'hématie en fer ferrique entraînant une hypoxie pouvant aller jusqu'à la mort chez des sujets à fonction cardiaque altérée (65).

Des cas d'intoxications aux poppers ont été recensés à l'hôpital nécessitant des perfusions de bleu de méthylène afin de traiter le patient.

D'autre part, des cas de syndrome de Kaposi ont été observés chez des patients séropositifs pour le VIH ayant consommé du nitrite de butyle. Ceci serait expliqué par le fait que ce nitrite en particulier diminuerait la fonction des lymphocytes (66).

2-6 Aspect législatif

D'après plusieurs témoignages, lors des arrêtés interdisant la commercialisation des poppers, il n'était pas vraiment difficile de s'en procurer dans les sex shops.

Le prix pour une fiole reste peu onéreux par rapport aux autres produits disponibles sur le marché des drogues festives. Chaque petit flacon revient entre 8 et 15 € contre 60-65 € pour d'autres substances telles que la cocaïne et l'ecstasy.

La législation concernant les solvants volatils a été à plusieurs reprises modifiée dans le passé. En effet, le décret du 26 Mars 1990 interdisant la vente et la distribution gratuite au public des différents types de poppers contenant uniquement du nitrite de

butyle, de pentyle ainsi que leurs isomères fut abrogé par un nouveau décret 17 ans plus tard (le 20 Novembre 2007). Ce nouveau texte englobe désormais, en plus de la vente et de la distribution, la fabrication, l'importation, l'exportation ainsi que la détention de tous les types de poppers.

Le 15 Mai 2009, suite à la demande des principaux producteurs ou distributeurs du produit, le décret précédent se voit annulé, autorisant de nouveau à la vente les fameux flacons. L'autorisation ne dura qu'un temps, car un nouvel arrêté, celui du 29 Juin 2011, renouvelle l'interdiction de vente des poppers et de ses « génériques » en raison de leur forte toxicité.

L'arrêt du 3 Juin 2013, va de nouveau lever l'interdiction de commercialisation des solvants à base de nitrites.

3 Les substances hallucinogènes

Les substances hallucinogènes disponibles sont nombreuses. La plus consommée partout dans le monde, le chef de file est le cannabis. Mais dans le milieu festif gay, celle qui fait office de référence est la Kétamine ou « spécial K ».

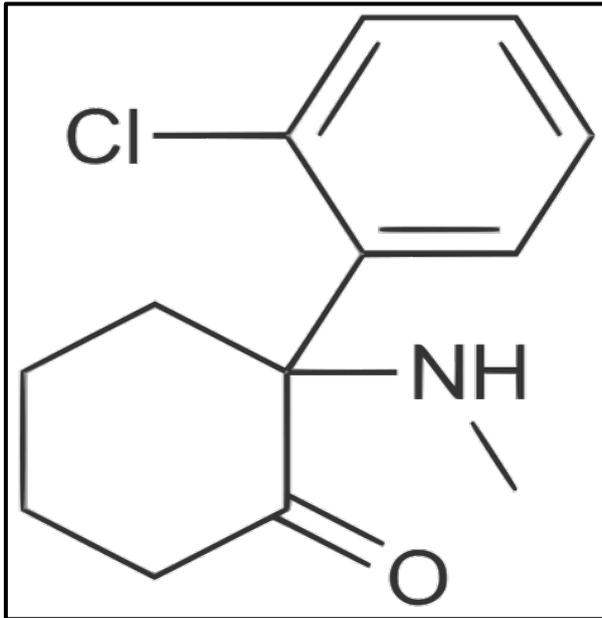
Le cannabis n'étant pas une drogue festive utilisée en public mais plutôt lors de soirée plus intimiste, elle ne sera pas traitée dans cette partie.

3-1 Présentation de la Kétamine

Le chlorhydrate de kétamine est une molécule appartenant à la famille des arylcyclohexylamines utilisée en pratique licite, comme anesthésique humain ou vétérinaire. Elle est actuellement plus connue pour son usage détourné comme drogue dissociative ayant un fort pouvoir hallucinogène.

On peut la retrouver sur le marché des drogues, sous forme d'un liquide incolore, sous la forme d'une poudre blanche cristalline, brunâtre ou bien directement sous forme de comprimés ou de gélules. Son mode d'administration le plus connu est le « sniff », bien que l'on voit de plus en plus d'utilisateurs le mélanger dans un liquide tel que de l'eau ou de l'alcool afin de l'ingérer ou encore de se l'injecter en SC, IM ou IV.

Figure 19 : Structure chimique de la kétamine. (67)



3-2 Effets festifs recherchés

La drogue aux multiples noms (« spécial K », « vitamine K », « Kit Kat ») est depuis quelques années déjà fortement consommée dans le milieu de la nuit et notamment auprès des gays. Elle est utilisée pour son fort pouvoir dissociatif, l'impression de planer au dessus de son propre corps. Ses effets durent entre 2 et 4 heures au cours desquelles toute stimulation sensorielle telle que la musique va accroître son effet hallucinatoire. La prise de kétamine est parfois associée à celle de cocaïne (le « CK » ou « Calvin Klein ») afin de combiner les effets (64).

3-3 Propriétés pharmacologiques

Le chlorhydrate de kétamine est un analgésique puissant agissant comme inhibiteur non compétitif du glutamate sur les récepteurs NMDA.

3-4 Toxicologie du « spécial K »

La dose administrée de Kétamine va varier d'une voie d'administration à une autre. Le dosage en drogue destiné à être avalé va varier entre 250 et 400 mg. 50 à 150

mg seront usuellement consommés pour être sniffés et 70 à 120 mg seront utilisés en injection.

Lorsqu'elle est consommée par voie orale, les effets de la kétamine apparaissent au bout de 20 à 30 minutes pour une durée totale de 4 heures alors qu'elle est de 10 minutes pour la voie intraveineuse. Sa grande liposolubilité et sa liaison très faible aux protéines plasmatiques lui permettent une distribution et une action très rapide dans de nombreux organes (cerveau, foie). Les effets du produit peuvent durer de 2 à 5 minutes jusqu'à 30 minutes, voire dans certains cas 3 heures (68).

La Kétamine subit une biotransformation très rapide dans le foie par la voie des cytochromes P450. Son métabolite principal (25-30 %) (69), la norkétamine, issue de la N-déméthylation, possède un tiers voire un cinquième des effets anesthésiques de la drogue. Il peut en résulter une prolongation des effets (70)(71).

Les hallucinations sont très importantes avec la kétamine, elle provoque la plupart du temps une amnésie de l'événement, un « *black-out* » total.

Cette drogue dissociative provoque un effet « schizophrénie-like » avec désorganisation de la pensée, perte de contact avec la réalité, agressivité, automutilations voire suicide.

Le produit est l'un des plus dangereux du marché des drogues du fait de sa marge étroite. Les effets néfastes recensés sont nombreux et se caractérisent par une paralysie, une hypertension intracrânienne et intraoculaire, une rhabdomyolyse, une cholécystite, une dépression respiratoire, des troubles cognitifs, des troubles cardiovasculaires tels qu'une hypertension artérielle, une tachycardie, une décompensation cardiaque ainsi que des effets neuropsychiques tels que des épilepsies voire un coma et même la mort(42).

3-5 Aspect législatif

La kétamine est, comme toutes les substances hallucinogènes, classée comme stupéfiant depuis 1997 et sa vente, sa production, sa consommation est interdite par le CSP et le code pénal (72).

Cependant, il est toutefois possible de s'en procurer via le marché illégal pour environ 80 € le gramme (42).

4 Les psycholeptiques

Dans cette famille de substances, sont répertoriées les benzodiazépines, l'éther, les barbituriques mais dans le contexte festif ce sont surtout le GHB la GBL ou encore « l'ecstasy liquide » qui seront consommés.

4-1 Présentation du GHB ou gamma-hydroxybutyrate

Le GHB est une substance dépressive du SNC normalement synthétisée dans le cerveau à partir de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui est un neurotransmetteur. La mise en évidence de cette molécule ainsi que sa synthèse à des fins médicales vit le jour au début des années 60 comme anesthésique et comme hypnotique.

Plus tard, dans les années 90, son usage fut détourné et les premiers cas de viol sous GHB sont déclarés, ce qui en fait la « drogue du viol ».

La gamma-butyrolactone (GBL) est un liquide visqueux incolore. C'est un produit chimique fortement acide, très utilisé dans l'industrie notamment comme solvant-décapant pour peintures ou pour les gents de voitures

Figure 20 : Affiche du site technoplus sur les effets du GHB/GBL. (73)



Il se transforme dans le corps, après être résorbé, principalement en GHB et en acide succinique. La GBL associée à une base telle que la soude, conduit au GHB qui se présente comme une liquide incolore, inodore, ou comme une poudre

blanche. Son subtil goût salé et savonneux va disparaître lorsqu'il sera mélangé avec de l'alcool.

Le GHB fut retiré de la circulation en raison des soumissions chimiques qu'il occasionnait. Il est de nouveau disponible en thérapeutique afin de traiter des affections comme la narcolepsie. Il est commercialisé sous le nom de XYREM®. (66)

4-2 Pharmacologie et mécanisme d'action du GHB

Bien qu'étant un métabolite du GABA, agoniste de référence du récepteur-canal GABA-A et du récepteur GABA-B, le GHB n'est qu'un agoniste faible.

Le GABA exogène va traverser rapidement la barrière hémato-encéphalique et va agir sur le récepteur-canal GABA-A et ainsi inhiber la sécrétion de dopamine dans le striatum. Il va également moduler la sécrétion de l'hormone de croissance induisant sa stimulation et donc produisant un développement musculaire. Cet effet est bien apprécié par le milieu gay, les sportifs ou les body builders pour son effet sur la musculature.

En agissant sur la sécrétion des endorphines, le GHB va provoquer un effet sédatif et anesthésiant.

4-3 Toxicocinétique du GHB

Qu'il soit administré par voie orale à des fins récréatives (GHB) ou à des fins thérapeutiques (oxybate de sodium XYREM®), il sera rapidement et presque complètement réabsorbé (biodisponibilité de 88%). Le pic plasmatique est obtenu entre 30 minutes et 2 heures. C'est un composé très hydrophile.

La principale voie d'élimination sera sa métabolisation par des enzymes hépatiques notamment les cytochromes, la GHB déshydrogénase puis par une autre déshydrogénase moins spécifique (semi-aldéhyde succinique déshydrogénase). Le métabolite va entrer dans le cycle de Krebs produisant du dioxyde de carbone et de l'eau.

Lors de doses importantes, le GHB pourrait avoir une légère action inhibitrice sur les isoenzymes hépatiques CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A. (74)

4-4 Effets festifs recherchés

Ses effets apparaissent rapidement et se traduisent par une euphorie, une désinhibition avec une hyperactivité mentale. Il est très utilisé dans le milieu gay pour son effet désinhibant et l'ivresse qu'il provoque. Il faut néanmoins être vigilant car les interactions avec le GHB sont très fréquentes, notamment avec l'alcool qu'il faut à tout prix éviter ainsi que tous les autres dépresseurs du SNC.

4-5 Effets secondaires néfastes

Le GHB peut provoquer chez son consommateur des effets neuropsychiatriques délétères tels que des céphalées, des tremblements, des ataxies, des hypotonies musculaires, des convulsions, des comas, appelés *G hole* (anglicisme pour trou noir dû au GHB), ainsi que des effets cardiorespiratoires : bradycardie, bradypnée, HTA fugace, hypokaliémie et des troubles du rythme. Les dangers sont importants à souligner du fait de sa marge de sécurité étroite. (64)

4-6 Législation

Depuis 1999, le GHB, GBL et tout autre dérivé sont classés comme stupéfiants. Cependant, il est toutefois possible de s'en procurer via internet en particulier via des sites de vente pour des produits industriels (GBL) pour des prix tout à fait dérisoires oscillant entre 0,09 et 2 € le gramme (75). Cette drogue est probablement la moins chère du marché. On peut trouver des bidons de 1 litre de GBL pour 70 €, sachant que la dose utilisée est d'uniquement quelques millilitres (76).

5 Les médicaments du trouble érectile

Les médicaments du trouble érectile tels que le VIAGRA®, le CIALIS® ou encore le LEVITRA® connaissent depuis quelques années un usage détourné. La quête de la performance sexuelle, de l'intensité et de la durée prolongée des rapports en fait des substances très prisées dans le milieu de la nuit. Elles sont parfois consommées pour pallier aux effets secondaires des stéroïdes ou des drogues précédemment

consommées au cours de la soirée. Le chef de file de cette classe est le médicament produit par le laboratoire Pfizer : Le VIAGRA® (77).

5-1 Présentation et pharmacologie du VIAGRA

Le VIAGRA® est un médicament se présentant comme des comprimés bleus, « les pilules bleues » que l'on retrouve sous trois dosages : 25, 50 et 100 mg.

Le sildénafil (DCI) est un Inhibiteur puissant de la PhosphoDiEstérase de type 5 (IPDE-5) spécifique de la Guanosine MonoPhosphate cyclique (GMPC) des corps caverneux. Il provoque l'inhibition de la dégradation du GMPC entraînant une libération du monoxyde d'azote qui va avoir une action relaxante de la fibre musculaire lisse. Il faudra une stimulation sexuelle pour activer la voie NO/GMPc pour dès lors, aboutir à un afflux sanguin dans les corps caverneux et *in fine* à l'érection (78).

5-2 Pharmacocinétique du sildénafil

Le sildénafil va être rapidement résorbé dans l'organisme. Son pic plasmatique est obtenu en moyenne au bout de 60 minutes. Sa biodisponibilité orale absolue est en moyenne de 41 % lorsque le sujet est à jeun. Elle sera diminuée lors de la prise de nourriture (78).

Son métabolisme est marqué par la transformation par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 principalement et CYP2C9 du cytochrome P450. Le métabolite résultant aura un profil similaire au sildénafil mais une capacité d'inhibition de la phosphodiesterase divisée par 2.

De son métabolisme hépatique résulte un nombre important d'interactions pharmacocinétiques. Une co-administration de sildénafil avec un inhibiteur du cytochrome P450 va se traduire par une diminution de l'élimination du produit et donc une augmentation de sa concentration plasmatique (4 fois supérieure avec le ritonavir).

5-3 Effets secondaires

Les effets les plus souvent rencontrés avec un médicament du trouble érectile seront des céphalées importantes du fait de la vasodilatation cérébrale, une rougeur, des troubles de la vision, une congestion nasale, des vertiges.

5-4 Aspect législatif

Le VIAGRA©, son générique ainsi que tous les autres produits de la même classe sont des médicaments listés (Liste 1) et ne peuvent être vendus que sur prescription d'un médecin.

C. SYNTHÈSE SUR LES PRINCIPALES DROGUES RÉCRÉATIVES

La liste des drogues récréatives contient maintenant un nombre impressionnant de substances psychoactives, psycholeptiques ou perturbatrices du SNC. Elles sont plus ou moins connues des consommateurs et des professionnels de santé. Même si les effets peuvent paraître intéressants, il ne faut pas oublier que tous les produits, sans exception, possèdent des effets secondaires dangereux voire mortels et sont responsables de nombreux décès chaque année.

D'autre part, ces produits sont préparés, pour la plus grande partie, dans des laboratoires clandestins par des chimistes qui n'hésitent pas à couper leurs drogues avec de la caféine, avec d'autres drogues voire avec des médicaments dont ils ne maîtrisent pas les effets. Il était déjà difficile, dans le passé, de prévoir les réactions d'un organisme face aux drogues festives, qu'en est-il maintenant quand un nouveau produit est disponible sur le « marché » chaque semaine ?

Comment prévoir l'action des anciennes ou nouvelles drogues sur un organisme « sain » ?

Qu'en est-il, si la substance est consommée par une personne traitée quotidiennement pour le VIH ?

III. LES INTERACTIONS ENTRE TRAITEMENTS ET DROGUES FESTIVES.

Les thérapies antirétrovirales sont indispensables pour qu'un patient traité puisse prétendre à une vie « normale ». Cependant, elles nécessitent une observance optimale afin de maintenir une charge virale indétectable et un taux de CD4 suffisamment élevé pour contrer tout germe opportuniste.

Les mécanismes d'action, les métabolisations de ces traitements dans l'organisme sont bien connus maintenant pour engendrer un nombre important d'interactions, aussi bien entre 2 médicaments antirétroviraux qu'avec un médicament d'une autre classe thérapeutique ou même avec une drogue festive.

Le rôle des professionnels de santé est d'éviter qu'une interaction nuisible au patient puisse survenir. Les interactions entre 2 médicaments sont « faciles » à éviter car le prescripteur, et le pharmacien par la suite, suivent le contenu des prescriptions et ils sont formés concernant les médicaments. Qu'en est-il des patients consommant des drogues illicites en quantités variables et souvent sans en informer les professionnels de santé? L'existence de ces interactions médicaments-drogues ne doit pas être négligée lors de problème d'observance, lors de l'apparition d'échecs thérapeutiques chez certaines personnes traitées ou encore lors d'une arrivée aux urgences pour une overdose.

En effet, les drogues festives sont un phénomène de société qu'il faut prendre en compte. Elles peuvent moduler une thérapeutique antirétrovirale et réciproquement les médicaments anti-VIH vont avoir un impact sur les concentrations sanguines des substances récréatives.

Il existe un véritable manque d'informations relatant ces interactions dans les revues scientifiques compte tenu du caractère prohibé des produits consommés. Les interactions existantes entre un traitement quel qu'il soit et une drogue festive, seront pour la plupart, supposées d'après les connaissances actuelles sur le sujet.

A. DÉFINITION D'UNE INTERACTION

Dans un même organisme, la prise concomitante de plusieurs substances, drogues ou non, peut aboutir à 2 types d'interactions : Les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

Elles vont conduire à une modification *in vivo* des effets d'une substance chimique et peuvent être bénéfiques ou délétères pour la personne. On parle d'interaction médicamenteuse significative lorsque la concentration maximale C_{max} , ou l'aire sous courbe (ASC), sont modifiées d'au moins 30 %.

Il est important de connaître les différents mécanismes de chaque substance consommée afin de prévoir la survenue des différentes interactions et surtout d'éviter qu'elles deviennent problématiques pour le patient. Dans le cas des médicaments qui nous intéressent, ceux traitant l'affection par le VIH, leur forte affinité pour le système enzymatique des cytochromes engendre de nombreuses interactions. Ces interactions peuvent être au sein de la même classe de médicaments, avec une famille thérapeutique différente voire même avec des produits dont on ne soupçonne pas la consommation. C'est le cas des drogues festives.

1 Interactions pharmacocinétiques

Le terme de pharmacocinétique traduit « ce que le corps fait à la drogue ». Une interaction de ce type fait référence à une action d'un médicament ou d'une substance chimique vis-à-vis d'un autre produit en terme d'Absorption, de Distribution, de Métabolisation et d'Élimination (ADME).

1-1 Modification de l'absorption

L'absorption d'une substance va constituer l'ensemble des événements entre son point de contact avec l'organisme et son entrée dans la circulation sanguine. Un principe actif administré par voie orale est le plus souvent absorbé par les muqueuses gastrique et intestinale. Si une molécule modifiant le milieu gastro-intestinal est absorbé concomitamment à un médicament, elle peut altérer l'absorption de celui-ci.

C'est le cas des antiacides tels que les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP), qui peuvent diminuer l'absorption de l'antirétroviral EVIPLERA®. Tous les médicaments comme les adsorbants (charbon, kaolin, argiles...) vont également empêcher les autres substances d'être absorbées au niveau digestif.

Certains médicaments voient leurs absorptions modifiées par des protéines de transport situées au niveau de la muqueuse. Si leur administration est simultanée à la prise d'une substance interférant sur cette protéine, l'absorption peut en être altérée. Ces protéines de transport appartiennent à la famille des glycoprotéines-P et sont associées à des phénomènes de résistances aux ARV.

1-2 Modification de la distribution

Une fois dans la circulation sanguine, les substances absorbées vont être prises en charge soit sous forme liée soit sous forme non liée (forme libre ou forme active car diffusible) par des transporteurs de type protéinique tels que l'albumine. Si des agents modifient cette liaison aux protéines, ils peuvent modifier la quantité de forme libre dans le plasma et donc altérer l'action d'un produit. Ces possibles altérations de la distribution, qui dépendent de l'affinité aux protéines plasmatiques, ne sont pas, en pratique un phénomène très courant (66).

D'autres interactions entre médicaments voire avec des drogues peuvent survenir par déplacement au niveau des protéines plasmatiques (*protein binding* en anglais). La capacité à se fixer aux protéines varie d'une classe d'antirétroviral à une autre. Le tableau VI montre la faible capacité de fixation des molécules de la famille des INTI aux protéines. Il en résulte qu'elles sont susceptibles d'être déplacées en cas de coadministration avec une autre substance. *A contrario*, les INNTI et les IP y sont fortement liés.

1-3 Modification de la métabolisation

L'étape de la métabolisation est un moment-clé du devenir d'un produit dans l'organisme. L'organe responsable de cette métabolisation est principalement le foie du fait de sa forte vascularisation. En effet, le foie est très irrigué par la veine porte et par l'artère hépatique (1,5L de sang par min). D'autres organes sont également

responsables de la biotransformation des principes actifs : ce sont les poumons, les reins, la peau et l'intestin grêle (79).

Les hépatocytes possèdent un nombre important d'enzymes. Le métabolisme s'effectue selon différents processus :

- une phase I : étape d'oxydation et de réduction
- une phase II : étape de conjugaison

Tableau VI : Liaisons aux protéines plasmatiques des antirétroviraux. (80)

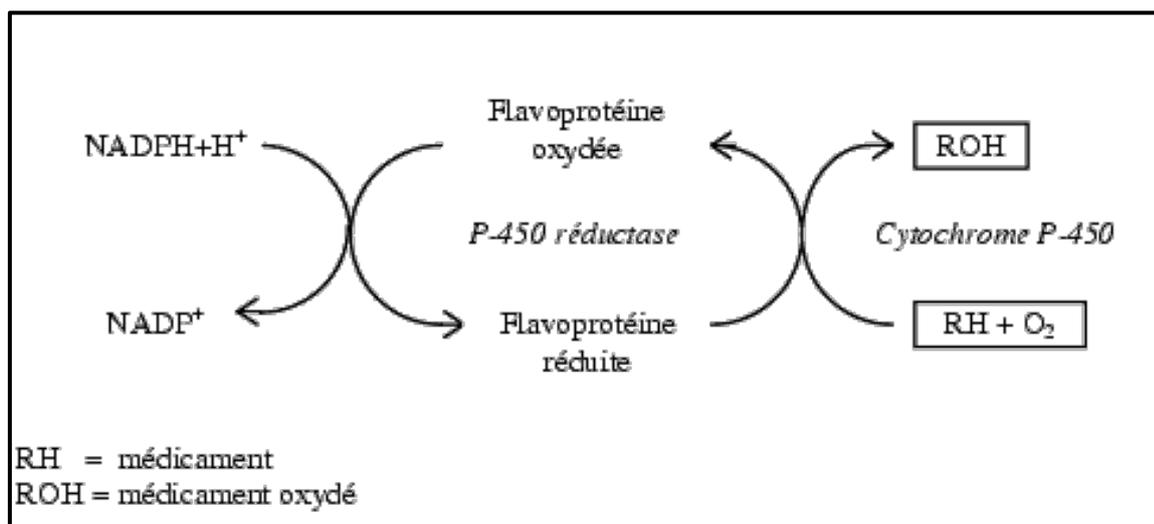
	Blood plasma eff. C_{min} ($\mu\text{g/ml}$) [41]	Molecular weight ^a (Dalton)	L, H	Protein binding (%)
Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor				
Abacavir	NA	670.8	L [2]	50 ^a
Didanosine	NA	236.2	L [2]	< 5 ^a
Emtricitabine	NA	247.2	ND	< 4 ^a
Lamivudine	NA	229.3	H [2]	16–36 ^a
Stavudine	NA	224.2	H [2]	Negligible ^a
Zalcitabine	NA	211.2	H [2]	< 4 [2]
Zidovudine	NA	267.2	L [2]	< 38 ^a
Nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor				
Tenofovir DF	NA	635.5	ND	< 7.2 ^a
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor				
Delavirdine	ND	552.7	L [2]	98 [2]
Efavirenz	1.0	315.7	L [2]	99.5–99.75 ^a
Nevirapine	3.4	266.3	L [2]	60 [2]
Protease inhibitor				
Amprenavir	0.4/1.2	505.6	L [2]	90 ^a
Atazanavir	ND	704.9	ND	86 ^a
Indinavir	0.10	711.9	H [2]	60 [2]
Lopinavir	1.0/4.0	628.8	ND	98–99 ^a
Nelfinavir	0.8	663.9	L [2]	99 [2]
Ritonavir	2.1	721.0	L [2]	98 [2]
Saquinavir soft-gel capsule	0.10	670.9	L [2]	> 97 ^a
Saquinavir hard-gel capsule	0.10	670.9	L [2]	98 ^a
Fusion inhibitor				
Enfuvirtide	ND	4492	ND	92 ^a

^aAccording to pharmaceutical companies' product information. $C_{max\ dos}$, Maximal concentration during eff. C_{min} , Effective minimal concentration, considered required for effective virus suppression; H, hydroph

1-3-1 Réactions de phase I

La phase I se caractérise par 2 types de réactions, d'un côté les réactions d'oxydation et de l'autre les réductions. C'est à ce niveau qu'interviennent les mono-oxygénases. Ce sont des isoenzymes de la famille des cytochromes et les flavoprotéines. Ces enzymes hépatiques sont localisés dans les microsomes et vont faire intervenir le NADPH et de l'oxygène moléculaire afin d'oxyder les molécules passant par le foie (IP, INNTI ou encore médicaments antifongiques).

Figure 21 : Réaction de phase I catalysée par le cytochrome P450. (81)



Les réactions impliquant les mono-oxygénases vont aboutir à l'obtention de métabolites actifs ou non, possédant des groupements fonctionnels hydroxyles (-OH), amines (-NH₂) ou carboxyles (-COOH). C'est le lieu de nombreuses interactions. En effet, certains médicaments pris concomitamment vont agir sur ces enzymes de biotransformation en engendrant soit un effet inhibiteur soit un effet inducteur. Le danger occasionné dépendra du « statut » du métabolite. Le métabolisme des drogues peut également conduire à des métabolites inactifs, actifs ou toxiques.

Quant à elles, les réactions de réduction sont responsables de moins de transformations médicamenteuses. L'hydrolyse fait intervenir des enzymes, pour la plupart non spécifiques des produits qu'elles métabolisent, qui vont cliver les groupements esters (-COOR) et amides (-NH₂CO) des xénobiotiques.

Ces 2 types de réactions de phase I vont conduire à des métabolites polaires qui vont soit être éliminés directement par les reins ou par d'autres organes, soit entrés dans des réactions de biotransformation de phase II.

La phase I est un point-clé en ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques car elle concentre une fraction importante des enzymes jouant un rôle sur le devenir des médicaments ou des drogues et sur d'éventuelles interactions (81).

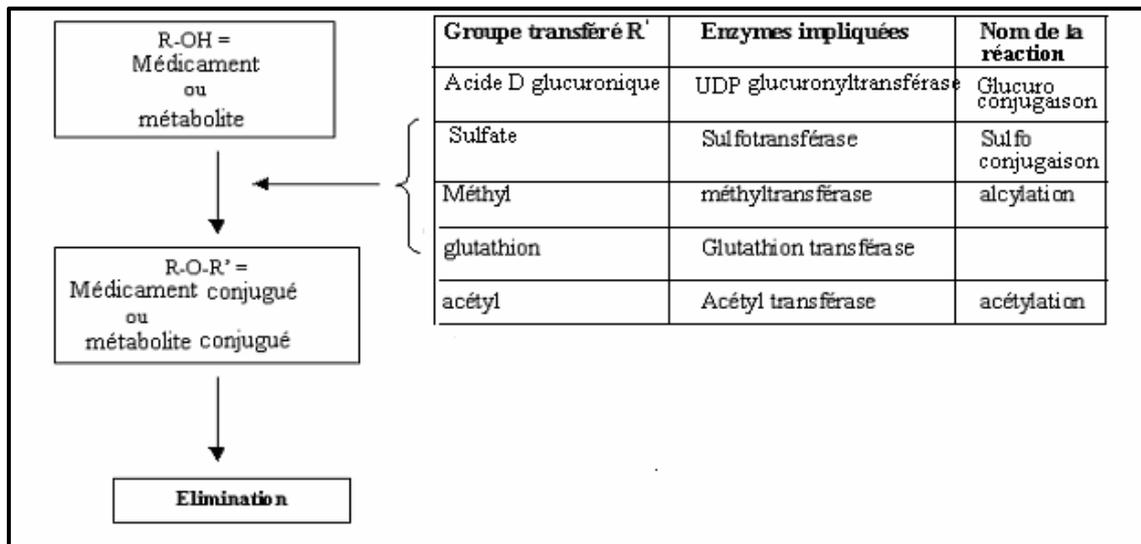
1-3-2 Réactions de phase II

La phase II constitue une réaction aboutissant à des produits conjugués, hydrosolubles facilement éliminés par les urines et la bile. Il existe différents types de conjugaison en fonction du substrat et de l'enzyme responsable.

La principale est la glucuroconjugaison. Cette réaction de phase II va être catalysée par un enzyme : l'UDP-glucuronyl-transférase. Elle consiste en la fixation d'un glucuronide sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre du métabolite primaire. Les autres types de conjugaison vont être le transfert d'un groupe sulfate ($-SO_4^{2-}$), méthyl ($-CH_3$), glutathion ($-GST$) ou acétyl ($-CO-CH_3$) (82).

La zidovudine, par exemple, présente une élimination urinaire trois fois supérieure lorsqu'elle sous la forme de métabolite glucuroconjugué; le 3-azido-3-deoxy-5-O-b-D-glucopyranuronosylthymidine ou GZDV (83).

Figure 22: Les différents types de conjugaison. (82)



Il n'y pas ou peu d'interactions lors de la phase II du métabolisme des médicaments. La principale source de problèmes a lieu lors de la phase I et implique les cytochromes P450.

Les interactions pharmacocinétiques sont parfois recherchées par le thérapeute qui souhaite augmenter l'effet d'un médicament dans le temps ou encore augmenter la dose active en principe actif (c'est le cas de l'utilisation du RTV comme booster des autres IP en diminuant la dégradation hépatique de ces derniers).

1-4 Modification de l'élimination

Les voies urinaire et fécale constituent les voies principales d'élimination des xénobiotiques médicamenteux ou drogues. Le rein permet en effet d'éliminer les produits soit sous la forme de la molécule initiale, celle qui a été absorbée, soit sous forme de métabolite résultant du métabolisme hépatique.

Certains médicaments ont la capacité de modifier le pH urinaire ce qui module l'élimination des produits pH-dépendants hors de l'organisme.

Lors de l'excrétion des médicaments, via le tractus gastro-intestinal, certains d'entre eux vont être hydrolysés et ainsi retrouver leurs structures originelles. Ils vont alors être réabsorbés et par conséquent avoir un effet prolongé, ils entrent alors dans le cycle entéro-hépatique. Le foie, outre sa fonction de biotransformation réalise également l'excrétion des médicaments via la sécrétion de bile.

La capacité d'élimination des médicaments, qu'elle soit rénale, gastro-intestinale ou hépatique, va dépendre de l'état de l'organe. Toute affection, toute substance altérant ou stimulant le rein ou le foie peut modifier l'excrétion d'autres substances. La notion de clairance rénale et hépatique permettra de préjuger de l'élimination d'un médicament et d'ajuster les posologies des produits à administrer (82).

2 Interactions pharmacodynamiques

2-1 Définition

« *Ce que le médicament fait à l'organisme* ».

Une interaction de ce type se résume par la modification de l'activité d'un médicament par une autre substance médicale ou autre, sans moduler ou altérer sa pharmacocinétique (82). Elles ont lieu au niveau des sites d'action des molécules actives et peuvent induire 4 types d'effets :

- synergie ou potentialisation,
- antagonisme,
- inversion de l'action,
- interaction mixte.

Le premier type, la **synergie ou potentialisation**, se traduit par un effet pharmacologique supérieur à celui de la prise indépendante de chaque médicament. Elle peut être additive lorsque l'effet pharmacologique engendré par l'association est égal à la somme des effets des 2 substances.

L'**antagonisme** de 2 produits se définit par un effet pharmacologique global atténué ou supprimé par rapport aux effets de chacune des substances prises séparément. Il peut être de 2 sortes : antagonisme compétitif soit non compétitif. Dans le premier cas, les 2 médicaments vont agir au niveau du même récepteur. L'un va agir comme antagoniste alors que l'autre va jouer un rôle d'agoniste. L'antagonisme non compétitif, quant à lui, va se traduire par des effets contraires des 2 produits administrés concomitamment en agissant à des endroits différents.

L'**inversion d'action** est plus rare et elle résulte de l'administration d'une substance qui va inverser les effets normalement produits par l'autre.

Le dernier type, les **interactions mixtes** sont également rares. Elles présentent parfois un intérêt lorsque 2 substances sont prises en même temps et entraînent un effet décuplé et que d'un autre côté l'une d'elles diminue les effets secondaires de l'autre. C'est le cas du *speedball* où la prise de cocaïne est concomitante à celle d'héroïne. L'intérêt d'une telle association serait, d'après certains usagers, l'effet flash, immédiat de la cocaïne accompagné de l'effet euphorique et calmant de l'héroïne(83)(84).

Les interactions pharmacodynamiques sont parfois recherchées pour traiter un patient. C'est le cas des associations de médicaments en thérapie anti-VIH où le patient reçoit des molécules actives de différentes familles. En effet, comme il est décrit précédemment, l'association d'INTIs avec des INNTI est souvent utilisée et confère au patient une activité pharmacologique renforcée. C'est aussi le cas de l'association d'un INTI avec un IP ou avec un INI. Associer deux molécules de modes d'actions différents consiste à s'attaquer à plusieurs endroits du cycle de réplication du virus afin d'obtenir une meilleure réponse virologique.

2-2 Drogues et neurotransmetteurs

Les effets des drogues récréatives observés sur le SNC ainsi que sur le système nerveux périphérique (SNP) sont le résultat de la modulation de la sécrétion des neurotransmetteurs. Elles agissent de façon directe ou indirecte au niveau des neurones. Le tableau VII récapitule les neurones ciblés par les différentes substances consommées.

Même si les mécanismes de la plupart de ces drogues sont supposés, il est important de récolter des informations afin d'être en mesure de reconnaître une possible interaction lors de leurs coadministrations avec des médicaments.

Tableau VII : Actions des drogues récréatives sur les neurones. (85)(86)

Substances	Neurones cibles	Effets observés ou supposés
Alcool	GABA-A agoniste	Désinhibition par stimulation du neurone inhibiteur Gaba
Cannabis	CB1-CB2 agoniste	Au niveau ganglion basal, effet sur le système immunitaire
Héroïne	Récepteurs μ	Inhibition de la libération de Gaba, augmentation de la libération de dopamine (DA) (système de récompense)
Amphétamines	Dopaminergique/ Noradrénergique	Stimulation de la libération de DA et inhibition de la recapture -> augmentation de la DA au niveau synaptique
Cocaïne	Dopaminergique	Inhibition de la recapture de la DA
Kétamine	Antagoniste récepteurs NDMA et κ des opioïdes	analgésie
MDMA	Supposé agoniste 5-HT1A et à moindre niveau agoniste DA et NA	Augmentation du niveau de sérotonine par diminution de la recapture
MDA	Similaire MDMA	Similaire MDMA
MDMC (Cathinones)	Similaire MDMA	Similaire MDMA
GHB	Agoniste GABA, DA	Augmentation de la production de GABA ->inhibition de la DA

3 Autres types d'interactions

Après les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, d'autres types de d'interactions peuvent avoir des conséquences sur le patient consommateur à la fois de médicaments et de drogues festives. En plus de favoriser la prise de risque au niveau sexuel et par conséquent de propager l'épidémie, la consommation de drogue(s) est jugée responsable d'autres problèmes de santé publique notamment la diminution de l'observance. Il est nécessaire d'en parler car l'action d'une substance psychoactive peut avoir des répercussions sur l'adhésion d'un patient au traitement quel qu'il soit. Le principe de ces interactions repose sur le fait qu'un consommateur, régulier ou non, de drogues festives ou même consommant uniquement de l'alcool peut manquer à son devoir de prendre ses médicaments quotidiens.

Outre le fait de sortir de chez soit pour aller dans des clubs ou des bars, ce qui modifie quelque peut la routine, l'effet désinhibiteur de la plupart des produits consommés, alcool compris, procure une baisse de la vigilance et entraîne donc parfois un oubli de prise de comprimés.

Des substances telles que l'ecstasy, la cocaïne, la kétamine, le GHB et même l'alcool, de part leur tropisme pour le SNC, peuvent provoquer une diminution de la vigilance et par conséquent des oublis. Durant une thérapie, telle qu'un traitement antirétroviral, ces écarts peuvent engendrer des conséquences néfastes telles que des résistances voire des échecs thérapeutiques (87). Il est important de souligner le fait que ces produits de la vie festive ont un réel impact sur l'observance du traitement. De nombreux patients ont avoué avoir oublié des prises parce qu'ils étaient dans l'incapacité de prendre leur(s) comprimé(s) voire ont même délibérément cessé de prendre leurs traitements. D'après leurs dires ils étaient trop « saouls », trop « défoncés », trop « highs » ou « planaient » trop pour y penser.

Des études, comme l'enquête ANRS-EN12-VESPA menée en 2003, ont permis de dresser différents profils de patients séropositifs et ont abouti au fait que 3,8 fois plus de personnes dépendantes à l'alcool avaient une faible observance vis-à-vis de leurs traitements antirétroviraux contre 3,5 pour les usagers de drogues injectables au cours d'une année. Une autre comparaison montre que, par rapport au profil « normal » définit par de faibles prévalences pour le tabac, l'alcool et le cannabis, les consommateurs d'alcool ont 2,6 fois plus de risques d'être mal-observant au traitement

contre 2,5 pour les personnes souffrant d'addictions multiples. L'étude révèle aussi que des fumeurs quotidiens et des patients traités par des substituts aux opiacées n'ont pas plus de risques de sauter des prises de trithérapies (88).

La consommation de ces substances festives peut, en plus de diminuer l'observance, augmenter la prise de risques. En effet, la perte de vigilance peut entraîner un consommateur à ne pas se protéger. Si les personnes sont déjà contaminées cela peut entraîner des mutations du virus ou encore l'apparition d'infections opportunistes. Si ce n'est pas le cas, on peut observer de nouvelles contaminations.

L'utilisation de drogues festives par des personnes infectées par le VIH, peut aussi engendrer des problèmes d'ordre immunitaire. Il n'y a actuellement aucune étude démontrant formellement un lien direct entre la consommation de drogues et la diminution des défenses immunitaires. Il est supposé que la prise de ces substances peut agir à différents niveaux. Premièrement, il a été observé que les personnes consommant des drogues avaient plus de risques de contracter des rhumes, la grippe ou toute autre infection que les personnes n'en consommant aucune. D'autre part, les drogues telles que la cocaïne, le crystal et les amphétamines provoquaient une diminution de l'appétit donc une diminution du poids corporel et par conséquent un affaiblissement général. D'autres études indiquent que la cocaïne diminuerait la charge de CD4 et augmenterait la réplication du virus de l'immunodéficience (89)(90).

Il existe parmi nos patients séropositifs, une large population de consommateurs de produits festifs. Il est nécessaire de prendre en charge ces patients, même s'ils font l'objet de dépendances aux drogues. Des programmes de suivi et de prises en charge existent pour encadrer les personnes ayant des problèmes d'addiction aux drogues afin d'optimiser leurs observances aux traitements médicamenteux, notamment pour le VIH (91).

4 Facteurs susceptibles d'engendrer des interactions

Dans ce paragraphe seront présentés les éléments du métabolisme des drogues et des médicaments susceptibles d'engendrer des interactions. Des exemples de ces modulations seront fournis par la suite dans la partie sur les conséquences de ces interactions.

4-1 Les cytochrome P450

Les enzymes de la famille des cytochromes sont des mono-oxygénases et sont les éléments les plus importants du métabolisme. Ils se situent dans des microsomes de la membrane du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Ils vont catalyser les réactions d'oxydation de type I. De part leur structure hémoprotéique, l'atome de fer qu'ils contiennent est responsable du métabolisme oxydatif et leur permet la liaison avec les médicaments ou avec les substances.

Cette classe d'isoenzymes contient plus de 18 familles et 43 sous-familles (92). Parmi l'éventail de cytochromes que nous produisons, seulement 6 sont responsables de 90 % du métabolisme et 1, le CYP3A4, est responsable, à lui seul, de 30 % (93). C'est l'induction ou l'inhibition de ces isoenzymes qui est responsable d'interactions pharmacocinétiques importantes.

4-1-1 L'induction enzymatique

Un induction enzymatique va se traduire par la production de nouveaux cytochromes P450 ce qui va, par conséquent, augmenter l'activité métabolisante. Ce phénomène traduit donc une demi-vie réduite des produits ingérés concomitamment et des ASC diminuées. L'induction enzymatique va aboutir soit à une baisse d'efficacité ou du danger si le métabolite est inactif soit à une augmentation de l'activité de la substance ingérée ou du danger pour la santé si le métabolite produit est actif (cas des prodrogues).

Les inducteurs enzymatiques ne sont, en général, pas spécifique d'un isoenzyme en particulier et vont donc agir sur plusieurs d'entre eux (66). C'est le cas de l'association de la NVP, puissant inducteur enzymatique, avec des IP. L'INNTI va en effet diminuer la concentration de l'IP et donc son efficacité (26). C'est la raison pour laquelle, l'association ne pourra se faire sans l'intermédiaire d'un booster : le Ritonavir.

4-1-2 L'inhibition enzymatique

Réciproquement, l'inhibition enzymatique traduit une diminution du pouvoir métabolisant des cytochromes hépatiques. Du fait de cette baisse d'efficacité des isoenzymes, les produits ingérés seront moins métabolisés et verront leurs demi-vies ainsi que leurs pics plasmatiques augmentés. Il en résulte une activité accrue de la

molécule et donc un risque de toxicité qui le sera également. C'est le cas de l'association du ritonavir-ecstasy. L'IP va diminuer l'élimination de la drogue et donc provoquer une amplification de ses effets.

4-2 La glycoprotéine P ou Pgp ou pompe d'efflux

Les Pgp forment un système de pompes pouvant, comme les cytochromes à d'autres niveaux, influencer les profils pharmacocinétiques des médicaments absorbés.

De part leur structure transmembranaire, ATP-dépendante, elles vont protéger l'organisme en favorisant l'expulsion des médicaments du niveau intracellulaire vers l'espace extracellulaire. Ces pompes d'efflux sont ubiquitaires. On peut les retrouver au niveau des principaux organes émonctoires tels que l'intestin, le foie, le placenta et les reins. Elles sont également présentes à la surface des lymphocytes et au niveau de la barrière-hémato-encéphalique. Elles sont connues pour leur présence au niveau des cellules tumorales pour engendrer des résistances envers les chimiothérapies. C'est ce qu'on appelle le phénomène de résistance multidrogue (MDR).

Les Pgp sont également sensibles aux interactions médicamenteuses via les phénomènes d'induction et d'inhibition. L'expression de la Pgp sera augmentée en présence d'inducteurs tels que le millepertuis ou la vinblastine et réciproquement diminuée en présence d'inhibiteurs tels que les antiprotéases, le jus de pamplemousse ou la ciclosporine. Lorsque des psychotropes sont administrés concomitamment à des inhibiteurs ou à des inducteurs de la Pgp, leurs concentrations plasmatiques peuvent être augmentées ce qui peut engendrer un danger pour l'organisme (94)(95). Une stimulation de ces pompes engendrera une diminution de la concentration plasmatique en médicament et inversement toute inhibition provoquera une augmentation de sa concentration.

4-3 Les facteurs de variabilités interindividuelles

La pharmacocinétique d'un xénobiotiques permet de juger, voire d'établir la réponse d'un organisme après l'administration d'une substance. Cependant, chaque individu a des caractéristiques anatomo-physiologiques différentes et les interactions ne seront pas les mêmes d'un individu à un autre.

Outre l'induction et l'inhibition enzymatique ayant lieu sur les cytochromes et sur les glycoprotéines-P, plusieurs autres facteurs peuvent avoir des répercussions sur la pharmacocinétique des xénobiotiques.

Les principaux éléments responsables de cette variabilité interindividuelle sont l'âge, l'état physiopathologique (insuffisance rénale ou hépatique) et la composante génétique. Certains antirétroviraux, tel que la ddi, l'emtricitabine ou encore la stavudine, sont éliminés par le rein. Une baisse de sa capacité éliminatrice peut entraîner une augmentation de leurs concentrations plasmatiques.

D'autres facteurs tels que le sexe, le poids corporel, la grossesse et l'état nutritionnel, la race/ethnie de la personne, le niveau hormonal, la consommation d'alcool, et d'autres conditions préexistantes sont également à prendre en compte. Considérant que dans le cas qui nous intéresse leur importance est négligeable comparée aux autres facteurs, ils ne seront pas traités.

4-3-1 L'âge

L'âge, comme on le sait, est déterminant sur la pharmacocinétique d'un produit. En effet, suivant les classes d'âges, l'état et la maturation des organes responsables du métabolisme et de l'élimination ne sont pas les mêmes. Chez l'enfant, par exemple, devant l'immaturité des organes de biotransformations, on devra ajuster les posologies et de ce fait réduire les doses à administrer.

Chez la personne âgée, on se doit de prendre en compte, en plus de la polymédication, la baisse d'efficacité des organes d'éliminations tels que le rein et le foie (66)(96). Dans le cas qui nous intéresse, la population concernée est en grande majorité adulte, aussi ce paramètre est peu important.

4-3-2 Notion de conditions préexistantes

Ce nouvel élément est un point important de la prise en charge d'un patient car, comme de nombreuses études récentes le prouvent, un organisme affaibli par une pathologie lourde touchant des organes de métabolisation ou d'élimination va affecter le devenir du médicament administré. Plusieurs pathologies sont connues à ce niveau-là. C'est le cas des malnutritions ou cachexies, des différents cancers du foie, du rein, colorectaux...

Un cancer du rein va intrinsèquement diminuer les fonctions rénales et donc diminuer la filtration au niveau du glomérule ainsi que la sécrétion tubulaire. La posologie de la substance à administrer sera donc à diminuer du fait du possible allongement de la demi-vie. Une atteinte hépatique est plus grave en terme de conséquences métaboliques.

En effet, le foie étant très vascularisé, de nombreux médicaments viennent y séjourner afin d'y être métabolisés. Lors d'une affection hépatique, le débit sanguin est altéré ainsi que la fonction des cellules qui le constituent, les hépatocytes. Du fait d'une diminution de leur métabolisation, les substances absorbées, vont avoir une action très différente souvent difficile à programmer. Pour les médicaments à index thérapeutique étroit, il sera plus que nécessaire, d'établir une posologie très adéquate pour le patient afin de ne prendre aucun risque pour sa santé (97).

Dans ce cas, un suivi thérapeutico-pharmacologique stricte est nécessaire même s'il demeure souvent très difficile à réaliser dans cette population. Une atteinte au niveau intestinale avec un transit souvent accéléré pourra, quant à elle, modifier la qualité de l'absorption des médicaments.

4-3-3 La composante génétique

Parce que la pharmacogénétique peut modifier le devenir d'un médicament dans un organisme, il est important de spécifier et de prendre en compte les différents cas de figure. Il existe au sein de la population un polymorphisme génétique qui engendre des variabilités dans les réactions de biotransformations. C'est le cas du polymorphisme affectant le **cytochrome P450 2D6**.

Cet enzyme, étant responsable du métabolisme d'environ 20 % des médicaments, il est un élément important à prendre en compte. Le polymorphisme génétique concernant le cytochrome P450 2D6 permet de distinguer 3 catégories d'individus toutes origines confondues. Le premier groupe est celui des métaboliseurs lents et représente environ 6 à 10 % de la population mondiale (98). Le second, qui est dit à activité enzymatique normale, est celui des métaboliseurs rapides et représente la majorité de la population. La troisième catégorie, traduisant une activité accrue du cytochrome P450 2D6 due à une surexpression du gène de l'enzyme, est celle des métaboliseurs ultrarapides. Parce que beaucoup de neuroleptiques, d'antidépresseurs, d'antiarythmiques, ou encore d'analgésiques sont métabolisés par cet enzyme, il est

nécessaire de connaître le « statut » de chacun afin de prévoir les effets qu'auront les différentes substances sur l'individu (99)(100).

5 Éléments du métabolisme des antirétroviraux susceptibles d'engendrer des interactions

5-1 Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

D'après les connaissances actuelles dont on dispose sur cette famille thérapeutique, les INTI sont impliqués dans peu d'interactions avec les drogues festives. Le métabolisme de ces médicaments ne fait pas intervenir le système enzymatique des CYP450 mais la fonction rénale pour les éliminer. Ils n'ont de ce fait pas d'action directe et ne vont pas inhiber ou induire les enzymes.

Les interactions qui peuvent intervenir avec ces molécules impliqueraient plus des altérations de l'absorption gastro-intestinale, de l'élimination rénale ou de la distribution des substances administrées simultanément. C'est le cas du ténofovir contenu dans le TRUVADA® qui modifie la fonction rénale en l'affaiblissant. C'est la raison pour laquelle on évite, en pratique, de prescrire des médicaments à tropisme rénal tels que les AINS avec ce genre de molécule.

Le seul médicament de cette classe, reconnu pour interagir avec un produit d'usage récréatif, est l'abacavir. Cette molécule est biotransformée par le même enzyme que celui qui métabolise l'alcool. Lors d'une consommation simultanée avec de l'alcool, on peut observer une augmentation de la concentration plasmatique de l'antiviral(101).

5-2 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Cette famille d'antirétroviraux (INNTI) a dans son métabolisme plusieurs éléments pouvant impliquer des interactions médicamenteuses. Même si cette famille ne contient que peu de médicaments disponibles, ils sont très souvent prescrits par les praticiens. Le danger vient du fait que ces molécules soient toutes fortement métabolisées par le système hépatique des cytochromes. Les 2 molécules phares de cette classe qui sont la névirapine et l'éfavirenz agissent respectivement comme inducteur et inducteur-inhibiteur du CYP3A4. Des observations montrent que l'EFZ peut, à la fois augmenter les concentrations de nelfinavir, de ritonavir et diminuer celles de l'atazanavir, lopinavir, indinavir et saquinavir (102).

La plupart du temps, l'EFZ se comporte comme inducteur du CYP3A4 et inhibiteur des CYP2B6 et 2C9/19 (103). De part le fort pouvoir modulateur des cytochromes, tout IP coadministré doit être boosté par le ritonavir. De plus, la demi-vie de ces médicaments est très longue. Lors d'interactions médicamenteuses survenant après l'arrêt d'un de ces produits, il est nécessaire de rechercher toutes traces de ces médicaments dans le sang du patient.

5-3 Inhibiteurs de la protéase

Tout comme les INNTI, les IP sont des médicaments très prescrits pour traiter l'infection par le VIH et sont, de part leur métabolisme, très impliqués dans de nombreuses interactions. Toutes les molécules de cette classe possèdent un effet inhibiteur vis-à-vis du système enzymatique et notamment sur le CYP3A4.

Le potentiel d'inhibition vis-à-vis des enzymes est différent suivant les IP. Le ritonavir, que l'on retrouve dans 2 spécialités NORVIR® et KALETRA®, est la molécule ayant le plus fort pouvoir inhibiteur de la classe et va inhiber les cytochromes 3A4, 2D6 ainsi que 1A2. Du fait de la diminution de la métabolisation par le système enzymatique hépatique, les médicaments, substances ou drogues normalement métabolisées par celui-ci verront leurs concentrations plasmatiques et le risque de surdosages augmentés (103).

5-4 Inhibiteurs de fusion

Cette classe thérapeutique n'induit pas d'interactions médicamenteuses significatives connues à ce jour. Cet antiviral est très sensible à l'acidité gastrique et est donc administré par injection.

6 Éléments du métabolisme des drogues festives susceptibles d'engendrer des interactions

6-1 La cocaïne

Comme il a été décrit dans la partie 2, la cocaïne connaît, lors de son passage dans l'organisme, trois voies de métabolisation. Celle faisant intervenir le CYP3A4, est responsable de l'élimination de 10-15 % de la cocaïne. C'est cette dernière qui est soupçonnée dangereuse, lors de sa consommation chez un patient traité par des antirétroviraux.

Étant donné que la norcocaïne est active, la coadministration avec un inducteur du CYP3A4 pourrait augmenter la concentration plasmatique du métabolite et par conséquent augmenter dangereusement l'hépatotoxicité.

Même si actuellement aucune étude n'a publié une significative interaction ou une quelconque toxicité relative à cette coadministration, il serait plus prudent, de part leur métabolisme commun de conseiller de ne pas prendre de la cocaïne avec tout inducteur du CYP3A4 tels que la NVP et l'EFZ (103).

D'autre part, il existe des sujets déficients en cholinestérase (voie principale de métabolisation de la cocaïne). Ces personnes présentent donc un risque accru d'utiliser la voie hépatique comme voie principale d'élimination de la drogue.

En résumé, si la voie des cytochromes, notamment celle du CYP3A4, est privilégiée, la coadministration avec des antirétroviraux peut s'avérer dangereuse pour le patient (103).

6-2 Ecstasy/MDMA et autres amphétaminiques

L'ecstasy (MDMA ou encore Adam), est la drogue festive décrite comme la plus sensible aux interactions avec les médicaments de la classe des antirétroviraux. Sa métabolisation dans l'organisme étant une déméthylénation orchestrée majoritairement par l'**isoenzyme CYP2D6**, elle va, de ce fait, interagir avec toutes les molécules modulant ce cytochrome.

D'autres cytochromes seraient impliqués dans le métabolisme du MDMA. C'est le cas des isoenzymes 1A2, 2B6 et 3A4 (103). Il est également décrit que d'autres substances de la famille des amphétamines, incluant le crystal, empruntent les mêmes voies de métabolisation que l'ecstasy et de ce fait, engendreraient les mêmes types d'interactions que celles décrites pour l'ecstasy (104).

6-3 Nouveaux produits de synthèse

Comme il fut détaillé dans la deuxième partie, la catégorie des NPS présente un panel très important de substances destinées à la consommation récréative. Même si de nombreuses morts sont aujourd'hui dues à ces produits, le métabolisme de ces drogues est encore trop méconnu des toxicologues. Un autre fait important est la diversité de structures chimiques existantes au sein de cette famille. Chaque semaine, une nouvelle drogue sort sur le « marché » ce qui rend difficile la tâche des scientifiques en matière d'étude toxicologique. Le fait qu'elles soient quasiment toutes « coupées » avant d'être vendues, rend la tâche hautement plus ardue.

Les phényléthylamines ont une structure très proche du MDMA engendrant des effets stimulants et hallucinatoires. Il faudra donc suspecter des interactions similaires à celles des amphétaminiques c'est à dire impliquant les enzymes hépatiques notamment le cytochrome 2D6.

La deuxième famille, celle des cathinones, possède également une structure similaire à celle des phényléthylamines. De la même façon, il faudra suspecter une possible métabolisation par les mêmes cytochromes que ceux qui éliminent l'ecstasy.

De nombreux rapports de toxicologies montrent qu'elles sont, très souvent, coupées avec du MDMA ou du MDA. Il est important de souligner que des interactions sont susceptibles de survenir lors de la consommation de ces produits du fait de traces d'ecstasy dans les comprimés.

Parmi ces NPS, on distingue également les drogues produisant des effets proches de ceux du cannabis. C'est le cas des tryptamines et des autres cannabinoïdes de synthèse ; étant donné qu'ils agissent sur les récepteurs aux cannabinoïdes, les interactions pouvant apparaître seraient semblables à celles du THC.

6-4 Poppers

Étant inhalé, le nitrite d'amyle présente peu d'interactions toxicocinétiques mais peut conduire à des interactions toxicologiques par libération de NO dans l'organisme. S'il est coadministré avec d'autres substances vasodilatatrices ou encore avec d'autres produisant du monoxyde d'azote, il peut conduire à des accidents cardiovasculaires importants pouvant même entraîner la mort du sujet (105).

6-5 La kétamine

Les cytochromes impliqués dans la transformation de la kétamine sont majoritairement le cytochrome 2B6 et, à un moindre niveau, les cytochromes 3A4 et 2C9. Même si à ce jour, aucun cas d'overdose de kétamine liée à une interaction avec des antirétroviraux n'a été recensé, il ne faut cependant pas négliger leur risque.

D'autres part, des études menées chez l'animal montrent un léger effet inhibiteur du CYP 3A4 pouvant de ce fait interagir avec les traitements pour le VIH ou avec d'autres produits récréatifs (103).

6-6 Le GHB/GBL

Le GHB ou ecstasy liquide, est une drogue récréative qui, de part sa structure très hydrophile, est très bien résorbé. Il est démontré qu'une partie du métabolisme de la substance fait intervenir le système des cytochromes (104), notamment les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A. Le GHB serait, à forte dose, un inhibiteur de ces isoenzymes (74). Le potentiel, en terme d'interaction, de ce produit récréatif n'a pas été mis en évidence dans des études pour le moment mais, de part son métabolisme hépatique, il serait judicieux de prendre en compte le risque d'overdose ou d'échec thérapeutique lors de la coadministration avec d'autres substances notamment avec les antirétroviraux.

6-7 Cannabis

Même si le cannabis n'a pas été détaillé auparavant, il est toutefois nécessaire de signaler l'impact de la substance ou, tout du moins, celui de ses apparentés (NPS) chez un sujet ayant un traitement antirétroviral. En effet, selon une étude menée auprès de patients traités pour le VIH, ce sont approximativement 20 % de ces sujets qui auraient consommé du cannabis dans le mois précédent l'enquête (103).

Cette drogue, bien répandue, dont le principe actif est le THC connaît une métabolisation réalisée par une oxydation microsomale. Elle engendre des métabolites hydroxylés dont le 11-hydroxy-THC qui est actif. Des études ont suggéré que le phénomène de transformation *in vivo* était orchestré par les CYP3A4 et 2C9. Ces 2 isoenzymes sont également impliqués dans la biotransformation d'autres drogues récréatives mais également dans celle des antirétroviraux tels que les IP.

Dans le cas d'une coadministration avec un inhibiteur du CYP3A4, la concentration plasmatique du métabolite actif sera donc diminuée mais celle du THC sera augmentée. Une autre étude, menée chez des sujets à qui l'on a donné une cigarette contenant environ 4 % de cannabis, a montré que la drogue diminuait l'ASC des 2 IP coadministrés. Il s'est avéré que les interactions faisant intervenir le cannabis et les modulateurs des CYP sont peu ou pas significatives et incertaines mais, une fois encore, il est nécessaire de le notifier lors de la prise en charge pour le VIH (106).

6-8 Alcool

Les boissons alcoolisées, bien que très consommées dans le milieu festif ne font pas figure de drogues. Cependant, il est toutefois nécessaire de souligner l'importance de l'impact de celles-ci sur un traitement antirétroviral. L'enzyme principal, l'alcool déshydrogénase, est responsable d'interactions avec l'abacavir, médicament appartenant à la famille des INTI. Il existe une compétition lorsque l'antirétroviral est administré en même temps que l'alcool est consommé, du fait de l'enzyme commun à leurs métabolisations respectives. Sans évoquer les effets déprimeurs qu'il peut avoir sur le SNC, l'alcool présente un fort potentiel hépatotoxique pouvant entraîner une diminution de l'élimination des médicaments ou des drogues, ainsi qu'un risque de survenue d'interactions (101).

6-9 Autres

Il existe un important éventail d'autres produits consommés en milieu festif. Lors de soirées dans le milieu de la nuit gay, il a été souvent mentionné, la présence de médicaments du trouble érectile tels que le sildenafil ou VIAGRA[®], (et maintenant son générique beaucoup moins cher commercialisé depuis 2013), le vardenafil ou LEVITRA[®], et le tadalafil ou CIALIS[®] et autres copies disponibles sur internet. Des études du métabolisme de cette classe des IPDE5 ont montré une participation des enzymes hépatiques, les CYP3A4 et 2C9. Comme il a pu être constaté précédemment, beaucoup de drogues et de médicaments sont métabolisés par ces mêmes cytochromes (102) et donc un risque d'interaction est à prévoir.

Les autres médicaments souvent rencontrés et dont l'usage est détourné, est la famille des benzodiazépines. Elles sont souvent prescrites dans le cadre d'un suivi de patient traité pour l'infection par le VIH, mais leurs caractéristiques pharmacologiques en font des substances récréatives. Du fait d'une importante demande, et d'un refus possible de prescription par les médecins, plusieurs d'entre elles ne passent plus par la délivrance en pharmacie et se retrouvent dorénavant dans en vente sur des marchés parallèles.

Les plus couramment rencontrées sont l'alprazolam, le diazépam, le midazolam, le triazolam, le clonazépam (maintenant inscrit sur la liste des stupéfiants) et le flunitrazepam (retiré du marché en France depuis septembre 2013). Ces molécules sont pour la plupart métabolisées par le CYP3A4. Sans compter que ce sont des dépresseurs du SNC et donc que des interactions pharmacologiques peuvent survenir, leur métabolisation par les enzymes hépatiques peut engendrer des interactions pharmacocinétiques. Elles auront pour conséquences une augmentation de l'effet sédatif et une possible dépression respiratoire (103).

Synthèse :

- Le manque de données existantes et d'études menées sur le phénomène restent un frein pour obtenir des informations viables. Certaines drogues tels que l'ecstasy et d'autres substances amphétaminiques, ont pu faire parler d'elles lors d'overdoses causées par des interactions pharmacocinétiques.
- Bien que l'éthique ne soit pas en faveur d'études des produits récréatifs, la bonne compréhension du métabolisme des drogues est une étape primordiale afin de prévoir le risque que génèrent ces substances.

B. CONSÉQUENCES DE L'ASSOCIATION DROGUES FESTIVES-TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Grâce au travail de quelques scientifiques, notamment de pharmacologues et toxicologues, on peut désormais prédire une partie des conséquences de la consommation de drogues festives chez un patient séropositif traité pour le VIH. La majorité des résultats obtenus est hypothétique et est basée sur l'étude du mécanisme de métabolisation de chacune des drogues par les enzymes hépatiques.

D'autre part, les hypothèses sont émises sur la base que les produits consommés sont purs. Les effets, qui seront détaillés ici seront suspectés d'après la substance de base et ne prendront pas en compte les produits avec lesquels elle est « coupée ».

Compte tenu de l'illégalité des produits, les résultats d'études proviennent, pour la plupart, de cas isolés voire même d'études *in vitro* qui ne sont pas nécessairement représentatifs de la population générale (107).

1 Effets sur la thérapie antirétrovirale

Parmi les effets inquiétants que l'on peut rencontrer lors d'une interaction entre les drogues festives et les médicaments du VIH, il n'y a, à ce jour, que peu de problèmes occasionnés sur la thérapie. Cependant 2 produits festifs ont été jugés capables de moduler la pharmacocinétique d'un antirétroviral : l'alcool et le cannabis.

La consommation de **boissons alcoolisées** chez un patient traité par des antirétroviraux n'a jusqu'à présent guère occasionné d'effets néfastes. L'unique méfait sur une trithérapie, connu à ce jour, est la diminution d'environ 40 % de l'ASC de l'abacavir. Néanmoins, les résultats de cette combinaison n'ont pas prouvé une inefficacité clinique significative de l'antirétroviral.

D'autre part, l'alcool a été identifié comme inducteur des CYP2E1 et 3A. Lorsqu'il est consommé de façon chronique il devient inhibiteur de ces mêmes isoenzymes. Ce changement de modulation vis-à-vis des cytochromes s'explique par une cytolysse hépatique progressive conduisant à une baisse d'activité de l'organe. Cette caractéristique de l'éthanol n'a pas encore montré de dangers à l'égard des traitements. Cependant, il se pourrait qu'il module les concentrations sanguines d'autres substances

métabolisées par les mêmes enzymes tels que les IP ou les INNTI. Il n'existe, à ce jour, pas d'autres interactions connues d'un point de vue pharmacocinétique avec les autres classes d'antirétroviraux.

Même si d'un point de vue pharmacocinétique, l'alcool ne présente pas beaucoup de dangers pour le patient, il ne faut toutefois pas négliger les effets pharmacologiques. Il est important de rappeler qu'un consommateur d'alcool présente 2,6 fois (88) plus de risque de faible observance par rapport à quelqu'un qui n'en consomme pas (108).

La deuxième drogue, dont des interactions sont à prévoir avec les traitements, est le **cannabis**. Son métabolite, le 11-hydroxy THC, qui est la forme active, est le produit des enzymes hépatiques CYP3A4, 2C9 et CYP2C6. Des études ont montré que fumer du cannabis voire même seulement du tabac pouvait diminuer la concentration de l'atazanavir® (109).

Si l'on regarde du côté de la **méthadone**, dont la structure dérive de la structure de base des opiacées, on peut voir un nombre important d'interactions.

En effet, lors de la coadministration de méthadone avec un traitement antirétroviral, des chercheurs ont observé un certain nombre de données résumées dans le tableau VIII. On peut penser que si des études approfondies étaient menées concernant les drogues festives, notamment les opiacées, on pourrait dresser un tableau similaire.

D'après le peu de recul dont on dispose sur ces types d'interactions, il est nécessaire de recueillir un maximum d'informations de la part des patients lors d'une consultation à la pharmacie ou chez le médecin. Comme en pharmacovigilance, avec les interactions médicament-médicament, la collecte de données concernant les drogues festives est importante. Elle permet de protéger les patients, bien qu'illégale soit la consommation.

Tableau VIII : Interactions de la méthadone avec les traitements antirétroviraux.

(101)

Médicaments	Effets de l'ARV sur la méthadone	Effets de la méthadone sur l'ARV
Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir	Diminution de la clairance de la méthadone de 25 %	Diminution du pic de concentration de l'abacavir de 34 %
Didanosine	NC	Diminution de l'ASC de la ddi de 57 %
Lamivudine	NC	NS (Non Significatif)
Stavudine	NC	Diminution de l'ASC de la stavudine de 23 %
Tenofovir disoproxil fumarate	NC	NS
Zacitabine	NC	NC
Zidovudine	Augmentation potentielle des effets de la méthadone	Augmentation de l'ASC de 41 %

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Delavirdine	Augmentation potentielle des effets de la méthadone	NS
Efavirenz	Diminution du niveau de méthadone de 57 %	NC
Nevirapine	Diminution du niveau de méthadone de 51 %	NC
Etravirine	Diminution légère de la concentration de méthadone, NS	
Rilpivirine	Diminution de la Cmin de 22 %, Cmax 21 %, ASC 16 % (110)	NC

Inhibiteurs de la protéase		
Indinavir	NC	NS pour l'ASC, augmentation de la Cmin de 50-100 %, diminution de la Cmax de 16-36 %
Lopinavir/Ritonavir	Diminution de l'ASC de la méthadone de 36 %	NC
Nelfinavir	Diminution de l'ASC de la méthadone de 40 %	Diminution de l'ASC du métabolite actif du nelfinavir de 53 % mais non significatif cliniquement
Ritonavir	Diminution de l'ASC de la méthadone de 36 %	NC
Atazanavir	Légère diminution mais non significatif (110)	NS
Darunavir	NS	NS

Inhibiteurs de l'intégrase		
Raltégravir	NS(111)	NS

Inhibiteurs d'entrée		
Maraviroc	Augmente niveau de méthadone (112)	Augmentation du niveau de Maraviroc

Association		
Cobicistat/Elvitégravir	NS (113)	NS

2 Conséquences et dangers potentiels pour l'individu

2-1 L'alcool

Il fut noté au travers de différentes études que l'éthanol était susceptible d'engendrer des conséquences néfastes chez son consommateur. Le premier effet observé est l'altération de la vigilance pouvant aboutir, chez un patient séropositif, à une diminution de l'observance ou à une conduite sexuelle à risque. Un saut de prise pourrait être anodin lors de nombreux traitements mais lorsqu'il s'agit d'une thérapie antirétrovirale, les conséquences sont plus alarmantes. En effet, un manque d'observance peut conduire, dans le pire des cas, à des phénomènes de résistances au traitement. Cette résistance est expliquée par la capacité de mutation du virus. Dès lors que le virus est en mesure de résister à un antirétroviral, l'administration de celui-ci devient obsolète et on aboutit à un échec thérapeutique. La conduite sexuelle à risque est un autre danger de l'éthanol. Il est à l'origine de rapports non protégés et donc également de co-infection telle que le VHC. Lors d'un rapport entre deux personnes séropositives, des mutations du virus peuvent être également à craindre.

Sur un autre plan, l'alcool est une substance qui dégrade les cellules du foie. Cette hépatotoxicité est à prendre en compte lors d'une coadministration avec des médicaments hépatotoxiques tels que les IP et la NVP ou lors d'une co-infection

VIH/VHC. Il augmente ce qu'on appelle l'hépatotoxicité induite par les médicaments ou altération du foie due à l'administration régulière d'un médicament.

Une diminution des capacités d'élimination de l'organe peut conduire à une élévation de leurs concentrations sanguines, donc à une augmentation de leurs effets secondaires ou à l'inverse diminuer leurs efficacités et engendrer des échecs thérapeutiques. Des études ont observé que, lors d'une coadministration d'alcool et de l'antirétroviral la didanosine, le risque de pancréatite, causé par le médicament, était augmenté (114).

Lors de la coadministration avec les substances psychoactives, il en découlera également une augmentation de leurs concentrations plasmatiques pouvant générer une intensification des effets secondaires voire parfois la mort du consommateur (ex : *G hole* lors d'une coadministration avec du GHB/GBL)(101).

Le dernier danger, que l'on peut observer concernant l'alcool, notamment chez une personne séropositive, est un affaiblissement de son système immunitaire qui peut être lourd de conséquences.

2-2 La cocaïne

Malgré l'importance de la drogue dans la transmission du virus du SIDA, il n'y a pas, à ce jour, de cas rapporté d'interaction entre un traitement antirétroviral et la cocaïne. La seule interaction à craindre au niveau cinétique, est lors d'une coadministration avec des inducteurs enzymatiques du CYP3A4 tels que la NVP et l'EFV. Ces deux INNTI sont connus pour leurs propriétés inductrices enzymatiques et, de ce fait, ils peuvent augmenter les niveaux de norcocaïne et ainsi renforcer l'hépatotoxicité de la substance (103).

L'altération de la vigilance ainsi que l'affaiblissement du système immunitaire par modulation de la thymuline (peptide nécessaire à la maturation des lymphocytes T) sont d'autres dangers à prendre en compte (115). La baisse de vigilance ainsi que des conduites sexuelles à risque furent à l'origine d'un grand nombre de contaminations dans l'histoire de la cocaïne (116).

2-3 Amphétamines, crystal, MDMA, ADAM, MDA

Les amphétamines, le MDMA et ses dérivés sont, parmi les drogues festives, les plus courantes mais aussi les plus susceptibles d'être modulées par des antirétroviraux et donc d'engendrer un danger pour leurs consommateurs.

Comme nous l'avons détaillé dans la partie mécanisme des drogues, les molécules de la famille des amphétamines, et notamment le MDMA, sont fortement métabolisées par le CYP2D6. Une coadministration avec un IP tel que le ritonavir, l'IP le plus fortement inhibiteur enzymatique du CYP2D6, ou avec des INNTI peut conduire à des effets exacerbés de la drogue voire, dans le pire des cas, à la mort du sujet par overdose.

Plusieurs cas ont été recensés dans le passé. Le premier était en 1996, un jeune homme de 32 ans, homosexuel vivant à Londres retrouvé mort par overdose avec un niveau sanguin d'ecstasy anormalement élevé. Les symptômes observés étaient ceux d'un syndrome sérotoninergique : tachypnée, tachycardie, cyanose, des épisodes épileptiques tonico-cloniques pour finir par un arrêt cardiorespiratoire (103). Le patient était pourtant décrit comme habitué à prendre du MDMA. Il s'est avéré, après autopsie, que le patient était traité pour le VIH et qu'il prenait quotidiennement du ritonavir (117).

D'autres cas de réactions anormales à l'ecstasy ont été observés. Un point important qu'il faut prendre en compte, est la variabilité de teneur en MDMA de chaque comprimé vendu.

Même si ces données proviennent de cas isolés, elles permettent aux professionnels de santé de comprendre les risques encourus par les personnes traitées pour le VIH.

2-4 Le cannabis

Même si l'usage du cannabis n'est pas exclusivement réservé au contexte festif, il est nécessaire de parler de ses effets observés chez des patients séropositifs. Comme pour l'alcool et la cocaïne, le premier risque, lorsque l'on consomme du cannabis, est l'altération de la vigilance et donc la conduite sexuelle à risque.

L'autre point important de la consommation de cannabis touche les patients traités par l'IP atazanavir. En effet, une étude américaine a été menée chez des patients prenant l'antirétroviral depuis au moins 2 ans (118).

Profils des sujets de l'étude :

- 32 % d'usagers de drogues
- tabagiques pour 49 % d'entre eux
- 18 % de consommateurs de marijuana
- 10 % de consommateurs de cocaïne
- 28 % de consommateurs d'alcool.

Il fut observé, chez certains sujets, que les concentrations plasmatiques d'atazanavir entre 2 doses étaient infrathérapeutiques. Un autre article mentionne une diminution de la concentration plasmatique de l'ARV de 60 % (108). Cette interaction serait expliquée par le rôle du CYP3A4, mais aucune étude n'a pu à ce jour confirmer cette hypothèse. Les autres médicaments de la classe des antiprotéases seraient également susceptibles de stimuler les effets du THC, toujours via le CYP3A4. Mais les données observées n'ont pas été significatives cliniquement (103).

Il a été noté également que les INNTI pouvaient moduler les effets du cannabis. L'effet inducteur enzymatique de ces molécules augmenterait la formation du métabolite actif mais aussi sa transformation en forme inactive, ce qui, au final, diminuerait simplement la durée des effets de la drogue. La dernière observation en date serait l'augmentation des niveaux sanguins de THC lors d'une coadministration avec la nouvelle quadrithérapie : STRIBILD® (108).

2-5 La kétamine

D'après la théorie basée sur le métabolisme de la drogue, des interactions pourraient avoir lieu lors de la coadministration avec des modulateurs des CYP. Le danger, pour les patients traités par antirétroviral, serait une augmentation des effets de la drogue tels qu'une dépression respiratoire, une perte de conscience et des hallucinations (107).

Les niveaux sanguins en kétamine seraient augmentés lors d'une coadministration avec les IP, la délavirdine, l'etravirine, l'efavirenz ainsi qu'avec la nevirapine (119)(120). Le risque d'accumulation de la drogue est dû à une baisse de son élimination par de le CYP2B6, ce qui augmenterait le risque de toxicité. Les IP accentuent les effets sédatifs, l'augmentation de la pression sanguine et du rythme

cardiaque. La coadministration avec le ritonavir serait néfaste et augmenterait le risque de toxicité hépatique. Le dernier antirétroviral en date, le STRIBILD® augmenterait les niveaux plasmatiques en kétamine mais diminuerait également la durée d'action de la drogue ce qui n'engendre pas d'effets cliniques significatifs à présent (108).

Une enquête réalisée chez l'animal aurait démontré un léger effet inhibiteur du CYP3A4 ce qui pourrait influencer la coadministration avec des antirétroviraux, notamment les IP. Cependant, il n'y a pas eu d'études menées chez l'homme et pas de réels effets cliniques observés (103).

2-6 Le GHB/GBL

Des effets toxiques du GHB ont été rapportés par des médecins de Seattle chez un patient traité par deux IP : le saquinavir et le ritonavir. Un homme de 29 ans, ayant déjà consommé du GHB et de l'ecstasy dans le passé, est devenu inconscient après la prise d'une faible dose de GHB. La quantité absorbée par le sujet était 5 fois moins importante que la dose normale susceptible d'engendrer ce genre d'effets toxiques. Les médecins en sont venus à la conclusion que le ritonavir et l'autre IP diminuaient la métabolisation du GHB et par conséquent augmentaient sa toxicité (107).

Étant donné le métabolisme du GHB par le CYP2D6, la coadministration avec des inhibiteurs de l'enzyme pourrait mettre en jeu le pronostic vital de la personne (119). C'est le cas de tous les IP mais également le cobicistat. Il convient donc d'éviter, à la fois la consommation de GHB avec de l'alcool mais également avec tout traitement modifiant sa métabolisation.

2-7 Les poppers

Les poppers n'ont jusqu'à présent jamais engendré d'interaction avec un traitement antirétroviral. Il faut juste rappeler d'éviter de manière absolue la consommation simultanée de poppers avec des médicaments du trouble érectile tel que le VIAGRA® sous peine d'accidents cardiovasculaire. Les deux molécules provoquent une baisse importante de la pression artérielle pouvant entraîner un choc, voire même la mort du consommateur.

2-8 Les médicaments du trouble érectile

L'usage détourné du VIAGRA®, CIALIS® ou LEVITRA® est désormais chose courante dans le milieu festif gay. Il est important de noter également que les IPDE5 sont des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et donc qu'ils interagissent avec les antirétroviraux notamment les IP, les INNTI ainsi qu'avec le nouveau booster : le cobicistat. Le ritonavir est capable d'augmenter les ASC du tadalafil et du sildenafil respectivement de 124 % et 1000 % (108).

La coadministration de ces médicaments avec les modulateurs des CYP3A4 aura pour conséquences d'augmenter les effets secondaires des IPDE5 tels que d'importants maux de tête, des vertiges, une vision altérée, des indigestions et du priapisme (107).

2-9 Les nouveaux produits de synthèse- NPS

Il existe actuellement un nombre indéfini de drogues appartenant à ce groupe des NPS. Les chefs de files sont les cathinones et notamment les méphédrones. Ces dernières sont de plus en plus présentes dans le milieu festif. Des sondages réalisés à Londres en font une drogue aussi populaire que la cocaïne ou que la MDMA.

Les cathinones sont des substances dont la structure chimique est très similaire à celle des amphétamines. La différence réside dans la composition de chaque comprimé vendu sur internet. Parfois ils contiennent de la caféine ou de l'éphédrine uniquement.

Une étude récente montre que la méphédrone serait métabolisée par le CYP2D6 et donc sensible aux IP et au cobicistat contenu dans le STRIBILD®(122). Les effets occasionnés se manifesteraient sous la forme de douleur à la poitrine, d'une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, des hallucinations et de la paranoïa (123)

Le problème actuel concerne la méphédrone, très souvent injectée et vectrice de comportements sexuels libérés avec peu de tabous. On parle de relations sexuelles à partenaires multiples non protégées, homo- ou hétérosexuelles. La voie d'administration préférée de ses utilisateurs est la voie intranasale.

Lorsqu'elle est injectée, lors de *slam* par exemple, elle fait très souvent l'objet de partage de seringue ce qui est à l'origine de nombreuses nouvelles contaminations du VIH mais également du VHC (124)(125).

C. SOLUTIONS PROPOSÉES

Devant les risques que ces associations peuvent engendrer chez un individu, il est important que le corps médical soit en mesure de trouver des solutions. Aussi bien légaux ou illégaux que soient ces produits, les connaissances sur leurs conditions d'utilisation sont nécessaires afin d'éviter des conséquences néfastes voire fatales. Au lieu de consulter les milliers de réponses différentes et souvent non validées sur internet, il serait bon que nos patients puissent nous en parler afin que nous élaborions ensemble un moyen de prévenir et de contrecarrer les problèmes liées à la consommation des produits récréatifs.

Étant donné le manque d'études et d'informations, il faut bien comprendre que les solutions que l'on peut apporter à nos patients séropositifs, consommateurs de drogues récréatives sont, une nouvelle fois, hypothétiques ou faiblement étayées scientifiquement. Même si ce ne sont que des conseils théoriques et que chaque individu réagit différemment, voici un tableau résumant quelques solutions pour les patients réfractaires à l'arrêt de la consommation de drogues.

Tableau IX : Solutions possibles en fonction des substances consommées. (107)

Substances	Solutions proposées
Alcool	<ul style="list-style-type: none"> - Éviter l’abacavir chez alcoolique chronique. - Éviter la coadministration avec la didanosine - Éviter de prescrire médicaments hépatotoxiques - Rappeler aux patients les dangers d’une consommation avec du GHB. - Établir un schéma de prises de comprimés afin d’éviter les oublis.
Ecstasy, Amphétamines	<ul style="list-style-type: none"> - Éviter le plus possible avec les modulateurs du CYP2D6 notamment avec le ritonavir. - Préférer une thérapie par INTI uniquement. - Si patient ne souhaite pas arrêter sa consommation d’ecstasy et doit commencer un traitement avec des IP : éviter durant 4 semaines puis prendre ¼ de dose d’ecstasy uniquement jusqu’à ½ dose (risque d’overdose plus important en début de traitement)
Cannabis	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas associer avec l’atazanavir sous peine d’échec thérapeutique. - Rappeler les conséquences sur l’observance et essayer d’établir un schéma de prises afin d’éviter tout risque d’oubli.
Cocaïne	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance des CD4 car affaiblit l’immunité - Éviter coadministration avec médicaments hépatotoxiques et tout inducteur du CYP3A4.
Médicaments du trouble érectile	<ul style="list-style-type: none"> - Éviter avec poppers - Éviter avec IP et autres modulateurs du CYP3A4. - Ne pas dépasser 25mg de VIAGRA® par prise lorsque patient déjà traité par des IP.
Kétamine	<ul style="list-style-type: none"> - Risque hépatique avec ritonavir donc à éviter
GHB	<ul style="list-style-type: none"> - Éviter avec les IP tels que saquinavir et ritonavir

D. SYNTHÈSE

Bien que peu documentées, les interactions existantes entre les traitements antirétroviraux avec les drogues récréatives sont un réel danger pour nos patients. Nous avons essayé, tout au long de ce travail de récolter un maximum de données, de les synthétiser afin de dresser un résumé des informations disponibles sur ce sujet.

Comme il fut précisé de nombreuses fois durant ces pages, le manque de recherche concernant les drogues, est un réel frein à notre conseil de professionnel de santé. Qu'on soit pour ou contre les pratiques de nos patients, nous avons le devoir de répondre à leurs interrogations, à leurs craintes par des informations aussi fiables que possibles et donc évolutives.

E. PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE – RÔLE SANITAIRE ET SOCIAL DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DES PATIENTS CONSOMMATEURS DE DROGUES RÉCRÉATIVES

Notre responsabilité, en tant que professionnel de santé, est d'être à l'écoute de nos patients, quels qu'ils soient. Lors de la délivrance de médicaments, notre accueil est primordial afin d'engager une bonne prise en charge. Une personne qui entre dans une pharmacie doit être traitée avec les plus grands égards et un espace de confidentialité doit lui être réservé si le besoin se présente. En pratique, beaucoup d'officinaux diront qu'il est parfois difficile d'établir ce genre d'espace, compte tenu de la superficie de l'officine ou que cette confidentialité n'est pas forcément désirée à chaque consultation par le patient. Même si c'est généralement le cas, il est important qu'un patient se sente à l'aise afin qu'il puisse, s'il le désire, parler sans se sentir jugé. Cette ouverture de comportement pourrait améliorer le suivi de nombreux patients notamment pour ceux consommant des drogues.

Le pharmacien d'officine a également un véritable rôle social à jouer. Dans le cas qui nous intéresse, celui des patients séropositifs consommateurs de drogues récréatives, un réel changement est nécessaire. Même si nos études de pharmacie nous

inculquent d'importantes connaissances en chimie, en pharmacologie, en pharmacocinétique et en toxicologie, nous ne sommes actuellement pas assez au courant de l'importance de la question drogue - VIH - population en difficulté sanitaire. Pourtant le lien entre les pratiques sexuelles à risque et les substances illicites n'est pas virtuel. Pour ce qui est uniquement des drogues, ce sont 3,8 millions de personnes qui ont consommé du cannabis au cours de l'année 2010, 400 000 de la cocaïne et 150 000 de l'ecstasy (126). Pour ce qui est du VIH, ce sont environ 6 000 nouvelles contaminations chaque année (127).

Ces chiffres montrent bien l'ampleur du problème et donc la nécessité d'un vrai circuit de professionnels de santé capable de répondre aux attentes notamment en matière de drogues, de sexe, de sexe avec drogues et de VIH. Ces derniers points font en quelque sorte partie de sujets tabous dans notre société ou, tout du moins, suscitent un certain malaise, notamment au comptoir. Une relation de confiance est nécessaire entre un patient et son pharmacien. Nous sommes, de part notre nombre et nos compétences, des professionnels de santé facilement consultables et disponibles.

Nos connaissances pouvant parfois être limitées dans des domaines comme ceux-là, il serait important de connaître des associations ou des structures d'accueil et d'être en mesure, le cas échéant, d'orienter un patient dans leurs directions. Il faudrait aussi, qu'à travers des formations continues transversales (médecins, pharmaciens, infirmiers ...) nous complétions notre formation en restant au plus proche de la réalité du terrain.

Pour ce qui est des personnes vivant avec le VIH, des dangers en matière de transmission, d'interactions avec leurs traitements sont à prendre en compte. Il existe actuellement, notamment à cause de l'éthique, un véritable silence les concernant. Heureusement, des réseaux existent et sont souvent un soulagement pour les patients qui se sentent encadrés. Le réseau Bastille, le plus connu, est une association de médecins hospitaliers, de médecins de ville, de pharmaciens, de pharmacologues spécialisés sur la maladie. La plupart d'entre eux travaillent au sein de cette association depuis le début de la maladie en France. Ils permettent de maintenir les différentes équipes de professionnels de santé à jour en terme de tendance de traitements, d'effets secondaires, de diagnostics.

V. CONCLUSION

Cette thèse, a été l'occasion d'aborder un phénomène de société essentiel compte tenu de son importance et de son danger pour nos patients : les interactions drogues festives - médicaments du VIH.

Notre métier de pharmacien, et donc de professionnel de santé, nous oblige d'une certaine manière à rester informés, non seulement concernant les pratiques courantes et licites mais également sur des pratiques jugées tabous voire illicites. Au cours d'expériences officinales, il est parfois possible de se rendre compte que la consommation de produits psychotropes, notamment chez des sujets traités pour le VIH, n'est pas un fait rare.

Ce travail a initié des recherches bibliographiques plus ciblées. C'est ainsi que des cas fatals d'interactions entre les drogues récréatives et les traitements antirétroviraux ont été documentés. Il est important, pour un pharmacien d'être en mesure de prévenir ce genre d'incidents voire d'accidents. Compte tenu du fait de l'illégalité des produits concernés, il n'y a pas de recherches scientifiques définissant réellement ce qui se passe lorsque l'on consomme ces produits simultanément. Les traitements à l'origine de ces interactions sont pourtant bien délivrés dans les pharmacies de ville ou d'hôpital. De ce fait, nous devons être en mesure de répondre aux questions de nos patients, même si elles concernent des produits illicites.

Dans les cursus santé, il serait intéressant d'envisager des matières où l'on enseigne, de manière plus développée et plus inter-active, le mécanisme des interactions à la fois pharmacocinétiques et pharmacologiques des médicaments, avec une approche dédiée aux drogues festives et aux autres produits pouvant être dangereux pour la santé. Peut être serait-il également intéressant d'étudier moins superficiellement l'acquisition détournée puis le mésusage des médicaments, compte tenu du fait que sa pratique est de plus en plus courante.

Les connaissances disponibles en terme de pharmacologie, de pharmacocinétique permettent chaque année aux industriels du médicament de sortir sur le marché des nouveaux traitements améliorant considérablement la qualité de vie de chacun et en particulier des patients atteints du VIH. Pourquoi ne pas utiliser ces mêmes connaissances afin d'éviter des drames tel que celui de Londres (128) ?

BIBLIOGRAPHIE

Il existe très peu d'articles ou de publications concernant ce travail de thèse. C'est la raison pour laquelle cette bibliographie contient presque exclusivement des sites internet. La sitographie a été vérifiée en octobre 2014.

1. F. Barré-Sinoussi¹, cnrs.fr, 2008; F. Barré-Sinoussi¹, Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), *Science*, 220, 868-871 (1983).

2. Un aids. *La Prévalence Mondiale Du VIH S'est Stabilisée ; Le Sida Figure Toujours Parmi Les Principales Causes De Décès Dans Le Monde Et Reste La Première Cause De Décès En Afrique* (n.d.): n. pag. Web. <http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/071120_epiupdate_fr.pdf>.

3. "20 Ans De Lutte... Et Après!" *www.sidaweb.com*. N.p., n.d. Web. http://www.unaids.org/en/media/un aids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_unaids_global_report_2012_with_annexes_fr.pdf<www.sidaweb.com>.

4. Bien vault, Pierre. *www.la-croix.com*. N.p., 1 Dec. 2013. Web. <<http://www.la-croix.com/fethique/medecine/dans-le-monde-18-millions-de-personnes-n-ont-pas-acces-a-un-traitement-anti-sida-2013-12-01-1069377>>.

5. Albert, M. "Rapport Du 'Xe Congres Mondial De Service Social U.C.I.S.S." *International Social Work* 7.1 (2012): 43-46. Web. <http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/un aids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr.pdf>.

6. "ONUSIDA." *Stratégie De L' ONUSIDA 2011-2015*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.unaids.org/fr/aboutunaids/un aidsstrategygoalsby2015>>.

7. "Les Chiffres Du Sida En France." *Au Service De La Lutte Contre Le Sida*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://vih.org/20101130/les-chiffres-du-sida-en-france>>.
8. Yadegarfar, Mohammadrasool. "SHORT REPORT: Influences on Loneliness, Depression, Sexual-risk Behaviour and Suicidal Ideation among Thai Transgender Youth." *Culture Health & Sexuality*. Vol. 15, No. 5/6 (2013): 726-37. Web.
9. "FTCR - Fédération Des Tunisiens Pour Une Citoyenneté Des Deux Rives." *France : Les Chiffres Du Sida En 2012*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://www.citoyensdesdeuxrives.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=3077:france--les-chiffres-du-sida-en-2012&catid=189:sante&Itemid=159>.
10. "File:HIV Virion.svg." *Wikimedia Commons*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV_Virion.svg>.
11. NL Michael, LG Louie, AL Rorbaugh. "The role of CCR5 and CCR2 polymorphisms in HIV-1 transmission and disease progression " *Nat Med*, 3 (1997), pp. 1160–1162
12. "Le Virus Du SIDA." *Le Virus Du SIDA*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/4entree.htm>>.
13. Rothenberg, RB, M. Scarlett, C. Del Rio, C. Reznik, and D. O'Daniel. "Oral Transmission of HIV." *www.nature.com*. AIDS, Dec. 1998. Web. <<http%3A%2F%2Fije.oxfordjournals.org%2Fcontent%2F37%2F6%2F1255.full>>.
14. Aubry, Pierre. "Infection Par Le VIH/Sida Et Tropiques Actualités 2013." *Infection Par Le VIH/Sida Et Tropiques* (n.d.): n. pag. Web. <http://medecinetropicale.free.fr/cours/sida_tropical.pdf>.
15. Pillonel J. "Surveillance de l'infection à VIH/Sida en France", 2006. BEH, 2007, 46-47 : 386-393.

16. "VIH / Sida." *Institut Pasteur*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/vih-sida>>.
17. Berlinguet, Marie, and Germain Trottier. "Familles D'accueil Et Prévention Des MTS Et Du VIH-Sida Auprès De Jeunes : épilogue D'un Programme à Succès." *Service Social* 45.1 (1996): 137. Web. 3 Nov. 2014. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf>.
18. Oliveira, Jurema. "Timeline of AIDS (SIDA)." Wikipedia, n.d. Web. 3 Nov. 2014. <<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv-timecourse-Fr.png?uselang=fr>>.
19. Khonkarly, M. B., and G. M. Merlani. "Infection VIH : Dix Points Clés Pour La Prise En Charge Par Les Praticiens." *MedHyg.ch*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3?sid=23740>>.
20. Apostolova, Nadezda, Ana Blas-Garcia, and Juan V. Esplugues. "Mitochondrial Interference by Anti-HIV Drugs: Mechanisms beyond Pol- γ Inhibition." *Trends in Pharmaceutical Sciences* 32.12 (2011): 715-25. Dec. 2011.
21. Rathbun, Chris R., Michelle D. Liedtke, Staci M. Lockhart, and Ronald A. Greenfield. "Antiretroviral Therapy for HIV Infection ." *Antiretroviral Therapy for HIV Infection*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://emedicine.medscape.com/article/1533218-overview#a1>>.
22. Sarafianos, Stefan G., Bruno Marchand, and Kalyan Das. "Structure and Function of HIV-1 Reverse Transcriptase: Molecular Mechanisms of Polymerization and Inhibition." *Journal of Molecular Biology* 385.3 (2009): 693-713. *www.sciencedirect.com*. I. Wilson, 3 Nov. 2008. Web. 03 Nov. 2014.
23. Hagi. *Mechanism of Action of Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*. Digital image. [Http://commons.wikimedia.org/wiki/File](http://commons.wikimedia.org/wiki/File). N.p., 3 Nov. 2010. Web. 3 Nov. 2014.

24. Boyle, Brian A., and Calvin J. Cohen. "NNRTIs: The Next Generation Approaches." *TheBody.com*. TheBodyPro.com, 14 Dec. 2006. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.thebody.com/content/art42244.html>>.
25. "ARV Mode of Action - Protease Inhibitors." *www.immunopaedia.org*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.immunopaedia.org.za/index.php?id=77>>.
26. Yéni, Patrick. *Prise En Charge Médicale Des Personnes Infectées Par Le VIH Rapport 2010: Recommandations Du Groupe D'experts*. Paris: La Documentation Française, 2010. Web.
27. A. L. Parrill, Hiv-1 Integrase Inhibition: Binding Sites, Structure Activity Relationships and Future Perspectives, Pages 1811-1824
28. *National Center for Biotechnology Information*. U.S. National Library of Medicine, n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923437>>.
29. Beck-Engeser, GB, D. Eilat, T. Harrer, and HM Jäck. "Early Onset of Autoimmune Disease by the Retroviral Integrase Inhibitor Raltegravir." *Proc Natl Acad Sci U S A* 106.49 (2009): n. pag. *www.ncbi.nlm.nih.gov*.
30. Morlat, Philippe. "Rapport 2013 Sur La Prise En Charge Médicale Des Personnes Vivant Avec Le VIH." *Ministère Des Affaires Sociales, De La Santé Et Des Droits Des Femmes*. La Documentation Française, 2013. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.sante.gouv.fr/rapport-2013-sur-la-prise-en-charge-medicale-des-personnes-vivant-avec-le-vih.html>>.
31. Pichon, Alain, and Claire Bazy-Malaurie. "La Politique De Lutte Contre Le VIH/SIDA." (n.d.): n. pag. *www.ccomptes.fr*. 9 Feb. 2010. Web.
32. Vannier, C. "Protocoles : Bulletin D'information Thérapeutique Pour Les Personnes Vivant Avec Le Vih / Navarro, F . N° 74." N.p., 2013. Web. <http://mediatheque.lecrips.net/index.php?lvl=notice_display&id=90556>.

33. ViiV Healthcare. *www.viivhealthcare.com*. N.p., n.d. Web. 3 Nov. 2014. <http://www.viivhealthcare.com/r-and-d/our-pipeline.aspx?sc_lang=en>.
34. Routy, Jean-Pierre. "Les Vaccins Pour Prévenir L'infection Par Le VIH." *Les Vaccins Pour Prévenir L'infection Par Le VIH*. N.p., June 2012. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.revuerelais.com/vos-medicaments/2012/les-vaccins-pour-prevenir-linfection-par-le-vih>>.
35. Olszewski, Deborah, and Gregor Burkhart. "L'usage Récréatif De Drogues: Un Défi Majeur Pour L'Union Européene." *Objectif Drogues* No. 59 (2010): 49-59. *www.emcdda.europa.eu*. Web. 3 Nov. 2014. <http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_33701_FR_Dif06fr.pdf>.
36. "Comité OMS D'experts De La Pharmacodépendance - OMS, Série De Rapports Techniques, No. 915 - Trente-troisième Rapport." *Comité OMS D'experts De La Pharmacodépendance - OMS, Série De Rapports Techniques, No. 915 - Trente-troisième Rapport: Annexe*. N.p., 2003. Web. 03 Nov. 2014. <<http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4897f/9.html>>.
37. William S. Burroughs. "*Junky*". Gallimard, 1953, pages 189.
38. "World Drug Report 2012." (2012): n. pag. Web. 3 Nov. 2014. <https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf>.
39. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. "Rapport européen sur les drogues 2013 : tendances et évolutions". Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne 2013 — 74 p
40. Lahaie, Emanuelle, Magali Martinez, and Agnes Cadet-Tairou. "Les Nouveaux Produits Psychoactifs De Synthèse (NPS)." *Le Monde*. N.p., 13 May 2013. Web. 03 Nov. 2014. <<http://drogues.blog.lemonde.fr/2013/05/13/les-nouveaux-produits-psychoactifs-de-synthese-nps/>>.

41. "Plan Gouvernemental De Lutte Contre Les Drogues Et Les Conduites Addictives 2013-2017." - *Mildeca*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.drogues.gouv.fr/site-professionnel/la-mildeca/plan-gouvernemental/plan-gouvernemental-2013-2017/>>.
42. Missonnier Régis. "VIH & Drogues récréatives » quelques chiffres ! Drogues usuelles ! Interactions ?"2013.
43. Canarelli, Tiphaine, and Aurélie Lermenier. "Carte D'identité De La Cocaïne." (n.d.): n. pag. *www.ofdt.fr*. Web. 3 Nov. 2014. <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/chap1.pdf>>.
44. "Cocaïne Et Crack." *www.emcdda.europa.eu*. N.p., n.d. Web. 3 Nov. 2014. <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine/fr>>.
45. Claustre, Anne, Isabelle Bresch-Rieu, and Nathalie Fouilhé. "Cocaine." *www.ichem.org*. N.p., Apr. 1993. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim139f.htm>>.
46. "Coeur Et Cocaïne." *Revue Générale* (n.d.): n. pag. *www.realites-cardiologies.com*. Web. 3 Nov. 2014. <<http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2011/03/10.pdf>>.
47. Berthoin, Karine. "ETUDE DE LA TOXICITE HEPATIQUE DE LA COCAINE ASSOCIEE A DE L'ALCOOL EFFETS DE L'ETHANOL SUR LE METABOLISME DE LA COCAINE DANS LES HEPATOCYTES DE RAT EN SUSPENSION ET DANS UN MODELE ENZYMATIQUE HUMAIN." (2000): n. pag. Web. 3 Nov. 2014. <http://doc.rero.ch/record/491/files/Berthoin_these.pdf>.
48. "Produits De Coupe De La Cocaïne." (n.d.): n. pag. *Www.fondation-neuchatel-addictions.ch*. June 2011. Web. 3 Nov. 2014. <http://www.fondation-neuchatel-addictions.ch/d2wfiles/document/507/5510/0/kokain_juin_2011_F.pdf>.

49. "Cocaïne, Héroïne-opiacés." - *Drogues Info Service : Information, Aide Sur Drogues Alcool....* N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.drogues-info-service.fr/?Heroine-cocaine-et-autres>>.
50. "Observatoire Français Des Drogues Et Des Toxicomanies." *www.ofdt.fr*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cocaine/reponses.html#aff_rech>
51. "MDMA." *Wikipedia*. Wikimedia Foundation, 03 Nov. 2014. Web. 03 Nov. 2014. <<http://fr.wikipedia.org/wiki/MDMA>>.
52. "MDMA." *www.emcdda.europa.eu*. N.p., n.d. Web. 3 Nov. 2014. <<http%3A%2F%2Fwww.emcdda.europa.eu%2Fpublications%2Fdrug-profiles%2Fmdma%2Ffr>>.
53. MILDECA. "Ecstasy." *Www.drogues.gouv.fr*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.drogues.gouv.fr/drogues-illicites/ecstasy/>>.
54. Mueller, Melanie, Amy K. Goodwin, and George A. Ricaurte. "Metabolism and Disposition of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in Baboons after Oral Administration: Comparison with Humans Reveals Marked Differences." *J Pharmacol Exp Ther* 338.1 (2011): 310-17. *www.ncbi.nlm.nih.gov*. Web. 3 Nov. 2014. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3126644/>>.
55. "Expertise Collective Inserm – Ecstasy : Des Données Biologiques Et Cliniques Aux Contextes D'usage." *Lara.inist.fr*. N.p., n.d. Web. 3 Nov. 2014. <http%3A%2F%2Flara.inist.fr%2Fbitstream%2Fhandle%2F2332%2F1372%2FINSERM_ecstasy2.pdf%3Fsequence%3D2>.

56. Simon, Laurent, Emmanuelle Patri, Charles Gury, and François-régis Cousin. "Pharmacologie Et Toxicologie Cliniques De L'ecstasy." *John Libbey Eurotext* 79.3 (2003): 233+. *John Libbey Eurotext - L'Information Psychiatrique - Pharmacologie Et Toxicologie Cliniques De L'ecstasy*. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.jle.com/e-docs/00/03/F9/FE/article.phtml>>.

68. 66

57. "Drogues De Synthèse." - *Drogues Info Service : Information, Aide Sur Drogues Alcool...* N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.drogues-info-service.fr/?Nouvelles-drogues-de-synthese>>.

58. France. OFDT. *www.ofdt.fr*. N.p., n.d. Web. 3 Nov. 2014. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/ecstasy/reponses.html#aff_rech>.

59. "Phényléthylamine." *Wikipedia*. Wikimedia Foundation, 03 Nov. 2014. Web. 03 Nov. 2014. <<http://fr.wikipedia.org/wiki/Ph%C3%A9nyl%C3%A9thylamine>>.

60. "File:S-Cathinone.svg." - *Wikimedia Commons*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:S-Cathinone.svg>>.

61. "File:Benzyloxypropylamine.svg." - *Wikimedia Commons*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Benzyloxypropylamine.svg>>.

62. "File:Tryptamine Structure.svg." - *Wikimedia Commons*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tryptamine_structure.svg>.

63. Lahaie, Emmanuel, Magali Martinez, and Agnès Cadet-Tairou. "Nouveaux Produits De Synthèse Et Internet." *Nouveaux Produits De Synthèse* (n.d.): n. pag. *www.ofdt.fr*. Web. 3 Nov. 2014. <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxelt1.pdf>>.

64. Dematteis, M. "Addiction Aux Drogues." (n.d.): n. pag. 5 Nov. 2010. Web. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/addictologie/docs/20101215102308/Addictions_aux_drogues_M.DEMATTEIS.pdf>.
65. "Nitrites Volatiles." *www.centres-pharmacodependance.net*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/Nitrites.htm>>.
66. Amar, Mohamed Ben. *La Polyconsommation De Psychotropes Et Les Principales Interactions Pharmacologiques Associés*. Montréal: Comité Permanent De Lutte à La Toxicomanie, 2004. Web. 4 Nov. 2014.
67. "Kétamine." *Wikipedia*. Wikimedia Foundation, 03 Nov. 2014. Web. 03 Nov. 2014. <<http://fr.wikipedia.org/wiki/K%C3%A9tamine>>.
68. "Ketamine." (n.d.): n. pag. *www.swgdrug.org*. 13 May 2005. Web. 4 Nov. 2014. <<http://www.swgdrug.org/Monographs/KETAMINE.pdf>>.
70. "General Pharmacology: Pharmacokinetics and Metabolism of Ketamine (Ketalar) and Etomidate (Amidate)." N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.pharmacology2000.com/General/Pharmacokinetics/kinobj4.htm>>.
71. Aubrun, François-régis, X. Paqueron, and B. Riou. "Kétamine." *Éditions Scientifiques Et Médicales Elsevier SAS, Et SFAR* (2000): 279-91. *Www.sfar.org*. Web. 4 Nov. 2014. <http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca00/html/ca00_18/00_18.htm>.
72. "Hallucinogènes." *Observatoire Français Des Drogues Et Des Toxicomanies*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/hallucin/reponses.html>>.
73. [Techno] - GBL / GHB. Digital image. *Technoplus*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.technoplus.org/t,1/1020/ghb/gbl>>.

74. "Monographie De Produit XYREM." (n.d.): n. pag. 14 Sept. 2009. Web. 4 Nov. 2014. <http://shoppers-healthcare-portal-a88a1f4b.s3.amazonaws.com/AgilityUGC/8282f26e-179e-453a-a648-7d374dc3c32a/Xyrem_FR_PM00008803.PDF>.
75. "Le GBL, Un Solvant Détourné En Drogue." *L'EXPRESS.fr*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://www.lexpress.fr/actualite/societe/le-gbl-un-solvant-detourne-en-drogue_742981.html>.
76. De Plas, Odile. "GHB, GBL : Une Drogue Qui Fait Des Ravages Dans Les Soirées." *Le Monde.fr*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://www.lemonde.fr/vous/article/2009/05/12/ghb-gbl-une-drogue-qui-fait-des-ravages-dans-les-soirees_1192043_3238.html>.
77. Dumas, Hugo. "LE VIAGRA : DROGUE RÉCRÉATIVE." *LE VIAGRA : DROGUE RÉCRÉATIVE*. N.p., 11 Oct. 2000. Web. 03 Nov. 2014. <http://www.etape.qc.ca/glanure/cyberpresse_viagra.htm>.
78. "Résumé Des Caractéristiques Du Produit VIAGRA." (2000): n. pag. Web. 03 Nov. 2014
79. "Chapitre 4 - Pharmacocinétique Et Métabolisme Des Médicaments." *www.chups.jussieu.fr*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.4.4.html>>.
80. Lowe, Selwyn H., and Sanjay U. Sankatsing. "Is the Male Genital Tract Really a Sanctuary Site for HIV? Arguments That It Is Not." *AIDS* 18.10 (2004): n. pag. *www.medscape.com*. Web. 4 Nov. 2014. <http://www.medscape.com/viewarticle/483620_3>.
81. Dellale, Mostafa. "Le Métabolisme Des Médicaments." (2006): n. pag. 4 Nov. 2006. Web.

<http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/le_metabolisme_des_medicaments.pdf>.

82. Loichot, C., and M. Grimma. "Métabolisme Des Médicaments." *Promédicament / Prodrogue* (2004): n. pag. *www.ulpmed.u-strasbg.fr*. Sept. 2004. Web. 4 Nov. 2014. <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmacologie/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_5_Metabolisme_des_medic.pdf>.

83. Page, Clive P., Michael J. Curtis, and Morley C. Sutter. *Pharmacologie Intégrée*. 1st ed. N.p.: DeBoeck U, 1997. Web. 03 Nov. 2014.

84. "Speedball : Cocaïne Héroïne [Archives] - Lucid-State Forum." Interview. Web log post. *Lucid-state.org*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<https://lucid-state.org/forum/archive/index.php/t-14989.html>>.

85. "Psychoactive Drug Mechanisms -- Neurotransmitter.net." *www.neurotransmitter.net*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <<http://www.neurotransmitter.net/drugmechanisms.html>>.

86. "Pharmacology of Common Recreational Drugs." *www.drugs-forum.com*. N.p., n.d. Web. 4 Nov. 2014. <<https://www.drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=111828>>.

87. Foundation, Toronto Persons With Aids. "Recreational Drugs & HIV!" (n.d.): n. pag. *Www.pwatoronto.org*. Web. 4 Nov. 2014. <http://www.pwatoronto.org/english/pdfs/topic_July_08.pdf>.

88. La Lettre De Valorisation. "Vivre Avec Le VIH à L'ère Des Multithérapies: Facteurs Associés à L'adhérence Aux Traitements En Population Séropositive." *RegardSanté* 14 (2006): n. pag. *www.sesstim-orspaca.org*. Web. 4 Nov. 2014. http://www.sesstim-orspaca.org/syntheses_resultats/pdf/06-SY12.pdf>

89. Roth, Michael R., Donald P. Tashkin, and Ruth Choi. "Cocaine Increased Viral Load & Decreased CD4s in Mice." *www.natap.org*. N.p., n.d. Web. 03 Nov. 2014. <http://www.natap.org/2002/feb/022002_2.htm>.
90. Mantri, Chinmay K., Jui P. Dash, Jyoti V. Mantri, and Chandravanu C. Dash. "Cocaine Enhances HIV-1 Replication in CD4 T Cells by Down-Regulating MiR-125b." *Plos One* (2012): n. pag. *PLOS ONE*:. 12 Dec. 2012. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0051387>>.
91. Berlinguet, Marie, and Germain Trottier. "Familles D'accueil Et Prévention Des MTS Et Du VIH-Sida Auprès De Jeunes : épilogue D'un Programme à Succès." *Organisation Mondiale De La Santé* 45.1 (2006): 137. *Www.who.int*. Web. 4 Nov. 2014.
92. "Cytochrome P450." *Wikipedia*. Wikimedia Foundation, n.d. Web. 04 Nov. 2014. <http://en.wikipedia.org/wiki/Cytochrome_P450#CYP_families_in_humans>.
93. "Petit Manuel De Pharmacovigilance Et Pharmacologie Clinique." *Prescrire Campus*. N.p., Nov. 2011. Web. 04 Nov. 2014. <<http://campus.prescrire.org/Fr/100/311/47265/0/PositionDetails.aspx>>.
94. Amos, V., and V. Von Gunten. "La P-Glycoprotéine, Une Pompe D'efflux: Attention Aux Interactions Médicamenteuses." *Caduceus Express* 13.6 (2011): n. pag. Sept. 2011. Web. 4 Nov. 2014.
95. Gutmann, Heike, and Jürgen Drewe. "L'importance De La P-glycoprotéine Pour Le Traitement Médicamenteux." *Pharmazie Und Medizin* (2002): n. pag. *www.pharmasuisse.org*. Web. 4 Nov. 2014. <http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Publikationen/AKA-Publikationen/02_19_Gylkoprot_f.pdf>.
96. "Concepts De Base De Pharmacologie Et Toxicologie Cliniques Générale." (n.d.): n. pag. *Pharmacoclin.hug-ge.ch*. Web. 4 Nov. 2014. <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/objpre.pdf>.

97. Jacqz-Aigrain, Evelyne. "Facteurs De Variabilité De La Réponse Aux Médicaments." *Ronéo* 11 (n.d.): 12. 7 Dec. 2012. Web. 4 Nov. 2014.
98. Allorge, D., and M.A Lorient. "La Pharmacogénétique Ou La Promesse D'une Médecine Personnalisée: Variations Du Métabolisme Et Du Transport Des Médicaments." *John Libbey Eurotext* Septembre-Octobre 2004 62.5 (n.d.): 499-511. *John Libbey Eurotext*. Web. 04 Nov. 2014.
99. Faculté De Médecine Paris Sud. "Cytochromes P450." *www.pharmacogenetics.fr*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.pharmacogenetics.fr/6.html>>.
100. Beaune, Philippe. "Cytochrome P450 Humains: Applications En Toxicologie." *Médecine Thérapeutique* Juin-Juillet 1998 4.6 (n.d.): 493+. *John Libbey Eurotext*. Web. 04 Nov. 2014.
101. Faragon, John J., and Peter J. Piliero. "Drug Interactions Associated With HAART: Focus on Treatments for Addiction and Recreational Drugs." *The AIDS Reader* 13.9 (2003): n. pag. *www.medscape.com*. Web. 04 Nov. 2014. <http://www.medscape.com/viewarticle/461892_5>.
102. Highleyman, Liz. "Drug Interactions and Anti-HIV Therapy." *The Body - The Complete HIV/AIDS Resource* Summer 2005 (n.d.): n. pag. *TheBody.com*. San Francisco AIDS Foundation. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.thebody.com/content/art2579.html>>.
103. Antoniou, Tony, and Alice Lin-In Tseng. "Interactions Between Recreational Drugs and Antiretroviral Agents." *The Annals of Pharmacotherapy* 36 (2002): 1598-613. Web. 4 Nov. 2014.
104. "Drug-Drug Interactions Between ARV Agents, Medications Used in Substance Use Treatment, and Recreational Drugs." *New York State Department of Health AIDS Institute*. N.p., Mar. 2008. Web. 04 Nov. 2014.

105. "Poppers, Effets, Risques, Témoignages." *www.psychoactif.org*. N.p., n.d. Web. 4 Nov. 2014. <http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Poppers,_effets,_risques,_témoignages>.
106. Desroches, Danielle. 158.1-3 (n.d.): 141-48. Web. 4 Nov. 2014. <<http://www.pvsq.org/articles/alcooldroguesdesroches.pdf>>.
107. "Interactions with Recreational Drugs." *Aidsmap*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.aidsmap.com/Interactions-with-recreational-drugs/page/1730491/>>.
108. Khalsa, Jag H. "Interventions for HIV and Hepatitis C Virus Infections in Recreational Drug Users." *Clinical Infectious Diseases* 50.11 (2010): 1505-511. Web. 4 Nov. 2014.
109. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. "Tobacco and Marijuana Tied to Lower Atazanavir Concentrations." *49th ICAAC* (2009): 12-15. *Tobacco and Marijuana Tied to Lower Atazanavir Concentrations*. Web. 04 Nov. 2014. <http://www.natap.org/2009/ICCAC/ICCAC_04.htm>.
110. McNicholl, Ian R. "Database of Antiretroviral Drug Interactions." *hivinsite.ucsf.edu*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=ar-00-02>>
111. Anderson, Matt S., Julie A. Mabalot, and William D. Hanley. "Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Methadone." *The Journal of Clinical Pharmacology* 50.12 (2010): 1461-466. *Onlinelibrary.wiley.com*. Web. 04 Nov. 2014. <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270009360981/abstract>>.
112. "Drug Interactions with Maraviroc and Methadone Oral." *Www.rxlist.com*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.rxlist.com/drug-interactions/maraviroc-oral-and-methadone-oral-interaction.htm>>.

113. Bruce, RD, P. Winkle, and JM Custodio. "Investigation of the Interactions between Methadone and Elvitegravir-cobicistat in Subjects Receiving Chronic Methadone Maintenance." *Antimicrob Agents Chemother* 57.12 (2013): n. pag. *National Center for Biotechnology Information*. Web. 04 Nov. 2014.
114. Gorman, E. Michael, and Robert T. Carroll. "Substance Abuse and HIV: Considerations With Regard to Methamphetamines and Other Recreational Drugs for Nursing Practice and Research." *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 11.2 (2000): 51-62. Web. 4 Nov. 2014. <http://www.aidsinfonet.org/uploaded/factsheets/86_eng_494.pdf>.
115. Rafie, C., A. Campa, and S. Smith. "Cocaine Reduces Thymic Endocrine Function: Another Mechanism for Accelerated HIV Disease Progression." *AIDS Res Hum Retroviruses* (2011): 815+. *National Center for Biotechnology Information*. U.S. National Library of Medicine. Web. 04 Nov. 2014.
116. Cressey, Daniel. "Traditional Drug Discovery Model Ripe For Refo." *www.bibliopedant.com*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014.
117. Kon, P. "Interaction between MDMA and Ritonavir (NORVIR)." *Erowid MDMA Vault : Info on Drug Interaction*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <http://www.erowid.org/chemicals/mdma/mdma_info1.shtml>.
118. Criton, Claire. "Tabac, Marijuana Et Taux Sanguin D'atazanavir (Reyataz®)." *Sidasciences.inist.fr*. N.p., 16 Sept. 2009. Web. 04 Nov. 2014. <<http://sidasciences.inist.fr/?Tabac-marijuana-et-taux-sanguin-d>>.
119. New York State Department of Health AIDS Institute. "Appendix XII: Drug Interactions Between ARV Agents and Recreational Drugs." *HIV Clinical Resource*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/hiv-and-substance-use/appendix-xii-drug-interactions-between-arv-agents-and-recreational-drugs/>>.

120. "S'informer Sur Les Interactions Médicamenteuses." - *Actions Traitements*. N.p., n.d. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.actions-traitements.org/info-traitements/sinformer-sur-les-interactions-medicamenteuses/>>.

121. Sullivan, Ann, and Adam Winstock. "Chem-Sex: Why Is It Problematic and What Can We Do about It?" *British HIV Association-BHIVA* (2014): n. pag. Apr. 2014. Web. <<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2014Liverpool/Presentations/140404/AnnSullivan.pdf>>.

122. Pedersen, AJ, LA Reitzel, and SS Johansen. "In Vitro Metabolism Studies on Mephedrone and Analysis of Forensic Cases." *Drug Test Anal.* 5.6 (2013): 430+. *National Center for Biotechnology Information*. U.S. National Library of Medicine. Web. 04 Nov. 2014.

123. Volkow, Nora D. ""Bath Salts" - Emerging and Dangerous Products." *www.drugabuse.gov*. N.p., Feb. 2011. Web. 04 Nov. 2014. <<http://www.drugabuse.gov/about-nida/directors-page/messages-director/2011/02/bath-salts-emerging-dangerous-products>>.

124. "M.C.VanHout, et al. 'Bump and grind': an exploratory study of mephedrone users' perceptions of sexuality and sexual risk. : 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment: Abstract no. CDC414 "

125. Kirby, Tony, and Michelle Thornber-Dunwell. "High-risk Drug Practices Tighten Grip on London Gay Scene." *The Lancet* 381.9861 (2013): 101-02. *Www.thelancet.com*. Jan. 2013. Web. 04 Nov. 2014. <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60032-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60032-X/fulltext)>

126. Beck, François, Romain Guignard, and Jean-Baptiste Richard. "Les Niveaux D'usage Des Drogues En France En 2010." *Tendances* 76 (2011): 1-6. Web. 4 Nov. 2014. <<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxfbr6.pdf>>.

127. Roncier, Charles. "Les Chiffres Du Sida En France." *Vih.org*. N.p., 30 Nov. 2010. Web. 04 Nov. 2014. <<http://vih.org/20101130/les-chiffres-du-sida-en-france>>.

128. Henry, JA, and IR Hill. "Fatal Interaction between Ritonavir and MDMA." *The Lancet* 352.9142 (1998): 1751-752. *www.thelancet.com*. 28 Nov. 1998. Web. 04 Nov. 2014.

Nom - Prénoms : Angibaud Olivier Isaac Marc

Titre de la thèse : Interactions entre traitements antirétroviraux et drogues festives.

Résumé de la thèse :

Depuis maintenant plus de trente ans, l'infection du VIH n'a cessé de sévir dans toutes les régions du monde. Malgré les progrès de la médecine, nous ne sommes toujours pas en mesure d'éradiquer le phénomène. Le nombre de contaminations et de décès dus à la maladie continue de s'accroître. Un autre phénomène, celui des drogues illicites, est également présents au niveau mondial. Il existe un réel lien entre les nouvelles contaminations par le virus et la consommation des substances psychotropes. Chez certains patients, des interactions dangereuses, parfois mortelles entre les traitements et ces produits, ont été observées. Elles peuvent être à l'origine de problèmes d'observance mais également d'échecs thérapeutiques. Peu de recherches sur le phénomène ont vu le jour malgré son importance. La science et notamment la toxicologie ont permis de découvrir et de prévenir certaines d'entre elles. Nous étudierons dans cette thèse d'après les données disponibles, comment ces interactions peuvent apparaître et comment prévenir certaines d'entre elles.

MOTS CLÉS : *VIH, DROGUES ILLICITES, TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL, INTERACTIONS, TOXICOLOGIE*

JURY

PRÉSIDENT : M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et Mycologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Hygiène et Secourisme
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Igor DOMINGUEZ, Pharmacien
26 rue du temple, 75004 Paris

Adresse de l'auteur : Olivier ANGIBAUD
14 rue du cabriolet, 44700 Orvault