

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1994

Thèse n° 25

**LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

**FACE AU SIDA.**

**THESE**

Pour le

**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement

le 15 juin 1994

par

**Laurent LEFORT**

né le 30 juin 1970

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur HABRIOUX.....Président

Monsieur le Professeur BUXERAUD.....Juge

Monsieur EA KIM, Maître de conférences.....Juge

Monsieur LASFARGEAS, Pharmacien.....Juge

Monsieur MONANY, Médecin généraliste.....Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E L I M O G E S

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY  
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	MICROBIOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GUICHARD Claude	TOXICOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
NICOLAS Jean Albert	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur HABRIOUX,

nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider ce jury de soutenance.

Nous vous remercions pour votre aide et votre constante disponibilité tout au long de la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur BUXERAUD,

A Monsieur EA KIM,

nous vous remercions pour vos conseils et l'honneur  
que vous nous avez fait de juger ce travail.

A Monsieur LASFARGEAS,

A Monsieur le Docteur MONANY,

nous vous remercions pour l'honneur et l'amitié que  
vous nous faites de siéger dans le jury.

Permettez-nous de vous exprimer notre sincère  
reconnaissance.

Nous adressons nos remerciements à :

L'association AIDES Limousin, pour son accueil et sa collaboration, notamment par le prêt de documents.

Chantal DURAND MARQUET, psychologue, pour son aide à l'élaboration du chapitre consacré à l'aspect psychologique de la maladie.

tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A mes parents.

## SOMMAIRE

---

### INTRODUCTION

#### GENERALITES .

##### 1) LES DIFFERENTES PHASES DE L'INFECTION PAR LE VIH.

1.1. PHASE AIGUË DE PRIMO-INFECTION.

1.2. PHASE D'INFECTION CHRONIQUE.

1.3. LE SYNDROME DES LYMPHADENOPATHIES GENERALISEES PERSISTANTES.

1.4. FORMES MINEURES DE L'INFECTION CHRONIQUE.

1.4.1 Infections cutanées ou muqueuses non spécifiques.

1.4.2. Manifestations dysimmunitaires.

1.4.3. Symptômes constitutionnels.

1.5. LE SIDA.

PREMIERE PARTIE: LE TRAITEMENT DU SIDA ET DE SES PRINCIPALES  
AFFECTIONS OPPORTUNISTES.

#### A ) LES ANTIVIRAUX .

L'AZT OU ZIDOVUDINE.

##### 1. ETUDES CLINIQUES.

1.1. ETUDES INITIALES.

1.2. ETUDES A PLUS LONG TERME.

2. TRAITEMENT DES PATIENTS A UN STADE PLUS PRECOCE DE LA MALADIE.

3. INFECTION PEDIATRIQUE A VIH.

4. TRAITEMENT PAR L'AZT D'AUTRES CONDITIONS PATHOLOGIQUES ASSOCIEES AU VIH.

4.1. THROMBOPENIES.

4.2. ENCEPHALOPATHIES ET ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX LIEES AU VIH.

4.3. IMMUNODEPRESSION SECONDAIRE AU VIH2.

4.4. SARCOME DE KAPOSI.

5. MOMENT DE LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT.

5.1. ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TRAITEMENT PRECOCE.

5.2. ARGUMENTS EN DEFAVEUR D'UN TRAITEMENT PRECOCE.

6. PROPHYLAXIE ET INFECTION PRIMITIVE A VIH1.

7. DIMINUTION DE SENSIBILITE A LA ZIDOVUDINE.

8. EFFETS SECONDAIRES.

8.1. TOLERANCE HEMATOLOGIQUE.

8.1.1. Fréquence des anémies.

8.1.2. Neutropénies.

8.1.3. Thrombopénies.

8.2. AUTRES EFFETS SECONDAIRES.

8.3. TOXICITE AIGUË DE LA ZIDOVUDINE.

## 9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

## 10. MODALITES DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE.

10.1. INDICATIONS.

10.2. DELIVRANCE.

10.3. POSOLOGIE.

10.4. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT.

### DDI OU DIDANOSINE.

#### 1. ETUDES CLINIQUES.

#### 2. EFFETS INDESIRABLES.

2.1. LES PANCREATITES.

2.2. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES.

2.3. DIARRHEE.

2.4. AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES.

#### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

#### 4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

#### 5. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

5.1. ADULTES.

5.2. ENFANTS.

5.3. MODALITES D'ADMINISTRATION.

5.4. AJUSTEMENT POSOLOGIQUE.

6. SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS DDI.

6.1. SURVEILLANCE CLINIQUE.

6.1.1. Dépistage précoce des neuropathies.

6.1.2. Dépistage d'une atteinte pancréatique.

6.2. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

**DDC OU ZALCITABINE.**

1. EFFICACITE CLINIQUE.

2. TOLERANCE.

3. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

4. DOSAGE ET ADMINISTRATION.

**ASSOCIATIONS D'ANTIVIRAUX.**

1. ZIDOVUDINE + DIDANOSINE.

2. ZIDOVUDINE + ZALCITABINE.

3. DIDANOSINE + ZALCITABINE.

B ) LES PRINCIPALES INFECTIONS  
OPPORTUNISTES AU COURS DU SIDA .

1. LA PNEUMOCYTOSE.

A ) PROPHYLAXIE .

1.1 LE COTRIMOXAZOLE.

1.1.1. Mode d'action.

1.1.2. Doses à employer.

1.1.3. Effets secondaires.

1.1.3.1. Réactions allergiques.

1.1.3.2. Troubles hématologiques.

1.1.3.3. Troubles digestifs.

1.1.3.4. Cristallurie.

1.1.3.5. Troubles divers.

1.1.4. Interactions médicamenteuses.

1.1.5. Contre-indications.

1.2. PENTAMIDINE.

1.2.1. Doses à employer, mode d'action.

1.2.2. Effets indésirables.

1.2.3. Précautions d'emploi.

1.2.4. Efficacité du traitement.

1.3. DAPSONE.

1.3.1. Doses employées, efficacité.

1.3.2. Effets secondaires.

1.3.2.1. Hématologiques.

1.3.2.2. Digestifs.

1.3.2.3. Cutanés.

1.3.3. Interactions médicamenteuses.

1.3.4. Remarque.

1.4. SULFADOXINE- PYRIMETHAMINE.

B ) T R A I T E M E N T .

1.1. COTRIMOXAZOLE.

1.2. PENTAMIDINE.

1.2.1. Doses employées.

1.2.2. Effets indésirables.

1.2.3. Précautions d'emploi.

1.3. DAPSONE-TRIMETHOPRIME.

1.4. CLINDAMYCINE-PRIMAQUINE.

1.5. CORTICOÏDES.

2. LA TOXOPLASMOSE.

A ) P R O P H Y L A X I E .

2.1. PROPHYLAXIE PRIMAIRE.

2.2. PROPHYLAXIE SECONDAIRE.

B ) T R A I T E M E N T C U R A T I F .

2.1. PYRIMETHAMINE-SULFADIAZINE.

2.1.1. Effets secondaires.

2.1.2. Précautions d'emploi.

2.1.3. Interactions médicamenteuses.

2.1.4. Conduite du traitement.

2.2. PYRIMETHAMINE-CLINDAMYCINE.

2.3. PYRIMETHAMINE-SULFADOXINE.

2.4. OPTIONS THERAPEUTIQUES A L'ETUDE.

2.4.1. Hydroxynaphtoquinone: atovaquone MEPRON<sup>o</sup>.

2.4.2. 5-fluorouracile + clindamycine.

SECONDE PARTIE: AIDE MATERIELLE ET PSYCHOLOGIQUE DANS LE CADRE  
D'UNE PRISE EN CHARGE EN HOSPITALISATION A DOMICILE.

A ) D R O I T S   D E S   M A L A D E S .

1. DROIT A LA CONFIDENTIALITE.

2. DROIT A L'INFORMATION.

3. DROIT AUX SOINS.

4. DROIT DU TRAVAIL.

4.1. L'EMBAUCHE.

4.2. LES VISITES MEDICALES.

4.3. L'INTERRUPTION DE TRAVAIL ET LES INDEMNITES JOURNALIERES.

4.4. LE MI-TEMPS THERAPEUTIQUE.

4.5. LE CONGE LONGUE MALADIE.

4.6. SIDA ET LICENCIEMENT.

4.7. AIDE MEDICALE.

5. LA COUVERTURE SOCIALE.

B ) P R I S E E N C H A R G E  
E X T R A - H O S P I T A L I E R E .

1. ASPECTS ADMINISTRATIFS.

1.1. QUI SOLLICITE UNE HAD?

1.2. QUI DECIDE?

1.3. QUI INTERROMPT UNE HAD?

1.4. COMBIEN DE JOURS FAUT-IL POUR METTRE EN PLACE UNE PRISE EN CHARGE EN HAD?

1.5. QUEL EST LE ROLE DU MEDECIN TRAITANT?

1.6. QUELS SONT LES CRITERES DE PRISE EN CHARGE EN HAD?

2. CONDITIONS MATERIELLES DE LA PRISE EN CHARGE  
EXTRA-HOSPITALIERE.

2.1. PROBLEME DU REMBOURSEMENT DES MATERIELS

2.2. MATERIELS ET COMPLEMENTS NUTRITIONNELS EN ALIMENTATION PARENTERALE.

2.3. GAZ MEDICAUX.

2.4. MANIEMENT DE QUELQUES MEDICAMENTS A VISEE SYMPTOMATIQUE.

2.4.1. La douleur.

2.4.1.1. Modalités d'administration de la morphine.

- voie orale.

- autres voies.

2.4.1.2. Les effets secondaires de la morphine.

2.4.1.3. Autres utilisations de la morphine.

2.4.2. Autres médicaments.

3. EXEMPLE DE PRISE EN CHARGE D'UN MALADE EN PHASE  
PRE-TERMINALE.

4. NUTRITION ET VIH.

4.1. L'ALIMENTATION AU QUOTIDIEN.

4.1.1. Une organisation simple.

4.1.2. Hygiène et sécurité.

4.2. LES COMPLEMENTS MINERAUX ET VITAMINIQUES.

4.3. PREVENTION DES INFECTIONS.

4.3.1. Prévention de la toxoplasmose.

4.3.2. Prévention des autres infections liées à  
l'alimentation.

4.3.2.1. Campylobacter.

4.3.2.2. La listériose.

4.3.2.3. La salmonellose.

4.3.2.4. La shigellose.

4.3.2.5. La staphylococcose.

4.4. LES DIFFERENTS PROBLEMES.

4.4.1. Perte de poids.

4.4.2. Manque d'appétit.

4.4.3. Les nausées.

4.4.4. Les diarrhées.

4.4.4.1. Les diarrhées aiguës.

4.4.4.2. Les diarrhées chroniques.

4.4.5. Difficultés à avaler, à mâcher.

4.4.6. En cas de fièvre.

4.5. MEDICAMENTS ET REPERCUSSIONS NUTRITIONNELLES.

4.5.1. Antibiotiques.

4.5.2. Antituberculeux.

- 4.5.3. AZT.
- 4.5.4. Chimiothérapie.
- 4.5.5. Clindamycine.
- 4.5.6. Cotrimoxazole.
- 4.5.7. DDI.
- 4.5.8. Interféron.
- 4.5.9. Fluconazole.
- 4.5.10. Foscavir.
- 4.5.11. Ganciclovir.
- 4.5.12. Pentamidine.
- 4.5.13. Pyriméthamine.
- 4.5.14. Sulfadiazine.

#### 4.6. LES COMPLEMENTS DIETETIQUES.

#### 4.7. CONCLUSION: QUELQUES EXEMPLES DE REPAS.

- 4.7.1. En cas de constipation.
- 4.7.2. En cas de diarrhée.

#### 5. AIDE PSYCHOLOGIQUE.

##### 5.1. MAINTENIR UN ESPACE DE PAROLES.

##### 5.2. AFFRONTER L'EPREUVE DU TEMPS.

##### 5.3. NOTION DE SOUFFRANCE GLOBALE.

##### 5.4. SOUFFRANCE PSYCHIQUE DU MOURANT.

###### 5.4.1. Se percevoir autrement.

5.4.2. Retentissement psychologique de l'infection par le VIH.

##### 5.5. LES DISPOSITIFS DE SOUTIEN.

###### 5.5.1. L'accueil de crise.

###### 5.5.2. Groupes de soutien.

5.5.3. Soutien psychologique assuré par les volontaires.

5.5.4. Le counselling.

5.5.5. Activités de loisir et de relaxation.

5.5.6. Gestion des impasses relationnelles.

5.5.7. Soutien aux proches.

5.5.8. Le revers de la médaille.

5.6. LE SILENCE ET L'ISOLEMENT MORTIFERES.

5.7. LE MEDECIN FACE AUX SYMPTOMES DE LA PHASE TERMINALE DU  
SIDA.

**CONCLUSION.**

L'apparition du sida, au début des années 80, a bousculé les certitudes du monde contemporain.

Dans les pays riches, il a surpris et dérégulé les systèmes sanitaires et sociaux.

Dans les pays pauvres, il s'est surajouté à d'autres fléaux et a souvent rendu vains de nombreux efforts de lutte contre d'autres maladies endémiques.

En France, le SIDA a révélé des carences et des faiblesses: l'inexistence d'une politique de prévention à long terme, l'inadaptation de certaines structures hospitalières, leur manque d'articulation avec la médecine de ville, l'insuffisance de la formation continue, les situations de rejets sociaux, les difficultés d'accès aux soins de certains groupes sociaux.

Aujourd'hui, plus de 10 ans après la découverte de la maladie, sur le continent africain, plus de 7 millions de séropositifs sont à dénombrer, 2 millions en Asie, 800000 aux USA et 400000 en Europe.

La France compte parmi les pays d'Europe les plus touchés.

Pour mesurer l'ampleur de la catastrophe, il peut être intéressant de rappeler l'évolution du nombre des malades au cours des années successives:

-107 cas avant 1984.

-260 cas en 1984.

-573 cas en 1985.

-1221, en 1986.

-2993, en 1987.  
-5155, en 1988.  
-8883 , en 1989.  
-13145, en 1990.  
-17836, en 1991.  
-22849, en 1992.  
-28497, en 1993 (27987 adultes et 510 enfants).

Ces chiffres proviennent du ministère de la santé et représentent un cumul des cas de sida déclarés.

57 % des malades sont aujourd'hui décédés.

Sachant que 10 à 20 % des cas ne sont pas déclarés, qu'il existe un délai entre le diagnostic et la déclaration, le nombre de malades serait compris entre 33500 et 36500.

L'augmentation en pourcentage du nombre de cas a été moindre entre 1992 et 1993, par rapport aux années précédentes.

On peut constater une diminution de 3 % du nombre de cas entre 1992 et 1993, dans la population homosexuelle.

La proportion des femmes augmente au cours du temps, de même que celle des toxicomanes (+9 %) et des hétérosexuels (+24 %).

Néanmoins, il ne semble pas imprudent de penser que, en avançant dans l'infection, le nombre de cas de SIDA va voir sa progression ralentir de par l'allongement de la durée d'incubation et la survenue d'infections à un niveau plus bas.

De nos jours, s'informer sur la maladie et les moyens de prévention et de prise en charge, amène à redéfinir, sur les plans personnel, professionnel et institutionnel, les moyens

nécessaires à l'amélioration de la santé publique et individuelle. C'est un but difficile à atteindre, car cette maladie n'est pas ordinaire.

En effet, alors qu'il semble nécessaire et évident d'accepter la maladie chez autrui, le SIDA est sous-tendu par une idée d'exclusion.

Or, ces malades, comme tous les malades et peut-être plus encore, ont besoin d'une réelle prise en charge.

Cette dernière est particulière en ce sens qu'elle se développe de plus en plus hors du milieu hospitalier.

On peut donc penser que les pharmaciens d'officine, dont le rôle jusqu'alors se limitait surtout à la prévention, seront confrontés à des problèmes de plus en plus nombreux.

Outre l'accueil à la pharmacie de ces malades, le respect du secret médical, le pharmacien doit évidemment connaître les médicaments, matériels médicaux et produits de nutrition qu'il est amené à délivrer.

Dans un premier temps, nous allons présenter les différentes molécules susceptibles d'être utilisées par ces malades.

Puis, nous verrons les répercussions nutritionnelles de cette maladie, certains produits de substitution que peuvent prescrire les médecins.

D'autre part, nous verrons que le pharmacien peut avoir un rôle important à jouer dans les équipes de prise en charge, aussi bien pour le conseil nutritionnel que d'un point de vue psychologique.

## GENERALITES .

Le virus impliqué dans le sida a été initialement dénommé L.A.V. (Lymphadenopathy Associated Virus), puis H.T.L.V. (Human T Lymphotropic Virus).

Sa dénomination définitive a été adoptée en 1986: H.I.V. (Human Immunodeficiency Virus).

Un second virus proche, mais génétiquement légèrement différent a été identifié et dénommé VIH 2.

Outre les variations génétiques, il se caractérise par une répartition géographique différente, essentiellement en Afrique de l'Ouest.

Les VIH sont des rétrovirus, situés dans le sous-groupe des lentivirus. Ce sont des virus à ARN qui possèdent une enzyme essentielle: la transcriptase inverse qui permet de synthétiser un ADN double brin complémentaire de l'ARN viral.

Les VIH ont un tropisme important vis à vis des lymphocytes T4. La conséquence est l'apparition d'un déficit de l'immunité cellulaire, susceptible de s'aggraver au cours du temps.

### 1. LES DIFFERENTES PHASES DE L'INFECTION PAR LE VIH.

#### 1.1. PHASE AIGUË DE PRIMO-INFECTION.

Elle survient dans les 15 jours à 3 mois qui suivent la contamination.

Le plus souvent, on observe un syndrome mononucléosique avec

adénopathies disséminées, fièvre pouvant durer jusqu'à un mois, courbatures, douleurs musculaires, éruptions cutanées, dysphagie douloureuse, arthralgies.

Quelle que soit leur gravité, ces manifestations régressent spontanément en quelques semaines à un mois.

Biologiquement, on observe une élévation des transaminases dans 50 % des cas.

L'antigène P24 situé sur l'enveloppe du virus peut être détecté dans le plasma et le LCR.

La primo-infection est suivie de l'apparition progressive des anticorps spécifiques.

### 1.2. PHASE D'INFECTION CHRONIQUE.

Après la phase de primo-infection, s'installe une phase apparemment latente d'infection chronique où l'infection virale, directement ou par l'intermédiaire d'une atteinte du système immunitaire, est susceptible d'induire des manifestations cliniques et biologiques.

Selon les individus, chez l'adulte, une phase symptomatique peut survenir dans un délai supérieur à deux ans avec une médiane de survie de 8 à 10 ans.

### 1.3. LE SYNDROME DES LYMPHADENOPATHIES GENERALISEES PERSISTANTES.

Il s'agit d'adénopathies mesurant au moins un centimètre de diamètre, siégeant au moins dans deux aires extra-inguinales

non contiguës, évoluant depuis plus de trois mois.

#### 1.4. FORMES MINEURES DE L'INFECTION CHRONIQUE.

Elles sont le reflet d'une atteinte plus ou moins importante du système immunitaire.

##### **1.4.1. Infections cutanées ou muqueuses non spécifiques.**

Elles évoluent vers la chronicité et la rechute est inévitable.

- Dermites séborrhéïques
- candidose génitale ou périanale
- zona
- verrue
- condylomes.

Les muqueuses peuvent être atteintes par des candidoses buccales pouvant évoluer vers un muguet , ou une leucoplasie chevelue atteignant les bords de la langue.

##### **1.4.2. Manifestations dysimmunitaires.**

Elles sont peu fréquentes. Les plus rencontrées sont des thrombopénies dites idiopathiques.

### 1.4.3. Symptômes constitutionnels.

Souvent, ils sont prémonitoires du passage à une forme plus grave dans la mesure où ils viennent révéler une infection sous jacente: -altération de l'état général

-fièvre supérieure à 38°C, prolongée de plus d'un mois

-sueurs nocturnes abondantes

-perte de poids supérieure à 10 % du poids initial

-diarrhée se prolongeant au delà d'un mois.

### 1.5. LE SIDA.

C'est la phase grave et tardive de l'infection à VIH.

Il y a eu plusieurs définitions qui se sont affinées en fonction des connaissances.

Depuis le premier janvier 1993, les Etats Unis et la France ont adopté une nouvelle classification.

Elle apporte, par rapport à précédemment:

.3 critères cliniques: -cancer invasif du col utérin,

-tuberculose pulmonaire,

-pneumopathies bactériennes récurrentes,

. un critère biologique: - nombre de CD4 inférieur à 200/ mm<sup>3</sup>.

Cette nouvelle définition est applicable en France, mais le critère biologique a été rejeté.

Les nouvelles catégories cliniques de l'infection à VIH sont:

**catégorie A:** un ou plusieurs critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe

aucun des critères des catégories B et C

- infection à VIH asymptomatique
- lymphadénopathie persistante généralisée
- primo-infection symptomatique.

**catégorie B:** manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le HIV, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes:

- elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative:

- angiomatose bacillaire;
- candidose oropharyngée;
- candidose vaginale persistante, fréquente, ou qui répond mal au traitement;
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ;
- leucoplasie chevelue de la langue;
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome;
- purpura thrombocytopénique idiopathique;
- salpingite, en particulier lors de complication par des abcès ovariens;
- neuropathies périphériques.

NB: cette classification est hiérarchique, c'est à dire qu'un

sujet classé dans la catégorie B ne peut pas passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

**catégorie C:** cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte.

lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C:

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire;
- candidose de l'oesophage;
- cancer invasif du col;
- coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire;
- cryptococcose extrapulmonaire;
- cryptosporidiose intestinale supérieure à un mois;
- infection à cytomégaloïvirus (autre que foie, rate, ganglions);
- rétinite à CMV (avec perte de la vision);
- encéphalopathie due au VIH;
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à un mois; ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne;
- histoplasmosse disséminée ou extra-pulmonaire;
- isosporidiose intestinale chronique supérieure à un mois;
- sarcome de Kaposi;
- lymphome de Burkitt;
- lymphome immunoblastique;
- lymphome cérébral primaire;
- infection à Mycobacterium avium ou kansaii, disséminée ou extra-pulmonaire;
- infection à Mycobacterium tuberculosis, quel que soit le site

(pulmonaire ou extra-pulmonaire);

-infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extra-pulmonaire;

-pneumonie à *Pneumocystis carinii*;

-pneumonie bactérienne récurrente;

-leuco-encéphalopathie multifocale progressive;

-septicémie à salmonelle non typhi récurrente;

-toxoplasmose cérébrale;

-syndrome cachectique dû au VIH. (source: BEH)

Remarque: on peut parfois entendre parler, dans certaines publications du stade ARC: AIDS RELATED COMPLEX.

C'est un stade intermédiaire dans la progression de la maladie qui est caractérisé par la présence d'au moins deux des symptômes suivants:

-perte de poids;

-fièvre persistante;

-diarrhée persistante;

-lymphadénopathies diffuses.



**CHAPITRE PREMIER: LE TRAITEMENT DU SIDA ET DES PRINCIPALES  
AFFECTIONS OPPORTUNISTES.**

Nous allons maintenant étudier les médicaments qui combattent le virus du SIDA, ainsi que les médicaments qui traitent certaines affections opportunistes, parmi les plus importants.

#### A) LES ANTIVIRAUX .

Le schéma définit les points d'impact des molécules utilisées pour lutter contre le virus.

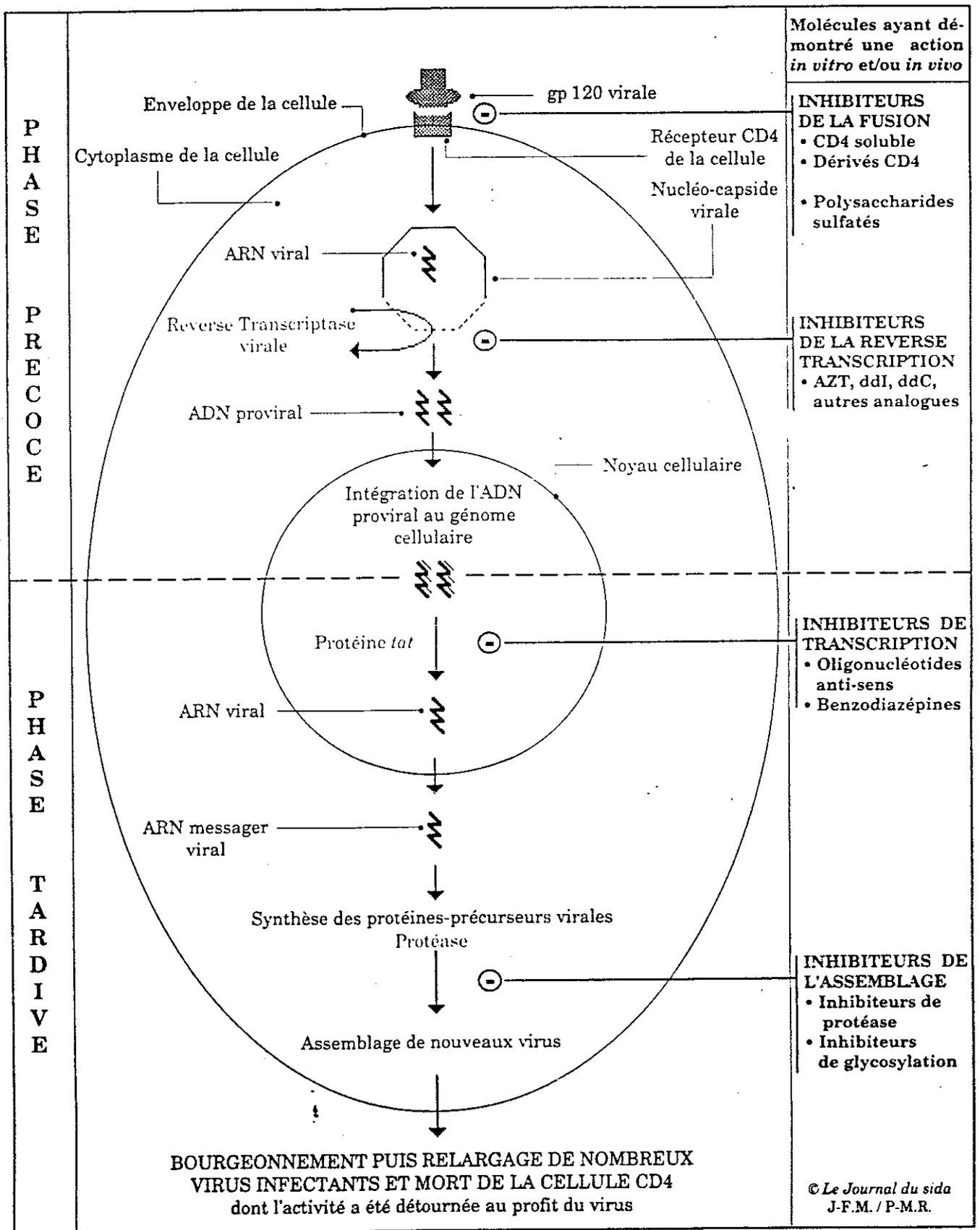
Les antiviraux que sont l'AZT, la didanosine et la zalcitabine ont une parenté structurale évidente et sont des inhibiteurs de la transcriptase reverse.

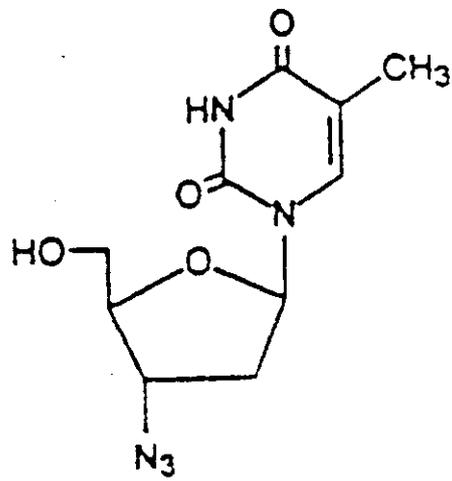
Leur mode d'action est donc très voisin.

Ces analogues des nucléosides, pour exercer leur activité, doivent être phosphorylés successivement par des enzymes pour former un dérivé triphosphate qui est actif.

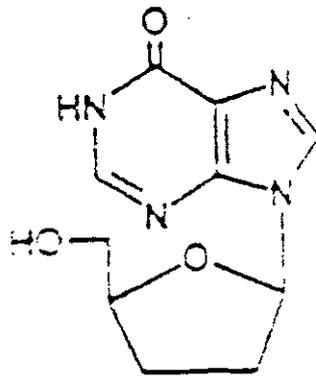
Ces composés exercent leur action inhibitrice par empêchement de l'incorporation de la thymidine dans l'ADN viral, par compétition vis à vis de la transcriptase reverse.

Ce ne sont malheureusement que des virostatiques qui bloquent l'élongation de la chaîne d'ADN viral, entraînant ainsi un arrêt prématuré de la synthèse de virus.

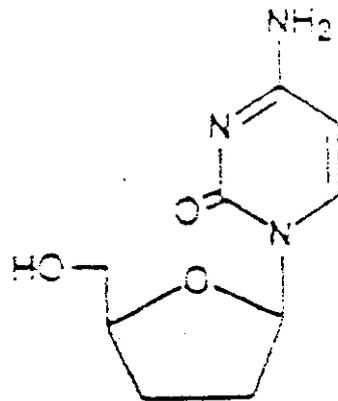




Zidovudine



Didanosine



Zalcitabine

**Analogues  
nucléosiques  
utilisés comme  
inhibiteurs de la  
transcriptase  
inverse**

## L'AZT ou zidovudine.

---

La 3'-azido-3-déoxythymidine (AZT) ou zidovudine (DCI) est un analogue de la thymidine.

Synthétisée en 1964 en tant qu'anticancéreux, elle n'est pas utilisée en raison de sa faible activité antitumorale.

En 1974, une activité antivirale est observée sur le rétrovirus de la leucémie murine de Friend.

En 1985, Mitsuya démontre une inhibition de la réplication du VIH 1.

Le premier essai de phase I est rapidement suivi par une étude randomisée contre placebo pour tester l'activité sur des patients infectés par le VIH, au stade SIDA et ARC.

On doit ces travaux à Fischl et al, 1986 et Richman et al, 1986.

C'est ainsi que l'AZT, commercialisé en France sous le nom de RETROVIR<sup>o</sup> par les laboratoires WELLCOME, s'est trouvé être le premier antiviral d'efficacité démontrée dans le traitement de l'infection à VIH.

Son autorisation de mise à disposition des patients a été délivrée en Mars 1987, par la sévère FDA (Food and Drug Administration).

## 1. ETUDES CLINIQUES.

### 1.1. ETUDES INITIALES.

Une première étude menée par Fischl et al (1986) a été conduite fin 1985 aux USA sur 19 patients ayant le SIDA.

La zidovudine a été administrée à la dose de 250 mg toutes les quatre heures.

Devant les améliorations cliniques observées, une étude randomisée en double aveugle contre placebo a été mise en place.

282 patients ont été inclus, toujours à la dose de 250 mg per os toutes les 4 heures.

En septembre 1986, la différence de mortalité entre les deux groupes incita le comité de surveillance de l'essai à l'interrompre, jugeant la poursuite de l'attribution du placebo non éthique.

Les effets bénéfiques mis en évidence ont été:

- la baisse de l'incidence des infections opportunistes,
- la reprise du poids,
- l'augmentation du taux de lymphocytes CD4 circulants, jusqu'à la douzième semaine, pour décroître ensuite et revenir aux valeurs préthérapeutiques, au bout de 6 mois,
- la chute importante de l'antigénémie P24.

## 1.2. ETUDES A PLUS LONG TERME.

Elles ont duré 6 à 24 mois.

Dans tous les cas, il a pu être observé une élévation de la probabilité de survie, d'autant plus que le chiffre de lymphocytes CD4 était supérieur à 50/mm<sup>3</sup>.

## 2. TRAITEMENT DES PATIENTS A UN STADE PLUS PRECOCE DE LA

### MALADIE.

Le but de ces essais a été de valider le concept de l'intervention thérapeutique précoce.

Ils intègrent un grand nombre de patients.

Un premier essai, au stade ARC débutant, a été mis en route:

l'essai ACTG 016 par Fischl et al (1988).

Réalisé en double aveugle contre placebo, son but était d'évaluer l'efficacité de la zidovudine (à la dose de 200 mg 6 fois par jour), prescrite à des patients ayant peu de symptômes: 1 ou 2 signes cliniques et un taux de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 800/mm<sup>3</sup>.

Les résultats constatés ont été une différence significative en faveur de la zidovudine dans les sous-groupes, en dessous de 500 CD4.

Parallèlement, le traitement a entraîné une augmentation des lymphocytes CD4 qui sont revenus aux valeurs préthérapeutiques

vers la quarantième semaine, tout en restant supérieurs aux valeurs du groupe placebo, dont les CD4 déclinent tout au long du suivi.

Sur le plan virologique, l'antigénémie P24 décroît de manière significative dans le groupe zidovudine, à la quatrième semaine avec une tendance à la remontée ultérieurement.

En terme de tolérance ont pu être constatées:

- une majoration de la fréquence des nausées,
- une majoration de l'asthénie,
- une majoration des neutropénies et des anémies.

L'essai ACTG 019 a été réalisé par Volberding et al (1989) sur des patients asymptomatiques, n'ayant aucun symptôme sauf des adénopathies et n'ayant aucune anomalie biologique significative, en dehors de la baisse du nombre de lymphocytes CD4 (moins de 500 par  $\text{mm}^3$ .)

Cet essai en double aveugle présentait trois options:

- placebo,
- zidovudine, 300 mg 5 fois par jour,
- zidovudine, 100 mg 5 fois par jour.

Le bénéfice thérapeutique a été le plus grand dans le sous-groupe 200 à 500  $\text{CD4}/\text{mm}^3$ .

L'introduction tardive de la prophylaxie de la pneumocystose dans l'essai (Avril 1989) n'a pas semblé avoir influencé les résultats.

Ces derniers ont confirmé ceux de l'essai ACTG 016.

Ces deux essais ont servi de base à l'extension d'indication de l'AZT aux patients ayant moins de 200 lymphocytes CD4 par  $\text{mm}^3$  accordée aussi bien aux Etats Unis qu'en Europe, ou aux patients ayant un taux de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 500 par  $\text{mm}^3$  mais à décroissance rapide.

Un autre essai européen majeur CONCORDE, en double aveugle contre placebo a englobé plus de 2000 patients dans une soixantaine de centres britanniques et français, afin de comparer l'efficacité de la zidovudine à 250 mg toutes les 6 heures avec un placebo.

Le but de cette étude visait à répondre à la question de savoir s'il valait mieux commencer le traitement par l'AZT dès le début de l'infection par le VIH, ou bien attendre l'apparition des symptômes.

Cette étude, dont les premiers résultats ont été connus en Juillet 1992, est venue déstabiliser médecin et patients, dans la mesure où elle tend à démontrer qu'il n'y aurait pas de bénéfice clinique au delà de 15 à 18 mois, pour un traitement par la zidovudine débuté précocement.

D'autre part, cette étude confirme que l'avenir appartient aux combinaisons de différentes thérapeutiques antivirales.

CONCORDE est le fruit d'une collaboration entre l'INSERM, le MRC (Medical Research Council) et WELLCOME.

### 3. INFECTION PEDIATRIQUE A VIH.

Une étude de Mc KINNEY et al (1990), essai ACTG 043, a évalué l'efficacité et la tolérance de RETROVIR<sup>o</sup> chez des enfants atteints d'une affection avancée à VIH.

La zidovudine donnée per os à la dose de 180 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, toutes les 6 heures, ou à la dose de 120 mg si des troubles hématologiques survenaient a permis d'augmenter la probabilité de survie.

L'essai a duré 24 semaines.

Depuis 1992, RETROVIR<sup>o</sup> est disponible sous forme de solution buvable, que l'on peut administrer aux enfants de plus de trois mois, au stade symptomatique de l'infection par le VIH ou au stade asymptomatique avec signes nets d'immunodépression.

Le traitement prophylactique en cours de grossesse est une option discutée, dans le but de prévenir la transmission transplacentaire du VIH.

La zidovudine n'est pas a priori tératogène chez l'animal.

Actuellement, toute prescription en cours de grossesse doit être réservée aux cas de nécessité absolue.

## 4. TRAITEMENT PAR L'AZT D'AUTRES CONDITIONS PATHOLOGIQUES ASSOCIEES AU VIH.

### 4.1. THROMBOPENIES.

L'efficacité a été démontrée dans le traitement des thrombopénies modérées (inférieures à 50000 plaquettes par ml) associées au VIH.

### 4.2. ENCEPHALOPATHIES ET ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX LIEES AU VIH.

Le traitement des patients ayant une démence liée au VIH entraîne une amélioration clinique, ainsi qu'une amélioration des anomalies vues à la tomographie cérébrale. Cette amélioration se prolonge jusqu'à 18 mois dans 50 % des cas.

En ce qui concerne la prévention par la zidovudine de la survenue de l'encéphalopathie, celle-ci est difficile à évaluer du fait de la très lente progressivité de la détérioration clinique. Ce que l'on sait, c'est que des aggravations neurologiques sont possibles lorsque la dose de zidovudine doit être baissée ou le traitement interrompu pour intolérance hématologique.

### 4.3. IMMUNODEPRESSION SECONDAIRE AU VIH 2.

La réponse est équivalente à celle observée dans la

pathologie due au VIH 1.

#### 4.4. SARCOME DE KAPOSI.

L'AZT en monothérapie ne semble pas avoir d'effet antitumoral sur le sarcome de Kaposi.

### 5. MOMENT DE LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT.

Il faut tenir compte de l'acceptation du patient et de l'état actuel des connaissances, de l'histoire naturelle de la maladie et de la possibilité de ralentir son évolution par un traitement.

Des facteurs psychologiques entrent en jeu.

Certains patients souhaitent recevoir un traitement, mais d'autres au contraire refusent l'AZT, souvent d'ailleurs après avoir vécu l'expérience douloureuse d'un proche.

Il est vrai que la mise en place du traitement signifie que la maladie a évolué jusqu'à un certain point critique et que des effets seconds sont possibles; ce qui peut beaucoup perturber l'équilibre psychologique du malade.

#### 5.1. ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN TRAITEMENT PRECOCE.

Les arguments théoriques sont les suivants:

-la quantité de virus dans l'organisme est moindre. L'institution

à ce stade du traitement virustatique permettra aux défenses immunitaires de l'hôte de ne pas être débordées;

-les défenses immunes du patient sont moins déprimées, donc on peut espérer les stabiliser en l'état, voire les reconstituer partiellement.

## 5.2. ARGUMENTS EN DEFAVEUR D'UN TRAITEMENT PRECOCE.

Un traitement par l'AZT peut susciter des résistances qui en limiteront l'efficacité au moment où le malade en aura le plus besoin.

Un traitement prolongé peut être plus toxique à la longue.

Le coût financier de ce traitement est lourd.

Quoi qu'il en soit, il est très difficile d'apprécier objectivement chez les patients asymptomatiques, les bénéfices et risques d'un traitement précoce.

En effet, les présentations des résultats des essais peuvent toujours faire l'objet de critiques:

-manque de renseignements concernant la prophylaxie de la pneumocystose,

-taux de CD4 non précisé (comme c'était le cas dans l'étude de Fischl et al).

Pour schématiser, on peut dire qu'aux USA, la plupart estiment que les bénéfices l'emportent, alors que la majorité des européens n'en est pas convaincue.

## 6. PROPHYLAXIE ET INFECTION PRIMITIVE A VIH 1.

L'utilisation de l'AZT après contamination accidentelle, en milieu professionnel par exemple est complexe et controversée. Le risque est très faible: 0.3 à 0.4 % après piqûre accidentelle. L'efficacité n'est pas absolument démontrée et la victime est exposée à des effets secondaires possibles.

En France, le protocole proposé est de 1 g à 1.2 g par jour en 4 prises à commencer en urgence sous 4 heures et à poursuivre pendant 4 à 6 semaines.

Ce traitement est proposé quel que soit le statut du patient contamineur. Si ce patient se révèle être séronégatif, l'arrêt du traitement est proposé.

En pratique, la connaissance du statut du patient "contamineur" pose des problèmes éthiques: il faut le consentement du patient pour effectuer une sérologie.

## 7. DIMINUTION DE LA SENSIBILITE A LA ZIDOVUDINE.

Le mécanisme le mieux connu, mais qui n'est peut-être pas le seul, consiste en la survenue d'une mutation sur le gène transcriptase reverse viral.

Les souches virales provenant de patients traités à un stade plus précoce (par exemple au stade asymptomatique) peuvent voir leur sensibilité à la zidovudine diminuée, mais ce phénomène

semble survenir avec une fréquence moindre et après une durée de traitement significativement plus longue que chez les patients traités au stade SIDA.

## 8. EFFETS SECONDAIRES.

La fréquence est dépendante du stade de la maladie auquel est débuté le traitement.

La survenue d'effets indésirables entraîne durant la première année de traitement un ajustement posologique dans près d'un cas sur deux chez les patients traités au stade ARC sévère ou SIDA.

### 8.1. TOLERANCE HEMATOLOGIQUE.

Ces effets sont au premier plan. Cela affecte l'érythropoïèse et la granulopoïèse.

#### **8.1.1. Fréquence des anémies.**

Elle est de 32 % et est sévère ( inférieure à 7.5 g/dl) au stade ARC ou SIDA.

Elle est moindre au stade asymptomatique.

Elle apparaît dans les 3 premiers mois de traitement.

### 8.1.2. Neutropénies.

Elles apparaissent dans 58 % des cas au stade SIDA, mais seulement dans 1.8 % des cas au stade asymptomatique où la prise de zidovudine est de 500 mg/ jour.

Lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles est inférieur  $0.75 \cdot 10^9/l$ , la dose d'AZT est diminuée à 300 mg par jour.

L'anémie et la neutropénie régressent en deux semaines environ à l'arrêt du traitement.

La prescription d'acide folinique et/ou de vitamine B12 ne semble pas prévenir la survenue des complications hématologiques.

Quand le taux d'hémoglobine est modérément abaissé et que le nombre de réticulocytes est normal, une simple diminution des doses de zidovudine peut être suffisante.

En revanche, quand le taux d'hémoglobine est plus bas avec en plus un taux de réticulocytes peu élevé, il faut interrompre le traitement jusqu'à ce que l'hémoglobine remonte.

Ensuite, on peut réintroduire l'AZT à des doses plus basses.

### 8.1.3. Thrombopénies.

Elles sont peu fréquentes.

A l'opposé, une augmentation des plaquettes est possible au cours du traitement.

## 8.2. AUTRES EFFETS SECONDAIRES.

-Nausées en début de traitement;

-insomnie, agitation, confusion, dyspepsies, maux de tête

-ulcérations oesophagiennes;

-myopathie, après un traitement au long cours: il s'agit d'une faiblesse musculaire qui touche les segments proximaux des membres inférieurs avec élévation des CPK.

Un traitement à l'AZT doit être interrompu momentanément chez des patients présentant des symptômes de myopathie avec élévation des CPK.

Si une récurrence survient, il faut changer d'antirétroviral.

## 8.3. TOXICITE AIGUE DE LA ZIDOVUDINE.

Le retentissement est habituellement bénin.

Des troubles de la conscience modérés peuvent être à craindre.

Il faut absorber des doses supérieures à 25 g pour qu'il y ait des convulsions.

## 9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

La iatrogénie hématologique peut être aggravée par la co-prescription de traitements myélosuppresseurs tels:

- ganciclovir-CYMEVAN°, ce qui peut entraîner une pancytopénie,

- dapsone-DISULONE°,

- pyriméthamine-MALOCID°,

- interféron.

Le probénécide, dans PROTOTAPEN°, interfère avec le métabolisme de la zidovudine en diminuant l'excrétion rénale, augmentant ainsi la demie-vie et les concentrations dans le sang.

De même, la prudence est de rigueur avec les agents néphrotoxiques diminuant l'excrétion rénale de l'AZT:

-pentamidine-PENTACARINAT° (en IV),

-foscarnet-FOSCAVIR°,

-amphotéricine B-FUNGIZONE°.

## 10. MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.

### 10.1. INDICATIONS.

Elles sont les suivantes:

-patients au stade SIDA et ARC,

-patients dont les lymphocytes CD4 sont inférieurs à  $500/\text{mm}^3$  et ayant des manifestations précoces de l'infection telles un amaigrissement, une candidose buccale, une diarrhée persistante,

-patients asymptomatiques dont les CD4 sont en nombre inférieurs à  $200/\text{mm}^3$  à 2 examens successifs,

-patients asymptomatiques dont les CD4 sont entre 200 et  $500/\text{mm}^3$  et dont les marqueurs de l'évolutivité de la maladie sont en progression, en particulier une diminution rapide des lymphocytes CD4, ou la présence d'autres signes biologiques d'évolutivité,

tels un taux élevé de bêta-2 microglobuline.

### 10.2. DELIVRANCE.

La délivrance est réservée aux hôpitaux et soumise à des dispositions particulières.

Il existe des "comités antiviraux" chargés de coordonner la prise en charge thérapeutique des personnes présentant des manifestations d'infection à VIH.

Au nombre de 32, répartis sur tout le territoire, ils ont pour mission d'informer les prescripteurs sur l'utilisation précise des antiviraux en fonction des indications qui ont motivé l'AMM. Ils exercent également une fonction de contrôle a priori sur les indications des médicaments qui sont en cours d'investigation ou sur les thérapeutiques nouvelles.

### 10.3. POSOLOGIE.

Elle est variable d'un patient à l'autre et selon le stade de la maladie.

Pour les patients asymptomatiques, le traitement peut être débuté à 500 mg/jour.

L'efficacité des doses inférieures n'est pas démontrée.

Si la maladie progresse, il est recommandé d'augmenter les doses en fonction de la tolérance.

Pour les patients symptomatiques, en théorie, la posologie recommandée est de 1200 mg/jour pour un patient de 70 kg.

En pratique, la dose choisie devrait être la dose la plus élevée ne s'accompagnant pas de toxicité majeure et n'obligeant pas à des interruptions répétées.

L'administration se fait en 2, 3 ou 4 prises quotidiennes.

Un ajustement posologique s'avèrera nécessaire en cas de mauvaise tolérance hématologique.

Parfois même, une interruption de traitement peut être indiquée.

#### 10.4. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT.

Elle passe par un contrôle hématologique tous les quinze jours pendant le premier trimestre du traitement, puis tous les mois par la suite, ceci chez les patients traités à un stade tardif de la maladie.

La surveillance sera en revanche mensuelle ou trimestrielle chez les patients traités à un stade plus précoce de l'infection.

Il est évident que cette surveillance est importante pour savoir quand adjoindre des thérapies de prophylaxie pour les maladies opportunistes.

Par exemple, une prophylaxie primaire contre la pneumonie à *Pneumocystis carinii* devrait être instituée quand le nombre de CD4 tombe en dessous de 200/mm<sup>3</sup>.

L'AZT a montré son efficacité pour prolonger la survie des patients à un stade avancé de la maladie et aussi pour ralentir la progression du SIDA chez des malades asymptomatiques, même si, dans ce cas précis, les opinions des chercheurs divergent.

Les effets indésirables existent et dépendent du dosage et du stade de la maladie.

Il est très important de préciser aux patients qu'il n'a pas été démontré que la zidovudine abaisse le risque de transmission sexuelle du VIH.

Plusieurs médicaments utilisés dans l'infection par le VIH sont rétrocédés par les pharmacies hospitalières aux patients ambulatoires.

Dans le cadre de produits innovants, cela se justifie de par la période d'observation permettant d'approfondir les connaissances et les conditions de bon usage.

Néanmoins, il semble possible, plus de cinq ans après son AMM, que l'AZT puisse être distribué en officine.

Les conditions de prescription et les précautions d'emploi sont suffisamment connues.

La demande des patients parfois contraints à de multiples déplacements et les inégalités géographiques sont aussi à prendre en compte.

Les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine désirent de plus en plus s'impliquer dans ces thérapeutiques, ce que ne favorise pas la rétrocession hospitalière de l'AZT.

## D.D.I. ou Didanosine.

---

La didanosine (DCI)- VIDEX<sup>o</sup> est le second inhibiteur de la transcriptase reverse adopté pour le traitement de l'infection à VIH.

La molécule possède plusieurs avantages potentiels par rapport à la zidovudine:

- une activité contre les souches de VIH résistantes à la zidovudine,
- une demi-vie plus longue,
- des effets moindres sur la fonction sanguine.

C'est en 1991, aux USA, que son autorisation d'utilisation a été donnée chez les patients intolérants à l'AZT.

Des données issues des essais de Cooley et al (1990), Lambert et al (1990), Yarchoan et al (1989) ont montré que la DDI a un effet bénéfique avec moins d'effets toxiques sur les cellules hématologiques.

Concrètement, cela s'est traduit par:

- une élévation du nombre de lymphocytes CD4,
- une diminution de l'antigénémie P24,
- une remontée du poids des patients,
- une amélioration des indices psychomoteurs.

Devant ces résultats encourageants, les laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB ont engagé rapidement un programme d'évaluation

de phase III comparant la didanosine à la zidovudine.

D'autre part, en collaboration avec les autorités nationales, ont été mis en place des programmes d'utilisation thérapeutique avant AMM: les "protocoles compassionnels".

Il s'agissait de donner un médicament à titre humanitaire à des patients au stade évolué de l'infection, tout en se donnant les moyens de suivre ces patients et de recueillir toutes les informations possibles sur le produit, notamment sur sa tolérance.

La DDI a donc été largement mise à la disposition des médecins, ce qui était une situation nouvelle, eu égard au contingentement de l'AZT lors de son introduction.

La didanosine a été administrée à des patients ayant un mauvais pronostic vital à court terme: 75% d'entre eux avaient un taux de CD4 inférieur à  $100/\text{mm}^3$ .

En France, a pris forme l'essai "alpha" dont l'objectif a été de comparer la tolérance et l'efficacité de 2 doses de DDI chez des patients symptomatiques intolérants à l'AZT.

Le groupe I recevait 100 mg deux fois par jour (patients de plus de 60 kg).

Le groupe II recevait 375 mg deux fois par jour (patients de plus de 60 Kg).

Dans d'autres pays que la France, une option à 3 bras a été proposée: placebo, faible et forte dose de DDI.

## 1. ETUDES CLINIQUES.

D'après le rapport d'expertise du dossier d'AMM, la performance du médicament sur les patients adultes a été évaluée entre autres, selon le système utilisé par le Eastern Cooperative Oncology Group (E.C.O.G), système recommandé par l'OMS et comportant cinq catégories de notations:

-grade 0 : activité normale, le malade effectue l'ensemble des tâches habituelles sans restriction;

-grade 1 : activité physique limitée, le malade est capable d'effectuer des tâches légères ou sédentaires;

-grade 2 : malade ambulatoire capable de se prendre en charge mais incapable de travailler et pouvant être debout pendant plus de 50% de la période de veille;

-grade 3 : la capacité de prise en charge est limitée, le malade est confiné au lit ou dans un fauteuil pendant plus de 50% du temps de veille;

-grade 4 : patient totalement handicapé ne pouvant se prendre en charge car confiné au lit ou dans un fauteuil.

Notons que chez ces patients, le simple maintien de la performance ECOG est déjà difficile à obtenir.

Or, l'amélioration de la performance ECOG a été de 20 à 30% sous VIDEX<sup>o</sup>, d'un grade ou plus par rapport à l'état initial sur la base de deux examens à au moins quatre semaines d'intervalle.

## 2. EFFETS INDESIRABLES.

Les doses initiales de didanosine administrées à doses croissantes chez les adultes participant aux premières études de phase I variaient de 1.6 à 66 mg/Kg et par jour.

Les doses quotidiennes étaient habituellement modifiées au fur et à mesure que les profils de toxicité se définissaient.

La médiane de la dose quotidienne moyenne des patients a été de 10.3 mg/Kg et par jour.

Ces études ont permis de définir la DMT (dose maximale tolérée) qui est la plus faible posologie ayant nécessité l'arrêt du traitement ou un ajustement posologique, chez un tiers des patients analysés.

Elle est de 12.5 mg/Kg et par jour.

Au cours des études effet-dose où des posologies supérieures à 12.5 mg/Kg/J ou à 300 mg/m<sup>2</sup>/J chez l'enfant ont été utilisées, la survenue d'événements indésirables à type d'atteintes pancréatiques, de neuropathies périphériques chez l'adulte, d'hyperuricémie asymptomatique a été signalée.

Les programmes compassionnels ont aussi montré une toxicité hématologique beaucoup plus faible de la didanosine par rapport à la zidovudine.

### 2.1. LES PANCREATITES.

Elles ont été plus fréquentes chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 100/ $\mu$ l, chez les patients à un stade avancé de la maladie, quand de fortes posologies étaient

utilisées.

## 2.2. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES.

La neuropathie périphérique se traduit cliniquement par un trouble sensitif bilatéral et symétrique atteignant les pieds, les jambes, et/ou les mains.

C'est un événement indésirable dose-dépendant, habituellement réversible en 2 à 6 mois et le traitement peut être repris ultérieurement avec une posologie réduite.

## 2.3. DIARRHÉE.

Elle est banale au cours de l'évolution du VIH et donc l'imputabilité à la didanosine est très difficile à établir.

Certaines diarrhées observées au cours des essais cliniques et des programmes d'utilisation thérapeutique en pré-AMM pourraient impliquer la formulation en poudre utilisée:

-diarrhée osmotique liée au sucrose,

-diarrhée sécrétoire due au tampon citrate/phosphate indispensable par ailleurs, car la didanosine est hydrolysable en milieu acide.

## 2.4. AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES.

Ils sont plus rares.

Citons:

- nausées, vomissements,
- fièvre,
- céphalées,
- asthénie,
- confusion,
- convulsion,
- insomnie,
- hyperuricémie asymptomatique,
- anomalies biologiques (leucopénie, thrombopénie, modification de l'amylasémie, des transaminases, des phosphatases alcalines).

Chez les enfants, on a observé en plus une dépigmentation de la rétine.

Il faut donc pratiquer un examen de la rétine tous les 6 mois, ou en cas de modification de la vision.

### 3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

La DDI est réservée au traitement de l'infection symptomatique à VIH chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois qui présentent une intolérance à la zidovudine ou qui ont montré une détérioration significative clinique ou immunologique lors du traitement par l'AZT.

La détérioration clinique est suggérée par:

- une perte de poids de 1 Kg par semaine pendant au moins 4 semaines,

- trois épisodes d'infection opportuniste survenus en 6 mois,
- l'apparition ou l'aggravation de troubles neuropsychiques (démence, encéphalopathie),

L'aggravation de l'état immunologique est suggérée par:

- une diminution de  $50/\text{mm}^3$  du taux de CD4 sur deux dosages effectués à un mois,
- une diminution continue du nombre de CD4 sur plusieurs mois consécutifs.

#### 4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

L'association avec la rifampicine doit être envisagée seulement si le bénéfice clinique l'emporte clairement sur le risque possible en raison d'observation de cas de décès inattendus, de palpitations et tachycardies.

Avec le ganciclovir, la potentialisation des effets myélosuppresseurs par la didanosine n'a pu être réellement mise en évidence. Cependant, un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl a été observé chez 13 % des patients recevant cette association.

La prudence sera de règle avec les médicaments connus pour provoquer des neuropathies: AZT, DDC, isoniazide, dapsonne.

Il en est de même avec les médicaments provoquant des

pancréatites.

Comme avec les autres produits contenant un antiacide à base d'aluminium, les comprimés de VIDEX<sup>o</sup> ne doivent pas être co-administrés avec un antibiotique de la famille des tétracyclines, en raison du risque de complexation.

Enfin, la prise d'aliments réduit d'environ 50 % la quantité de DDI résorbée.

## 5. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

### 5.1. ADULTES.

La dose recommandée en début de traitement dépend du poids du patient.

L'intervalle entre deux prises doit être approximativement de 12 heures.

Les doses recommandées en début de traitement sont les suivantes:

-pour un patient de plus de 75 Kg, 300 mg 2 fois par jour,

-pour un patient de 50 à 74 Kg, 200 mg 2 fois par jour,

-pour un patient de 35 à 49 Kg, 100 mg 2 fois par jour.

VIDEX<sup>o</sup> existe en comprimés pour suspension buvable dosés à 25, 50, 100 et 150 mg.

La forme comprimé à 25 mg est souvent utilisée.

## 5.2. ENFANTS.

La dose recommandée en début de traitement est déterminée à partir de la surface corporelle et sur la base moyenne de 200 mg/m<sup>2</sup>/j.

## 5.3. MODALITES D'ADMINISTRATION.

Deux comprimés doivent être ingérés à chaque administration, afin de fournir la quantité d'antiacide nécessaire à la neutralisation de l'acidité du liquide gastrique.

L'ingestion des comprimés doit être effectuée à jeûn une heure avant le repas.

Ces comprimés peuvent être mâchés, croqués ou dispersés dans au moins 30 ml d'eau avant absorption en mélangeant jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène.

La suspension constituée doit être ingérée immédiatement.

## 5.4. AJUSTEMENT POSOLOGIQUE.

Une élévation significative de l'amylasémie est une cause d'interruption de traitement. Dans ce cas, il faut rechercher une pancréatite, même en l'absence de symptômes.

Le traitement pourra être repris uniquement si cela est jugé indispensable et seulement après avoir écarté une pancréatite ou après retour à la normale des paramètres biologiques et cliniques. La réintroduction du traitement se fera à faibles

doses qui seront augmentées progressivement.

## **6. SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS VIDEX.<sup>®</sup>**

### **6.1. SURVEILLANCE CLINIQUE.**

#### **6.1.1. Dépistage précoce des neuropathies.**

L'apparition d'une neuropathie périphérique doit être évoquée par l'existence d'engourdissement distal, bilatéral, symétrique et par une sensation de fourmillement, des douleurs dans les pieds et moins souvent dans les mains.

Sous DDI, elle est en général symétrique et d'installation progressive, en 10 à 14 jours.

Elle est habituellement réversible en 2 à 6 mois après interruption du traitement et dès lors, il est possible de le réintroduire, mais à plus faible posologie.

La neuropathie peut être favorisée par un certain nombre de facteurs tels qu'une neuropathie antérieure ou un alcoolisme.

#### **6.1.2. Dépistage d'une atteinte pancréatique.**

La toxicité pancréatique de la DDI est dépendante de la dose administrée, d'où l'intérêt d'un ajustement posologique rigoureux.

Il faut interrompre le traitement au moindre doute.

Certains facteurs de risque de pancréatite sont à rechercher préalablement à la mise en route du traitement:

- douleurs abdominales, nausées, vomissements,
- tachycardie, hypotension orthostatique,
- antécédents de pancréatite, alcoolisme, amylasémie élevée,
- prise de médicaments potentiellement pancréatotoxiques:

(antituberculeux, corticostéroïdes, pentamidine IV, sulfamides, cimétidine).

## 6.2. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.

Un dosage mensuel de l'amylasémie et/ ou de la lipasémie s'impose.

De même, la surveillance biologique passe par un dosage mensuel de la kaliémie, des transaminases, des gamma-GT et de l'uricémie. En effet, la dégradation de la DDI passe par la voie des purines et son métabolite ultime est l'acide urique.

La DDI offre une alternative aux patients intolérants ou résistants à la zidovudine.

Ce médicament, encore trop récent pour être parfaitement connu, présenterait un avantage par rapport à l'AZT puisque moins hématotoxique.

En revanche, le risque de pancréatite peut être considéré comme un facteur limitant chez ces patients très atteints et qui reçoivent souvent conjointement un traitement contre P.carinii.

## La DDC ou zalcitabine.

---

La DDC est le nom abrégé de la 2', 3'- didéoxycytidine dont la dénomination commune internationale est zalcitabine. Cet analogue des nucléosides ne peut être considéré comme un médicament réellement nouveau puisque, synthétisée dans les années 60, la zalcitabine a été testée initialement comme anticancéreux.

Son effet inhibiteur sur la transcriptase inverse du virus HIV a été découvert dans les années 80 par H Mitsuya et S. Broder du National Cancer Institute. Depuis 1987, le développement clinique est assuré par les laboratoires ROCHE.

### 1. EFFICACITE CLINIQUE.

Mérignan et al (1989), PIZZO et al (1990) ont montré qu'une augmentation significative du nombre de cellules CD4 survient plus facilement chez des patients recevant des doses élevées de zalcitabine: 0.02 mg/Kg toutes les 6 heures.

Les bons résultats à doses plus faibles semblent n'apparaître

que chez les patients au stade ARC, et après une période de traitement prolongée (6 mois).

Parallèlement, chez la grande majorité des patients traités, on a constaté une diminution de l'antigénémie P24, une reprise du poids et une moins grande fatigue.

Ces études portaient aussi sur les enfants et dans leur groupe, ces résultats ont été confirmés.

Il faut quand même signaler que certains patients ont dû interrompre le traitement à cause de la survenue de neuropathies périphériques.

Néanmoins, des données comparant l'efficacité de la zalcitabine avec celle de la zidovudine ont indiqué que le taux de survie serait meilleur avec la zidovudine.

L'essai ACTG 114 a comparé les taux de survie de 635 patients avec un taux de CD4 inférieur à 200 cellules par  $\text{mm}^3$  et qui recevait:

- soit la zalcitabine à 0.75 mg toutes les huit heures,
- soit la zidovudine à 200 mg 4 fois par jour au début, puis 100 mg 4 fois par jour.

Après un an, 33 des 318 patients recevant la zidovudine étaient décédés et 59 des 320 patients recevant la zalcitabine avaient connu le même sort.

Cependant ces résultats prêtent à discussion, car un traitement préalable par l'AZT peut fausser la comparaison des temps de survie.

Dans cet essai, les patients n'avaient soit jamais pris d'AZT,

soit au contraire en avaient reçu pendant moins de trois mois.

Les conclusions d'un autre essai (essai ACTG 119) suggèrent que les patients qui ont reçu de l'AZT, pendant plus de 48 semaines avant de commencer l'essai, ont vraisemblablement une chance de survie plus longue après l'institution du traitement à la zalcitabine.

## 2. TOLERANCE.

Les effets indésirables sont toujours assez difficiles à évaluer chez ces patients dont les symptômes varient considérablement, particulièrement si des infections opportunistes sont présentes.

Néanmoins, l'effet secondaire le plus fréquemment observé et le facteur limitant l'utilisation de la zalcitabine sont la survenue d'une neuropathie périphérique.

Habituellement, cette neuropathie régresse progressivement plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

La sévérité et l'incidence des neuropathies sont dose-dépendantes.

A.M Indorf et P.S Pegram (1992) ont mis en évidence des ulcérations oesophagiennes liées à la prise de zalcitabine.

Cela peut aussi s'accompagner de stomatites aphteuses et d'ulcérations buccales.

A côté de ces effets, d'autres problèmes moins graves ou moins fréquents sont à souligner :

- rash cutané,
- fièvre,
- arthralgies,
- troubles gastrointestinaux,
- élévation des transaminases,
- élévation de l'amylasémie,
- thrombopénies et neutropénies.

### **3. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.**

Une synergie des effets indésirables peut survenir avec l'administration d'autres analogues des nucléosides.

Avec la didanosine, le risque de neuropathies sera accru.

Avec la zidovudine, il a été constaté des accidents hématologiques.

### **4. DOSAGE ET ADMINISTRATION.**

Des doses de 0.03 mg/Kg/jour, soit 0.01 mg/Kg 3 fois par jour, n'entraînent que peu ou pas d'effets indésirables.

La zalcitabine doit néanmoins être administrée avec précaution

chez les patients ayant des signes de neuropathie.

L'administration à jeûn est recommandée.

Quelle est la place de la DDC en thérapie?

Même s'il n'est pas évident que la zalcitabine, en monothérapie de première intention, améliore la survie des patients autant que la zidovudine, cette molécule peut être une alternative chez des patients intolérants à la zidovudine ou à la didanosine. D'autre part, comme nous allons le voir, c'est surtout en combinaison avec la zidovudine que les résultats sont les plus encourageants.

Enfin, signalons que la résistance virale est toujours accrue là où il y a immunodépression.

Elle est relativement fréquente avec la zidovudine.

Une résistance croisée à la zalcitabine et aux autres nucléosides a été observée, mais des traitements alternés diminuent ces phénomènes.

## Association d'antiviraux.

---

Le but des associations d'antiviraux est d'obtenir une synergie des effets thérapeutiques, tout en diminuant les risques de survenue de résistance thérapeutique.

### 1. ZIDOVUDINE + DIDANOSINE.

Collier et al (1991) ont réalisé une étude portant sur 52 patients qui avaient préalablement reçu de l'AZT pendant moins de trois mois et qui avaient un taux de cellules CD4 inférieur à  $400/\text{mm}^3$ .

Ces patients ont été divisés en 5 groupes.

	DDI	AZT
1	90 mg/jour	150 mg/jour
2	334 "	300 "
3	500 "	300 "
4	334 "	600 "
5	500 "	600 "

Après 12 semaines, les cinq groupes avaient augmenté leur nombre de CD4.

Douze semaines plus tard, une diminution s'amorçait dans les trois premiers groupes, mais l'augmentation persistait dans les deux autres.

Cependant, une autre étude portant sur 116 patients asymptomatiques, mais avec un taux de CD4 de  $200/\text{mm}^3$  n'a montré aucune différence significative dans la progression du taux entre les groupes recevant AZT + DDI et entre ceux recevant la DDI en monothérapie: étude de Ragni et al (1992).

## 2. ZIDOVUDINE + ZALCITABINE.

Comme la zalcitabine et la zidovudine ont des profils de toxicité différents mais un mode d'action similaire contre la transcriptase reverse et comme chacune d'entre elles n'influence pas les données pharmacocinétiques de l'autre, on a vite imaginé que l'emploi combiné des deux réduirait la toxicité, tout en maintenant un niveau efficace d'inhibition virale.

Un essai a donc été mis en place: c'est l'essai ACTG 047 (Skowron G et al, 1993) comparant 7 modes de traitement avec zidovudine et zalcitabine chez 131 patients au stade ARC ou SIDA.

	AZT	DDC
1	200mg toutes les 4 heures pendant 7 jours	0.01 mg/Kg pendant 7 jours
2	200mg toutes les 4 heures pendant 7 jours	0.03 mg/Kg pendant 7 jours
3	200 mg toutes les 4 heures pendant 1 mois	0.01 mg/Kg pendant un mois
4	200 mg toutes les 4 heures pendant 1 mois	0.03 mg/Kg pendant un mois
5	200 mg toutes les 4 heures pendant une semaine, puis arrêt la semaine suivante	_____
6	_____	0.03 mg/Kg pendant une semaine, puis arrêt la semaine suivante
7	200 mg toutes les 4 heures en continu.	_____

Les mesures portaient sur la toxicité, le nombre de cellules CD4, l'antigénémie P24 et certains points cliniques.

Les données ont été analysées pendant les 48 premières semaines de traitement.

La toxicité hématologique a été significativement moins fréquente chez les patients recevant la zidovudine une semaine sur deux ou un mois sur deux, que chez ceux prenant continuellement de l'AZT.

L'alternance hebdomadaire zidovudine-zalcitabine 0.03 mg/Kg a produit des taux plus élevés de neuropathie périphérique .

Le gain de poids moyen à la quarante huitième semaine était significativement plus grand chez les patients subissant les traitements alternés.

L'antigénémie P24 diminue de façon similaire dans les traitements alternés ou en continu.

On peut donc conclure qu'une alternance dans le traitement avec zidovudine et DDC réduit la toxicité générée par chaque drogue seule, tout en maintenant une activité antivirale importante.

### 3. DIDANOSINE + ZALCITABINE.

Une étude de Meng et al (1992) a montré qu'une administration de DDI à la dose de 200 mg toutes les 4 heures pendant 7 jours et de DDC à la dose de 0.03 mg/Kg toutes les 4 heures entraînait une augmentation du taux de lymphocytes

CD4, une augmentation du poids des patients tout en générant une toxicité limitée.

Après cette étude, on ne peut conclure à la supériorité d'un médicament par rapport à l'autre.

Ce que l'on sait, c'est que la monothérapie a des effets limités dans le temps, probablement dus à la résistance du virus aux médicaments.

L'espoir est de "contourner" l'apparition des résistances avec l'aide de plusieurs médicaments en les associant ou en les utilisant en alternance.

Beaucoup d'essais sont en cours et la stratégie optimale n'est pas encore définie.

En fait, pour faire avancer les choses, peut-être faudrait-il disposer d'un test qui permettrait facilement, par une simple analyse de sang, de déceler la résistance du virus à un médicament donné, afin de modifier le traitement rapidement?

## B ) LES PRINCIPALES INFECTIONS

### OPPORTUNISTES AU COURS DU SIDA .

les infections opportunistes constituent toujours une des manifestations majeures du SIDA.

Elles sont liées au degré du déficit immunitaire.

L'intérêt d'une prophylaxie primaire et secondaire est clairement établi pour la pneumocystose dont la survenue à l'heure actuelle témoigne habituellement d'une absence ou d'une insuffisance de prise en charge.

La stratégie prophylactique idéale viserait à prévenir les différentes infections opportunistes susceptibles de survenir avec une fréquence notable alors que progresse l'immunodépression.

L'avenir est donc aux stratégies couvrant le maximum d'infections avec le minimum de médicaments, tant pour limiter la toxicité cumulée des prophylaxies que pour optimiser la compliance du patient.

Le but de ce travail n'est pas d'étudier toutes les maladies opportunistes, mais seulement certaines d'entre elles plus fréquentes ou plus caractéristiques.

Si l'on répertorie succinctement les différentes affections, on peut les classer en infections virales, bactériennes, parasitaires, fongiques et en cancers secondaires.

Les affections parasitaires sont:

-la pneumocystose à *Pneumocystis carinii*

-la toxoplasmose à *Toxoplasma gondii*

-les protozooses intestinales:

.la cryptosporidiose à *Cryptosporidium parvum* que l'on traite par la spiramycine-ROVAMYCINE<sup>o</sup>

par la paromomycine-HUMAGEL<sup>o</sup>

.l'isosporose à *Isospora belli* que l'on traite par BACTRIM<sup>o</sup>

.la microsporidiose à *Microsporidium* que l'on traite difficilement par le métronidazole-FLAGYL<sup>o</sup> ou l'albendazole ZENTEL<sup>o</sup>;

Les affections bactériennes sont:

-la tuberculose, en pleine résurgence et dont le traitement pose des problèmes liés aux résistances aux antituberculeux classiques

-les mycobactérioses atypiques, dont la fréquence ne cesse d'augmenter chez ces malades. Un nouveau médicament est réservé au traitement préventif de ces infections: c'est la rifabutine ANSATIPINE<sup>o</sup>.

Les affections virales sont celles à herpès virus et notamment les cytomégaloviroses que l'on soigne par l'utilisation

de: -ganciclovir- CYMEVAN°

-foscarnet sodique- FOSCARNET°.

Les infections fongiques les plus fréquemment rencontrées au cours du SIDA sont:

-la cryptococcose due à *Cryptococcus neoformans*, que l'on peut traiter par des traitements existant depuis déjà longtemps:

.l'amphotéricine B- FUNGIZONE°

.la flucytosine- ANCOTIL°

.les antifongiques triazolés: fluconazole- TRIFLUCAN°

: itraconazole- SPORANOX°

-Les candidoses buccales, oesophagiennes ou généralisées qui peuvent avoir des conséquences dramatiques, mais dont le traitement reste très classique:

. amphotéricine B- FUNGIZONE°

. nystatine- MYCOSTATINE°

. miconazole- DAKTARIN°

. kétoconazole- NIZORAL°

. fluconazole- TRIFLUCAN°

-Les aspergilloses que l'on traite par:

. amphotéricine B- FUNGIZONE°

. saperconazole (en cours d'étude).

Les cancers secondaires dont la maladie de Kaposi à localisation cutanée le plus souvent mais aussi viscérale dans ses formes les plus graves.

Signe d'un pronostic défavorable à plus ou moins long terme, le traitement repose sur une chimiothérapie associant les poisons

du fuseau : vincristine-ONCOVIN<sup>o</sup> et vinblastine-VELBE<sup>o</sup>, mais aussi sur un traitement plus novateur par les interférons découverts il y a plus de trente ans par ISAACS et LINDENMANN et dont l'action antivirale et antitumorale est mise à profit dans le traitement du sarcome de Kaposi.

Les interférons sont commercialisés sous le nom de:

-ROFERON A (interféron alpha 2 a),

-INTRONA (interféron alpha 2 b).

L'étude portera plus particulièrement sur la pneumocystose et la toxoplasmose.

## 1. LA PNEUMOCYSTOSE.

La pneumonie à *Pneumocystis carinii* est l'infection inaugurale du SIDA dans 15 à 50 % des cas, en dehors de toute prophylaxie.

La fréquence est plus faible chez les sujets d'origine africaine et diminue progressivement dans le temps en Europe et aux Etats Unis depuis l'apparition des mesures de prophylaxie primaire.

Elle se révèle par une toux sèche et progressivement croissante pouvant s'associer à une dyspnée conduisant à une insuffisance respiratoire en l'absence de traitement.

Il s'y associe une fièvre qui peut être initialement isolée.

### A ) P R O P H Y L A X I E .

Le seuil de moins de 200 lymphocytes T4 ou de 15 à 20% des lymphocytes totaux a été retenu.

Cependant, la survenue de pneumocystoses chez quelques patients avec plus de 200 lymphocytes T4 incite à ne pas être trop rigide sur ce seuil.

Ainsi, l'indication de prophylaxie peut être élargie si le patient est symptomatique avec des signes généraux ou s'il est

asymptomatique mais présente une baisse rapide du taux des lymphocytes T4.

Une prophylaxie secondaire doit être instituée après un épisode de pneumocystose quel que soit le taux des lymphocytes CD4 circulants car la fréquence des rechutes est importante. L'institution d'une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose par pyriméthamine-sulfadiazine dispense d'y adjoindre toute autre prophylaxie de la pneumocystose, dans la mesure où elle prévient efficacement cette infection.

### 1.1 LE COTRIMOXAZOLE .

Le cotrimoxazole BACTRIM°, EUSAPRIM° est une association d'un sulfamide, le sulfaméthoxazole avec le triméthoprime. Il est apparu sur le marché en 1970.

#### **1.1.1. Mode d'action.**

Les sulfamides agissent par antagonisme compétitif avec l'acide para-aminobenzoïque (PAB).

Le PAB entre dans la composition d'enzymes nécessaires au métabolisme des bactéries et parasites.

Ces enzymes ont un rôle dans la formation et la transformation des folates.

Par isostérie, les sulfamides prennent la place des enzymes, ce qui produit un arrêt de la synthèse des folates et notamment

de l'acide dihydrofolique indispensable à la vie du micro-organisme.

Mais, le blocage n'est pas complet.

Le triméthoprime est un composé inhibant la transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique, ce qui produit alors une synergie d'action.

### **1.1.2. Doses à employer.**

L'efficacité prophylactique d'une dose inférieure de moitié à celle qui a été longtemps préconisée semble actuellement plus judicieuse.

On a longtemps administré un comprimé toutes les 24 heures de BACTRIM FORTE° ou EUSAPRIM FORTE°, soit:

-800 mg de sulfaméthoxazole,

-160 mg de triméthoprime.

Actuellement, la dose employée est donc d'un comprimé par jour de BACTRIM° ou EUSAPRIM° à prendre au cours des repas ou un comprimé de BACTRIM FORTE° délivré trois jours par semaine.

( MARTIN MA, 1990)

### **1.1.3. Effets secondaires.**

C'est un réel problème car la fréquence des effets secondaires est particulièrement élevée chez les malades du SIDA sans que réellement une explication puisse être fournie.

#### 1.1.3.1 Réactions allergiques.

- Urticaire,
- erythème maculopapuleux,
- oedème de Quincke,
- bronchospasme,
- syndrome de LYELL: nécrolyse toxique de l'épiderme se manifestant par une atteinte cutanée avec fièvre très élevée et atteinte érosive des muqueuses qui fait que l'épiderme se décolle parfois en lambeaux, avec des conséquences dramatiques,
- syndrome de STEVENS JOHNSON dont le tableau clinique est sensiblement le même , mais moins grave.

#### 1.1.3.2. Troubles hématologiques.

Des neutropénies ont été signalées. Elles sont en général réversibles en 7 jours après l'arrêt du traitement.

Plus rarement peuvent survenir des anémies mégaloblastiques par carence en folates.

Une agranulocytose, une thrombopénie restent exceptionnelles.

Néanmoins, une surveillance hématologique s'impose en cas de traitement prolongé.

#### 1.1.3.3. Troubles digestifs.

Ils sont classiques: anorexie, nausées, vomissements, modification du goût et diarrhées à fortes doses.

#### 1.1.3.4. Cristallurie

En effet, la molécule peut cristalliser dans les tubules urinaires générant alors des lithiases ou des coliques néphrétiques.

On ne peut que conseiller à ces malades de boire beaucoup et on peut éventuellement alcaliniser les urines.

#### 1.1.3.5. Troubles divers.

- Photosensibilisation,
- somnolence,
- céphalées,
- pancréatites,
- hépatites immunoallergiques (très rares)..

#### **1.1.4. Interactions médicamenteuses.**

Citons les principales:

- avec l'acide paraaminobenzoïque,
- avec les anticoagulants oraux car il y a potentialisation de l'effet anticoagulant,
- avec les antidiabétiques de type sulfonylurée, car il y a risque d'hypoglycémie.

#### **1.1.5. Contre-indications.**

Ce sont:

- l'allergie connue aux sulfamides ou au triméthoprime,

- grossesse, allaitement,
- chez le nouveau-né,
- insuffisances rénales ou hépatiques sévères,
- anémie mégaloblastique par carence en acide folique.

Il est néanmoins utile de signaler que l'adjonction systématique d'un antifolinique n'est pas d'un intérêt clairement établi.

## 1.2. PENTAMIDINE (ISETHIONATE DE).

L'intérêt thérapeutique premier de cette molécule est d'être un trypanocide actif sur *Trypanosoma gambiens*, agent de la maladie du sommeil.

### **1.2.1 Doses à employer-mode d'action.**

Dans la prophylaxie des pneumopathies à *Pneumocystis carinii* au cours du SIDA, la pentamidine ou PENTACARINAT<sup>o</sup>, mise sur le marché en 1990 est utilisée en aérosol en séance mensuelle avec un appareil de nébulisation de type RESPIRGARD II.

La dose usuelle est de 300 mg par séance.

L'intérêt de l'aérosol est d'apporter de fortes concentrations de principe actif au site infectieux, tout en réduisant les risques d'effets indésirables systémiques, car la pentamidine adhère fortement aux macrophages alvéolaires.

D'autre part, la longue demi - vie intrapulmonaire permet d'espacer les séances.

L'avantage de ce traitement est une relative bonne tolérance, l'inconvénient majeur, un coût élevé.

### 1.2.2 Effets indésirables.

L'effet le plus gênant est l'apparition de troubles du goût dans 100% des cas.

Signalons également une toux (30% des cas), une bronchoconstriction dose-dépendante et réversible avec un bronchodilatateur, des nausées, des cas d'hypersalivation.

### 1.2.3. Précautions d'emploi.

Les aérosols de pentamidine représentent une alternative en cas d'intolérance au cotrimoxazole, mais il convient de rappeler qu'ils sont contre-indiqués chez les patients atteints ou suspects de tuberculose bacillifère, d'asthme, d'allergie au produit.

Une séance d'aérosol dure en moyenne entre 15 et 30 minutes. Le patient doit être confortablement installé dans une pièce bien aérée.

La présence de personnel soignant est fortement recommandée au cours d'une séance d'aérosol afin de permettre une meilleure surveillance et une bonne adaptation du patient à ce type de traitement.

La poudre de PENTACARINAT<sup>o</sup> est diluée dans 6 ml d'eau stérile pour préparation injectable, car le sérum physiologique entraîne

une précipitation du produit.

Il faut utiliser un nébuliseur susceptible de dispenser des gouttelettes pouvant pénétrer jusqu'au niveau alvéolaire (moins de 5 microns). Si elles sont trop grosses, elles sont arrêtées au niveau du pharynx occasionnant ainsi la toux.

Le patient, en position allongée, peut commencer sa séance, en effectuant des inspirations lentes et profondes et en expirant directement dans l'appareil. Afin d'éviter la propagation du produit dans l'air environnant, et pour protéger le personnel soignant, le RESPIRGARD II contient un filtre à la sortie du circuit expiratoire.

En cas d'effets secondaires ou si le patient doit interrompre sa séance momentanément, il est important de toujours fermer l'arrivée d'oxygène ou d'air comprimé afin d'éviter la fuite de l'aérosol.

En cas de toux ou de bronchospasme, il est conseillé d'arrêter la séance, d'administrer deux bouffées de bronchodilatateur puis de reprendre l'aérosol après 10 minutes. Si les signes persistent de façon intense, il faut arrêter la séance définitivement.

Il est recommandé d'utiliser systématiquement un bronchodilatateur à raison de 2 bouffées, 10 minutes avant chaque séance chez tous les patients ayant montré des signes d'irritation bronchique au cours de leur première séance d'aérosol.

En cas de maux de gorge, de mauvais goût dans la bouche, arrêter l'aérosol pour faire boire un peu le patient puis reprendre

la séance.

L'inhalation doit être poursuivie jusqu'à ce que l'appareil ne produise plus d'aérosol.

Quelques précautions sont à prendre par le personnel soignant:

-la présence du personnel soignant est indispensable pendant l'aérolisation,

-la pièce où s'effectue les aérosols doit être bien aérée et stérilisée, une fois par mois.

#### **1.2.4. Efficacité du traitement.**

Elle a été établie par plusieurs études.

Nous pouvons citer celle de Girard et al, 1989, en France comparant l'efficacité de l'aérosol de pentamidine employé avec la zidovudine à l'efficacité de la zidovudine seule. Cette étude a montré le bénéfice plus grand de la première alternative.

Une autre étude de Leoung et al, 1990 a eu pour but de comparer l'utilisation de pentamidine à forte dose (300 mg par mois) avec celle à faible dose (30 mg) qui a été jugée trop faible à la suite de cet essai.

Il est clair que la tolérance est relativement bonne et que les risques d'effets secondaires sont inférieurs à ceux des traitements oraux, par le cotrimoxazole notamment.

Cependant, les risques d'échec sont supérieurs.

### 1.3. DAPSONE.

Le premier but de la dapsoné-DISULONE<sup>o</sup> ou sulfone mère est d'être un antilépreux

Cette molécule est bactériostatique, par un mécanisme voisin de celui des sulfamides.

#### **1.3.1. Doses employées-efficacité.**

Les doses employées sont de 50 à 100 mg par jour, mais les effets secondaires sont nombreux, limitant ainsi l'utilisation.

#### **1.3.2. Effets secondaires.**

##### 1.3.2.1. hématologiques.

- Anémie hémolytique dose-dépendante,
- méthémoglobinémie avec cyanose.

##### 1.3.2.2. digestifs.

- Anorexie, nausées, vomissements.

#### 1.3.2.3. cutanés.

- Prurits, éruptions, érythrodermie généralisée.

Une surveillance de l'hémogramme s'avère utile chaque semaine le premier mois, puis chaque mois ensuite.

Un dosage de la méthémoglobinémie doit être réalisé au huitième jour.

#### **1.3.3. Interactions médicamenteuses.**

Il y a interaction avec la rifampicine ainsi que les médicaments nécessitant un tamponnage gastrique, notamment la didanosine. Il est donc nécessaire de décaler les prises.

#### **1.3.4. Remarque.**

On peut associer à la dapsons, la pyriméthamine. Cholet et al, 1991, ont montré que lorsque la dapsons était administrée avec la pyriméthamine, il y avait aussi une protection contre la toxoplasmose cérébrale. Cependant, une myélotoxicité a été observée sur des patients prenant en même temps de l'AZT, et plus particulièrement si ces traitements étaient en cours depuis plus d'un an. Les doses de dapsons sont de 50 mg par 24 heures, celles de

pyriméthamine 50 à 100 mg par semaine.

On peut y adjoindre de l'acide folinique à la dose de 25 mg par semaine.

L'efficacité est similaire à celle de l'aérosol de pentamidine mais moindre que la prophylaxie à cotrimoxazole.

#### 1.4. SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE.

Il a été rapporté que cette combinaison commercialisée sous le nom de FANSIDAR<sup>o</sup> pourrait avoir un bénéfice dans la prophylaxie de la pneumocystose, en dépit de son manque de succès dans le traitement.

Il n'apparaît pas que l'efficacité soit égale à celle du cotrimoxazole de par des concentrations inadéquates.

De plus, les effets indésirables sont nombreux: rashes, nausées, syndrome de Stevens Johnson, dans 4% des cas.

Les autres prophylaxies sont donc à privilégier.

#### Quelle prophylaxie choisir?

Le choix de la prophylaxie doit tenir compte des intolérances antérieures ou prévisibles du patient, de son avis, de sa compliance prévisible, du risque de survenue d'une toxoplasmose, d'un éventuel échec antérieur en prophylaxie primaire.

**Première situation: prophylaxie de la seule pneumocystose.**

Il est conseillé d'opter pour le cotrimoxazole qui est la molécule la plus efficace mais qui nécessite une surveillance hématologique étroite, ou la pentamidine dont la tolérance est meilleure.

**Deuxième situation: prophylaxie mixte de la pneumocystose et de la toxoplasmose.**

Le choix portera sur le cotrimoxazole ou sur l'association dapsone-pyriméthamine ou sur l'association pyriméthamine dapsone dont la toxicité limite en pratique les indications à la prophylaxie secondaire de la toxoplasmose.

Les efforts futurs porteront sur l'évaluation de l'impact des différentes prophylaxies sur la qualité et l'espérance de vie des malades, sur l'amélioration des prophylaxies du fait des variations d'efficacité et de tolérance.

Enfin, il reste à définir la place des nouvelles thérapeutiques, telles l'hydroxynaphtoquinone ou atovaquone - MEPRON<sup>o</sup> dont la tolérance, à la suite d'essais préliminaires, semble meilleure que celle du cotrimoxazole, mais l'effet moindre.

## B ) T R A I T E M E N T .

### 1.1. COTRIMOXAZOLE.

Les doses utilisées sont élevées:

-100 mg par kg et par jour de sulfaméthoxazole;

-20 mg par kg et par jour de triméthoprime, en quatre prises pendant 21 jours soit 6 comprimés par jour.

Bien entendu, les effets indésirables qui pour la plupart sont dépendants des doses employées, sont nombreux.

On peut administrer ce produit par voie intraveineuse pour combattre les nausées (12 ampoules par jour).

Beaucoup d'équipes médicales essaient de résoudre ce problème de toxicité, soit en commençant le traitement avec des doses plus basses: 960 mg/jour de triméthoprime et 4800 par jour de sulfaméthoxazole, soit en diminuant la durée du traitement de 21 à 14 jours.

Signalons également que certains centres peuvent maintenir la prescription de cotrimoxazole chez des sujets a priori intolérants, soit en traitant chaque réaction d'hypersensibilité pouvant survenir, soit en désensibilisant le malade.

White et al, 1989 ont défini le premier protocole de désensibilisation.

50 mg d'hydroxyzine sont donnés 6 heures avant de commencer la désensibilisation et le traitement est poursuivi toutes les

huit heures durant toute la procédure.

La désensibilisation est réalisée sur une durée de 26 jours, en augmentant très progressivement les doses de sulfaméthoxazole et triméthoprime.

Un second protocole a été expérimenté à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris par E Caumes et al, 1990.

Il s'agit d'une désensibilisation rapide au BACTRIM° chez un sidéen avec pneumocystose pulmonaire et ayant fait trois épisodes de toxidermie sévère.

Résumons le mode opératoire.

Deux jours avant la désensibilisation, 4 mg par jour de dexchlorphéniramine-POLARAMINE° et 800 mg par jour de cimétidine TAGAMET° sont prescrits.

Le troisième jour, on administre l'association médicamenteuse en augmentant les doses avec des intervalles de quelques heures, si bien qu'au bout de 48 heures deux comprimés de BACTRIM FORTE° sont administrés, le cinquième jour 4 comprimés, le sixième jour, 6 comprimés et ce pendant 21 jours puis la posologie est ramenée à un par jour.

Aucune survenue d'effet indésirable pendant la désensibilisation et le traitement prophylactique secondaire n'a été notée.

Ce cas clinique démontre qu'une désensibilisation est possible en atteignant dès le sixième jour la dose efficace.

Néanmoins la plupart des médecins restent réticents à appliquer un tel protocole et préfèrent changer de médicaments.

## 1.2. PENTAMIDINE.

### **1.2.1. Doses employées.**

4 mg par Kg et par injection, soit approximativement 300 mg , sont administrés un jour sur deux en perfusion IV lente. Le traitement est efficace dans 80% des cas. Malheureusement, des effets secondaires surviennent dans plus de 50% des cas comme l'ont montré Wharton et al. en 1986.

### **1.2.2. Effets indésirables.**

Ont été signalées:

- une leuconeutropénie rendant l'emploi concomitant d'AZT impossible,
- une insuffisance rénale dose - dépendante favorisée par une déshydratation et un traitement antérieur à la pentamidine,
- une hypotension avec sueurs, malaises favorisée par les injections qui sont douloureuses,
- des hypoglycémies immédiates corrigées par du sérum glucosé hypertonique. Cela résulte d'une toxicité directe sur les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, ce qui peut entraîner un diabète insulino-dépendant définitif ou même une pancréatite aiguë. Pour réduire la toxicité systémique, on a utilisé, comme pour la prophylaxie, des aérosols , mais ceci n'est pas assez efficace car souvent ces patients ont des difficultés à respirer et sont en hypoxie donc inaptes à bien

utiliser ces aérosols. De plus, les concentrations trop variables sont une barrière dans le cadre du traitement.

Cependant, depuis que Comte et al, 1990 ont mis en évidence l'efficacité de la posologie à dose alternée, on constate une diminution significative des effets indésirables,

-une élévation des transaminases, des nausées, des douleurs abdominales, de la fréquence et de la gravité des crises d'asthme.

### 1.2.3. Précautions d'emploi.

Une surveillance stricte s'impose pendant le traitement: tension artérielle, glycémie, créatininémie, protéïnurie, diurèse, hémogramme, bilan hépatique.

Le produit doit être reconstitué dans 250 ml de soluté glucosé isotonique et injecté à un sujet à jeûn, sous antihistaminique H1, restant allongé pendant l'heure suivant l'injection.

Il est important de préciser de ne jamais mélanger le produit avec du chlorure de sodium à cause du risque de précipitation encouru.

Sauf en cas de force majeure, l'administration pendant la grossesse est à déconseiller.

### 1.3. DAPSONE-TRIMETHOPRIME.

La combinaison de dapsoné à 100 mg par jour et de triméthoprime à 20 mg par Kg et par jour est efficace dans le traitement de la pneumocystose.

Quoi qu'il en soit, les effets indésirables sont fréquents:

- rashes;
- nausées;
- neutropénies;
- méthémoglobinémies asymptomatiques.

Néanmoins, pour une efficacité équivalente à celle du cotrimoxazole, la toxicité est moindre.

Aussi cette association représente-t-elle une alternative au cotrimoxazole ou à la pentamidine dans le cadre de pneumocystoses modérées (Lee et al, 1989, Medina et al, 1991 ).

Cette association ne peut être utilisée que par la voie orale.

#### 1.4. CLINDAMYCINE-PRIMAQUINE.

Cette association n'a été utilisée que récemment après des études chez le rat

Les bons résultats observés sont encourageants, malgré quelques effets indésirables.

Cette combinaison est attrayante dans la mesure où les réactions d'hypersensibilité aux sulfamides ne surviennent pas et les infections bactériennes accompagnant la pneumocystose traitées.

C'est donc un axe de recherche à affiner.

#### 1.5. CORTICOÏDES.

C'est depuis Juin 1990 un sujet de débat.

Il a été observé une détérioration des fonctions pulmonaires

qui survient dès les trois premiers jours après l'initialisation du traitement contre la pneumocystose.

Les corticoïdes peuvent prévenir ces effets quand on les administre avec les thérapies classiques.

Cependant, des inquiétudes ont été émises concernant un traitement prolongé pouvant entraîner une immunodépression rendant encore plus difficile le traitement d'autres infections telles qu'un herpès, des infections candidosiques, une tuberculose.

#### Quelles sont les thérapeutiques d'avenir?

Le trimétrexate est en cours d'évaluation.

C'est un antifolique qui produit un blocage de la synthèse de l'acide folique.

On administre en plus du folinate de calcium.

L'efficacité de cette drogue ne serait pas supérieure à la poursuite des traitements standards. De plus, la myélotoxicité demeure le principal effet indésirable.

Les études à venir devront peut-être codifier les adaptations de prophylaxie qui s'imposent alors que progresse le SIDA. En effet, une prévention efficace des principales infections opportunistes avec des molécules bien tolérées et polyvalentes est recommandée.

D'autre part, de nouvelles stratégies doivent être appliquées

dans la prévention des infections liées au cytomégalovirus et  
aux mycobactéries atypiques.

## 2. LA TOXOPLASMOSE.

La toxoplasmose, en France, est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH.

Cette infection est présente dans 14.5% des cas au moment de la déclaration de la maladie.

Cette maladie survient presque exclusivement chez des patients parvenus à un stade majeur d'immunodépression (moins de 100 lymphocytes CD4 par mm<sup>3</sup>).

La toxoplasmose constitue la cible prioritaire des recherches en matière de prophylaxie pour deux raisons:

- sa fréquence élevée: en l'absence de prophylaxie spécifique, elle survient chez 15 à 30% des malades atteints de SIDA et récidiverait chez 50 à 80% d'entre eux,
- sa gravité: l'évolution est fatale chez 15% des malades ou génère des séquelles neurologiques dans plus de 30% des cas.

### A ) P R O P H Y L A X I E .

C'est le principal axe de recherche.

#### 2.1. PROPHYLAXIE PRIMAIRE.

Chez les patients dont la sérologie de la toxoplasmose est positive, il faut tenter de prévenir une réactivation du toxoplasme dès lors que le taux de lymphocytes CD4 s'abaisse

en dessous de 100/ mm<sup>3</sup>.

Or, jusqu'à récemment, il n'existait aucun schéma thérapeutique efficace contre la survenue de cette infection.

Masloc (1992) recommande en première intention le cotrimoxazole, à la dose de 1 comprimé de BACTRIM FORTE par jour, avec comme alternative la pyriméthamine à la dose de 25 mg par jour ou 50 mg trois fois par semaine.

## 2.2. PROPHYLAXIE SECONDAIRE.

Elle est indispensable pour prévenir les rechutes.

Néanmoins, malgré le maintien d'un traitement d'entretien à vie, il persiste un risque de rechute d'environ 20 à 30%.

Le traitement de référence est l'association:

-sulfadiazine, 3 g par jour + pyriméthamine 25 à 50 mg par jour

-acide folinique 5 à 15 mg par jour.

L'expérience montre cependant qu'il est difficile de maintenir cette association de manière prolongée du fait de sa toxicité (Leport et al, 1991).

## B) TRAITEMENT CURATIF .

### 2.1. PYRIMETHAMINE SULFADIAZINE.

C'est le traitement de référence.

L'effet synergique a été démontré in vitro et dans les modèles

expérimentaux ( Dannemann et al, 1988).

La pyriméthamine ou MALOCIDE<sup>o</sup> appartient à la famille des diamino pyrimidines.

Elle est active sur les formes végétatives de Toxoplasma gondii, mais pas sur les kystes qui persistent. comme une source potentielle de micro-organisme, pouvant se rompre et engendrer de nouveau le processus infectieux à l'arrêt de la thérapie.

Après une dose de charge de 100 à 200 mg pendant les premières 24 heures, elle est administrée à la dose de 50 à 75 mg par jour, par voie orale.

La sulfadiazine ou ADIAZINE<sup>o</sup> est un sulfamide utilisé à la dose de 6 à 8 g par jour répartie en 4 prises par voie orale.

Son adjonction multiplie l'effet thérapeutique par 6, alors que les produits utilisés isolément devraient l'être à dose toxique.

#### 2.1.1. Effets secondaires.

Leur fréquence est élevée: 60% des cas.

Les plus fréquents sont:

- une cytopénie touchant une ou plusieurs lignées sanguines,
- une éruption cutanée due aux sulfamides,
- une fièvre,
- une carence en acide folique après environ un mois de traitement,
- des troubles neurologiques dus à la pyriméthamine,
- une cristallurie, voire une insuffisance rénale.

### **2.1.2. Précautions d'emploi.**

Il est important de boire beaucoup et éventuellement d'alcaliniser les urines.

Une surveillance hématologique hebdomadaire est importante, de même que l'administration systématique d'acide folinique par voie parentérale au début (LEDERFOLINE°, 50 mg en IM deux fois par semaine), puis per os (OSFOLATE°, 25 mg par jour).

Une surveillance de la créatininémie est réalisée 2 fois par semaine.

### **2.1.3. Interactions médicamenteuses.**

De par la toxicité hématologique, la prise parallèle de zidovudine ou de ganciclovir doit être suspendue.

### **2.1.4. Conduite du traitement.**

On vérifie l'efficacité du traitement par un scanner cérébral au dixième jour. Le traitement d'attaque est poursuivi jusqu'à normalisation des signes neurologiques et/ou tomodensitométriques, soit au bout de 6 à 8 semaines.

Il faut souvent associer un traitement anticomitial si des crises d'épilepsie surviennent.

On peut aussi être amené à administrer un traitement de l'oedème cérébral avec des corticoïdes.

## 2.2. PYRIMETHAMINE-CLINDAMYCINE.

C'est une autre alternative en cas d'intolérance aux sulfamides ou de contre-indication, comme par exemple une NFS déplorable ( Jacobson et al, 1991).

La clindamycine - DALACINE<sup>o</sup> est administrée à la dose de 4.8 g par jour pendant trois semaines puis 3.6 g pendant les trois semaines suivantes.

La pyriméthamine est administrée à la dose de 25 à 100 mg par jour.

L'efficacité est proche de l'association pyriméthamine sulfadiazine ( Katlamac, 1991).

Cependant, avec la clindamycine le risque majeur est la survenue d'une colite pseudomembraneuse avec diarrhée profuse parfois sanglante avec fièvre et douleurs abdominales. Il faut alors arrêter le traitement et administrer de la vancomycine per os pendant 10 jours à la dose de 1 à 2 g par jour.

D'autre part, il existerait un risque d'échappement thérapeutique après un mois de traitement.

## 2.3. PYRIMETHAMINE-SULFADOXINE.

Le FANSIDAR<sup>o</sup> peut servir de traitement d'induction par voie IM, voire IV en perfusion, quand la voie orale n'est pas possible.

## 2.4. OPTIONS THERAPEUTIQUES A L'ETUDE.

### **2.4.1. Hydroxynaphtoquinone: atovaquone-MEPRON.**

Déjà à l'étude dans le traitement de la pneumocystose, ce produit semble prometteur à la dose de 750 mg/jour.

Son évaluation clinique est en cours.

L'atovaquone serait à la fois actif contre les tachyzoïtes et les formes kystiques du parasite.

Cela permettra peut-être de sortir d'une impasse thérapeutique en ce qui concerne les patients neutropéniques.

### **2.4.2. 5-fluorouracile + clindamycine.**

Dhiver et al, 1993 ont mené une étude pour juger de l'efficacité de ce traitement en seconde intention, en raison des effets secondaires fréquents des traitements classiques.

Les doses employées ont été de 1.5 mg/kg/jour de 5FU et de 2.4 g de clindamycine deux fois par jour en IV.

La durée du traitement a été de 20 jours.

Ont été observées une toxicité cutanée et hématologique chez seulement un patient sur les seize traités.

Comme on a pu le constater, aucune thérapeutique réellement innovante n'a fait son apparition pour éradiquer la pneumocystose et la toxoplasmose.

Dans un cas comme dans l'autre, on a plutôt recours à des thérapeutiques connues mais remaniées pour le traitement des malades du SIDA.

Signalons encore que la spiramycine qui est l'antibiotique de choix dans le traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte ne semble pas produire de bénéfice notable chez les sidéens.

Nous voici arrivés au terme de cette étude des principaux médicaments utilisés dans la maladie.

A ce jour, aucun traitement n'est réellement efficace, même si des progrès notables ont été réalisés pour augmenter l'espérance de vie de ces malades.

Quelles sont les caractéristiques du médicament idéal?

L'éradication du virus est pour le moment impossible.

Le traitement repose sur une combinaison de produits agissant sur diverses cibles. Le médicament idéal doit donc:

- être délivrable par voie orale,
- avoir une bonne biodisponibilité,
- avoir un minimum d'effets secondaires,
- avoir une bonne liposolubilité pour traverser les membranes cellulaires,
- être capable de franchir la barrière hématoencéphalique,
- être synergique des autres médicaments disponibles,
- susciter le moins possible de résistances,
- agir sur la cible la plus spécifique possible.

Peut-être verrons nous apparaître dans un futur proche d'autres molécules telles la D4 T ou stavudine dont la structure moléculaire est proche de celle de l'AZT.

Il est d'ores et déjà évident que la D4 T n'apportera pas une réponse définitive au traitement de fond de l'infection.

Sa place s'inscrira plutôt comme un recours possible, en

complément d'autres molécules déjà disponibles.

Il en est de même pour la 3TC ou lamivudine.

**CHAPITRE DEUX : AIDE MATERIELLE ET PSYCHOLOGIQUE DANS LE  
CADRE D'UNE HOSPITALISATION A DOMICILE.**

Le SIDA n'est pas seulement une maladie à aborder d'un point de vue strictement thérapeutique.

C'est aussi une maladie sociale aux répercussions psychologiques souvent très douloureuses.

Actuellement, la prise en charge extra-hospitalière est en plein développement. Ici encore, le pharmacien a un rôle important à jouer. Il doit connaître les problèmes afférents aux prescriptions thérapeutiques et nutritionnelles et peut être d'une réelle utilité, tout comme les diététiciens, dans certaines équipes d'aide à domicile.

L'apparition, le développement du sida et les réactions d'exclusion engendrées par cette maladie représentent un danger éthique par la remise en question des droits du malade qui régissent la relation médecin-patient:

- \_ droit à la confidentialité
- \_ droit à l'information
- \_ droit aux soins.

Depuis l'apparition du sida, les mythes et les craintes qui entourent cette maladie se sont cristallisés en une sidaphobie remettant en cause l'ensemble de ces droits.

C'est une maladie pour l'instant mortelle et qui, au début du moins, était réputée n'atteindre que le groupe des homosexuels et des drogués.

Selon G.DARCOURT, trois grands mythes collectifs hantent notre société:- le mythe de l'irréremédiable

- le mythe de la contagiosité
- le mythe de la culpabilité sexuelle.

Le sida est chargé de ces trois caractères et peut ainsi, à lui seul, symboliser tout le mal qui menace le monde:

- l'impureté
- l'immoralité
- le malheur
- la maladie
- la mort.

A la différence des épidémies antérieures de tuberculose ou de syphilis dont il a pris le relais, il apparaît à une époque où les médias permettent une large et rapide circulation des

idées, des rumeurs.

## A ) D R O I T S D E S M A L A D E S .

Alors que pour toutes les maladies fatales on se demande "comment" la maladie tue, ici on se demande "qui" est atteint. Cette perception peut faire oublier que ces malades ont des droits impérieux au même titre que tout autre malade et que le respect de la dignité du sidéen passe par le respect strict de ses droits.

### 1. DROIT A LA CONFIDENTIALITE.

C'est un élément essentiel de l'éthique médicale. Cette règle est incluse dans le serment d'Hippocrate. Le secret médical a pour but le respect de certains principes de la Déclaration Universelle Des Droits De L'homme, en particulier le droit au respect de la vie privée, le droit à la non discrimination. Par ailleurs, c'est actuellement le moyen le plus sûr de protéger la santé publique car le médecin, investi de la confiance de son malade, peut jouer pleinement son rôle de prévention en l'incitant à avertir ses proches et à avoir un comportement sexuel responsable. Il doit prendre son malade totalement en charge, non seulement sur le plan médical, mais aussi sur le plan psychologique, pour l'aider à supporter le choc de l'annonce de sa maladie, à assumer ses responsabilités alors qu'il n'a que peu d'espoir à lui dispenser.

Cependant, beaucoup de gens, y compris des médecins, considèrent que la menace est grave et que l'importance attribuée au secret médical est mal placée, estimant qu'il y a conflit entre les droits de l'individu et les droits de la société.

Ils posent comme principe que le sida est une urgence en Santé Publique et qu'un certain nombre de libertés civiques doit se plier au devoir impérieux de protection de la population.

En fait, aucune solution n'est donnée pour déterminer les frontières entre la confidentialité et la protection des sujets menacés; c'est à dire entre les droits et les devoirs des malades.

## 2. DROIT A L'INFORMATION.

Le principe de base étant le respect de la personne, il apparaît impossible de pratiquer un test sans l'accord du sujet; ce qui entraîne à n'autoriser que le dépistage volontaire.

En ce qui concerne les décisions thérapeutiques, beaucoup pensent que le consentement du malade, faisant suite à son information, s'impose comme la garantie indispensable du respect dû à toute personne humaine.

Le malade a le droit à tout moment de décider l'arrêt de son traitement, à condition qu'il soit considéré capable de comprendre les conséquences de sa décision, et après une information fournie très clairement.

le problème est que la plupart des sujets atteints de sida deviennent mentalement incapables de participer aux décisions

thérapeutiques, en raison de troubles profonds du système nerveux central. Avec qui doit-on alors discuter de la continuité des soins?

Il arrive souvent que la famille ait rejeté le malade et qu'il soit impossible d'obtenir sa décision. La question posée est alors de savoir si le médecin accepte la discussion avec les partenaires sexuels ou les amis proches du malade, alors que ces personnes n'ont aucun droit légal de représenter le malade.

Aucune règle ne peut être édictée, sauf si le malade a formulé lui-même des vœux, alors qu'il était encore conscient et a désigné les personnes qui doivent être informées et qui, en conséquence, prendront les décisions à sa place.

Dans le cas où l'on veut expérimenter de nouveaux médicaments, le sujet doit être informé d'un nouvel essai thérapeutique pour pouvoir donner son consentement. Mais, pour que son information soit complète, il faudrait l'aviser que, pour respecter les impératifs rigoureux de la recherche, il recevra soit le médicament testé, soit le placebo, en fonction du tirage au sort.

### 3. DROITS AUX SOINS.

Quand le sida apparut sur la scène, le monde de la santé réalisa avec étonnement qu'il se trouvait sans arme devant un fléau contagieux et mortel.

Cela entraîna certains membres des professions médicales à rejeter ces malades trop dangereux à leur gré.

C'est ainsi que certaines équipes ont pu leur refuser les soins en invoquant diverses raisons.

Afin d'éviter que le personnel hospitalier ne refuse les soins aux sidéens en raison de la peur de contagion, il a été indispensable de consacrer du temps et des moyens à l'éducation et à la formation de ce personnel, afin que chacun connaisse parfaitement les risques, sans les amplifier ni les minimiser et surtout afin que chacun sache appliquer les gestes indispensables pour couper la chaîne de transmission du sida.

#### 4. DROIT DU TRAVAIL.

##### 4.1 L'EMBAUCHE.

L'employeur peut seulement exiger des documents ayant un lien direct avec l'emploi postulé et qui peuvent lui permettre d'apprécier les qualités professionnelles du candidat.

En aucun cas, la personne n'a à produire les résultats d'un test de dépistage des anticorps anti VIH.

Les ministères de la santé et de la fonction publique précisent que, si la séropositivité d'un individu était établie et venait à être connue, elle ne pourrait justifier une décision de refus, autant pour une admission à concourir, que pour un recrutement ou une titularisation.

(circulaire du 05 01 1989).

#### 4.2. LES VISITES MEDICALES.

Toute visite médicale a pour but de rechercher si la personne est médicalement apte à occuper le poste de travail auquel elle est affectée.

Le test de dépistage systématique n'est ni justifié, ni autorisé. Il peut être proposé par le médecin du travail, en accord avec la personne et dans son seul intérêt. Dans tous les cas, le résultat du test doit rester strictement couvert par le secret médical.

Cependant, l'article R 241-52 du code du travail peut prescrire des examens complémentaires nécessaires au dépistage des affections comportant une contre-indication au poste de travail.

En effet, le code de la santé publique impose pour certains postes (travail en milieu hospitalier, en cuisine) la vaccination par le BCG jusqu'à l'âge de 25 ans.

Compte-tenu de la contre-indication à ce vaccin chez les personnes séropositives, il peut en résulter une inaptitude à l'embauche.

A l'issue de chaque examen médical, le médecin du travail établit une fiche d'aptitude en deux exemplaires; un pour le salarié, un pour l'employeur.

Cette fiche mentionne l'aptitude partielle ou totale ou l'inaptitude. Elle ne doit comporter aucun renseignement confidentiel tel que la nature ou l'origine de l'inaptitude. Elle ne doit jamais mentionner l'éventuelle séropositivité.

En ce qui concerne le personnel médical ou paramédical atteint ou suspect d'être atteint de sida, il n'y a aucune évidence que le personnel puisse transmettre le virus aux patients qu'il soigne.

#### 4.3. L'INTERRUPTION DE TRAVAIL ET LES INDEMNITES JOURNALIERES.

Lorsque le salarié doit s'absenter périodiquement, sa protection est assurée dans le cadre légal du droit du travail. Pour les salariés du régime général de la sécurité sociale, les arrêts de travail entraînent le versement d'indemnités journalières.

#### 4.4. LE MI-TEMPS THERAPEUTIQUE.

Si le médecin estime qu'après un arrêt maladie, une reprise progressive de l'emploi est souhaitable, il est possible d'envisager un mi-temps thérapeutique avec l'accord de l'employeur. Cela se fait avec l'accord du médecin conseil. L'indemnité journalière complète le salaire versé par l'employeur.

Le mi-temps thérapeutique dure un an maximum.

#### 4.5. LE CONGE LONGUE MALADIE.

Les salariés peuvent avoir droit à un congé longue maladie qui préservera leur emploi. Les fonctionnaires peuvent recevoir

une indemnisation pendant la durée du congé.

#### 4.6. SIDA ET LICENCIEMENT.

Un licenciement ayant pour cause la séropositivité d'un salarié ne peut être reconnu comme légitime.

Par contre, un employeur peut licencier un salarié lorsque ses absences répétées ou son inaptitude au poste de travail nécessitent un remplacement, ou encore en cas de faute (ne pas prévenir un employeur d'un arrêt de travail par l'envoi d'un formulaire dans les 48 heures, peut constituer une faute professionnelle.).

En cas de contestation, le licencié doit saisir l'inspection du travail.

#### 4.7. AIDE MEDICALE.

C'est une aide sociale légale relevant de la solidarité nationale et garantie par l'Etat.

Elle s'adresse aux personnes dont les droits à l'assurance maladie ne sont pas encore ouverts ou qui ne peuvent faire face aux dépenses médicales.

## 5. LA COUVERTURE SOCIALE.

Le sida est une maladie invalidante qui peut provoquer des situations de désinsertion sociale engendrées par l'incapacité de travailler, de conserver son logement, et, dans certains cas, de garder une couverture sociale suffisante.

Dès l'apparition de la maladie, le sida et l'infection par le VIH ont été pris en charge par l'assurance maladie comme toute autre pathologie, tant pour les prestations en nature que pour les prestations en espèce.

Depuis le 31 12 1986, le sida a été ajouté à la liste des "affections de longue durée" donnant droit à un remboursement à 100% des frais médicaux liés à cette affection.

L'accès aux soins a été constamment amélioré depuis.

Dès 1987, les formes cliniques graves de l'infection et en particulier le sida étaient pris en charge à 100% par l'assurance maladie, ainsi que les femmes enceintes, les mères séropositives et leur enfant pendant un an après la naissance (recommandation du 27 07 1987 du Haut Comité Médical De La Sécurité Sociale.).

En 1990, à la suite des recommandations du rapport DORMONT, cette couverture a été étendue aux personnes sous traitement par le RETROVIR<sup>o</sup> (mars 1990), puis aux personnes ayant moins de 350 CD<sub>4</sub> par µl de sang et aux mères séropositives et leur enfant, pendant deux ans après la naissance (juin 1990).

Le 26 02 1993, B.KOUCHNER annonçait l'extension du bénéfice à tous les patients séropositifs qui, sur demande, peuvent obtenir cette prise en charge.

## B . P R I S E E N C H A R G E E X T R A -

### H O S P I T A L I E R E .

La prise en charge extra-hospitalière est plus que jamais nécessaire étant donné la survie prolongée des patients et leur désir souvent exprimé d'un retour à domicile en fin de vie. Là-dessus vient s'ajouter une prise en charge plus précoce à l'avenir de sujets asymptomatiques, une cohérence du suivi médical réclamée par les patients et le rôle important du généraliste dans la prévention.

L'extension de la prise en charge extra-hospitalière nécessite cependant une prise en compte des difficultés psychologiques et sociales consécutives à la précarisation des conditions de vie des patients, à la perte de leurs ressources matérielles, à la fragilisation progressive de leur équilibre psychologique.

Il semble également opportun de repenser les rapports entre médecine de ville et hôpital pour une meilleure circulation de l'information de part et d'autre.

## 1. ASPECTS ADMINISTRATIFS.

### 1.1. QUI SOLLICITE UNE HOSPITALISATION A DOMICILE?

Ce peut être le médecin traitant, le médecin hospitalier, le malade, la famille, l'assistante sociale.

### 1.2. QUI DECIDE?

C'est uniquement un médecin hospitalier à plein temps ou attaché qui, lors d'une hospitalisation ou d'une consultation hospitalière, a la possibilité de décider de l'HAD.

### 1.3. QUI INTERROMPT UNE HAD?

La pratique montre que le médecin traitant, l'équipe soignante à domicile ou le médecin hospitalier peuvent proposer un arrêt de l'HAD.

Dans ce cas, le responsable du secteur de l'HAD organise le relais avec divers organismes libéraux (infirmières, kinés). Cette étape est toujours gérée avec l'accord du médecin traitant.

### 1.4. COMBIEN DE JOURS FAUT-IL POUR METTRE EN ROUTE UNE PRISE EN CHARGE EN HAD?

Le délai varie d'une prise en charge immédiate si le dossier

est préalablement ouvert, à une prise en charge demandant plusieurs jours.

Ce délai sert à l'organisation des soins:

- livrer le matériel
- organiser les soins avec les libéraux
- évaluer si l'équipe dans le secteur peut accepter le patient en fonction de sa charge actuelle
- éviter l'avance des frais de produits pharmaceutiques très coûteux dans cette pathologie.

#### 1.5. QUEL EST LE ROLE DU MEDECIN TRAITANT?

Il est majeur.

Il doit aller à la recherche des dernières informations concernant son malade car la situation est très mouvante.

Il doit assurer au minimum une visite hebdomadaire au domicile et pouvoir être joint les autres jours.

Il doit donner au patient une lettre à remettre lors des examens en hospitalisation de jour afin de communiquer l'ensemble des faits survenus à domicile, en rappelant la date du dernier aérosol et du dernier fond d'oeil, la prévention de la toxoplasmose, le poids, les caractéristiques de la courbe thermique sans oublier l'évolution des taches de Kaposi ou d'une mycose sous traitement ainsi que les modifications des signes biologiques et du traitement.

En retour, le patient doit remettre une lettre à son médecin traitant avec les décisions prises lors des contrôles ou de

l'hospitalisation.

Le temps consacré à communiquer avec l'entourage est essentiel afin que la situation prenne sens pour chacun.

La communication avec l'équipe de soin infirmier est capitale pour améliorer la qualité de prise en charge en équipe.

#### 1.6. QUELS SONT LES CRITERES POUR OBTENIR UNE PRISE EN CHARGE EN HAD?

Ils sont de deux natures.

Les critères administratifs sont la prise en charge financière par les divers organismes et l'existence ou non d'un entourage: il faut s'assurer que la porte puisse être ouverte lors des passages de l'équipe soignante et pouvoir compter sur quelqu'un s'il y a un problème le soir ou la nuit.

Aucune HAD ne peut commencer sans les résultats de cette enquête.

Le critère médical est la lourdeur du traitement à envisager.

Par exemple, il est difficile d'envisager une HAD avec trois perfusions par jour, ou au contraire, une HAD n'assurant qu'une toilette et une injection par jour.

Le prix d'une journée en HAD est d'environ 1000 francs.

## 2. CONDITIONS MATERIELLES DE LA PRISE EN CHARGE EXTRA-HOSPITALIERE.

### 2.1. PROBLEME DU REMBOURSEMENT DES MATERIELS.

Il est quelquefois difficile de se procurer le matériel nécessaire à une prise en charge lourde.

Les pharmacies ne sont pas toujours bien approvisionnées et le matériel n'est souvent obtenu que sur commande.

Beaucoup de matériels d'usage courant et indispensables sont insuffisamment voire non remboursés.

Citons quelques exemples de produits non remboursés:

- conteneurs à aiguilles;
- pistolets et bassin;
- coussin anti-escarre.

De même, suivent quelques exemples de matériels non remboursés intégralement, mais sur la base du TIPS:

- compresses;
- fauteuils roulants;
- chaises garde-robres;
- lits médicaux pour lesquels le matelas sera acheté.

### 2.2. MATERIELS ET COMPLEMENTS NUTRITIONNELS EN ALIMENTATION PARENTERALE.

Dès que le malade a une diarrhée difficile à contrôler, qu'il perd du poids (plus de 10% ), qu'il a une anorexie ou

des problèmes digestifs rendant l'alimentation difficile par voie orale, la voie parentérale s'impose:

Voici quelques exemples de produits utilisés:

VITRIMIX° des laboratoires PHARMACIA FRANCE SA.

C'est un mélange ternaire (acides aminés, glucose, lipides) extemporané réalisé à l'aide d'un set de transfert à partir de VAMINE GLUCOSE 750 ML° et INTRALIPIDE 20 %° (250 ml).

(huile de soja)

VITRIMIX° apporte 800 Kcal et 7 gr d'azote c'est à dire 45 g de protéïnes. Il peut être injecté par perfusion périphérique sans cathéter central.

Les flacons sont stables au froid. On peut injecter un à deux litres c'est à dire 1600 Kcal.

On calcule les quantités en fonction de l'état du malade.

Le contenu d'un flacon de SOLUVIT° (50 ml) peut être ajouté dans le VITRIMIX°. Ce flacon apporte l'ensemble des vitamines hydrosolubles, en premier de la vitamine B1 particulièrement utile.

On peut ajouter au VITRIMIX° dans une perfusion en Y un flacon de 50 ml de NONAN° (laboratoire AGUETTANT) qui apporte ce qu'il faut en oligoéléments: zinc, fer, cuivre, manganèse, sélénium.

Sur le plan ionique, on peut ajouter un flacon de IONITAN° (laboratoire AGUETTANT).

Il ne faut jamais rajouter dans le VITRIMIX° du chlorure de calcium, ou de magnésium en raison du risque de précipitation.

### 2.3. GAZ MEDICAUX.

Le plus souvent, chez des malades atteints de kaposi bronchique diffus ou d'un lymphome, le recours à l'oxygénothérapie s'avère nécessaire.

Il est rare qu'il faille une oxygénothérapie continue.

On peut se contenter souvent de deux à trois litres par minute pendant deux à trois heures.

### 2.4. MANIEMENT DE QUELQUES MEDICAMENTS A VISEE SYMPTOMATIQUE.

#### **2.4.1. La douleur.**

Environ 80% des patients atteints de sida ressentent des douleurs souvent plurifocales et de mécanismes divers.

Elles altèrent considérablement la qualité de vie du patient et nécessitent donc une attention et des soins adaptés.

La douleur est une expérience sensorielle et émotive désagréable associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles ou décrites comme telles.

La prise en charge de ces algies ou d'autres symptômes altérant le confort du malade doit être précoce car elle ne s'applique pas uniquement à la fin de vie.

Elle nécessite souvent l'association de médicaments à visée palliative, c'est à dire qui diminuent ou suppriment les symptômes de la maladie, sans agir sur la maladie elle-même, et de traitements curatifs.

Les douleurs de désafférentation (polynévrites dues au VIH, méningoradiculites du CMV, zona, Kaposi) surviennent précocément dans l'infection.

Les antalgiques usuels (paracétamol et dextropropoxyphène) sont peu efficaces. Le fond douloureux sera préférentiellement soulagé par:- des antidépresseurs tricycliques ANAFRANIL°

LAROXYL°

- des neuroleptiques

NOZINAN°

En revanche, les douleurs en éclair requièrent l'utilisation du clonazepam RIVOTRIL° (1 à 6 mg), des anticonvulsivants comme:

carbamazépine TEGRETOL°

valproate de sodium DEPAKINE°

Souvent des associations sont nécessaires. L'augmentation des doses se fera progressivement.

L'objectif est de diminuer la douleur tout en évitant trop d'effets secondaires liés au traitement: sécheresse de la bouche, somnolence, confusion.

Les opiacés sont insuffisamment prescrits pour le Pr J.DORMONT, dans l'ouvrage Prise en charge des personnes atteintes par le VIH.

Ils ont mauvaise réputation.

Synonymes de mort, ils angoissent soignants et soignés.

Ils sont souvent utilisés dans les dernières heures précédant le décès, ne faisant qu'accroître l'amalgame entre médecine et mort.

Des antécédents de toxicomanie ne sont pas une contre-indication à l'utilisation des opiacés.

#### 2.4.1.1. modalités d'administration de la morphine.

La morphine doit être prescrite en fonction de l'intensité de la douleur et non pas en fonction de l'espérance de vie.

##### . voie orale.

Si elle est possible, cette voie est préférable.

Des préparations magistrales simples permettent d'adapter les doses de morphine en fonction de chaque malade.

La prescription se fait généralement sous forme de potions sucrées ou de solutions.

Exemple pour sept jours à raison de 6 prises par jour.

- formule correspondant à 10 mg par prise de 10 ml.

.chlorhydrate de morphine 420 mg

.sirop simple 420 ml

— formule correspondant à 30 mg par prise de

10ml.

.chlorhydrate de morphine 1260 mg

.sirop simple 420 ml

La Pharmacopée Française a fixé les doses maximales

journalières du chlorhydrate de morphine:

- par voie orale, 30 mg par prise  
180 mg par 24 heures
- par voie sous cutanée,  
20 mg pour une injection  
80 mg par 24 heures.

Lorsque la situation l'exige, ces doses peuvent être dépassées.

Dans ce cas, le médecin doit mentionner expressément la mention: "je dis", à la suite de la dose prescrite.

Des spécialités existent également.

- solution de morphine en ampoules buvables (COOPER).

10 ml correspondent à 5, 10 ou 20 mg de morphine.

- prescription de la morphine en solution.

Par voie orale, la morphine en solution a une durée d'action d'environ 4 heures. L'administration va donc se faire toutes les 4 heures en adaptant la prescription pour la nuit selon les réactions des patients.

- on débute habituellement par 3 ou 5 mg de morphine et on augmente progressivement la dose selon le schéma suivant:

3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 mg.

Au delà, la progression se fait par paliers de 20 à 30 mg toutes les 4 heures.

Il peut être nécessaire de consacrer plusieurs jours à l'adaptation de posologie.

- Formes sèches à libération prolongée.

Elles permettent une administration une fois toutes les

12 heures.

\_ MOSCONTIN<sup>o</sup> 10, 30, 60 ou 100 mg de morphine.

Ces comprimés ne doivent en aucun cas être cassés ou écrasés.

\_ SKENAN<sup>o</sup> présenté sous forme de gélules contenant des microgranules enrobés donc utilisables dans les sondes de nutrition, en prenant bien soin de rincer soigneusement la sonde après.

#### Les autres voies d'administration de la morphine.

. Intramusculaire:

Effet plus rapide mais moins durable.

. Sous-cutanée:

A dose équivalente à la moitié de celle donnée par voie orale, des effets antalgiques analogues sont obtenus.

Un pousse seringue peut être utilisé, de même qu'une pompe informatisée miniaturisée.

#### 2.4.1.2. Les effets secondaires de la morphine.

Ils sont bien connus:

- \_ dépression respiratoire
- \_ accoutumance et dépendance
- \_ nausées et vomissements
- \_ somnolence disparaissant en quelques jours
- \_ confusion nécessitant une adaptation des

doses

- \_ hypotension orthostatique, plus rare
- \_ constipation pratiquement constante.

La constipation nécessite une prévention précoce et systématique. En effet, sans traitement, elle peut évoluer vers le syndrome occlusif.

La solution consiste à administrer un laxatif osmotique type LACTULOSE<sup>o</sup> à la posologie de 2 à 6 sachets par jour; ou bien de la néostigmine- PROSTIGMINE<sup>o</sup> par voie sous cutanée à raison de 1 ampoule une à trois fois par 24 heures.

Enfin, si la constipation est installée, on peut stimuler le réflexe exonérateur par du MICROLAX<sup>o</sup> ou du NORMACOL<sup>o</sup> lavement.

Les nausées et vomissements secondaires à l'emploi de ces drogues s'observent dans moins de 35 % des cas.

Les traitements les plus efficaces sont:

en première intention, PRIMPERAN<sup>o</sup> ou MOTILIUM<sup>o</sup>.

Les nausées et vomissements prolongés, répétés et rebelles relèvent d'autres causes organiques ou sont sous tendus par des facteurs psychologiques comme la peur de souffrir, de rentrer au domicile, angoisses diverses...

Ils sont alors bien soulagés par la prescription d'anxiolytiques tels que: - LEXOMIL<sup>o</sup>

- TRANXENE<sup>o</sup>

- TEMESTA<sup>o</sup>.

Les neuroleptiques ont également un intérêt.

- HALDOL<sup>o</sup> 5 à 20 gouttes 3 fois par jour.

- LARGACTIL<sup>o</sup> à la même posologie.

### 2.4.1.3. Autres utilisations de la morphine.

Les états de cachexie s'accompagnent très souvent de douleurs:

- \_ douleurs aux points de compression
- \_ douleurs des escarres
- \_ algies chondrocostales
- \_ douleurs lombaires
- \_ douleurs lors des mobilisations.

Les atteintes neurologiques, par la spasticité pyramidale qui en découle, sont souvent très douloureuses.

Les morphiniques associés aux myorelaxants sont efficaces.

Par leur action antitussive, bradypnéïque, anxiolytique, les opiacés trouvent aussi une indication dans les dyspnées (sarcome de Kaposi échappant au traitement, pneumocystose) et les toux chroniques (dilatation des bronches, mycobactérioses, sarcome de Kaposi).

Leur utilisation précoce est recommandée en association à des médicaments à visée curative.

Les morphiniques trouvent aussi une indication dans les diarrhées (cryptosporidiose), permettant de diminuer la fréquence des selles.

#### 2.4.2. Autres médicaments.

La place des corticostéroïdes est encore discutée. Ils trouvent une indication majeure dans les mycobactérioses atypiques échappant au traitement antibiotique, permettant parfois de diminuer la fièvre et les sueurs.

Dans les états de cachexie, lorsqu'ils ne sont pas trop avancés, les corticostéroïdes peuvent entraîner une reprise de l'appétit avec, parfois, prise de poids et gain d'autonomie.

La réticence des infectiologues est grande à utiliser les corticoïdes en raison de l'action immunosuppressive.

La cachexie conduit aux escarres dès que le malade est devenu grabataire, d'où l'importance capitale de la prévention, par l'utilisation précoce de matelas anti-escarres, par des changements de posture réguliers, par mise au fauteuil de ceux qui le peuvent encore. Il faut masser les points de contact comme les talons ou les coudes avec du sérum glucosé hypertonique qui assure une bonne protection de la peau.

A la période de fin de vie, l'utilisation des opiacés et des benzodiazépines par voie intrarectale et surtout sous cutanée permet d'atténuer les symptômes sans supprimer la vigilance.

A l'inverse, l'association DOLOSAL° LARGACTIL° PHENERGAN° dite aussi "cocktail lytique" n'est pas pour le Pr J DORMONT un traitement adapté aux symptômes de la phase terminale. Elle majore l'anxiété.

Thérapeutique des principaux symptômes en soins palliatifs

Symptômes	Gestes-attitudes	Médicaments
<p><b>1. Respiratoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Dyspnée-oppression</li> <li>◦ Suffocation</li>   <li>◦ Encombrement</li> <li>◦ Hypersécrétion-stase</li> <li>◦ Toux</li>   <li>◦ SK pulmonaire</li> </ul>	<p>Présence permanente</p> <p>Aspiration pharyngée ? Kinésithérapie</p>	<p>Morphine 5-10 mg/4 h</p> <p>Morphine</p> <p>Midazolam (Hypnovel®) 5-10 mg SC à la demande</p> <p>5 mg SC/4 h</p> <p>Diazepam (Valium®) 5-10 mg IV lent</p> <p>Scopolamine 0,125 mg-0,250 mg/4 à 6 h</p> <p>Morphine 10-20 mg/24 h</p> <p>Codéine</p> <p>Méthylprednisolone (Solumédrol®) IV 80 mg/24 h</p> <p>Furosémide (Lasilix®) IV 40 mg/24 h</p>
<p><b>2. Digestifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée</li>   <li>• Vomissements</li> </ul>	<p>Alimentation parentérale</p> <p>Alimentation parentérale</p>	<p>Scopolamine</p> <p>Morphine</p> <p>Chlorpromazine (Largactil®)</p> <p>Halopéridol (Haldol®)</p>

Symptômes	Gestes-attitudes	Médicaments
<b>3. Douleurs : selon intensité</b>  Faible  Modérée  Importante		Analgésiques périphériques : salicylés, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens  Analgésiques centraux non narcotiques : dextropropoxyphène (Antalvic®) + AINS  Analgésiques centraux narcotiques : morphine
<b>4. Neuro-psychiques</b>  • Anxiété  • Agitation	Présence-verbalisation  Présence permanente	Diazépam (Valium®) 2-10 mg Halopéridol (Haldol®) 5-10 mg per os ou SC  Halopéridol (Haldol®) 10 mg per os Sultopride (Barnetil®) 200 mg x 4/24 h IV + Midazolam (Hypnovel®)

Principaux médicaments utilisés en soins palliatifs

	Voies d'administration	Doses conseillées	Effets secondaires	Interactions
Morphine*	Orale (Moscontin®) SC-IV (chlorhydrate de morphine)	30 à 200 mg / 24 h 20 à 100 mg / 24 h	Nausées-vomissements Constipation, somnolence, myoclonies Détréresse respiratoire	IMAO Péthidine
Scopolamine**	SC Transdermique : Scopoderm®	0,125-0,250 mg/4 à 6 h 1 à 2 patches/72 h	Agitation Paralysie de l'accommodation Autres effets atropiniques	
Midazolam** (Hypnovel®)	SC	5 mg/4 h	Somnolence Dépression respiratoire Hypotonie musculaire Réaction paradoxale	
Diazépam (Valium®)	Orale, sublinguale, rectale, IM, IV	5 à 30 mg/24 h	Somnolence Dépression respiratoire Hypotonie musculaire Réaction paradoxale	

\* Selon la pharmacopée : dose maximale unitaire : per os 30 mg, SC-IV 20 mg ; dose maximale/24 h : per os 180 mg, SC-IV 80 mg.

\*\* Morphine, scopolamine, midazolam peuvent être mélangés dans la même seringue.

### 3. EXEMPLE DE PRISE EN CHARGE D'UN MALADE EN PHASE PRE-TERMINALE.

(par Isabelle DECKER, IDE à VLS à domicile)

V.L.S. A DOMICILE est un service de soins et de maintien à domicile créé en 1990 par l'association VLS (Vaincre Le Sida). L'objectif du service est de développer et d'assurer une prise en charge aussi globale que possible des malades VIH, en apportant une réponse diversifiée et adaptée à leurs besoins afin de les aider à rester chez eux.

Le financement se fait avec une participation des usagers en fonction de leurs ressources.

Exposons un cas concret:

Monsieur R., hospitalisé depuis trois mois, désire rentrer chez lui bien qu'il vive seul. Mr R., en phase pré-terminale, ne peut ni se déplacer, ni s'alimenter seul et est incontinent. Il a des perfusions par cathéter central de FOSCARNET (2 fois par jour) et de nutrition parentérale en continu sur 12 heures par jour.

Toute une organisation et coordination rigoureuses sont mises en place entre l'équipe pluridisciplinaire de l'association et les intervenants extérieurs pour assurer et apporter une réponse individualisée. Un des moyens de suivi pour la continuité

des soins est le dossier de soins.

- Une infirmière passe tous les jours, matin et soir pour les soins techniques infirmiers, le nursing, l'aérosol, la préparation des médicaments en pilulier selon les prescriptions journalières.

- Une aide-soignante intervient tous les matins pour le nursing et les préventions des escarres.

- Des garde-malades sont présentes 24 h/24. Elles sont informées par les infirmières et participent au nursing, aux préventions d'escarres, prise de médicaments et pour les changements des flacons de perfusion durant la journée.

Elles informent l'infirmière dès qu'un problème survient.

Elles assurent également l'aide à la vie quotidienne (ménage, courses, linge, préparation et aide aux repas).

L'ensemble du personnel formé à la relation d'aide participe à l'accompagnement du malade vers la mort tant au niveau du confort physique que psychologique.

Les soignants restent en liaison avec le médecin traitant qui passe une fois par semaine ainsi qu'avec tous les autres intervenants extérieurs.

La prise en charge à domicile d'un patient aussi "lourd" n'est possible que dans un nombre de cas limité, la capacité du service étant elle aussi limitée.

Toutefois, cet exemple de prise en charge globale répond à un réel besoin en permettant aux malades sans entourage direct de pouvoir vivre leurs derniers instants à leur domicile.

#### 4. NUTRITION ET VIH.

Il existe une inter-relation étroite entre état nutritionnel et état immunitaire.

Dans le cas du sida, la dénutrition est l'une des plus fréquentes complications de la maladie: elle est caractérisée par la diminution de la masse maigre (masse cellulaire active), dont une partie est remplacée par de l'eau extracellulaire.

Les personnes concernées par l'infection par le VIH se posent de nombreuses questions sur l'alimentation, car l'amaigrissement est une crainte fréquente.

Quels régimes suivre en cas de maladie, fièvre, diarrhée?

Quelles sont les suppléments vitaminiques et en oligo éléments?

Les problèmes nutritionnels peuvent apparaître tôt dans l'évolution de la maladie.

Plusieurs causes peuvent être évoquées:

- l'hypermétabolisme: le corps consomme davantage d'énergie en cas d'infection

- la malabsorption: le corps absorbe moins bien les

nutriments qui sont ingérés

- les facteurs psychologiques: le stress et l'angoisse peuvent être à l'origine d'une perte d'appétit: anorexie...

- les douleurs buccopharyngées et oesophagiennes

- l'atteinte du SNC

Quelles que soient les causes de la dénutrition, il convient d'apporter une attention particulière à son alimentation avant même que des signes éventuels de la maladie n'apparaissent.

Il peut aussi s'agir de créer de nouvelles habitudes alimentaires, de prendre le temps de bien manger trois fois par jour ou plus, d'apprendre quelques rudiments pour savoir manger les jours où on n'a pas le temps ou l'énergie de passer des heures à faire les courses et la cuisine.

Il apparaît donc utile qu'une personne compétente en nutrition (diététicien, pharmacien, médecin) soit présente dans les équipes pluridisciplinaires, comme celle citée auparavant, pour prendre en charge les problèmes nutritionnels soulevés par cette pathologie.



#### 4.1. L'ALIMENTATION AU QUOTIDIEN.

##### **4.1.1. Une organisation simple.**

Rappelons quelques règles simples concernant l'alimentation:

- Rythmer l'alimentation sur trois repas par jour, plus un ou deux en-cas.

- Varier les repas.

- En cas de manque de temps, fatigue ou lassitude, penser à avoir en permanence quelques réserves:

.lait et crème longue conservation

.beurre, huile

.oeufs, pâtes, farine

.sucre, biscottes, miel, confiture

.purée en flocons

.café, conserves

.surgelés, à condition de posséder un congélateur;

de même, prévoir une ou deux portions supplémentaires quand on prépare un plat, pour les congeler.

##### **4.1.2. Hygiène et sécurité.**

- réduire au minimum le temps de transport et utiliser éventuellement un sac isotherme.

-faire attention à l'achat de produits artisanaux. En effet, malgré leur goût appréciable et leur aspect naturel, ils sont beaucoup moins contrôlés.

- ranger les surgelés au congélateur, dès l'arrivée à la maison. Sans congélateur, les surgelés ne se conservent que 48 heures dans le compartiment à glace du frigo.

Les produits d'origine animale sont à ranger dans le haut du réfrigérateur qui est plus froid.

- respecter les conseils de conservation et de préparation qui figurent sur l'emballage.

Ne pas garder plus de 48 heures au frigo les plats cuisinés ou les conserves ouvertes.

Préférer la viande hachée surgelée. Un steak haché chez le boucher doit être mangé rapidement: ne pas le garder au delà de deux heures au réfrigérateur.

Ne pas garder plus de 24 heures les préparations fraîches à base de lait ou d'oeufs (mayonnaises, crèmes, sauces, desserts lactés).

Choisir un mode de décongélation lente au réfrigérateur ou rapide au micro-ondes, ou à la poêle.

**-NE JAMAIS DECONGELER UN PLAT A TEMPERATURE AMBIANTE.**

Ne jamais recongeler un aliment resté à l'air ambiant, car il pourrait être contaminé par des bactéries.

#### 4.2. LES COMPLEMENTS MINERAUX ET VITAMINIQUES.

Si l'alimentation est suffisamment variée et équilibrée, l'organisme puise dans les aliments consommés les vitamines et les minéraux dont il a besoin.

Dans certains cas (vomissements, troubles digestifs répétés), lorsqu'une déficience en vitamines ou en oligoéléments a été mise en évidence après examen médical (signes cliniques, dosage sanguin), le médecin peut être amené à prescrire un complément spécifique.

Il ne faut cependant pas systématiquement se prémunir contre ces carences en prenant des suppléments vitaminiques ou d'oligoéléments, car l'intestin malade absorbe mal ces suppléments, ou bien certains oligoéléments et vitamines apportés en excès à l'organisme limitent l'absorption des autres. Il serait logique de ne corriger qu'une carence démontrée à l'occasion d'une analyse de sang.

Nous allons citer des exemples illustrant ces propos.

Le zinc présent dans les huiles, les viandes, les produits de la mer a un effet positif sur les leucocytes CD4, probablement par le biais de l'hormone du thymus: la thymuline, inactive sans celui-ci.

La chute du taux de zinc, constante au cours du sida, est parallèle au stade de la maladie.

La carence en zinc se manifeste par:

- un retard de cicatrisation
- des rashes
- des ulcères chroniques
- des troubles du goût, en particulier un dégoût pour la viande
- des aphtes
- une chute de cheveux
- des troubles de la sudation
- une fréquence accrue des candidoses digestives
- des infections herpétiques notamment ano-rectales.

La supplémentation en zinc s'avère nécessaire.

Néanmoins un excès de zinc provoque des troubles nerveux, digestifs et ralentit le métabolisme du fer et du nickel, ce qui peut déclencher une possible dépression -supplémentaire- de l'immunité cellulaire.

Le fer: une carence est parfois retrouvée au cours du sida. Elle provoque une anémie (un apport de fer ne corrige cependant pas une anémie induite par la prise d'AZT), une baisse du nombre de lymphocytes.

Des doses trop élevées de fer peuvent stimuler la croissance de certains germes.

Les sources alimentaires sont les viandes, le foie, les lentilles, les légumes.

Le sélénium participe à plus d'une centaine de réactions enzymatiques.

C'est surtout un anti-oxydant qui piège les radicaux libres.

A faible dose, il stimule le système immunitaire.

Avec la vitamine E, il agit pour protéger la longévité cellulaire, sa capacité à se diviser et à ralentir son vieillissement.

La carence en sélénium est prouvée au cours du sida.

Mais attention, le sélénium est un métal hautement toxique à fortes doses.

Les aliments contenant du sélénium sont les coquillages, les poissons, les céréales, les viandes.

La vitamine A a un taux abaissé chez un malade sur trois.

Son déficit facilite le développement de quantités d'infections (respiratoires, gastro-intestinales, candidoses).

La vitamine A aurait un effet protecteur contre certains cancers.

Son excès provoquerait une baisse de la sécrétion d'interféron, une baisse de la stimulation des lymphocytes et une baisse de leur efficacité et réduirait le nombre de cellules sécrétrices du mucus protecteur de l'épithélium intestinal.

La vitamine C améliore la mobilité de certains globules blancs, améliorant alors le pouvoir destructeur des bactéries par les polynucléaires, mais cet effet disparaît au delà de la dose de 1 gr par jour, pouvant même aller jusqu'à favoriser le développement de certains germes.

Les vitamines du groupe B : leur carence peut provoquer une atrophie des tissus lymphoïdes et une baisse du taux des

lymphocytes.

Citons quelques exemples de suppléments vitaminiques et minéraux:

ALVITYL<sup>o</sup>

FORVITAL<sup>o</sup>

SUPRADYNE<sup>o</sup>

VIVAMYNE<sup>o</sup>

PLENYL<sup>o</sup>

#### 4.3. PREVENTION DES INFECTIONS.

##### 4.3.1. Prévention de la toxoplasmose.

Son intérêt est justifié par la gravité de cette infection. Chez les sujets séronégatifs pour *Toxoplasma gondii*, la prophylaxie repose sur des recommandations visant à éviter l'acquisition du parasite.

Il est donc recommandé d'éviter l'ingestion de viande insuffisamment cuite: la consommer de préférence fumée ou marinée.

Il est conseillé de surgeler la viande, de ne pas toucher les muqueuses buccales et oculaires pendant que l'on manipule de la viande crue, de se laver soigneusement les mains après l'avoir manipulée, de laver les surfaces de la cuisine qui ont été en contact avec la viande.

Il est également préférable de laver les fruits et légumes avant

consommation, d'éviter l'accès de mouches et autres insectes aux fruits et légumes.

Il est enfin recommandé d'éviter le contact avec des objets potentiellement contaminés par les fécès des chats.

La prudence s'impose avec la litière qu'il est conseillé de désinfecter pendant 5 minutes à l'eau bouillante, avec les outils de jardin. D'une façon générale, pour ces tâches-là, porter des gants semble préférable.

#### **4.3.2. Préventions des autres infections liées à l'alimentation.**

Les toxi-infections alimentaires (salmonelloses, shigelloses, listérioses, infections à staphylocoques ou à campylobacters) sont généralement dues au non respect des règles concernant la conservation, la préparation, la cuisson et la distribution des aliments cuisinés.

##### **4.3.2.1. Campylobacter.**

Cette bactérie est souvent signalée dans les viandes provenant d'élevages intensifs de volailles.

On la retrouve dans beaucoup d'autres aliments comme le lait cru.

Elle provoque des diarrhées importantes et douloureuses.

Le campylobacter est détruit par la chaleur à 70°C.

#### 4.3.2.2. La listériose.

La contamination est due le plus souvent à l'ingestion de lait cru, de produits laitiers et de légumes souillés.

#### 4.3.2.3. La salmonellose.

De nombreuses espèces existent. On les retrouve dans la viande de volaille, de porc, de cheval et, plus rarement, de boeuf.

Ces bactéries prolifèrent particulièrement dans la viande hachée. Une salmonellose se traduit par des diarrhées abondantes, des vomissements, et des douleurs abdominales.

Pour prévenir autant que possible ce type d'infection, il faut conserver les aliments au froid et cuire suffisamment les viandes.

Les salmonelles sont détruites dès 70°C.

#### 4.3.2.4. La shigellose.

Cette infection est due à des bactéries transmises essentiellement par des aliments souillés et se manifeste par des diarrhées de type dysentérique accompagnées de douleurs abdominales et de fièvre.

#### 4.3.2.5. La staphylococcose.

Ce sont les charcuteries qui sont l'ennemi numéro 1. Cette infection entraîne douleurs abdominales, diarrhées, vomissements. La conservation des aliments par le froid (+4°C) empêche la prolifération de cette bactérie.

#### 4.4. LES DIFFERENTS PROBLEMES.

Une perte d'appétit, une difficulté à mâcher ou à avaler les aliments, les nausées peuvent entraîner une diminution de la ration alimentaire.

Des diarrhées, des vomissements, sont à l'origine d'une accentuation des pertes.

Des atteintes au niveau de l'estomac ou des intestins, des modifications du métabolisme, la fièvre ont aussi des conséquences sur l'équilibre nutritionnel.

Certaines infections opportunistes, certains médicaments peuvent être à l'origine de ces troubles.

##### **4.4.1. Perte de poids.**

Il ne faut pas s'alarmer en cas de changement de un à deux kilos d'une pesée hebdomadaire à l'autre.

En revanche, une perte de poids supérieure à deux ou trois kilos ou une diminution légère mais régulière dans le temps

doivent être prises au sérieux.

Il est essentiel de maintenir ou retrouver l'appétit et de préserver le plaisir de manger:

- en fractionnant l'alimentation en plusieurs petits repas par jour,
- en préférant les produits riches de chaque groupe d'aliments,
- en évitant les produits allégés, les préparations légères et les sucrettes,

#### **4.4.2. Manque d'appétit.**

Les causes possibles sont:

- la fatigue;
- la déprime;
- les coupe-faim: cigarettes, café, thé, sucreries, drogues, boissons sucrées ou alcoolisées en grande quantité, médicaments,

Les solutions:

- consulter un médecin bien sûr;
- privilégier les aliments pour lesquels on a une préférence
- partager les repas chaque fois que possible avec des amis ou la famille
- prendre le temps de manger
- limiter alcool, café, cigarettes

- fractionner les trois repas principaux en plusieurs petites collations
- enrichir les préparations avec des produits riches en protéïnes et en calories: lait en poudre dans les entremets, les potages, les purées, les yaourts; fromage râpé dans les pâtes, le riz, les purées, les légumes cuits; jaune d'oeuf dans les potages, purées, entremets; lardons pour salades et pâtes.

#### **4.4.3. Les nausées.**

Penser à boire en toutes petites quantités, mais souvent, des boissons fraîches, plates ou gazeuses, sucrées ou non selon l'envie.

Eviter de s'allonger juste après avoir mangé.

Essayer de manger froid.

Préférer les aliments à odeur et à goût peu prononcés qui sont souvent moins repoussants.

Eviter les aliments trop gras ou trop épicés ainsi que les potages qui remplissent trop vite l'estomac.

Donner un antiémétique avant les repas.

#### **4.4.4. Les diarrhées.**

Elles sont fréquentes au cours de l'infection par le VIH. Il ne faut pas hésiter à consulter un médecin si elles persistent plus de trois jours.

#### 4.4.4.1. Les diarrhées aiguës.

Eviter une déshydratation en buvant abondamment, notamment entre les repas.

Saler les aliments pour combler les pertes en sodium.

Manger des aliments riches en potassium.

Consommer des potages, des bouillons de légumes riches en eau et en sels minéraux, ainsi que des jus de fruits et de légumes, sauf le pruneau!

Les aliments à éviter temporairement sont ceux qui sont irritants ou qui génèrent des ballonnements:

- fruits et légumes crus

- céréales complètes

- légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches)

riches en fibres et pouvant donc aggraver la diarrhée.

Les fruits et légumes cuits dont les fibres ramollies par la cuisson sont moins irritants et sont donc préférables.

Eviter le lait qui peut favoriser la persistance de certaines diarrhées.

On peut en revanche consommer du fromage, des yaourts, des petits suisses et du fromage blanc.

Les substances irritantes telles que l'alcool, le vin, la bière, le café et toutes les boissons contenant de la caféïne doivent également être évitées car elles stimulent le travail de l'intestin.

#### 4.4.4.2. Les diarrhées chroniques.

Une prise en charge médicale est indispensable.

Sur le plan nutritionnel, il est conseillé

- d'avoir une alimentation riche en protéïnes et en énergie, pour empêcher ou limiter la perte de poids.
- De manger beaucoup, mais en petite quantité à chaque fois.
- De se reposer après tout repas pour réduire l'activité intestinale.
- De boire beaucoup entre les repas plutôt qu'en mangeant (l'eau de VICHY est indiquée si la diarrhée est importante).
- D'éviter la suppression complète d'un groupe alimentaire.

#### **4.4.5. Difficultés à avaler, à mâcher.**

Les candidoses ou les ulcérations de la bouche, de la gorge ou de l'oesophage peuvent générer ces problèmes.

Eviter les aliments durs, secs ou irritants comme le pain ou les biscottes ou alors les tremper dans un liquide.

Préférer les produits de texture lisse et douce en bouche (aliments en purée, moulinés, mixés).

Ajouter de la viande mixée aux soupes ou aux sauces pour augmenter leur teneur en protéïnes.

Limiter les saveurs très prononcées (très salées, très sucrées ou très épicées).

Choisir des préparations froides comme les yaourts.

#### 4.4.6 En cas de fièvre.

Boire le plus souvent possible et le plus possible, même si le malade ne ressent pas la soif.

Consommer des boissons chaudes ou fraîches, salées ou sucrées, pétillantes ou non, sauf l'alcool.

Souvent la fièvre diminue l'envie de manger. Il faut donc :

- respecter ses envies
- manger peu à la fois, mais souvent
- se rafraîchir avec des desserts sucrés, des compotes, des yaourts, des petits pots.

#### 4.5. MEDICAMENTS ET REPERCUSSIONS NUTRITIONNELLES.

Les effets secondaires des médicaments peuvent avoir des répercussions sur l'alimentation et sur le transit intestinal. Il faut savoir qu'il existe une grande variabilité individuelle des effets secondaires d'un médicament.

Quand un traitement comporte plusieurs médicaments, il ne faut pas hésiter à demander à son pharmacien des informations sur les interactions que ceux-ci peuvent avoir entre eux, sur leurs éventuelles répercussions et sur les moyens pour les éviter quand cela est possible.

La liste qui suit présente les répercussions nutritionnelles d'un certain nombre de médicaments souvent prescrits aux personnes atteintes par le VIH.

#### 4.5.1. Antibiotiques.

L'administration d'antibiotiques peut entraîner des diarrhées.

Une intolérance légère peut être fréquente sous la forme de nausées et de vomissements avec les macrolides et les quinolones.

#### 4.5.2. Antituberculeux.

L'isoniazide RIMIFON<sup>o</sup> peut provoquer des nausées, vomissements, des douleurs d'estomac et une anorexie.

La rifampicine RIFADINE<sup>o</sup>, RIMACTAN<sup>o</sup> peut entraîner des troubles digestifs classiques.

On peut donc l'ingérer pendant les repas, en cas d'intolérance.

Le pyrazinamide PIRILENE<sup>o</sup> peut entraîner des nausées, des vomissements et une anorexie.

#### 4.5.3. AZT.

Il est conseillé de prendre l'AZT debout avec beaucoup de liquide, pour éviter que le médicament ne provoque des douleurs au niveau de l'oesophage.

#### 4.5.4. Chimiothérapie.

Les nausées et vomissements sont très fréquents.

La prévention se fait par des antinauséux.

On peut aussi constater diarrhées ou constipation.

#### 4.5.5. Clindamycine.

Des diarrhées graves peuvent survenir, même après l'arrêt du traitement.

La vigilance doit être accrue.

#### 4.5.6. Cotrimoxazole.

La prise du médicament se fait au cours du repas, pour limiter les manifestations digestives..

#### 4.5.7. DDI.

La prise doit se faire à jeûn une heure avant le repas, la présence d'aliments diminuant l'absorption du produit.

#### 4.5.8. Interféron.

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents.

#### 4.5.9. Fluconazole.

Il génère nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, flatulences.

#### 4.5.10. Foscarnet.

Il génère nausées, vomissements, diarrhées.

#### 4.5.11. Ganciclovir.

Il génère anorexie, vomissements, diarrhées.

#### 4.5.12. Pentamidine.

Elle génère anorexie, fatigue et goût métallique dans la bouche.

#### 4.5.13. Pyriméthamine.

Signalons des troubles digestifs, des glossites, ulcérations buccales, vomissements.

#### 4.5.14. Sulfadiazine.

Intolérances digestives

nausées

gastralgies.

#### 4.6. LES COMPLEMENTS DIETETIQUES.

Ils existent avec ou sans lactose  
(en cas de diarrhée, préférer des produits sans lactose).  
Certains sont hyperprotidiques, d'autres sont normoprotidiques.

Ces produits sont en vente en PHARMACIE.

A volume égal, les produits normoprotidiques apportent autant de protéïnes que le lait.

Les produits hyperprotidiques apportent deux à deux fois et demie plus de protéïnes que le lait.

SANS LACTOSE H PROTID	SANS LACTOSE	AVEC LACTOSE HYPERPROTIDIQUE	AVEC LACTOSE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALBURONE<sup>o</sup> ( Clintec sopharga )</li> <li>- NUTRIGIL HP<sup>o</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- COMPLEGIL<sup>o</sup> ( Jacquemaire )</li> <li>- NUTRIDRINK<sup>o</sup> ( Nutricia )</li> <li>- NUTRIDORAL<sup>o</sup> ( Sodiétal )</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RENUTRYL 500<sup>o</sup> ( Sopharga ) HP.</li> <li>- ORASTEL<sup>o</sup> ( Clintec Sopharga )</li> <li>- FORTINEL<sup>o</sup> ( Nutricia ) sans gluten.</li> <li>- NUTRIGIL HC<sup>o</sup> ( Jacquemaire )</li> <li>- SHAK 560<sup>o</sup> ( Sopharga ) .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOMEXIS<sup>o</sup> ( Clintec sopharga )</li> <li>- SHAK 150<sup>o</sup> ( Clintec sopharga )</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- FORTIPUDDING<sup>o</sup> ( Nutricia )</li> <li>- FORTIFRESH<sup>o</sup> ( Nutricia )</li> <li>- PROTICAL 220 vitaminé<sup>o</sup></li> </ul>			<p style="text-align: center;">L.IQUIDES</p> <p style="text-align: center;">CREMES</p>

A côté de ces produits, il existe des poudres de protéines pures qui s'incorporent dans les préparations (sauces, entremets, potages).

- PROTIL 1<sup>o</sup> (jacquemaire)

- ALBURONE POUDRE<sup>o</sup> (sopharga).

#### 4.7. CONCLUSION: QUELQUES EXEMPLES DE REPAS.

##### 4.7.1. En cas de constipation.

Petit déjeuner: - café ou thé

- lait demi écrémé ou yaourt

- pain

- beurre

Matinée: - un fruit cru très mûr

- plusieurs verres d'eau

Déjeuner: - carottes rapées ou betteraves ou asperge ou

salade blanche

- viande, poisson ou oeufs

- légumes

- fromages frais ou laitage

- fruit très mûr

- pain

Collation

- plusieurs verres d'eau ou tisane ou thé  
(avec ou sans lait)

Dîner

- potage de légumes  
- légumes selon tolérance, pommes de terre,  
ou pâtes  
- fromages frais ou yaourts  
- fruit  
- pain.

**4.7.2. En cas de diarrhée.**

Petit déjeuner

- café ou thé sans lait

Goûter

- biscottes ou pain grillé  
- gelée de coings, de pommes, ou de myrtilles

Déjeuner

- bouillon de légumes ou oeuf dur ou jambon  
cuit

Dîner

- viande maigre (veau, volaille) ou poisson  
( cuit sans matière grasse)  
- pâtes ou riz ou semoule ou carottes mixées  
- fromage à pâte cuite.  
- biscuits secs ou gelée de fruits ou compote  
mixée (pomme,coing, banane.)

- biscottes

Boisson

- eau plate

Il est possible d'introduire dans certains mets du CARIL<sup>o</sup>, ou du lait AL110<sup>o</sup> à la place du lait.

## 5. AIDE PSYCHOLOGIQUE.

Touchant au domaine du sexe, du sang et de la mort, le SIDA marquera profondément l'histoire de ce siècle.

L'absence de tout traitement réellement efficace, les modes de contamination et les groupes à risques initialement touchés font du sida une cible privilégiée facilitant la progression des fantasmes collectifs.

Après le cancer, cette nouvelle maladie bouc émissaire a provoqué des réactions de défense archaïques, des projets d'exclusion ou de marginalisation.

Dans le concret quotidien, il demeure une réalité incontournable pour tous ceux que des raisons familiales, professionnelles, ou de solidarité mettent en contact avec des personnes atteintes par le VIH: une existence douloureuse et difficile à assumer lorsque la maladie survient et évolue vers ses formes les plus graves.

Cette vie, marquée par une souffrance multiforme dans ses manifestations physiques, psychiques et sociales, risque en outre de devoir être portée dans la solitude.

Selon Bernard MARAY -rapporteur du groupe centre Sèvres, département d'éthique biomédicale, PARIS-, dans le projet d'accompagnement aux personnes parvenues à la phase terminale de la maladie sida, deux séries de causes rendent le problème spécifique.

- D'une part, le sida est un dossier particulièrement douloureux: l'âge des malades, les formes multiples des atteintes physiques et psychiques, la dislocation des familles contaminées, l'irréversibilité de l'évolution, les pratiques d'exclusion sociale lui donnent la figure du malheur.

- D'autre part, le sida est un dossier tumultueux: les médias, les prises de position des autorités de tous bords, les débats politiques nationaux et internationaux ont un retentissement imprévisible et difficile à évaluer sur le vécu quotidien des personnes atteintes.

Enfin, dans l'état actuel des connaissances biomédicales, le sida garde un arrière-fond non maîtrisable qui génère des peurs, des suspicions, des susceptibilités.

Ainsi, le sida soulève foule d'interrogations psychologiques.

En effet, cette maladie infectieuse mortelle apparaît brutalement et bouleverse les rapports que l'on avait pu croire réglés depuis la disparition des grands fléaux épidémiques entre l'homme, la mort et la souffrance. Les malades fréquemment jeunes sont amenés à une confrontation avec la mort à laquelle leur âge ne les prédestine pas.

## 5.1. MAINTENIR UN ESPACE DE PAROLES.

L'aide psychologique aux personnes confrontées au sida s'élabore progressivement.

Lors des consultations, les psychologues confirment que l'angoisse est présente chez les malades, mais qu'il y a des temps différents.

Une phrase d'un malade résume à elle seule les deux temps de l'affection: "Le temps de la sérologie, c'est le temps où il faut réapprendre à vivre, le temps de la maladie, c'est le temps où il faut apprendre à mourir."

Ainsi, des malades peuvent se replier sur eux-mêmes et se posent d'incessantes questions auxquelles personne ne peut répondre de façon satisfaisante. Ils ne vivent plus que suspendus au discours médical ou médiatique.

Il peut y avoir également quelques tentatives de suicide.

Elles ne sont pas forcément directes, mais le passage à la mort peut aussi se manifester par un renoncement à se battre.

L'approche de la mort est complexe à gérer pour un psychologue.

La mort est une expérience unique et si profonde, qu'il est important de maintenir un espace de paroles pour que la personne puisse tenter de mettre des mots sur l'indicible, afin qu'elle ne soit pas seule et enfermée dans son angoisse, car justement, la particularité de l'état critique précédant la mort est, entre autres, qu'il conduit en général celui qui le vit à se replier sur lui-même dans un narcissisme qui se voudrait réparateur.

Sentant ses forces lui manquer, sa vie s'échapper de lui, le malade a tendance à ne plus s'occuper que de lui-même, à ne s'intéresser qu'à lui. Ou bien, on peut voir apparaître certains comportements inattendus: tel s'engagera dans une relation amoureuse incroyable, tel se lancera dans le grand voyage de sa vie.

### **Que penser des groupes de soutien et de réflexion psychologique?**

Les groupes permettent aux personnes de dire ce qui ne peut être dit ailleurs, ni aux soignants, ni à la famille, ni aux proches.

Dans la sécurité du secret du groupe, des choses essentielles peuvent être abordées avec le temps, écoutées, partagées.

La culpabilité et le sentiment douloureux peuvent être entendus autrement, remis à leur juste place, les sujets font mieux la part des choses entre fantasme et réalité.

L'angoisse de mort et la culpabilité envahissent le sujet, ne lui laissant que le sentiment d'un rejet identificatoire, d'une mort sociale plus inquiétante dans l'immédiat que l'autre.

Les entretiens individuels, les groupes de rencontre et de parole permettent aux individus touchés par l'épidémie de réinvestir autrement des liens sociaux qu'ils considéraient comme détruits.

Comme nous l'avons vu, les malades atteints par le sida sont particuliers en ce sens que, à la crise existentielle dans

laquelle les plonge une maladie grave, vient s'ajouter le fait d'être atteints par cette maladie-là, source encore aujourd'hui de rejet.

C'est dans ce contexte d'isolement et de désocialisation qu'interviennent les volontaires du groupe.

L'une de leurs tâches essentielles dès lors, est de réunir peu à peu les conditions psychologiques, sociales et relationnelles qui vont permettre qu'un processus puisse se dégager, rendant possible, à terme, que la personne se retrouve comme sujet de son histoire et de ce qui lui arrive (et non plus seulement objet de la médecine ou de la mort).

Un accompagnement précoce s'avérera donc très utile.

En effet, l'annonce de la séropositivité constitue un tournant décisif dans la vie qui se trouve marquée, dès lors, d'un "avant" et d'un "après".

Un effet de sidération peut s'en suivre: impression d'être pris dans un engrenage, une fatalité, se sentir pris en otage par la maladie.

Cela exprime le sentiment d'un affrontement obligé en solitaire, à un mal anonyme plus fort que soi.

Logiquement, cela va inclure des épisodes de détresse et de dépression et peut conduire jusqu'à l'effondrement du dynamisme psychique intérieur.

Une double difficulté apparaîtra alors: difficulté à vivre et difficulté à dire liées l'une à l'autre.

Souvent, les relations sociales sont remises en cause. Elles ne seront possibles que par la capacité en soi et chez les autres

d'assumer la différence hors de toute condamnation.

Accompagner ces malades, c'est restaurer la qualité de l'environnement affectif et permettre un nouvel investissement dans la vie.

## 5.2. AFFRONTER L'ÉPREUVE DU TEMPS.

La vie du malade est marquée d'une insécurité latente, source d'angoisse; d'où une attention aiguë portée au moindre signe.

Avec le temps, la maladie semble induire une fragilisation affective, parfois une instabilité émotionnelle qui font de tout événement anodin pour telle personne, un facteur de déstabilisation aux conséquences psychologiques imprévisibles.

Ce temps désarticulé est aussi une épreuve pour l'accompagnant, car il peut mettre à jour la non-pertinence des paroles ou attitudes conventionnelles perçues comme mensongères, chargées d'un mépris ou d'un rejet qui n'osent pas s'avouer.

Le sérieux de la présence, de la fidélité, de la solidarité est donc soumis à la vérification du temps: il doit se concrétiser dans des gestes simples comme aider à la prise régulière des médicaments, à la bonne lecture d'une ordonnance à la chaleur de l'environnement. L'accompagnant est un relais: il redit, il explique, il est un lien avec le monde extérieur.

Peut-être plus que d'autres, l'accompagnement des sidéens nécessite un travail sur soi, l'élucidation de ses propres

sentiments et motivations pour endurer le temps.

Si l'accompagnant est, sur le plan émotionnel, insensible, il se tient trop à distance pour pouvoir être présent; s'il est trop vulnérable, il s'enlise avec celui qu'il accompagne. C'est pour ces raisons que les associations choisissent la pratique de l'accompagnement en binôme.

### 5.3. LA NOTION DE SOUFFRANCE GLOBALE.

Elle a été définie par Cecily SAUNDERS.

En fin de vie, en plus de sa douleur physique, le malade se trouve dans un marasme profond défini comme la souffrance globale.

A la souffrance corporelle, viennent s'ajouter d'autres douleurs psychologique, sociale, spirituelle, ce qui engendre un état d'inconfort très complexe fait d'inquiétude, d'anxiété où se retrouvent les proches.

Les besoins affectifs et relationnels des patients en fin de vie restent très forts.

Le patient, gravement malade, n'a plus avec le monde qui l'entoure les mêmes relations qu'avant sa maladie.

En apparence il peut se détacher mais il peut aussi avoir un élan pulsionnel vers des choses qui, pour l'entourage, semblent insignifiantes, mais qui, pour le patient, sont capitales.

Les psychanalystes parlent à ce sujet de focalisation des investissements.

Dans la maladie débutante, les relations avec les tiers ont beaucoup d'importance. Puis, avec l'aggravation, seuls certains niveaux de relations avec certaines personnes privilégiées deviennent l'essentiel.

Quand tout va bien, boire une gorgée d'eau fraîche présentée par quelqu'un que l'on aime, cela n'a pas la même importance ni le même sens que le même geste à l'approche de la mort.

Dans le livre PARTIR, Isabelle MARIN confie à Emmanuel HIRSCH l'importance de la relation patient-médecin dans les derniers moments où la souffrance est annonciatrice d'une phase ultime. Pour elle, une véritable panique peut être éprouvée par les malades à cause de l'incompréhension qu'ils ressentent. En effet, ils peuvent perdre tout repère, toute référence, se sentir dans un état de vide absolu.

Pour Isabelle MARIN, un corps malade est un corps en désordre, ce qui est insupportable pour le patient. Envisager un travail élaboré à partir d'un contact à la fois corporel et verbal est souhaitable.

L'examen clinique peut avoir cette fonction de reconstituer un corps intégralement en lui restituant sa dimension d'autonomie.

#### **Comment conçoit-elle la notion de dignité humaine?**

Pour certains, la dignité est liée à une vision, une perception, un regard. On ne peut pas toujours tout comprendre. Il faut donc respecter l'imperceptible, ce qui anime une vie

intérieure tellement essentielle pour ceux que la vie abandonne progressivement.

### **Quelle est sa position sur l'euthanasie?**

Pour elle, la pose de cocktails lytiques est un acte technique destiné à permettre aux soignants d'accepter leur état d'impuissance et de peur face à un malade condamné. Ces cocktails lytiques ne font que renvoyer le soigné à une totale solitude. Les demandes d'euthanasie de la part des patients peuvent être l'expression d'un dernier cri que le soigné nous adresse: "est-ce que ma vie a encore valeur à tes yeux?"

### 5.4. SOUFFRANCE PSYCHIQUE DU MOURANT?

Pour celui qui va mourir, c'est la dernière crise, la plus profonde sans doute, peut-être la plus angoissante car elle suppose un saut dans l'inconnu.

Même si on l'accompagne, elle se vit dans la solitude car l'expérience du mourir demeure impartageable.

La proximité de la mort provoque une sorte de clivage du MOI. Le MOI de celui qui va mourir "sait" et en même temps "n'y croit pas".

Mourir existe, mais la mort n'existe pas!

Il n'est pas rare d'entendre un malade à quelques jours de la mort en parler avec une simplicité et une lucidité qui ne laissent aucun doute sur la conscience qu'il en a. Puis, dans

la même journée, parfois dans la même conversation, il se met à échafauder des projets à long terme, comme s'il était éternel. Il est donc raisonnable de penser que ces grands malades puisent dans leur croyance inconsciente en l'immortalité le sentiment d'une continuité et probablement le courage de vivre leurs derniers instants.

#### 5.4.1. Se percevoir autrement.

Parmi les pertes les plus douloureuses, celles qui touchent à l'autonomie de la personne, à la maîtrise de son corps, à son image sont souvent vécues comme une atteinte à la dignité. Cette altération de l'image de soi offerte au regard d'autrui est responsable, plus souvent qu'on ne le pense, de l'isolement dans lequel le malade se réfugie et de son refus de communiquer.

C'est dans la confirmation affective par un autre être humain que l'être peut trouver un chemin vers son propre soi, se sentir à nouveau unifié, se sentir être et cesser de se regarder comme une chose un peu sale, un déchet dont il aurait hâte de débarrasser ses proches.

Nombreuses sont les personnes qui arrivent aux portes de la mort sans jamais avoir été confirmées dans ce qu'elles ont de bon, dans la valeur fondamentale de leur être.

L'angoisse qu'elles manifestent recouvre presque toujours les questions: "suis je aimé?", "ai je une valeur, une utilité?".

La culpabilité, l'insécurité affective et existentielle, l'auto-dépréciation se mêlent dans ce sentiment de désespoir

qui envahit trop souvent l'être qui va mourir.

Parmi les phases de désespoir, de grande vulnérabilité, l'angoisse semble être un passage obligé de la crise.

Dans l'angoisse de la mort, on comprend l'importance d'être porté le temps d'une traversée difficile: "je te prête ma force en attendant que tu retrouves la tienne."

#### 5.4.2. Retentissement psychologique de l'infection par le VIH.

En France, Didier SEUX fut le premier psychiatre à prendre en compte les retentissements psychologiques et les besoins induits par l'infection par le VIH.

##### 5.4.2.1. Réactions d'angoisse.

- Angoisse de mort.

Elle est envahissante car le temps réel de survie n'a que peu d'importance dès l'instant où ce temps est compté ou perçu comme tel. C'est le syndrome de "l'épée de Damoclès".

- Angoisse de solitude.

Souvent, la maladie fait fuir amis et famille de par les réactions douloureuses et impulsives de peur et de rejet.

- Angoisse de dégradation corporelle.

Les symptômes d'amaigrissement, de perte progressive de l'autonomie physique ou psychique sont immédiatement présents pour le malade.

- Perte de l'estime de soi.

Lorsque certains patients informent leur entourage, ce sont préférentiellement des amis proches, une soeur ou un frère et plus rarement le père ou la mère.

Selon Didier SEUX, l'angoisse qui s'exprime est d'une rare intensité, alimentée par la certitude d'une mort imminente et par le souci d'avoir à prévenir les proches, dont la famille.

L'idée de suicide est souvent présente, même si celle ci est exprimée difficilement.

Sa verbalisation s'accompagne souvent d'un état d'anéantissement où consternation et stupéfaction confrontent le sujet à son impuissance devant la maladie.

Il faut donc bien retenir ce qui fait la spécificité d'un patient atteint d'une infection due au VIH.

- Une anxiété qui dure quelques semaines.

- Des troubles dépressifs: auto-dévalorisation

perte de l'estime de soi

désespoir

sentiment de culpabilité lié

à l'orientation sexuelle ou au passé toxicomaniaque.

Les conséquences sont: le risque de comportement suicidaire

le risque de retrait social et

professionnel

les difficultés relationnelles avec

l'entourage affectif, d'où isolement.

#### 5.5. LES DISPOSITIFS DE SOUTIEN.

Le soutien aux personnes atteintes par le sida se situe autour de quatre objectifs principaux:

- faciliter la traversée de l'angoisse, des réactions dépressives, obsessionnelles et des impasses relationnelles avec les proches

- atténuer les conséquences socio-professionnelles, en facilitant les relations de travail et l'accomplissement des tâches en prenant en compte l'effet psychologique du maintien dans un emploi et le fait que ressources et protection sociale en découlent

- améliorer la protection sociale lors des périodes d'hospitalisation de personnes trop faibles pour travailler ou dont la situation antérieure (jeunesse, chômage) n'a pas ouvert de droits à une couverture sociale.

##### **5.5.1. L'accueil de crise.**

AIDES met en place l'accueil de crise pour des individus ou des couples avec un thérapeute professionnel.

### **5.5.2. Groupes de soutien.**

L'association AIDES propose des groupes de soutien aux personnes séropositives ou atteintes de sida. Quelques groupes réunissent personnes séropositives et malades et y voient l'avantage de moins fantasmer sur la maladie. D'autres maintiennent la distinction pour qu'une hiérarchie des valeurs, symptômes ou angoisses n'inhibe pas l'expression.

Les réunions obéissent à quelques règles d'horaires, de durée de participation, de nombre de participants, de confidentialité. Les participants s'apprennent les uns aux autres comment ils font face à des situations semblables. Ces groupes renforcent l'estime de soi et la responsabilisation des participants.

### **5.5.3. Soutien psychologique assuré par les volontaires.**

Après une formation générale sur la maladie et l'écoute active, ces volontaires visitent au domicile ou à l'hôpital, assurent une écoute active des états émotionnels que traversent les malades.

Cette relation d'accompagnement permet aussi d'alléger des tâches pratiques: la communication avec les services sociaux ou avec l'environnement familial du malade.

#### 5.5.4. Le "counselling".

Il s'agit d'un soutien psychologique non directif. Du diagnostic de séropositivité à tout épisode évolutif ou terminal, le patient est travaillé par l'angoisse de son propre deuil. L'expression en est assurée dans la relation médecin-malade, dans la relation avec l'entourage proche. Le mourir est devenu un processus exclusivement médicalisé. Un malade ressent le besoin de planifier sa fin, d'inscrire ses volontés ou les réactions d'autrui après sa mort sous son contrôle, ou de contrôler sa mort à travers la pensée du suicide. Une des choses que le patient veut exprimer est ce que Elisabeth KÜBLER-ROSS nomme "unfinished business", une émotion au retentissement interminable. Il s'agira par exemple de l'aveu d'homosexualité ou de bisexualité. Moins la personnalité a été bien intégrée, moins la maîtrise du mourir est accessible. Entrer dans un état de dépression et de léthargie devient alors préférable.

Il n'est pas inutile de rappeler au malade que communiquer n'est pas forcément avouer, que sa famille a déjà profité à son insu des bénéfices secondaires de son choix d'identité. Sa disponibilité de célibataire, l'absence de concurrence féminine pour sa mère ont été parfaitement acceptées.

S'il interroge son passé, il retrouvera des moments d'intense communication sans parole.

L'intérêt du psychologue est peut-être d'être là pour que

la personne puisse mettre des mots sur l'indicible: le dialogue que les deux peuvent avoir est un dialogue de vérité sans faux espoir. Le psychologue doit aussi pouvoir écarter le sentiment de culpabilité que peut éprouver son malade. Souvent les malades éprouvent des difficultés très importantes à mettre en mots les émotions qu'ils ressentent. La consultation doit toujours être maintenue pour éviter le repli de la personne.

Quel que soit l'état du malade, il est très important pour lui qu'il se sente respecté et digne.

Le fait de dialoguer avec lui, de porter attention à ce qu'il ressent le restaure un peu dans l'image qu'il a de lui-même.

Jusqu'à la mort, de tels patients doivent être considérés comme "vivants".

Trop souvent, le comportement de l'entourage médical ou amical anticipe sur la mort et diminue la vie relationnelle du patient au profit du prolongement chimique du mourir.

Les savoir-faire et attitudes qui ont été exposés comme la substance de ces dispositifs sont souvent décrits sous le terme de "counselling". Le concept français de "conseil" n'a pas été retenu comme traduction.

Le counselling suppose qu'un individu est capable d'envisager de façon constructive les problèmes qui se posent à lui quand il peut en prendre conscience.

Le facilitateur, dans cette perspective optimiste de la responsabilisation des comportements, se borne à écouter le plus possible le sujet parlant, sans lui offrir d'interprétation ni l'inscrire dans une dépendance par rapport à lui-même.

Le client, terme préféré à patient, doit trouver lui-même ses solutions.

La réapparition de cette attitude méthodologique à partir des associations de lutte contre le sida montre que la gestion de cette épidémie est un enjeu très vaste où s'affrontent finalement des modèles de société, comme le souligne Daniel DEFERT, président de la fédération nationale AIDES.

#### **5.5.5. Activités de loisir et de relaxation.**

L'atteinte du corps, le Kaposi notamment, est une blessure narcissique considérable, comme l'exprime fort justement D. DEFERT. Celle-ci conduit le patient à refuser les exercices physiques qui dévoileraient les membres et l'amène même au dégoût du corps.

L'association AIDES a initié un secteur d'activités de loisirs comprenant activités physiques et relaxation qui maintiennent la socialisation des personnes en traitement ambulatoire.

#### **5.5.6. Gestion des impasses relationnelles.**

Ne pas communiquer ses inquiétudes peut être, au début du processus, une réaction protectrice, mais se révéler catastrophique sur le long terme en rendant le patient incapable de décisions majeures.

Une écoute active, par un individu neutre, professionnel ou volontaire qui ne juge pas, peut offrir une alternative.

Le patient et son entourage ont beaucoup à gagner à cette expression. Des deuils ont été d'autant plus douloureux qu'ils avaient été précédés d'une absence de communication.

#### **5.5.7. Soutien aux proches.**

L'association AIDES offre un dispositif de soutien aux proches sous la forme de groupe de paroles ou d'entretien en face à face.

Ce soutien existe également pour les volontaires. Il est souvent demandé par le personnel soignant.

#### **5.5.8. Le revers de la médaille.**

Chacun doit veiller à ce que les actions d'aide sociale aux sidéens ne se retournent pas à longue échéance contre les bénéficiaires eux-mêmes.

Un exemple: l'Association Pour les Appartements de Relais Thérapeutique et Social (A.P.A.R.T.S.) émanant de AIDES qui procure un hébergement provisoire aux malades sidéens particulièrement démunis matériellement, socialement, familialement et psychologiquement a subi une critique sournoise à travers un jeu de mots douteux: "APARTS-AIDES, APARTHEID!".

## 5.6. LE SILENCE ET L'ISOLEMENT MORTIFERES.

Sans faire de distinction par le mode de contamination, deux extrêmes se retrouvent: soit un sentiment intense de révolte, d'injustice; soit, à l'opposé, une impossibilité à parler de sa maladie.

Un trait psychique que l'on retrouve chez beaucoup de patients sidéens est ce que l'on nomme l'alexithymie et que nous avons déjà évoqué auparavant, c'est à dire le manque de mots pour exprimer les émotions. Tout se passe comme si les émotions étaient trop pénibles à supporter et débordaient le sujet qui ne peut les exprimer.

Ces émotions agissent comme un traumatisme désorganisateur.

La survie psychique n'est possible qu'en tenant à l'écart ces émotions trop douloureuses.

Cette absence de verbalisation des émotions est donc une défense psychique, mais là encore, cette défense augmente l'angoisse et donc génère une plus grande vulnérabilité somatique.

Dans une situation de désertification relationnelle, la réaction alexithymique serait favorisée et aurait tendance à se prolonger.

A travers les entretiens avec les malades, cette réaction apparaît influençable par la qualité de l'environnement affectif, une présence affectueuse semblant capable de renforcer le tonus vital et de mettre un frein à la désorganisation mentale et somatique, alors qu'en revanche, l'attitude d'un entourage qui s'écarte peut amplifier la détresse du malade par crainte de

l'exclusion. La douleur va rester indicible. Le sujet va étouffer sa souffrance car: "le dire" expose le malade à être rejeté comme adepte de pratiques sexuelles marginales.

"le dire" dans son milieu de travail, c'est prendre le risque de perdre son emploi.

"le dire" aux partenaires sexuels provoque souvent leur fuite.

"le dire" aux parents est difficile car souvent ils ignoraient les particularités de la sexualité de leur enfant et la peur de leur faire du mal et de les voir s'éloigner retient souvent la confiance.

#### 5.7. LE MEDECIN FACE AUX SYMPTOMES DE LA PHASE TERMINALE DU SIDA.

En phase terminale, le système nerveux des patients est quasiment toujours atteint et cela l'emporte parfois sur les lésions des autres organes.

Le tableau le plus impressionnant est peut-être celui de la démence liée à l'action propre du VIH.

Les patients perdent peu à peu leurs capacités mnésiques et cognitives puis leurs praxies, ne parviennent plus à communiquer, deviennent délirants, agités ou prostrés selon les cas; parfois mutiques, parfois hurlants.

Les soignants développent des trésors de patience, d'ingéniosité pour instaurer d'autres modes de communication, car il faut rassurer, rester présents, chercher à diminuer cette angoisse

dont la démence ne paraît pas protéger ceux qui en sont atteints.

La survenue d'une cécité, au cours ou après bien des péripéties de la maladie, est une des infirmités les plus redoutables.

La personne se trouve plongée dans le monde des malvoyants puis des aveugles.

Quelque chose d'elle meurt encore à travers cette perte. Cela va l'amener à se replier sur elle-même, à mal vivre cette dépendance nouvelle, à se révolter puis à désespérer.

On ne peut qu'entourer ces patients-là d'attention et d'affection et les encourager à développer les modes relationnels qui leur restent: -le toucher à travers les soins corporels, les massages

-l'audition à travers la musique et le dialogue, la lecture faite par un tiers.

Tous les processus d'atteinte neurologique, y compris la méningite à cryptocoque, amènent une baisse de la vigilance, une modification du caractère et du comportement et peuvent aboutir à un coma.

A partir du moment où le patient ne renvoie plus rien à son entourage, la tentation est grande de le considérer comme un légume, voire de poser pour lui une demande d'euthanasie.

On peut expliquer aux proches que ce n'est pas parce qu'un patient ne se manifeste pas qu'il ne ressent et ne perçoit rien et les encourager à développer d'autres modes de communication.

Comme on peut le voir, la souffrance et l'angoisse des soignants au cours de l'accompagnement des patients sidéens sont intenses: les soignants sont confrontés à une réelle impuissance thérapeutique et à des sujets tabous comme l'homosexualité, la drogue et la mort.

L'abord psychologique des patients sidéens est également spécifique et le soignant doit faire face à des situations nouvelles.

Par exemple, le patient toxicomane non sevré peut poser des problèmes de suivi thérapeutique, car sa conduite "suicidaire" n'est pas toujours enrayée par la limite temporelle imposée par le sida.

\* \* \*

Lorsqu'un homme est blessé à ce point dans son corps et que s'imposent tant de précautions à ceux qui l'approchent, il faut chercher à restaurer en lui l'image de son propre corps. Il ne faut pas surajouter aux précautions nécessaires des méfiances inutiles qui feraient éviter son contact.

Le rapport à ces malades appelle sans doute, particulièrement chez les soignants, une délicatesse nouvelle.

Comment retrouveront-ils une véritable estime d'eux-mêmes si leur entourage humain manifeste surtout la crainte de les approcher?

La souffrance du sida se fait sur un fond de culpabilité qu'évoquent la plupart des témoignages de malades, et pas seulement des homosexuels, même si, pour ces derniers, tout se passe comme si la culpabilité inconsciente liée à la différenciation sexuelle surgissait à la conscience et s'investissait sur le corps châtié par la maladie.

Désormais, ce sentiment de culpabilité hante la solitude dont parlent également les malades.

Mais la souffrance se manifeste aussi par le harcèlement, y compris médiatique, dont sont victimes ces personnes.

En effet, comment vivre, lorsque l'on vous fait croire qu'un jour, le remède miracle a été découvert et que la maladie ne va plus être qu'un mauvais souvenir et que le lendemain, vous allez mourir car aucun traitement réellement efficace n'apparaîtra avant longtemps?

C'est sur ce terrain que peut advenir un nouveau sens de la responsabilité. L'adhésion à la vie et à la lutte que tous les malades doivent mener contre le mal ne jaillit pas simplement de leur force intérieure, mais est largement soutenue par l'aide de ceux qui les portent à ne pas s'abandonner au mal, mais à en prendre la charge et à lutter.

Le sida deviendra-t-il, comme on l'a dit, l'analyseur de la véritable qualité des relations humaines dans notre société?

\* \* \*

Plus de dix ans après le début de l'épidémie, le SIDA continue à prendre de plus en plus d'ampleur sur tous les plans: médical, thérapeutique, social, psychologique et médiatique. Le pharmacien d'officine dont le rôle, en dehors de la prévention ou de l'information, est peut-être trop modeste à l'heure actuelle, a pourtant réellement une autre place à occuper dans la lutte contre ce fléau.

Cela suppose une information continue sur les maladies opportunistes et leurs traitements, sur les espoirs thérapeutiques viables.

Mais le pharmacien a aussi une mission de Santé Publique à exercer dans la dispensation des médicaments, du petit matériel, dans l'aspect nutritionnel de la maladie.

D'autre part, la profession devrait peut-être s'impliquer d'avantage dans les équipes de soutien psychologique.

Enfin, est-il trop tard pour que chacun de nous ne puisse faire preuve de tolérance et arrête de poser à un proche, une relation, une amie ou un ami la question "comment l'as-tu attrapé?", en voulant dire "es-tu victime ou responsable?"

Alors, ce jour-là, quand le mur des préjugés et donc du silence qui les entoure sera brisé, la maladie se verra démunie de l'une des armures qui la protège.

## BIBLIOGRAPHIE

---

**Abiven Maurice-** Pour une mort plus humaine: expérience d'une unité hospitalière de soins palliatifs- Paris, Interéditions, 1990- 232 p, 24 cm.

**Actes Aides-** Droit et sida: une maladie et rien d'autre.- Les cahiers d'action juridique.-1990, n°71-72.

**Aides Arcat sida-** Nutrition et vih.- 1993.

Aspects psychopathologiques de l'infection à VIH et du sida: clinique, recherche, thérapeutique- L'information psychiatrique-66- Paris, Privat éditeur, 1990- p 737-836.

Révision de la définition du sida en France- BEH- 1993, n°11.

**Belghith M, Dhainaut JF, Sicard D-** Hospitalisation à domicile des patients atteints du sida: aspects cliniques- Le concours médical- 1992- 114, 32, p 2797-2800.

**Benhamou Y, Perrot S-** sida: thérapeutique pratique- medline- Ed 1991-92, p 374-99.

**Blum RN-** Comparative trial of dapsone versus TMP-SMX for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia- Journal of AIDS- 1992- 5,4, p 341-47.

**Bouchez H, Sicard D-** Médicaments du sida: l'AZT- Le concours médical- 1992, 114, 36, p 3325-27.

**Bouchez H-** Hospitalisation à domicile des patients atteints du sida: aspects administratifs- Le concours médical- 1992- 114, 30, p 2581-83.

**Boudes P, Zittoun J, Sobel A-** Pancytopénie aiguë induite par la pyriméthamine au cours du traitement d'une toxoplasmose cérébrale en rapport avec le sida: rôle des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase- Ann méd int- 1990- 141, 2, p 183-86.

**De Brionne M.H.-** Pathologie neuropsychiatrique liée au virus HIV- Actualités psychiatriques- 1990- 2, p 39-43.

**Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper D.A-** TMP-SMX appears more effective than aerosolized pentamidine as secondary prophylaxis against *P.carinii* pneumonia in patients with AIDS.- AIDS- 1992- 6, 2, p 165-71.

**Charrel J, Lahrer M.D-** sida: droits des malades- Santé publique- 1990- 3, p 48-53.

**Cholet B, Sirera G, Romeu J-** Twice weekly dapsone-pyrimethamine for preventing PCP and cerebral toxoplasmosis-AIDS-1991-5,p601-2.

**Collier AC, Fischl M.A, Kaplan L.D, Northfield D, Skolnik P.R-** Effects of combination therapy with AZT and DDI on surrogate markers- Abstract- VII international conference on AIDS: science challenging AIDS- Florence- june 16-21, 1991, 464 p.

**Cooley T.P, Kunches L.M-** Daily administration of 2' 3 ' dideoxyinosine in AIDS related complex: results of a phase I trial- New Engl J of Med- 1990- 322, p 1340-45.

**Cossette M-** Alimentation et virus d'immunodéficience humaine: branle-bas de combat dans la cuisine- Ministère de la santé et des services sociaux du Quebec, Canada- 1988.

**Dannemann B, Mc Cutchan J.A, Israelski D, Antoniskis D, Leporc, Luft B, Nuss Baum J, Clumeck N, Morlat P, Chiu J-** Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing TMP + clindamycin to pyrimethamin plus sulfadiazine- Ann Int Med- 1992- 116, 1, p 33-43.

**Dannemann B, Israelski D, Remington J.S-** Treatment of toxoplasmic encephalitis with intraveinuous clindamycin- Arch Inter Med- 1988- 148, p 2477-82.

**Denis M-** Pneumocystose: vers une optimisation des modalités de prise en charge thérapeutique et prophylactique- Le journal du sida- 1992, 43-44, p 23-25.

Dhiver C, Milandre C, Poizot Martin I, Drogoul M.P, Gastaut J.L, Gastaut J.A- 5-fluoro uracile- clindamycin for treatment of cerebral toxoplasmosis-AIDS- 1993- 7, 1, p 143-144.

Doco G, Lecompte L- sida et toxoplasmosse cérébrale- Infectiologie- 1990- 32, p 28-31.

Dormont J- Traitement précoce de l'infection par le VIH: recommandation sur les protocoles et modes de soins les plus appropriés- Rapport au ministre- 1990, p 7-31.

Dormont Jean- Prise en charge des personnes atteintes par le VIH- Paris, Flammarion, 1993, 136 p, 20 cm, (médecine-sciences).

Evin Claude, Durieux Bruno- La lutte contre le sida en France- Paris- La documentation française- 1992- p 63-85.

Faulds D, Brogden N- didanosine: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in HIV infection- Drugs- 1992- 44, 1, p 94-116.

Fischl M.A, Richman D.D, Grieco M.H- The efficacy of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex: a double blind placebo controlled trial- New Engl J of Med- 1987- 317, p 185-91.

Fischl M.A, OLSON R.M- Zalcitabine compared with zidovudine in patients with advanced HIV1 infection who received previous zidovudine therapy- Ann Int Med- 1993- 118, 10, p 762-69.

Fischl M.A, Dickinson G.M, La Voie L- Efficacité et innocuité d'une chimioprophylaxie par SMX-TMP dans la pneumonie à *Pneumocystis carinii* au cours du sida- JAMA- 1988- 13, 61, p 391-98.

Fontenay F- Les antiviraux disponibles- Journ du sida- 1992- 43-44, p 6-9.

Fontenay F- Les antiviraux en développement clinique- journal du sida- 1992- 43-44, p 10-12.

Fontenay F- Les molécules testées in vitro- Journal du sida- 1992- 43-44, p 13-14.

Gavin X, Mc Led S, Scoll M, Hammer H- Zidovudine, five years later- Ann Int Med- 1992- 117, 6, p 497-501.

Girard P.M, Landman R, Gaudesout C- Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia relapse by pentamidine aerosol in zidovudine treated aids patients- The lancet- 1989- i, p 1348-53.

Gordin F- Adverse reactions to TMP-SMX in patients with the acquired immunodeficiency syndrome- Ann Int Med- 1984- 100, 6, p 495-99.

Hardy W.D, Feinberg J, Finkelstein D.M- A controlled trial of TMP-SMX or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of P.carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome- New Engl J of Med- 1992- 327, 26, p 1842-48.

Hart L.L, Ianucci A.A- Clindamycin in the treatment of toxoplasmosis in patients with aids- Ann of pharmacotherapy- 1992, 26, p 645-47.

Heather D, Canpoli Richards M- Zidovudine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy- Drugs- 1989- 37, p 408-50.

Hirsch E- Partir: l'accompagnement des mourants- Paris, Les Editions Du Cerf, 1988- 192 p, 20 cm.

Indorf A.M., Pegram P.S.- Eosophageal ulceration related to zalcitabine- Ann Int Med- 1992- 117, 4, p 133-34.

Jacobson M.A., Beschl C.L, Cuild C, Hafner R, Muth K, Peyton L- clinical programs for clinical research on aids: description of a randomized prospective study of clindamycin versus pyrimethamine for prevention of Toxoplasma gondii infection- Eur J Clin of Microbiol Inf Dis- 1991- 10, p 195-98.

Jay A- Virus de l'immunodéficience humaine et pathologie du sida- Jama H- 1989- 4, p 419-28.

Jeffries J- The antiviral activity of dideoxycytidine- Journ of Antimicrobia Chemotherapy- 1989- 23 supplt A, p 29-34.

Katlama C- Evaluation of the efficacy and safety of clindamycin plus pyrimethamine for induction and maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in aids- Eur J Clin of Microbiol Inf Dis- 1991- 10, p 189-190.

Mc Kinney R.C- A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced immunodeficiency virus disease- New Engl J of Med- 1991- 324, p 1018-25.

Klein N, Ducanson R, Lenox T, Forszpaniak Ch, Scherer G, Quentzel H, Nunez M, Suarez M, Kawwaff O, Pitta Awarez A, Freeman K, Wormser Gary P- TMP-SMX versus pentamidine for Pneumocystis carinii pneumonia in aids patients: results of a large prospective randomized treatment trial- AIDS- 1992- 6, 3, p 301-305.

**Kouzan S, Nebout T-** Zidovudine: état actuel de son évaluation-  
Ann de Méd Int- 1991- 142, 6, p 442-455.

**Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC-**DDI in patients with AIDS  
or ARC: a phase I trial- N Eng J Med- 1990- 322, p1333-40.

**Lee B.L, Medina I, Benowitz N.L, Jacob P, Lofsy C.B, Mills J-**  
Dapsone, trimethoprim and sulfamethoxazole plasma levels during  
treatment of Pneumocystis pneumonia in patients with the  
acquired immunodeficiency syndrome: evidence of drug  
interactions- Ann of Int Med- 1989- 110, 8, p 606-611.

**Leguil F, Linard F, Silvestre D-** Qui confier au psychiatre?-  
Le praticien face au sida- Paris, Flammarion, 1992, p 66-68-  
(medecine- sciences).

**Leoung G.S, Feigal D.W, Montgomery A.B-** Aerosolized pentamidine  
for prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia- New  
Engl J of Med- 1990- 323, p 769-75.

**Leport C, Remington J.S-** Toxoplasmose au cours du sida- Presse  
médicale- 1992- 21,25, p 1165-71.

**Leport C, Chakroun M, Matheron S-** Efficacité et tolérance de  
la zidovudine chez 32 malades atteints de toxoplasmose cérébrale  
au cours du sida- Presse médicale- 1988- 17,23, p 1813-14.

Leport C, Tournerie C, Rabouin G, Fernandez Martin J, Niyongabo T, Vilde J.L- Long term follow-up of patients with aids of maintenance therapy for toxoplasmosis- Eur Clin J of Microbiol Inf Dis- 1991- 10, p 191-93.

Leport C, Vilde J.L, Katlama C, Regnier B, Matheron S, Salmot A.G- Toxoplasmosse cérébrale de l'immunodéprimé: diagnostic et traitement- Ann Med Int- 1987- 138, 1, p 30-33.

Lipsky J.J- Zalcitabine and didanosine- The lancet- 1993- 341, 8836, p 30-32.

Maignen F, Meglio S, Bidault C, Castor A- Toxicité aigüe de la zidovudine- Thérapie- 1993, 48, p 129-131.

Malkin J.E- L'AZT sous les projecteurs de la IX<sup>e</sup> conférence internationale sur le sida- Abstract hôpital- 1993- 29, p 1.

Martin M.A, COX Ph, BECK K, Styer C.M, Beallgn A- comparison of the effectiveness of three regimens in the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus infected patients- Arch Int Med- 1992- 152, 3, p 523-528.

Masloc D- Toxoplasmosse: la possibilité d'une prophylaxie primaire est désormais sérieusement envisagée- Le journal du sida- 1992- 43-44, p 25-26.

Medina I, Mills J, Leoung G, Hopewell P.C, Lee B, Modin G, Benowitz N, Wofsy C.B- Oral therapy for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome- A controlled trial of TMP-SMX versus TMP- dapsone- New Engl J of Med- 1990- 323, 12, p 776-782.

Melchior J.C- Aspects nutritionnels du sida, in : Le praticien face au sida- Paris, Flammarion, 1992, p 145-147- (medecine-sciences).

Meng T.C., Fischl M.A.- Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced immunodeficiency virus infection- Ann of Int Med- 1992- 116, 1, p 13-20.

Merignan T.C, Skowron G, Bozette S.A, Richman D, Uttam Chandani R- Circulating P24 antigen levels and response to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus infection: a phase I II study- Ann of Int Med- 1989- 110, 1, p 189-194.

Moulin T, Chopard J.L, Breton J.L, Bourrin T.C- Toxoplasmose du SNC au cours du sida- Est médecin- 1987- 7, 139-140, p 519-525.

Montagnier L, Rozenbaum W, Gluckman J.C1- Sida et infection par vih- Paris, Flammarion, 1989- 332p, 28 cm- (medecine-sciences).

**Nordau C.G-** Sida: un nouveau traitement- Le moniteur hospitalier- 1992, 48, p 8-9.

**Orfeuvre H, Brion J.P, Mallaret M, Aubut D, Micoud M-** Survenue d'une méthémoglobinémie induite par la dapsonne lors du traitement d'une pneumocystose associée au sida- Thérapie- 1989, 44, 6, p 451-52.

**Paton A.M, Bernstein S-** Some aspects of possible adverse reactions reported after cotrimoxazole therapy in urinary tract infections- WELLCOME foundation symposium- 1979, p 93-103.

**Pearson R.D, Hewlett E.L-** Use of pyrimethamine- sulfadoxine in prophylaxis against chloroquine resistant Plasmodium falciparum and Pneumocystis carinii- Ann Int Med- 1987, 106, 5, p 714-718.

**Pizzo P.A, Butler K, Balis F, Brouwers E, Hawkins M-** DDC alone and in alternating schedule with AZT in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection- Journal of pediatrics- 1990, 117, p 799-808.

**Posey L.M-** Aids patients have high rate to TMP-SMX.- Clinical pharmacy- 1984- 3, 3, p 7-8.

**Rachlis A, Fanning M-** Zidovudine toxicity clinical features and management- Drug safety- 1993- 8, 4, p 312-320.

**Ragni M.V, Amato D, Dafni V, Korvic T, Merignan T.C-** Phase I  
II study of combination zidovudine and didanosine in HIV positive  
asymptomatic patients- Abstract- Paris, 11 03 1992.

**Remington J.S-** Clindamycin for toxoplasma encephalitis in aids-  
The Lancet- 1991- 338, p 1142-43.

**Richman D.D, FIschl M.A, Grieco M.H-** The toxicity of AZT in  
the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex:  
a double blind placebo controlled trial- New Engl J of Med-1987-  
317, p 192-97.

**Rodde D, Braud G, Pouzaud F-** L'officine fait face au sida- Le  
moniteurs des pharma et labo- 1993- 2014, p 16-25.

**Rolston K.V.I-** Treatment of acute toxoplasmosis with oral  
clindamycin- Eur J Clin Microbiol Inf Dis- 1991- 10, p 181-83.

**Roquier Ch D-** Le sida- Actualités pharmaceutiques- 303, p 32-46.

**Roquier Ch D-** Pharmaciens et sida- Actualités pharmaceutiques-  
280, p 30-46.

**Ruffiot A-** Psychologie du sida: approches psychanalytiques,  
psychosomatiques et socio-éthiques- Paris, Pierre Mardaga  
Editeur, 1989, 25 cm- 280p.

Ruskin J, Lariviere M- Low dose cotrimoxazole for prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus disease- The lancet- 1991- 337, 8739, p 468-471.

Rut B, Pohle H.D- Role of clindamycin in the treatment of acute toxoplasmosis of the central nervous system- Eur J Clin of Microbiol Inf Dis- 1991- 10, p 183-86.

Sida: accompagnement et soins palliatifs- JAMALV- 1991, 26.

Sida: fantasmes et réalités- Le journal des psychologues- 1987- 52.

Le sida et les synthèses- Soins psychiatrie- 1990- 120.

Sida, clinique, éthique, psychopathologie- L'information psychiatrique- 1987- 63.

Skowron G, Bozzetie S- Alternating and intermittent regimens of zidovudine and dideoxycytidine in patients with aids or ARC.- Ann of Int Med- 1993- 118, 5, p321-330.

Smadja D- Le rôle des associations dans une maladie comme le sida- Soins- 1989- 520, p 59-60.

Smith D, Gazzard B- Treatment and prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS- Drugs- 1991- 42, 4, p 628-39.

Truffe P- Alimentation et syndrome de l'immunodéficience acquise- Soins- 1989- 520- p 27-33.

Van der ven A.J- Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection- The lancet- 1991, 338, 8764, p 431-433.

Volberding P.A, Lagokos S.W, Koch M.A, Pettinelli C, Myers M.W- Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter- New Engl J of Med- 1990- 322, p 941-949.

Wharton JM, Coleman D.L, Wofsy CD- TMP-SMX or pentamidine for pneumocystosis in AIDS: a prospective randomised trial- Ann Int Med- 1986- 105, p 37-44.

White M.V, Haddad Z.H, Brunner E, Sainz C- Desensitization to TMP-SMX in patients with acquired immunodeficiency syndrome and Pneumocystis carinii pneumonia.- Ann of allergy-1989- 62, 3, p 177-79.

Whittington R, Brogden R.N- Zalcitabine: a review of its pharmacology and clinical potential in AIDS- Drugs- 1992- 44, 4, p 656-683.

Wordell C.J, Hauptman S.P- Treatment of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS.- Clin Pharm- 1988- 7, 7, p 514-27.

Yarchoan R, Mitsuya H, Myers C.E, Pluda J.M, Marczyk K.S, Thomas R.V- The National Cancer Institute phase I study of 2' 3' dideoxyinosine administration in patients with AIDS or ARC: analysis of activity and toxicity profiles- Reviews of Infectious Diseases- 1990- 12 (supp 5), p 522-33.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p1
GENERALITES	p4
PREMIERE PARTIE: LE TRAITEMENT DU SIDA ET DE SES PRINCIPALES AFFECTIONS OPPORTUNISTES.	p11
<u>A) LES ANTIVIRAUX.</u>	p12
L'AZT ou zidovudine.	p13
DDI ou Didanosine.	p31
DDC ou zalcitabine.	p42
Associations d'antiviraux.	p47
<u>B) LES PRINCIPALES AFFECTIONS OPPORTUNISTES AU COURS DU     <u>SIDA.</u></u>	p52
<u>1. LA PNEUMOCYTOSE.</u>	p56
<u>A) PROPHYLAXIE.</u>	p56
<u>B) TRAITEMENT.</u>	p69
<u>2. LA TOXOPLASMOSE.</u>	p76
<u>A) PROPHYLAXIE</u>	p76
<u>B) TRAITEMENT CURATIF.</u>	p77



DEUXIEME PARTIE: AIDE MATERIELLE ET PSYCHOLOGIQUE DANS LE CADRE  
D'UNE HOSPITALISATION A DOMICILE.

p85

A) DROITS DES MALADES.

p89

1. DROIT A LA CONFIDENTIALITE.

p89

2. DROIT A L'INFORMATION.

p90

3. DROIT AUX SOINS.

p91

4. DROIT DU TRAVAIL.

p92

5. LA COUVERTURE SOCIALE.

p96

B) PRISE EN CHARGE EXTRA-HOSPITALIERE.

p97

1. ASPECTS ADMINISTRATIFS.

p98

2. CONDITIONS MATERIELLES DE LA PRISE EN CHARGE.

p101

3. EXEMPLE DE PRISE EN CHARGE D'UN MALADE EN PHASE PRE-

TERMINALE.

p112

4. NUTRITION ET VIH.

p114

5. AIDE PSYCHOLOGIQUE.

p137

CONCLUSION

p161

BIBLIOGRAPHIE

p162



## RESUME.

Plus de dix ans après la découverte de la maladie, le SIDA continue à faire souffrir les malades et leurs familles.

L'AZT, premier antirétroviral efficace, est toujours la référence depuis 1987. La didanosine ou la zalcitabine représentent une alternative en cas d'intolérance à la zidovudine. Malheureusement, ces médicaments ne sont que virustatiques.

Les infections opportunistes dont les plus fréquentes sont la pneumocystose et la toxoplasmose apparaissent au fur et à mesure que progresse l'immunodépression.

Mais le SIDA n'est pas seulement une maladie à aborder d'un point de vue strictement thérapeutique, domaine privilégié du pharmacien. Ses répercussions sont également sociales et psychologiques.

Là encore, alors que se développe de plus en plus la prise en charge extra-hospitalière, le pharmacien d'officine, au même titre que d'autres professionnels de la santé, peut avoir un rôle à jouer dans les équipes de soins à domicile, notamment par les conseils nutritionnels qu'il peut prodiguer.

## MOTS-CLES.

- SIDA
- officine
- médicaments

- nutrition
- soins à domicile
- aide psychologique

