

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 juin 2017
Par M Gaspard Sohier**

**La Prophylaxie pré-exposition,
nouvelle stratégie préventive dans la lutte contre le HIV.**

Membres du jury :

Président : M. Christophe Carnoy, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Directeur, conseiller de thèse et Assesseur : Mme Anne Goffard, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre extérieur : Mme Anne Baron, Pharmacien d'Officine à Mons-en-Barœul



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie

M.	STAEELS	Bart	Biologie Cellulaire
----	---------	------	---------------------

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Béregère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Année 2016-2017 (mise à jour 27 mars 2018)

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Sohier
Prénom : Gaspard

Titre de la thèse :
La Prophylaxie pré-exposition, nouvelle stratégie préventive dans la lutte contre le HIV.

Mots-clés : HIV, SIDA, épidémiologie, prévention, dépistage, traitement, suivi, IST, PrEP, pharmacien d'officine

Résumé :

Le HIV est un problème de Santé Publique. Depuis sa découverte, les préventions structurelles et comportementales n'ont pas suffi à enrayer la pandémie. Malgré l'évolution des moyens de dépistage, des trithérapies antirétrovirales, et du suivi, il a été nécessaire de développer la prévention biomédicale afin d'offrir une nouvelle possibilité de limiter la propagation du virus.

La Prophylaxie pré-exposition consiste en la prise de Ténofovir et d'Emtricitabine, deux molécules à activité antirétrovirale, à dose fixe afin de réduire significativement le risque de transmission du HIV chez les personnes séronégatives. Couplée aux autres moyens de préventions et à un suivi médical, elle s'ancre comme nouveau dispositif mondial de lutte contre le HIV.

En tant qu'acteur de Santé Publique, le pharmacien d'officine prend part à la lutte contre les IST. Il va permettre la diffusion d'informations, la délivrance des médicaments ainsi que les conseils associés au bon usage des médicaments. Au contact régulier avec les patients, il participe en tant que professionnel de santé à la promotion des différents moyens mis en œuvre pour lutter contre le HIV.

Membres du jury :

Président : M. Christophe Carnoy, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : Mme Anne Goffard, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre extérieur : Mme Anne Baron, Pharmacien d'Officine à Mons-en-Barœul

Liste des abréviations :

- . AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
- . ANRS: Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites
- . ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- . ARV: AntiRétroViraux
- . CDAG: Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
- . CDC: [Centers for Disease Control and Prevention](http://www.cdc.gov)
- . CeGIDD: Centre Gratuit d'Informations, de Dépistage et Diagnostic des infections par le HIV, des hépatites virales et des IST.
- . CiDDIST: Centre d'Information, de Diagnostic, de Dépistage des Infections Sexuellement Transmissibles.
- . DFA: Départements Français d'Amérique
- . DMO: Densité Minérale Osseuse
- . ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- . FDA: Food and Drug Administration
- . FTC: Emtricitabine
- . HAS: Haute Autorité de Santé
- . HIV: *Human Immunodeficiency Virus*
- . HSH: Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
- . INNTI: Inhibiteur Non-Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- . INPES: Institut National de Prévention et d'Education de la Santé
- . INTI: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- . InVS: Institut de Veille Sanitaire
- . IP: Inhibiteur de Protéase
- . IST: Infections Sexuellement Transmissibles
- . NFS: Numération Formule Sanguine
- . OMS: Organisation Mondiale de la Santé
- . PCR: *Polymerase Chain Reaction*
- . PrEP: *Pre-Exposure Prophylaxis*
- . PVVIH: Personne Vivant avec le HIV
- . RTU: Recommandation Temporaire d'Utilisation
- . SIDA: Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
- . TasP: *Treatment as Prevention*
- . TDF: Ténofovir Disoproxil Fumarate
- . TROD: Test Rapide à Orientation Diagnostique

. VHA, VHB, VHC: Virus des hépatites A, B, C

. WB: Western Blot

Introduction

I. Généralités sur les HIV.

- I.1. Histoire de l'épidémie.
- I.2. Virus de l'Immunodéficience Acquisée
 - I.2.1. Classification
 - I.2.2. Structure de la particule virale
 - I.2.3. Structure du génome viral
 - I.2.4. Cycle de réplication virale
- I.3. Epidémiologie
 - I.3.1. Infections à HIV dans le monde
 - I.3.2. Infections à HIV en France
 - I.3.3. Modes de transmissions et groupes à haut risque de contracter le HIV
- I.4. Histoire de la maladie
- I.5. Prise en charge du patient infecté
 - I.5.1. Moyens de dépistage
 - 1.5.1.1. Tests Rapides à Orientation Diagnostique (TROD)
 - 1.5.1.2. Test ELISA combiné
 - 1.5.1.3. Test Western Blot
 - I.5.2. Stratégies de dépistage et de confirmation du diagnostic
 - I.5.3. Traitements
 - I.5.3.1. Principes généraux
 - I.5.3.2. Inhibiteurs de la transcriptase inverse
 - I.5.3.3. Inhibiteurs de protéase
 - I.5.3.4. Autres antirétroviraux
 - I.5.3.5. Boost et associations.
 - I.5.4. Suivi de la personne vivant avec le HIV

II. Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

- II.1. Principes généraux
- II.2. Efficacité de la PrEP
 - II.2.1. Impact de la PrEP sur la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
 - II.2.1.1. iPrEx, étude de la PrEP quotidienne dans la population HSH
 - II.2.1.2. PrEP et évolution des comportements sexuels chez les HSH : PROUD.
 - II.2.1.3. PrEP "à la demande" chez les HSH : l'essai ANRS Ipergay

II..2.2. Bangkok Ténofovir Study, ou l'étude de la prophylaxie pré-exposition chez les usagers de drogues injectables.

II.2.3. Impact de la PrEP sur la population hétérosexuelle

II.2.3.1. Etude FEM-PrEP, l'impact sur la population hétérosexuelle féminine

II.2.3.2. Population hétérosexuelle, et célibataire : l'étude TDF-2

II.2.3.3. Etude sur les couples sérodifférents: l'étude Partners

II.3. Place de la PrEP

II.3.1. Dans le monde

II.3.2. En France

II.3.2.1. Evolution des comportements, de la perception du HIV et besoin exprimé.

II.3.2.2. Arrivée de la PrEP et suivi

III. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du SIDA, la prise en charge et le suivi des personnes vivant avec le HIV

III.1. Implication du pharmacien d'officine dans la prévention générale du HIV

III.2. Accompagnement des PVVIH lors de la prise de traitement

III.3. Le pharmacien d'officine et la Prophylaxie pré-exposition

Conclusion

Listes des figures

Bibliographie

Introduction

"*Le sida ne passera pas par moi*". Depuis plus de 30 ans, le virus de l'immunodéficience humaine a été responsable de 75 millions d'infections, menant à 36 millions de décès. La lutte contre ce virus s'est vite imposée comme enjeu majeur, et mondial, de santé publique. Dans une société qui est sans-cesse en mouvement, l'adaptation des moyens mis en œuvre pour contrer ce virus est une nécessité. Bien que le système de prévention comportementale ait été la première approche, il a été nécessaire de développer la prévention biomédicale afin de multiplier les pistes d'action contre le HIV. La prophylaxie pré-exposition, principe existant déjà contre certaines pathologies, tel que le paludisme, vient prendre sa place comme alternative biomédicale préventive pour combattre la transmission du virus.

Dans un monde dans lequel l'utilisation systématique décline, dans lequel le HIV est de plus en plus banalisé et moins craint, l'accès aux informations, au dépistage et aux soins n'est pas toujours évident. Les traitements antirétroviraux ont fait leurs preuves pour limiter la diffusion du virus, que ce soit en post-exposition, au long cours chez des personnes vivant avec le HIV, ou encore pour réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant. Toutefois, il a été observé un détournement de ces médicaments : prise aléatoire des traitements de personnes séropositives, mauvaise prise du traitement post-exposition et adaptation de celui-ci "à la demande". La PrEP (*Pre-Exposure Prophylaxis*), combinée aux autres dispositifs préventifs, permet de répondre à ces situations ainsi qu'aux besoins exprimés de se protéger.

Afin de comprendre quelle est la place de cette nouvelle stratégie préventive dans la lutte contre le HIV, il est nécessaire de connaître ce qui a déjà été mis en place depuis l'émergence du virus de l'immunodéficience humaine. L'arrivée de la PrEP est donc liée à l'histoire du virus, à l'évolution des dépistages et de la prise en charge. Ensuite, elle n'a pu voir le jour que parce que certaines études ont été réalisées afin d'en mesurer l'efficacité, ainsi que l'impact qu'elle pouvait entraîner sur différentes populations : femmes et hommes hétérosexuel-le-s, au sein ou non de couples sérodiscordants, usagers de drogues injectables, et hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Il faut connaître quels sont les intérêts et la place de

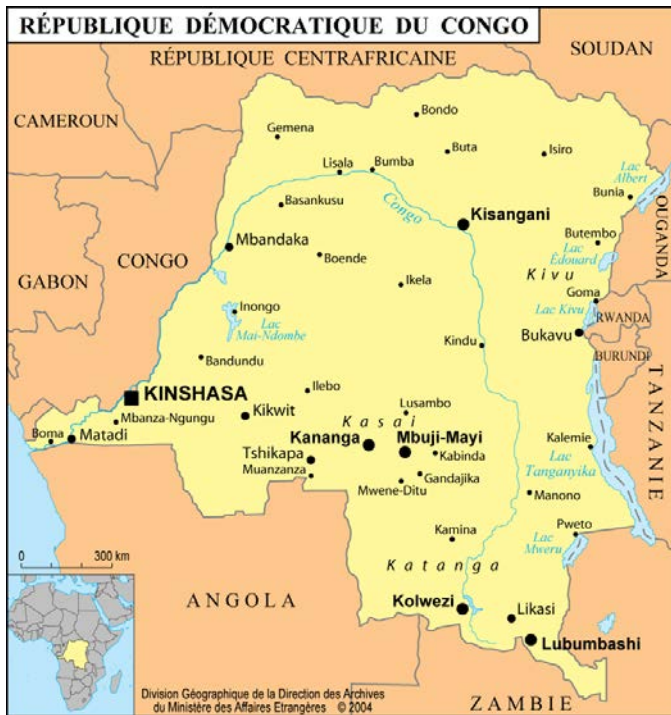
cette prophylaxie dans la société actuelle. Entre l'évolutions des comportements depuis la découverte du virus, de la perception du HIV, la prophylaxie pré-exposition offre une nouvelle approche dans la prévention combinée mise en place pour combattre le virus de l'immunodéficience humaine. Cette lutte contre le SIDA est un domaine de santé publique mêlant de nombreux acteurs. Le réseau géographique des officines étant étendu, le pharmacien joue un rôle dans la promotion de la prévention et du dépistage du HIV/SIDA. De cette manière, il va être acteur également dans le dispositif de Prophylaxie pré-exposition dans la lutte contre la transmission du virus de l'immunodéficience humaine.

I. Généralités sur le HIV.

I.1. Histoire de l'épidémie.

Alors qu'une trentaine d'années s'est écoulée depuis la découverte du virus de l'immunodéficience humaine, des études se sont basées sur l'analyse d'échantillons d'époque conservés, pour définir ses origines. Elles ont suggéré une chronologie de cette pandémie. En étudiant les séquences des gènes *gag*, *env*, *pol* (1; 2; 3; 4), les recoupant avec les données obtenues par des sources socio-historiques, elles ont pu estimer le début de la dynamique des HIV.

Tout semble commencer en Afrique centrale, au sud du Cameroun lorsque ce pays est colonisé par l'Allemagne (1884-1916) (3). Dans cette région, des primates sont porteurs d'un autre rétrovirus proche du HIV : le Simian Immunodeficiency Virus (SIV). Il existe une restriction d'espèce pour ces virus, c'est à dire qu'une souche est propre à une espèce de primate et ne peut être retrouvée chez une autre espèce. L'espèce *Pan troglodyte* de chimpanzés porte le SIVCPZ (3), les mangabeys couronnés le SIVSM (1), et l'espèce *Gorilla gorilla* de gorilles le SIVGOR (qui est un apparenté du SIVCPZ) (2). Les SIV sont soupçonnés d'avoir franchi la barrière d'espèce et d'avoir fait émerger les différentes souches du HIV de par leur proximité génotypique avec les différentes souches de HIV. Le SIVCPZ aurait entraîné l'émergence des groupes M et N du HIV de type 1, le SIVGOR des groupes O et P du même type (2), et le SIVSM du HIV de type 2 (1). Ces souches seraient passées chez l'homme suite à une exposition au sang contaminé des primates, en s'adaptant à l'espèce humaine. En effet, les singes peuvent être capturés, pour servir de gibier ou encore d'animaux de compagnie. L'inoculation a pu se faire lors de morsures, lors



d'écorchures lors de la découpe de l'animal, ou encore par consommation de viande insuffisamment cuite. Une fois le franchissement de la barrière d'espèce effectué par les SIV, la majorité des souches du nouveau virus HIV vont rester locales, celles du groupe M vont diffuser, en particulier par l'augmentation des réseaux de transports, et être à l'origine de la pandémie (3).

La grande diversité des génomes, et l'estimation du plus récent ancêtre commun placent la ville de Kinshasa, capitale du Congo Belge (actuelle République Démocratique du Congo) comme lieu initial d'émergence du groupe M du HIV-1,

Figure 1 carte de la République Démocratique du Congo (Division Géographique de la Direction des Archives du Ministère des Affaires Etrangères, 2004)

entre 1909 à 1930. Dans la décennie qui suit, il y a une dispersion virale. Il est retrouvé aux alentours de 1937 à Brazzaville,

capitale de la République du Congo, à 6 kilomètres de Kinshasa, ainsi qu'au sud de la RDC à Lubumbashi. Un peu plus tard, en 1939, les habitants de la ville de Mbuji-Mayi, au sud également, seraient atteints. Sachant qu'à l'époque (3), seulement 5% des déplacements vers le nord de la RDC se faisaient via le réseau fluvial, il faut attendre 1946 environ pour retrouver des traces du HIV à Bwamanda, dans le Nord, et 1953 à Kisangani dans le Centre de la RDC.

Différents événements ont joué un rôle dans cette propagation. Tout d'abord le développement des réseaux de transports maritimes et ferroviaires. Les villes touchées au Sud (Lubumbashi et Mbuji-Mayi) sont de grandes villes minières et sont donc desservies de manière importante. Une fulgurante augmentation du nombre de voyageurs est observée, passant d'un peu plus de 300 000 passagers en 1922 à plus d'un million en 1948. Ensuite, il y aurait une augmentation importante des infections dans certaines cliniques traitant les maladies sexuellement transmissibles par l'utilisation de nombreux dispositifs médicaux injectables non stérilisés. Enfin, en 1960, le Congo Belge devient indépendant. Cette indépendance aurait eu deux

conséquences importantes dans cette histoire, la première étant un changement des comportements sexuels post-coloniaux, avec une augmentation des clients des travailleurs du sexe, la deuxième étant un retour de certaines personnes dans leur pays d'origine, en particulier les Haïtiens, vers 1964 (4). A ce stade, les deux sous-types majoritaires du groupe M du HIV-1 diffusent de manière internationale. L'évolution du virus présent dans les villes du sud aura pour résultat de faire diffuser le sous-type C, qui de nos jours est dominant en Afrique subsaharienne. Le sous-type B, quant à lui, va suivre le flux migratoire vers Haïti.

Par l'étude de séquences génétiques, il est suggéré qu'il y a l'introduction d'un seul sous-type à Haïti (4). De plus, les souches étudiées semblent positionner le pays comme plaque tournante de la dissémination du HIV, de par les positions de base qu'occupent ces échantillons dans la phylogénie. Quelques années plus tard, aux alentours de 1969, l'ancêtre commun le plus récent du virus pandémique américain est retrouvé (4). Il faudra toutefois attendre le début des années 80, soit presque 12 ans, pour prendre conscience de l'existence du virus.

D'octobre 1980 à mai 1981, dans trois différents hôpitaux de Los Angeles, 5 patients, de 29 à 39 ans, sont traités pour des pneumonies causées par *Pneumocystis carinii* (5). Pour chacun d'entre eux, il est mis en évidence des infections au cytomégalovirus (CMV) ainsi que des candidoses. Aucun lien n'est établi entre ces différents patients ; deux vont décéder. Le Docteur Gotlieb, médecin du service d'immunologie de l'université de Californie de Los Angeles, commence à suspecter l'émergence d'une nouvelle épidémie virale responsable de l'effondrement des défenses immunitaires. Tentant d'alarmer la revue *The New England Journal of Medicine*, il fait face au scepticisme de l'éditeur contacté, celui-ci ne lui garantissant pas de publication (6). Le médecin va alors se tourner vers le relevé hebdomadaire de l'agence épidémiologique fédérale, le Centers of Disease Control (CDC) d'Atlanta. C'est ainsi que le 5 juin 1981, dans le MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report), la première annonce officielle est publiée. Deux jours plus tard, en France, le Docteur Willy Rozenbaum prend connaissance de l'article. Ce même jour, il reçoit en consultation un homme de 38 ans, steward ayant séjourné aux Etats-Unis, homosexuel, et présentant une toux, de fortes diarrhées ainsi qu'un amaigrissement important depuis quatre semaines. Lui faisant passer une radio pulmonaire, il est mis en évidence une pneumonie interstitielle. Le Docteur Rozenbaum fait aussitôt le lien

avec l'article paru dans le MMWR du CDC. Le 3 juillet de cette même année, le premier article grand public paraît dans le New York Time : "Rare cancer seen in 41 homosexuels" (7). Il y est fait référence au Sarcome de Kaposi, forme de cancer cutané, touchant des homosexuels masculins. Le risque de contagion est ici minimisé. En septembre, c'est dans le mensuel Gai Pied qu'apparaît pour la première fois en France la notion de "cancer gay" dans l'article ; "Amour à risques" (6). Malheureusement pour la suite, cet article réfute l'hypothèse que l'infection puisse arriver en France, bien qu'au 31 décembre, 11 cas de sida soient recensés (17 cas cumulés seront identifiés a posteriori). Différents événements ont contribué à minimiser le risque de pandémie et donc à la diffusion du virus. La décennie précédente est marquée par l'amélioration importante de la qualité de vie des hémophiles, via l'utilisation de produits sanguins concentrés, ainsi qu'une liberté sexuelle nouvellement développée des homosexuels masculins. De plus, il y a une marginalisation des toxicomanes, qui sont donc pris en compte plus tardivement. A la fin de 1982, le "cancer gay" devient la maladie des 4 H : Hémophile, Héroïnomane, Haïtien, Homosexuel.

A l'institut Pasteur, une équipe composée des Docteurs Rozenbaum, Chermann, Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi commence la recherche du virus. En 1983, deux équipes de pédiatres américains décrivent un SIDA de l'enfant, évoquant le risque de transmission materno-foetale. En mai 1983, il apparaît dans la revue Science la première description du Lymphadenopathy Associated Virus (LAV). L'équipe de l'institut Pasteur prouve à la fin de cette même année que ce virus est responsable du SIDA (8). Ce rétrovirus sera appelé par la suite HIV-1, Virus de l'immunodéficience humaine de type 1. Au 31 décembre 1984, 377 cas ont été recensés en France (7). En 1985, il est prouvé qu'il existe un LAV-2, futur HIV-2. Ce second virus est retrouvé chez un patient originaire d'Afrique de l'Ouest. Cette même année, un séquençage du LAV-1 a été effectué. Cela permet de mettre au point un premier test de dépistage du HIV-1. Le premier pour le HIV-2 verra le jour en 1987. Outre les découvertes scientifiques liées aux virus, l'année 1985 marque un tournant dans l'histoire du HIV. Non seulement, avec un cas détecté en Chine, l'étendue de la pandémie devient manifeste, mais en plus les premières célébrités déclarent la maladie et décèdent entraînant une prise de conscience collective de l'existence du virus (7).

En février 1987, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) crée un programme spécial de la lutte contre le SIDA, qui deviendra par la suite le programme mondial de lutte contre le SIDA. Aux Etats-Unis, il est lancé le premier traitement contre le virus : la zidovudine (Azidothymidine ou AZT). Il faut attendre 1991 pour que soit développée une nouvelle molécule, la didanosine (ddl). Elle sera surtout utilisée pour les patients résistants à la zidovudine. C'est en 1996 qu'apparaît d'autres classes médicamenteuses, dont l'une d'elles va révolutionner le traitement des patients séropositifs. Tout d'abord, le premier inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse voit le jour : la Névirapine. C'est une innovation, car cette molécule s'attaque aux virus résistants aux analogues nucléosidiques. Mais les plus grands espoirs vont être mis sur la découverte d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, qui n'inhibe plus la transcriptase reverse, mais une autre enzyme : la protéase. Grâce à ces découvertes, la preuve est faite de l'efficacité des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) : c'est l'arrivée des polythérapies. Celles-ci permettent la transformation du HIV en maladie chronique (7).

I.2. Virus de l'Immunodéficience Acquis

I.2.1. Classification

Les Virus de l'Immunodéficience Humaine appartiennent à la famille des *Retroviridae*, du genre *Lentivirus*. On distingue deux types de virus : le HIV-1, qui est prédominant au niveau planétaire, et le HIV-2 qui se rencontre essentiellement en Afrique subsaharienne (9).

Les virus HIV de type 1 sont classés en 4 groupes :

- le groupe M pour *Major*, principal responsable de la pandémie. La phylogénie au sein de ce groupe permet de définir 9 sous-types : A à D, F à H, J et K (10; 11). Le sous-type B est celui qui a entraîné l'émergence de la maladie dans les pays occidentaux, alors qu'il est minoritaire ailleurs (9). Il existe des virus recombinants formés de fragments provenant de ces sous-types différents (12). Si ces variants sont identifiés chez 3 personnes n'étant jamais rentrés en contact, ils sont appelés *Circulating Recombinant Forms* (CRF). Si ce n'est pas le cas, ce sont des *Unique Recombinant Forms* (URF) (10; 12). En avril 2016, il est dénombré 79 formes recombinantes (11).

- le groupe O pour *Outlier* (ou *outgroup*). Il est surtout retrouvé en Afrique centrale ou de l'ouest, ainsi que chez des personnes migrantes originaires de ces régions (12).
- le groupe N (pour Non M, Non O) est une souche minoritaire et localisée en particulier au Cameroun. En 2010, une vingtaine de cas était signalée au Cameroun (12).
- le groupe P. En 2011, seules 2 personnes ont présenté celle-ci. L'une d'elles vivait au Cameroun, l'autre y avait vécu (12).

Les virus HIV de type 2 sont classés en 8 groupes : A, B, C, D, E, F, G, H. Ces souches sont essentiellement retrouvées en Afrique subsaharienne ou chez des personnes y ayant séjourné. Contrairement aux HIV de type 1, la prévalence du type 2 tend à diminuer avec le temps. Le HIV-2 a un pouvoir pathogène moindre en comparaison au type 1 : le taux de transmission est plus faible et l'évolution vers le stade SIDA est moins rapide (9).

I.2.2. Structure de la particule virale

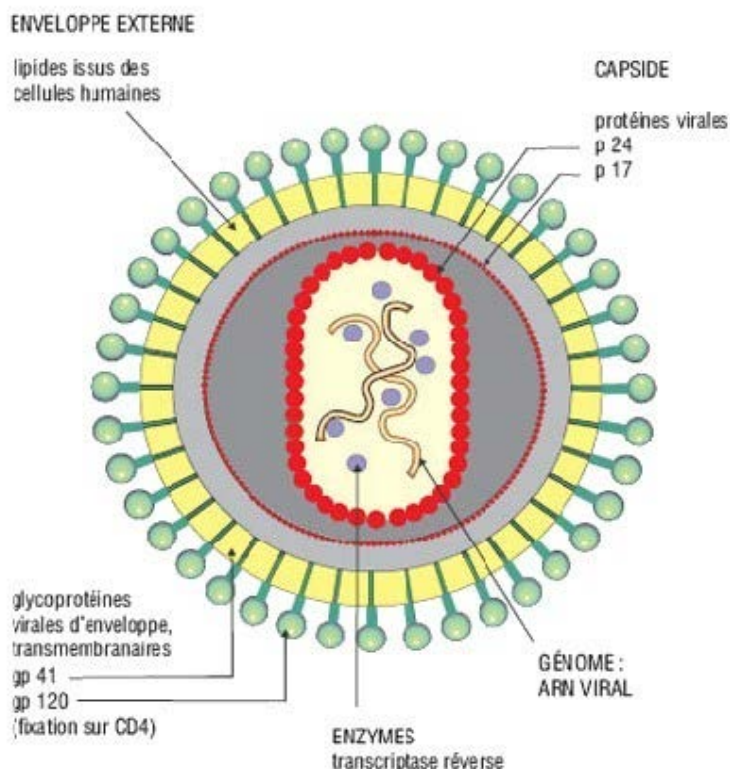


Figure 2 Représentation schématique du virus HIV (laboratoire Abbott, 2006)

La particule du HIV est sphérique de 110 nanomètres de diamètre. Elle est formée d'une enveloppe, d'une matrice et d'une nucléocapside (14).

L'enveloppe virale est une bicouche lipidique formée à partir de celle de la cellule infectée. Sur cette bicouche lipidique s'ancrent des spicules. Ce sont des assemblages de glycoprotéines virales, la gp120 qui va permettre l'attachement du virus aux récepteurs CD4, et de la gp41 qui est transmembranaire. Sur la face interne de cette enveloppe se retrouvent des protéines de matrice (p17).

La nucléocapside comporte:

- la capsid, formée de la protéine p24 qui peut être dosée dans le sang au cours de l'infection.

- l'arsenal enzymatique nécessaire à l'intégration du génome dans la cellule hôte et la maturation des particules provirales : la transcriptase reverse, l'intégrase, et la protéase. La transcriptase inverse est une enzyme caractéristique des rétrovirus. C'est une ADN polymérase ARN dépendante, c'est à dire qu'elle va permettre, après pénétration du virus dans la cellule, de transcrire l'ARN viral en ADN double brin proviral.

- le génome du virus : il s'agit de deux molécules d'ARN monocaténares.

I.2.3. Structure du génome viral

Le génome du HIV est un ARN simple brin, présent en 2 copies et représentant 9200 nucléotides (14). Il est de polarité positive. Son extrémité 5' porte une coiffe M₇GTP facilitant le transfert de l'ARN du noyau vers le cytoplasme, qui stabilise le génome et est essentielle à la traduction. Son extrémité 3' porte une queue poly-A (14) qui va protéger le génome de la dégradation, faciliter son transport et le recrutement du ribosome. Ces copies d'ARN vont permettre de coder 15 protéines virales (15). Il y a 3 gènes qui codent les protéines de structure des nouveaux virus : *Gag*, *Pol*, *Env*. D'autres vont permettre la synthèse de protéines auxiliaires et régulatrices.

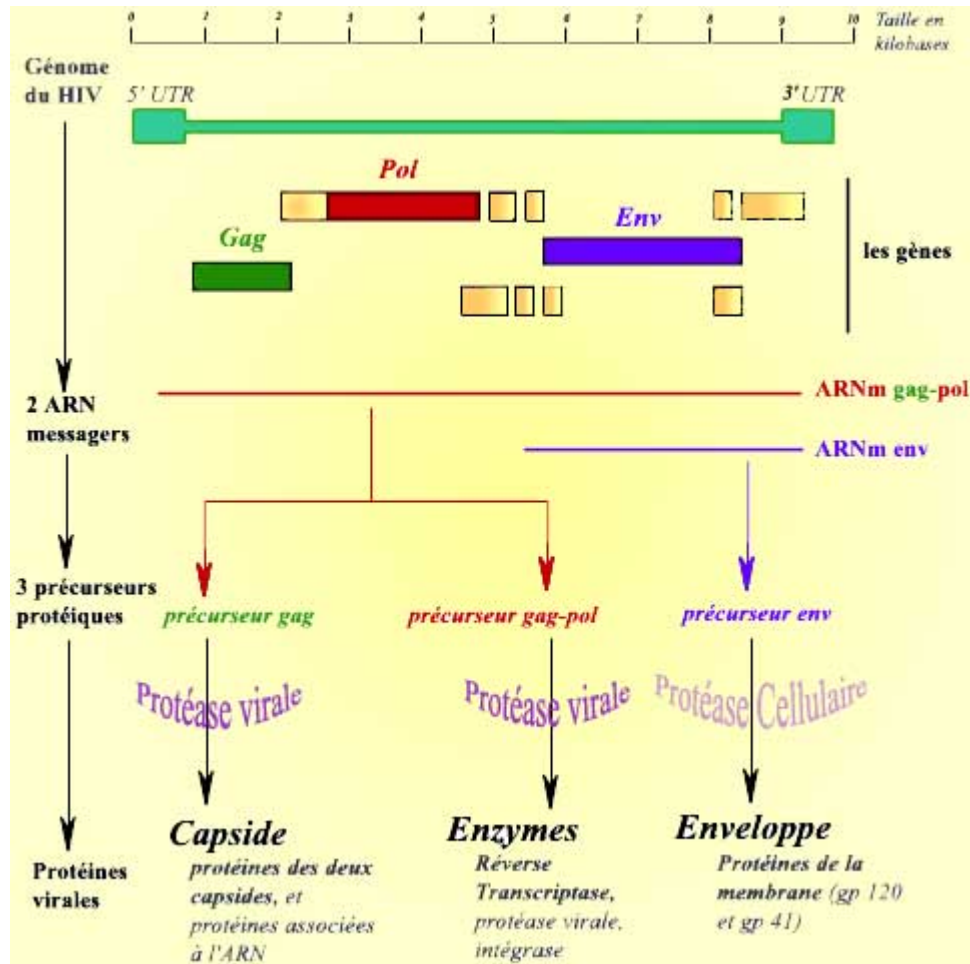


Figure 3: Gènes, précurseurs et protéines viraux (Un exemple de variabilité du VIH, Fureland G , Pavie B. 2002)

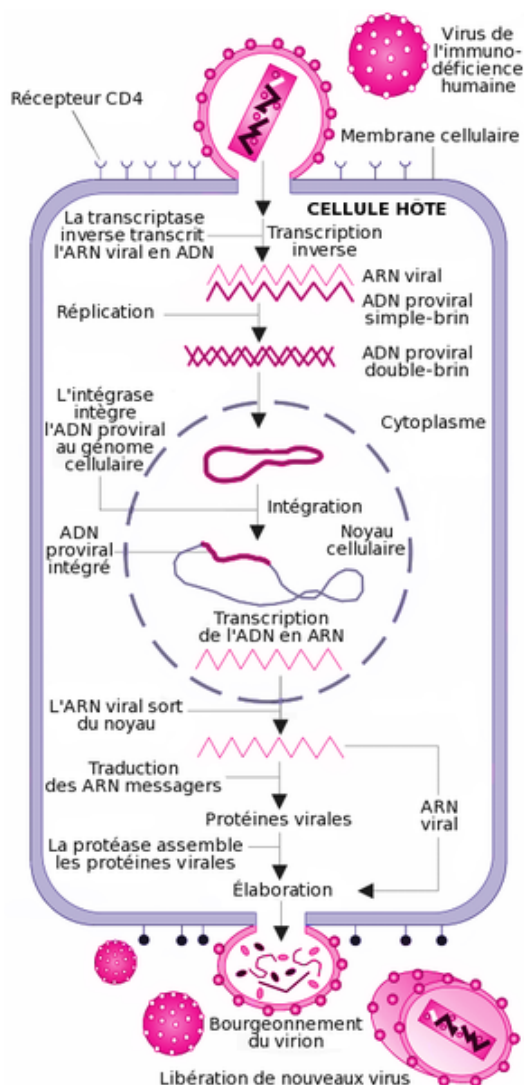
Le gène Gag va coder un précurseur polyprotéique, qui, après clivage sous action de la protéase virale, va donner la matrice, la capside et certaines protéines de la nucléocapside (protéines associées à l'ARN).

Le gène Pol, en association avec Gag, va conduire à la formation d'un précurseur Gag-Pol. Sous l'action de la protéase virale, ce précurseur aboutit à la formation de la protéase, de la transcriptase inverse, et de l'intégrase (15).

Ensuite, le gène Env va coder pour un précurseur, gp160 qui va être clivé en protéines d'enveloppe : la gp120 et la gp41. Enfin, il y a des gènes auxiliaires qui vont coder pour des protéines régulatrices et accessoires nécessaires à la réplication (14) : les gènes *tat* et *rev* (protéines régulatrices Tat et Rev), les gènes *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu* (HIV-1) / *vpx* (HIV-2) qui vont coder les protéines accessoires du même nom qui vont moduler la réplication.

I.2.4. Cycle de réplication virale

Une fois la transmission effectuée, le virus va reconnaître la cellule hôte par un récepteur (le principal étant la molécule CD4 présente à la surface des lymphocytes T auxiliaires, des macrophages, des cellules dendritiques, ...) et un co-récepteur, qui est un récepteur aux chimiokines (CCR5 ou CXCR4). La reconnaissance de ces



récepteurs par la glycoprotéine gp 120 d'enveloppe va permettre la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule cible.

La nucléocapside, une fois libérée, va devenir perméable en particulier aux nucléosides triphosphates, ce qui va permettre l'initiation de la synthèse d'ADN viral.

Une fois produit, celui-ci va être transféré dans le noyau puis intégré à l'ADN de la cellule hôte grâce à l'intégrase. La cellule hôte va permettre la transcription des gènes viraux, qui une fois synthétisés, vont se regrouper et former de nouveaux virions par bourgeonnement de la bicouche lipidique cellulaire.

Une fois formés, les virions vont devenir matures: la protéase virale intervient et la particule virale devient infectieuse (14).

Figure 4 Cycle de réplication du virus
(Méthode ELISA et test HIV, Biotech Rouen, 17 mai 2012)

I.3. Epidémiologie

I.3.1. Infections à HIV dans le monde

Dans son rapport "Le SIDA en chiffres 2015" (16), l'ONUSIDA dresse un bilan de l'épidémie de HIV dans le monde et donne des objectifs pour 2030.

	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015/(2016*)
Personnes vivant avec le VIH	28.9 millions [26.5 millions– 31.7 millions]	31.8 millions [29.4 millions– 34.5 millions]	33.3 millions [30.8 millions– 36.1 millions]	33.9 millions [31.4 millions– 36.7 millions]	34.5 millions [31.9 millions– 37.4 millions]	35.2 millions [32.6 millions– 38.1 millions]	35.9 millions [33.3 millions– 38.9 millions]	36.7 millions [34.0 millions– 39.8 millions]
Nouvelles infections à VIH (total)	3.2 millions [2.9 millions– 3.5 millions]	2.5 million [2.3 millions– 2.8 millions]	2.2 millions [2.0 millions– 2.5 millions]	2.2 millions [1.9 million– 2.5 millions]	2.2 millions [1.9 million– 2.4 millions]	2.1 millions [1.9 million– 2.4 millions]	2.1 millions [1.9 million– 2.4 millions]	2.1 millions [1.8 million– 2.4 millions]
Nouvelles infections à VIH (15 ans et plus)	2.7 millions [2.5 millions– 3.0 millions]	2.1 millions [1.9 million– 2.3 millions]	1.9 million [1.7 million– 2.1 millions]	1.9 million [1.7 million– 2.2 millions]	1.9 million [1.7 million– 2.2 millions]	1.9 million [1.7 million– 2.2 millions]	1.9 million [1.7 million– 2.2 millions]	1.9 million [1.7 million– 2.2 millions]
Nouvelles infections à VIH (0 à 14 ans)	490 000 [430 000– 560 000]	450 000 [390 000– 510 000]	290 000 [250 000– 350 000]	270 000 [220 000– 330 000]	230 000 [190 000– 290 000]	200 000 [160 000– 250 000]	160 000 [130 000– 220 000]	150 000 [110 000– 190 000]
Décès liés au sida	1.5 million [1.3 million– 1.8 million]	2.0 million [1.7 million– 2.3 millions]	1.5 million [1.3 million– 1.7 million]	1.4 million [1.2 million– 1.7 million]	1.4 million [1.2 million– 1.6 million]	1.3 million [1.1 million– 1.5 million]	1.2 million [990 000– 1.4 million]	1.1 million [940 000– 1.3 million]
Personnes ayant accès au traitement	770 000 [680 000– 800 000]	2.2 millions [1.9 million– 2.5 million]	7.5 millions [6.6 million– 7.8 million]	9.1 millions [8.0 million– 9.5 million]	11 millions [9.6 millions– 11.4 millions]	13 millions [11.4 millions– 13.5 millions]	15 millions [13.2 millions– 15.6 millions]	18.2 millions [16.1 millions– 19.0 millions] (*juin 2016) 17 millions [15.0 millions– 17.7 millions] (fin 2015)
Ressources disponibles pour le sida dans les pays à revenu faible ou intermédiaire	4.8 milliards	9.4 milliards	15.9 milliards	18.3 milliards	19.5 milliards	19.6 milliards	19.2 milliards	19 milliards

Figure 5: Données mondiales sur le HIV (ONUSIDA, (2016) Fiche d'information 2016, statistiques mondiales 2015)

De manière générale, à l'échelle de la planète, il est observé une diminution de 35% des nouvelles infections depuis 2000, une diminution de la mortalité liée au SIDA de 42% depuis 2004. La prise en charge des femmes enceintes séropositives a permis de faire reculer la transmission materno-foetale de 58%. Enfin, l'accès au traitement antirétroviral a augmenté de 84% depuis 2010 (16).

Cependant, en 2015, il est estimé qu'il y a 36,7 millions de personnes vivant avec le HIV (entre 34 et 39,8 millions). Parmi celles-ci, il est estimé que 17,1 millions de personnes ignorent leur statut sérologique. De plus, plus de 2 millions de nouvelles infections sont dénombrées chaque année et 1,2 millions de décès sont liés au SIDA. Enfin, 43% des personnes vivant avec le HIV ont accès à une thérapie antirétrovirale : en juin 2016, seules 18,2 millions de PVVIH avaient un accès aux traitements (17).

On peut noter une grande variabilité du nombre de nouvelles infections en fonction des régions du globe.

Région	Personnes vivant avec le VIH (total)	Nouvelles infections à VIH			Décès liés au sida (total)	Bénéficiaires d'une thérapie antirétrovirale (total)
		Total	15 ans et plus	0 à 14 ans		
Afrique orientale et australe	19.0 millions [17.7 millions–20.5 millions]	960 000 [830 000–1.1 million]	910 000 [790 000–1.1 million]	56 000 [40 000–76 000]	470 000 [390 000–560 000]	10 millions
Amérique latine et Caraïbes	2.0 millions [1.7 million–2.3 millions]	100 000 [86 000–120 000]	100 000 [84 000–120 000]	2100 [1600–2900]	50 000 [41 000–59 000]	1.1 million
Afrique occidentale et centrale	6.5 millions [5.3 millions–7.8 millions]	410 000 [310 000–530 000]	350 000 [270 000–450 000]	66 000 [47 000–87 000]	330 000 [250 000–430 000]	1.8 million
Asie et Pacifique	5.1 millions [4.4 millions–5.9 millions]	300 000 [240 000–380 000]	280 000 [220 000–350 000]	19 000 [16 000–21 000]	180 000 [150 000–220 000]	2.1 millions
Europe orientale et Asie centrale	1.5 million [1.4 million–1.7 million]	190 000 [170 000–200 000]	190 000 [170 000–200 000]	—*	47 000 [39 000–55 000]	320 000
Moyen-Orient et Afrique du Nord	230 000 [160 000–330 000]	21 000 [12 000–37 000]	19 000 [11 000–34 000]	2100 [1400–3200]	12 000 [8700–16 000]	38 000
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2.4 millions [2.2 millions–2.7 millions]	91 000 [89 000–97 000]	91 000 [88 000–96 000]	—*	22 000 [20 000–24 000]	1.4 million

* Les estimations n'étaient pas disponibles au moment de la publication

Figure 6: Disparités régionales de l'infection au HIV en 2015 (ONUSIDA, (2016) Fiche d'information 2016, statistiques mondiales 2015)

Les régions les plus touchées par l'épidémie sont l'Afrique subsaharienne (1,4 millions de nouvelles infections en 2014), l'Asie et le Pacifique (340 000 nouvelles infections en 2014) et l'Europe orientale et l'Asie centrale avec 140 000 nouveaux cas (17). Pourtant, en comparaison avec la situation en 2000, on observe:

- . une diminution du nombre de nouvelles infections en Afrique Subsaharienne (plus de 40%), aux Caraïbes (supérieure à 50%), en Amérique latine (de 17%), et en Asie et Pacifique de 31% (17).

- . une stabilisation des nouveaux cas en Europe occidentale, centrale, et en Amérique du Nord (2 000 nouveaux patients de moins en comparaison à 2000).

- . une augmentation de 26% au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, et de 30% en Europe Orientale et en Asie Centrale.

En termes de mortalité, là aussi on retrouve des disparités (17). En 2014, le nombre de personnes décédées du SIDA était plus important en Afrique Subsaharienne (790 000), en Asie dans la région Pacifique (240 000) et en Europe Orientale et en Asie Centrale (62 000). Cependant, toujours en comparaison avec le nombre de décès en 2000, on observe :

- . une augmentation des décès liés au SIDA de plus du triple en Asie centrale, en Europe orientale, au Moyen-Orient, et en Afrique du Nord. Le taux de mortalité augmente de 11% dans la région Asie et Pacifique (17).

- . une diminution de la mortalité partout ailleurs. Celle-ci chute de plus de 50% aux Caraïbes, de plus de 30% en Afrique Subsaharienne et en Amérique latine, et de 12% en Europe occidentale, centrale, et en Amérique du Nord (17).

La stratégie mondiale de lutte contre le HIV fixée par l'ONUSIDA pour 2030 repose sur de nombreux objectifs.

Tout d'abord, accentuer la lutte contre le virus dans les pays pauvres et en voie de développement. Les buts sont d'éviter 28 millions de nouvelles infections (dont 5,9 millions infantiles) et d'empêcher 21 millions de décès liés au SIDA. De plus, ce rapport pointe l'obligation d'augmenter le nombre de personnes ayant recours au dépistage, avec comme objectif d'avoir 90% des personnes vivant avec le HIV informées sur leur statut. Ensuite, augmenter l'accès au traitement est une bataille à mener de manière à ce que 90% des personnes séropositives puissent être prises en charge, et parmi celles-ci, un objectif de 90% de patients devront avoir une charge virale indétectable. Enfin, outre l'économie de 24 milliards de dollars par an envisagée, des campagnes de lutte contre les discriminations liées au HIV/SIDA devront être menées (17).

I.3.2. Infections à HIV en France

Dans l'Hexagone, en 2014, 6 584 personnes ont été découvertes séropositives. Globalement, 44% ont été découvertes en Ile-de-France, 48% en métropole hors cette région, et 8% dans les Départements d'Outre-Mer (18).

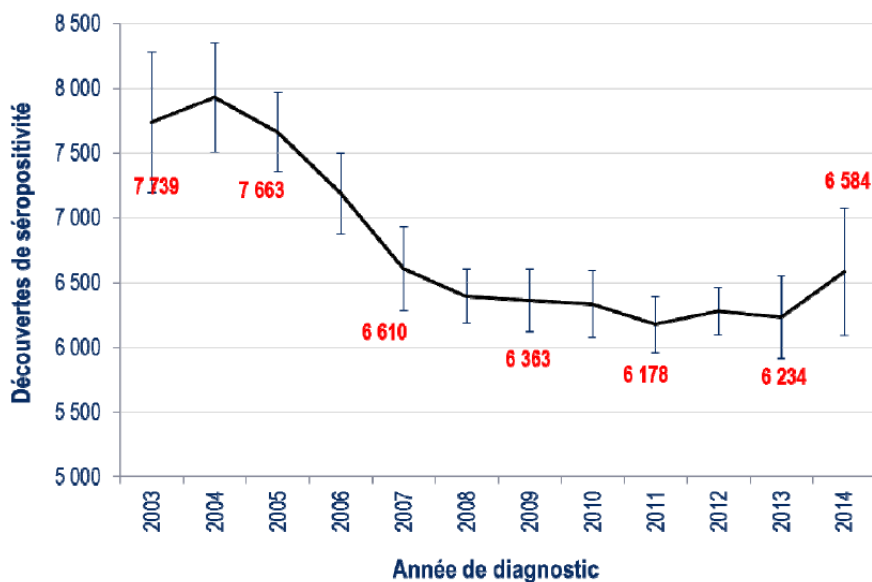


Figure 7: évolution du nombre de découvertes de séropositivité de 2003 à 2014 (InVS, (2015), Infection par le VIH/SIDA et les IST, Point épidémiologique, 23 novembre 2015)

Parmi ces nouvelles infections, la majorité a été diagnostiquée dans des populations dites à risque élevé : les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (42%), les hétérosexuels nés à l'étranger (39%).

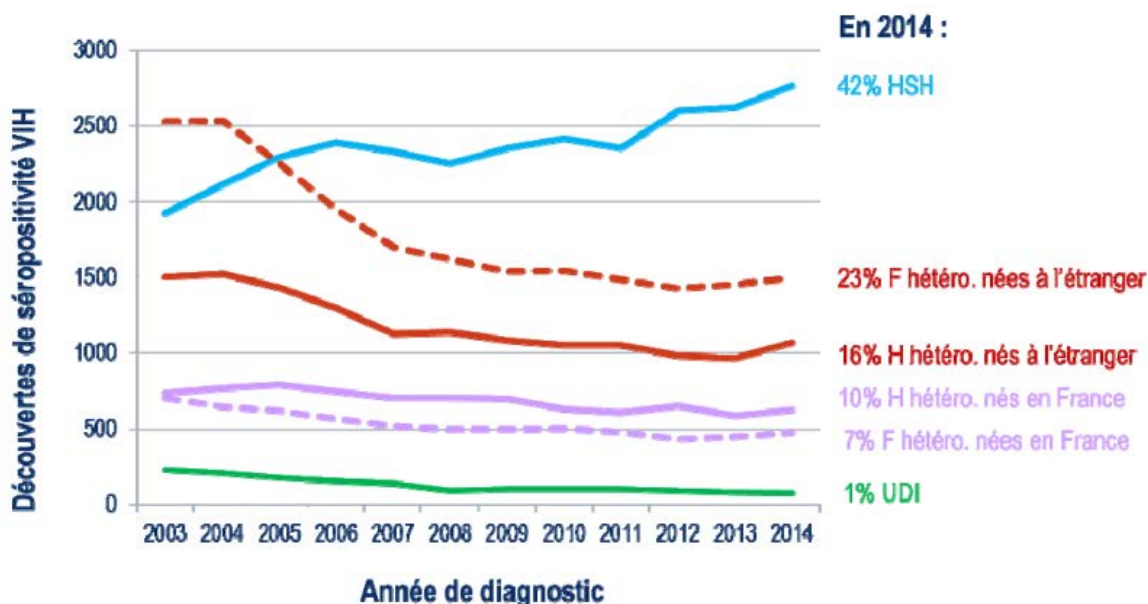


Figure 8: Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par pays de naissance, France, 2003-2014 (InVS, (2015), Infection par le VIH/SIDA et les IST, Point épidémiologique, 23 novembre 2015)

Parmi les nouveaux cas, 17% ont été trouvés chez des hétérosexuels nés en France, et 1% chez les usagers de drogues injectables. Les personnes étaient âgées de moins de 25 ans dans 11% des cas, et de plus de 50 ans dans 20% des découvertes.

La stabilité des nouvelles infections se retrouve au sein de la majorité des différents groupes, à l'exception des HSH où elle continue d'augmenter (multipliée par 2,4 chez les moins de 25 ans, par 1,3 chez les plus de 25 ans depuis 2003). Enfin, un peu plus d'un quart des diagnostics est fait à un stade avancé de la maladie (stade SIDA ou avec un taux de lymphocytes CD4 < à 200/mm³) contre 39% à un stade précoce (primo-infection ou CD4 ≥ 500/mm³) (18).

En ce qui concerne le dépistage, il y a une stabilité de ceux-ci effectués en laboratoire d'analyse médicale depuis 2011, avec 5,3 millions de tests réalisés. La part des dépistages réalisés via des CDAG/CIDDIST représente environ 7%. Il y a approximativement 25% des sérologies qui sont effectuées à l'hôpital, mais elles ne représentent que 7% des découvertes de séropositivité (18). Enfin, les tests rapides d'orientation diagnostique sont de plus en plus utilisés depuis 2011, mais ils restent relativement peu pratiqués (61 600 TROD réalisés en 2014). Pour 30% d'entre eux, ils ont été effectués chez des HSH, 28% chez des hétérosexuels nés à l'étranger. La séropositivité a été révélée sur 450 tests (18).

Dans la population HSH, 2800 personnes ont découvert leur séropositivité en 2014. Outre l'incidence toujours élevée, et l'insuffisance du recours au dépistage, il y a une augmentation des autres infections sexuellement transmissibles (syphilis, chlamydia, gonocoques) ce qui reflète une augmentation des rapports à risques dans cette population. Chez 40% des nouveaux cas, il a été décelé une co-infection à la syphilis, et dans 14%, une co-infection au gonocoque.

Dans la population hétérosexuelle, 3700 personnes ont découvert leur séropositivité. 2600 diagnostics ont été portés sur des patients nés à l'étranger. Dans cette population, la majorité venait d'Afrique Subsaharienne (54%), et concerne surtout des femmes (58%). Celles-ci avaient en moyenne 34 ans, alors que les hommes étaient plus âgés (en moyenne 40 ans). L'analyse des échantillons révèle, dans 29% des cas, une infection au HIV de type 1 et du sous-groupe B, ce qui peut être le reflet d'une infection probable en France. Dans les 1100 découvertes de

séropositivité dans la population hétérosexuelle née en France, 57% sont des hommes. L'âge moyen est sensiblement le même entre les femmes et les hommes (respectivement 44 et 45 ans), même si on retrouve 37% des découvertes chez des personnes âgées de plus de 50 ans. Ici aussi l'insuffisance du recours au dépistage est révélée (18).

Enfin, 70 cas de séroconversion ont été enregistrés parmi les usagers de drogues injectables ce qui représente approximativement 1% des nouveaux cas. 84% d'entre eux sont des hommes, et pour la première fois depuis 2010, ils sont majoritairement nés en France en 2014. Leur âge médian est de 41 ans (18).

I.3.3. Modes de transmissions et groupes à haut risque de contracter le HIV

Les modes de contaminations du virus sont :

- . la transmission sexuelle: le virus est présent dans le sperme, et dans les sécrétions vaginales
- . la transmission par voie sanguine: transfusion, utilisation de seringue infectée par des toxicomans, accident d'exposition au sang.
- . la transmission materno-fœtale, le plus souvent à proximité de l'accouchement par contact avec le sang ou les sécrétions de la mère, ou encore pendant l'allaitement.

Bien qu'à aujourd'hui, la notion de comportements à risque est favorisée par rapport à celle de groupes à risque, certaines populations présentent des prévalences plus importantes d'infection par le HIV (19):

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
- les habitants des départements français d'Amérique (Antilles, Guyane surtout)
- les personnes séropositives et leurs partenaires
- les populations migrantes originaires des régions endémiques (Caraïbes, Afrique Centrale et de l'Ouest)
- les usagers de drogues par voie intraveineuse
- les travailleurs et travailleuses du sexe. (19)

I.4. Histoire de la maladie

Suite à la contamination, se développe la phase de primo-infection qui peut durer jusqu'à 6 mois. Elle correspond à une dissémination virale rapide, étendue et entraînant une réaction immunitaire spécifique, mais variable d'un individu à l'autre. La virémie va d'abord être extrêmement importante, due à la dissémination, puis va chuter pour enfin se stabiliser à 6 mois environs. A l'opposé, le taux de lymphocytes T CD4 va d'abord chuter avant de ré-augmenter pour finir par se stabiliser. La primo-infection peut être asymptomatique. Sinon, il peut y avoir un syndrome pseudo-grippal (fièvre, fatigue, myalgie, sueurs nocturnes, adénopathies ...), associé à des troubles digestifs, ainsi qu'à un syndrome mononucléosique (sanguin: thrombopénie, lymphopénie, leucopénie et possiblement cutané avec des éruptions maculo-papuleuses au niveau de la face et du tronc).

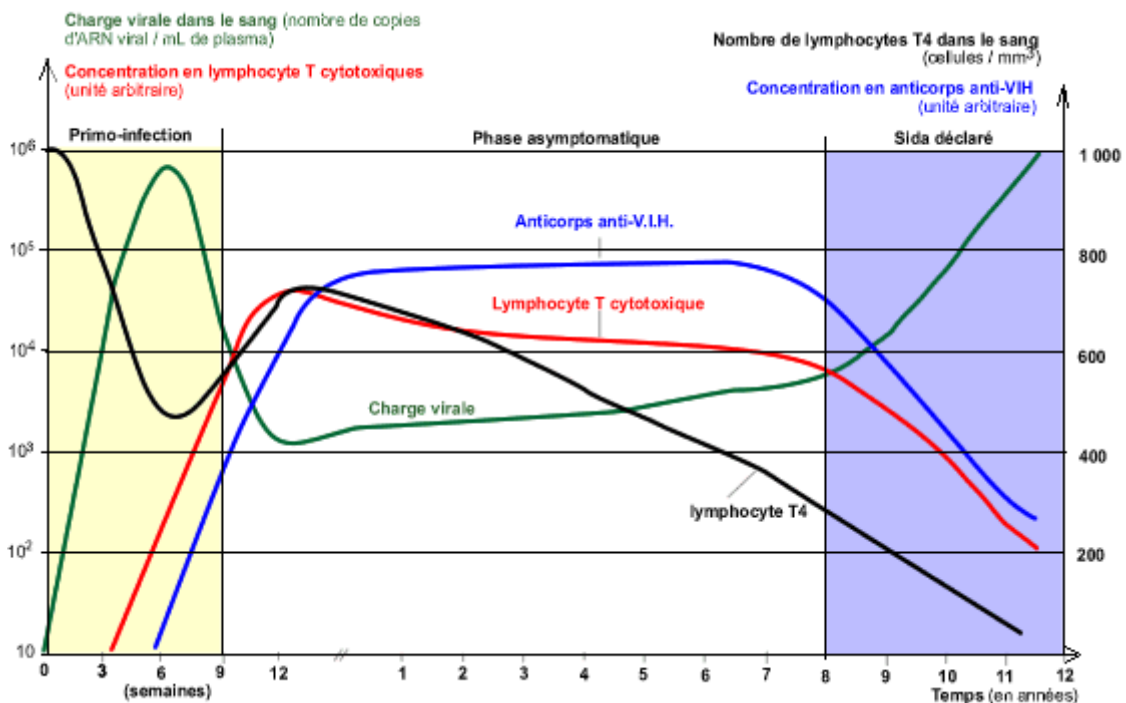


Figure 9: évolution des principaux marqueurs lors de l'infection au HIV en l'absence de traitement (Les acteurs de l'infection et de la réponse immunitaire acquise, ENS Lyon, décembre 2002)

Ensuite, il y a la phase de latence clinique, dite asymptomatique, qui peut durer, en moyenne et en l'absence de traitement, 10 ans. Le taux d'ARN plasmatique reste stable. Les lymphocytes T CD4+ quant à eux vont présenter des anomalies qualitatives et quantitatives. Une diminution de leur nombre régulière s'observe au cours du temps (14).

Enfin, la dernière phase est la phase symptomatique, qui se caractérise d'un point de vue biologique par une élévation de la charge virale, et une chute importante de lymphocytes CD4. Avec l'apparition des maladies opportunistes, et de néoplasies sur le plan clinique, le stade SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée) est déclaré. Dans les maladies opportunistes se retrouvent des infections aux mycobactéries (dont *Mycobacterium tuberculosis*), au cytomégalovirus, des lymphomes, le sarcome de Kaposi, des pneumocystoses à *Pneumocystis jiroveci*, ... (14).

I.5. Prise en charge du patient infecté

I.5.1. Moyens de dépistage

1.5.1.1. Tests Rapides à Orientation Diagnostique (TROD)

D'après la HAS, un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) est un test de dépistage "unitaire, à lecture subjective, à la réalisation simple, conçu pour donner un résultat dans un délai inférieur à 30 minutes généralement" (20).

Ce test permet de dépister une potentielle infection par le HIV, sans différencier le type 1 du type 2. Les objectifs principaux de la mise en place de ce système de dépistage sont non seulement d'obtenir un diagnostic rapide en cas d'urgence, mais aussi de faciliter l'accès à la connaissance d'un statut sérologique pour des populations de recourant pas suffisamment aux dispositifs de dépistage classiques. Cela permet de mettre en place une prise en charge adaptée, préventive ou thérapeutique.

Comme pour tout acte de santé, sauf en cas d'urgence vitale, il est nécessaire d'avoir le consentement éclairé de la personne qui désire réaliser un TROD. Tout en respectant les conditions générales d'utilisation du dispositif, il est impératif que soit respecté le système d'assurance qualité (formation et habilitation du personnel, contrôle qualité interne, traçabilité, et en cas de test positif, la personne doit avoir accès à un réseau médical en aval, ainsi qu'à une prise en charge).

Il existe différentes sortes de TROD, utilisant des matrices biologiques diverses. En fonction du test, l'échantillon pourra être du sang, du plasma, du liquide salivaire, ou

encore du liquide crévulaire qui est retrouvé dans le sillon gingivo-labial. Pour la réalisation du test, le prélèvement est mis en contact avec un support sur lequel ont été fixés au préalable des antigènes viraux.

Selon les tests, deux techniques sont utilisées : soit une technique d'immunofiltration (échantillon filtré par une membrane poreuse sur laquelle sont fixés les antigènes), soit une technique d'immuno-chromatographie (migration de l'échantillon par capillarité le long d'un support sur lequel sont fixés les antigènes). En cas de présence d'anticorps anti-HIV dans l'échantillon, il y a formation de complexes antigènes-anticorps et apparition d'un point (si immunofiltration) ou d'une bande (si immunochromatographie) qui révéleront une potentielle séropositivité. En parallèle, il est indispensable qu'un contrôle interne au dispositif soit positif pour valider le test.

Les avantages des tests de dépistage rapide sont multiples (20). D'abord, la population atteinte est plus vaste. Il n'y a pas besoin de matériel spécifique de laboratoire, et peuvent être réalisés par du personnel paramédical ou non. Il n'y a pas de prélèvement invasif, ce qui représente une opportunité pour des personnes à capital veineux réduit, tels que les usagers de drogues injectables ainsi que pour des personnes phobiques des seringues. Enfin, les résultats sont rapides, moins de 30 minutes, et la réalisation est gratuite.

Cependant, il existe un certain nombre de situations pour lesquelles les TROD manquent de sensibilité. En cas de phase précoce de l'infection, il faut attendre 26 jours pour qu'ils puissent détecter des anticorps anti-HIV. En cas de rapport à risque, il faut attendre 3 mois pour qu'ils puissent certifier une négativité (20). En cas de stade avancé de l'infection, il y a une production d'anticorps insuffisante pour que ces tests fonctionnent. Enfin, si la personne est sous thérapie antirétrovirale, il y a une inhibition de la réplication virale, et donc diminution de la production d'anticorps par arrêt de la stimulation antigénique ce qui peut potentiellement rendre les tests négatifs.

Mis en place en septembre 2015, les Autotests de l'infection par le HIV sont venus compléter l'arsenal d'offre de dépistage (21). Ce sont des TROD pour un environnement domestique, c'est à dire que tout est effectué par l'intéressé. Il est donc indispensable de bien informer le patient (cf partie III) et d'inciter à la réflexion

avant d'en réaliser un, car il n'y a pas de personnel accompagnant en cas de positivité. C'est un choix libre et autonome, les informations sont toutes disponibles dans la notice d'utilisation. Les autotests ne nécessitent pas de prescription médicale, en revanche, ils ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale.

Pour la réalisation du test, il faut prélever, en fonction de celui-ci, soit du sang total par piqûre au bout du doigt, soit du fluide gingival. La technique utilisée est l'immunochromatographie. Pour interpréter le résultat, il faut attendre entre 20 à 30 minutes. Cette fenêtre de lecture est importante pour laisser le temps aux différents réactifs d'agir, et donc pour valider le test (21). Une bande témoin doit apparaître et signe la validité du test dans tous les cas. Si celle-ci est absente, le test n'est pas interprétable. S'il y a des anticorps anti-HIV dans l'échantillon, il y a formation de complexes immuns, et il va apparaître une deuxième bande qui révèle une infection potentielle. Dans ce cas-là, il faut effectuer une analyse de confirmation. Si le prélèvement est sanguin, il faut jeter l'autotest dans un système de collecte particulier (voire DASRI), en revanche, si le prélèvement est salivaire, il peut être jeté dans les déchets collectifs.

Les limites de sensibilité sont les mêmes que pour les TROD.

1.5.1.2. Test ELISA combiné

Préconisé par la HAS, le test Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) combiné est devenu le protocole de référence dans la détection du HIV en laboratoire, en France. Il est dit combiné car il permet de mettre en évidence de manière directe la présence du virus par la détection de l'antigène p24 secrété dans le sang lors de l'infection, mais aussi de manière indirecte par la révélation de l'existence d'anticorps anti-HIV dans le sang du patient.

L'ELISA est dit direct pour l'antigène p24 car ce sont les antigènes qui sont détectés. Pour cela, au fond d'un puit vont être fixés des anticorps spécifiques à cet antigène. Le prélèvement sanguin va être déposé dans le puit. Si la protéine p24 est présente, elle va se fixer aux anticorps. Après rinçage, il va être introduit un second anticorps spécifique d'une autre région de cette protéine qui va s'y fixer. Une troisième étape consiste à apporter un nouvel anticorps marqué par une enzyme, spécifique au dernier anticorps ajouté. Enfin, après rinçage, l'ajout du substrat de l'enzyme dans le

puit va permettre une réaction colorimétrique en cas de présence de l'antigène p24. Si elle est absente, les anticorps n'auront pas pu se fixer, il n'y aura pas de changement de couleur.

Pour le test ELISA indirect, c'est la réaction de l'organisme à la présence du virus qui est mis en évidence, donc les anticorps anti-HIV. Pour cela, l'échantillon est déposé dans un puits sur lequel sont ancrés des antigènes spécifiques du virus. Après lavage, au milieu est ajouté un second anticorps marqué d'une enzyme, spécifique à une autre région des anticorps anti-HIV. En dernier lieu, le substrat de l'enzyme est mis en contact, après rinçage, avec l'ensemble. S'il n'y a pas d'infection, donc pas de réaction immunitaire de l'organisme, le milieu de changera pas de couleur. En revanche, si des anticorps anti-HIV sont présents, ils fixeront les différents éléments, et lors de l'ajout du substrat, il y aura une réaction colorimétrique, signant une positivité.

Cette technique est très sensible, c'est à dire que la probabilité que l'infection soit présente si le test est positif est très élevée. Cependant, il existe des risques de positivité chez des patients non infectés, d'où la nécessité d'un test de confirmation : le Western Blot.

1.5.1.3. Test Western Blot

Appelée aussi ImmunoBlot, le Western Blot est une technique de biologie moléculaire qui permet de détecter les protéines du virus, mais aussi de différencier les 2 types de HIV.

Pour cela, l'échantillon (sérum sanguin) va être déposé sur un gel d'électrophorèse. En appliquant un courant électrique sur cette matrice, il va y avoir un phénomène de migration protéique. Les protéines, de poids moléculaires différents, ne vont pas migrer à la même vitesse, et vont donc, de ce fait, se séparer et se positionner différemment sur la matrice : plus elles seront lourdes, moins elles migreront vite. Ensuite, il faut transférer les protéines du gel vers une autre membrane, via des interactions ioniques ou hydrophobes. Une fois le transfert fait, et pour éviter des interactions ultérieures non spécifiques, la membrane est mise en contact avec une solution de protéines concentrée. Cela permet de bloquer les positions protéiques.

Enfin, pour la détection, des anticorps marqués sont mis au contact de la membrane, spécifiques des protéines qu'il faut observer. L'apparition de bandes permet d'interpréter si oui ou non le virus est présent. Des bandes spécifiques permettent la différenciation du HIV de type 1 à celui de type 2.

I.5.2. Stratégies de dépistage et de confirmation du diagnostic

En 2008 et 2009, des groupes de travail se sont constitués afin de rendre un rapport via la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les stratégies et les dispositifs de dépistage en France (22).

Dans le contexte épidémiologique actuel, il était important de définir de nouvelles stratégies de dépistage, à la fois dans des populations ciblées, mais aussi dans la population générale. Ainsi, dès 2010, selon les recommandations de la HAS, un test de dépistage de l'infection par le HIV devait être proposé à l'ensemble de la population comprise entre les 15 à 70 ans ayant recours à un système de soin. En parallèle, un dépistage annuel était proposé aux personnes appartenant aux populations les plus touchées. Suite à des retours des certains acteurs de la santé (médecins généralistes, services d'urgence) sur la faisabilité, à une réévaluation des infections non diagnostiquées, ainsi qu'un retard de dépistage toujours important, en mars 2015 la HAS invite à examiner de nouveau les recommandations (20).

Le dépistage doit être inclus dans une démarche préventive globale incluant les IST, ainsi que les hépatites B et C, et non pas comme un acte isolé de santé publique. Il est conçu aussi afin de respecter les droits de la personne désirant l'effectuer : confidentialité, anonymat possible, informations adaptées, mais aussi consentement éclairé. De plus, la démarche de dépistage est basée sur le volontariat. Il est nécessaire de multiplier les offres de dépistage, tout en assurant la gratuité et un lien avec une prise en charge adaptée pour permettre une accessibilité plus importante. Pour réaliser un dépistage, le patient doit être âgé de plus de 18 mois. En effet, jusqu'à cet âge-là, la persistance des immunoglobulines G maternelles peut fausser les résultats.

La stratégie actuelle se fait sur 2 prélèvements. Sur le premier, il est effectué une analyse de dépistage qui doit être complétée, en cas de résultat positif, par une

analyse de confirmation. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine n'est établie que si cette analyse rend un résultat positif, et que celui-ci est confirmé par une deuxième analyse sur un prélèvement distinct.

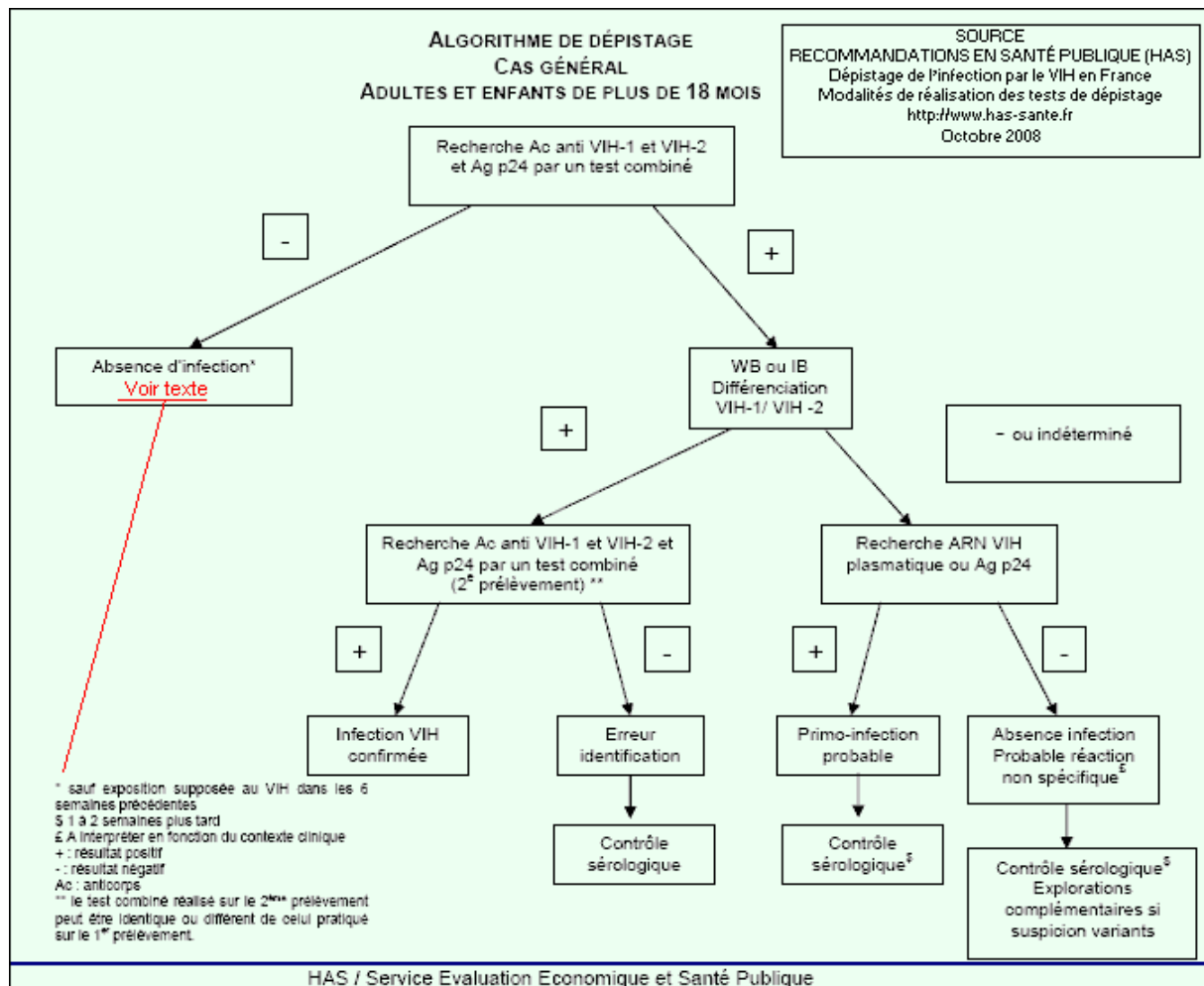


Figure 10: Stratégie de dépistage dans le cas général (HAS (2009), Dépistage de l'infection par le VIH Stratégie et dispositif de dépistage, synthèse et recommandations, octobre 2009)

Dans le cas général, à partir d'un premier prélèvement, un test ELISA combiné est utilisé dans le cadre de l'analyse de dépistage (22). Ce test permet de mettre en évidence des anticorps au HIV-1 et HIV-2, ainsi que l'antigène p24. Si le test est négatif, et qu'il y a une absence de comportement à risque dans les 6 semaines précédentes, il n'y a pas d'infection (22). Si la personne a pris un traitement prophylactique post-exposition, il faut attendre cependant 3 mois avant qu'un tel test soit significatif. Si le test est positif, un Western Blot est réalisé sur ce même prélèvement, comme test de confirmation. Cette technique permet, par la migration des protéines, non seulement d'affirmer la présence d'un virus, mais aussi de différencier les 2 types de HIV.

Quel que soit le résultat, il faut effectuer un deuxième prélèvement afin de réaliser une deuxième analyse de confirmation. Si le Western Blot est positif, sur cet échantillon, on fait un nouveau test ELISA combiné, identique ou non à celui utilisé lors de la première analyse de dépistage. S'il est positif, ça confirme l'infection, s'il est négatif, il faudra faire un contrôle sérologique et peut supposer une erreur d'identification. En revanche, si le Western Blot est négatif ou indéterminé, les composants du HIV (ARN viral, Ag p24) vont être recherchés pour s'assurer qu'il n'y a pas de primo-infection au stade pré-séroconversion.

I.5.3. Traitements

I.5.3.1. Principes généraux

L'un des premiers objectifs d'un traitement antirétroviral est d'empêcher le risque de progression vers le stade SIDA et le décès en stoppant la réplication virale (23).

Pour cela, il faut restaurer un taux de lymphocytes CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$, et obtenir une charge virale indétectable, soit inférieure à 50 copies/ml (23). Cette efficacité immunologique permet aussi de limiter l'apparition de souches résistantes aux différentes molécules. Même si cette efficacité est primordiale, il est nécessaire de prendre en compte d'autres éléments afin d'adapter au mieux la thérapeutique (23). Ainsi, il faut avoir la meilleure tolérance possible à court, moyen et long terme. Cette tolérance doit être clinique et biologique. De même, il faut qu'il y ait une amélioration, ou au moins une préservation de la qualité de vie. Il est important aussi de prendre en compte le risque de non observance. Enfin, il faut réduire le risque de transmission du HIV (23).

Pour le traitement antirétroviral, il est recommandé de l'initier chez toute personne vivant avec le HIV, même si le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à $500/\text{mm}^3$. Le fait d'instaurer le plus précocement possible une prise en charge, indépendamment du nombre de lymphocytes CD4, est corrélé à d'autres bénéfices dont doit être informé le patient :

- bénéfices cliniques avec une réduction des comorbidités liées au HIV. Lors de stade de la primo-infection, une initiation précoce permet d'améliorer les symptômes et d'en diminuer la durée (23)

- bénéfiques virologiques, en particulier lors de l'initiation dès la primo-infection. L'objectif opérationnel est d'obtenir une charge virale indétectable au sixième mois, voire au douzième en cas de charge virale initiale importante (23)
- bénéfiques immunologiques, avec obtention d'un nombre important de lymphocytes CD4 et d'un rapport CD4/CD8 > 1 (lorsque ce ratio est <1, il révèle une progression de la maladie) (23).
- une réduction du risque de transmettre le virus par voie sexuelle ou materno-fœtale (23).

Le patient peut ne pas adhérer immédiatement à la mise en place d'un traitement. Lorsque le taux de CD4 est stable et supérieur à 500/mm³, le traitement peut être différé. Le patient sera préparé à une initiation de traitement ultérieure par le médecin (23).

Le choix du premier traitement antirétroviral est fait par un médecin spécialiste du HIV, suite aux résultats du bilan paraclinique. Lors de la prise en charge initiale, un examen clinique complet est réalisé (23). Le patient est pesé, son périmètre ombilical est mesuré ainsi que son tour de hanches. Un examen cutané et des muqueuses est effectué.

Un bilan biologique est fait pour :

- évaluer le statut immunologique (typage lymphocytaire et charge virale)
- dépister les co-infections et autres infections sexuellement transmissibles (Virus des hépatites A, B et C, syphilis, consultation gynécologique avec frottis cervico-vaginal, examen proctologique)
- dépister et/ou diagnostiquer les infections opportunistes en fonction de la situation d'immunodépression (profonde si CD4<200mm³).
- pouvoir initier une trithérapie antirétrovirale : hémogramme, bilan lipidique, hépatique et rénal, la glycémie. Un électrocardiogramme peut être effectué (si risques cardiovasculaires ou patient âgé de plus de 50 ans), un typage HLA aussi, ainsi qu'une ostéodensitométrie en fonction des facteurs de risques. Enfin, un génotypage du HIV est réalisé (sous-type viral, mutation engendrant une résistance à tel ou tel ARV) (23).

Lors de l'initiation thérapeutique, la fréquence des consultations est rapprochée : 2 à 4 semaines puis selon la tolérance aux traitements, l'évolution clinique et biologique, tous les 3 à 6 mois.

Sérologie VIH : Deux tests ELISA sur deux prélèvements différents avec un test de différenciation VIH-1/VIH-2 puis test de confirmation par méthode de Western-blot VIH1

Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8

Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale)

Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1 (un test de tropisme n'est pas recommandé à ce stade)

Recherche de l'allèle HLA-B*5701

Hémogramme avec plaquettes

Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée

Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI

Glycémie à jeun

Phosphorémie

Bilan lipidique à jeun: cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL

Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie

Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc

Sérologie de l'hépatite virale C

Sérologie de l'hépatite virale A (IgG)

Dépistage des IST (sérologie de la syphilis, PCR Chamydia et gonocoque)

Sérologie de la toxoplasmose

Sérologie du CMV

Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente

Si CD4 < 200 / mm³ ou personne provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : radiographie thoracique

Si CD4 < 100 / mm³ : dosage de l'antigène cryptocoque, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive)

Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan dans l'année, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal est recommandée.

Chez les HSH et les PVVIH ayant des antécédents de lésions à HPV (condylomes, lésions dysplasiques du col), une consultation proctologique sera proposée pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus

Figure 11: bilan paraclinique effectué avant la mise en place d'un traitement antirétroviral chez un adulte infecté par le HIV (Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts, 30 janvier 2017)

En première ligne, une trithérapie contient une association de 2 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec une troisième molécule. Le choix d'un protocole prend en compte :

- la tolérance aux molécules, le coût du traitement, ainsi que les interactions médicamenteuses avec des traitements préexistants.
- le rythme et les conditions de vie du patient ainsi que les comorbidités de celui-ci (atteintes rénale, hépatique, cardio-vasculaire, ...)

- l'existence de résistance génotypique du HIV, et/ou la présence de l'allèle HLA-B*5701

- les options thérapeutiques ultérieures en cas de non résultats (23).

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 70 ml/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	3/2	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, femme enceinte. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

Figure 12: Thérapies antirétrovirales initiales recommandées (Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts, 30 janvier 2017)

I.5.3.2. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Trois classes thérapeutiques vont inhiber la transcriptase inverse : les inhibiteurs nucléosidiques de la TI, un inhibiteur nucléotidique de la TI, et enfin, les inhibiteurs non nucléosidiques.

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) vont être, après absorption, triphosphorylés par des kinases cellulaires plus ou moins spécifiques (24). Une fois ces réactions faites, ils vont être des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse. Ils vont donc être substrats de l'enzyme, en compétition avec les bases nucléotidiques. Une fois incorporés, ils vont stopper l'élongation de la chaîne d'ADN. De plus, ils se fixent également sur le site actif de cette transcriptase. Ils sont indiqués, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le HIV (type 1 et 2).

Ces molécules vont aussi inhiber plus faiblement les polymérases α , β , et ϵ des mammifères, ainsi que la polymérase γ mitochondriale (24).

Molécules	Bases analogues	Effets indésirables communs	Contre-indications communes
Zidovudine	Thymidine Uridine	Troubles digestifs tels que nausées, diarrhées, douleurs abdominales Pancréatite et Acidose lactique qui justifient l'arrêt du traitement	Hypersensibilité Allaitement (sauf pour la lamivudine pour laquelle s'est déconseillé)
Stavudine			
Lamivudine	Cytidine		
Emtricitabine			
Didanosine	Adénosine Inosine		
Abacavir	Guanosine		

Figure 13: Effets indésirables et Contre indications communes aux INTI (Le Vidal, édition 2015)

Enfin, on peut retrouver chez certaines molécules d'autres effets indésirables, contre-indications voire des interactions médicamenteuses plus spécifiques:

DCI et nom commercial	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions médicamenteuses
	Toxicités hématologique	Hémoglobine < 7.5g/100mL	

Zidovudine RETROVIR®	(anémie, neutropénie) et musculaire pouvant justifier l'arrêt du traitement Asthénie	Neutrophiles < 750/mm ³ Surveillance tous les 15 jours pendant 3 mois puis mensuelle	Déconseillé en association avec la Stavudine et la Ribavirine
Lamivudine EPIVIR® ZEFFIX® (VHB)	Toxicité hématologique Douleurs ostéo- musculaires Neuropathie périphérique		
Emtricitabine ENTRIVA®	Céphalées Cutanés Vertiges		Déconseillé avec la lamivudine
Didanosine VIDEX®	Cutanés, fièvre Dépigmentation rétinienne Hyperuricémie qui peut justifier d'un arrêt de traitement	Arrêt si neuropathie périphérique jusqu'à guérison	Echec virologique avec le ténofovir Toxicité majorée de la stavudine si pris avec Décaler la prise si fluoroquinolones, cyclines, itraconazole et kétoconazole,...
Stavudine ZERIT®	Toxicité neurologique dose- dépendante Céphalées, fièvre Lipoatrophie	Arrêt si neuropathie périphérique	
		Insuffisance	

Abacavir ZIAGEN®	Asthénie	hépatique sévère, insuffisance rénale terminale HLA-B5701 entraînant des réactions allergiques sévères	
---------------------	----------	--	--

Figure 14: Effets indésirables et contre indications spécifiques à chaque INTI (Le Vidal, édition 2015)

Disponible sous forme de sel, qui est une prodrogue de la substance active, le ténofovir (VIREAD®) est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) (24). Il est converti en nucléoside monophosphate qui correspond au nucléotide. Il est ensuite phosphorylé par des enzymes cellulaires constitutives, devenant ainsi le métabolite actif diphosphate. Cela entraîne un effet terminateur de chaîne par liaison compétitive directe au substrat désoxyribonucléotidique naturel et suite à l'incorporation à l'ADN (24).

Cette molécule a aussi un faible effet sur les polymérases α , β , et γ . Bien qu'il ait montré une activité *in-vitro* sur le virus de l'immunodéficiência humaine de type 2, il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le HIV-1, ainsi que dans le traitement du virus de l'hépatite B (24).

Au niveau des effets indésirables, il peut entraîner de l'asthénie, des rashes cutanés, des troubles gastro-intestinaux (allant des diarrhées, vomissements et nausées jusqu'au risque de pancréatite). D'un point de vu biologique, une augmentation des transaminases, de la créatinine, une hypophosphorémie, une hypokaliémie, et de rares cas d'acidoses lactiques peuvent être retrouvées. Il est important de surveiller les fonctions hépatique et rénale. De plus, à long terme, il a été observé une diminution de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche et du rachis. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, et non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère.

Enfin, il y a les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Dans cette classe thérapeutique il y a la Rilpivirine EDURANT®, l'Etravirine INTELENCE®, l'Efavirenz SUSTIVA® et Névirapine VIRAMUNE®. Ce sont des

inhibiteurs non nucléosidiques et non-compétitifs de la transcriptase inverse du HIV de type 1. Ils sont dits non compétitifs car ils se fixent directement sur le site catalytique de la transcriptase inverse (24). Ces molécules ne sont pas actives sur la transcriptase inverse du HIV de type 2, ni sur les ADN polymérases, qu'elles soient virales ou humaines. Ils sont donc indiqués, toujours en association, dans le traitement de l'infection par le HIV de type 1 (24).

Ces médicaments sont essentiellement métabolisés par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 hépatique. Ils sont inducteurs enzymatiques. De plus, en effets indésirables de classe, il y a une toxicité importante cutanée, allant du simple rash cutané à des éruptions engageant le pronostic vital de type syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Ils sont aussi susceptibles de favoriser la sélection rapide de virus résistants. Comme autres effets indésirables, des affections du système nerveux, allant de céphalées à des neuropathies périphériques (Etravirine) sont retrouvés. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, en cas d'insuffisance hépatique sévère, et si allaitement (24).

De manière plus spécifique, des atteintes hématologiques et lymphatiques, sauf pour l'Efavirenz peuvent survenir. Il y a des troubles métaboliques retrouvés chez l'Etravirine (hypercholestérolémie, hyperglycémie, hypertriglycémie), la Rilpévirine (augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol, et des triglycérides) et l'Efavirenz (hypertriglycémie, et hypercholestérolémie). Certaines molécules peuvent entraîner des troubles gastro-intestinaux, allant de nausées, vomissements, à un risque de pancréatite pour l'Efavirenz. Pour l'Etravirine, et l'Efavirenz, il est possible que la vision devienne floue. Il a été détecté des affections psychiatriques, avec des insomnies, des rêves anormaux, des troubles de l'humeur, ... Enfin, suite à l'atteinte hépatique possible, il est important de doser les transaminases.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,73	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,86	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	209,35	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	132,57	
	à jeun		
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	89,80 Ge 70,00	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	235,18	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	326,98	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	220,77 Ge 126,08	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	502,00	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	35,35 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j	133,22 Ge 108,43	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	108,43	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	266,53	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.

Figure 15: Les différents inhibiteurs de la transcriptase inverse en septembre 2016 (Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts, 30 janvier 2017)

I.5.3.3. Inhibiteurs de protéase

La protéase du HIV est une enzyme intervenant dans la synthèse des protéines virales. En clivant de manière protéolytique certains précurseurs peptidiques (précurseurs gag, et précurseurs gag-pol), elle contribue à la formation de nouveaux virus via la production de protéines structurales et fonctionnelles (protéines de la capsid, intégrase, transcriptase inverse, ...) (24). En inhibant cette enzyme de manière sélective, les IP contribuent à la formation de virions immatures, incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Dans cette classe thérapeutique, il y a : Tipranavir APTIVUS®, Indinavir CRIVAN®, Saquinavir INVIRASE®, Darunavir PREZISTA®, Atazanavir

REYATAZ®, Fosamprénavir TELZIR® et le Lopinavir (en association fixe avec le Ritonavir) dans le KALETRA®.

Ces molécules sont métabolisées par le cytochrome P450. Elles sont inhibitrices enzymatiques des CYP3A4 et 2D6, ce qui leur confère un nombre important d'interactions médicamenteuses. Il faut aussi éviter l'association avec les inhibiteurs de la pompe à protons, car ceux-ci diminuent l'absorption des IP de 75% (l'atazanavir est contre-indiqué en association avec eux).

Les effets indésirables communs aux inhibiteurs de protéase sont des lipodystrophies, des troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperglycémie, diabète ou aggravation d'un diabète préexistant). Il peut y avoir des troubles musculaires également : élévation des CPK, des myalgies (douleurs musculaires), des myosites (inflammations musculaires). Des affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, gêne abdominale, ...) peuvent survenir. Enfin, chez les hémophiles, ces médicaments peuvent augmenter le risque de saignements spontanés. En ce qui concerne les contre-indications communes, il y a l'hypersensibilité à l'un des constituants, l'insuffisance hépatique sévère pour la majorité, mais à partir de modérée pour le Tipranavir et l'Atazanavir. Il est important, lors de prise d'une polythérapie contenant un inhibiteur de protéase, de suivre régulièrement la fonction hépatique, la CPK, la glycémie et les triglycérides (24).

Certaines de ces molécules peuvent augmenter le risque de lithiase urinaire : l'Indinavir surtout, mais aussi l'Atazanavir. Il est recommandé d'assurer un apport hydrique d'au moins 1,5 litre par jour. Celles-ci peuvent aussi entraîner une augmentation de la bilirubine. D'autres peuvent avoir pour conséquences des affections hématologiques (le Fosamprénavir, et le Tipranavir), neurologiques (l'Atazanavir surtout) ou psychiatriques (le Fosamprénavir). Enfin, le Saquinavir est contre-indiqué en cas de diarrhées chroniques ou de signes de malabsorption intestinale (24).

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ ritonavir Reyataz®/ Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	452,12/25,95	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1 (sans ritonavir)	452,12	
Darunavir/ ritonavir Prezista®/ Norvir®	Patient naïf : 800/100 x 1	421,44/25,95	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 x 2	662,21/51,90	
Fosamprenavir/ ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,84/51,90	Risque de rash.
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	473,42	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ ritonavir Invirase®/ Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,93/51,90	Allongement du QT.
Tipranavir/ ritonavir Aptivus®/ Norvir®	500/200 mg x 2/j	807,34/103,80	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.

Figure 16: Les différents inhibiteurs de protéase en septembre 2016 (Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandation du groupe d'experts, 30 janvier 2017)

I.5.3.4. Autres antirétroviraux

L'intégrase du HIV est une protéine enzymatique qui va catalyser l'étape d'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Les inhibiteurs de l'intégrase vont donc empêcher le virus d'intégrer son matériel génétique à celui de la cellule infectée (24). Le Raltégravir ISENTRESS®, le Dolutégravir TIVICAY® et l'Elvitégravir qui lui est toujours en association (STRIBILD®, GENVOYA®) font partie de cette classe thérapeutique.

En termes d'effets indésirables, des affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, ...), des affections cutanées (rash et prurit surtout) peuvent survenir. Il y a également des affections psychiatriques (insomnies, rêves anormaux) ou du système nerveux (céphalées, vertiges). Comme de nombreux autres anti-rétroviraux, ils peuvent aussi entraîner des troubles métaboliques, musculaires, hépatiques. Ils sont contre-indiqués essentiellement en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des composants du médicament. La surveillance de la tolérance de ces molécules passe par des dosages des transaminases hépatiques, et de la CPK (24).

Il existe un inhibiteur du co-récepteur CCR5 : le Maraviroc CELSENTRI®. La pénétration du HIV à l'intérieur des cellules cibles nécessite au préalable une reconnaissance par l'enveloppe virale de molécules de surface exprimées par celles-ci. Il y a le récepteur CD4, mais aussi des co-récepteurs nécessaires pour cette étape dont le CCR5. Le Maraviroc se lie de façon sélective au récepteur CCR5. Avec son action antagoniste, il empêchera ainsi la pénétration du virus dans la cellule hôte (24). Toutefois, seul le HIV de type 1 a un tropisme pour ces co-récepteurs, d'où une indication, toujours en association, limitée à ce virus.

Les effets indésirables de cette molécule sont des affections hématologiques (anémie, pancytopénie), des affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, ...), des affections hépatiques, des affections psychiatriques (dépression, insomnie), une anorexie, un risque de convulsions, un rash cutané, des affections musculo-squelettiques. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité (au principe actif, au soja, ou à l'arachide) (24).

Il existe un inhibiteur de fusion. L'Enfuvirtide FUZEON® va se lier spécifiquement, dans le milieu extracellulaire, à la protéine gp41 du HIV de type 1 (24). Ceci va empêcher un réarrangement structural de celle-ci, et donc la fusion entre la membrane virale et celle de la cellule cible. Le matériel génétique ne peut donc pas pénétrer à l'intérieur. Il possède une résistance naturelle au HIV de type 2, d'où son indication limitée au HIV de type 1, toujours en association, et après un échec ou une intolérance à un traitement comprenant au moins 1 IP, 1 INNTI, 1 INTI (24).

Il n'est contre-indiqué qu'en cas d'hypersensibilité au principe actif, ou à l'un des excipients utilisés. Un certain nombre d'effets indésirables peuvent survenir. Tout d'abord, des réactions diverses au point d'injection. S'administrant en sous-cutané, il peut entraîner des douleurs, un prurit, une induration, un kyste dans 90% des cas. Cependant, ces réactions ont essentiellement lieu la première semaine de traitement, et ne justifient l'arrêt de ce médicament que dans 3% des cas. Ensuite, il est fréquent que cette molécule entraîne des céphalées, des insomnies, ou encore des éosinophilies isolées. De façon moins fréquentes, le patient peut souffrir de dysgueusie, d'anorexie, de troubles digestifs, neurologiques ou d'infections (candidoses buccales, grippe, herpès, ...) (24).

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1679,77	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	726,44 à 1452,88	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j	569,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1	609,03	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
	Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	1218,06	

Figure 17: Les autres antirétroviraux en septembre 2016 (Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts, 30 janvier 2017)

I.5.3.5. Boost et associations.

Un boost se définit comme une molécule utilisée pour potentialiser l'effet d'autres principes actifs.

Le Ritonavir, appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de protéases agit comme un puissant inhibiteur du métabolisme induit par le CYP 3A4. Son potentiel boost dépend de l'inhibiteur de protéase co-administré (son propre métabolisme, ainsi que la répercussion sur celui du Ritonavir) (24).

Le Cobicistat. est un inhibiteur puissant et sélectif du CYP 3A du cytochrome P450. En stoppant le métabolisme de cet arsenal enzymatique, il augmente l'exposition systémique des substrats de celui-ci, dont l'Elvitégravir, augmentant ainsi la demi-vie et la disponibilité (24).

Afin de simplifier les prises et assurer une meilleure observance, certaines molécules ont été associées en un seul comprimé.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
PRESENTATIONS COMBINEES*			
Combivir®	1 cp x 2 /j	180,91	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Gé	1 cp x 2 /j	141,66	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	624,14	Association zidovudine + lamivudine + abacavir. Cette association n'est plus recommandée.
Kivexa®	1 cp/j	381,27	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp/j	451,27	Association ténofovir + emtricitabine.
TAF/FTC	1 cp/j	Non disponible	Association TAF+emtricitabine
Atripla®	1 cp/j	672,09	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz.
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	681,90	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq	1cp/j	928,43	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir
Stribild®	1 cp/j	977,09	Association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovirDF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

Figure 18: Les molécules combinées en septembre 2016 (Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts, 30 janvier 2017)

I.5.4. Suivi de la personne vivant avec le HIV

Lors d'une séroconversion, la prise en charge doit être globale. Il est important de connaître les facteurs environnementaux concernant le patient : problème psychologique lié à l'annonce, couverture sociale, la vie familiale, relationnelle et professionnelle, afin d'estimer le soutien qu'il peut avoir. Le désir d'enfant est aussi abordé, ainsi qu'une éventuelle précarité. Enfin, le statut sérologique des partenaires est important à savoir. Le but est aussi d'établir une relation de confiance entre le corps médical et le patient afin d'optimiser le dialogue, la prise en charge, et l'adhésion au traitement (23).

Dans ce cadre d'accompagnement, il peut être mis en place des groupes de discussion ou encore le conseil individuel qui se définit comme une information-conseil personnalisée (25). Prendre des décisions, faire face à des changements, ou être soumis à toute situation à laquelle un patient peut ne pas être préparé nécessite un accompagnement. Le counseling donc est un entretien avec une personne, ou un groupe, qui va permettre l'expression de situations ou difficultés rencontrées, d'en saisir ce qui va en découler afin d'accompagner au mieux la/les personne-s dans les décisions qui vont suivre. Dans le cadre du dépistage de l'infection par le HIV, ce counseling a fortement évolué depuis l'apparition des tests, en 1985. A ce moment-là, le traumatisme lié à l'annonce de la séropositivité était important étant donné l'absence de thérapie antirétrovirale, et donc sans possibilité de freiner l'infection. Il a

changé avec l'apparition des multithérapies antirétrovirales de 1996, ce qui entraînait une diminution significative de la mortalité. Mis en place en initialement en prévention secondaire, il a basculé petit à petit vers une démarche préventive primaire par crainte de la banalisation du risque du HIV liée à ces nouvelles thérapies (25). Toutefois, il faut noter qu'en prévention primaire, il reste peu réalisé par nécessité d'une formation spécifique prenant en compte la réduction des risques sexuels, des risques liés à l'utilisation de drogues injectables, ainsi que la reconnaissance d'environnements précaires ou traumatiques fonctionnant comme des freins à la prévention.

Selon l'OMS, le counseling lié au HIV/SIDA est «un dialogue confidentiel entre un client et un personnel soignant en vue de permettre au client de surmonter le stress et de prendre des décisions personnelles par rapport au HIV/SIDA. Ce conseil consiste notamment à évaluer le risque personnel de transmission du HIV et à faciliter l'adoption de comportements préventifs » (25). Il est primordial qu'il soit assuré par des professionnels ou des pairs ayant suivi une formation à la conduite d'un entretien et au domaine de la santé ciblé ici, sinon il y a un risque de mésinformations et donc de dangers pour le client. Le conseil s'adresse aux personnes séropositives ainsi qu'à leur entourage, aux clients des centres de dépistages et de don du sang, aux personnes à partenaires multiples, aux malades du SIDA, aux enfants atteints ou vulnérables, aux organisations et associations communautaires, aux minorités sexuelles, ...

On note donc ici l'importance de l'accompagnement, qui devient, qu'importe le résultat du test, primordial dans la prévention dans la transmission du HIV.

Au long cours, et une fois stabilisé, le patient est suivi par un spécialiste relayé par son médecin généraliste. Tout d'abord, il faut s'assurer du maintien de l'efficacité virologique et immunologique (charge virale indétectable, taux de CD4). Ensuite, il est nécessaire de connaître la tolérance et l'observance de la thérapie anti-rétrovirale prescrite (hémogramme, transaminases, bilan rénal, bilan lipidique annuel minimum, effets indésirables ressentis pouvant entraîner un mésusage des médicaments et, selon les molécules employées, dosage des CPK, lipase, métabolisme phosphocalcique, etc...) (23). Enfin, il sera dépisté au minimum une fois par an les infections sexuellement transmissibles (syphilis, VHA, VHB, VHC, Chlamydia) et le risque de cancer du col de l'utérus ou anal (chez les HSH) par le HPV (Human Papillomavirus).

En ce qui concerne la vaccination des personnes vivant avec le HIV, seul le BCG est contre-indiqué quel que soit le statut immunologique. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³ (ce qui correspond à une situation d'immunodépression profonde) (23). Pour les autres situations, il est conseillé de vacciner lorsque la charge virale est indétectable. Chez tous les patients, les vaccins antitétanique, antidiphtérique, et antigrippal annuel sont recommandés. La vaccination anti-hépatite B est importante pour ceux n'ayant pas d'immunité vis à vis du virus (absence des marqueurs), celle contre l'hépatite A est proposée aux populations considérées comme à risque (HSH, UDI, voyage en zone endémique, comorbidités). Contre le pneumocoque, une dose de PREVENAR 13® suivie 2 mois plus tard par une dose de PNEUMO 23® est conseillée (23).

Avant l'apparition de la prophylaxie pré-exposition, deux populations étaient identifiées (26). Une première qui avait peu recours au dépistage et dont la proportion de personnes infectées et diagnostiquées de façon tardive était importante. Une seconde population avait recours au dépistage de manière beaucoup plus fréquente, mais avec une forte proportion de transmission lors d'infection récente (26). Les stratégies de prévention par le dépistage et la mise en place d'une thérapie antirétrovirale rapide ont montré leurs limites. Dans ce contexte, la mise en place d'un dispositif assurant un meilleur suivi, un accès plus régulier au dépistage, et donc à une mise en place rapide d'un traitement antirétroviral en cas de contamination apparaissait comme une stratégie de prévention supplémentaire durable (26).

II. Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

II.1. Principes généraux

Les moyens mis en œuvre depuis l'émergence du HIV ont été insuffisants pour endiguer l'épidémie. En l'absence de dispositifs pour guérir l'infection, la prévention du HIV/SIDA s'est construite sur l'association de stratégies comportementales et structurelles. La prévention comportementale vise à faire changer les comportements individuels et collectifs. La prévention structurelle agit de manière plus large en prenant en compte les facteurs socio-économiques, culturels, éducatifs ou encore juridiques susceptibles de vulnérabiliser les individus (26). Ces stratégies ont longtemps défini les plans d'actions mondiaux en termes de prévention. Mais en

parallèle sont apparus les usages préventifs des traitements antirétroviraux : en 1994, dans la prévention de la transmission materno-fœtale, depuis 1998, dans le traitement post-exposition, et depuis les années 2000, en prévention secondaire avec le *Treatment as Prevention*. L'utilisation des ARV pour éviter la transmission est la prévention biomédicale (26). La convergence de ces différentes stratégies est la prévention combinée (26).

Des études ont été menées de 1995 à 2010 sur l'utilisation d'ARV dans la prévention de la transmission du HIV-1 chez des souris chez lesquelles étaient implantées des cellules de l'immunité humaine (27). D'autres études ont porté sur la prévention de la transmission du SIV chez les macaques (27). Les résultats ont montré des bénéfices à l'exposition aux molécules avant et après le risque de contamination (27). Les premiers essais Prophylaxie pré-exposition chez les humains ont commencé en 2004 (25). Ils ont étudié l'impact de la PrEP selon différents schémas : oral ou en topique, en continu ou en discontinu. En 2017, la seule qui est recommandée est celle par voie orale utilisant l'association de Ténofovir et d'Emtricitabine (23).

La PrEP, ou prophylaxie pré-exposition est une stratégie récente dans la prévention de la transmission du HIV. Il s'agit, pour une personne séronégative ayant des pratiques considérées comme à haut risque de contamination par le HIV, de prendre un médicament actif contre ce virus afin d'éviter la transmission. Cette PrEP prend sa place dans la prévention dite combinée (préventions comportementales, structurelles et biomédicales), et ne se substitue pas mais est complémentaire des autres moyens de prévention (préservatifs, pratique de réductions des risques, etc ...). En plus, la PrEP doit être prescrite dans une démarche préventive comprenant aussi les virus des hépatites, ainsi que les autres IST. Elle se doit d'être accompagnée d'un dispositif d'aide à l'observance, ainsi qu'à un suivi clinique et biologique, avant l'initiation jusqu'à la fin de son utilisation (28).

Actuellement, la PrEP est indiquée pour toute personne majeure (il n'y a pas de données spécifiques chez les adolescents), à risque élevé de contracter le HIV. Les personnes pouvant y avoir recours sont :

. Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes avec au moins l'un des critères suivant :

* avoir des rapports sexuels anaux sans préservatifs avec au moins 2 partenaires différents au cours du dernier semestre

* avoir présenté plusieurs épisodes d'IST au cours de l'année (syphilis, gonococcie ou infection à Chlamydia

* avoir eu recours à plusieurs traitements post-expositions (TPE) dans la dernière année

* consommation de produits psychoactifs lors des rapports sexuels (l'alcool, le cannabis, le LSD, l'ecstasy, les champignons hallucinogènes, la cocaïne, le popper, le GHB, certains médicaments...)

. les personnes transgenres à haut risque d'infection par le HIV

. avec les nouvelles recommandations, au cas par cas, on retrouve:

* les travailleuses et travailleurs du sexe

* les personnes originaires d'une région à forte prévalence (supérieure à 1%) et leurs partenaires (Afrique Subsaharienne, Guyane, ...)

* les usagers de drogues par voie intraveineuse.

* les personnes ayant de multiples partenaires sans avoir recours au préservatif systématiquement.

En revanche, la prophylaxie pré-exposition n'est pas conseillée pour un-e partenaire seronégatif-ve d'un couple sérodifférent si la personne vivant avec le HIV est traitée et a une bonne observance. Dans ce cas-là, on considère que le "*Treatment as Prevention*" suffit (28).

La PrEP ne peut se donner en cas de :

. présentation de contre-indication(s) aux molécules utilisées

. séropositivité au HIV ou sérologie inconnue

. présence de signes ou de symptômes d'une infection aiguë au HIV (syndrome pseudo-grippal, éruption cutanée,...)

. insuffisance rénale modérée (dès que la clairance à la créatinine estimée devient inférieure à 50mL/min)

. Allaitement

La PrEP repose sur la prise de Ténofovir et d'Emtricitabine. En France, l'association de ces molécules est commercialisée sous le nom de TRUVADA®. C'est un médicament antirétroviral de liste I commercialisé sous forme de comprimé par le laboratoire Gilead. Le flacon contient 30 comprimés, il possède une sécurité enfant

et un déshydratant à base de gel de silice pour éviter la dégradation des molécules par l'humidité. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché, en France, le 21 février 2005 avec un rectificatif d'AMM le 24 avril 2007 comme traitement des adultes infectés par le HIV de type 1, à raison d'une prise par jour en association avec d'autres antirétroviraux. Il contient une association fixe de deux molécules à activité antirétrovirale importante et aussi actives sur le virus de l'hépatite B :

- . 200 mg d'Emtricitabine, qui est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, et donc actif aussi sur le HIV de type 2,

- . 245 mg de fumarate de Ténofovir disoproxil, qui est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (24).

Bien que le brevet déposé par le laboratoire en France soit encore valide, on peut retrouver un générique, utilisé entre autres, au Brésil ou en Inde.

C'est un traitement antirétroviral qui nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle, il coûte 451,27 euros, et est pris en charge à 100% par la sécurité sociale. Il a été favorisé dans les différents essais car il est, en comparaison aux autres ARV, mieux toléré et moins toxique. Les effets indésirables liés à ce médicament sont :

- . une neutropénie, un risque de réaction allergique, insomnies, rêves anormaux, vertiges, céphalées

- . des troubles digestifs: diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, flatulences

- . des troubles du métabolisme: hypophosphatémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, avec de rares cas de pancréatite

- . des troubles hépatobiliaires allant de l'élévation des transaminases jusqu'à de rares hépatites, des troubles rénaux avec de rares cas d'insuffisance rénale

- . sur le long terme, il est possible d'observer une diminution de la densité minérale osseuse.

Les effets indésirables les plus fréquents restent les nausées (12%) et les diarrhées (7%), et sont souvent régressives avec le temps.

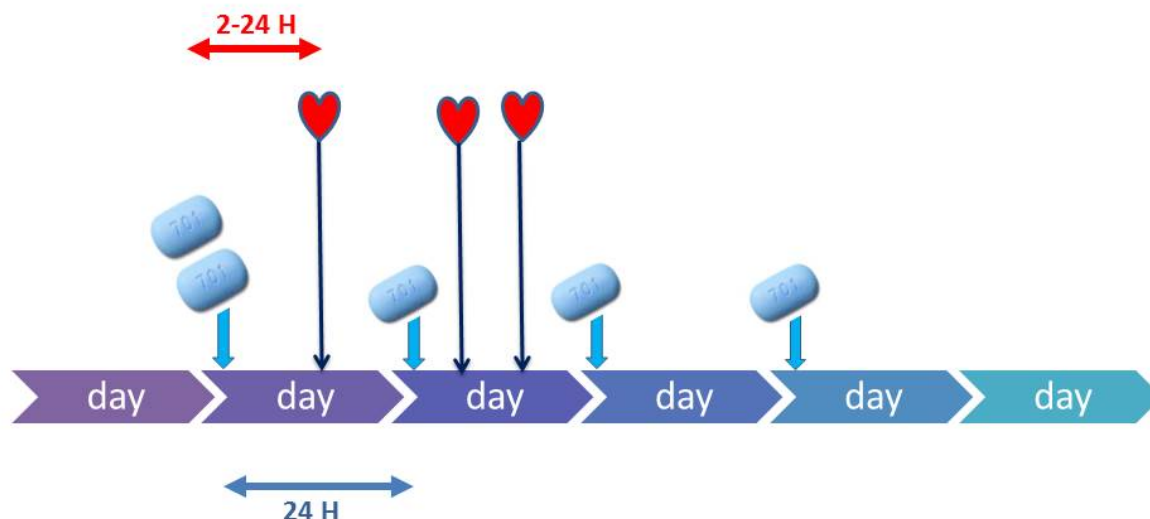
L'association Emtricitabine/Ténofovir est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. De plus, le comprimé contient du lactose, ce qui le contre-indique en cas de maladie héréditaire rare (intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, malabsorption du glucose/galactose).

Différentes études ont porté sur un schéma de prise en continue, seule l'une d'entre elles a développé un schéma de prise "à la demande". Ces études, se penchant sur des populations particulières, permettent aussi de limiter l'accès à tel ou tel plan posologique en l'absence de données supplémentaires.

La prévention en continue, c'est une prise de l'association fixe de Ténofovir et d'Emtricitabine quotidienne, et ce jusqu'à ce que la personne arrête la prophylaxie pré-exposition (28). Il est conseillé, lors de la prise de la PrEP dans ce schéma, d'essayer de prendre le médicament à heure fixe, à plus ou moins 2 heures de décalage, afin d'instaurer une habitude, et faciliter l'observance. Le médicament peut être pris lors ou en dehors des repas. En termes d'efficacité, les données semblent suggérer une activité optimale chez les hommes ayant des relations sexuelles avec hommes au bout de 7 jours. En revanche, suite à la plus faible diffusion et une concentration moindre dans la muqueuse cervico-vaginale, et en l'absence de données plus fiables, il est considéré, par précaution, que l'efficacité optimale préventive est obtenue, chez les femmes, après une durée de prise de 21 jours. Ce schéma est donc le seul proposé aux femmes désirant avoir recours à la PrEP, et pour les personnes ayant un haut risque de contamination par rapports vaginaux. Il est favorisé aussi pour les HSH si l'observance ne pose pas de problème. Enfin, si une personne présente une infection au virus de l'hépatite B, seule la prise en continue est envisageable. En effet, les deux molécules étant actives sur le VHB, une prise intermittente risquerait de favoriser une résistance de ce virus à l'association Emtricitabine/Ténofovir.

Le schéma "à la demande" n'a lui été étudié que sur la population HSH, et donc ne peut être proposé qu'à cette population (28).

- ✓ 2 comprimés 2-24 heures avant les rapports sexuels
- ✓ 1 comprimé toutes les 24 heures, à poursuivre jusqu'à 48 H (2 comprimés) après les rapports sexuels



Remarques:

- Tous les comprimés doivent être pris à la même heure que le premier comprimé, avec une marge de 4 h (2 heures avant et 2 heures après l'heure exacte)
- Pour un nouvel épisode < 7 jours après le précédent: commencer par 1 comprimé au lieu de 2

Figure 19: Schéma de prise à la demande (Observatoire du sida et des sexualités, 2015)

Il correspond à :

- . une première prise de 2 comprimés simultanée de la combinaison de ces molécules entre les 24 heures et les 2 heures avant un rapport sexuel.
- . une seconde prise d'un seul comprimé 24 heures après la première prise (à plus ou moins 2 heures).
- . une troisième prise d'un seul comprimé à 48 heures après les 2 premiers comprimés (à plus ou moins 2 heures également)

Cependant, dans la prophylaxie pré-exposition intermittente, il peut y avoir une certaine adaptation des posologies:

- . s'il y a d'autres relations sexuelles pendant la période pendant laquelle la PrEP "à la demande" est prise, il est nécessaire de continuer à prendre quotidiennement un comprimé de TRUVADA® à la même heure (plus ou moins 2 heures). Puis il ne faut pas oublier les 2 prises espacées de 24h après le dernier acte sexuel.
- . si la dernière séquence de PrEP s'est terminée il y a 6 jours ou moins, il faut commencer la nouvelle prise par un seul comprimé pour réduire le potentiel toxique de l'association Emtricitabine/Ténofovir. En revanche, si la dernière prise date d'une semaine ou plus, il faut recommencer par 2 comprimés.

Il est impératif, quel que soit le protocole, de respecter le schéma de prise pour obtenir une concentration suffisante en Ténofovir et Emtricitabine permettant d'assurer l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition.

Pour y avoir accès, il est nécessaire de prendre rendez-vous dans une structure spécialisée (services hospitaliers d'infectiologie, Centres Gratuits d'Informations, de Dépistages, et de Diagnostics). Lors d'un premier rendez-vous, un médecin spécialiste évaluera l'opportunité et la possibilité du recours à la prophylaxie pré-exposition: échanges sur les pratiques sexuelles, la prévention mis en place, le degré de connaissance de la PrEP (effets positifs et négatifs, motivation de prendre celle-ci, etc...).

Si celle-ci est envisagée, il y a alors prescriptions d'analyses : sérologie, infections sexuellement transmissibles, prise de sang pour s'assurer l'absence de contre-indications médicales. Une fois les résultats reçus, et dans le cadre où le patient peut toujours y avoir recours, un second rendez-vous, au moins 3 semaines plus tard, est pris lors duquel il y aura la prescription de la PrEP sur une ordonnance sur laquelle il sera spécifiée RTU. Le médicament est disponible en pharmacie hospitalière et en officine. Enfin, au bout d'un mois, il y aura un troisième rendez-vous avec analyses rénales, hépatiques (pour vérifier que le médicament est bien toléré), ainsi qu'un dépistage d'IST, qui seront prises en charge si elle(s) est/sont mise(s) en évidence, le plus précocement possible afin d'éviter les complications. Le suivi, par la suite, doit se faire au minimum avec un rendez-vous tous les 3 mois afin d'effectuer ces mêmes analyses (28).

II.2. Efficacité de la PrEP

Depuis 2007, différentes études ont été réalisées sur diverses populations afin d'évaluer l'impact de la prise soit d'une association de Ténofovir/Emtricitabine, soit de Ténofovir dans la transmission du HIV.

II.2.1. Impact de la PrEP sur la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

II.2.1.1. iPrEx, étude de la PrEP quotidienne dans la population HSH

Preexposure Prophylaxis Initiative trial (IPrEx) a étudié l'impact d'une prise quotidienne de l'association Ténofovir/Emtricitabine chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (hommes, transgenres) sur la transmission du HIV (27). Elle a été financée par la Division du Syndrome d'Immunodéficience Acquisée (DAIDS) de "The National Institutes of Health" et la fondation Bill and Melinda Gates. Gilead Science a donné l'association des molécules ainsi que le placebo, sans avoir de rôles dans le déroulé de l'étude (analyses, comptabilité, etc ...). Elle s'est déroulée sur 11 sites répartis dans 6 pays : Afrique du Sud, Brésil, Equateur, Etats-Unis, Pérou, Thaïland.

Il y a 2499 sujets qui ont été recrutés du 10 juillet 2007 au 17 décembre 2009. Ils devaient répondre à certains critères :

- avoir plus de 18 ans, être séronégatif
- avoir un sexe biologique masculin (dans cette étude, il y a 1% de transgenres)
- présenter un risque élevé d'acquisition du HIV
- donner, par écrit, leur consentement éclairé.

Ainsi, dans cet essai en double aveugle, 1251 personnes ont été affiliées, de manière aléatoire, au groupe prenant quotidiennement du FTC-TDF, 1248 au groupe placebo. Cependant, 2 personnes dans le groupe médicament, et 8 dans le groupe placebo ont été diagnostiquées HIV+ dans les 12 semaines après la randomisation, et 48 personnes n'ont pas fait de dépistage. Donc ce sont 1224 sujets dans le premier groupe, et 1217 dans le second qui ont été suivis. A l'inclusion, un test au VHB était réalisé, une vaccination contre ce virus était offerte (27).

Toutes les 4 semaines, il y avait une consultation organisée, pendant laquelle il était évalué l'adhérence (comptage des comprimés, auto-déclarée, et conseils fournis), il était dispensé le médicament pour 1 mois, deux tests rapides de dépistage du HIV différents étaient réalisés, et les ressentis médicaux notés. Un examen clinique était réalisé pour détecter d'éventuelles IST symptomatiques (syphilis, gonocoque, chlamydia, HSV-2) et il était offert tout un arsenal préventif (conseils sur la réduction des risques, préservatifs, ...). Les analyses biochimiques et hématologiques furent réalisées toutes les 4 semaines au début, puis à partir de la 24^{ème} semaine, toutes les 12 semaines.

Toutes les 12 semaines, il était évalué les comportements sexuels, et au minimum toutes les 24 semaines, il était fait un dépistage pour les IST asymptomatiques. En

cas de diagnostic d'IST, la personne était traitée, et il était offert un traitement au(x) partenaire(s).

Lors d'une séroconversion, il était analysé différents paramètres, en comparaison avec des échantillons de 2 sujets séronégatifs appartenant à chacun des groupes, pour évaluer la corrélation entre taux de médicaments, et effets protecteurs. La concentration plasmatique des 2 molécules était ainsi analysée, ainsi que la présence des métabolites actifs de celles-ci dans les cellules sanguines mononucléaires périphériques (FTC triphosphate et TDF diphosphate) (27).

Il en résulte qu'en excluant les 10 séroconversions détectées juste après l'inscription, 100 personnes qui ont contracté le HIV au cours de l'étude : 36 dans le groupe FTC-TDF, 64 dans le groupe placebo. Cela correspond à une réduction relative de l'incidence de 44%. Parmi ces séroconversions, 2 sujets ont arrêté l'étude en cours de route dans le groupe FTC-TDF, et 3 dans le groupe placebo.

Lors des deux premières visites, la prise déclarée des comprimés était plus faible dans le groupe FTC-TDF (89% puis 93% contre 92% et 94% dans le groupe placebo), puis devient similaire dans les 2 groupes (95%). Le taux de prise, estimé par le comptage des comprimés retournés, augmente aussi les 8 premières semaines, puis reste stable (entre 89 et 95%). Cependant, ces estimations sont contrastées, car, en se basant sur les dates de dispensation et les quantités délivrées, le taux de prise diminue au cours de la première année (passant de 99% à 91%). En partant d'un taux d'utilisation des comprimés à plus de 50% du temps, l'efficacité supposée est de 50% de réduction.

L'efficacité est supérieure chez des sujets pratiquants des rapports anaux réceptifs non protégés par rapport à ceux n'en ayant pas (58%).

Les pratiques sexuelles étaient similaires dans les 2 groupes au cours de l'étude. Le nombre de partenaires décroît et l'utilisation des préservatifs augmente lors des rapports anaux réceptifs tout au long d'iPrEx. Il n'est pas détecté de différences en ce qui concerne les IST dans les 2 groupes. Il n'est pas détecté de manière de protection différente selon la région, le groupe ethnique, la circoncision masculine, âge, l'alcool ou le niveau d'éducation (27).

Table 2

Adverse Events.*

Adverse Event	FTC–TDF (N = 1251)		Placebo (N = 1248)		P Value [†]
	no. of patients (%)	no. of events	no. of patients (%)	no. of events	
Any adverse event	867 (69)	2630	877 (70)	2611	0.50
Any serious adverse event	60 (5)	76	67 (5)	87	0.57
Any grade 3 or 4 event	151 (12)	248	164 (13)	285	0.51
Grade 3 event	110 (9)	197	117 (9)	225	0.65

Figure 20: Survenue d'effets indésirables au cours de IprEX (Grant R, Lama JR, et al. (2010), Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have sex with Men, 30 Décembre 2010, The New England Journal Of Medicine, 363, No27, p2587-2599)

En termes de sécurité, des nausées modérées et de la perte de poids ont été plus fréquemment retrouvés au sein du groupe FTC-TDF. Il a été détecté, sur l'ensemble de l'étude, 41 événements liés à l'augmentation de la créatinine dont 2 ont accru : 26 dans le groupe TDF-FTC, 15 dans le groupe placebo. Parmi ces élévations, seules 10 ont conduit à un arrêt temporaire (pour 9) ou définitif (1 sujet) de l'étude : 7 pour la prise de médicament, 3 pour le placebo. Après la reprise, la créatinémie est revenue à la normale en maximum 20 semaines pour tous.

Parmi les 100 sujets infectés après l'inscription, 5 sur 36 du groupe FTC-TDF, et 7 sur 64 du groupe placebo avait une charge virale détectable avant la séroconversion (détection des anticorps). Le temps de séroconversion était similaire aux 2 groupes. Sur les 34 sujets du groupe médicament ayant contracté le HIV et n'ayant pas arrêté l'étude, seuls 3 (9%) avaient au moins un des composants détecté dans leurs échantillons, et aucun n'avait une concentration cellulaire supérieure aux sujets témoins. En comparant, dans le groupe FTC-TDF, ceux qui avaient une concentration du médicament détectable à ceux qui ne l'avaient pas, on obtient une

estimation du risque infectieux plus faible d'un facteur de 12,9, soit une réduction relative estimée de 92%.

Enfin, l'effet de la PrEP ici étudié sur l'infection par le HIV est similaire dans les 2 groupes (ARN plasmatique, taux de CD4). Parmi les 10 sujets infectés à l'inclusion, 3 souches ont été retrouvées résistantes à l'Emtricitabine (les 2 du groupe FTC-TDF, et 1 dans le groupe placebo), et aucune résistance n'a été trouvée au Ténofovir. Parmi les 100 sujets, pour lesquels une infection au HIV a été diagnostiquée au cours de l'étude, aucune résistance n'a été retrouvée (27).

IPrEx montre qu'une prise quotidienne de l'association de Ténofovir/Emtricitabine apporte 44% de protection supplémentaire chez les HSH avec un service complet de prévention, incluant le dépistage, la délivrance d'informations et de préservatifs. Bien que l'observance déclarée est élevée, l'exposition au médicament est plus faible. Ceci peut expliquer l'absence de résistance, ainsi que la présence d'ARN plasmatique avant la séroconversion.

De plus, il peut y avoir une sous-estimation de la survenue d'effets indésirables, et a contrario, la survenue de ceux-ci peut avoir influé sur l'observance. Il est important de voir à plus long terme les effets de ces molécules sur la densité minérale osseuse, la fonction rénale, et l'apparition de résistances. Les comportements sexuels à risques ont une tendance à diminuer par l'augmentation de la prise de conscience des pratiques à risques, ainsi que par le cadre proposé en termes d'accompagnement de la PrEP (dépistages, counseling, ...). Néanmoins, ces changements peuvent être différés étant donné une attente accrue des avantages.

Ainsi, dans cette étude, il est démontré l'efficacité de la prise quotidienne de FTC-TDF pour ralentir la propagation du virus, mais insuffisante d'un point de vue santé publique (27).

II.2.1.2. PrEP et évolution des comportements sexuels chez les HSH : PROUD.

Cette étude a été lancée dans 13 centres de santé sexuelle en Angleterre et dont le recrutement a commencé en novembre 2012. Elle avait pour but d'évaluer la compensation des pratiques à risques chez les utilisateurs de PrEP en étudiant, en différé d'un an, 2 populations prenant quotidiennement une association de 245mg de Ténofovir, et de 200mg d'Emtricitabine (29).

Elle a été conçue pour un échantillon de 5000 personnes, afin d'avoir une efficacité de 50% de réduction de l'incidence du HIV. Cependant, un comité de surveillance, créé en juin 2014, au regard du risque d'infection par le HIV nettement plus élevé dans le groupe différé et de l'efficacité inattendue de la prophylaxie pré-exposition chez les HSH du groupe direct, a alerté le comité en charge de l'étude. Cela a conduit à la mise sous PrEP de tous les participants du groupe différé, et l'arrêt du protocole en phase pilote.

Elle a été financée par l'unité d'essais cliniques du "Medical Research Council" (MRC) de l'UCL ("University College London"). Gilead Science a fourni le médicament (TRUVADA®), sans avoir d'autres rôles dans le déroulé de cette phase pilote.

Du 29 novembre 2012 au 30 avril 2014, 544 participants ont été recrutés.

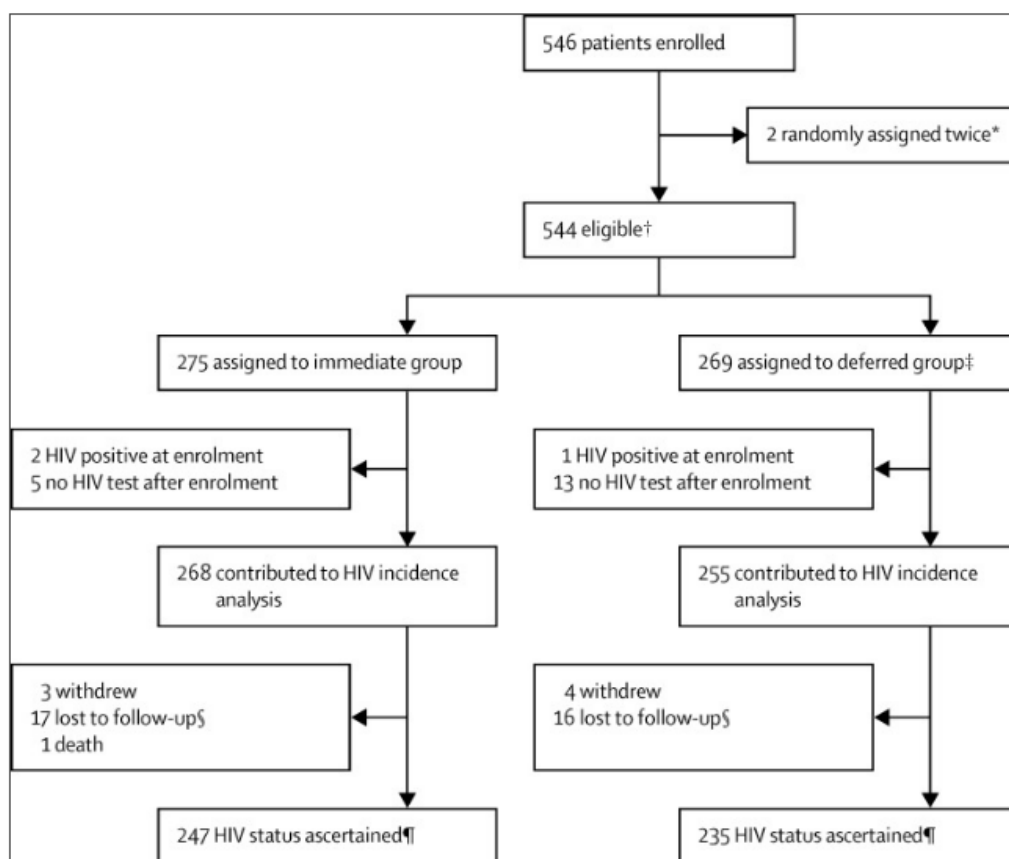


Figure 21: Répartition et suivi des participants de PROUD (McCormak S, Dunn DT, et al.(2015), Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial, 10 septembre 2015 The Lancet, Published online)

Ils devaient répondre à certains critères :

- avoir au moins 18 ans, être séronégatif
- avoir un sexe biologique masculin, et avoir des rapports sexuels avec des hommes.
- avoir eu au moins un rapport anal non protégé dans les 90 jours précédents, et supposer en avoir au moins un autre dans les 90 jours suivants
- ne pas être infecté par le VHB, ni présenter de symptômes d'infection virale aiguë
- ne pas avoir de contre-indication aux molécules étudiées
 - donner leur consentement éclairé par écrit.

Ce sont donc 275 sujets qui ont été répartis, de manière aléatoire, dans le groupe immédiat, et 269 dans le groupe différé. En enlevant les participants diagnostiqués HIV+ à l'inscription, et ceux n'ayant pas réalisé le test de dépistage au HIV initial, ce sont donc 268 participants dans le premier groupe, 255 dans le second (29).

A la première consultation après randomisation, un test HIV était réalisé, le dosage de la créatinémie aussi, et le médicament dispensé pour 1 mois pour les participants du groupe immédiat. Il leur était donné toutes les informations relatives à la prise de la combinaison Ténofovir/Emtricitabine (effets indésirables, posologie, protection maximale supposée à 2 semaines). Au bout d'un mois, on vérifiait la tolérance au médicament, il était prescrit pour 3 mois de traitement puis des rendez-vous étaient pris tous les trimestres. Lors de ceux-ci, il était fait un dépistage des IST (plus ou moins l'hépatite C en fonction des pratiques) et il était donné un questionnaire à remplir afin de connaître le comportement sexuel des 3 derniers mois. La créatinine était évaluée tous les ans, et en cas de protéinurie non imputable à une infection, les visites étaient plus rapprochées. En parallèle, chaque participant devait remplir quotidiennement un carnet (observance, effet indésirable ressenti, comportement sexuel) et répondre mensuellement à un questionnaire en ligne.

En cas de séroconversion, le premier échantillon HIV + disponible était analysé pour détecter des résistances. Les concentrations en Ténofovir ont été mesurées chez 52 sujets déclarant prendre consciencieusement la PrEP (29).

Dans la population initiale, 331 sujets (64%) avaient déclaré une IST au cours de l'année précédente, 184 (36%) avaient eu recours au traitement post-exposition, 231

(44%) avaient pris une substance associée à une désinhibition sexuelle dans les 90 jours précédents (telle que la métamphétamine). La répartition était similaire entre les 2 groupes.

Il y a eu recours à 174 traitements post-expositions dans le groupe différé, contre 14 dans le groupe immédiat. Dans l'ensemble, le médicament a été prescrit pour un taux de prise estimé à 88% du temps global. Le Ténofovir a été détecté dans tous les échantillons testés (de 38 à 359ng/ml).

Parmi les 275 participants du groupe direct, il y a eu la survenue de 28 effets indésirables ressentis, correspondants à 21 interruptions, dont une définitive. Seuls 13 de ces épisodes ont été imputés à la prise de FTC-TDF, et les plus fréquents étaient les nausées, les maux de tête, et l'arthralgie. Il y a eu 3 cas d'élévation de la créatinine, cependant, dans 2 cas, il y avait une comorbidité et une prise d'autres médicaments. 29 événements indésirables graves sont survenus chez 27 participants, mais aucun n'a été lié au médicament (29).

Il a été diagnostiqué 23 séroconversions : 20 dans le groupe différé, 3 dans le groupe immédiat. Toutefois, parmi ces 3 infections :

- une a été détectée à 4 semaines après l'inclusion, ce qui suppose une contamination avant l'étude.
- une a été détectée à la 53ème semaine. La dernière visite du sujet datait de la 12ème semaine, et il n'avait donc pas suffisamment de comprimés (90) pour maintenir une efficacité.
- une a été détectée à 61 semaines, mais le sujet n'avait jamais pris le médicament.

Ceci suggère qu'il n'y avait pas d'infection chez ceux qui prenaient la PrEP, avec une bonne observance. L'incidence du HIV était donc significativement plus faible dans le groupe immédiat (1,2 cas pour 100 personnes par an) que dans le groupe différé (9 cas pour 100 personnes par an), ce qui correspond à une réduction du risque de transmission de 86%.

Sur les 3 cas de séropositivité diagnostiqués aux alentours de l'inscription, 2 présentaient une souche résistante à l'Emtricitabine. Aucune autre résistance n'a été détectée (ni pour les infections au cours de l'étude, ni pour le Ténofovir). Ce sont ces résultats qui ont amené à mettre les 163 participants qui ne prenaient pas encore la PrEP sous celle-ci.

Bien qu'il y ait une augmentation du nombre moyen de rapports sexuels anaux, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes. Cependant, 21% du groupe immédiat ont rapporté plusieurs rapports réceptifs sans préservatifs, contre 12% du groupe retardé. Il n'y avait pas de différence au niveau des infections sexuellement transmissibles (en particulier la gonorrhée ou la chlamydie rectale, qui sont des indicateurs de relations anales passives sans préservatifs, sont identiques dans les 2 groupes). L'hépatite C, hors injection ou contamination proche de celle du HIV, a été diagnostiquée chez un sujet de chaque groupe (29).

La réduction de l'incidence du HIV dans cet essai est bien supérieure à celle retrouvée dans les études utilisant un placebo. C'est expliqué par :

- le fait de savoir que l'on prend un placebo peut modifier l'adhésion
 - l'adhérence dans cette étude prouvée par le taux de médicaments dans les échantillons.

En étudiant l'efficacité directe (biomédicale), et indirecte (comportementale), PROUD semble plus pertinente pour ancrer la PrEP dans un programme de santé publique.

Toutefois, elle a ses limites : l'étude de l'évolution des risques est limitée à 1 an, la participation de certains sujets au 2 groupes à l'étude, l'interruption précoce peuvent entraîner des sur- ou sous-estimations. Dans cette étude, l'inclusion des personnes présentant au moins un rapport non protégé dans les 90 jours induit l'inscription de sujets à comportements sexuels divers. Cependant, la réduction de l'incidence entre les 2 groupes tend à montrer que l'échantillon était assez sélectif et que la PrEP attirait des personnes qui semblaient le plus pouvoir en bénéficier.

Ainsi, PROUD montre qu'il y a une réduction de l'incidence du HIV de 86% chez les HSH prenant quotidiennement l'association FTC-TDF, sans augmentation des IST (29).

II.2.1.3. PrEP "à la demande" chez les HSH : l'essai ANRS Ipergay

Lancé en février 2012, l'essai ANRS Ipergay a pour but d'évaluer, au sein de la population HSH (hommes et personnes transgenres), l'efficacité d'une prise intermittente de l'association de Ténofovir (245mg) et d'Emtricitabine (200mg).

- **Résultats de deux essais européens dans la population HSH : IPERGAY (France, Canada) et PROUD (UK) communiqués en 2015**

<p style="text-align: center;">IPERGAY</p> <p style="text-align: center;">« Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les GAY »</p>	<p style="text-align: center;">PROUD</p> <p style="text-align: center;">« Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: an open label randomization to immediate or Deferred daily TRUVADA for HIV seronegative gay men »</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essai en double aveugle comme iPrEX, TRUVADA + stratégie de prévention standard vs placebo+ stratégie de prévention standard ▪ En réponse aux enjeux d'observance de la PrEP, l'essai IPERGAY explore une autre modalité d'administration du TRUVADA, à savoir un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle. ▪ Implication d'un comité associatif avec une démarche particulière d'accompagnement communautaire. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essai en ouvert dit pragmatique proche de la « vraie vie », qui comporte une comparaison de TRUVADA + stratégie de prévention standard (bras du recours au TRUVADA immédiat) vs prévention standard (bras du recours au TRUVADA différé d'un an). ▪ Teste le TRUVADA sur le même mode que l'ensemble des essais PrEP orale réalisés jusqu'alors, à savoir une stratégie continue en prise quotidienne selon la même posologie que dans le traitement de l'infection à VIH.

Figure 22: différentes modalités des essais PrEP chez les HSH (ANSM (2015), Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de Truvada dans la Prophylaxie pré-exposition au VIH dans le cadre de la RTU, Novembre 2015)

Cet essai a été subventionné par l'ANRS, le Fonds de dotation Pierre Bergé, la fondation Bill et Melinda Gates ainsi que par le Réseau Canadien pour les essais du HIV des IRSC. Gilead Science a fourni le TRUVADA® ainsi que le placebo. Il se déroule sur 6 sites, répartis en France (Paris, Nice, Lyon, Nantes, Tourcoing) et au Canada (Montréal).

Trois comités composent cet essai :

- le comité scientifique, responsable du protocole de recherche
- le comité associatif, défendant l'intérêt des participants et de la communauté
 - le comité de protection des personnes, pouvant prendre des décisions telle qu'arrêter l'étude si la santé des participants est mise en danger. C'est ce comité, qui au regard des résultats intermédiaires, a demandé l'arrêt du placebo, et la mise de tous les participants sous PrEP en octobre 2014 (30).

Ipergay, essai en double aveugle et randomisé, évalue donc l'efficacité de la PrEP "à la demande" chez les HSH, couplée à une offre globale de prévention

(accompagnement individuel, counseling, dépistages, préservatifs, vaccinations contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B). On entend par "à la demande" le schéma de prise suivant :

- 2 comprimés entre 24 heures et 2 heures maximum avant un rapport sexuel, si possible en mangeant
- 1 comprimé toutes les 24 heures suivant cette prise, tant que dure la période d'activité sexuelle.
- 1 comprimé 24 heures plus tard, et un dernier 24 heures après celui-ci.

Par exemple, si la période d'activité sexuelle s'étend du vendredi soir au samedi soir, ça donne 2 comprimés le vendredi au plus tard 2 heures avant, 1 comprimé le samedi 24 heures après la première prise, 1 autre le dimanche et 1 dernier le lundi, tous séparés par 24 heures (il est accepté plus ou moins 2 heures de décalage).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'évolution des comportements à risque, l'adhésion, la sécurité, les bénéfices du counseling, et les effets de cette prise intermittente sur le HIV s'il a infection en cours de route.

Pour cela, 445 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ont été recrutés. Ils devaient répondre à un certain nombre de critères :

- avoir plus de 18 ans, être un homme ou une personne transgenre ayant des relations sexuelles avec des hommes
- être séronégatif mais à haut risque de contracter le HIV (c'est à dire avoir au moins 2 partenaires différents dans les 6 derniers mois, sans utilisation systématique du préservatif)
- avoir une clairance à la créatinine supérieure à 60mL/min
- ne pas être infecté par le VHB, ni par le VHC
- ne pas présenter de contre-indication au médicament à l'étude, ni de syndrome viral aigu.
 - fournir, par écrit, le consentement éclairé.

Avant la randomisation, il y avait un premier rendez-vous pendant lequel il était évalué les antécédents médicaux, et il était fait un examen clinique, un examen biologique (fonctions rénale et hépatique, sérologie HIV, hématologie) et un dépistage des IST (et traitement si nécessaire).

Après avoir été affectés de manière aléatoire à l'un des 2 groupes (FTC-TDF vs placebo), les participants avaient un rendez-vous lors duquel, en plus de ce qui était fait à l'inclusion, il était évalué le comportement, il était prélevé des échantillons à conserver (sérum et plasma), et il était dispensé le médicament pour 1 mois. Puis, à M+1 et M+2, la tolérance du médicament était évaluée (Créatinine, ALAT), ainsi que l'observance (auto-déclarée et comptage des comprimés retournés) en plus des examens réalisés auparavant. Ensuite, une visite était organisée tous les 2 mois, afin d'évaluer l'observance, la tolérance, l'évolution des comportements, de réaliser un examen clinique, biologique, des dépistages du HIV et des IST. Des échantillons étaient conservés. Tous les 6 mois, il était fait une sérologie de la syphilis. Tous les ans, une évaluation plus poussée des comportements sexuels était faite, ainsi qu'un bilan hématologique (NFS, plaquette). Lors de chaque visite, le counseling était proposé, ainsi qu'une offre globale de prévention (dont le don de préservatifs) (30).

Suite à la décision du comité de protection des personnes, tous les participants restants ainsi que 29 nouveaux ont pris la PrEP à la demande soit un total de 362 participants (31). L'essai en double aveugle devient alors une étude ouverte (les participants et le corps médical savent qu'il n'y a plus de placebo). Le suivi effectué est le même que lors de la première phase. Les résultats finaux ont été rendus en juin 2016.

La population de la phase ouverte (n=362) était majoritairement blanche (93%), active (83%), célibataire et avait suivi des études supérieures (91%). 43% des participants avaient eu recours à des drogues psychoactives dans l'année précédente, 33% présentaient des antécédents d'IST dans les 6 mois. Il a été pris en moyenne 18 comprimés de TRUVADA® par mois (IC: 11-25).

Si les 2 phases de l'étude sont comparées :

- dans la phase en double aveugle, le suivi des participants prenant le placebo était de 212 personnes par an, et on observe une incidence du HIV de 6,60 personnes infectées par an (avec un IC à 95% de 3,6 à 11,1). Chez ceux prenant le médicament, le suivi était de 219 personnes par an et l'incidence de 0,91 cas pour 100 personnes par an (IC 95%: 0,11-3,30). Ceci correspond à une diminution relative de l'incidence de 86% (30).

- dans la phase ouverte, le suivi était de 515 personnes par an. L'incidence de HIV est de 0,19 cas pour 100 personnes par an (IC 95%: 0,01-1,08): c'est une réduction relative de 97% en comparaison au placebo.

En termes d'adhérence, les questionnaires rendus révèlent que 50% des participants de l'étude en phase ouverte prenaient correctement la PrEP, soit au moins 1 comprimé avant et un après le rapport contre 42 dans la phase en double aveugle. 26% ne s'en servaient pas contre 29 dans la première partie de l'essai. Lors des analyses des concentrations sanguines en médicament, 46% des participants de la phase initiale avaient un taux supérieur à 40ng/ml (contre 55% chez ceux de la phase finale), 14 % avaient des concentrations comprises entre 10 et 40 ng/ml (contre 9%) et 9% des taux inférieurs à 10ng/ml (contre 7%) (31).

En termes d'effets indésirables :

Nombre de participants (%)	Essai en double aveugle		Phase ouverte :
	TDF/FTC (n=199)	Placebo (n=201)	TDF/FTC (n=362)
Tous confondus	186 (93)	181 (90)	353 (98)
Sévères	20 (10)	17 (8)	40 (11)
Grade 3 ou 4	19 (10)	15 (7)	40 (10)
Gastro-intestinaux	28 (14)	10 (5)	48 (13)
Nausées, vomissements	16	2	14
Douleur abdominale	13	3	9
Diarrhées	8	6	25
Augmentation légère de la créatinine	35 (18)	19 (9)	57 (16)
Augmentation modérée de la créatinine	0	1 (1)	3 (1)
Protéinurie>2N	11 (6)	9 (4)	30 (8)
Glycosurie>2N	1 (1)	0	2 (1)
Augmentation des transaminases	33 (17)	26 (13)	85 (23)

Augmentation sévère des transaminases	1 (1)	4 (2)	7 (2)
---	-------	-------	-------

Figure 23: Effets indésirables survenus au cours de l'essai Ipergay (Molina JM, et al. (2016), PrEP in the ANRS IPERGAY Open-Label Extension Study, juillet 2016 AIDS 2016 Durban South Africa)

Il y a 8 participants qui ont eu une clairance à la créatinine <60mL/min au moins une fois (2 dans la phase pilote, 7 dans la phase ouverte) (31).

En ce qui concerne l'évolution des comportements sexuels, il a été comparé entre les 2 phases l'utilisation du préservatif, l'observance de la prophylaxie pré-exposition et la corrélation entre ces 2 paramètres (32).

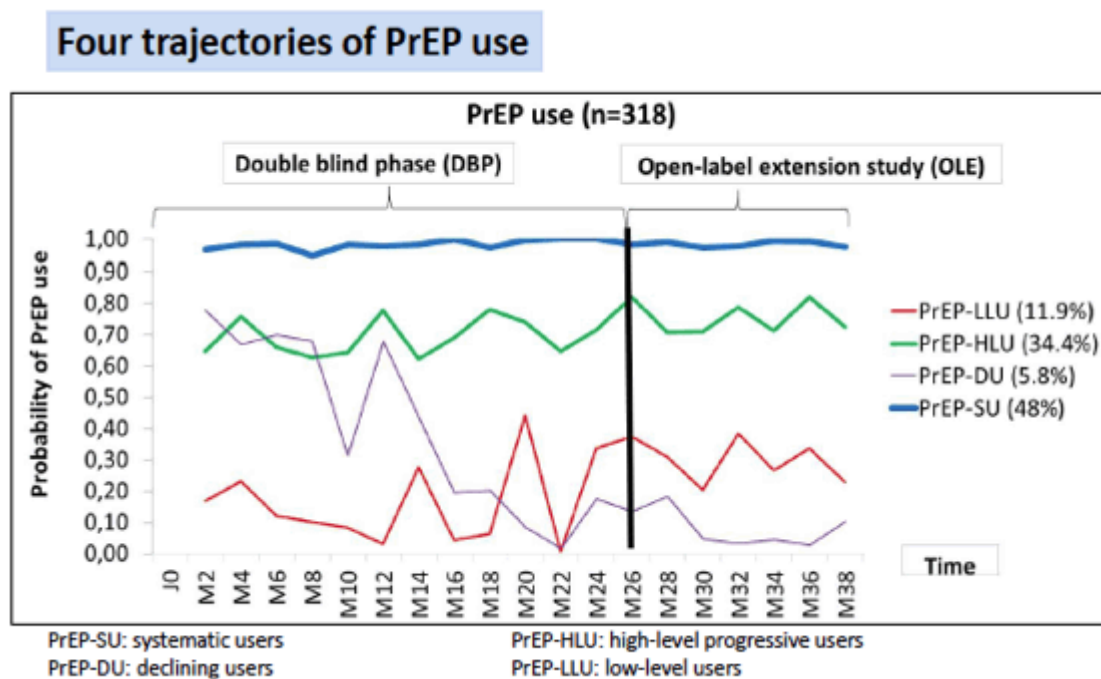


Figure 24: utilisation de la PrEP dans l'essai Ipergay (Sagaon-Tessier L, et al. (2016), Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa)

L'utilisation de la prophylaxie pré-exposition est répartie en 4 groupes d'utilisateurs : ceux qui étaient totalement observants, ceux qui avaient un haut degré d'observance, d'autres faiblement observants et enfin les utilisateurs qui n'étaient pas du tout observants.

Three trajectories of condom use

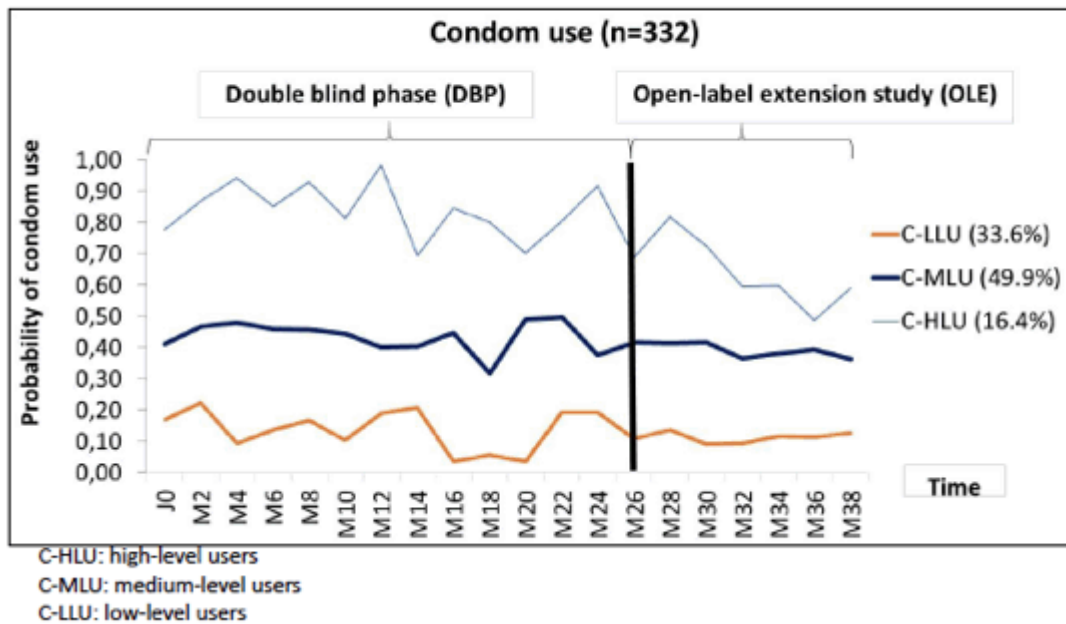


Figure 25: Utilisation des préservatifs au cours de l'essai Ipergay (Sagaon-Tessier L, et al. (2016), Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa)

En parallèle, 3 trajectoires ont été définies sur l'utilisation du préservatif : haute, moyenne, faible (32).

Joint estimation: on demand PrEP trajectories within each group of condom use

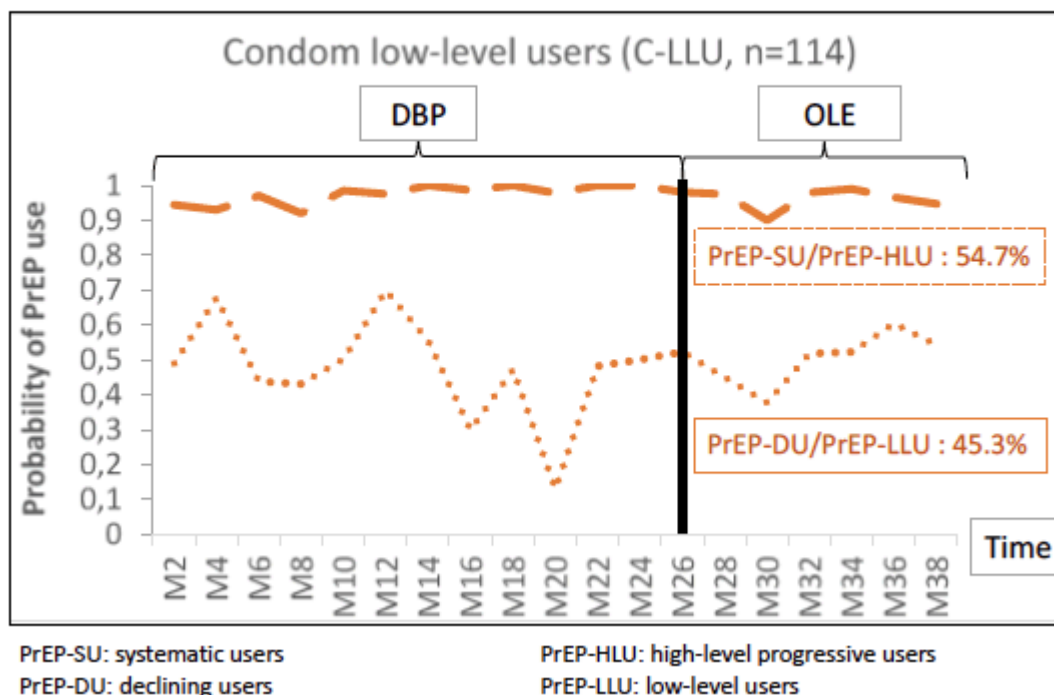


Figure 26: PrEP à la demande en fonction de l'utilisation du préservatif (Sagaon-Tessier L, et al. (2016), Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa)

En couplant ces 2 données, il en ressort que :

- chez les HSH à faible utilisation du préservatif (n=114), 54,7% compensent en utilisant la PrEP systématiquement ou à fort degré d'observance, contre 45,3% qui compensent moins bien qu'il y ait une légère augmentation dans la phase ouverte. Cette compensation est retrouvée en particulier chez les personnes plus âgées (40 ans contre 32) et ayant moins de partenaires sexuels (8 contre 15).

- chez les HSH à niveau d'utilisation moyen du préservatif (n=171), 74,1% des participants compensaient avec un niveau d'utilisation de la PrEP au minimum avec une forte observance contre 25,9% qui l'utilisaient moins avec une diminution dans la phase ouverte. Cette évolution se trouve en particulier chez des personnes plus âgées (38 contre 32 ans), chez des personnes pratiquant plus le sexe anal réceptif (72,9% contre 27,1%) ainsi que chez celles qui ont un emploi (89,9% contre 61,9%).

- chez les HSH utilisant régulièrement le préservatif, 64,8% compensaient à minima en prenant la PrEP à fort degré d'observance, en particulier lors de la phase ouverte, contre 35,5%. Les personnes plus âgées (37 ans contre 31) et ayant plus de partenaires sexuels (8 contre 5) sont celles qui compensaient le plus (32).

Il y a, entre la phase en double aveugle, et la phase ouverte, une augmentation des infections sexuellement transmissibles (40,6% dans la seconde, contre 35,2% dans la première) (31).

IST	Phase en double aveugle (n=400)		Phase ouverte (n=362)	
	Nombre de participants (%)	Nombre de cas	Nombre de participants (%)	Nombre de cas
Chlamydiae	81 (20)	114	122 (34)	158
Gonorrhoeae	88 (22)	123	117 (32)	175
Syphilis	39 (10)	45	68 (19)	77
Virus de l'hépatite C	5 (1)	5	5 (1)	5
Toutes IST	147 (37)	287	210 (58)	415

Figure 27: Survenue d'IST au cours de l'essai Ipergay (Molina JM, et al. (2016), PrEP in the ANRS IPERGAY Open-Label Extension Study, Juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa)

Enfin, il n'y a pas d'évolution significative du nombre de partenaires, ni du nombre de rapports sexuels (31).

D'autre part, une étude sur le rapport coût/efficacité a été réalisée (33). Prenant en compte le prix en juillet 2016 du TRUVADA (500,88€), il est estimé qu'une année de prise à la demande de ce médicament, ainsi que le suivi, les tests, et les consultations reviennent à 4 812€ par participant. De plus, il est nécessaire d'avoir 18 utilisateurs de PrEP pour prévenir une infection par le HIV, soit un coût général de 84 691€. Dans les conditions actuelles, le prix annuel pour éviter une infection est entre 3 à 4 fois supérieur au prix annuel d'un traitement (33).

Cost effectiveness ratios

€84,691 per HIV infection averted at current drug prices

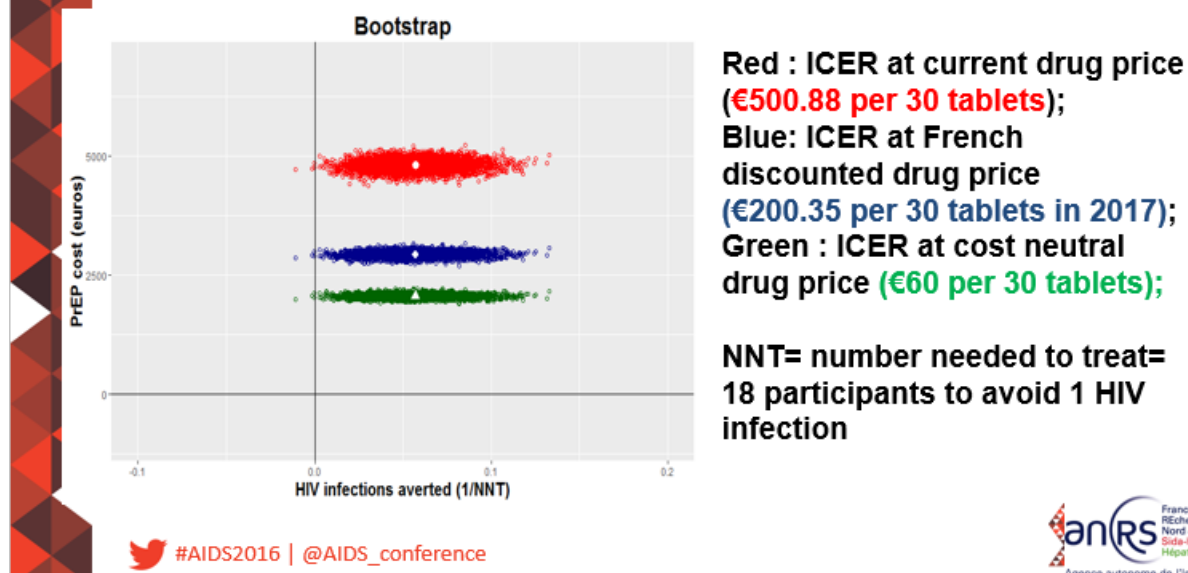


Figure 28 : étude du rapport coût/efficacité dans l'essai Ipergay (Durand Zaleski I, et al. (2016), On demand PrEP with Oral TDF/FTC in MSM, Results of the ANRS IPERGAY Trial Economic Evaluation, 21 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa)

D'autres bénéfices sont à prendre en compte : le traitement des IST, l'accès aux soins pour des personnes précaires, l'amélioration de la qualité de vie, et le fait que la PrEP ne soit pas prise à vie. Il est estimé qu'il y a entre 1,6 et 2,3 infections secondaires évitées pour chaque personne non infectée par le HIV. Enfin, l'attente d'un médicament générique pour 2017 au prix de 200,35€ les 30 comprimés va améliorer ce ratio coût/efficacité.

Dans cet essai IPERGAY, l'efficacité de la prise à la demande de la prophylaxie pré-exposition est de 97%. Cet efficacité est couplée à une forte observance. Bien qu'il soit observé une légère augmentation des effets secondaires, la sécurité d'emploi du TRUVADA à la demande reste bonne. La diminution de l'utilisation du préservatif ne diminue pas l'efficacité des molécules en préventif, étant donné qu'il y a un phénomène de compensation par une prise plus assidue de celles-ci. Cependant, cette diminution est couplée à une hausse des IST. Enfin, bien que le prix soit élevé, la prophylaxie pré-exposition reste un moyen préventif dans la transmission du HIV utile.

II..2.2. Bangkok Ténofovir Study, ou l'étude de la prophylaxie pré-exposition chez les usagers de drogues injectables.

Il s'agit de la première étude, en double aveugle, concernant les usagers de drogues par voie injectable. Elle s'est déroulée à Bangkok, en Thaïland. Elle a été financée par les "Centers Disease Control and Prevention" américains, et "the Bangkok Metropolitan Administration". Gilead Science® a fourni les médicaments à l'étude, sans prendre part au déroulé de celle-ci (34).

Le but principal était de déterminer l'efficacité d'une prise quotidienne de Ténofovir (300mg) dans la prévention de la transmission du HIV dans cette population à risque, en comparaison avec la prise quotidienne d'un placebo. La sécurité, l'adhérence et les comportements à risques des participants ont aussi été étudiés.

Ceux-ci ont été inclus du 9 juin 2005 au 22 juillet 2010 et devaient répondre à certains critères :

- avoir entre 20 et 60 ans, être séronégatifs, ne pas être infectés par le VHB
- être consommateurs de drogues injectables
- pour les femmes, ne pas être enceintes ni allaiter.
- valider un test de compréhension de l'étude, et donner par écrit leur consentement éclairé.

Au final, ce sont 2413 participants qui ont suivi l'étude, et qui furent répartis de manière aléatoire en 2 groupes : 1204 allaient prendre du TDF quotidiennement, 1209 le placebo (deux participants dans ce groupe ont été diagnostiqués HIV +, et ont été exclus des analyses).

Les participants avaient le choix entre venir prendre quotidiennement le médicament, ou alors de venir tous les mois. Lors des visites mensuelles, les tests HIV étaient réalisés, et il leurs était proposé tout un arsenal préventif : conseils de réduction des risques, préservatifs, Méthadone, informations, plaquettes. Pour avoir des seringues stériles, il leur était conseillé d'aller en pharmacie pour s'en procurer à bas prix, la législation locale empêchant d'en donner gratuitement. Les études sanguines, pour évaluer la sécurité en particulier, ont été réalisées tous les 3 mois.

Parmi les 2411 participants, 50 ont été infectés par le HIV au cours de l'étude : 17 dans le groupe TDF, 33 dans le groupe placebo. Cela correspond à une réduction de risque d'acquisition du HIV de 49% (IC 95%, de 9,6 à 72,2%). Une analyse complémentaire a été menée chez celles et ceux qui ont choisi de venir prendre le comprimé quotidiennement auprès de l'équipe médicale, et donc connus pour être observant (prise des comprimés au moins à hauteur de 71% des jours, sans rater plus de 2 prises consécutives et avec une concentration sanguine de ténofovir détectable). Le niveau de protection, chez ces personnes, augmente à 74% (IC 95%, de 16,6 à 94%) (34).

Contrairement aux autres études concernant la PrEP, The Bangkok Tenofovir Study a été la seule à proposer une thérapie à observance directe (DOT). Au début de l'étude, et à chaque visite mensuelle, le choix était proposé aux participants de la prise indépendante à domicile pour le mois et de mentionner les prises sur un carnet de prise, ou alors de venir en clinique quotidiennement et d'avoir l'administration par le personnel de l'étude. Celui-ci était responsable de marquer sur un carnet de prise l'administration du médicament. L'adhérence était très élevée : l'analyse des carnets de prises donne 84% d'observance dans les 2 groupes, indifféremment de la prise quotidienne en clinique ou non. Les participants étaient sous DOT 87% du temps.

En ce qui concerne les comportements à risques, il n'y avait pas de différence entre les groupes. Entre le début et la fin de l'étude, la proportion de personnes reportant une injection de drogue dans les 12 semaines précédentes passe de 63% à 23%. Le taux de personnes échangeant des seringues passe de 18% au début à 2% au bout d'un an. Enfin, à l'inscription, 22% des participants déclaraient avoir plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 dernières semaines, contre 11% au bout d'un an (34).

En termes de sécurité, il n'a pas été identifié de problèmes importants dans la prise quotidienne de Ténofovir. La seule différence significative par rapport à l'absence de prise de la molécule est l'apparition de nausées, et de vomissements dans le groupe TDF, mais le plus souvent régressifs en 2 mois. Il n'a pas été trouvé de différences entre les 2 groupes en ce qui concerne l'élévation de la créatinine, ou de données favorisant le diagnostic d'insuffisance rénale. Enfin, aucune résistance au Ténofovir n'a été retrouvée.

Mis à part la survenue de nausées et de vomissements lors des premiers mois de traitement, la prise quotidienne de Ténofovir n'a pas eu d'effets délétères chez les usagers de drogues injectables. En cas de bonne observance, la prise de 300mg de TDF est efficace à 74% dans la réduction de risque de transmission du HIV dans cette population (34).

II.2.3. Impact de la PrEP sur la population hétérosexuelle

II.2.3.1. Etude FEM-PrEP, l'impact sur la population hétérosexuelle féminine

Cette étude en double aveugle s'est déroulée exclusivement en Afrique, dans 4 centres répartis entre la Tanzanie, le Kenya et l'Afrique du Sud (2 centres).

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une prise quotidienne de l'association d'Emtricitabine/Ténofovir (FTC-TDF) chez des femmes à haut risque de contamination par le HIV (35). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de l'association FTC-TDF en cas de séroconversion (résistances, taux de CD4, charge virale), ainsi que l'évolution des comportements sexuels, l'adhérence au schéma de prise, et l'effet sur la grossesse.

Les participantes ont été recrutées du 11 juin 2009 au 15 avril 2011. Pour être admissibles au sein de l'étude, elles devaient être :

- âgées de 18 à 35 ans,
- en bonne santé (y compris l'absence de signes d'hépatite, d'altération de la fonction rénale ou hépatique), séronégatives, ni enceintes, ni en cours d'allaitement
- prêtes à prendre un contraceptif efficace, et capables d'avaler le comprimé
- à haut risque de contracter le HIV, défini par minimum un rapport vaginal dans les 2 semaines précédentes, ou plus d'un partenaire sexuel dans le mois précédent.

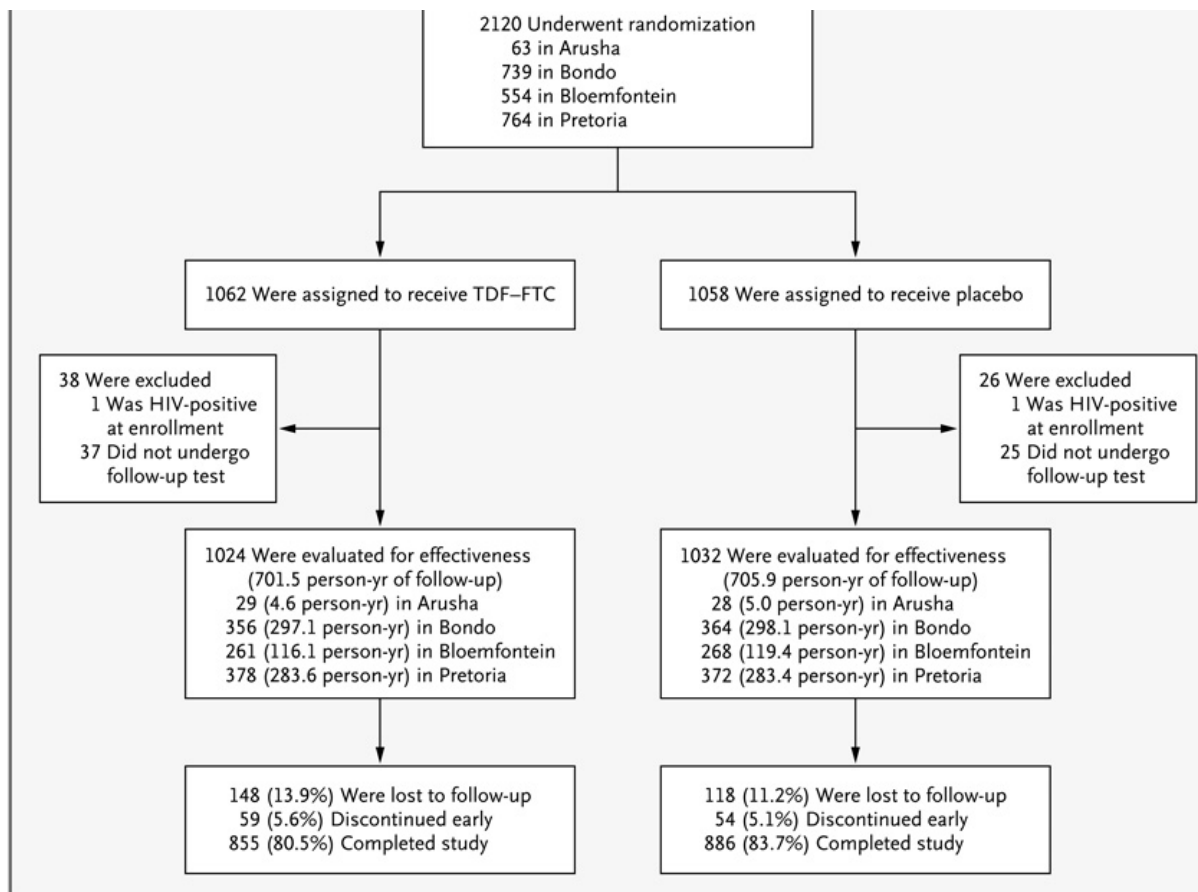


Figure 29 : Randomisation et suivi des participantes (Van Damme L, Corneli A, et al.(2012), *Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women*, 2 Août 2012 *The New England Journal Of Medicine*, 367, No5, p411-422)

Toutes les femmes incluses dans la randomisation (2120 femmes), ont fourni leur consentement éclairé par écrit. La randomisation consiste à séparer les participantes de manière aléatoire dans 2 groupes : l'un prenant quotidiennement un placebo (1058 femmes), l'autre prenant quotidiennement le FTC-TDF (1062 femmes).

A chaque visite, ayant lieu toutes les 4 semaines, il était effectué un examen clinique, un dépistage du HIV (TROD) et des IST, un test de grossesse, un bilan des fonctions rénale et hépatique. La concentration sanguine en médicament était effectuée par spectrophotométrie de masse couplée à la chromatographie en phase liquide (limite inférieure de détection = 0.25ng/ml). Un échantillon sanguin était conservé. Il était délivré le médicament pour un mois, ainsi qu'une contraception efficace, des informations et des moyens de préventions (préservatifs). De plus, il leur était demandé de remplir un questionnaire sur leurs pratiques sexuelles. Enfin, l'observance (auto-déclarée et comptage des comprimés retournés) était évaluée, ainsi que la potentielle survenue d'effets indésirables (35).

La prise de médicament était arrêtée de manière temporaire ou définitive si une participante tombait enceinte, présentait une séroconversion ou des anomalies biochimiques.

Les subventions ont été données par "the Agency of International Development" et la fondation Bill and Melinda Gates. Gilead Science® a fourni le FTC/TDF et le placebo, et bien que le laboratoire ait eu accès au protocole et fut autorisé à donner quelques remarques, il n'a pas eu d'autre rôle (dans l'analyse, le suivi, etc ...).

Enfin, il est important de noter que cette étude s'est arrêtée de manière précoce le 18 avril 2011 par manque d'efficacité (35).

En termes de résultats, 1741 femmes, soit 82,1% de l'échantillon initial, ont fini l'étude (855 dans le groupe TDF/FTC, 886 dans le second) pour des raisons d'exclusion (découverte de séropositivité à l'inscription ou qui n'ont pas subi les tests), de déménagement, de problèmes personnels, ou encore par simple perte de vue.

En enlevant les 8 premières semaines de l'étude, période pendant laquelle une personne pouvait présenter une séroconversion non-détectable, il a été détecté 68 infections par le HIV : 33 dans le groupe FTC/TDF, 35 dans le groupe placebo. Ceci correspond à un taux d'incidence de 4,7 pour 100 personnes par an pour le premier groupe, et à un taux d'incidence de 5 pour 100 personnes par an pour le second, soit un rapport de risque estimé de 0.94 dans le groupe FTC/TDF. En incluant les cas détectés lors des 8 premières semaines (1 dans le groupe médicament, 4 dans le groupe placebo), la probabilité estimée cumulée, à 12 mois, de l'infection, est de 0,049 pour le groupe FTC/TDF contre 0,046 pour le placebo (35).

En termes de sécurité, les différences significatives retrouvées entre les 2 groupes sont :

- les nausées, les vomissements (surtout les premiers mois) et des élévations des ALAT plus élevés dans le groupe FTC/TDF
- 4,7% d'arrêt du médicament liés à des atteintes hépatiques ou rénales graves dans le groupe FTC/TDF contre 3% dans le second groupe.
- 36 événements indésirables graves contre 24 pour le placebo

On ne retrouve pas de différences entre les deux groupes en ce qui concerne la grossesse (tératogénicité) ou l'avortement, ni sur la charge virale ou le taux de CD4 en cas de séroconversion.

En ce qui concerne les mutations du virus chez les personnes infectées, aucune n'a été retrouvée résistante au Ténofovir (K65R ou K70E), En revanche, 5 personnes avaient une souche résistante à l'Emtricitabine: 4 mutations M184V (3 dans le FTC/TDF contre 1 dans le placebo), , 1 mutation dans le groupe médicament M184I.

Les tests sanguins ont révélé un faible niveau d'adhésion, dans le groupe FTC/TDF, contrairement à ce qu'il sortait des comptages de comprimés retournés, et de la déclaration des participantes. En partant du principe que 10 ng de Ténofovir par mL de plasma signifiaient une prise dans les 48h, seules 7 des 33 femmes présentant une séroconversion à la fin de l'étude atteignaient cette concentration soit 21%.

Au niveau de la perception du risque, 70% au début de l'étude, et 74,8% à la fin se percevaient comme peu voire pas à risque de contracter le HIV. En ce qui concerne le comportement sexuel, il y avait une tendance à une légère diminution déclarée du nombre de partenaires, de rapports vaginaux, et de rapports sans préservatif. Bien que la moitié des participantes ait refusé un examen pelvien à la fin de l'étude, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes du nombre d'IST (35).

En conclusion, la faible adhérence des femmes lors de cette étude, et la perte d'un nombre important de participantes expliquent non seulement l'arrêt prématuré de celle-ci, mais aussi la difficulté d'interpréter les données. Il est envisagé que la perception du risque peut avoir influencé la prise du médicament. La prise quotidienne de ce médicament semble augmenter la survenue d'effets indésirables transitoires, mais ne pas avoir d'incidence sur les paramètres de séroconversion. Le taux d'IST décelé, et le comportement sexuel déclaré ne semblent pas traduire un changement de pratiques quand il y a une prise quotidienne de FTC/TDF.

Une autre étude, VOICE, a été effectuée sur la même population, donnant des résultats semblables et a aussi été arrêtée avant la fin. Chez les femmes hétérosexuelles, à haut risque de contracter le HIV, mais ne le percevant pas comme

tel, la prise quotidienne de Ténofovir, associé à l'Emtricitabine ne peut être définie comme efficace en prévention dans la transmission du virus (35).

II.2.3.2. Population hétérosexuelle, et célibataire : l'étude TDF-2

Cette étude prend le relais de l'étude TDF-1 qui cherchait à démontrer l'efficacité du Ténofovir seul en prévention (36). En parallèle de TDF-1, l'efficacité de l'association FTC-TDF ayant été prouvée supérieure au TDF seul, l'étude TDF-2 a été lancée, au Botswana.

Elle s'est déroulée du 20 février 2007, date à laquelle 18 participants de TDF-1 ont été inclus selon leur groupe d'affectation (TDF vs placebo), jusqu'au 11 mars 2011 (date de la dernière visite). Les autres participants (hommes et femmes) ont été inclus du 22 mars 2007 au 23 octobre 2009.

L'ensemble des inscrits devaient répondre à des critères :

- ils devaient être âgés de 18 à 39 ans, être séronégatifs et sexuellement actifs
- être en bonne santé (Ag Hbs négatif, pas de maladies chroniques, pas d'anomalies biochimiques ou hématologiques, pas de prise de médicaments)
- obtenir 80% à un test de compréhension sur l'étude et le suivi
- les femmes ne devaient pas être enceinte ni allaiter, et devaient accepter une contraception efficace (36).

Tous ont fourni un consentement éclairé écrit.

Le Comité de recherche et de développement de la santé du Botswana et la commission d'examen institutionnelle des "Centers for Disease Control and Prevention" ont approuvé le protocole, et Gilead Science® a ici aussi fourni les comprimés (médicaments et placebo) sans tenir de rôles supplémentaires dans la poursuite de l'étude.

Dans cet essai en double aveugle randomisé, 1219 personnes ont été réparties en 2 groupes : 611 personnes vont recevoir quotidiennement du FTC-TDF, 608 un placebo.

L'objectif principal était de montrer qu'une telle association pouvait diminuer le risque de contamination de 65%. En parallèle étaient menées des analyses de sécurité. Les consultations étaient prévues tous les 30 jours. Pendant celles-ci, il était effectué un dépistage du HIV, de la grossesse pour les femmes. Il était recueilli les effets indésirables ressentis, si l'adhésion ne posait pas de problèmes, les comportements sexuels (activité déclarée, utilisation du préservatif, ...). Il était délivré aussi un mois de médicament/placebo, des conseils en termes de préventions, un mois de contraceptif pour les femmes, et des préservatifs. Tous les trimestres, il y avait des analyses biochimiques. Et tous les semestres, un examen clinique plus poussé, y compris génital et pelvien avec prélèvement d'échantillons, a été mené pour détecter d'éventuelles IST. Les tests de concentration sanguine des molécules ont été effectués uniquement sur les participants déclarant avoir bien pris les comprimés pendant les 30 jours précédents. La limite de détection, pour l'Emtricitabine et le Ténofovir, était, par spectrophotométrie de masse couplée à une chromatographie liquide ultra-haute performance, de 0,3ng/ml de plasma (36).

Tout d'abord, sur les 1219 participants intégrés au début, il a été possible de connaître le statut vis à vis du HIV chez 542 personnes du groupe FTC-TDF (sur 611), et chez 528 personnes prenant le placebo (sur 608), soit 1070 participants à la sortie de l'étude. 9 cas de séroconversions ont été diagnostiqués dans le premier groupe, 24 dans le second, ce qui correspond à une efficacité protectrice globale de 62,2% pour l'association Emtricitabine/Ténofovir (intervalle de confiance à 95%, de 21,5 à 83,4).

En ce qui concerne les mutations, une seule souche présentant plusieurs mutations (K65R, M184V, et A62V) a été retrouvée chez un participant du groupe FTC/TDF mais celui-ci présentait des signes d'infections aiguës par le HIV dès l'inscription. Un autre participant, prenant le placebo, a développé, par intermittence, une souche présentant la mutation K65R (36).

Table 2. Adverse Events, According to Treatment Group.*

Adverse Event	TDF-FTC (N = 611)		Placebo (N = 608)		P Value†
	no. of participants (%)	no. of events	no. of participants (%)	no. of events	
Any	557 (91.2)	4357	536 (88.2)	4390	0.003
Any serious	63 (10.3)	68	66 (10.9)	79	0.90
Grade 3 or 4 only	19 (3.1)	21	29 (4.8)	32	0.17
At least possibly related to study drug	20 (3.3)	21	27 (4.4)	29	0.35
Upper respiratory tract infection	231 (37.8)	385	241 (39.6)	439	0.84
Headache	227 (37.2)	390	226 (37.2)	411	0.73
Dizziness	92 (15.1)	109	67 (11.0)	82	0.03
Abdominal pain	155 (25.4)	215	156 (25.7)	217	0.78
Nausea	113 (18.5)	132	43 (7.1)	48	<0.001
Vomiting	69 (11.3)	87	43 (7.1)	47	0.008
Diarrhea	76 (12.4)	93	65 (10.7)	76	0.22
≥5% Weight loss	75 (12.3)	113	61 (10.0)	72	0.13
Back pain	57 (9.3)	72	68 (11.2)	90	0.37
Rash	39 (6.4)	44	42 (6.9)	48	0.81
Fracture	7 (1.1)	7	6 (1.0)	8	0.74
Elevated creatinine	1 (0.2)	1	0	0	1.00
Hypophosphatemia	142 (23.2)	219	159 (26.2)	245	0.65
Hyperamylasemia	315 (51.6)	997	302 (49.7)	1017	0.45
Elevated AST	36 (5.9)	43	38 (6.2)	42	0.90
Elevated ALT	38 (6.2)	48	43 (7.1)	66	0.57
Death‡	2 (0.3)	2	4 (0.7)	4	0.45

* ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† All P values were calculated with the use of a time-to-first-event analysis (regression analysis of survival data on the basis of the Cox proportional-hazards model), with the exception of the P values for weight loss of 5% or more and death, which were calculated with the use of Fisher's exact test.

‡ The causes of death in the TDF-FTC group were motor vehicle accident (one participant) and suicide (one); the causes of death in the placebo group were motor vehicle accident (two), homicide (one), and cerebrovascular accident (one).

Figure 30 : événements indésirables survenus au cours de l'étude TDF-2 (Michael C. Thigpen. et al.(2012), Antiviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV transmission in Botswana, 2 Août 2012, The New England Journal Of Medicine, 367,No5, p423-434)

En ce qui concerne la sécurité, les nausées, les vomissements, et les étourdissements étaient plus fréquents chez celles et ceux recevant le FTC-TDF, mais ces événements régressaient au bout d'un mois. Les leucorrhées et écoulements urétrales étaient, quant à eux, plus fréquents dans le groupe placebo. Le T-score et le Z-score, reflets de la densité minérale osseuse (DMO), étaient plus bas dans le groupe traité (avant-bras, hanche, lombaires), en revanche la survenue de fractures était sensiblement identique. Cependant, la DMO était relativement basse dans la population de l'étude au début. Le taux d'IST, la survenue

d'événements indésirables graves, ou encore les différents paramètres observés en cas de grossesse étaient sensiblement similaires dans les 2 groupes (36).

L'observance estimée du médicament (comptage des comprimés rendus, auto-déclaration) était sensiblement la même (84,1% chez les FTC-TDF, 83,7% dans le groupe placebo).

Les comportements à risques étaient similaires dans les 2 groupes (1 partenaire par mois en moyenne au début, avec une légère diminution au cours de l'étude, 81,4% de rapports protégés dans le groupe FTC-TDF, 79,2% dans le groupe placebo et stable au cours du temps). Parmi les personnes pratiquant des rapports anaux, aucune n'a eu de séroconversion. Les concentrations moyennes plasmatiques détectées étaient beaucoup plus importantes chez les participants pour lesquels une séroconversion n'a pas été observée. Ainsi, dans le groupe TDF-FTC, on retrouve une moyenne de 0,3 ng/ml de Ténofovir et 0,5ng/ml d'Emtricitabine chez les personnes ayant contracté le HIV, contre 30,6ng/ml de TDF et 103,3ng/ml de FTC chez ceux ne l'ayant pas contracté (36).

Dans cette étude TDF-2 portant sur la population hétérosexuelle, l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition, couplée aux autres moyens de préventions, est calculée à hauteur de 62,2%. Toutefois, l'efficacité est estimée plus importante quand elle est corrélée à un haut niveau d'observance. Les effets gastro-intestinaux ont été plus fréquents initialement lors de la prise de TDF-FTC, et bien que la DMO semble diminuer avec la prise quotidienne de cette association, il ne paraît pas y avoir de lien avec une augmentation du risque de fractures. Pour l'apparition de résistances, celles-ci ne semblent pas être induites par la PrEP. Les participant-e-s ne paraissaient pas prendre plus de risques au cours de l'étude.

Les limites de cette étude sont que ces résultats ne peuvent pas être généralisés à d'autres populations (UDI, HSH) et qu'ensuite, il y a eu une perte d'un certain nombre d'inscrits, bien que cette perte soit homogène dans les 2 groupes (36).

II.2.3.3. L'étude sur les couples sérodifférents : l'étude Partners

Partners a étudié l'impact d'une prise quotidienne de TDF seul, ou de l'association TDF-FTC, au sein de couples hétérosexuels sérodiscordants (un seul des 2

partenaires est séropositif) dans 9 sites répartis au Kenya et en Ouganda (37). Elle a été financée par la fondation Bill and Melinda Gates, et Gilead Science® a fourni les médicaments à l'étude (Ténofovir 300mg, association à l'Emtricitabine (200mg) et le placebo), sans intervenir dans le déroulé de cette étude.

Réalisée en double aveugle, son objectif principal est de comparer l'efficacité de telles prises sur la diminution du taux de transmission du HIV. Cet objectif est suivi d'analyses concernant la sécurité et les comportements sexuels. Pour ce faire, 4758 couples ont été recrutés de juillet 2008 à novembre 2010.

Les critères d'inclusions étaient :

- pour le/la partenaire séronégatif-ve : ne pas être infecté(e) par le VHB, avoir une fonction rénale normale, ne pas allaiter ni être enceinte.
- pour le/la partenaire séropositif-ve : ne pas recevoir de traitement antirétroviral et ne pas répondre aux directives d'initiation de traitement établies au Kenya et en Ouganda.
- pour tous, ils devaient fournir un formulaire de consentement éclairé.

Ainsi, ceux (les partenaires séronégatifs) qui ont pu être inclus ont été répartis de manière aléatoire de la manière suivante : 1589 dans le groupe TDF, 1583 dans le groupe TDF-FTC, 1586 dans le groupe placebo. Cependant, 11 couples ont été trouvés inéligibles, donc au début :

- 1584 personnes incluses dans le groupe Ténofovir
- 1579 personnes dans le groupe Ténofovir-Emtricitabine
 - 1584 dans le groupe placebo (37).

A l'inscription, il y avait un test HIV, des conseils individuels et de couples dans la pratique de réduction des risques, la recherche (et éventuellement le traitement) d'IST. De plus, il était offert des préservatifs, la vaccination contre l'hépatite B, et des conseils liés à la circoncision masculine et au traitement post-exposition. Tous les mois, le/la partenaire séronégatif-ve était dépisté(e) pour le HIV, la grossesse. L'adhérence (auto-déclarée et comptage des comprimés retournés) était estimée, et il était offert des conseils en prévention, et pour faciliter l'observance. Les analyses sanguines ont été effectuées au premier mois, puis tous les 4 mois par la suite. Le/la partenaire HIV+ était suivi(e) tous les 4 mois et tous les 6 mois pour le taux de CD4.

S'il/elle devenait éligible à l'initiation de traitement, il/elle était orienté(e) vers des cliniques locales (37).

En ce qui concerne la population, entre celles et ceux qui ont été perdus de vue, et les détections tardives des infections à l'enregistrement, il restait :

- 1572 personnes dans le groupe TDF
- 1568 dans le groupe TDF-FTC
 - 1568 dans le groupe placebo.

Il a été détecté 82 infections au HIV-1: 17 dans le premier groupe, 13 dans le deuxième et 52 dans le dernier. Ceci correspond à des réductions relatives d'acquisition du HIV de 67% en cas de prise de Ténofovir seul (IC95%, de 44 à 81), de 75% en cas de prise de FTC-TDF (IC95%, de 55 à 87) mais la différence entre les 2 n'est pas significative. Les effets des 2 médicaments observés ne sont pas différents selon les sexes des participants. L'observance, estimée sur les retours et les dispensations des médicaments, ainsi que sur l'auto-déclaration, a été calculée à 92,1% sur le temps de l'étude. Parmi les personnes infectées, appartenant aux groupes TDF ou FTC-TDF, seuls 31% avaient un niveau de Ténofovir détectable dans le sang. Cela donne des réductions estimées du risque relatif de contracter le HIV de 86% avec le TDF, et de 90% avec le FTC-TDF (37).

Pour ce qui est des résistances, seules 2 souches ont été trouvées, et ce avant la randomisation (1 souche K65R donc résistante au TDF dans le groupe TDF, et une souche M184V, donc résistante à la FTC dans le groupe FTC-TDF). Après randomisation, aucune souche responsable de séroconversion ne présentait de mutation.

Le pourcentage de rapports sexuels sans préservatif a diminué au cours de l'étude, et de manière sensiblement identique dans les 3 groupes (passant de 27% au début, à 9% au bout de 2 ans). La proportion de rapports extra-conjugaux, ou d'infections sexuellement transmissibles ne diffère pas en fonction des groupes.

En ce qui concerne la sécurité et la survenue d'effets indésirables, une neutropénie a été plus souvent détectée dans le groupe FTC-TDF. Des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une fatigue ont été plus souvent ressentis dans les groupes

contenant du TDF, mais ont aussi régressé au bout d'un mois. L'élévation de la créatinine ou du phosphore, ainsi que des effets plus graves ne survenaient pas de manière différente selon les groupes (37).

Dans cette étude Partner, les couples hétérosexuels sérodifférents ont été associés à une réduction de risque de contracter le HIV-1 de 67% en cas de prise quotidienne de Ténofovir, et de 75% en cas de prise quotidienne de l'association Ténofovir/Emtricitabine, et en complémentarité d'autres services de prévention. L'intérêt d'une telle étude est aussi de prouver l'efficacité de la PrEP, car quel que soit le mode de vie (couple ou non), la transmission se fait entre une personne séropositive et l'autre non.

La forte observance est ici un marqueur primordial de l'efficacité. Une forte observance entraîne donc une forte protection, en revanche, en cas de contamination, elle peut aussi soulever le problème de résistance.

Mutations de résistance du VIH au cours des principaux essais de PrEP (à partir d'une présentation du Professeur Brun Vezinet, CSST du 26 janvier 2015)

Etude	Bras de comparaison	Séroconversions Incidentes	Mutations de résistance	
			Sanger technique de détection classique	UDS Ultra Deep Sequencing
iPrEx	TDF/FTC (1226) Placebo (1224)	48 83	0 0	1 M184I (0,75%) 1M184V (2,75%) +1 K65R (1,64%)
US MSM	TDF (201) Placebo (199)	0 3	0 0	Non réalisé Non réalisé
TDF2 Botswana	TDF/FTC (611) Placebo (608)	9 24	0 0	0 1 K65R (<1%)
Partners PrEP	TDF/FTC(2215) TDF (2212) Placebo (réassigné à un des 2 autres bras en cours d'essai)	21 31	0 0	2 M184V/I (5-7%) + 1 M184V/I + K65R (1%) + 1 K65R + 1M184V (1-7%)
FEM-PrEP	TDF/FTC (1062) Placebo (1058)	33 35	3 M184V 1 M184V	+1 M184 I (0,66%) +3 M184V/I (0,7-1,4%)

Figure 31 : Résistances au cours des essais PrEP (ANSM, Gilead Science, (2015), Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pre-exposition au vih, 25 novembre 2015)

Il y a 4 résistances aux INTI retrouvées au cours des différents essais PrEP. Les mutations de résistance M184I, M184I/V et M184V concernent l'Emtricitabine. La mutation K65R confère une résistance au Ténofovir (38). Dans l'essai Ipergay, il n'y a pas eu d'émergence de mutations, et une mutation M184 a été détectée dans PROUD. Cependant, la majorité d'entre elles ont été découvertes chez des personnes en cours de séroconversion avant l'initiation de la PrEP. Le risque de résistance est réduit s'il y a l'exclusion des personnes en cours de séroconversion avant l'initiation de la PrEP, ainsi que par un suivi régulier des changements de statuts sérologiques lors de la prise de la prophylaxie pré-exposition (38).

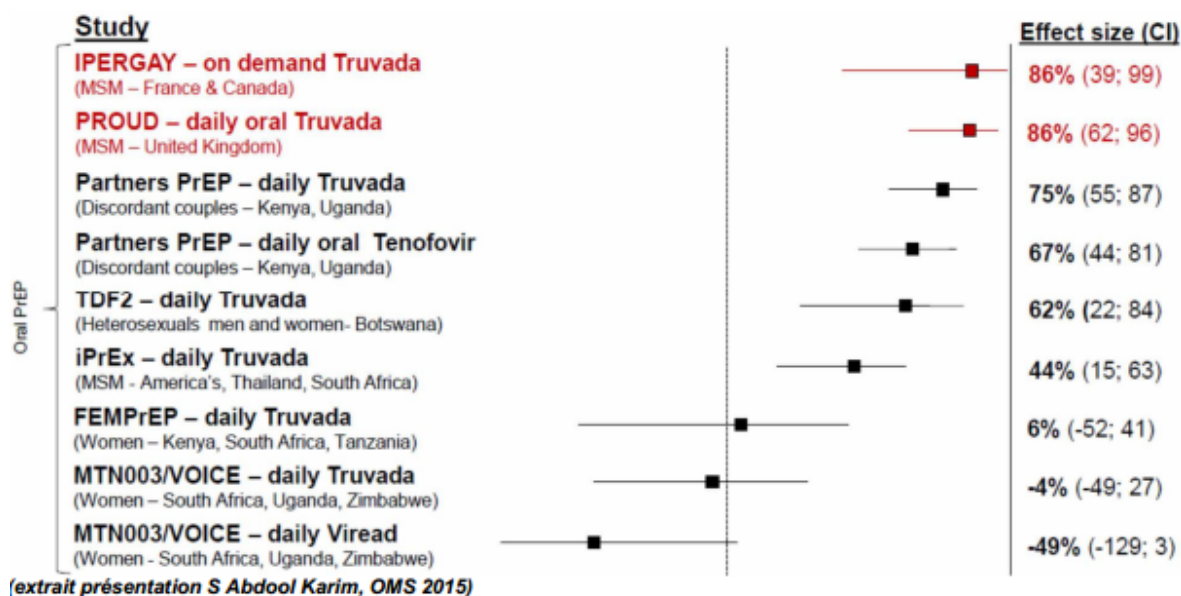


Figure 32 : effet préventif du TRUVADA® dans la transmission du HIV au cours des différents essais cliniques (ANSM, Gilead Science, (2015), Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au vih, 25 novembre 2015)

Au cours des différents essais menés, l'effet préventif du TRUVADA® dans la transmission du HIV est variable (38). L'efficacité observée dépendait du niveau d'observance des participants.

Etudes	Efficacité	Observance estimée par les taux plasmatiques	Efficacité ajustée par rapport à l'observance
Partners bras TRUVADA	75%	75-80%	90% (58-98)
Partners bras VIREAD	67%	67-80%	
TDF2 TRUVADA	62%	80%	
BTS VIREAD	49%	67%	
IPrEX TRUVADA	44%	51%	92% (40-99)
FemPrEP TRUVADA	6%	37%	
VOICE TRUVADA	-4%	29%	

D'après Amico CID 2014

Figure 33 : efficacité ajustée à l'observance au cours des essais PrEP (ANSM, Gilead Science, (2015), Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au vih, 25 novembre 2015)

Ainsi, avec une efficacité démontrée supérieure ou égale à 90% dans plusieurs études (Ipergay : 97%, iPrEX : 92%, Partners : 90%) (38) lorsque l'observance était bonne, la Prophylaxie pré-exposition prend sa place dans les stratégies préventives de lutte contre le HIV.

II.3. Place de la PrEP

II.3.1. Dans le monde

Bien que l'Organisation Mondiale de la Santé ait appelé, en novembre 2015, à favoriser l'accès au TRUVADA®, ou au générique lorsqu'il est disponible, aux populations à risque, la prophylaxie pré-exposition avait été mise en place depuis quelques années (39).

Ainsi, en 2012, la Food and Drug Administration (FDA), avec Gilead, avait lancé la prise continue de TRUVADA® chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les usagers de drogues par voie injectable aux Etats-Unis. Dès 2014, avec l'avis du CDC, l'indication a été ouverte à toutes les personnes à risque élevé de contracter le HIV (40). Le Kenya a approuvé l'utilisation de la PrEP fin 2015 (41). La France a donné le feu vert en janvier 2016, très rapidement suivie par Israël (toutefois, seuls les HSH peuvent y avoir recours pour le moment, les autres populations faisant l'objet de discussions au sein du ministère de la santé) (42). Santé Canada a validé la PrEP pour tous les états le 26 février 2016 (43).

Au mois d'avril 2016, l'Afrique du Sud, l'Australie, le Brésil avaient validé eux aussi le recours à cette nouvelle stratégie préventive. La Thaïlande, l'Inde et le Pérou sont sur le point de la légaliser (44).

II.3.2. En France

II.3.2.1. Evolution des comportements, de la perception du HIV et besoin exprimé.

Avec l'apparition du HIV dans les années 80, il a été important d'avoir une approche sociologique afin d'évaluer les comportements sexuels au sein de la population (45).

La première enquête a été réalisée en 1985, la dernière en 2011. Ces enquêtes, complétées en 2002 par un sondage mené conjointement par l'InVS, AIDES, et le syndicat des établissements gays (SNEG), ont permis de connaître les moyens de prévention utilisés, l'évolution des pratiques le tout selon un certain nombre de critères dans la population HSH (45).

Ces critères sont les caractéristiques socio-démographiques, les modes de vie, la sexualité, les pratiques sexuelles préventives selon le partenaire (stable ou occasionnel) dans les 12 derniers mois, la santé, le recours au dépistage dans l'année écoulée, le statut sérologique, et si positif, la charge virale, le taux de CD4, la prise de traitement, et s'il y a eu d'autres IST dans l'année.

Bien que ce soit les seules études menées, il peut y avoir un risque de sous représentativité (accès à la presse homosexuelle, à internet, sur-estimation ou sous-estimation de certaines pratiques, du pourcentage de séropositifs, etc...). Cependant, on voit émerger et évoluer différentes stratégies au cours du temps depuis l'apparition du virus (45).

Dans les années 80, avec la forte médiatisation du virus, le manque de traitement et de connaissances sur celui-ci, il est mis en place des stratégies de sélection et d'évitement du risque.

Durant cette période, on voit le nombre moyen de partenaires fortement diminuer et le port du préservatif systématique, quelque soit le partenaire est très largement répandu. Au sein des couples, l'exclusivité est très largement majoritaire et le port du préservatif aussi. La fréquentation des établissements commerciaux (saunas,

backroom) chute sachant que ces endroits sont considérés comme les lieux dans lesquels la prise de risques est la plus importante (45).

Dans les années 90, on voit émerger des stratégies protectionnistes et la notion de safer sex. Il s'agit d'éviter les échanges de certains fluides corporels (sperme, sécrétions) par abandon de la pénétration anale ou port systématique du préservatif. On voit l'exclusivité des couples diminuer et un nombre moyen de partenaires augmenter. En revanche, il y a une augmentation du taux de protection par partenaire occasionnel (jusqu'à 73% en 1997) et un niveau de protection stable avec le partenaire régulier. Enfin, avec l'apparition d'internet, il y a eu une diversification des modalités de rencontres ce qui a contribué à faciliter l'augmentation du nombre de partenaires (45).

Depuis 1997, on note une importante augmentation des prises de risques. En effet, avec l'arrivée des trithérapies, l'optimisme s'installe en termes de traitement : la peur de décéder du SIDA s'étiologie. En transformant le SIDA en maladie chronique, les populations considérées à risques sont moins confrontées aux décès. On peut noter aussi une lassitude ou une difficulté à maintenir une protection systématique à long terme, des expériences de prises de risques non suivies de contamination, des désirs de transgression. Cela se traduit par une augmentation importante des IST, une prise de risque plus importante chez des personnes séropositives, une diminution progressive de l'utilisation du préservatif quelque soit le partenaire. Une augmentation du nombre de partenaires par an, et pour des couples formés depuis une dizaine d'années, en 2000, moins d'un quart étaient exclusifs (45).

La dernière enquête réalisée en 2011 révèle encore une évolution, avec l'apparition de la prévention dite combinée (comportementale, structurelle et biomédicale) (46). Selon le statut sérologique, il a été établi des profils, et des catégories de prévention et de pratiques de réductions des risques (4 catégories allant de l'absence de pénétration anale, à aucune pratique de réduction des risques).

Il en ressort que pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, séropositifs, ou sero-interrogatifs (absence de test de dépistage dans les 12 mois), ils sont très investis dans les milieux communautaires, ils sont plus âgés que la moyenne (environ 43 ans). Ces personnes semblent avoir un nombre de partenaires par an moyen plus élevé (respectivement 20 et 10) et sont les plus grands consommateurs de produits psychoactifs. En revanche, chez les personnes dont le test date de plus d'un an, il y a moins de pratique de réduction des risques (45%)

contre 75% chez les HSH séropositifs). Chez les HSH déclarant être séronégatifs, il y a 7 partenaires par an en moyenne. C'est le groupe dans lequel l'utilisation du préservatif systématique est la plus importante (58%). Enfin, chez les personnes non testées, c'est la population la plus jeune (60% ont moins de 30 ans). C'est aussi celle dans laquelle il y a le moins de partenaires par an (environ 4) et une moindre pratique de la pénétration anale (16% ne la pratiquant jamais). Les deux derniers groupes fréquentent moins les lieux commerciaux, mais sont les plus connectés. Enfin, le port du préservatif systématique chute, en 2011, à 47% (46).

Les enquêtes KABP (Knowledge, Attitudes, Beliefs, Practices) réalisées en Ile-de-France (2010) (47) et dans les Départements Français d'Amérique (DFA, Guadeloupe, Martinique, Guyane en 2011-2012) (48) ont permis de mesurer l'état des connaissances, des attitudes, des croyances et des pratiques liées au HIV.

Tout d'abord, il est important de noter que c'est la première fois que les jeunes de moins de 30 ans connaissent moins bien les mécanismes de transmissions, de protections et de traitements que les générations précédentes (47). Même si une majorité connaît les modes de transmissions, il persiste des croyances selon lesquelles le HIV peut être transmis par des piqûres de moustiques, dans les toilettes publiques, en buvant dans le même verre qu'une personne vivant avec le HIV, en lui serrant la main ou encore en étant au contact de sa transpiration.

Ensuite, on peut noter que dans les Départements Français d'Amérique, le HIV/SIDA reste la préoccupation majeure dans les comportements de prévention, alors qu'en métropole, les cancers, les accidents de la route ou les maladies cardiaques sont plus au centre des inquiétudes, même si les jeunes continuent de le craindre (surtout d'avoir été déjà contaminés, en particulier chez les célibataires et ceux qui suivent des études supérieures) (48).

En termes de moyens de prévention, le préservatif est de moins en moins perçu comme tout à fait efficace, et ce depuis 1998. Faire un test pour connaître sa sérologie semble être de plus en plus répandu. Le dépistage du/de la partenaire est quant à lui de plus en plus approuvé pour se protéger. De plus, il y a une augmentation de l'adhésion au dépistage obligatoire par toute la population.

Il y a une moindre visibilité de la maladie, et des personnes séropositives avec l'efficacité des antirétroviraux et donc l'allongement de la durée de vie. De ce fait, il y a une banalisation du HIV, avec un sentiment qu'on n'en meurt plus. Avec cette

banalisation, de plus en plus de personnes pensent que cette pathologie touche essentiellement des populations perçues comme à risques (HSH, migrants) et donc n'adapte pas de réelle stratégie préventive en particulier chez les jeunes.

En ce qui concerne les traitements, là aussi les jeunes sont plus nombreux à croire qu'on peut guérir du SIDA avec la prise d'antirétroviraux (23% en 2010). Malgré cette impression de guérison, la population des moins de 30 ans est aussi celle qui connaît le moins les traitements antirétroviraux, et leur efficacité (47).

Enfin, ce qui ressort de ces enquêtes est aussi la façon dont vont être acceptées les personnes séropositives. Ainsi, pour les activités quotidiennes (travail, manger, sortir), dans l'entourage ou pour d'autres activités telles que les vacances, côtoyer une personne vivant avec le HIV ne pose pas de soucis. En revanche, plus la proximité se crée, moins c'est toléré (moins de 20% auraient des relations sexuelles protégées avec une personne séropositive).

Une enquête, via un questionnaire numérique, a été réalisée entre juin et juillet 2012 (49). Les répondants devaient être des hommes, vivant en France, et ayant au moins eu un partenaire sexuel masculin au cours de leur vie.

Les 1624 personnes incluses ont dû répondre à un questionnaire de 130 questions ayant pour but de définir leur environnement sociodémographique, leur situation personnelle, leurs pratiques, et leur état de connaissance et de perception du HIV (y compris sur la Prophylaxie pré-exposition).

Il ressort de cette enquête qu'en juillet 2012, seuls 30,1% des personnes avaient entendu parler de la PrEP. Parmi celles-ci, 11,9% se disaient bien informées. En moyenne, les participants connaissant l'existence de la PrEP donnaient 3 bonnes réponses sur 5 questions relativement simples la concernant. Il apparaît aussi que certains répondants avaient déjà utilisé des antirétroviraux à des fins préventives (49). Interrogés sur le schéma de prise qui leur semblait le plus acceptable, 62,8% semblaient prêt à avoir recours à la PrEP si elle devait être prise de manière intermittente contre 25,1% en continue.

Il a été montré également que la propension éventuelle d'utilisateurs de la PrEP variait en fonction du niveau d'efficacité souhaité (49). Ainsi, si la PrEP se révélait efficace à 90%, 51,3% des participants se disaient prêts à y avoir recours. Si l'efficacité se retrouvait à 95%, 60,8% se montraient convaincus, pour arriver jusqu'à

82,8% en cas d'efficacité de 99,9%. En cas de rapports non protégés, l'orientation vers la PrEP était plus importante. En revanche, si les participants avaient déjà entendu parler de la PrEP, ou s'ils percevaient un risque d'effets secondaires, alors ils étaient moins enclins à y avoir recours.

En ce qui concerne les changements de comportements, il est estimé qu'entre un quart et un dixième des répondants pourraient relâcher leur comportement préventif en cas de prise du médicament. Cela s'observe surtout à cause de la démotivation ressentie face à la prévention comportementale, en particulier chez les hommes de plus de 35 ans, ayant des rapports non protégés, ou encore chez les clients de backrooms (49).

Cette enquête souligne qu'il est important de lier la PrEP à l'utilisation du préservatif, à un encadrement fort en particulier dans un contexte où la prévention biomédicale intéresse bien plus que celle comportementale (49).

II.3.2.2. Arrivée de la PrEP et suivi

Suite aux différentes études, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), a établi le 25 novembre 2015 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du TRUVADA® qui est devenue effective le 4 janvier 2016 suite à la décision de remboursement du médicament: "Le TRUVADA® dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au HIV en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du HIV chez les personnes âgées de 18 ans ou plus à haut risque d'acquisition du HIV par voie sexuelle" (38).

Une RTU permet à l'ANSM d'élaborer un emploi d'une spécialité pharmaceutique dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM (50). C'est une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée de 3 ans, potentiellement renouvelable. Elle implique un suivi obligatoire des patients prenant cette spécialité dans le cadre de cette RTU (51).

Fin février 2017, cette RTU prend fin (52). En effet, la Commission Européenne a octroyé une extension d'autorisation de mise sur le marché pour le TRUVADA® en prévention. Il faut alors avoir une prescription initiale faite par un médecin spécialiste hospitalier ou exerçant en CeGIDD. Mais désormais un médecin généraliste pourra prescrire un renouvellement du médicament dans cette indication (52).

Les personnes pouvant avoir recours à la PrEP sont donc :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes à haut risque d'acquisition du HIV (relations anales non protégées avec au moins 2 partenaires différents sur les 6 derniers mois, ou plusieurs épisodes d'IST lors de l'année écoulée, ou recours au traitement post-exposition dans l'année, ou pratique du chemsex qui correspond à l'utilisation de drogues psychoactives lors de rapport sexuel).
- les personnes transgenres ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du HIV
- puis au cas par cas les personnes à haut risque de contracter le HIV : les usagers de drogues par voie injectable, les travailleuses et travailleurs du sexe exposé-e-s à des rapports non protégés, et des personnes en situation de vulnérabilité appartenant à un groupe à prévalence élevée du HIV (partenaires sexuels multiples ou originaires de régions à prévalence > 1%) ou avec des facteurs physiques augmentant le risque de transmission (ulcère génital ou anal, IST associée, saignement) (53).

En revanche, ce dispositif ne sera pas recommandé chez des personnes séronégatives dans les situations suivantes :

- s'il y a l'utilisation d'autres dispositifs préventifs suffisants (en particulier l'usage systématique du préservatif)
- si la personne voulant y avoir recours appartient à une population à faible incidence de l'infection par le HIV
- s'il y a un risque d'acquisition d'autres infections sexuellement transmissibles lorsque la PrEP devient le seul moyen de prévention utilisé
- s'il y a une crainte d'augmenter un comportement à risque
- s'il y a un risque même minime d'iatrogénie ou d'émergence de souches résistantes
- s'il y a des contraintes économiques ou organisationnelles (53)

Il n'est donc pas recommandé de prescrire la prophylaxie pré-exposition:

- aux relations HSH non protégées mais à faible risque de transmission du HIV
- aux relations hétérosexuelles non protégées mais n'appartenant pas aux groupes à forte prévalence du HIV
- aux relations hétérosexuelles avec une personne vivant avec le HIV sous traitement antirétroviral efficace (ARN plasmatique < 50 copies/ml)
- s'il y a un souhait de procréation naturelle chez un couple sérodifférent (53).

Dans le cadre de la PrEP, il est indispensable d'assurer un suivi clinique, biologique, et un accompagnement personnalisé afin d'assurer la tolérance du médicament, le traitement en cas d'apparition de symptômes (IST, HIV) ainsi qu'un accompagnement individualisé pour évaluer le comportement sexuel, le degré de compréhension et d'adhésion à cette nouvelle stratégie préventive (38). Enfin, dès la première consultation, il faudra détecter l'éventuelle prise de médicaments néphrotoxiques (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et donc à éviter tout au long de la PrEP. Il faut aussi encourager chaque femme ne désirant pas tomber enceinte à prendre une contraception orale efficace (38).

Pour évaluer la tolérance au médicament, il est nécessaire de connaître l'impact rénal que celui-ci peut avoir grâce à 3 marqueurs :

- . la créatinémie. Celle-ci correspond à la concentration sanguine de la créatinine, produit de dégradation de la créatine (protéine produisant de l'énergie au niveau musculaire) et qui est éliminée par le rein. Les valeurs normales sont de 60 à 115 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme (soit 7 à 13 mg/L) et de 45 à 105 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme (correspondant à 5 à 12 mg/L).

- . la clairance estimée à la créatinine, qui est la mesure de la filtration glomérulaire rénale. Les valeurs normales se situent, chez l'homme et la femme, entre 90 à 140 mL/min

- . la protéinurie qui correspond à la quantité de protéines dans les urines par période de 24h, et dont le seuil normal est inférieur à 100 $\text{mg}/24\text{h}$.

La créatinémie, ainsi que la clairance estimée de la créatinine vont être réalisées à la première visite afin de s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication à la prophylaxie pré-exposition (insuffisance rénale modérée révélée par une clairance estimée à la créatinine inférieure à 50 mL/min). Le dosage de ces deux paramètres sera réalisé à un mois, pour évaluer la tolérance, ainsi qu'à chaque visite de contrôle. Enfin, si la clairance estimée à la créatinine devient inférieure à 80 $\mu\text{mol/L}$, il est recommandé de faire des contrôles de la fonction rénale plus rapprochés.

La protéinurie quant à elle est recommandée une fois par an. Elle permet d'exclure ou de révéler une tubulopathie rénale. Si celle-ci est révélée, il est impossible de continuer la prophylaxie pré-exposition (38).

Le suivi du HIV se fait dès la première visite. Il est réalisé un test ELISA combiné en complément d'un examen clinique. Tout symptôme faisant penser à une infection aiguë par le HIV ou une sérologie positive contre-indique l'utilisation de la PrEP. Le dépistage par le test ELISA et l'examen clinique se répètent dès la deuxième visite pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de contamination entre ces rendez-vous. Ils seront réalisés à chaque visite de contrôle. En cas de séroconversion, la PrEP doit être arrêtée, et un traitement antirétroviral est initié.

D'autres infections sexuellement transmissibles vont être aussi régulièrement dépistées (38).

La syphilis est causée par une bactérie : le *Treponema pallidum*. Elle se transmet par fellation ou pénétration sans préservatif (54). Au stade primaire, il peut y avoir un chancre au lieu d'infection (buccal ou génital) qui est à bord régulier, peu voire pas douloureux et qui est régressif en 3 à 8 semaines. En phase secondaire, il y a un syndrome pseudo-grippal associé à des rougeurs cutanées. Ces symptômes régressent aussi d'eux même puis on passe en phase de latence en à peu près 6 mois. Jusqu'à 30 ans après l'infection, cette maladie peut rester silencieuse, puis décompenser en touchant le système nerveux, le système cardio-vasculaire, la peau ou les os : c'est la syphilis tertiaire. Pour la dépister en phase précoce, un dosage du VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*, méthode à antigènes non tréponémiques) couplé à celui du TPHA (*Treponema pallidum Haemagglutination Assay*, méthode à antigènes tréponémiques) va être réalisé. Il est possible aussi d'utiliser le FTA (*Fluorescent Treponemal Assay*, intéressant pour détecter les bactéries au niveau du chancre) lorsqu'il y a à disposition un microscope à fluorescence. Si le Tréponème est mis en évidence, il faut traiter par des injections de pénicilline G benzathine en intra-musculaire (la posologie varie en fonction du stade de la maladie), ou, en cas d'allergie aux pénicillines, par la doxycycline par voie orale (100mg/12h et la durée varie selon le stade de la syphilis) ou par la Ceftriaxone (1g par jour, et la durée varie aussi selon le stade) (54).

Les virus des hépatites sont aussi recherchés à chaque visite : s'il n'y a pas eu de vaccinations pour le VHB et le VHA, qui sont recommandées, sinon, uniquement le VHC (38). Les virus des hépatites B et C sont transmis par voies sanguines,

sexuelles, ou materno-fœtale, alors que le virus de l'hépatite A est transmis par voie oro-fécale (55).

. Pour le dépistage de l'hépatite A, il est recherché des immunoglobulines M spécifiques anti-VHA par ELISA (55).

. Pour le VHB, il est recherché 3 marqueurs : AgHbs, Ac anti-Hbs, et Ac anti-Hbc. Cela permet de connaître le statut immunologique vis-à-vis de ce virus : patient immunisé, infection en cours, infection ancienne guérie, ... (57)

. Pour le virus de l'hépatite C, il est recherché des anticorps anti-VHC par un test ELISA (56).

S'il est retrouvé une infection au VHA, ou une infection aiguë au VHB, il sera mis en place un traitement symptomatique. Si la persistance de AgHbs dure plus de 6 mois, il peut être mis en place un traitement contre l'hépatite B chronique (Interféron, traitement ARV) (56). Enfin, s'il y a une infection au VHC chronique, il y aura un traitement combiné Interféron/Ribavirine ou l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques du VHC (Simeprevir qui est inhibiteur de protéase, Sofosbuvir qui est un inhibiteur de polymérase, Daclatasvir et Lédispavir, inhibiteurs du complexe NS5A, ...) en fonction du stade de la maladie.

S'il y a une infection active par le VHC ou le VHB, la mise sous PrEP est à priori contre-indiquée, du fait du haut risque de transmissions par rapports sexuels non protégés. Cependant, cette restriction peut être levée au cas par cas suite à une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (56).

Enfin, en fonction du contexte de prises de risques, et du lieu de consultation, il est possible d'effectuer une détection par PCR sur des prélèvements urinaires, rectaux, ou pharyngés du gonocoque (bactérie du nom de *Neisseria gonorrhoeae*) ou de *Chlamydia trachomatis*. Ces deux agents bactériens sont transmissibles par fellation ou rapports sexuels non protégés. Le gonocoque est responsable d'écoulements, de brûlures, voire d'angine en fonction du lieu de l'infection. La chlamydia peut aussi entraîner des écoulements, des picotements, des brûlures, mais est le plus souvent asymptomatique. Pour les 2, en cas d'infection, il faut mettre en place un traitement antibiotique. Pour la Chlamydia, en première intention, c'est de l'Azithromycine à 1g par voie orale en prise unique, ou, en deuxième intention, la Doxycycline à 100 mg matin et soir pendant une semaine. Pour le gonocoque, la HAS recommande la Ceftriaxone à 500 mg en dose unique par voie intra-veineuse ou intra-musculaire en

première intention, ou la Cefixime à 400 mg par voie orale en prise unique en second lieu.

La commission d'évaluation initiale des rapports bénéfiques/risques de l'ANSM, le rapport Morlat (qui est un rapport d'experts dans la lutte contre le HIV), et certains essais cliniques ont placé l'accompagnement comme complément indispensable à la prescription et au suivi médical de la prophylaxie pré-exposition. Bien que n'apparaissant pas dans le texte officiel de la RTU de janvier 2016, car ne relevant pas du cadre à fixer par l'ANSM, il a été mis en place afin de s'assurer de l'adhésion à cette nouvelle stratégie préventive, mais aussi pour sensibiliser aux pratiques sexuelles à moindre risque envers toutes les infections sexuellement transmissibles (23). Avant toute intervention d'un accompagnateur, il est établie une convention et des règles entre celui-ci et l'équipe médicale. Celles-ci permettent de définir les rôles, les liens et les modalités d'intervention entre les différents acteurs (moments d'intervention lors des consultations, intégration ou non à l'équipe médicale lors des débriefs concernant les usagers de la PrEP, modalités pratiques telles qu'avoir accès à un bureau, une armoire fermée, etc ...) (23).

Dès la première consultation, un accompagnateur, formé à la pratique du counseling, va mesurer l'étendue des connaissances, des motivations et des pratiques permettant au patient de demander le recours à la PrEP. Il s'assurera aussi que le suivi est bien compris. Après cette première consultation, en fonction du choix du médecin spécialiste d'autoriser la prise de la prophylaxie pré-exposition ou non, il orientera la personne vers un autre suivi de santé sexuelle ou il s'assurera que le schéma de prise favorisé et la compréhension générale de cette stratégie préventive sont bien assimilés. Comme à chaque rendez-vous/consultations, il lui remettra le matériel nécessaire pour permettre une réduction des risques de transmissions du HIV et des IST (préservatifs, gel, seringues stériles, roule ta paille, plaquettes informatives, rappels ou informations sur le traitement post-exposition en cas d'oubli de prise, etc...). En effet, il est important, alors que la prescription du TRUVADA® est envisagée à la prochaine consultation, qu'il n'y ait pas de séroconversion avant. Il est nécessaire de savoir que l'accompagnateur n'aura pas accès au dossier médical, ni aux résultats d'analyses : il ne peut pas faire d'annonce en tant que telle. Toutefois, il est soumis, au même titre que les médecins, les pharmaciens, et tout autre professionnel de santé, au secret médical. Dans le cadre d'un entretien

counseling, s'il estime qu'une information à de l'importance, soit il incite la personne à en parler au médecin, soit il demande l'autorisation de la partager avec le corps médical. A la fin de ce premier entretien, il expliquera également la suite de cet accompagnement. Enfin, afin de faciliter l'échange, les discussions et de pouvoir répondre à certaines questions que peut se poser un utilisateur ou une utilisatrice de la PrEP, l'accompagnateur peut proposer un échange de coordonnées (23).

A la fin des 3 consultations suivantes (M1, M4, M7), il est proposé à chaque personne ayant recours à la PrEP, un entretien counseling. Pendant celui-ci, il est abordé le ressenti par rapport à la PrEP (effets indésirables potentiels survenus, acceptation de celle-ci par l'entourage, bonne observance...), et l'intégration de cette prophylaxie dans une stratégie plus générale de prévention (dernières relations sexuelles et évolutions des prises de risque, prévention combinée, pratiques de réduction des risques). Il sera aussi remis divers moyens de prévention (documents d'informations, préservatifs, etc ...), et il sera proposé des entretiens plus spécifiques en fonction du vécu de la personne. Enfin, l'accompagnateur peut aussi suggérer d'orienter chaque usager vers des spécialistes selon les besoins (addictologues, gynécologues, proctologues, psychologues, ...) (23).

Après les 6 premiers mois de prises de la prophylaxie pré-exposition, l'usager et l'accompagnateur vont évaluer les besoins en termes de counseling pour la suite. Il est possible soit d'arrêter les entretiens, soit de continuer sur le même schéma, c'est à dire tous les 3 mois, soit de les espacer selon les besoins de l'utilisateur ou de l'utilisatrice. Quoiqu'il advienne, les coordonnées échangées lors du premier entretien peuvent toujours être utilisées.

Ainsi, il y a donc un accompagnement individuel, et proposé à chaque consultation. Celui-ci peut être plus rapproché que les consultations médicales (23).

Subjects Registered up to January 2017

Patients (Median, range) or (%)	N= 2998
Age	37 (18-84)
French	88.9%
Men	97.8%
Women	0.7% (n=20)
Transgender	0.7% (n=19)
MSM	97.4%
Chemsex	19.9%
STIs in prior 12 months	30.6%
PEP in prior 12 months	10.9%
PrEP on demand	59%

**2 HIV seroconversion with 1100 person-years of FU:
HIV Incidence of 0.17/100 PY**

Figure 34 : bilan d'une année de PrEP en France (Molina JM, et al, Experience with the implantation of PrEP in France, Fast-track the end of AIDS in the UE, Janvier 2017, St Julians, Malta)

En une année, près de 3000 personnes ont eu recours à la PrEP dans le cadre de la RTU (58). La majorité sont des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Près d'un tiers des patients ont déclaré une IST au cours de l'année écoulée (58). Un dixième d'entre eux a eu recours au TPE. Enfin le schéma favorisé est celui à la demande. Il y a eu 2 séroconversions de détectées (58). Il y a donc une nécessité d'accompagner au mieux les patients ayant recours à ce dispositif. Tout professionnel de santé prend sa place dans le suivi PrEP ainsi que dans la prévention générale liée au HIV.

III. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention du SIDA, la prise en charge et le suivi des personnes vivant avec le HIV

III.1. Implication du pharmacien d'officine dans la prévention générale du HIV

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé titulaire d'un diplôme d'Etat le rendant spécialiste du médicament. A ce titre, il se doit d'accomplir certaines missions relatives à celui-ci. Parmi ces missions, on retrouve :

- l'accès aux traitements et aux dispositifs médicaux
- la dispensation comprenant non seulement la délivrance du médicament (et des dispositifs médicaux) mais aussi fournir toutes les informations nécessaires à leur bon usage
 - l'assurance d'un suivi individuel

En tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine doit être un orienteur à travers les différents parcours de soins, que ce soit des structures ou d'autres professionnels de santé. Enfin, il doit contribuer aux dispositifs de sécurité sanitaire, ainsi que participer aux campagnes de préventions et/ou de dépistages (59).

Avec ses différentes missions, le pharmacien d'officine trouve sa place dans la prévention générale de la transmission du HIV. Les personnes bénéficiant de cet acte pharmaceutique sont multiples : équipe de l'officine, personnes vivant avec le HIV, l'entourage de celle-ci, les autres soignants, les personnes à risque d'accident d'exposition au sang, ainsi que la clientèle de l'officine.

Afin d'intervenir de façon la plus adéquate, le pharmacien doit connaître les notions épidémiologiques, les modes de transmissions et de prévention (y compris avec les particularités des comportements socioculturels), les structures de prise en charge et de suivi, les signes de toxicité des médicaments ou encore les signes cliniques devant conduire à une orientation rapide (60).

Tout d'abord, le pharmacien participe aux différentes campagnes de prévention. Dès l'apparition du virus en France, il a été mis en œuvre de nombreuses dispositions pour informer le public. C'est par le biais de cet axe primordial de la prévention qu'il est possible de sensibiliser, de permettre une adaptation des comportements.

En effet, la méconnaissance du virus, des modes de transmissions, ou encore des moyens de préventions peut engendrer des prises de risques. Différents acteurs interviennent dans ce domaine (61). Au cours du temps, on a vu émerger l'agence française de lutte contre le SIDA, puis, en 1994, le comité français d'éducation pour

la santé pour enfin devenir, en 2002, l'institut national de prévention et d'éducation de la santé (inpes). Le premier mai 2016, cet institut a fusionné avec l'institut de veille sanitaire (INVS) ainsi qu'avec l'établissement de préparations et de réponses aux urgences sanitaires pour former Santé Publique France. Un réseau d'associations de promotion de la santé s'est aussi développé, avec l'association AIDES dès 1985, puis de nombreuses autres par la suite (SIDA Info Service, solidarité SIDA, ...). Ces différentes organisations ont pour but de promouvoir la santé, la réduction des risques, le développement de la prévention, et l'éducation. Pour cela, il a été mis en place de nombreuses campagnes de sensibilisation et d'intervention auprès de la population : plaquettes d'informations, affiches, spots télévisuels (avec une première campagne en 1987 : "le SIDA ne passera pas par moi"), intervention dans les écoles, dans les lieux communautaires, etc...



Figure 35: Première campagne de prévention contre le HIV: "Le sida ne passera pas par moi" (La Croix, archives, 23/06/2017)

L'officine est un lieu dans lequel il peut être communiqué différentes informations concernant le HIV : dépistage, suivi, lieux de consultations, sensibilisation... Les principaux outils à disposition du lieu sont la vitrine, les posters et affiches, des brochures, des supports audiovisuels, des consultations et séances d'informations (60).

Comme acteur de santé publique dans la lutte contre le HIV, le pharmacien d'officine participe au réseau de prévention. Il peut fournir lui-même certains dispositifs (préservatifs et lubrifiants, kit d'injection stériles et Autotest) ou alors il peut orienter vers tel ou tel parcours de soin lorsque la situation le demande.

Bien qu'apparu il y a plusieurs millénaires, et à l'origine comme moyen contraceptif, le préservatif masculin a été longtemps stigmatisé. Interdit de publicité jusqu'en 1987, la communication fut au début dissociée de la maladie (61).

Le préservatif féminin, quant à lui, a été inventé dans les années 80 par un médecin danois, Lasse Hessel, mais il a été commercialisé qu'à partir de 1992 en Europe et de 1994 après approbation par la Food and Drug Administration (62).

A aujourd'hui, c'est le moyen de protection le plus efficace. Il est difficile de dire que cette efficacité est de 100% : il peut arriver qu'il se rompt (d'où l'utilité des gels lubrifiants intimes) et même s'il a eu tendance à se banaliser, des études ont montré qu'il était utilisé systématiquement par 80% des hétérosexuels (collaboration Cochrane, 2009) et 70% des homosexuels (enquête du CDC aux Etats-Unis, 2013). Ces taux ont tendance à diminuer. De plus, il y a une forte dégradation de l'image de celui-ci, en particulier chez les jeunes de moins de 25 ans. En étant au contact du public, le pharmacien sensibilise à l'utilisation et au bon usage des préservatifs.

En 1984, un premier cas de décès lié au SIDA est identifié chez un utilisateur de drogues injectables. A la fin des années 80, le ministère de la santé autorise la vente de seringues stériles et Médecin du Monde lance plusieurs programmes d'échange de seringues. La distribution d'un tel dispositif peut se faire dans une officine, ou par des personnes travaillant au contact de ces consommateurs. Ces différents événements ont permis une diminution importante de la transmission du HIV au sein des utilisateurs de drogues injectables en assurant la stérilité des dispositifs. Cependant, en 2010, il persistait des échanges et réutilisations de seringues chez les usagers de drogues injectables par manque d'accès aux dispositifs stériles (63).



Figure 36: Kit STERIBOX en officine (pharmaenligne)

En officine, le kit STERIBOX® est essentiellement fourni contrairement aux seringues stériles à l'unité, aux cupules, ou autres. Sachant que le réseau géographique des officines permet une diffusion massive de kits ou d'informations, cela peut contribuer à la politique de réduction des risques.

Le dépistage est aussi un point central dans la stratégie de prévention dans la lutte contre le HIV. Connaître son statut sérologique permet une prise en charge adaptée, des conseils sur l'adaptation des comportements. En 2016, il y a en France 25 000 personnes qui sont supposées ignorer leur séropositivité, et donc susceptibles de transmettre le virus. Au 01 janvier 2016, il y a création des Centres Gratuits d'Informations, de Dépistage, et de Diagnostic (CeGIDD) des IST, résultant de la fusion des Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG) et des Centres d'Informations, de Diagnostic et de Dépistage des IST (CIDDIST). Par cette fusion, il y a une meilleure visibilité et une simplification de l'offre de dépistage, tout en assurant une plus grande disponibilité pour la population générale.

En parallèle, afin de toucher des populations plus ciblées, un chantier de dépistage communautaire par des pairs a été mis en place. Il existe différentes formes de dépistage (TROD et Autotests, ELISA combiné, Western Blot) réalisables dans différents endroits par des personnes habilitées (hôpitaux, laboratoires, médecins, personnes formées travaillant auprès de communautés à risque élevé, ...) voire chez soi pour l'Autotest.

AUTOTEST POSITIF



2 bandes présentes :
la bande contrôle et la bande test

AUTOTEST NEGATIF



1 bande présente :
la bande contrôle

Figure 37: Analyse du résultat de l'Autotest (Laurence Dardenne, Un autotest du dépistage du VIH à présent disponible en pharmacie, LaLibre.be, 22 novembre 2016)

Le pharmacien d'officine peut délivrer l'Autotest une fois les situations urgentes éliminées (rapport à risque, accident d'exposition au sang ou partage de seringue inférieur à 48h) (64). Il y a différentes situations :

- il y a eu un risque d'exposition inférieur à 48h : il faut alors orienter le patient vers des structures de dépistage et de soins (urgences, service spécialisé) afin d'avoir accès au Traitement Post-Exposition (TPE) (65). En cas de rupture ou d'oubli de préservatif, d'un accident d'exposition au sang, ou toute autre situation entraînant un risque de contamination par le HIV, il est possible d'avoir recours au TPE. Il s'agit d'une trithérapie prise pendant 3 à 28 jours pour empêcher la réplication du HIV avant qu'il n'envahisse l'organisme. Afin d'assurer au mieux son efficacité, il est préférable de le commencer dans les 4 heures qui suivent la situation à risque. Il peut toutefois être initié jusqu'à maximum 48h plus tard. Le TPE est disponible en kit de 3 jours de traitement, puis selon un rendez-vous avec un médecin spécialiste, il peut être poursuivi sur 28 jours. Ce traitement est complété d'analyses (statut sérologique, fonction rénale, hépatique, ...) et d'informations. Bien qu'efficace, il faut

néanmoins prendre en compte le risque d'effets indésirables liés à la trithérapie antirétrovirale (nausées, vertiges, diarrhées, ...), qui sont le plus souvent régressifs en quelques jours, et à l'impact psychologique qui peut en découler. Un dépistage définitif est à prévoir au bout de 3 mois après la situation à risque.

- il y a eu un risque d'exposition au HIV supérieur à 48h mais inférieur à 3 mois. Le pharmacien d'officine va alors expliquer les limites de détections des Autotests. Ceux-ci excluent une infection au HIV que 3 mois après la dernière prise de risque. Dans ce cas il est préférable d'orienter le patient vers un centre de dépistage plus adapté (CeGIDD, laboratoires de ville, ...) afin d'exclure une infection potentielle (64).

- il n'y a pas eu de risque d'exposition au virus ou alors ce risque d'exposition est supérieur à 3 mois. Dans ce cas-là, la lecture des résultats des Autotests est fiable. En essayant autant que possible de respecter la confidentialité, le pharmacien va s'assurer que la personne a bien réfléchi avant d'effectuer le test car il est réalisé dans un environnement domestique sans personnel accompagnant. Il va ensuite expliquer comment s'utilise et se lit ce dispositif : lecture de la notice, préparation du support, prélèvement de l'échantillon, attente avant de lire les résultats. Il donnera les informations nécessaires à l'analyse de ceux-ci et en la conduite à tenir en cas de positivité (orientation vers une structure de dépistage afin d'effectuer une analyse de confirmation) (64).

- une personne qui prend déjà une thérapie antirétrovirale demande un autotest. Dans cette situation, il est important de rappeler que les antirétroviraux diminuent la présence des anticorps dans le sang et peuvent donc influencer sur le résultat du test en le rendant négatif. Il est préférable de s'assurer que le patient est suivi dans un service d'infectiologie afin de répondre au mieux à ses interrogations (64).

Le pharmacien d'officine a donc un rôle important dans la stratégie de dépistage du HIV : en fonction des situations, il va orienter ou alors proposer un moyen d'effectuer une première analyse de dépistage.

III.2. Accompagnement des PVVIH lors de la prise de traitement.

Le professionnel de santé a une mission importante dans la prévention secondaire dans la prévention du SIDA. Il doit connaître et participer aux actions mises en

œuvre auprès des personnes vivant avec le HIV, mais aussi lutter contre l'apparition de souches virales résistantes aux traitements antirétroviraux (60).

En tant que professionnel du médicament, le pharmacien d'officine délivre le traitement contre le HIV pour un mois (voire plus en cas de départ à l'étranger). Cette situation permet d'évaluer non seulement l'adhésion à la prise en charge, l'observance, mais aussi la tolérance aux molécules utilisées.

Il va repérer la présence d'effets indésirables ou des interactions médicamenteuses qui peuvent induire des mauvaises prises des traitements, une diminution d'efficacité voire une majoration de la toxicité de ceux-ci. Il peut aussi s'assurer que les modalités de prises sont adaptées afin de lutter contre les oublis du traitement, la mauvaise utilisation, et qu'il n'y a pas d'inadéquation avec la prise alimentaire. Cette délivrance majoritairement mensuelle permet aussi d'évaluer le suivi du patient.

Chez une personne séropositive, il y a différents moyens de préventions dans le risque de transmettre le virus.

D'abord, il y a la pratique de réductions des risques. Ceci englobe la notion d'infection contrôlée (suivi biologique de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4, traitement, observance de celui-ci), une adaptation du comportement sexuel selon le statut sérologique du/ de la partenaire (*serosorting*) et dans la population HSH, si le partenaire est de statut sérologique négatif ou inconnu, et en cas de pénétration anale, la PVHIV se met dans le rôle réceptif car il y a un risque moindre de contamination.

Ensuite, il y a le TasP, ou "*Treatment as Prevention*" (46). Le TasP correspond à la prise de traitement antirétroviral par la personne séropositive pour ne pas transmettre le HIV. Différentes études ont été menées pour évaluer l'incidence de la transmission du HIV au sein de couples sérodifférents. L'étude HPTN052 (66) a été réalisée sur des couples hétérosexuels, l'étude PARTNER (67) sur des couples homosexuels et hétérosexuels. La première estime un risque de transmission réduit de 96%. La deuxième, bien que manquant de recul, n'a pas détecté de transmission au sein des couples (les 11 sujets ayant fait une séroconversion avaient une souche phylogénétiquement différente de celle du partenaire séropositif). L'OMS a approuvé, en cas de bonne observance du traitement, de charge virale indétectable depuis 6

mois minimum et d'absence d'infections sexuellement transmissibles, la place du TasP dans l'arsenal préventif dans la lutte contre la transmission du HIV.

En évaluant l'observance du patient pour son traitement antirétroviral, le pharmacien d'officine peut prendre en compte de cette stratégie préventive en complément des autres dispositifs de prévention.

Dans sa pratique professionnelle, le pharmacien peut être confronté aux questions de femmes séropositives désirant avoir un enfant. Il doit pouvoir informer ces patientes sur cette situation.

Afin d'éviter la transmission materno-foétale du virus, il est important de prendre en charge et de manière spécifique les femmes enceintes vivant avec le HIV : 15 à 30% de celles-ci risquent de transmettre le virus lors de la grossesse, de l'accouchement, ou de l'allaitement si rien n'est fait. Les objectifs du traitement antirétroviral de la mère sont multiples : éviter la contamination de l'enfant, tout en maintenant (ou restaurant) le système immunitaire de la mère en évitant le risque de survenue de résistance, et sans toxicité sur la mère ni sur le fœtus. Une césarienne peut être envisagée selon la charge virale et le moment où est initié le traitement. L'OMS et l'UNICEF recommandent aux femmes séropositives d'être mise sous traitement aussi vite que possible (68,69).

Bien qu'il y ait un risque de transmission via le lait maternel, l'allaitement par une femme séropositive sous traitement présente un rapport bénéfice/risque favorable. L'allaitement favorise une meilleure résistance à certaines maladies (diarrhées, pneumonies), une meilleure croissance et un bon développement. Les lignes directrices sont donc d'allaiter exclusivement au sein les 6 premiers mois lorsque la maman observe très bien son traitement, puis d'introduire petit à petit une alimentation complémentaire jusqu'à 12 mois. Cette pratique peut être poursuivie jusqu'à 24 mois. Le lait maternisé n'est utilisé que s'il y a un accès à l'eau salubre, dans de bonnes conditions d'assainissement, ainsi que des produits à prix abordables et dont la reconstitution peut se faire dans une situation de totale innocuité. L'ensemble de ces pratiques permet de diminuer le risque de transmission materno-foétale à moins de 1%.

En tant qu'acteur de santé publique, le pharmacien d'officine doit également prévenir l'émergence de souches résistantes (60). Il va donc évaluer avec les

patients traités l'observance, l'efficacité, et la qualité du traitement que ceux-ci prennent.

L'observance au traitement peut être modifiée par l'apparition d'effets secondaires, des modalités de prises compliquées pouvant entraîner des oublis fréquents. Il est important d'inciter le patient alors à en discuter avec l'équipe médicale assurant son suivi. Certaines personnes ont des difficultés d'accès aux traitements. Afin d'optimiser les soins, le pharmacien doit connaître les structures locales qui vont permettre au patient d'améliorer sa prise en charge (CeGIDD, laboratoires, services spécialisés, centres communautaires, associations de malades, ...). En cas d'oubli de prise, celle-ci peut être rattrapée jusque dans les 4 heures précédentes la prise suivante (70). Dans le cadre d'une prise quotidienne, il y a donc 20h pour prendre son traitement. Si le traitement est pris 2 fois par jour, cela laisse un délai de 8h pour prendre le comprimé. Ces délais peuvent varier légèrement et sont expliqués sur la notice de chaque médicament (70). En cas de vomissement survenant moins d'1 heure suite à la prise du traitement, il faut reprendre le(s) comprimé(s). S'il y a des vomissements plus d'1 heure après, il ne faut pas reprendre le traitement (70). Dans tous les cas, il ne faut pas doubler une prise en cas d'oubli de la précédente.

L'efficacité du traitement doit être optimale. De nombreuses molécules sont susceptibles de voir leur concentration sanguine varier par des interactions médicamenteuses.

Antiacides	IP/r	INNTI	INI	INTI/ IE
Anti-H2 <i>Modifie solubilité ARV</i>	ATV diminué : antiH2 > 10h avant ATV/r	Rilpivirine diminuée antiH2 2h avant ou 4h après	Pas d'interaction	Pas d'interaction
IPP <i>Modifie solubilité ARV</i>	ATV diminué: IPP > 10h avant ATV/r	Rilpivirine diminuée: ne pas associer	Raltégravir augmenté : pas de conséquence clinique	Pas d'interaction
Antiacides Topiques (Al, Mg, Ca)	Diminution de l'absorption, quel que soit l'ARV → Décaler d'au moins 2h Dolutégravir : décaler 2h après ou 6 h avant			
Antiacides (argiles, charbon)	Diminution de l'absorption, quel que soit l'ARV → Contre indiqué			

Figure 38 : Interaction entre les ARV et les antiacides (Groupe Médicament/Pharmaciens SFLS, Rôles et implications du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en 2016, version actualisée du 01 décembre 2016)

Il y a un risque important de diminuer l'absorption des antirétroviraux en cas d'association avec un antiacide et donc d'en diminuer l'efficacité (70). Si un patient est traité pour une hypercholestérolémie, il faut être vigilant en cas d'utilisation de boost. En effet, le ritonavir et le cobicistat inhibent le cytochrome 3A4 et vont donc augmenter la concentration sanguine de certaines statines entraînant un risque de rhabdomyolyse. La simvastatine est contre indiquée en association avec ces boosts. L'association du Tipranavir boosté par le ritonavir est contre indiquée avec l'atorvastatine. Pour les autres IP/r, ou les inhibiteurs de l'intégrase, il ne faut pas dépasser 20mg/jr. Il faut préférer la pravastatine dont la concentration sanguine n'est pas influencée par ces molécules. Enfin, la rosuvastatine peut être introduite à dose progressive (70).

ARV	Risque = \searrow effet contraceptif par induction enzymatique des ARV (sous dosage en ethinylestradiol EE / levonorgestrel)	Recommandations	
IP	Atazanavir/r	Concentration ethinylestradiol \searrow 19%	Au moins 35 μ g EE
	Darunavir/r	Concentration ethinylestradiol \searrow 44%	2 méthodes ou changer
	Lopinavir/r	Concentration ethinylestradiol \searrow 42%	2 méthodes ou changer
INNTI	Efavirenz	EE inchangé ; levonorgestrel \searrow	2 méthodes ou changer
	Névirapine	Concentration ethinylestradiol \searrow 20%	2 méthodes ou changer
	Etravirine	Concentration ethinylestradiol \nearrow 22%	Pas d'ajustement
	Rilpivirine	Concentration ethinylestradiol \nearrow 14%	Pas d'ajustement
INI	Raltégravir	Pas d'effet significatif	Pas d'ajustement
IE	Maraviroc	Pas d'effet significatif	Pas d'ajustement
INTI	Tous	Pas d'effet significatif	Pas d'ajustement

Figure 39 : interactions entre les ARV et les contraceptifs (Groupe Médicament/Pharmaciens SFLS, Rôles et implications du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en 2016, version actualisée du 01 décembre 2016)

L'association de certains ARV avec un contraceptif nécessite une adaptation ou une modification de ce dernier afin d'avoir une concentration efficace en œstroprogestatifs (70). Les anti-épileptiques sont pour la plupart inducteurs enzymatiques et peuvent donc faire varier la concentration en ARV, en particulier des inhibiteurs de protéases.

De manière générale, les phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatique de certaines molécules entraînent une adaptation de traitements ou un suivi plus poussé de celui-ci. Les antituberculeux, les inhibiteurs de phosphodiesterase 5, les médicaments de substitution, les antidépresseurs tricycliques, les anticoagulants oraux, le millepertuis ou encore le jus de pamplemousse entre autres vont nécessiter un suivi régulier, comme la mesure de l'INR pour les antivitamine K, un ajustement de posologie comme pour les médicaments de substitution, ou vont être contre indiqués (cas du Millepertuis avec les inhibiteurs de protéase) (70).

Il faut donc être vigilant lors de la prescription d'autres médicaments, mais aussi en cas de délivrance de médicaments conseils. Le pharmacien d'officine va aussi sensibiliser aux risques de l'automédication. Il est préférable d'avoir un avis d'un professionnel de santé afin d'éviter les risques d'interactions ou de majoration d'effets indésirables risquant d'entraîner une diminution de l'observance de la thérapie antirétrovirale. Enfin, les modalités de prise sont importantes aussi pour assurer une bonne efficacité du traitement (70). Il y a une augmentation de 40 à 50% de la disponibilité digestive du Ténofovir, de la Rilpivirine, de l'Etravirine, du Dolutégravir et du Ritonavir en boost (hors KALETRA® et TELZIR®) lorsque ces molécules sont prises avec un repas de plus de 300 calories. L'Efavirenz sera mieux toléré s'il est pris le soir après un repas léger. La Névirapine, soumise à un phénomène d'auto-induction enzymatique sera prise pendant 14 jours à 200mg, puis, une fois l'équilibre atteint, sera prise à 400mg sous forme libération prolongée (70). En tant que professionnel du médicament, le pharmacien va s'assurer que le patient a bien compris l'importance des modalités de prise de ses traitements.

La qualité du traitement est aussi importante. Il convient de s'assurer que les médicaments ne sont pas périmés, mais aussi que les conditions de stockage sont optimales pour éviter la dégradation des molécules. L'absence de dessiccateur dans certains conditionnements, des boîtes proches d'une source de chaleur, molécules exposées à la lumière sont des facteurs pouvant altérer les médicaments, et donc les rendre moins efficaces voire plus toxiques. Si le patient n'est pas mis en cause dans la qualité du médicament, le pharmacien a un rôle d'alerte et doit dénoncer les circuits d'approvisionnement non compatibles avec la sécurité d'emploi pour les patients. Il peut être alors un relais avec les autorités sanitaires (60).

En résumé, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prévention du SIDA. Il est nécessaire d'être bien formé pour assurer cette mission (maintien des connaissances et transmission des compétences). Il doit orienter, informer, suivre le traitement, participer aux campagnes de prévention, être intermédiaire entre professionnels de santé. C'est à travers ces différents domaines qu'il trouve sa place dans la Prophylaxie pré-exposition.

III. Le pharmacien d'officine et la Prophylaxie pré-exposition.

Le domaine de la prévention est aujourd'hui dit combiné, car il associe à la fois la prévention comportementale, la prévention structurelle et celle biomédicale. La promotion du préservatif, la modification des comportements, et la prise en compte des dimensions socio-culturelles sont couplées à une alternative plus médicale : circoncision, le traitement comme prévention, traitement post-exposition, et désormais la Prophylaxie pré-exposition.

Celle-ci correspond à la prise de TRUVADA® selon un schéma prédéfini dans le but d'éviter la contamination par le virus de l'immunodéficience humaine. En tant que nouvelle stratégie dans la prévention dans la transmission du HIV, la PrEP rejoint l'arsenal préventif à disposition dans la lutte contre ce virus. Le pharmacien d'officine, comme acteur de santé publique, doit contribuer à la promotion de cette mesure ainsi qu'à l'accompagnement des personnes qui y ont recours.

L'officine est un lieu dans lequel il est important de promouvoir les actions de santé publique. Promouvoir la Prophylaxie pré-exposition via des affiches, ou des brochures, c'est pouvoir en discuter, ou permettre à un plus large public de connaître un nouveau moyen de protection et de l'ancrer comme un complément à ce qui existe déjà.

Si il y a de la communication sur la PrEP, le pharmacien d'officine peut être un relai d'informations :

- sur les différents moyens de prévention. En effet, la PrEP ne se substitue pas aux autres dispositifs mis en place pour lutter contre la transmission du HIV. De plus elle ne protège pas des autres IST. Il faut donc continuer de sensibiliser sur l'usage du préservatif, des gels lubrifiants, de la pratique de réduction des risques. Il est nécessaire d'inciter aussi les personnes à se faire dépister. Il peut être abordé la notion de seringues stériles, mais aussi le traitement post-exposition face à un risque de transmission inférieur à 48 heures. Enfin, le personnel de santé peut expliquer qu'une personne vivant avec le HIV et prenant bien son traitement diminue fortement le risque de transmission du virus (66 ; 67).

- qui peut avoir recours à la prophylaxie pré-exposition. La PrEP est indiquée pour les personnes à haut risque d'acquisition du HIV : HSH, personnes Trans, puis au cas par cas dans des personnes appartenant à des groupes à forte prévalence (précarité, facteur physique, originaire de régions endémiques, usagers de drogues injectables, relations multiples non protégées). Elle sera contre-indiquée en cas de

statut sérologique au HIV positif ou inconnu, s'il y a des signes d'infections aiguës au HIV, en cas d'allaitement, d'hypersensibilités à l'une des 2 molécules utilisées, ainsi qu'une altération de la fonction rénale (53).

- Le principe de la PrEP. La Prophylaxie pré-exposition correspond à la prise de TRUVADA® pour éviter une transmission du virus de l'immunodéficience humaine. Cette prise peut être en continue (quotidienne, à heure fixe), ou à la demande. Ce schéma par intermittence correspond à une prise au moment des repas de 2 comprimés du médicament 24 heures à 2 heures avant la période d'activité sexuelle puis d'un comprimé à heure fixe (plus ou moins 2 heures) jusqu'à 2 jours après le dernier rapport. Cette modalité de prise est contre-indiquée chez les personnes atteintes du virus de l'hépatite B. Il est important de préciser que l'efficacité de la PrEP est dépendante d'une bonne observance (28).

- informations relatives à l'association Ténofovir et Emtricitabine. Il s'agit de 2 molécules actives sur le HIV de type 1 et le FTC est aussi efficace sur le HIV de type 2. Les principaux effets indésirables sont des nausées, une asthénie et des diarrhées mais elles sont régressives en quelques jours. Il peut survenir des troubles cutanés, osseux et biologiques (augmentation des transaminases, de la bilirubine, des triglycérides, de la créatine kinase, de l'acide lactique, ou une neutropénie). Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, et n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (24).

- suivi médical avant et pendant. Avant de prescrire la PrEP, il est obligatoire de connaître la sérologie HIV, ainsi que celle du VHB. Les autres IST (syphilis, gonocoque, chlamydiae) seront aussi recherchées et traitées le cas échéant. L'insuffisance rénale sévère doit être écartée. Une éventuelle grossesse chez les femmes est recherchée. Pendant le traitement, à intervalles plus ou moins courts, ces différents paramètres sont suivis. En effet, la Prophylaxie pré-exposition est couplée à un accompagnement médical important. De plus, à chaque consultation, il y a un rappel sur toutes les méthodes préventives (53).

- les différents acteurs de ce suivi. Il y a en premier lieu le médecin (d'un service spécialisé ou d'un Centre Gratuit de Dépistage et de Diagnostique) qui va établir avec le patient si la PrEP est adaptée, puis qui va prescrire le médicament et le suivre tout au long de l'utilisation de cette prévention. Il y a ensuite un accompagnant formé à la pratique du counseling. Celui-ci établit le lien entre les professionnels de santé et la vie de tous les jours. Les laboratoires sont eux les responsables

d'analyses. Enfin, les pharmacies hospitalières et les officines peuvent délivrer le médicament (53).

Une fois toutes les informations fournies, et si la personne désire poursuivre sa démarche, le pharmacien peut inciter la personne à prendre contact avec un CeGIDD ou un service spécialisé afin d'entamer la procédure.

Le pharmacien d'officine pouvait délivrer le TRUVADA® pour la Prophylaxie pré-exposition dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Il est donc important de s'assurer de la validité de l'ordonnance afin d'évaluer le suivi de l'utilisateur PrEP. Cette prescription est réservée aux médecins spécialistes de l'infection par le HIV. L'ordonnance doit porter la mention "Prescription sous RTU". Elle doit être délivrée dans les 3 mois suivant la date de prescription. S'il s'agit d'une initiation, le TRUVADA® est prescrit pour un mois. Sinon, le traitement peut être renouveler pour 3 mois. La prise en charge du médicament est de 100% par l'assurance maladie (38). Cependant, avec la fin de la RTU au 1^{er} mars 2017, un médecin généraliste peut prescrire le renouvellement de la PrEP. Il est nécessaire d'avoir une prescription initiale faite par un médecin spécialiste. A cette date, des discussions sont en cours pour avoir un remboursement de la spécialité à 65% (26).

Lors de la délivrance de cette association, le pharmacien va pouvoir évaluer l'observance et la tolérance au traitement tout en continuant à promouvoir les autres dispositifs de prévention.

En cas de prise continue du TRUVADA®, le pharmacien d'officine délivre une boîte par mois. En ayant accès à l'historique (ou au dossier pharmaceutique quand celui-ci est créé), il peut estimer si le patient observe bien la prise quotidienne du traitement. Si la prise est à la demande, il peut demander interroger l'utilisateur PrEP sur la quantité moyenne de comprimés qu'il utilise par mois.

De la même manière, via l'historique, il peut alors évaluer l'observance. Celle-ci est un critère indispensable à l'efficacité de la Prophylaxie pré-exposition. Si le patient prend bien le TRUVADA®, le pharmacien va alors délivrer le médicament en rappelant qu'il est nécessaire de le prendre à heure fixe (plus ou moins 2 heures), au moment des repas et selon le schéma de prise appliqué. En revanche, si la personne tend à oublier certaines prises, ou même à trop les décaler, il va chercher à comprendre pourquoi.

- Cela peut être dû aux modalités de prise à un moment inadapté de la journée favorisant l'oubli ou l'impossibilité de prendre correctement les molécules. Le pharmacien peut proposer de prendre le médicament à un moment adapté au planning du patient tout en rajoutant une alarme sur son téléphone mobile.
- Si c'est lié à des effets indésirables, le pharmacien peut s'assurer de la manière dont est conservé le produit (garder le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité et soigneusement fermé). De plus, la survenue de tels effets peut être liée à une automédication. Il faut alors sensibiliser au fait qu'il est préférable d'avoir un avis d'un professionnel de santé pour optimiser la prise en charge de différents symptômes. Enfin, il peut rappeler que la prise d'aliments diminue le risque d'effets secondaires, et qu'une partie de ceux-ci sont régressifs en quelques jours.

Dans tous les cas, le pharmacien va rappeler que la Prophylaxie pré-exposition est efficace en cas de bonne observance du schéma de prise. Il va inciter le patient à en discuter avec le médecin spécialiste qui le suit, ou à prendre contact avec son accompagnateur. Enfin, étant donné la mauvaise observance, la PrEP perd de son efficacité. Il est important alors de s'assurer que la personne a un rendez-vous proche dans la structure spécialisée qui le suit pour effectuer un dépistage, ou alors l'orienter vers un CeGIDD ou son médecin traitant afin d'effectuer des analyses en laboratoire, ou encore le diriger vers les urgences ou un service d'inféctiologie pour mettre en place un traitement post-exposition s'il y a une prise de risque de moins de 48h.

L'association de Ténofovir et d'Emtricitabine peut entraîner la survenue d'effets secondaires (24). Il y a les désordres métaboliques, sanguins, et biochimiques mis en évidence lors d'analyses en laboratoire. D'autres symptômes peuvent être liés à la prise du TRUVADA® et peuvent être rencontrés à l'officine :

- les réactions d'hypersensibilité et des troubles généraux comme de la douleur ou une fatigue
- les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées, des douleurs abdominales ou encore des flatulences.
- des affections psychiatriques comme des insomnies ou des rêves anormaux
- des troubles du système nerveux : des céphalées et des vertiges.
- des faiblesses musculaires
- des réactions cutanées : rash, prurit, urticaire, éruptions.

Le pharmacien va pouvoir évaluer la tolérance du patient pour le traitement. Certains troubles régressent après quelques jours de traitement (problèmes digestifs, fatigue, les troubles psychiatriques, ...). Si ceux-ci persistent, il peut être proposé un changement d'horaire de prise, ou encore orienter vers le médecin prescripteur pour optimiser le traitement. Si des effets indésirables apparaissent après l'initiation de traitement, il est nécessaire de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'automédication ou d'autres traitements. Les antibiotiques peuvent par exemple majorer le phénomène de diarrhées. Si ce n'est pas le cas, il est nécessaire d'orienter le patient vers le médecin spécialiste.

Il est important aussi de connaître les principaux signes d'une primo-infection au HIV. Certains d'entre eux comme la diarrhée, les douleurs abdominales, les céphalées, des vomissements ou encore des éruptions cutanées peuvent être confondus avec des effets secondaires au traitement. En cas de fièvre ou d'apparition de ganglion, il est impératif d'orienter le patient vers le spécialiste.

Le pharmacien d'officine est l'un des intermédiaires auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Ces centres ont pour mission de recueillir des déclarations d'effets indésirables établies par des professionnels de santé, des patients ou des associations de malades et de renseigner ceux-ci sur leur territoire d'intervention. Dans le cadre de Prophylaxie pré-exposition, les CRPV doivent être contactés si (38) :

- il y a la survenue de grossesse pendant le traitement sous TRUVADA®
- il y a un phénomène de séroconversion sous TRUVADA® à la condition qu'il y ait une mauvaise observance liée à un problème de tolérance
- il y a l'arrivée d'effets secondaires lors de la prise du médicament.

Lors de la déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit, dans le cadre de la PrEP, il est nécessaire de préciser que le TRUVADA® est prescrit sous RTU.

La Prophylaxie pré-exposition est un dispositif de prévention qui s'inscrit dans une démarche de santé sexuelle globale. Elle doit être complémentaire des moyens mis en place dans la prévention combinée de l'infection HIV évoquée précédemment. Elle ne protège pas des autres infections sexuellement transmissibles. Dans le cadre de la PrEP, le pharmacien d'officine doit donc participer à la prévention des IST et

des hépatites. Ces bactéries et virus peuvent favoriser l'infection par le HIV. Parmi celles-ci, il y a principalement la syphilis, le gonocoque, la chlamydiae, et les hépatites A, B et C.

Tout en participant aux campagnes de prévention, les professionnels de santé doivent sensibiliser sur le fait que les préservatifs (masculin et féminin) restent le moyen de protection mutuelle le plus sûr contre les IST lors de rapports sexuels. Certains pathogènes peuvent être prévenus par la vaccination : l'hépatite B et le Papillomavirus. Pour l'hépatite A, la vaccination est recommandée en fonction des pratiques et dans certaines populations (HSH surtout) étant donné que le virus de l'hépatite A est transmis par voie oro-fécale. Le dépistage de ces bactéries et virus doit être régulièrement fait, d'autant plus qu'ils peuvent être asymptomatiques. Il faut orienter soit vers le médecin traitant, un gynécologue ou une sage-femme qui peuvent prescrire des analyses en laboratoire de ville, soit vers un CeGIDD qui garde l'anonymat en restant gratuit, ou encore vers un Centre de Planification et d'Education Familiale (CPEF). Si le dépistage se révèle positif, ça va permettre non seulement de se traiter, mais aussi de prévenir le(s) partenaire(s) afin qu'à leur tour ils puissent se faire dépister et traiter le cas échéant. En cas de traitement, il est important de préciser qu'il faut respecter les doses prescrites sur toute la durée et qu'il faut utiliser des préservatifs lors de rapports sexuels jusqu'à la fin du traitement. Le pharmacien peut rencontrer des difficultés à instaurer une discussion confidentielle. Il peut dans ce cas orienter vers des applications ou sites internet fiables de manière à optimiser la prise de conscience du patient (ex : MSTrisk ou mstprevention.com créés par le syndicat national des dermatologues-vénérologues) (71).

Le pharmacien doit aussi connaître les modes de transmission ainsi que les signes d'infection pour conseiller et orienter au mieux.

La syphilis se transmet essentiellement par contact direct avec les lésions lors de rapports vaginaux, anaux, ou bucco-génitaux (72). Il y a un risque également de transmission materno-fœtale. L'infection se manifeste par un chancre rosé, non douloureux, dur, et à contours réguliers. Une adénopathie apparaît quelques jours plus tard. En fonction de la localisation du chancre, elle peut être inguinale, crurale, ou cervicale. En l'absence de traitement, ces signes régressent en quelques

semaines (jusqu'à 6 semaines pour le chancre). Il y a alors un risque de développer une syphilis secondaire dont les principales manifestations sont cutanées : éruption maculeuse puis syphilides papuleuses.

Le gonocoque se transmet par le col utérin, le vagin, l'urètre, l'oropharynx, la région ano-rectale, et les conjonctives lors de rapports sexuels (73). Elle peut se transmettre au nouveau-né lors de l'accouchement. Le gonocoque se manifeste, lors de la contamination par voie génitale, surtout en cas d'urétrite aiguë chez l'homme (écoulement purulent, sensation de brûlure lors de la miction). Chez la femme, le gonocoque est asymptomatique dans plus de 50% des cas, sinon, la clinique n'est pas spécifique. Lorsque la contamination se fait par des autres voies, elle est majoritairement asymptomatique.

La bactérie Chlamydia se transmet par voie génitale, anale, orale ou lors de l'accouchement (74). L'infection est le plus souvent silencieuse. Lorsqu'elle est symptomatique, chez la femme, elle provoque des sensations de brûlure à la miction, des pertes vaginales anormales, des saignements hors menstruations et des douleurs (lors des rapports, dans le ventre ou le dos). Si l'infection s'étend, la bactérie peut entraîner des inflammations pelviennes, une endométrite voire des salpingites (inflammation des trompes de Fallope). Chez l'homme, elle entraîne une urétrite : un écoulement au niveau du pénis, des brûlures à la miction. Il peut s'en suivre une épididymite.

Le virus de l'hépatite A se transmet par voie oro-fécale (55). L'infection est symptomatique dans 70% des cas chez l'adulte et se manifeste par un ictère franc cutanéomuqueux. Elle régresse en 10 à 20 jours et l'évolution est généralement favorable. Dans 15% des cas il peut se prolonger jusqu'à plusieurs mois. La sévérité augmente avec l'âge avec un risque d'hépatite fulminante chez les plus de 50 ans (1,8%).

Le virus de l'hépatite B se transmet par contact sexuel et par le sang (75). Si l'infection est aiguë, elle est le plus souvent asymptomatique ou entraîne des signes peu spécifiques (nausées, vomissements, fatigue, fièvre et troubles digestifs). Environ 30% des patients vont développer un ictère, et auront des urines foncées et des selles claires marquant l'inflammation du foie. Les porteurs chroniques ont peu

de symptômes bien que leur foie porte des signes d'inflammation. Ils sont contagieux.

Le virus de l'hépatite C se transmet essentiellement par voie parentérale (transfusion, greffes, échange de seringue) et de la mère à l'enfant (75). L'infection est majoritairement asymptomatique, et si elle se manifeste, les symptômes sont les mêmes que pour les autres hépatites virales. Le VHC évolue beaucoup plus vers la chronicité (65 à 85% des cas) pouvant entraîner une cirrhose puis un carcinome hépatocellulaire. Le virus peut aussi être responsable d'hépatites fulminantes.

En connaissant les différents modes de transmissions et la symptomatologie des infections sexuellement transmissibles et des hépatites virales, le pharmacien participe à sensibiliser sur la notion de comportement à risque, ainsi qu'à optimiser l'orientation en cas de pratique à risque ou de symptômes évocateurs que ce soit chez les utilisateurs de la prophylaxie pré-exposition, ou chez d'autres patients. Il trouve ainsi sa place dans le réseau de prévention sur la santé sexuelle globale.

Conclusion :

Avec la découverte du Virus de l'Immunodéficience Humaine dans les années 80, il a été primordial de développer des stratégies pour tenter d'endiguer l'expansion de ce virus pandémique. Les disparités mondiales d'accès aux soins, au dépistage et à l'information font parties des luttes quotidiennes pour enrayer l'infection. Bien qu'il n'existe pas de traitement curatif, de nombreux dispositifs ont été mis en place pour limiter la transmission du virus, et améliorer ou conserver la qualité de vie des personnes vivant avec le HIV.

Les préventions comportementales, structurelles et biomédicales se complètent afin de tenter d'arrêter le virus. Elles prennent place de la connaissance du virus jusqu'au suivi des personnes vivant avec le HIV. Les campagnes d'informations, les dépistages, les moyens de protections ne suffisent pas à toucher toutes les populations, en particulier chez les personnes à haut risques de contracter le virus. Le traitement des femmes enceintes, le traitement comme prévention ou encore le traitement post-exposition ont permis de diminuer la transmission du HIV chez les personnes concernées. Dans ce contexte, les études portant sur la prophylaxie pré-exposition ont révélé l'intérêt de la prise de Ténofovir associé à l'Emtricitabine dans la prévention de la transmission du virus. Couplée à un fort degré d'observance, ainsi qu'aux autres moyens de préventions existant, la PrEP par voie orale apporte une protection supplémentaire contre le HIV. Cette protection trouve son efficacité non seulement en diminuant le risque de contamination, mais aussi par le suivi qui est effectué chez les utilisateurs de ce dispositif : dépistage, informations sur la pratique de réduction des risques, recours au TPE, traitement en cas de séroconversion. L'intérêt de la prophylaxie pré-exposition est aussi de viser des personnes ayant de haut risque de contamination et de les inclure dans un suivi permettant un accès au dépistage plus régulier, mais aussi une prise en charge optimale en cas de risque ou

de séroconversion. Cependant, la PrEP ne séduit pas les 18-25 ans alors que ceux-ci sont fortement touchés par l'épidémie. De plus, il y a peu de recul sur cette stratégie qui n'a été validée qu'en 2012 pour la première fois aux Etats-Unis. Enfin, en l'absence de médicament générique, c'est un moyen de prévention qui reste couteux.

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine est un problème de santé publique nécessitant l'intervention de tous les professionnels de santé. A ce titre, le pharmacien d'officine participe aux moyens mis en œuvre pour lutter contre ce virus. Il participe à la prévention collective via les campagnes d'informations, ainsi qu'à la prévention individuelle. Fournir les préservatifs, les lubrifiants, les kits d'injection stérile, ou encore les autotests, et orienter les personnes à travers les différents parcours de soins sont un premier degré d'action. Une de ces missions est aussi d'accompagner la délivrance des antirétroviraux auprès des personnes vivant avec le HIV afin de s'assurer de l'observance, l'efficacité et de diminuer le risque d'apparition de résistances. Avec l'arrivée de la PrEP, le pharmacien d'officine participe à la bonne compréhension du protocole, en particulier sur l'utilisation de l'association fixe de Ténofovir et d'Emtricitabine. En connaissant les risques liés à l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition, il peut orienter au mieux en fonction des symptômes potentiellement évoqués. De par la proximité avec un plus large public, le pharmacien d'officine est ainsi acteur au sein de la santé sexuelle globale de la population.

Bien que les objectifs de l'ONUSIDA fixés pour 2030 semblent difficiles à atteindre, par manque de financement ou encore par impossibilité de sensibiliser toute la population, chaque nouvelle stratégie mise en place pour combattre le HIV dans différentes population contribue, à son niveau, à freiner la pandémie. D'autres études viennent compléter l'idée de prophylaxie pré-exposition. L'utilisation d'un gel vaginal de Ténofovir à 1% chez des femmes africaines a montré son efficacité dans la réduction de la transmission du HIV (étude CAPRISA 004). Une autre a donné des résultats mitigés sur l'utilisation d'un anneau vaginal mensuel délivrant de la Dapivirine. L'ensemble de ces recherches, ainsi que les moyens déjà existant, laissent espérer à une maîtrise de l'expansion de ce virus.

Liste des Figures:

- . **Figure 1:** Carte de la République Démocratique du Congo, Division Géographique de la Direction des Archives du Ministère des Affaires Etrangères, 2004
- . **Figure 2:** Structure particule virale, laboratoire Abott, 2006
- . **Figure 3:** Gènes, précurseurs et protéines viraux, Un exemple de variabilité du VIH, Fureland G , Pavie B. 2002
- . **Figure 4:** Cycle de réplication virale, Méthode ELISA et test HIV, Biotech Rouen, 17 mai 2012
- . **Figure 5:** Données mondiales sur le VIH, ONUSIDA, (2016) *Fiche d'information 2016, statistiques mondiales 2015*
- . **Figure 6:** Disparités régionales de l'infection au HIV en 2015, ONUSIDA, (2016) *Fiche d'information 2016, statistiques mondiales 2015*
- . **Figure 7 :** *Evolution du nombre de découvertes de séropositivité de 2003 à 2014, InVS, (2015), Infection par le VIH/SIDA et les IST, Point épidémiologique, 23 novembre 2015*
- . **Figure 8:** Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par pays de naissance, France, 2003-2014, InVS, (2015), *Infection par le VIH/SIDA et les IST, Point épidémiologique, 23 novembre 2015*
- . **Figure 9:** évolution des principaux marqueurs lors de l'infection au HIV en l'absence de traitement, *Les acteurs de l'infection et de la réponse immunitaire acquise*, ENS Lyon, décembre 2002
- . **Figure 10:** Stratégie de dépistage dans le cas général, HAS (2009), *Dépistage de l'infection par le VIH Stratégie et dispositif de dépistage, synthèse et recommandations*, octobre 2009

- . **Figure 11:** Bilan paraclinique effectué avant la mise en place d'un traitement antirétroviral chez un patient infecté par le HIV, Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- . **Figure 12:** Thérapies antirétrovirales initiales recommandées, Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- . **Figure 13:** Les différents inhibiteurs de la transcriptase inverse en septembre 2016, Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- . **Figure 14:** Les différents inhibiteurs de protéase en septembre 2016, Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- . **Figure 15:** Les autres antirétroviraux en septembre 2016, Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- . **Figure 16:** Les molécules combinées en septembre 2016, Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- . **Figure 17:** Survenue d'effets indésirables au cours de IPrEX, Grant R, Lama JR, et al. (2010), *Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have sex with Men*, 30 Décembre 2010, *The New England Journal Of Medicine*, 363, No27, p2587-2599
- . **Figure18:** Répartition et suivi des participants de PROUD, McCormak S, Dunn DT, et al. (2015), *Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial*, 10 septembre 2015 *The Lancet*, Published online
- . **Figure19:** Différentes modalités des essais PrEP chez les HSH, ANSM (2015), *Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de Truvada dans la Prophylaxie pré-exposition au VIH dans le cadre de la RTU*, Novembre 2015
- . **Figure 20:** Effets indésirables survenus au cours de l'essai Ipergay, Molina JM, et al. (2016), *PrEP in the ANRS IPERGAY Open-Label Extension Study*, juillet 2016 AIDS 2016 Durban South Africa
- . **Figure 21:** Utilisation de la PrEP dans l'essai Ipergay, Sagaon-Tessier L, et al. (2016), *Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label*

- extension of the ANRS IPERGAY study*, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
- . **Figure 22:** Utilisation des préservatifs au cours de l'essai Ipergay, Sagaon-Tessier L, et al. (2016), *Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study*, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
 - . **Figure 23:** PrEP à la demande en fonction de l'utilisation du préservatif, Sagaon-Tessier L, et al. (2016), *Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study*, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016 AIDS 2016 Durban South Africa
 - . **Figure 24:** Survenue d'IST au cours de l'essai Ipergay, Molina JM, et al. (2016), *PrEP in the ANRS IPERGAY Open-Label Extension Study*, Juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
 - . **Figure 25 :** *Etude du rapport coût/efficacité dans l'essai Ipergay. Durand Zaleski I, et al. (2016), On demand PrEP with Oral TDF/FTC in MSM, Results of the ANRS IPERGAY Trial Economic Evaluation*, 21 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
 - . **Figure 26 :** Randomisation et suivi des participantes. Van Damme L, Corneli A, et al.(2012), *Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women*, 2 Août 2012 The New England Journal Of Medicine, 367, No5, p411-422
 - . **Figure 27 :** événements indésirables survenus au cours de l'étude TDF-2. Michael C. Thigpen. et al.(2012), *Antiviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV transmission in Botswana*, 2 Août 2012, The New England Journal Of Medicine, 367, No5, p423-434
 - . **Figure 28 :** Résistances au cours des essais PrEP. ANSM, Gilead Science, (2015), *Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pre-exposition au vih*, 25 novembre 2015.
 - . **Figure 29 :** Effet préventif du TRUVADA® dans la transmission du HIV au cours des différents essais cliniques. ANSM, Gilead Science, (2015), *Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pre-exposition au vih*, 25 novembre 2015

. **Figure 30** : Efficacité ajustée à l'observance au cours des essais PrEP. ANSM, Gilead Science, (2015), *Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pre-exposition au vih*, 25 novembre 2015

. **Figure 31** : Bilan d'une année de PrEP en France. Molina JM, et al, *Experience with the implantation of PrEP in France*, Fast-track the end of AIDS in the UE, Janvier 2017, St Julians, Malta

. **Figure 32** : Interactions entre les ARV et les antiacides. Groupe Médicament/Pharmaciens SFLS, *Rôles et implications du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en 2016*, version actualisée du 01 décembre 2016

. **Figure 33** : Interactions entre les ARV et les contraceptifs. Groupe Médicament/Pharmaciens SFLS, *Rôles et implications du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en 2016*, version actualisée du 01 décembre 2016

Bibliographie

- (1) Faria NR, Rambaut A et al.(2014) *The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations*, Science, 3 octobre 2014, 346(6205): 56-61, disponible sur PMC 2015 Oct 3
- (2) D'arc M, Ayouba A et al. (2015) *Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas*, PNAS, 2 Février 2015, vol 112, n11
- (3) Lemey P, Pybus OG et al, (2003) *Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic*. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 6588-92
- (4) Gilbert TP, Rambaut A, et al. (2007), *The emergence of HIV/AIDS in Americas and beyond*, PNAS, 20 novembre 2007, vol 104, n47
- (5) MMWR (1981), *Pneumocystis pneumonia---Los Angeles*, 5 juin 1981, 30(21);1-3
- (6) Martel F. (2008), *Le rose et le noir*, Editions du Seuil (2008), p317-591
- (7) Lawrence KA. (1981), *Rare cancer seen in 41 homosexuals*, The New York Time, 3 Juillet 1981
- (8) Institut Pasteur, *la découverte du sida en 1983*
- (9) Lucas E, Cazein F, et al. (2011), *Types, groupes et sous-types de VIH diagnostiqués en France depuis 2003 : données de huit années de surveillance*, 1 Décembre 2011, BEH 46-47, p533-537
- (10) M. Peeters, M.L. Chaix, E. Delaporte. *Phylogénie des SIV et des VIH : mieux comprendre l'origine des VIH* . Médecine/Science, Numéro Double, 2008, vol.24(6)
- (11) Lihana, R. W., Ssemwanga, D., Abimiku, A., & Ndembi, N. *Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review*. 2012, AIDS Reviews, 14(2), 83–100.

- (12) Matthieu Jung. *Evolution du VIH : méthodes, modèles et algorithmes*. *Bio-informatique* [q-bio.QM]. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2012. Français.
- (13) HIV sequence database, *HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs)* mis à jour le 05 avril 2016 [consulté le 28 juin 2016]
- (14) Vaubourdolle Michel, *Le Moniteur internat, Infectiologie 3e édition (2009)* p414-432
- (15) Watts J.M., Dang K.K., et al. (2009), *Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome*, *Nature*, 6 Août 2009, 460, p711-716, disponible dans PMC au 7 février 2010
- (16) ONUSIDA, (2015) *Le sida en chiffre 2015*
- (17) ONUSIDA, (2016) *Fiche d'information 2016, statistiques mondiales 2015*
- (18) InVS, (2015), *Infection par le VIH/SIDA et les IST, Point épidémiologique*, 23 novembre 2015
- (19) Lert F., Pialoux G. et al.(2010), *Rapport MISSION RDRs Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST*, 19 mars 2010
- (20) HAS (2015), *Evaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH en France : dépistage en population générale et dépistage ciblé*, février 2015
- (21) HAS (2015) *Autotests de dépistage de l'infection par le vih*, mars 2015
- (22) HAS (2009), *Dépistage de l'infection par le VIH Stratégie et dispositif de dépistage, synthèse et recommandations*, octobre 2009
- (23) Morlat P. CNS, ANRS, et al. (2016), *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts*, 30 janvier 2017
- (24) Le Vidal
- (25) Centre polyvalent AL-NADJA et al. (2011), *Manuel de formation en counseling vih/sida/ist*, septembre 2011
- (26) Conseil National du SIDA, *Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/SIDA*, 12 janvier 2012
- (27) Grant R, Lama JR, et al. (2010), *Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have sex with Men*, *The New England Journal Of Medicine*, 30 Décembre 2010, 363, No27, p2587-2599
- (28) ANSM (2015), *Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de Truvada dans la Prophylaxie pré-exposition au VIH dans le cadre de la RTU*, (Novembre 2015)

- (29) McCormak S, Dunn DT, et al. (2015), *Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial*, 10 septembre 2015, The Lancet, Published online
- (30) Molina JM, et al., *On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial*, 23-26 février 2015, CROI 2017
- (31) Molina JM, et al., *PrEP in the ANRS IPERGAY Open-Label Extension Study*, Juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
- (32) Sagaon-Tessier L, et al., *Reported changes in PrEP and condom use in MSM during the open-label extension of the ANRS IPERGAY study*, Poster WEPEC 263, 20 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
- (33) Durand Zaleski I, et al., *On demand PrEP with Oral TDF/FTC in MSM, Results of the ANRS IPERGAY Trial Economic Evaluation*, 21 juillet 2016, AIDS 2016 Durban South Africa
- (34) Centers for Disease control and Prevention, *Bangkok Tenofovir Study: PrEP for HIV prevention among people who inject drugs*, juin 2013
- (35) Van Damme L, Corneli A, et al., *Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women*, The New England Journal Of Medicine, 2 Août 2012, 367, No5, p411-422
- (36) Michael C. Thigpen. et al., *Antiviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV transmission in Botswana*, The New England Journal Of Medicine, 2 Août 2012, 367, No5, p423-434
- (37) Baeten JM, Donnell D, et al., *Antiviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women*, The New England of Medicine, 2 Août 2012, 367, No5, p399-410
- (38) ANSM, Gilead Science, *Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) TRUVADA (association fixe d'emtricitabine/ fumarate de tenofovir disoproxil) 200/245 mg, comprimé pelliculé. Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au vih*, 25 novembre 2015
- (39) ONUSIDA, *Prophylaxie pré-exposition par voie orale Questions et réponses*, mars 2016
- (40) Le Monde.fr, AFP, *Etats-Unis: le premier traitement préventif du sida fait débat*, Le Monde, 18 mai 2014
- (41) Gilead, *Gilead Statement on the Approval of PrEP in Kenya*, 23 décembre 2015
- (42) Eretz Aujourd'hui, *Israël approuve un médicament contre le VIH*, Eretz Aujourd'hui, 23 février 2016

- (43) Hosein SR, *Approbation de TRUVADA pour la prévention du vih au Canada*, CATIE, 29 février 2016
- (44) Favereau E., *Déclaration de Bruxelles: PrEP et prévention pour tous*, Libération, 25 avril 2016
- (45) Dodier N, *Les premières années de l'épidémie de sida et la conversion politique du mouvement homosexuel*, Corlet (imp), Novembre 2003
- (46) Velter A, Saboni L, et al., *Pratiques de dépistage du VIH chez les HSH Apports de l'Enquête Presse Gays et Lesbiennes 2011*, Réunion des associations, 24 novembre 2014.
- (47) Beltzer N, Saboni L, Equipe KABP et al., *Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au vih/sida en île-de-france en 2010*, ORS, décembre 2011
- (48) Lidié N, Halfen S et al., *Les populations des Départements Français d'Amérique face au VIH/sida Guadeloupe, Martinique et Guyane Connaissances, attitudes, croyances et comportements Etude KABP 2011-2012*, Nov 2013
- (49) Adam P, Alexandre A, Friboulet D, De Wit J, *Perception de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) par les internautes gays français*, Institut de Recherche IPSR & SNEG Prévention, octobre 2012
- (50) Ministère des affaires sociales et de la santé, *Recommandation temporaire d'utilisation*, juin 2016
- (51) Rapport d'activité ANSM 2014
- (52) ANSM, TRUVADA dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH : fin de la Recommandation Temporaire d'Utilisation - Point d'information, 02.2017
- (53) Morlat P. CNS, ANRS, et al., *Prise en charge des personnes vivant avec le vih, recommandation du groupe d'experts, actualisation 2015 prophylaxie pré-exposition*, septembre 2015
- (54) Basse-Guerineau AL et al. *Diagnostic sérologique de la syphilis*, Invs (s.d.)
- (55) Dossier Varia, inpes, *Guide des vaccination Edition 2012*
- (56) HAS, *Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C*, mars 2011
- (57) Chemlal K, Jestin C, *Hépatite B dépistage*, HAS, Inpes, février 2014
- (58) Molina JM, et al, *Experience with the implantation of PrEP in France*, Fast-track the end of AIDS in the UE, Janvier 2017, St Julians, Malta
- (59) Ordre National des pharmaciens, *Pharmacien titulaire d'officine*, juillet 2011
- (60) Réseau International des Pharmaciens sur le VIH/SIDA de la FIP, *Rôles du pharmacien dans la prévention de la transmission du VIH/SIDA, Module I*, 2004

- (61) Lydie N, Rahib D et al. , *Leçons tirées de 20 ans de campagnes de lutte contre le sida*, Colloque scientifique de l'Inpes, 9 décembre 2011
- (62) Potter W., Gerofi J. et al. *Préservatif féminin : spécifications génériques, préqualification et directives d'achat*, 2012
- (63) RESPADD et al., *Contribution à la mise en place d'un programme d'échange de seringues en pharmacie*, Décembre 2011.
- (64) Groupe Médicament/Pharmacien SFLS, *Rôle du pharmacien dans la prévention VIH*, 10 novembre 2015
- (65) Dr Coquet C., *Le traitement post-exposition VIH*, CeGIDD de Reims, octobre 2015
- (66) Cohen M, Chen Y, McCauley M, et al. *Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission*. IAS 2015. 8th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 19-22 juillet 2015. Vancouver. Abstract MOAC0101LB, p.8.
- (67) Alson J, et al. *Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy*, The JAMA Network, juillet 2016.
- (68) UNICEF, *Alimentation et VIH* (s.d.)
- (69) UNICEF, *Nutrition et VIH/SIDA* (s.d.)
- (70) groupe Médicament/Pharmaciens SFLS, *Rôles et implications du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en 2016*, version actualisée du 01 décembre 2016
- (71) Sulimovic L., Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues, *MSTRisk, le dermatologue vous informe sur les maladies sexuellement transmissibles*, 2016
- (72) Dupin N., service de Dermato-Vénérologie, Hôpital Tarnier, Paris, *Syphilis-Aspect cliniques*, BEH 2001, n°35, p170-172
- (73) HAS / Service évaluation économique et santé publique, *Dépistage et prise en charge de l'infection à Neisseria gonorrhoeae: états des lieux et propositions*, Synthèse, Décembre 2010
- (74) ANAES/Service évaluation des technologies -Service évaluation économique, *Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à Chlamydia Trachomatis en France [Tomme 2]*, février 2002
- (75) Institut Pasteur, *Les hépatites virales*, Mars 2013