

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

**Soutenue publiquement le 6 décembre 2019  
Par Monsieur HUARD Rémi**

---

**PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION AU VIH : NOUVELLE PRISE EN CHARGE  
THÉRAPEUTIQUE D'AVENIR ET PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

---

**Membres du jury :**

**Président : Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de Conférences des  
Universités, Laboratoire d'Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille**

**Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de  
Conférences des Universités, Laboratoire d'Immunologie à la faculté de  
pharmacie de Lille**

**Assesseur (s) :**

- **Madame WATTINNE Emilie, Docteur en Pharmacie à Mouvaux**
- **Monsieur PERSONNE Gilles, Docteur en Pharmacie à Loison s/s Lens**



3, 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	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
M.	STAELS	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	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. 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.	WILLAND	Nicolas	Lab. 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	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. 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
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT- AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
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
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### 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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
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	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie





## ***Faculté de Pharmacie 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.**



## REMERCIEMENTS

À Monsieur Hermann, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, merci pour votre disponibilité, votre aide, vos conseils, ainsi que pour l'ensemble des enseignements réalisés à la faculté.

À Monsieur Bertin, je vous remercie d'avoir accepté d'être président lors de ma soutenance de thèse, ainsi que pour l'ensemble des enseignements réalisés à la faculté.

À Madame Wattinne et à Monsieur Personne, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.

À Gilles, je tiens à te remercier tout particulièrement pour ton investissement envers moi, pour tes conseils, pour tes heures passées à relire ma thèse. Merci pour ton soutien, ton amitié et tous ces bons moments au travail.

À mes parents, à ma sœur Gabrielle, merci pour votre soutien durant l'ensemble de mes études et merci d'avoir toujours cru en moi ainsi que pour tout ce que vous m'avez transmis.

À ma famille, merci pour votre soutien et votre présence.

À mes amis de la faculté et d'ailleurs, merci pour ces années passées à vos côtés, que ce soit sur les bancs des amphithéâtres ou en soirées.

À Alexandre, Gras-Fitti, mon parrain, merci pour ces années à se serrer les coudes et à les lever aussi parfois.

À Matthieu, merci pour ton amitié sincère et réciproque.

À Enzo, Zolyos, merci pour ces bons moments passés et à venir.

Je tiens à remercier la Pharmacie du Village, spécialement Madame et Monsieur Bot, ainsi que l'ensemble de l'équipe (Maude, Thiphaine, Gilles...) et la Pharmacie Lievens, spécialement Madame et Monsieur Lievens, ainsi que l'ensemble de l'équipe (Emilie, Lydie, Harold, les deux Antoine...) qui m'ont fait part de leur expérience dans ce métier de pharmacien et pour la confiance qu'ils m'ont accordé.

Je tiens à remercier tous les professionnels de santé que j'ai pu croiser durant mon cursus universitaire, pour leur bienveillance et leur confiance.

Je tiens à remercier les patients ayant répondu à mon questionnaire sans qui la thèse n'aurait pu être possible.

À tous ceux qui ne sont plus là et qui serait sans doute très fiers : À Papy.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	9
TABLE DES MATIERES.....	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION .....	21
PREMIERE PARTIE – LE VIH.....	23
A.    HISTORIQUE.....	23
1) <i>Histoire de la propagation</i> .....	23
2) <i>Découverte du syndrome</i> .....	23
3) <i>Découverte du virus</i> .....	24
4) <i>Origine du virus</i> .....	25
B.    LES RETROVIRIDAE.....	27
1) <i>Taxonomie</i> .....	27
2) <i>Diversité du VIH</i> .....	29
C.    STRUCTURE DU VIRUS.....	30
1) <i>Morphologie du virus</i> .....	30
2) <i>Génome viral</i> .....	31
3) <i>Protéines d’enveloppe</i> .....	32
4) <i>Protéines de structure</i> .....	32
5) <i>Protéines à activité enzymatique</i> .....	33
D.    CYCLE DE REPLICATION DU VIH .....	35
1) <i>Phase précoce</i> .....	35
2) <i>Phase tardive</i> .....	37
E.    DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	38
1) <i>Dans le Monde</i> .....	38
2) <i>En France</i> .....	40
F.    TRANSMISSION .....	41
1) <i>Transmission sexuelle (sperme, sécrétions vaginales)</i> .....	41
2) <i>Transmission par le sang et ses dérivés</i> .....	42
3) <i>Transmission mère-enfant (TME)</i> .....	43
G.    EVOLUTION DE LA MALADIE .....	44
1) <i>La primo-infection</i> .....	45
2) <i>La phase chronique</i> .....	46
3) <i>Le stade SIDA</i> .....	46

4) <i>Les maladies opportunistes</i> .....	47
--	----

**DEUXIEME PARTIE – DIAGNOSTIC, TRAITEMENTS ET MOYENS DE PREVENTION DE L’INFECTION ..... 51**

A. DIAGNOSTIC, MOYENS DE DEPISTAGE DU VIH.....	51
1) <i>Rappel d’immunologie</i> .....	51
2) <i>Mécanisme immunologique</i> .....	53
3) <i>Marqueurs virologiques</i> .....	56
4) <i>Diagnostic indirect</i> .....	58
a) Evolution des générations de tests de diagnostic ELISA .....	58
b) Technique de confirmation.....	60
5) <i>Diagnostic direct</i> .....	60
a) Isolement en culture cellulaire .....	60
b) Détection de l’antigénémie p24.....	61
c) Détection de l’ARN et de l’ADN viral.....	61
d) Quantification virale .....	61
B. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS .....	62
1) <i>Différentes classes d’antirétroviraux (ARV)</i> .....	62
a) Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) .....	63
b) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	65
c) Inhibiteurs de protéase (IP) .....	68
d) Inhibiteurs d’intégrase (INI) .....	70
e) Inhibiteurs de fusion / d’entrée .....	72
2) <i>Stratégie thérapeutique</i> .....	73
a) Objectifs du traitement antirétroviral.....	73
b) Initiation du traitement .....	73
c) Bilan initial .....	74
d) Choix du premier traitement antirétroviral chez l’asymptomatique .....	76
3) <i>Situations particulières</i> .....	80
a) Primo-infection .....	80
b) Patients symptomatiques .....	80
c) Femme en âge de procréer / grossesse .....	80
d) Patients sous chimiothérapie.....	81
e) Risques d’interactions médicamenteuses.....	81
4) <i>Suivi du patient sous traitement antirétroviral</i> .....	82
5) <i>Complications non infectieuses</i> .....	82
a) Cardiologique.....	82
b) Respiratoire.....	83
c) Gastro-intestinale .....	83
d) Endocrinologique et métabolique .....	83
e) Dermatologique .....	84
f) Hématologique et oncologique.....	84

g)	Psychiatrique et neurologique.....	85
6)	<i>Echec thérapeutique</i> .....	85
C.	PREVENTION COMBINEE .....	86
1)	<i>Modification des comportements</i> .....	86
2)	<i>Méthode de dépistage</i> .....	87
a)	Test de dépistage sanguin .....	87
b)	Test rapide d'orientation diagnostique .....	88
c)	Autotests du VIH.....	88
3)	<i>Moyens de prévention à base d'antirétroviraux</i> .....	89
a)	Traitement post-exposition (TPE).....	89
b)	Prophylaxie pré-exposition (PrEP) .....	89
c)	Prévention de la transmission mère-enfant (PTME).....	90

### **TROISIEME PARTIE – LA PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION AU VIH ..... 91**

A.	HISTOIRE DE LA PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION.....	91
1)	<i>Début chez l'espèce animale</i> .....	91
2)	<i>Premiers essais incertains chez l'homme</i> .....	92
3)	<i>Premiers essais topiques prometteurs</i> .....	93
B.	RESULTATS DES ETUDES MONDIALES.....	93
1)	<i>iPrEx</i> .....	93
2)	<i>TDF2</i> .....	94
3)	<i>Partners PrEP</i> .....	95
4)	<i>IPERGAY</i> .....	96
5)	<i>PROUD</i> .....	97
C.	MODALITES DE LA PRÉP .....	98
1)	<i>A qui s'adresse-t-elle ?</i> .....	98
2)	<i>Comment y accéder ?</i> .....	99
3)	<i>Comment prendre la PrEP ?</i> .....	100
4)	<i>Quelles sont les contre-indications ?</i> .....	103
5)	<i>Quel est son suivi ?</i> .....	103
6)	<i>Quelles sont ses modalités de prescription ? Quelle est sa prise en charge ?</i> .....	103
D.	EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT .....	104
1)	<i>Selon les RCP</i> .....	104
2)	<i>Santé rénale</i> .....	105
3)	<i>Santé osseuse</i> .....	106
E.	INTERACTIONS .....	107
1)	<i>Avec les médicaments</i> .....	107
2)	<i>Avec les substances récréatives</i> .....	109
3)	<i>Avec les aliments</i> .....	109
F.	ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRÉP – ENQUETE AUPRES DE PATIENTS .....	109

1) Objectif(s) de l'enquête.....	109
2) Matériels et méthodes.....	110
a) Critères d'inclusion et période de l'enquête.....	110
b) Elaboration du questionnaire et diffusion.....	110
c) Limites de l'étude.....	111
3) Résultats.....	111
a) Répartition des participants selon l'âge et le sexe.....	111
b) Répartition selon le type de PrEP.....	113
c) Observance des patients sous PrEP continu.....	114
d) Observance des patients sous PrEP Discontinu.....	115
e) Effets indésirables en début de traitement.....	116
f) Notion importante pour les patients lors de la dispensation.....	118
g) Mise à disposition du traitement.....	120
h) Adaptation aux patients et connaissance du dispensateur.....	122
i) Commentaires libres des participants.....	123
G. SYNTHÈSE SUR L'ENQUÊTE RÉALISÉE.....	123
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>127</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>129</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>143</b>



## TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 - ISOLEMENT DU VIH PAR MICROSCOPIE ELECTRONIQUE EN 1983 (6) .....	25
FIGURE 2 - LES ORIGINES DU VIH (10) .....	26
FIGURE 3 - ARBRE REPRESENTANT LES LIENS ENTRE LE GENE <i>POL</i> ET LES DIFFERENTES ESPECES ANIMALES (12) .....	29
FIGURE 4 - STRUCTURE DU VIH-1 (16) .....	30
FIGURE 5 - ORGANISATION DU GENOME DU VIH-1 (18).....	31
FIGURE 6 - GENOME ET EXPRESSION DES GENES (38) .....	35
FIGURE 7 - CYCLE DU VIH (42) .....	38
FIGURE 8 - RISQUES ET MOYENS DE PREVENTION DE LA TME (57).....	44
FIGURE 9 - EVOLUTION DE LA CHARGE VIRALE ET DU NOMBRE DE LCT CD4 APRES L'INFECTION (58) .....	45
FIGURE 10 - MECANISMES DE TRANSFERT DU VIH A TRAVERS L'EPITHELIUM (68).....	54
FIGURE 11 - PASSAGE LYMPHATIQUE DU VIRUS (69) .....	55
FIGURE 12 - TEMPETE DE CYTOKINES DANS LES JOURS SUIVANTS L'INFECTION (75).....	56
FIGURE 13 - CLASSIFICATION DE FIEBIG (80) .....	58
FIGURE 14 - DIFFERENTES CIBLES THERAPEUTIQUES CONTRE LE VIH (87) .....	63
FIGURE 15 - PRINCIPAUX INDUCTEURS ET INHIBITEURS ENZYMATIQUES (90) .....	67
FIGURE 16 - PRINCIPAUX MEDICAMENTS METABOLISES PAR LE CYP3A4 (90) .....	68
FIGURE 17 - RECOMMANDATIONS POUR L'INSTAURATION D'UN TRAITEMENT (95) .....	77
FIGURE 18 - PREP EN PRISE CONTINUE OU QUOTIDIENNE (146) .....	100
FIGURE 19 - PRINCIPE PREP EN PRISE A LA DEMANDE (146).....	101
FIGURE 20 - PREP A LA DEMANDE AVEC PLUSIEURS RAPPORTS SEXUELS (146).....	102
FIGURE 21 - PREP EN PRISE A LA DEMANDE INCOMPLETE (146).....	102
FIGURE 22 - REPARTITION DES PARTICIPANTS SELON L'AGE ET LE SEXE D'APRES LE QUESTIONNAIRE ....	112
FIGURE 23 - REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR TRAITEMENT D'APRES LE QUESTIONNAIRE.....	113
FIGURE 24 - OBSERVANCE DES PATIENTS SOUS PREP CONTINU D'APRES LE QUESTIONNAIRE.....	114
FIGURE 25 - OBSERVANCE DES PATIENTS SOUS PREP DISCONTINU D'APRES LE QUESTIONNAIRE.....	115
FIGURE 26 - REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES RESSENTIS PAR LES PATIENTS D'APRES LE QUESTIONNAIRE .....	116

<b>FIGURE 27 - NOTIONS IMPORTANTES POUR LES PATIENTS DU QUESTIONNAIRE LORS DE LA DISPENSATION .....</b>	<b>118</b>
<b>FIGURE 28 - TABLEAU DE TRUVADA® ET DE SES GENERIQUES DISPONIBLES (89) .....</b>	<b>119</b>
<b>FIGURE 29 - GESTION DU TRAITEMENT DE LA PREP EN OFFICINE CHEZ LES PATIENTS DU QUESTIONNAIRE .....</b>	<b>120</b>
<b>FIGURE 30 - ADAPTATION DES OFFICINES AUX PATIENTS D'APRES LE QUESTIONNAIRE .....</b>	<b>122</b>
<b>FIGURE 31 - CONNAISSANCE DE LA PREP PAR LES OFFICINES D'APRES LES PATIENTS DU QUESTIONNAIRE .....</b>	<b>122</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

3TC	Lamivudine
4H	Hémophiles, homosexuels, immigrants haïtiens et utilisateurs de drogues par voie intraveineuse comme l'héroïne
ABC	Abacavir
Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNg	ADN génomique
ADVIH	Autotests de dépistage de l'infection à VIH
AES	Accident d'exposition au sang
Ag	Antigène
AIDES	Association de lutte contre le VIH et les hépatites virales
ALAT	Alanine aminotransférase
ALIX	Apoptosis-linked gene 2-interacting protein X
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS	France Recherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ARV	Antirétroviraux
ASC	Aire sous la courbe
ATZ	Atazanavir
AZT	Zidovudine
BIC	Bictégravir
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BRCP	Breast cancer resistance protein
CA	Capside virale
CCL	Chimiokines
CCR5	Récepteur à C-C chimiokine de type 5
CD	Cluster de différenciation
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CDC	Centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies
CeGIDD	Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles
CIDDIST	Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CIN	Néoplasies cervicales intraépithéliales
CLR	Récepteurs de Lectines de type C
Cmax	Concentration maximale
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité

Cmin	Concentration minimale
CMV	Cytomégalo­virus
CPSF6	Facteur 6 spécifique du clivage et de la polyadénylation
CRF	Circulating recombinant form
CRM1=XPO1	Exportine 1
CV	Charge virale
CXCR4	Récepteur à C-X-C chimiokine de type 4
CYP	Cytochromes P450
DC	Cellules dendritique
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMO	Densité minérale osseuse
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec hyperéosinophilie
DRV	Darunavir
DTG	Dolutégravir
EDTA	Éthylènediaminetétraacétique
EFV	Efavirenz
ELISA	Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée
ESCRT	Endosomal sorting complex required for transport
ETR	Etravirine
FDA	Food and Drug Administration
FPV	Fosamprénavir
FTC	Emtricitabine
GALT	Tissu lymphoïde associé au tube digestif
GHB	Acide gammahydroxybutyrique
GRID	Immunodéficience liée à l'homosexualité
HAART	Traitement antirétroviral hautement actif
HAS	Haute autorité de santé
HLA	Antigènes des leucocytes humains
HMG-CoA	Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
HSH	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
HTLV	Human T-Lymphotropic virus
ICAM-1	Inter cellular adhesion molecule-1
IF	Inhibiteur de fusion
IFN-γ	Interféron γ
Ig	Immunoglobulines
IGRA	Relargage de l'interféron gamma
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INI	Inhibiteurs de l'intégrase
INNTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteurs de protéase

IPERGAY	Intervention préventive de l'exposition aux risques avec et pour les gays
iPrEx	Initiative d'essai de prophylaxie pré-exposition
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IST	Infections sexuellement transmissibles
JC	Virus de John Cunningham
LAV	Lymphoadenopathy associated virus
Lc T CD4	Lymphocytes T CD4
Lc T CD4+	Lymphocyte T auxiliaire
Lc T CD8	Lymphocytes T CD8
Lc T CD8+	Lymphocytes cytotoxiques
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LFA-1	Lymphocytes function-associated antigen 1
LGBTQI+	Lesbiennes, gays, bisexuels, transgenres, queer, intersexes et toutes les autres personnes qui ne se reconnaissent dans aucune des lettres de l'acronyme
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
LPV	Lopinavir
LSD	Diéthyllysergamide
LTR	Long terminal repeat
MA	Matrice virale
MAMP	Motif moléculaire associé aux microbes
MDMA	Méthylènedioxyméthamphétamine
MMWR	Rapport épidémiologique hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité pour les États-Unis
MRP	Protéine de multirésistance aux médicaments
NC	Nucléocapside
NFAT	Facteur nucléaire d'activation des cellules T
NF-κB	Facteur nucléaire -kappa B
NK	Cellules tueuses naturelles
NLR	Récepteurs de type Nod
NPC	Complexe de pores nucléaires
NUP153	Nucléoporine 153
NUP358	Nucléoporine 358
NVP	Névirapine
OAT	Transporteurs d'acides organiques
OATP	Transporteur peptidique d'anions organiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
PAMP	Motif moléculaire associé aux pathogènes
PBMC	Cellules mononucléées sanguines périphériques
PBS	Primer binding site
PCB	Polychlorobiphényles

PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PEP	Prophylaxie post-exposition
PIC	Complexe de pré-intégrase
PMA	Procréation médicalement assistée
PMEA	9-(2-phosphonylméthoxyéthyl) adénine
PMPA=Ténofovir	(R)-9-(2-phosphonylméthoxy-propyl) adénine
PrEP	Prophylaxie pré-exposition
PRR	Récepteurs de l'immunité innée
PTAP	Pro-Thr/Ser-Ala-Pro
P-TEF-b	Facteur b d'élongation transcriptionnel
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant
PVVIH	Personnes qui vivent avec le VIH
RAL	Raltégravir
RANK	Récepteur activateur de NF-κB
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RLR	Récepteurs de type Rig
RRE	Elément de réponse de Rev
RTC	Complexe transcriptase inverse
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
RTV	Ritonavir
RVP	Rilpivirine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SIDAS	Syndrome d'immunodéficience acquise du singe
SNC	Système nerveux central
STR	Single tablet regimens
SUN2	Domaines Sad1 and UNC84 contenant 2
TAF	Ténofovir alafénamide
TAR	Elément de réponse de la transactivation
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TDF	Ténofovir disoproxil
TLR	Récepteurs de type Toll
TME	Transmission mère-enfant
TNPO3	Transportine 3
TPE	Traitement post-exposition
TROD	Tests rapides d'orientation diagnostique
TSG101	Tumor susceptibility gene 101
UGT	Uridine diphosphate-Glucuronosyltransferase
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
γGT	Gamma glutamyl transpeptidase

## INTRODUCTION

Depuis sa découverte dans les années 90, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un problème de santé publique mondial. On estime aujourd'hui qu'il a causé la mort de plus de 35 millions de personnes. Malgré la forte diminution du nombre de décès, 940 000 personnes en sont mortes en 2017 dans le monde. Depuis les 30 dernières années, de nombreux progrès ont eu lieu pour lutter contre le VIH notamment en termes de prévention, de traitement, de soins et de soutien apporté au patient.

En 2015, l'assemblée générale des Nations Unies a lancé un projet ambitieux de mettre fin à l'épidémie de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) d'ici à 2030. Pour se faire, des cibles ont été établies pour 2020 avec notamment la diminution du nombre d'infections, de décès et l'absence de nouvelles infections chez le nourrisson. De plus, une stratégie 90-90-90 devra être atteinte : 90% de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut, 90% des personnes séropositives ont accès à un traitement et 90% des personnes sous traitement ont une charge virale indétectable.

Un nouvel outil de prévention a vu le jour il y a une dizaine d'années. Il s'agit de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) reposant sur l'administration d'un traitement antirétroviral à une personne séronégative afin de réduire le risque de contracter le VIH. Plusieurs études ont été réalisées afin de démontrer l'efficacité et les bénéfices de cette nouvelle forme de prévention. Devant les résultats obtenus, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise de favoriser l'accès à ces nouvelles techniques.

Afin d'atteindre ces objectifs de santé, différents intervenants sont essentiels à cette chaîne de soins dans laquelle les pharmaciens ont une place importante. Outre la première mesure de prévention qu'est le préservatif, les pharmaciens seront de plus en plus confrontés à des patients sous prophylaxie pré-exposition. Il est donc de leur devoir de savoir accompagner ces patients au comptoir lors de la délivrance de leur traitement.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à travers son histoire, sa structure, son cycle et l'évolution de la maladie. Dans un second temps, nous verrons le diagnostic, les

traitements et les moyens de prévention de l'infection pour ensuite se focaliser sur la place du pharmacien dans la prophylaxie pré-exposition avec une enquête réalisée chez des patients sous PrEP.



# PREMIERE PARTIE – LE VIH

## A. Historique

### 1) Histoire de la propagation

On distingue plusieurs souches différentes du VIH dont les plus connues sont le VIH-1 et le VIH-2. Toutes ces souches n'ont pas été découvertes en même temps. L'évolution des techniques de séquençage génétique, de l'analyse phylogénétique et des approches statistiques ont permis de dater approximativement l'origine du VIH.

Une large étude sérologique a été réalisée en 1985 sur 1 213 échantillons de plasma obtenus en Afrique entre 1959 et 1982. Ces échantillons avaient été initialement recueillis dans le cadre d'une étude dans la recherche contre le paludisme à Léopoldville. Seul un échantillon, le L70, s'est révélé positif au VIH-1 par des techniques d'immunofluorescence, de Western-Blot et de radioimmunoprécipitation. Il a été prélevé en 1959 sur un homme adulte vivant à Léopoldville au Congo Belge (aujourd'hui Kinshasa, République Démocratique du Congo).(1)

Grâce à des études statistiques, des chercheurs ont pu démontrer que le VIH-1, groupe M, provient de Kinshasa, dans le début des années 1920. Il y a donc eu une période de 50 à 70 ans d'inconnu sur le virus où celui-ci a proliféré et causé des décès sans pour autant être soupçonné.

En 1969, un jeune adolescent américain de 15 ans, Robert Rayford, meurt d'une forme extrême de Chlamydia. Une autopsie est réalisée et le Dr. William Drake attribue ces lésions des tissus au sarcome de Kaposi, une affection tumorale qui à cette époque n'était pas corrélée au VIH. Des analyses sanguines (Western Blot) révéleront plus tard, en 1987, que le patient était séropositif au VIH. (2)

### 2) Découverte du syndrome

Le 5 juin 1981, le centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) publie un rapport épidémiologique hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité (MMWR) décrivant 5 jeunes hommes homosexuels, atteints d'une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* dans 3 hôpitaux différents de Los Angeles.

Ces patients ne se connaissaient pas et présentaient tous des anomalies du système immunitaire avec notamment des infections à cytomégalovirus et des candidoses buccales. Cette date marque le début de l'épidémie de SIDA. (3)

Dès lors, à la suite de la parution de ce rapport dans le « Los Angeles Times » et le « San Francisco Chronicle », de nombreux cas similaires sont reportés au CDC, à savoir de graves cas de sarcomes de Kaposi chez des homosexuels à New York et en Californie. Durant cette même année, 270 cas ont été communiqués au CDC et 121 d'entre eux sont morts.

En mai 1982, le New York Times publie un article posant le premier nom de cette maladie : GRID : Gay-related immune deficiency ou immunodéficience liée à l'homosexualité. (4) A cette période, on pensait que cette maladie touchait uniquement les homosexuels car ils étaient les principaux concernés.

Le 24 septembre 1982, le nom SIDA est officiellement posé devant tous ces symptômes par le rapport hebdomadaire du CDC. (5) Dans ce même rapport, le CDC constate que différentes catégories de personnes sont touchées d'où le terme « 4H » qualifiant le groupe de malades : les Hémophiles, les Homosexuels, les immigrants Haïtiens et les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse comme l'Héroïne.

### 3) Découverte du virus

En mai 1983, le Docteur Françoise Barré-Sinoussi et ses collègues de l'institut Pasteur publient un article dans « Science » déclarant avoir découvert un nouveau genre de rétrovirus isolé d'un patient lymphadénopathique. Ils l'appelèrent Lymphadenopathy Associated Virus ou LAV qui fut observé en microscopie électronique à transmission. (6)

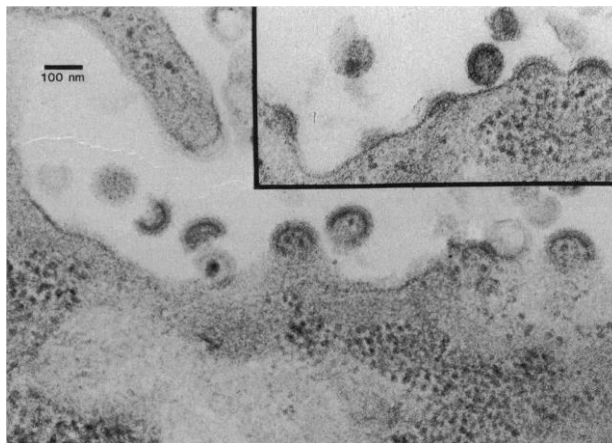


Figure 1 - Isolement du VIH par microscopie électronique en 1983 (6)

On assiste alors à une collaboration entre les français et les américains. Les chercheurs français font appel à l'équipe du Dr. Gallo aux Etats-Unis, qui a identifié le premier rétrovirus chez l'homme en 1974 : le HTLV : Human T-Cell Leukemia Virus.

En mai 1986, le comité international de taxonomie des virus déclare que le virus à l'origine du SIDA doit s'appeler VIH.

La collaboration entre les français et les américains souleva beaucoup de polémiques autour de la découverte du VIH. En effet, chacun des deux pays souhaitait se l'approprier et il faut attendre le prix Nobel de médecine décerné en 2008 aux chercheurs français pour entériner cette controverse. (7)

#### 4) Origine du virus

Comme beaucoup de maladies infectieuses, l'origine du virus est animale, il s'agit donc d'une zoonose. Il existe deux types de VIH : le VIH-1 avec quatre groupes : M (Main Group à l'origine de la pandémie mondiale), N, O et P ; et le VIH-2 qui est plus rare et moins infectieux.

En 1989, la chercheuse Peeters M. et son équipe ont isolé un rétrovirus se rapprochant du VIH chez des chimpanzés au Gabon n'ayant jamais été exposés au VIH-1 et n'ayant eu aucune inoculation de sang humain. Ce virus fut appelé SIVcpz-GAb-A pour Virus de l'immunodéficience simienne de chimpanzés responsable du syndrome d'immunodéficience acquise du singe (SIDAS). (8)

Bien que l'origine du VIH-1 ne soit pas encore clairement établie, l'origine du VIH-2 fut découverte la même année, par isolation et séquençage du SIVsmm des singes verts mangabey par l'équipe du Dr. Hirsch. (9)

Différentes études ont permis de récolter des données sur les primates présents principalement en Afrique. Chaque virus de l'immunodéficience simienne fut caractérisé et séquencé de façon à pouvoir établir la phylogénétique des différents SIV existants ainsi que les différentes espèces de singes existantes. Les scientifiques ont alors constaté que les chimpanzés chassaient et mangeaient deux espèces de singes : les mangabey à collier et les hocheurs blanc-nez, toutes deux porteuses de virus spécifiques. Il en résultera un troisième virus : SIVcpz ayant infecté l'homme.

La théorie du passage du virus du singe à l'homme est celle du « chasseur ». Il était courant à cette époque de chasser la viande de brousse et la transmission a pu s'établir à travers le contact de sang ou de liquides corporels. Le virus s'est alors adapté à son nouvel hôte par mutation et est devenu le virus qu'on connaît à l'heure actuelle.

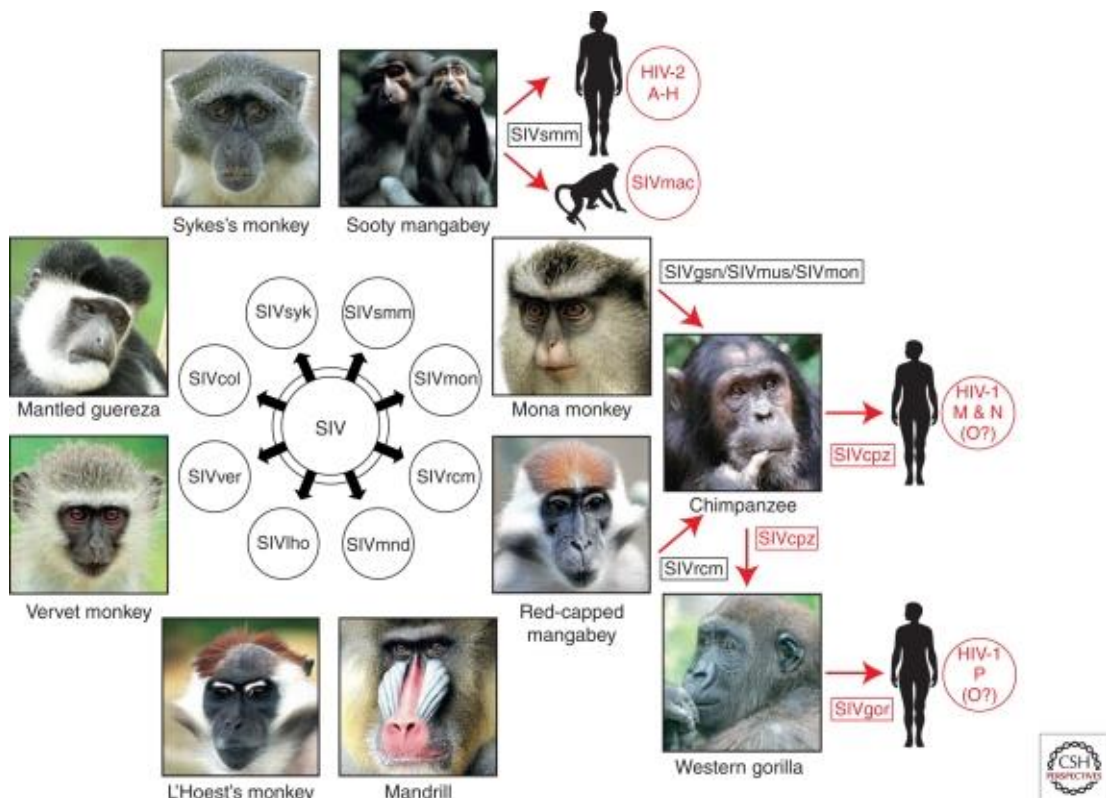


Figure 2 - Les origines du VIH (10)

## B. Les *Retroviridae*

### 1) Taxonomie

La famille des *Retroviridae* (Rétrovirus) est une grande famille de virus touchant un très grand nombre d'espèces de vertébrés. Elle est définie par des propriétés de structure, de composition et de réplication communes. Ils sont capables via une transcriptase inverse de transcrire un acide ribonucléique (ARN) en acide désoxyribonucléique (ADN) qui sera intégré à la cellule hôte. Cette famille possède deux sous-familles : les *Orthoretrovirinae* et les *Spumaretrovirinae*.

La sous-famille des *Orthoretrovirinae* regroupe six genres (11) :

- le genre *Alpharetrovirus* comprend des virus responsables de sarcomes et de leucémies chez des oiseaux sauvages et chez la volaille avec pour principales espèces *Avian leukosis virus* [ALV], *Rous sarcoma virus* [RSV] et *Avian myelocytomatosis virus* [AMV] ;
- le genre *Betaretrovirus* est responsable de tumeurs mammaires chez les souris via *Mouse mammary tumor virus* [MMTV], d'adénocarcinomes pulmonaires chez les moutons via *Jaagsiekte sheep retrovirus* [JSRV] et de déficits immunitaires chez les primates via *Mason-Pfizer monkey virus* [MPMV] ;
- le genre *Deltaretrovirus* va être retrouvé chez quelques groupes de mammifères, dont l'être humain. Ils seront associés à une leucémie ou à un lymphome des cellules de la lignée B ou T ainsi qu'à des troubles neurologiques. Les espèces responsables sont *Bovine leukemia virus* [BLV] et *Primate T-Lymphotropic virus 1, 2 et 3* [PTLV] responsables respectivement des *Human T-Lymphotropic virus 1, 2 et 3* [HTLV] et des *Simian T-Lymphotropic virus 1, 2 et 3* [STLV] ;
- le genre *Gammaretrovirus* est très vaste avec des virus exogènes à transmission verticale et horizontale et endogènes chez de nombreux mammifères. Les affections engendrées par ces virus sont des maladies malignes, des immunosuppressions ou des maladies neurologiques. Il comprend notamment *Murine leukemia virus* [MLV], *Feline leukemia virus* [FeLV] ou encore *Moloney murine sarcoma virus* [MoMSV] ;

- le genre *Epsilonretrovirus* regroupe des virus exogènes, touchant les poissons, notamment le doré jaune avec des tumeurs de la peau. Les 3 espèces en cause sont *Walleye dermal sarcoma virus* [WDSV] et *Walleye epidermal hyperplasia virus 1* et 2 [WEHV-1], [WEHV-2] ;
- le genre *Lentivirus* est également un genre très vaste touchant de nombreux mammifères. Les lentivirus vont entraîner différents types de maladies comme des immunodéficiences, des désordres neurologiques ou encore des arthrites. Cinq sérogroupes existent, chacun infectant une population particulière :
  - les bovins : [BIV] responsable de lymphadénopathie, de lymphocytose, de lésions du système nerveux central, d'une faiblesse progressive et d'une cachexie ;
  - les équidés : [EIAV] responsable de l'anémie infectieuse des équidés (AIE) caractérisée par une altération de l'état général et une fièvre intermittente, majoritairement fatale ;
  - les félins : [FIV] touchant les chats domestiques avec une immunodépression à l'origine d'infections diverses et [PLV] touchant les pumas ;
  - les ovins et les caprins : la maladie visna-maëdi est responsable chez les ovins d'une pneumonie progressive pour la forme maëdi et d'une forme nerveuse pour la forme visna [VISNA] ; et chez les caprins d'une arthrite-encéphalite caprine [CAEV] ;
  - les primates avec :
    - les singes : Simian immunodeficiency virus [SIV] différents selon chaque espèce ;
    - l'homme pouvant être touchés par deux virus : [VIH-1] et [VIH-2].

La sous-famille *Spumaretrovirinae* touche de nombreux mammifères mais n'est pas responsable de maladies. Les espèces retrouvées sont *Bovispumavirus* [BFV], *Equispumavirus* [EFV], *Felispumavirus* [FFV], *Prosimiispumavirus* et *Simiispumavirus* [SFV].

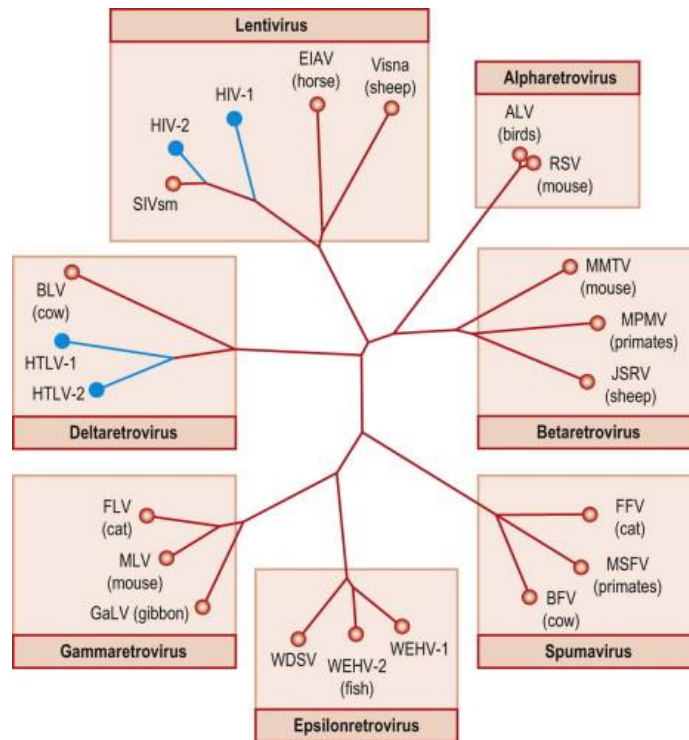


Figure 3 - Arbre représentant les liens entre le gène *pol* et les différentes espèces animales (12)

## 2) Diversité du VIH

Les VIH présentent une grande diversité génétique. Ils sont classés en 2 types : VIH-1, de loin le plus répandu, présent dans le monde entier et VIH-2, plus rare, essentiellement localisé en Afrique de l'Ouest, de type endémique.

Le VIH-1 comporte 4 groupes : le groupe M (Main), le groupe N (Non-M, Non-O), le groupe O (Outlier) et le groupe P. (13) Le VIH-1 du groupe M est responsable de la pandémie du SIDA. A ce jour, 9 sous-types de VIH-1 ont été identifiés (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K) et une cinquantaine de CRF (Circulating recombinant form) issues de recombinaisons dans le génome viral entre plusieurs sous-types lors de coinfections. Parmi les sous-types du VIH-1 groupe M, le sous-type B est responsable de l'épidémie dans les pays industrialisés. A l'inverse, les sous-types non-B sont les plus représentés à l'échelle mondiale, en particulier sur le continent africain.

Le VIH-2 regroupe 9 groupes (A à I) ainsi qu'un CRF. (14)

## C. Structure du virus

### 1) Morphologie du virus

Le VIH se présente sous la forme d'une particule de 80 à 120 nm de diamètre. Morphologiquement, le VIH est un virus irrégulièrement sphérique avec un noyau conique dense aux électrons, entouré d'une enveloppe lipidique provenant de la cellule hôte où sont ancrées les glycoprotéines virales d'enveloppe (Env), contenant le cœur viral. Ces glycoprotéines d'enveloppes sont indispensables au processus d'infection virale puisqu'elles sont les seules exposées à la surface du virion et les seules à s'attacher aux cellules cibles. (15)

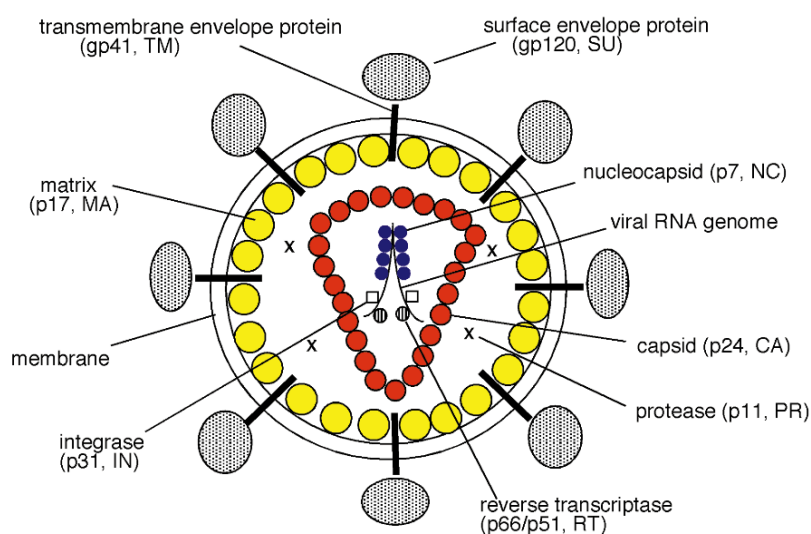


Figure 4 - Structure du VIH-1 (16)

La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une matrice protéique faite de la protéine p17 (MA). A l'intérieur de cette enveloppe, on va retrouver la capsid virale, sous forme de cône tronqué, constituée de protéine p24 (CA). A l'intérieur de cette capsid se trouvent deux copies du génome viral qui est stabilisé par un ribonucléide : la nucléocapsid p7 (NC) et également trois enzymes essentielles : la protéase, la transcriptase inverse et l'intégrase. (17)

Le VIH-1 possède également de nombreuses protéines accessoires : Nef (Negative factor), Vif (Viral infectivity factor), Vpr (Viral protein R), Rev (Regulator of expression of viral proteins), Tat (Trans-activator of transcription) et Vpu (Viral infectivity factor).



## 2) Génome viral

Comme tout rétrovirus, l'ARN est le matériel génétique du VIH et chaque virion contient deux brins d'ARN monocaténaire à polarité positive de 9181 nucléotides, long d'environ 9 kbase. (15,18)

Il contient 9 gènes encodant pour :

- 16 protéines virales :
  - 3 gènes majeurs :
    - Gag codant pour des protéines de structures (matrice, capsid, nucléocapsid, protéine p6, peptides p1 et p2)
    - Pol codant pour des enzymes (transcriptase inverse, intégrase, protéase)
    - Env codant pour des protéines d'enveloppes (gp120 et gp41).

Il existe ensuite des gènes de régulation essentiels : Tat, Rev et des gènes de régulation accessoires : Nef, Vpr, Vif et Vpu. Ces protéines virales peuvent avoir plusieurs fonctions et interagir avec différentes protéines humaines durant le cycle viral. (19)

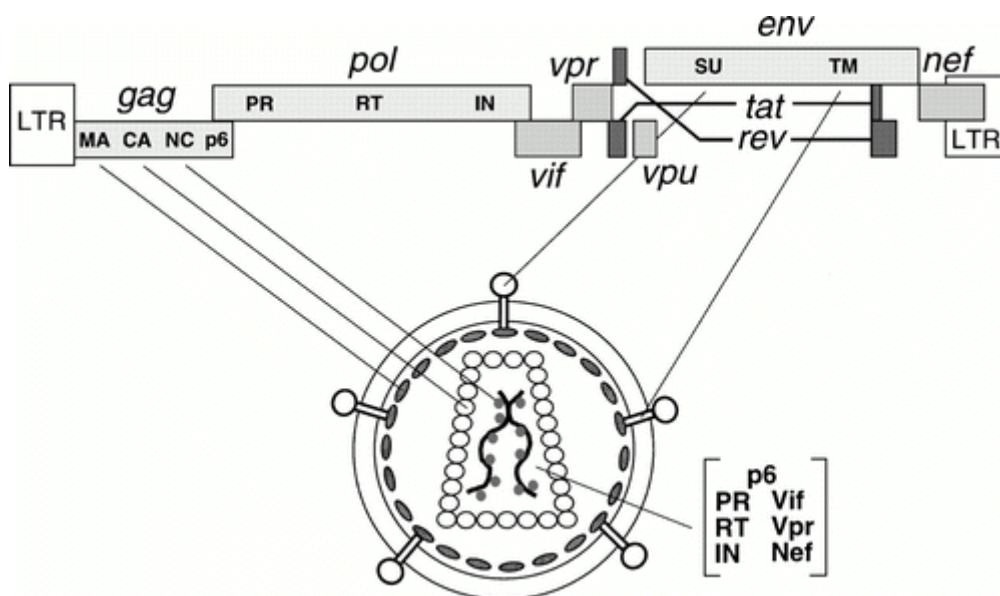


Figure 5 - Organisation du génome du VIH-1 (18)

### 3) Protéines d'enveloppe

Les glycoprotéines d'enveloppe sont synthétisées à partir d'un précurseur gp160 de 160 kDa dans le réticulum endoplasmique rugueux. Ce précurseur sera ensuite clivé dans l'appareil de Golgi par des protéases cellulaires pour former deux sous-unités de surface associées de façon non covalente : la glycoprotéine gp120 de surface et la glycoprotéine gp41 transmembranaire. L'ensemble forme un complexe gp120/gp41 sous forme de trimère contenant trois unités de gp120 et trois unités de gp41 dont le rôle est l'attachement des virions sur les récepteurs CD4 et sur les corécepteurs aux chémokines CCR5 (C-C chemokine receptor 5) et/ou CXCR4 (C-X-C chemokine receptor 4). (15,20)

### 4) Protéines de structure

A l'intérieur de la bicouche lipidique, on va retrouver deux précurseurs polyprotéiques indispensables à la structure des virions : Gag regroupant les protéines organisant la structure de la particule et Gag-Pol contenant les protéines à activité enzymatique.

La protéine de structure virale Gag est synthétisée à partir d'un précurseur polyprotéique Pr55Gag de 55kDa. Cette polyprotéine possède 4 domaines majeurs à activité structurale : la matrice MA, la capsid CA, la nucléocapsid NC et la protéine p6. Elle contient également des peptides « espaceurs » p1 et p2.

La matrice (MAp17) représente la partie N-terminale du précurseur Gag. Elle est constituée de 131 acides aminés. Les 104 premiers forment un domaine globulaire compact constitué de 5 hélices alpha coiffées de 3 feuillets Béta. Sa partie N-terminale est myristoylée et elle est importante à l'assemblage viral grâce à de nombreux signaux nécessaires à l'adressage de Gag à diverses membranes cellulaires ou à l'interaction avec les protéines d'enveloppe. La matrice dirige Gag au niveau de la membrane plasmique par une liaison spécifique au phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate [PI (4,5) P2] : marqueur de la membrane plasmique. La matrice interagit également avec des ARN transferts cytoplasmique dont l'ARNt Lys3 conditionné en virion et servant comme amorce de la transcriptase inverse. (21–23)

La capsid (CAp24) est une protéine constituante du noyau et forme un cône à l'intérieur de la membrane. Elle est composée d'hexamères de pentamères de

protéines de capsid ; on en compte environ 1800 monomères. Elle renferme le matériel génétique sous forme de deux molécules identiques d'ARN simple-brin positif appariées par des liaisons non covalentes, mais également les enzymes de réplication virale et certaines protéines accessoires. La protéine de capsid est constituée de 2 domaines en hélices alpha reliées entre elles : 150 acides aminés N-terminal localisés à l'extérieur de la structure et 80 acides aminés C-terminal localisés à l'intérieur de la structure. La structure de la capsid permet de maintenir le génome et la transcriptase inverse dans un environnement clos ce qui protège les constituants d'une réponse antivirale. (24,25)

La nucléocapsid (NCp7) est une protéine très basique de 55 acides aminés dérivée du précurseur Gag de faible taille, contenant deux motifs en doigts de zinc. Elle est impliquée dans la dimérisation de l'ARN génomique, son encapsidation, dans l'hybridation de l'ARNt au PBS (Primer binding site) : site servant d'amorce à la synthèse de l'ADN proviral et lors des transferts de brins au cours de la transcriptase inverse. C'est une protéine chaperonne permettant une stabilité thermodynamique des structures. (26,27)

La protéine p6 correspond à la portion C-terminale de Gag, contenant le motif Pro-Thr/Ser-Ala-Pro (PTAP). Elle recrute la machinerie ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), TSG101 (Tumour Susceptibility Gene 101) et ALIX (Apoptosis-Linked gene 2-Interacting protein X) qui aide à la scission des particules virales naissantes de la membrane. La protéine p6, comme la nucléocapsid, intervient également dans l'incorporation de Vpr dans les particules virales bourgeonnantes. (22,28–30)

Les deux peptides « espaceurs » : Sp1 et Sp2 aident à la régulation des changements conformationnels accompagnant la maturation virale. Sp1 est localisé entre CA et NC sur le gène Gag. Sp2 est localisé entre NC et p6 sur ce même gène.(31)

#### 5) Protéines à activité enzymatique

La protéase (p12) est la première protéine du VIH-1 découverte d'un point de vue structurel. Sa structure est une aspartate protéase active sous forme de dimère, chaque monomère étant formé de 99 acides aminés. Le site actif est formé à l'interface de deux sous-unités contenant une triade catalytique : Asp25-Thr26-

Gly27 responsable des réactions de clivage. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans la maturation virale en traitant des sites de clivage spécifiques dans les précurseurs polyprotéiques de Gag et Gag-Pol afin de libérer leurs formes matures. (17,32)

La transcriptase inverse (p66/p51) est un hétérodimère comprenant deux sous-unités : p66 de 66kDa et 560 acides aminés et p51 de 51 kDa et 440 acides aminés, tous deux dérivés de la polyprotéine Gag-Pol. La sous-unité p51 est dérivée de la sous-unité p66 par un clivage protéolytique entre les résidus 440 et 441, éliminant ainsi la majeure partie du domaine RNH de cette sous-unité p66. Elle catalyse à la fois des réactions de polymérisations ARN ou ADN dépendantes et contient un domaine RNase H clivant la partie ARN des hybrides ARN-ADN générées durant la réaction. Elle commence sa réaction à partir de l'extrémité 3' de l'amorce ARNt3Lys, aboutissant à la formation d'un ADN double brin à partir d'un ARN simple brin pour s'intégrer dans le génome de la cellule hôte : c'est le complexe de transcription inverse. (33–35)

L'intégrase (p32) est une protéine de 32kDa avec 288 acides aminés séparée en 3 domaines : N-terminal (AA 1 à 49), le core catalytique (AA 50 à 212) contenant un domaine D,D(35)E coordonné à un cation divalent  $Mg^{2+}$  important à l'activité catalytique de la protéine et le domaine C-terminal (AA 213 à 288). Les domaines N-terminal et C-terminal sont respectivement impliqués dans l'oligomérisation de l'enzyme et la stabilisation du complexe intégrase-ADN. Le rôle de l'intégrase est de catalyser une série de réactions pour intégrer le génome viral au chromosome de la cellule hôte. (18,36,37)

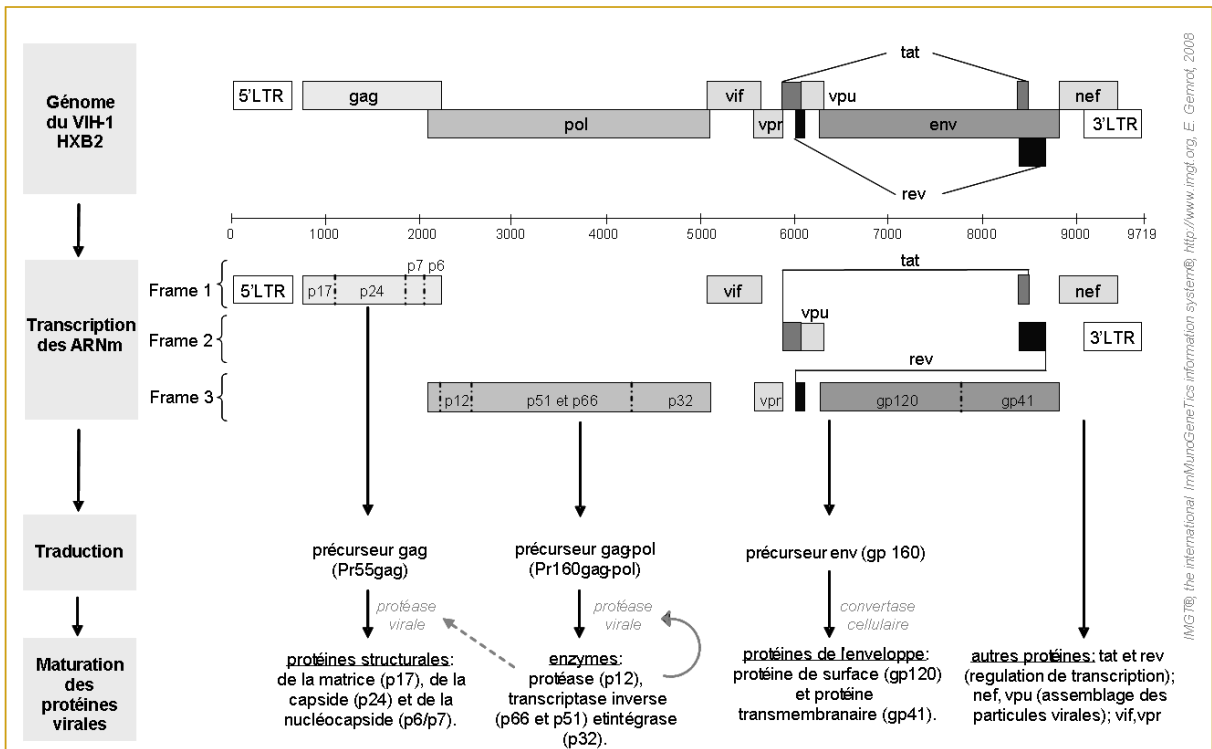


Figure 6 - Génome et expression des gènes (38)

## D. Cycle de réplication du VIH

Le cycle de réplication du VIH se déroule en deux phases distinctes : phase précoce et phase tardive. La phase précoce correspond à la phase de reconnaissance de la cellule cible par le virion mature jusqu'à l'intégration de l'ADN viral (provirus) dans l'ADN génomique (ADNg) sous l'action d'une intégrase. La phase tardive correspond aux étapes de transcription et traduction de ce provirus jusqu'au bourgeonnement et relargage des virions. (17)

### 1) Phase précoce

Le VIH entre dans la cellule cible par fusion au niveau de son enveloppe. Cela requiert l'accrochage de la protéine gp120, sous-unité de Env au récepteur cellulaire CD4 et à une chémokine coréceptrice CCR5 et/ou CXCR4. La plupart des virus utilise le corécepteur CCR5, mais la liaison au corécepteur CXCR4 émerge chez environ 50% des patients lors des stades tardifs de l'infection. Dans un premier temps, la liaison entre le récepteur CD4 et la protéine gp120 induit un changement de conformation des deux molécules mettant en exposition le site de fixation V3 loop de la gp120 pour permettre l'adressage au corécepteur CCR5 ou CXCR4. La fixation du corécepteur permet un changement conformationnel de la gp41 rendant

accessible la région N-terminale des peptides de fusion qui vont s'ancrer dans la membrane de la cellule hôte. Ce remodelage de la gp41 initie la formation du faisceau à 6 hélices pour permettre le rapprochement ainsi que la fusion des membranes de la particule virale et de la cellule hôte. (38–40)

S'ensuit une étape de décapsidation libérant les deux ARN viraux et la transcriptase inverse dans le cytoplasme. L'ordre et la localisation de cette étape restent encore controversés. La résultante est la formation du complexe transcriptase inverse (RTC) initiant la transcription inverse puis celle du complexe de pré-intégrase (PIC) capable d'insérer le génome viral dans le génome de la cellule hôte. La composition exacte de ces deux complexes reste encore débattue à l'heure actuelle.

La transcription inverse du génome à ARN a lieu dans le complexe de transcriptase inverse. Elle nécessite un primer d'accroche de la cellule hôte : ARNt3Lys pour aboutir à la formation d'un ADN double brin avec à ses extrémités 3' et 5' des régions LTR (Long Terminal Repeat) contenant les régions promotrices de l'intégrase. La transcriptase est responsable d'erreurs de relecture avec un taux d'erreur de  $3 \times 10^{-5}$ /nucléotide/cycle de réplication ce qui entraîne un taux de mutation élevé du VIH et explique la diversité génétique du virus. L'ADN néoformé s'associe avec des protéines cellulaires et virales pour former le complexe de pré-intégrase. (41,42)

Une des propriétés du VIH est son habilité à rentrer dans les noyaux des cellules ne se divisant pas comme les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Dans ces cellules, l'enveloppe nucléaire sert de barrière physique pour séparer le contenu du noyau et le cytoplasme. On retrouve dans cette enveloppe des complexes de pores nucléaires (NPCs) assemblés en fin de mitoses permettant un transport actif et passif à travers l'enveloppe nucléaire. L'entrée dans le noyau est dépendante de nombreux facteurs cellulaires comme la cyclophiline A, la nucléoporine 153 (NUP153), la nucléoporine 358 (NUP358), la transportine 3 (TNPO3), le facteur 6 spécifique du clivage et de la polyadénylation (CPSF6) et les domaines Sad1 et UNC84 contenant 2 (SUN2), qui ne seront pas étudiés ici. (43)

Une fois à l'intérieur du noyau, l'ADN viral est intégré au génome de la cellule en deux étapes grâce à l'intégrase. Dans un premier temps, l'élimination d'un

dinucléotide au niveau de chaque extrémité 3' des LTR fait apparaître une extrémité  $CA_{OH}$ . Ensuite, l'extrémité 3' est liée de façon covalente à l'extrémité 5' des brins d'ADN cellulaire avec un décalage de 5 paires de bases. Le mécanisme enzymatique implique deux réactions de transestérification et ne requiert aucune source d'énergie exogène mais un cofacteur de type  $Mg^{2+}$  ou  $Mn^{2+}$ . (18)

## 2) Phase tardive

La phase tardive du cycle viral commence avec la transcription du provirus intégré ou non à l'ARN génomique jusqu'au bourgeonnement et la maturation des nouveaux virions. L'ARN non épissé transcrit du provirus intégré sert à deux choses : ARN messagers pour les protéines virales et ARN génomique qui sera encapsidé pour générer les nouveaux virions. (44)

Dans les cellules infectées, l'ADN proviral est transcrit par l'ARN polymérase II des cellules hôtes. La transcription débute au niveau des terminaisons 5' LTR. Elle contient une séquence activatrice, des sites d'accroches pour des facteurs de transcription comme le facteur nucléaire d'activation des cellules T (NFAT), facteur nucléaire kappa B ( $NF-\kappa B$ ) et de la protéine SP1 ; ainsi qu'un signal de polyadénylation. (45,46) En amont du site de transcription, une TATA box est recrutée pour permettre le positionnement correct de l'ARN polymérase. Il s'agit d'une séquence d'ADN présente au niveau de la séquence promotrice des gènes. La protéine accessoire Tat se lie à l'élément de réponse de la transactivation (TAR) de l'ARNm synthétisé afin de recruter l'activateur de la transcription : le facteur b d'élongation transcriptionnel (P-TEF-b). En l'absence de Tat, la transcription débute mais l'élongation n'est pas efficace.

Gag et GagPol sont traduits à partir d'ARNm non épissé alors que Env, Vif, Vpu et Vpr sont synthétisés à partir d'un ARN partiellement épissé. Bien que les ARNm non épissés et partiellement épissés soient normalement retenus dans le noyau, le VIH utilise la protéine accessoire Rev pour surmonter cette barrière de réplication. Rev, ainsi que les protéines d'accessoires Tat et Nef, sont traduits à partir d'ARN épissés pendant les premières étapes de l'infection pour permettre la régulation de l'étape tardive. Plusieurs copies de Rev vont se lier à l'élément de réponse de Rev (RRE) qui va interagir avec le facteur d'export nucléaire CRM1 (exportine 1) et l'enzyme Ran-GTP (guanosine triphosphate GTPase) pour



transporter l'ARN du VIH mono épissé et non épissé dans le cytoplasme. Rev va bloquer l'épissage dans certains cas pour transporter l'ARN non épissé (génomique) du noyau vers le cytoplasme qui sera incorporé dans les nouvelles particules virales. (41)

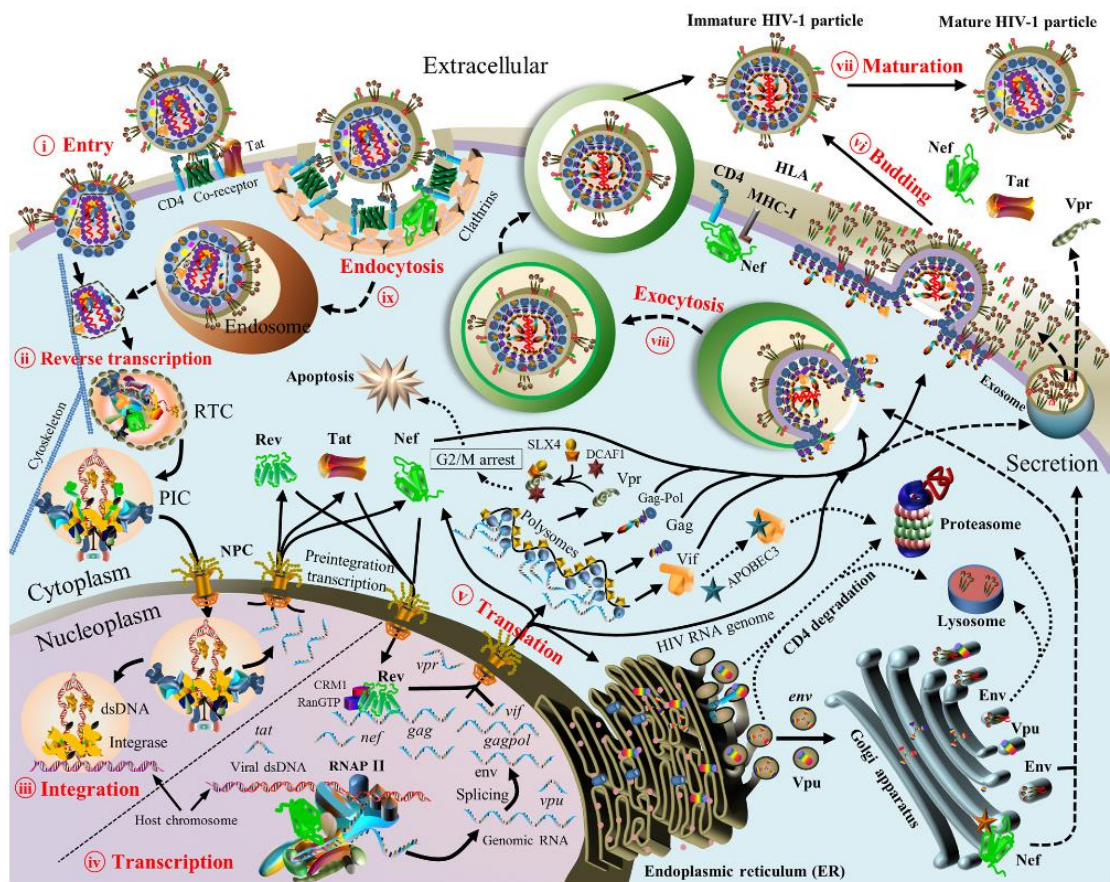


Figure 7 - Cycle du VIH (42)

## E. Données épidémiologiques

### 1) Dans le Monde

Un programme a été créé en janvier 1996 afin de mener une campagne pour limiter l'épidémie du SIDA en prévenant la transmission, en fournissant du support et des soins, en augmentant la résistance des individus et des communautés au virus et en allégeant l'impact de l'épidémie. Ce programme : ONUSIDA travaille conjointement avec 11 organismes « coparrainants » du système des Nations Unies pour qui il coordonne le travail. Lors de sa 37<sup>ème</sup> réunion, le Conseil de Coordination du Programme de l'ONUSIDA a adopté une nouvelle stratégie pour mettre fin à l'épidémie de SIDA en tant que menace de santé publique d'ici 2030.



Le VIH continue d'être un problème de santé publique majeur ayant déjà couté la vie à plus de 35 millions de personnes et ayant infecté environ 77,3 millions de personnes depuis le début de l'épidémie. En 2017, 940 000 personnes sont mortes à cause du SIDA. Les dernières données collectées dans différents pays du monde font état d'une diminution des décès suite au virus du SIDA, grâce notamment à l'avancée des traitements antirétroviraux. Depuis 2010, la mortalité a reculé de 34%. Cela est principalement dû aux progrès réalisés en Afrique subsaharienne qui abrite 52% de la population mondiale vivant avec le VIH. Entre 2010 et 2017, la mortalité a diminué de 42% dans cette région.

Le nombre de nouveaux cas d'infections ne cesse de baisser depuis 2017. Des modèles estiment que le nombre de nouveaux cas, tout âge confondu, est passé de 3,4 millions en 1996 à 1,8 million en 2017. Parmi ses 1,8 million, on dénombre 180 000 enfants âgés de moins de 15 ans. Cette baisse a été forte au niveau des pays d'Afrique et dans les Caraïbes mais à contrario, le nombre de nouveaux cas a doublé au niveau des pays du Moyen-Orient, de l'Afrique du Nord, de l'est de l'Europe et de l'Asie centrale. Les femmes représentent 59% des nouveaux cas en Afrique Sub-saharienne en 2017. Dans les autres parties du monde, les hommes comptent pour 63% des nouveaux cas en 2017. Globalement, il y a environ 90 000 cas de plus chez les hommes que chez les femmes en 2017.

En 2017, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dont 35,1 millions d'adultes et 1,8 million d'enfants de moins de 15 ans. 21,7 millions d'entre eux avaient accès à la thérapie antirétrovirale : 59% des adultes et 52% des enfants. La couverture mondiale du traitement antirétroviral chez les femmes enceintes et allaitantes est de plus de 80%. Le continent africain est le plus touché avec 25,7 millions de personnes vivant avec le VIH, il compte également pour les deux tiers de nouveaux cas en 2017. Il est estimé que 75% des personnes vivant avec le VIH connaissent actuellement leur statut ; que 79% d'entre eux ont accès à un traitement et que 81% ont vu leur charge virale supprimée. Au total, 47% des personnes vivant avec le VIH ont leur charge virale supprimée.

Un groupe de populations dites « clés » regroupe les populations à haut risque de contracter le VIH en raison de criminalisation, stigmatisation ou discrimination leur empêchant l'accès à des services de prévention du VIH. Il inclue : les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes [HSH], les

personnes s'injectant des drogues, les prisonniers et dérivés, les travailleurs du sexe et leurs clients, les transgenres. Ils ont généralement des problèmes sociaux et légaux associés à ces comportements ce qui augmente le risque d'attraper le VIH et baisse l'accès aux tests ainsi qu'aux traitements.

Les populations clés et leurs partenaires sexuels représentent :

- 47% des nouvelles infections à VIH dans le monde ;
- 95% des nouvelles infections à VIH en Europe de l'Est, en Asie centrale, au Moyen-Orient et en Afrique du Nord ;
- 16% des nouvelles infections à VIH en Afrique orientale et australe.

Le risque de contracter le VIH est 27 fois plus élevé chez les HSH, 23 fois plus élevé chez les personnes qui s'injectent des drogues, 13 fois plus élevé pour les professionnels du sexe et pour les femmes transgenres.

Un indice épidémiologique intéressant est l'étude du ratio incidence / prévalence. Ce rapport entre le nombre de nouvelles infections au VIH et le nombre de personnes vivant avec le VIH donne la durée de vie moyenne d'une personne vivant avec le VIH dans une épidémie restant stable sur plusieurs années. Ce ratio intègre les objectifs définis par l'Assemblée Générale des Nations Unies : prévenir les infections et veiller à ce que les personnes séropositives vivent longtemps et en bonne santé. L'ONUSIDA a défini le seuil pour sa transition épidémique à 0,03 ce qui correspond à une espérance de vie moyenne de 30 ans après l'infection. Avec cette espérance de vie, la population totale de personnes vivant avec le VIH diminuera progressivement si l'incidence tombe à moins de 3% de personnes vivant avec le VIH par an. Le ratio global ne cesse de diminuer depuis 1990, atteignant 0,05 en 2017. Ce ratio varie selon les pays. (47,48)

## 2) En France

L'agence nationale de santé publique, Santé publique France, publie chaque année un bulletin de santé publique sur la surveillance de l'infection à VIH. L'infection par le VIH est considérée comme une maladie à déclaration obligatoire, permettant ainsi de récolter des données statistiques pour suivre l'évolution du VIH en France.

En 2017, 5,6 millions de sérologies VIH ont été réalisées par les laboratoires de biologie médicale, ce qui constitue une augmentation de 12% depuis 2010. Malgré cette augmentation, le nombre de sérologie positive a diminué de 2,2 à 2,0 pour mille dans le même intervalle de temps. Le nombre de tests rapide d'orientation diagnostique réalisé dans le cadre d'actions de « dépistage communautaire » ainsi que le nombre d'autotests VIH vendus en pharmacie n'augmentent plus en 2017. Ils représentent une minorité des dépistages par rapport à ceux réalisés dans les laboratoires de biologie médicale.

On estime en 2017, qu'il y a environ 200 000 personnes vivant avec le VIH en France dont 6400 nouveaux cas. Ce nombre est stable entre 2010 et 2017 et 66% sont des hommes. Les hétérosexuels nés à l'étranger et les HSH restent les deux populations les plus concernées, représentant respectivement 42% et 41% des découvertes de séropositivité. Les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogues injectables représentent 14% et 2% des découvertes.

En 2017, 30% des personnes diagnostiquées ont découvert leur séropositivité à un stade avancé et 52% n'avaient jamais été testées auparavant. Le dépistage du VIH doit donc être intensifié de façon à réduire sa transmission, surtout chez les personnes les plus à risque afin d'atteindre l'objectif national de 95% de personnes diagnostiquées parmi celles vivant avec le VIH. Le ratio incidence / prévalence est de 0,03 en France. (49)

## **F. Transmission**

L'infection du VIH est caractérisée comme une infection sexuellement transmissible (IST). Aux Etats-Unis, 75% des personnes séropositives le sont à travers une activité sexuelle. Dans le reste du monde, ce chiffre est de plus de 90%.

### 1) Transmission sexuelle (sperme, sécrétions vaginales)

La transmission sexuelle de l'infection VIH se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccale, génitale ou rectale, lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant le virus. Un seul contact peut suffire à transmettre la maladie avec un risque variable selon la pratique sexuelle : anal réceptif > anal insertif > vaginal réceptif > vaginal insertif > fellation réceptive.

Le risque dépend de l'infectiosité de la personne séropositive et de la sensibilité du partenaire non infecté. Le VIH est le plus souvent transmis lors de forte charge virale mais d'autres facteurs peuvent intervenir tel que le type d'activité sexuelle et les défenses immunitaires de la personne non infectée. D'autres facteurs augmentent le risque de transmission comme la co-infection avec d'autres IST ou la présence de lésions génitales. (50–52)

Certains facteurs permettent d'éviter le risque de transmission comme l'usage du préservatif masculin ou féminin et les antirétroviraux chez les séropositifs ou chez les séronégatifs. (50) De nombreuses études montrent également l'efficacité de la circoncision masculine dans la prévention du VIH chez les hommes hétérosexuels : elle réduirait le risque de transmission du VIH de 50 à 60% de femme à homme, grâce à l'importante densité de cellules cibles du VIH au niveau de la muqueuse interne du prépuce. (53)

## 2) Transmission par le sang et ses dérivés

Le risque de transmission du virus par transfusion sanguine est minimal puisqu'en France, les donneurs sont sélectionnés avec un questionnaire ainsi qu'un entretien médical et les dons de sang subissent différents tests dont le test anticorps et de détection du génome viral. (54) Cependant, le risque existe toujours lors de la fenêtre sérologique muette chez les personnes séropositives au VIH mais n'ayant pas encore développé des anticorps anti-VIH détectables dans le sang.

Dans le cadre des transplantations d'organes, les sujets transplantés sont à haut risque de survenue d'infection à cause de leur statut immunologique. Tout comme les dons de sang, les candidats donneurs sont testés pour les marqueurs des virus VIH-1 et 2, bien en amont du don. La positivité des tests est une contre-indication à la greffe, sans dérogation possible. (55)

Chez les personnes s'injectant des drogues, la transmission du VIH s'effectue par le partage du matériel d'injection, en particulier les seringues. Plusieurs études ont tenté d'estimer le risque de transmission du VIH par une aiguille contaminée via des méthodes mathématiques et on estime que le risque est de 63 pour 10 000 expositions. (51) Des mesures permettent de réduire ce risque comme la création des salles de consommation à moindre risque, plus communément appelée « salle de shoot » où les toxicomanes peuvent faire leur

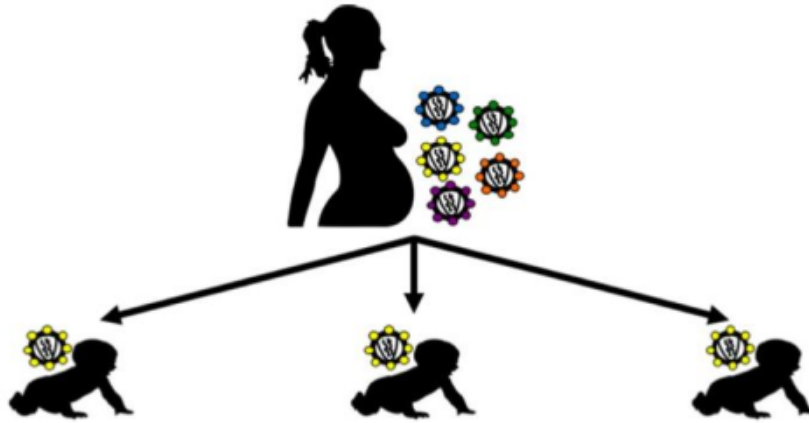
injection dans de bonnes conditions sanitaires et d'hygiène avec un personnel formé. Les Stéribox ont également vu le jour permettant de limiter les risques de transmission de pathologies infectieuses ; ils peuvent être distribués gratuitement par des associations ou commercialisés en pharmacie.

Les professionnels de santé peuvent se contaminer lors d'accident d'exposition au sang (AES). Il est défini par toute exposition par contact avec des liquides biologiques potentiellement infectants (sang, liquides biologiques teintés de sang, liquides des séreuses) au niveau d'une effraction cutanée (piqûre, coupure, peau lésée) ou d'une muqueuse (œil, bouche...). Depuis les années 1980 et les premiers cas de contamination accidentelle, on dénombrait au 30 juin 2012, 14 séroconversions VIH documentées et 35 infections VIH présumées. Le risque de transmission dépend de l'infectiosité de l'inoculum par son volume (piqûre profonde, aiguille de gros calibre, peau lésée) et par le nombre de particules infectieuses (charge virale). Environ 30 000 AES seraient déclarés chaque année en France avec pour les trois quarts d'entre eux des piqûres. (56)

### 3) Transmission mère-enfant (TME)

En 2017, environ 1,8 million d'enfants dans le monde sont touchés par le VIH dont la majorité l'ont acquis lors d'une transmission mère-enfant. Le nombre de nouvelles infections chez les enfants a reculé de 70% depuis 2000. Alors que le risque pour une mère séropositive de mettre au monde un enfant porteur du VIH est de 30 à 45% sans méthode de prévention, des antirétroviraux ainsi que d'autres mesures de prévention permettent de réduire ce risque à moins de 1%. Quatre pays auraient totalement éliminé le risque de transmission mère-enfant selon l'OMS : Cuba, Arménie, Thaïlande et Biélorussie.

Différents facteurs augmentent le risque de TME et il existe des méthodes pour prévenir la transmission. (57)



In utéro	Accouchement	Allaitement
<b>Facteurs de risque de transmission</b>		
Charge virale maternelle	Charge virale maternelle Longueur de l'accouchement / rupture de membranes Lacérations cervicales / vaginales	Charge virale maternelle (y compris la charge virale du lait) Durée de l'allaitement
<b>Méthodes de prévention</b>		
Traitement ARV pour la mère	Traitement ARV pour la mère / le nouveau-né Minimiser les complications traumatiques de l'accouchement Césarienne	Traitement ARV pour la mère / le nouveau-né Lait infantile

Figure 8 - Risques et moyens de prévention de la TME (57)

## G. Evolution de la maladie

Le VIH est présent dans le sang et dans de nombreux fluides biologiques d'une personne infectée. Il peut donc se transmettre par contact sexuel, lors de la grossesse, lors de l'allaitement ou encore lors d'un contact avec des fluides contaminés. Rapidement après l'infection, l'individu devient virémique et le VIH est détectable dans le sang. C'est seulement après environ 4 à 6 semaines que les anticorps deviennent détectables dans le sang. La plupart des infectés deviennent séropositifs en 3 mois mais la durée peut aller jusqu'à 6 mois.

Initialement, à cause de la réplication rapide du virus, on trouve dans la circulation une teneur élevée en VIH. Durant cette période, certains patients pourront être symptomatiques : c'est la primo-infection au VIH. Après le développement des anticorps, leur concentration va progressivement baisser jusqu'à un stade d'équilibre où les patients restent asymptomatiques durant plusieurs années. Dans le même temps, les lymphocytes T CD4 (Lc T CD4) vont progressivement mourir par apoptose et par activation des lymphocytes T CD8 (Lc

T CD8). La teneur en Lc T CD4 va diminuer jusqu'à ce que les cellules du système immunitaire soient affectées avec ainsi un individu qui sera susceptible de développer des infections opportunistes, des démences ou encore des cancers. (58)

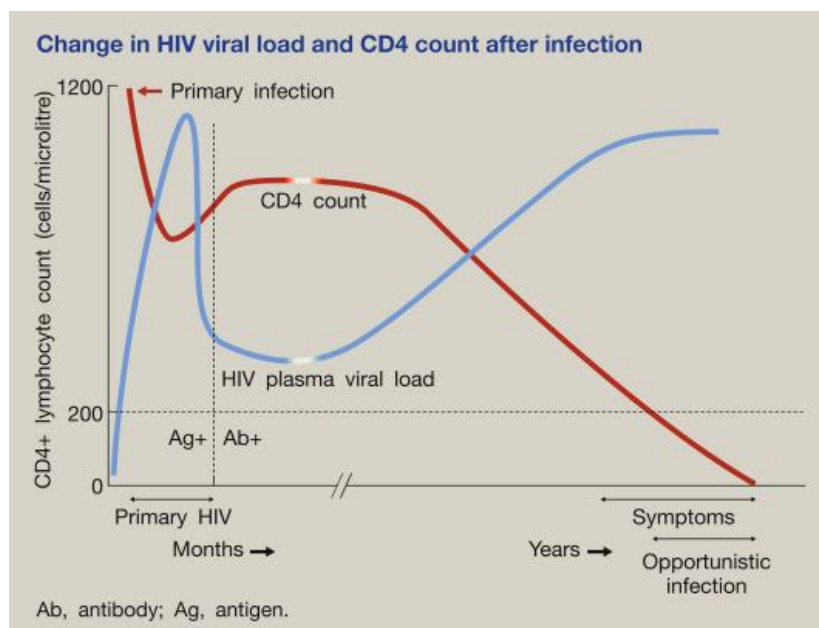


Figure 9 - Evolution de la charge virale et du nombre de LcT CD4 après l'infection (58)

### 1) La primo-infection

La première étape est la primo-infection du VIH, également appelée infection aiguë, syndrome rétroviral aigu ou syndrome mononucléosique-like. Elle débute lors de l'infection et se termine lors de la séroconversion : le moment où les anticorps deviennent détectables. Elle dure généralement entre 2 et 12 semaines. (59)

Les symptômes cliniques ont été pour la première fois décrits en 1984 (60) définis en 1985 par une fièvre, une sensation de malaise, des myalgies, des arthralgies, des adénopathies lymphatiques, des rougeurs, des pharyngites et des diarrhées. Si la primo-infection est sévère avec une diminution trop importante du nombre de lymphocyte CD4 à moins de 200 cellules/ $\mu$ l, on peut avoir le développement de maladies opportunistes comme une candidose œsophagienne. Des manifestations neurologiques peuvent également survenir durant la primo-infection comme des paralysies faciales et oculomotrices ainsi que des toxoplasmoses cérébrales ou des tuberculoses pulmonaires. (58,59)

Le diagnostic lors de la phase de primo-infection est très compliqué à poser étant donné que les symptômes ne sont pas pathognomoniques ; on estime qu'environ 1 à 3% des patients séropositifs sont diagnostiqués à ce stade. De plus, pour pouvoir poser le diagnostic, il est nécessaire de connaître le comportement sexuel ou les comportements à risque des patients, ce qui n'est pas toujours aisé. (59)

## 2) La phase chronique

Après la phase de séroconversion, le nombre de CD4 augmente légèrement tout en restant inférieur à la normale. La charge virale va également se stabiliser en environ 6 semaines. Dans la plupart des cas, le taux de CD4 va diminuer lentement après 6 à 8 ans pour voir apparaître les maladies associées au VIH. Chez certaines personnes, cette diminution en lymphocytes CD4 va être beaucoup plus rapide : environ 6 à 12 mois. Durant cette période asymptomatique ou latente, le patient ne présente pas de signe majeur de pathologie, bien que le VIH continue d'infecter les nouvelles cellules et de se répliquer. (59,61)

Certains séropositifs sont dit « non progressseurs à long terme » car ils seront infectés depuis plus de 7 ans, avec un taux stable de lymphocyte CD4 supérieur à 600 cellules/ $\mu$ l, une charge virale basse, une absence de symptômes dus au VIH et l'absence de traitement antiviral. Ils représentent environ 1 à 5% des individus infectés par le VIH. (62)

## 3) Le stade SIDA

Après la phase asymptomatique, la charge virale va rapidement augmenter avec parallèlement une diminution du taux de lymphocytes CD4. Cette dernière phase est définie comme le stade SIDA avec un taux en lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules/ $\mu$ l ou lorsque certaines infections opportunistes apparaissent à cause de l'immunodépression induite par le VIH. (61)

Lorsque le taux de CD4 est compris entre 200 et 350 cellules/ $\mu$ l, l'individu est susceptible de développer des maladies comme une tuberculose pulmonaire, des candidoses oropharyngées et vaginales, une varicelle ou un zona. En l'absence d'infection particulière, pour aider au diagnostic, le patient présentera souvent une anémie, une thrombocytopénie, une perte de poids inexplicée, des adénopathies lymphoïdes, des symptômes gastro-intestinaux, des problèmes de peaux, des



néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), un syndrome de Kaposi causé par l'herpès virus humain de type 8 et une infertilité.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est entre 100 et 200 cellules/ $\mu$ l, le patient pourra développer des pathologies opportunistes et malignes comme la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*, des toxoplasmoses cérébrales, des candidoses œsophagiennes, des neuropathies périphériques...

A un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/ $\mu$ l, les patients sont vulnérables au complexe *Mycobacterium avium*, constitué de bactéries qui peuvent causer une infection bactérienne potentiellement mortelle avec des symptômes comme de la fièvre, une perte de poids et une hépatosplénomégalie. Des infections latentes au Cytomégalo virus peuvent se réactiver à cause de l'immunodépression pouvant causer des rétinites, des œsophagites, des colites ou des pneumonites. Les problèmes neurologiques deviennent de plus en plus communs chez ces patients avec la leucoencéphalite multifocale progressive causée par le virus de John Cunningham (JC), le lymphome primitif du système nerveux central ou encore l'encéphalopathie causée par le VIH. L'évolution est l'encéphalopathie métabolique caractérisée par une démence progressive avec un déclin du système cognitif, comportemental et moteur. (58)

#### 4) Les maladies opportunistes

L'augmentation des tests de dépistage ainsi que l'utilisation des traitements antirétroviraux ont entraîné une baisse de la morbidité et la mortalité dues au VIH. Malgré cela, deux facteurs expliquent la survenue de maladies opportunistes chez une personne infectée par le VIH : un système immunitaire défaillant avec un taux en lymphocyte CD4 faible et la présence de microbes et autres agents pathogènes dans l'environnement. (58,63)

<b>Taux de lymphocytes T CD4 (cellules/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Manifestations possibles</b>
De 200 à 350	- tuberculose pulmonaire - herpès – zona - candidose oropharyngée

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- leucoplasie chevelue buccale : maladie des muqueuses associée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr</li> <li>- salmonellose : infection bactérienne due à <i>Salmonella</i></li> <li>- sarcome de Kaposi lié à un virus : HHV-8 (herpèsvirus human-8), provoquant des lésions sur la peau ou à l'intérieur du corps</li> <li>- purpura thrombopénique idiopathique lié à la présence d'autoanticorps antiplaquettaires</li> <li>- néoplasies cervicales intraépithéliales ou dysplasies cervicales de types II et III : état préinvasif des cancers épidermoïdes invasifs du col classés selon l'épaisseur des cellules indifférenciées</li> <li>- pneumopathie lymphocytaire interstitielle : infiltration lymphocytaire de l'interstitium alvéolaire et des alvéoles</li> </ul>
<p>Inférieur à 200</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> : champignon opportuniste</li> <li>- toxoplasmose cérébrale due au parasite <i>Toxoplasma gondii</i></li> <li>- diarrhées dues à <i>Microsporidium</i> (champignon) / <i>Cryptosporidium</i> (parasite)</li> <li>- candidose œsophagienne</li> <li>- herpès cutanéomuqueux</li> <li>- neuropathie périphérique avec dysfonction des nerfs périphériques</li> <li>- néphropathie</li> <li>- tuberculose miliaire / extrapulmonaire</li> <li>- perte de poids</li> </ul>
<p>Inférieur à 100</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- méningite cryptococcale à cause d'une levure <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>- lymphome primitif du système nerveux central (SNC) : type rare de lymphome non hodgkinien</li> <li>- lymphome non-Hodgkinien : cancer des lymphocytes</li> <li>- démence</li> <li>- leuco encéphalopathie multifocale progressive : affection démyélinisante du SNC à cause de la réactivation d'un polyomavirus : virus JC</li> <li>- rétinite / colite au Cytomégalovirus</li> </ul>

	- infections aux <i>Mycobacterium avium</i> : bactéries présentes dans l'environnement
--	--



## **DEUXIEME PARTIE – DIAGNOSTIC, TRAITEMENTS ET MOYENS DE PREVENTION DE L'INFECTION**

Après l'exposition et la transmission, le virus se réplique dans les muqueuses et les sous-muqueuses avant d'être drainé dans les tissus lymphatiques. Il faudra attendre que l'ARN du VIH-1 atteigne une concentration d'1 à 5 copies par millilitre de plasma pour qu'il puisse être détecté par des méthodes d'amplification de l'acide nucléique. Les étapes de primo-infection sont caractérisées par l'apparition de marqueurs viraux et d'anticorps dans le sang, pouvant être utilisés dans le diagnostic de l'infection. (64)

### **A. Diagnostic, moyens de dépistage du VIH**

#### 1) Rappel d'immunologie

Il faut tout d'abord distinguer les deux types de réponses immunitaires : réponse immunitaire innée (naturelle) et réponse immunitaire adaptative (acquise ou spécifique).

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme contre des agents pathogènes avant l'intervention de l'immunité adaptative. Elle comprend des barrières physico-chimiques, des molécules présentes dans les fluides corporels et des cellules phagocytaires et cytotoxiques. (65) Le but est d'éliminer le pathogène par phagocytose ou lyse (via le complément) et d'activer le système adaptatif par la production de cytokines ou l'induction de molécules de costimulation. On retrouve différents types de composantes dans l'immunité innée :

- humorale (soluble) : le complément, les collectines (les Mannose Binding Lectin (MBL) et les protéines associées au surfactant), les galectines et les molécules de l'inflammation ;
- moléculaire : des motifs universels (MAMPs : Microbe-associated molecular patterns) sont reconnus par des récepteurs innés (PRR : Pattern-Recognition Receptors avec les récepteurs des Lectines de type C (CLR), les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs de type Nod (NLR), les récepteurs de type Rig (RLR) et les senseurs cytoplasmiques de l'ADN) ;

- cellulaire : les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les mastocytes/basophiles, les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules dendritiques, les lymphocytes  $\gamma\delta$  et les cellules lymphoïdes innées.

Les cellules tueuses naturelles produisent des cytokines comme l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) qui active les cellules phagocytaires et induisent la sécrétion d'interleukine 2 (IL-2) par les cellules présentatrices d'antigènes qui orientent vers une immunité adaptative à profil Th1. Les cellules lymphoïdes innées sécrètent des cytokines immunorégulatrices qui permettent une immunité protectrice dès le début de l'infection. (66)

L'immunité adaptative constitue la seconde ligne de défense de l'organisme. Elle nécessite un apprentissage de façon à être spécifique de chaque antigène. Le but est d'induire une réponse spécifique et d'activer une mémoire. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes B, contribuant à l'immunité à médiation humorale et les lymphocytes T, contribuant à l'immunité à médiation cellulaire.

L'immunité à médiation humorale agit par la sécrétion d'anticorps (principalement des IgM puis selon le stimulus des IgG, IgA ou IgE) par les plasmocytes dérivés de lymphocytes B activés par l'antigène (Ag). La réponse lymphocytaire B pourra être indépendante des lymphocytes T (thymo-indépendante) avec une réponse primaire de faible affinité pour les anticorps (Ac) ou dépendante des lymphocytes T (thymo-dépendante) avec une forte affinité pour les Ac mais nécessitant une coopération cellulaire. Le lymphocyte B folliculaire, après contact avec un Ag, va exprimer à sa surface l'Ag dégradé au sein du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII). La cellule B devient donc présentatrice d'Ag pour le lymphocyte CD4+. Le Lc T CD4+, également appelé lymphocyte T auxiliaire, active la cellule B via des interactions membranaires et la sécrétion de cytokines pour aboutir à la prolifération des lymphocytes B avec une différenciation en plasmocytes ou en lymphocytes B mémoire.

Les anticorps ne peuvent pas atteindre les microbes phagocytés par un macrophage ou les microbes intracellulaires. L'immunité à médiation cellulaire intervient donc via différents types de Lc T pour recruter et activer les phagocytes ou lyser directement les cellules infectées. Les cellules présentatrices d'antigènes vont présenter les antigènes peptidiques liés aux molécules du CMH et à des

molécules de costimulation à la plupart des lymphocytes T naïfs pour que ceux-ci puissent proliférer et se différencier en cellules effectrices et en cellules mémoires. Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ via le récepteur des lymphocytes T (TCR) vont reconnaître les molécules du CMHII associées aux antigènes pour recruter et activer les phagocytes alors que les lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques) vont reconnaître les molécules du CMHI associées aux antigènes pour lyser les cellules. Ces deux types de lymphocytes vont coopérer pour lutter contre l'infection.

L'immunité innée va jouer un rôle dans la stimulation des réponses immunitaires adaptatives. Entre autres, les microbes ou l'IFN- $\gamma$  produit par les cellules NK vont stimuler l'activation des lymphocytes T et le complément va servir de signal pour les réponses immunitaires humores. La nécessité de ces signaux empêche ainsi que l'immunité agisse contre des substances non microbiennes. (67)

## 2) Mécanisme immunologique

Le virus peut être transmis de deux façon : sous forme de virions ou à travers les cellules déjà infectées. La première barrière à laquelle il sera confronté est la muqueuse épithéliale et son système de défense. La muqueuse sera variable selon sa localisation. La muqueuse anorectale sera la plus encline à subir une transmission du VIH avec une probabilité de 0,3 à 5% en comparaison de la muqueuse génitale féminine (0,05 à 0,5%) et masculine (0,04 à 0,14%). La muqueuse buccale sera la moins à risque de transmission du VIH avec une probabilité de 0,01% en raison d'un épithélium très stratifié comprenant de nombreuses jonctions serrées. Au niveau des appareils reproducteurs, le prépuce sera constitué de deux couches : une couche externe très kératinisée et une couche interne moins kératinisé plus susceptible d'infection au VIH par la présence de nombreuses cellules cibles du VIH (Lc T CD4+, cellules de Langerhans, macrophages et cellules dendritiques). L'urètre du pénis est constitué d'un épithélium squameux stratifié important dans la transmission du VIH mais ne contient que certaines cellules immunitaires : des macrophages et des Lc T. Les muqueuses exocervicales et vaginales sont composées d'un épithélium pluristratifié avec des jonctions serrées dans les cellules les plus profondes. On y retrouve des Lc T CD4+, des cellules dendritiques et des macrophages, contribuant à la transmission du VIH. Plusieurs systèmes de défenses sont mis en place au niveau des muqueuses avec notamment l'intervention des défensines et du mucus.

Le virus va pénétrer dans l'épithélium grâce à des micro-lacérations lors des rapports sexuels par un passage paracellulaire ou par transcytose entre les cellules épithéliales. (Figure 10) La transcytose va utiliser le système de transport vésiculaire des cellules. Les particules virales vont se lier à des récepteurs extracellulaires des cellules épithéliales pour être internalisées dans des compartiments multivésiculaires. Cette internalisation va être à l'origine de perturbations au niveau du cytosquelette d'actine de la cellule entraînant une perte des jonctions serrées permettant ainsi un passage paracellulaire. (68)

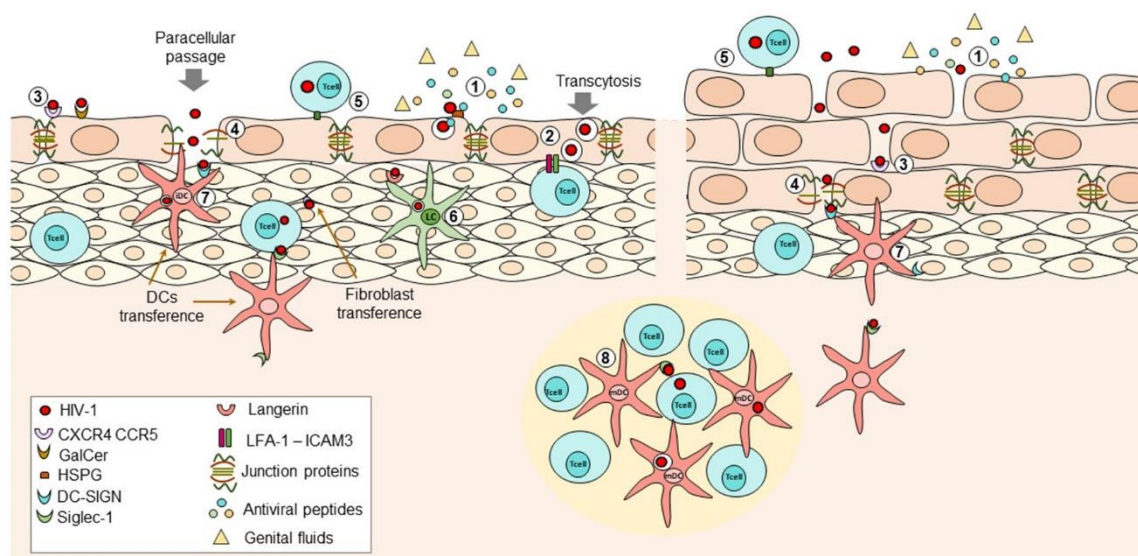


Figure 10 - Mécanismes de transfert du VIH à travers l'épithélium (68)

Les cellules cibles du VIH doivent exprimer la molécule CD4 et un corécepteur d'entrée : CCR5 ou CXCR4. Le virus a un tropisme accru au corécepteur CCR5. La dissémination virale est effectuée par l'intermédiaire des cellules dendritiques (DCs), des cellules épithéliales et des macrophages. Les cellules dendritiques jouent un rôle crucial dès le début de l'infection par la capture des particules virales et leur transmission aux Lc T CD4. Elles absorbent le virus dans des vésicules à l'intérieur de leur membrane. (69) En tant que cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques myéloïdes servent à faire le lien entre l'immunité innée et acquise. Elles sont retrouvées à l'état immature au niveau des tissus périphériques. Elles y retrouvent des agents pathogènes qu'elles présentent dans les organes lymphoïdes secondaires aux Lc T CD4 naïfs, initiant ainsi la réponse immunitaire acquise. (70) Cette phase d'éclipse dure de 7 à 21 jours. Pendant cette période, le virus n'est pas encore détectable dans le plasma sanguin. (64)



Le transfert du VIH des cellules dendritiques aux Lc T CD4 semble se dérouler en deux étapes comme l'ont montré plusieurs études. La première étape de transfert se déroule dans les 24h avec une absorption transitoire du virus par des récepteurs de reconnaissance (les lectines de type C ou la lectine langerin) entraînant la dégradation protéolytique du virus dans l'endosome ou un transfert immédiat à travers une synapse virologique (espace de contact spécialisé et polarisé entre la cellule infectée et la cellule cible). Les cellules peuvent directement transférer le virus aux Lc T CD4+ résidants dans les tissus ou les drainer jusque dans les tissus lymphoïdes. (Figure 11A) La deuxième étape de transfert se produit dans les 96h avec la production dans les cellules dendritiques immatures de nouveaux virions. Des facteurs interviennent comme la sécrétion de chimiokines CCL20 par les cellules épithéliales permettant de recruter des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Celles-ci vont ensuite sécréter des chimiokines CCL3, CCL4 et CCL5 pour permettre la migration des Lc T CD4+ dans les tissus et pour augmenter l'expression du CCR5 membranaire. Le virus de novo est transféré aux Lc T CD4 par une synapse virologique utilisant des facteurs d'adhérence ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1) et LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1) pour stabiliser les contacts avec les cellules dendritiques. (Figure 11B) (69)

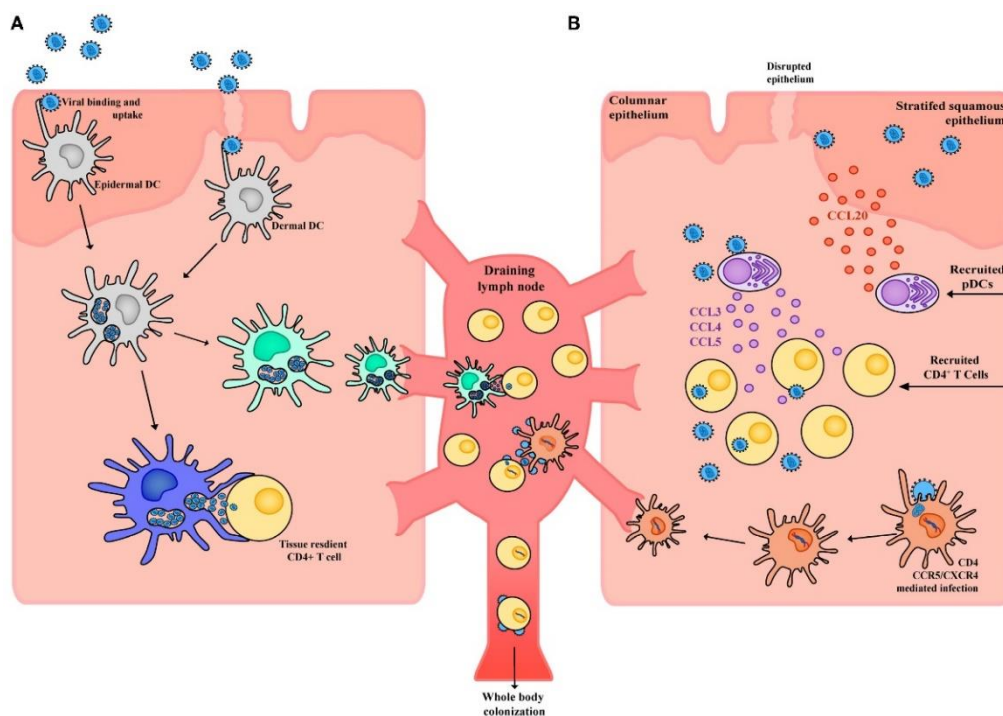


Figure 11 - Passage lymphatique du virus (69)

L'infection aiguë est caractérisée par un pic de charge virale survenant 2 à 3 semaines après l'infection associé à une « tempête de cytokines ». Il s'ensuit une perte rapide de lymphocytes B et CD4 par apoptose massive dans les tissus lymphoïdes. Les taux plasmatiques en cytokines sont élevés en IL-1 $\alpha$ , IL-10, IP-10, IL-2 et TNF $\alpha$  ce qui indique une réponse pro-inflammatoire, non seulement contre les motifs moléculaires associés au VIH (PAMP Pathogen-associated molecular pattern) mais également contre les motifs moléculaires bactériens exposés à la suite des perturbations du tissu lymphoïde de l'intestin. (71) Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT) sera altéré en raison de dommages structuraux induits par l'élimination d'entérocytes et de cellules immunitaires. (72) L'émergence d'une réponse spécifique lymphocytaire T CD8 entraîne une baisse de la virémie à un niveau stable qui sera prédictive de l'évolution de la maladie. Les patients vont ainsi pouvoir être classés sous différents groupes : progresseurs rapides, progresseurs typiques, contrôleurs virémiques ou contrôleurs du VIH. (73,74)

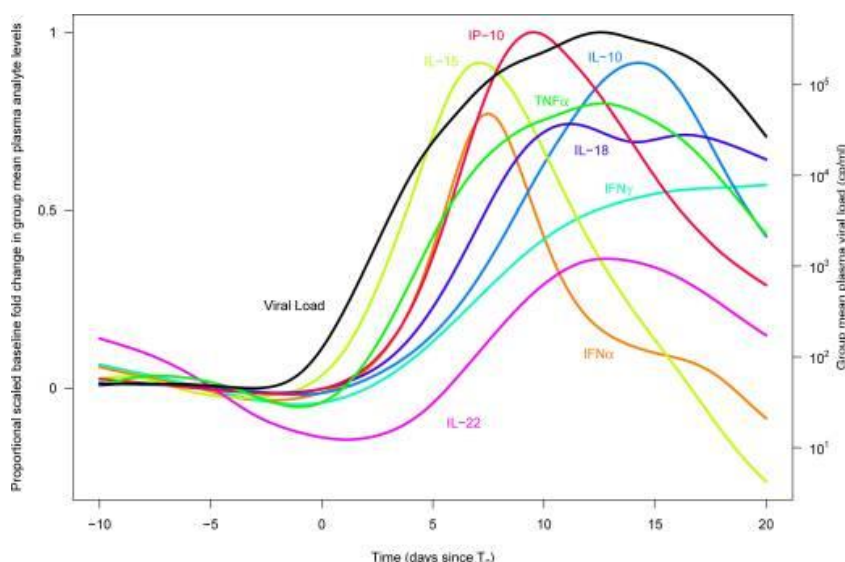


Figure 12 - Tempête de cytokines dans les jours suivants l'infection (75)

### 3) Marqueurs virologiques

Différents marqueurs biologiques signent la présence d'une infection par le VIH. Ces marqueurs répondent à une cinétique bien particulière qu'il est nécessaire de connaître pour pouvoir diagnostiquer la maladie à ses différents stades. Un modèle de cinétique d'apparition des marqueurs a tout d'abord été proposé par Busch en 1995 (76) puis repris par Fiebig en 2003 (77).

Fiebig a réalisé une expérience afin d'étudier la dynamique de la virémie et de la séroconversion chez des donneurs de plasma. Etant donné la difficulté à obtenir des échantillons précocement après l'infection, ceux-ci ont été stockés à -20°C maximum avant de pouvoir être réutilisés pour la cinétique. Au total, deux séries d'échantillons ont été récoltées : (A) 435 échantillons de 51 donneurs détectés par test de dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (ELISA) anti-VIH et (B) 145 échantillons de 44 donneurs détectés par détection de l'antigène p24. (77)

L'infection ne peut pas directement être détectée après l'exposition à cause d'une charge virale trop faible. La durée de cette phase dite d'éclipse est dure à déterminer, elle dépend de plusieurs paramètres dont la dynamique de la population virale et du type de test réalisé en laboratoire. On estime qu'elle dure environ 8 à 10 jours. Les techniques de dépistage du VIH détectent l'ARN viral, les anticorps anti-VIH (ELISA) et une réaction anticorps/antigène en combinaison (Western Blot) et tous ne vont pas être effectifs à la même période. (78)

Afin de réaliser une chronologie de l'émergence de l'ARN du VIH, différents tests ont été réalisés sur les échantillons : détection de l'antigène p24 et des anticorps du VIH ainsi que des réactions de Western Blot. La réactivité des échantillons a permis de classer en plusieurs étapes la primo-infection :

- I : ARN du VIH positif (durée totale moyenne de 5 jours correspondant au début de la tempête cytokinique et à un réservoir cellulaire en virus non constitué ou très diminué ; un traitement précoce limite la persistance des réservoirs du VIH dans les lymphocytes T CD4+ à longue durée de vie (79)) ;
- II : ARN du VIH et Ag p24 positifs (durée totale moyenne de 5,3 jours) ;
- III : Anticorps positifs / Western Blot négatif (durée totale moyenne de 3,2 jours) ;
- IV : Anticorps positifs / Western Blot indéterminé (durée totale moyenne de 5,6 jours) ;
- V : Western blot positif sans la bande p31 (durée totale moyenne de 69,5 jours) ;
- VI : Western blot positif avec la bande p31 (pas de durée).

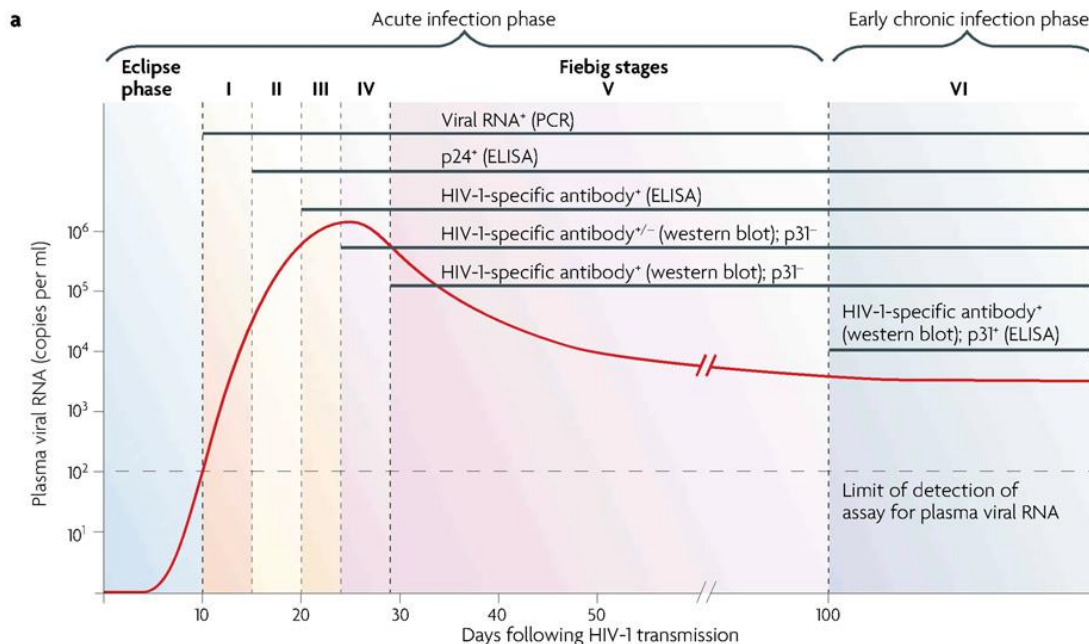


Figure 13 - Classification de Fiebig (80)

Les étapes I à V sont considérées comme l'infection aiguë du VIH et à partir de l'étape VI débute l'infection chronique. La bande p31 peut être utilisée comme marqueur viral afin de différencier les étapes aiguë/chronique de la classification de Fiebig. (77,80)

#### 4) Diagnostic indirect

##### a) Evolution des générations de tests de diagnostic ELISA

La technique ELISA est une méthode immuno-enzymatique permettant de détecter et/ou doser la présence de protéines, d'anticorps ou d'antigènes dans un échantillon. La méthode ELISA indirect est utilisée dans le cadre de la détection d'anticorps anti-VIH dans le sérum sanguin. Elle consiste en l'application d'un antigène connu sur une surface, le recouvrement par les échantillons de sérum à tester et la mise en évidence des complexes antigène-anticorps ainsi formés par un substrat détectable par la spectrophotométrie ou une autre méthode.

Après la découverte et la description du virus responsable du SIDA en 1983, les premiers tests diagnostiques ont été développés en utilisant séparément des isolats de HTLV III et de LAV. Ces méthodes ELISA et de chimioluminescence utilisaient des protéines isolées à partir de cultures tissulaires infectées par un virus comme cibles antigéniques. Ces tests détectaient uniquement les IgG contre le VIH-1. Ils pouvaient se révéler négatifs jusqu'à 12 semaines après l'infection. De

nombreux résultats faux positifs ont été associés à des infections, à des maladies auto-immunes ou à des grossesses. De façon à augmenter la spécificité du test, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé deux tests de confirmation pour le VIH-1 : le test Western blot et l'immunofluorescence indirecte à HTLV III. Chacun de ces tests détectait les IgG anti-VIH après une fenêtre sérologique de 6 semaines ou plus. Il était impératif de confirmer le résultat car à l'époque, être séropositif au VIH était synonyme de décès. La valeur prédictive positive de ces tests de première génération était de moins de 50% chez les personnes à faible risque.

Les tests de seconde génération se sont développés à la fin des années 1980 permettant d'augmenter la spécificité et la valeur prédictive positive par addition d'un antigène recombinant dans le milieu. Les fabricants ont ajouté des protéines du VIH-2 et du groupe O du VIH-1 afin de détecter également ces composants. Cela a permis de réduire la fenêtre négative à 4 à 6 semaines post infection. Les tests de confirmation du VIH-2 furent ainsi introduits dans l'algorithme de diagnostic du VIH.

La détection des IgM a donné naissance aux tests de troisième génération en 1991. La recherche combinée des IgG et des IgM a permis de réduire la fenêtre de non détection à 3 semaines post infection. Malheureusement, durant l'infection aiguë, beaucoup de patients sont asymptomatiques et les anticorps anti VIH sont absents alors qu'il y a la présence d'antigènes viraux et d'ARN viral dans le sang. Le test du Western blot a continué à être utilisé comme test de confirmation, malgré le fait que celui-ci se positive plus tard.

Des études ont cherché à détecter l'antigène p24 car c'est une des premières protéines produite après l'infection. Les entreprises ont alors développé des tests combinés recherchant à la fois les anticorps et les antigènes. A l'heure actuelle, les tests de quatrième génération détectent à la fois l'antigène p24 et les IgM/IgG contre le VIH-1 et 2. Avec ces tests, la fenêtre de séroconversion a été réduite à environ 2 semaines. Ces tests ont une spécificité de 99,5% et une sensibilité supérieure à 99,8%. Beaucoup de pays européens ont adopté ces tests dans les années 2000. Le test de confirmation résidait majoritairement en l'utilisation du Western blot.

## b) Technique de confirmation

En cas de test de dépistage positif, un test de confirmation doit systématiquement être réalisé. Les techniques à utiliser sont au choix le Western blot ou l'Immunoblot.

La technique Western-blot (transfert de protéines) est une méthode de biologie moléculaire permettant de détecter des protéines individuelles dans un échantillon biologique à l'aide d'anticorps spécifiques. C'est une technique de transfert sur nitrocellulose, après migration électrophorétique des protéines sur un gel de polyacrylamide. Par la suite, ces protéines constitutives du virus sont reconnues par des anticorps spécifiques formant des bandes situées à des endroits particuliers de la bandelette, révélées par une réaction immuno-enzymatique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a défini des critères d'interprétation du Western blot, qui reste la méthode de référence, selon les critères Anaes 2000 : (81)

- séropositivité certaine : au minimum 2 bandes « env » (gp120 et 160) + 1 bande « gag » ou « pol » ;
- séropositivité probable : 1 bande p24 + 1 bande gp160 ou 2 bandes « env » : gp120 + gp160 ;
- profils à contrôler : Bande gp160 seule ou bande p24 seule (+/- précurseurs gag) ou bande p34 seule (+/- bande p24) ;
- séronégativité : Bande p17 ou aucune bande.

Le Western blot a été la première technique utilisée pour confirmer la présence d'anticorps anti-VIH après un test ELISA positif. Les immunoblots peuvent également être utilisés pour la confirmation du diagnostic. Ils font appel aux mêmes principes que le Western blot mais ils utilisent des protéines recombinantes et/ou peptides synthétiques déposés en ligne sur une bandelette, alors que le Western blot utilise des protéines virales, séparées par électrophorèse. (82)

## 5) Diagnostic direct

### a) Isolement en culture cellulaire

Cette technique implique une structure de laboratoire très lourde pour des raisons de sécurité. L'isolement s'effectue par coculture de cellules mononucléées

sanguines périphériques (PBMC) de donneurs sains avec des cellules mononucléées du sujet infecté. La multiplication du virus dans cette culture est détectée par l'apparition dans le surnageant de l'antigène p24 ou d'une activité de transcriptase inverse. (83)

#### b) Détection de l'antigénémie p24

L'intérêt de la détection de l'Ag p24 est qu'il est présent dans le sang alors que les anticorps anti-VIH ne sont pas encore apparus. La technique utilisée est ELISA. L'antigénémie p24 est utilisée dans le diagnostic d'une primo-infection par les tests ELISA de 4<sup>ème</sup> génération. Les tests actuels combinés ont diminué l'intérêt de la détection isolée de l'antigène p24.

#### c) Détection de l'ARN et de l'ADN viral

Différentes techniques de biologie moléculaire permettent de détecter les acides nucléiques viraux.

L'amplification génique (PCR – Réaction en chaîne par polymérase) peut être utilisée pour la détection de l'ADN proviral et, après une étape supplémentaire de transcription inverse, pour celle de l'ARN génomique contenu dans les particules virales. Elle comporte cependant certaines limitations techniques : risque de faux positifs liés aux contaminations par l'ADN amplifié au cours de la manipulation et risque de faux négatifs en raison de la variabilité du génome viral. (83)

Une technique d'hybridation amplifiée sans amplification génique, au moyen de sondes ramifiées (« ADN branché ») peut aussi être utilisée. L'avantage de cette technique est d'avoir une sensibilité proche de celle de l'amplification génique et d'avoir moins de problèmes liés à la variabilité du génome viral. (84)

#### d) Quantification virale

Dans le suivi biologique des patients infectés par le VIH, la charge virale plasmatique est le paramètre clé recommandé par l'OMS. Elle correspond au nombre de copies d'ARN viral par mL de plasma. Il s'agit d'un bon marqueur d'adhérence thérapeutique, de progression de la maladie et de l'efficacité du traitement. Le principe de détection réside sur l'utilisation de la PCR avec un seuil de détection de 20 à 50 copies/ml selon les techniques. La charge virale plasmatique est dite indétectable si elle est inférieure à ce seuil. La même technique

peut être utilisée pour quantifier l'ADN proviral du virus intégré dans les cellules sanguines mononucléées. (83,85)

## **B. Prise en charge thérapeutique des patients**

### 1) Différentes classes d'antirétroviraux (ARV)

Depuis la découverte et la mise sur le marché de la première génération d'antirétroviraux en 1985 avec la zidovudine, le rétrovirus responsable du SIDA est passé du statut de maladie incurable à une maladie sensible à une gamme de traitements approuvés. Les recherches mises en œuvre ont donc abouti à de nouvelles classes thérapeutiques permettant ainsi d'améliorer les conditions de prise en charge des patients et d'améliorer leur qualité et leur espérance de vie. (86)

Les médicaments utilisés contre le VIH vont agir sur différentes cibles de sa multiplication dans les cellules : depuis sa présentation à la membrane cellulaire jusqu'à sa sortie du noyau de la cellule infectée. On compte actuellement six classes de médicaments anti-VIH :

- inhibiteur du CCR5 (anti-CCR5) : inhibiteur d'entrée agissant en amont de l'étape de fusion du virus avec la cellule CD4 ;
- inhibiteur de fusion (IF) et de la pénétration du virus dans la cellule ;
- inhibiteurs de la transcriptase inverse : enzyme impliquée dans la transformation de l'ARN viral en ADN proviral :
  - inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
  - inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- inhibiteurs de l'intégrase (INI) : bloquent l'enzyme nécessaire à l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte ;
- inhibiteurs de protéase (IP) : bloquent la phase tardive de la réplication virale.

Le sigle « **G** » dans les tableaux suivants représente la possibilité de substituer les médicaments en officine.



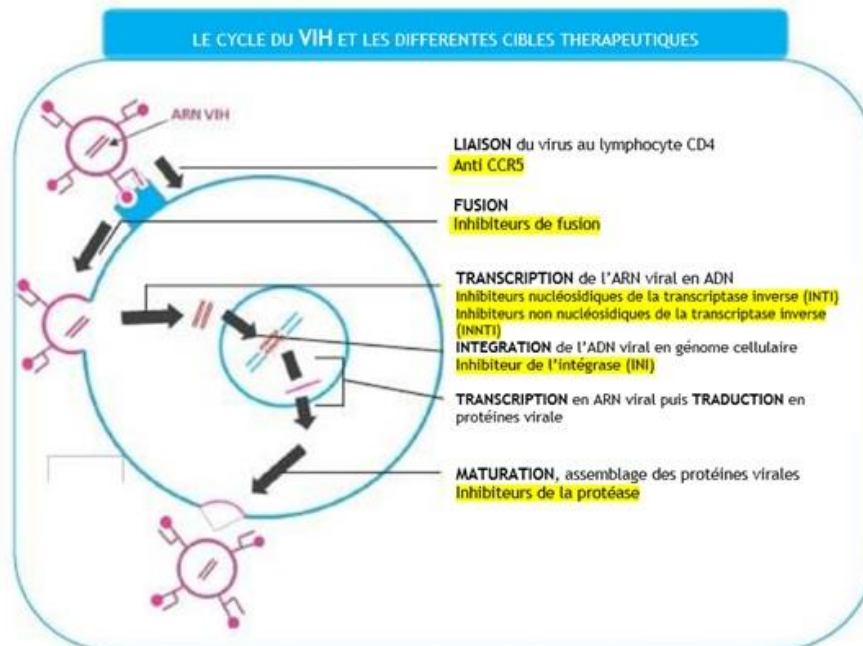


Figure 14 - Différentes cibles thérapeutiques contre le VIH (87)

a) Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), premiers ARV à avoir été développés avec la zidovudine (AZT), occupent toujours une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des ARV mais de nombreuses nouvelles molécules ont vu le jour de façon à améliorer la tolérance et l'efficacité.

Les INTI sont des dérivés chimiques analogues de nucléosides ou de nucléotides (ténofovir), actifs à la fois sur le VIH-1 et le VIH-2. Pour être actifs, ces analogues compétitifs de nucléos(t)ides naturels doivent subir une étape d'activation intracellulaire sous forme de dérivés mono-, di- ou triphosphorylés par des enzymes cytoplasmiques ou mitochondriales cellulaires et non virales. Ces prodrogues vont s'incorporer dans la chaîne d'ADN proviral par effet terminateur de chaîne mais également par compétition avec les nucléosides triphosphorylés naturels lors de l'incorporation dans la chaîne d'ADN en cours de synthèse. Ils vont donc interrompre le cycle de réplication et agir au stade précoce du cycle de réplication virale. (52,88)

On compte actuellement 5 INTI disponibles en France en 2019. Plusieurs ont eu un arrêt de commercialisation en raison d'évolution des recommandations thérapeutiques et de l'existence d'alternatives thérapeutiques avec un profil d'efficacité et de sécurité plus favorable. (89)

	<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Posologie usuelle chez l'adulte</b>	<b>Modalité de prise</b>
Analogue de la guanosine	abacavir (ABC)	Ziagen® <b>G</b>	300 mg 2X/J ou 600 mg 1X/J	Au cours ou en dehors des repas
Analogues de la cytidine	emtricitabine (FTC)	Emtriva®	200 mg par jour	Au cours ou en dehors des repas
	lamivudine (3TC)	Epivir® <b>G</b>	150 mg 2X/J ou 300 mg 1X/J	Au cours ou en dehors des repas
Analogues de l'adénosine	ténofovir disoproxil (TDF)	Viread® <b>G</b>	245 mg par jour	En mangeant
	ténofovir alafénamide (TAF)	En association		
Analogue de la thymidine	zidovudine (AZT)	Retrovir®	250 mg ou 300 mg 2X/J	Au cours ou en dehors des repas

Il existe également 5 combinaisons fixes d'INTI pour améliorer l'observance.

<b>Spécialités</b>	<b>Molécules associées</b>	<b>Posologie usuelle chez l'adulte</b>	<b>Modalité de prise</b>
Kivexa® <b>G</b>	abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg	1X/J	Au cours ou en dehors des repas
Descovy®	emtricitabine 200 mg / ténofovir alafénamide 10 ou 25 mg	1X/J	Au cours ou en dehors des repas
Truvada® <b>G</b>	emtricitabine 200 mg / ténofovir disoproxil 245 mg	1X/J	En mangeant
Combivir® <b>G</b>	lamivudine 150 mg / zidovudine 300 mg	2X/J	Au cours ou en dehors des repas
Trizivir® <b>G</b>	zidovudine 300 mg / lamivudine 150 mg / abacavir 300 mg	2X/J	Au cours ou en dehors des repas

Toutes les molécules de cette classe peuvent induire une toxicité mitochondriale, conséquence de leur mode d'action. Elles ont une affinité pour les ADN-polymérase cellulaires, en particulier l'ADN-polymérase  $\gamma$  mitochondriale. Son inhibition entraîne une augmentation des lactates, qui seront dosés pour établir le diagnostic de la toxicité, avec des manifestations neuromusculaires (neuropathies périphériques, myalgies...), hépatiques (stéatose...), métaboliques (acidose lactique, lipoatrophie...) ou encore : une pancréatite, une perte de poids et une fatigue.

Ils présentent également d'autres effets indésirables communs : fatigue, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, éruptions cutanées et vertiges. Selon la molécule, des effets indésirables seront spécifiques avec des profils de résistance particuliers car de nombreuses mutations de la transcriptase inverse sont décrites :

- abacavir : Hypersensibilité potentiellement grave, surtout chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B57\*01 justifiant une recherche obligatoire de cet allèle avant traitement ;
- lamivudine : Neutropénie ;
- ténofovir disoproxil : Atteinte rénale avec tubulopathie et syndrome de Fanconi imposant une adaptation de la posologie selon la clairance rénale ;
- zidovudine : Toxicité hématologique dose-dépendante avec une anémie et une neutropénie.

La principale contre-indication pour toutes ces molécules est l'hypersensibilité à la molécule ou aux excipients utilisés. La présence de l'allèle HLA-B57\*01 est une contre-indication à l'utilisation de l'abacavir. La zidovudine est contre-indiquée en cas de troubles hématologiques sévères. (88)

#### b) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse agissent uniquement sur le VIH-1 et contrairement aux INTI, ce ne sont pas des prodrogues. Ils agissent directement, sans être phosphorylés, par un mécanisme direct et non compétitif, en se liant directement à la transcriptase inverse au niveau de son site

catalytique. Ces molécules sont caractérisées par l'émergence rapide de résistances avec une barrière génétique faible, impliquant d'être prescrits avec d'autres antirétroviraux ; à l'exclusion de l'étravirine.

Sur le marché, il existe 5 INNTI disponibles : des INNTI dits « de première génération » et des INNTI commercialisés plus récemment.

	<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Posologie usuelle chez l'adulte</b>	<b>Modalité de prise</b>
1 <sup>ère</sup> génération	névirapine (NVP)	Viramune® <b>G</b>	200 mg 1X/J pendant 14J puis 2X/J ou 200 mg LP 1X/J pendant 14J puis 400 mg LP par jour	Au cours ou en dehors des repas
	éfavirenz (EFV)	Sustiva® <b>G</b>	600 mg par jour	A jeun
2 <sup>ème</sup> génération	étravirine (ETR)	Intelence®	200 mg 2X/J	Après un repas
	rilpivirine (RVP)	Edurant®	25 mg par jour	Avec un repas
	doravirine	Pifeltro®	100 mg par jour	Au cours ou en dehors des repas

Les INNTI sont des molécules ayant une bonne tolérance et très peu de toxicité à long terme, surtout pour les molécules de 2<sup>ème</sup> génération. Les principaux effets indésirables sont :

- hépatotoxicité avec une élévation des transaminases, un syndrome de cytolyse voire une hépatite fulminante fatale avec la névirapine uniquement ;
- éruptions cutanéomuqueuses à l'initiation du traitement, surtout avec la névirapine pouvant entraîner des nécrolyses épidermiques toxiques (Stevens-Johnson, Lyell) et l'étravirine peut entraîner un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec hyperéosinophilie (DRESS Syndrome) ;

- troubles neurologiques et/ou neuropsychiatriques de type cauchemars, vertiges, difficultés d'endormissement ou de réveil, rêves anormaux, insomnies, troubles de l'humeur jusqu'à des dépressions sévères, tentative de suicide ; plus fréquemment avec l'éfavirenz.

Tous les INNTI sont des substrats des cytochromes P450 par leur métabolisme hépatique, principalement oxydatif. Cette caractéristique pharmacocinétique va donc entraîner des interactions médicamenteuses avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces enzymes (Cf Figure 15).

<b>Principaux inducteurs enzymatiques (liste non exhaustive)</b>	<b>Principaux inhibiteurs enzymatiques (liste non exhaustive)</b>
Anticonvulsivants : carbamazépine, oxcarbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone ; Antituberculeux : rifampicine, rifabutine Antirétroviraux : efavirenz, névirapine, ritonavir ; Antidépresseur (phytothérapie) : millepertuis ; Tabac, alcool en prise chronique.	Antiarythmique : amiodarone ; Inhibiteurs calciques : diltiazem, vérapamil ; Antifongiques azolés : itraconazole, fluconazole, miconazole, voriconazole ; Macrolides et apparentés (sauf spiramycine) : clarithromycine, érythromycine, josamycine, pristnamycine, roxithromycine, télithromycine ; Antisécrétoire gastrique anti-histaminiques H2 : cimétidine ; Antiémétique : aprépitant.

Figure 15 - Principaux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques (90)

De plus, les INNTI sont également inducteurs de certains cytochromes surtout les CYP3A4 et CYP2B6, à l'exception de la rilpivirine qui est faiblement inducteur, entraînant également des interactions médicamenteuses avec des médicaments substrats de ces enzymes.

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à ses excipients, ainsi qu'en cas d'association à des inducteurs enzymatiques puissants. L'éfavirenz est contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans contraception. La rilpivirine est contre-indiquée en cas de

coadministration avec des médicaments inducteurs ou modifiant le pH gastrique : anticonvulsivants, antimycobactériens, inhibiteurs de pompes à protons, dexaméthasone et millepertuis. La névirapine et l'éfavirenz sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'éfavirenz est contre-indiqué en cas de coadministration avec des médicaments substrat du CYP3A4 (Cf Figure 16). (88–91)

<b>Principaux médicaments métabolisés par le CYP3A4 (liste non exhaustive)</b>
Antimigraineux (alcaloïdes de l'ergot de seigle) : dihydroergotamine, ergotamine ;
Antiarythmiques : amiodarone, disopyramide ;
Antiagrégant plaquettaire : ticagrélor ;
Antiépileptique benzodiazépine : midazolam ;
Anxiolytique benzodiazépine : alprazolam ;
Hypnotiques apparentés benzodiazépines : zolpidem, zopiclone ;
Neuroleptique : pimozide ;
Antiémétique : dompéridone ;
Morphiniques : fentanyl, méthadone, oxycodone ;
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : statines ;
Antispasmodiques urinaires : oxybutynine, trospium, solifénacine, fésotérodine, toltérodine ;
Alphabloquant à visée urologique : alfuzosine ;
Inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5 : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil ;
Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus ;
Antinéoplasiques : inhibiteurs de tyrosine kinases, cytotoxiques poisons du fuseau.

Figure 16 - Principaux médicaments métabolisés par le CYP3A4 (90)

c) Inhibiteurs de protéase (IP)

Les inhibiteurs de protéase interviennent tardivement dans le cycle de réplication du VIH. Ce sont des peptidomimétiques qui viennent se fixer dans le site actif de la protéase virale, empêchant l'enzyme de cliver les précurseurs de protéines essentielles à la formation de nouveaux virus. La conséquence de leur

action est la production de particules virales immatures non infectieuses. Ils ne peuvent donc pas être utilisés en traitements post-exposition ou pré-exposition.

Ils agissent sur le VIH-1 et le VIH-2. Des mutations de la protéase virale peuvent entraîner des résistances. Les premières molécules y étaient particulièrement confrontées avec en plus des nombreux effets indésirables et des modalités de prise ne favorisant pas l'observance. Les dernières molécules commercialisées (atazanavir et darunavir) présentent moins d'effets indésirables et moins de phénomènes de résistance. (88,91)

Actuellement, il reste 5 inhibiteurs de protéase commercialisés.

<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Posologie usuelle chez l'adulte</b>	<b>Modalités de prise</b>
atazanavir (ATZ)	Reyataz <sup>®</sup> <b>G</b>	300 mg par jour Associé à 100mg de ritonavir	Au cours du repas
darunavir (DRV)	Prezista <sup>®</sup> <b>G</b>	800 mg par jour Associé à 100mg de ritonavir	Dans les 30min suivant le repas
fosamprénavir (FPV)	Telzir <sup>®</sup>	700 mg 2X/J Associé à 100mg de ritonavir 2X/J	Au cours ou en dehors des repas
ritonavir (RTV)	Norvir <sup>®</sup> <b>G</b>	600 mg 2X/J seul ou posologie selon l'IP associé	Au cours du repas
lopinavir (LPV) + RTV	Kalétra <sup>®</sup> <b>G</b>	400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir 2X/J	Au cours ou en dehors des repas

Le ritonavir est le premier inhibiteur de protéase disponible, commercialisé en 1996. A cause de ses propriétés inhibitrices du métabolisme induit par les cytochromes, il n'est plus utilisé en tant qu'antiviral mais comme potentialisateur de la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase. C'est un puissant inhibiteur du CYP3A4 mais également du CYP2D6, du CYP2C19, du CYP2C8 et du CYP2C9. Il inhibe également la glycoprotéine P (P-GP) et le mécanisme de transport cellulaire via cette pompe d'efflux. C'est également un inducteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et de UDP-Glucuronosyltransferase (UGT). (92) Utilisé à des doses de 100 mg une ou deux fois par jour, le ritonavir est mieux

toléré et améliore l'efficacité des IP associés grâce à l'augmentation de leur ASC (Aire sous la courbe). (93)

Les effets indésirables communs aux IP sont de la lipodystrophie (redistribution de la masse grasse corporelle avec diminution de la graisse périphérique sous-cutanée, augmentation de la graisse intra-abdominale et accumulation de la graisse mammaire et rétrocervicale), des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, flatulences, douleurs abdominales et dyspepsie), des anomalies du métabolisme glucidolipidique (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperglycémie et résistance à l'insuline), de la fatigue, des céphalées, des vertiges et des éruptions cutanées. (91)

Certains effets indésirables seront spécifiques à certaines molécules :

- atazanavir : ictère, arythmie cardiaque, lithiases rénales et cristalluries ;
- darunavir : insomnie, neuropathie périphérique, lithiase des voies urinaires ;
- fosamprénavir : paresthésie orale, risque d'hémorragie chez les hémophiles ;
- ritonavir : leucopénie, anémie, neutropénie, hypersensibilité avec urticaire et œdème de la face, dysgueusie, paresthésies buccales et périphériques, neuropathies périphériques, insomnies, convulsions, vision trouble, troubles du rythme, pharyngites, toux, prurit, pollakiurie, altération de la fonction rénale, ménorragie.

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité à la molécule ou aux excipients, l'insuffisance hépatique sévère et certaines associations avec des substrats du 3A4 à index thérapeutique étroit entraînant un risque de surdosage : antiarythmiques, inhibiteurs calciques, dérivés de l'ergot de seigle, midazolam, rifampicine, millepertuis, certaines statines... (89)

#### d) Inhibiteurs d'intégrase (INI)

Les inhibiteurs d'intégrase (INI) sont des molécules présentant une activité antirétrovirale puissante par liaison réversible à l'intégrase virale, enzyme responsable de l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN cellulaire. Cette classe médicamenteuse est une arme essentielle dans l'arsenal thérapeutique par leur puissance virologique et leur tolérance clinique et métabolique.



Il existe deux générations d'INI : la première contient des antirétroviraux puissants, avec une cinétique de décroissance rapide et importante de la charge virale mais nécessite une double prise quotidienne ou une utilisation en association. La deuxième génération comporte un INI permettant de rester efficace sur des virus résistants aux INI de première génération. Cependant, la HAS estime que cette génération n'a pas de place en cas de résistance à la première génération.

Il existe actuellement quatre inhibiteurs d'intégrase sur le marché utilisés seuls ou en association.

	<b>DCI</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Posologie usuelle chez l'adulte</b>	<b>Modalité de prise</b>
1 <sup>ère</sup> génération	raltégravir (RAL)	Isentress®	600 mg 2X/J	Au cours ou en dehors des repas
	elvitégravir (EFV)	En association Genvoya® - Stribild®	150 mg par jour	En mangeant
2 <sup>ème</sup> génération	dolutégravir (DTG)	Tivicay®	50 mg par jour sans résistance aux INI sinon 2X/J	Au cours ou en dehors des repas (sauf si résistance en mangeant)
	bictégravir (BIC)	En association Biktarvy®	50 mg par jour	Au cours ou en dehors des repas

Les INI peuvent être responsables de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs d'estomac), de céphalées, de sensations vertigineuses, de rêves anormaux, d'insomnies et de réactions cutanées (éruptions, prurit...). Des atteintes musculaires et des troubles hépatiques sont également signalés. (88)

La contre-indication principale est l'hypersensibilité aux INI ou à leurs excipients. La classe des inhibiteurs d'intégrase doivent être évité durant la grossesse en raison d'anomalies du tube neural rapportées avec le dolutégravir et

en raison de l'absence de données pour les autres molécules. Le bictégravir étant un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1, la coadministration avec des médicaments inducteurs comme le millepertuis et la rifampicine est contre-indiquée. Le Genvoya® et le Stribild® sont également contre-indiqués en cas de coadministration avec des médicaments substrats ou inducteurs des CYP3A.

#### e) Inhibiteurs de fusion / d'entrée

A l'heure actuelle, il n'existe qu'un inhibiteur de fusion (l'enfuvirtide Fuzeon®) et un inhibiteur d'entrée (le maraviroc Celsentri®). Ils permettent de limiter l'infection de la cellule par le virus.

L'enfuvirtide est actif sur le VIH-1 uniquement. C'est un peptide de 36 acides aminés qui vient se fixer dans le domaine extracellulaire de la gp41 du VIH. Il empêche ainsi le réarrangement structural en épingle à cheveu, bloquant ainsi l'entrée du VIH dans les cellules avec libération de la capsid virale dans le cytoplasme. Il n'est prescrit que dans des conditions particulières après l'échec d'autres associations de classes d'antirétroviraux. La posologie usuelle chez l'adulte est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée. C'est un médicament ayant une bonne tolérance. Les principaux effets indésirables retrouvés sont des réactions au site d'injection, des diarrhées et des nausées. On peut néanmoins retrouver des effets secondaires métaboliques (dyslipidémies et hyperglycémie), infectieux (sinusites, pneumonies...), neurosensoriels (cauchemars et insomnies) et musculosquelettiques (myalgies). La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'enfuvirtide ou à l'un des excipients associés.

Le maraviroc est actif sur le VIH-1 mais uniquement ceux à tropisme CCR5. Il empêche la pénétration du VIH dans les cellules en se fixant sélectivement au récepteur CCR5 aux chimiokines. Un test sanguin de tropisme au CCR5 est obligatoire avant toute initiation du traitement, sans qu'aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte ne soit détecté. La prise (deux fois par jour per os) est de 150 mg (associé à un inhibiteur puissant du CYP3A, avec ou sans inducteur puissant du CYP3A), 300 mg (sans inhibiteurs ni inducteurs puissants du CYP3A) ou 600 mg (associé à un inducteur puissant du CYP3A mais sans inhibiteur puissant du CYP3A). La posologie sera fonction des interactions avec les traitements concomitants, dont les antirétroviraux. Les effets indésirables les plus

fréquents sont : asthénie, insomnie, dépression, anorexie, troubles digestifs, élévation des transaminases et anémie. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au médicament et doit être utilisé avec prudence chez les patients à fonction hépatique altérée.

## 2) Stratégie thérapeutique

### a) Objectifs du traitement antirétroviral

En France, les recommandations pour la prise en charge clinique des patients infectés par le VIH sont fréquemment actualisées par un groupe d'experts. L'objectif du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le stade SIDA afin de diminuer la morbidité et la mortalité en maintenant une charge virale indétectable et une immunité normale :  $CD4 > 500/mm^3$ . Une charge virale indétectable  $< 50$  copies/ml maximise la restauration immunitaire, minimise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH. (94)

En 2016, le concept de U = U (Undetectable = Untransmittable ou Indétectable = Intransmissible) a été lancé par un groupe de personnes vivant avec le VIH qui ont créé une déclaration de consensus avec des experts internationaux. Ils ont réussi à prouver scientifiquement par de nombreuses études que le risque de transmission du VIH d'une personne séropositive avec une charge virale indétectable depuis au moins 6 mois est négligeable, voire inexistante. Ce concept a de nombreuses répercussions sur les patients eux-mêmes : l'incitation à adhérer à un traitement antirétroviral et la suppression du sentiment de crainte et de culpabilité des séropositifs. (95)

Si l'efficacité sur la charge virale et le renforcement du système immunitaire est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs sont recherchés : meilleure tolérance, amélioration ou préservation de la qualité de vie et la réduction du risque de transmission du VIH. (94)

### b) Initiation du traitement

La mise sous traitement antirétroviral est désormais la règle pour tous les patients, indépendamment du nombre de Lc T CD4 et de la charge virale. Le délai d'initiation doit être le plus court possible afin de limiter la constitution du réservoir

viral et de protéger le système immunitaire. La mise sous traitement en primo-infection aura plusieurs impacts : (96)

- augmentation du nombre de Lc T CD4 (80 à 100 par an) ;
- charge virale indétectable ;
- préservation des fonctions des Lc T CD4+, auxiliaires en tant qu'intermédiaire de la réponse immunitaire ;
- restauration du système immunitaire avec un ratio CD4/CD8 > 1 (97) ;
- restauration de l'activité des lymphocytes NK, du nombre de cellules dendritiques et une préservation des réponses lymphocytaires B aux antigènes ;
- réduction de la morbidité et de la mortalité par réduction de l'intensité et de la durée des symptômes, de la fréquence des infections opportunistes et de l'évolution vers le stade SIDA ;
- effet neuroprotecteur sur le SNC permettant une amélioration de la qualité de vie des patients ;
- diminution du réservoir du virus dans l'organisme et de la transmission.

Aujourd'hui, le rapport bénéfice-risque est en faveur de l'instauration du traitement antirétroviral malgré les effets indésirables qu'ils peuvent provoquer les antirétroviraux. L'élimination du VIH dans un organisme étant impossible à l'heure actuelle, l'instauration du traitement impose une poursuite à vie. Le patient doit en être conscient et être impliqué dans le suivi de son traitement, introduit par un médecin hospitalier expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. (98)

### c) Bilan initial

Le bilan initial a pour but de préciser la situation immuno-virologique du patient, de rechercher des mécanismes de résistances aux antirétroviraux, de préciser le statut HLA pour la prescription éventuelle d'abacavir et de rechercher des maladies opportunistes, des IST ou des co-infections. (96) Il permet également d'en apprendre un peu plus sur le patient : connaître son contexte de vie, ses désirs, ses conditions socio-professionnelles, ses facteurs de risque cardiovasculaires... Il est également nécessaire d'informer le patient de façon à l'impliquer dans sa prise en charge en lui expliquant les enjeux de la qualité d'une bonne observance et les

conséquences d'une mauvaise observance, ainsi que les effets à court, moyen et long terme du traitement. (98)

Le bilan paraclinique initial préthérapeutique de tout adulte infecté par le VIH sera très complet : (52)

- sérologie VIH : ELISA puis test de confirmation par méthode de Western-blot, avec différenciation VIH-1/VIH-2, sur deux prélèvements différents ;
- 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 ;
- recherche de l'allèle HLA-B\*5701 ;
- hémogramme avec plaquettes ;
- transaminases,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée ;
- créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou CKD-EPI ;
- phosphorémie, glycémie, bilan lipidique à jeun ;
- recherche d'une protéinurie ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie ;
- marqueurs de l'hépatite B, sérologie du virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite A (VHA), syphilis ;
- test de relargage de l'interféron gamma : IGRA (Quantiferon ou T-spot TB) pour le dépistage d'une tuberculose latente.

Selon le type de population et selon la teneur en CD4, des examens complémentaires seront réalisés : (52)

- chez les femmes : frottis cervicovaginal ;
- chez les Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes (HSH), sujets à partenaires multiples et femmes avec antécédents de condylomatose et/ou pathologie cervicale : consultation proctologique et prélèvements PCR à la recherche d'IST au niveau anal, urétral et pharyngé ;
- chez les patients à risque de tuberculose : radiographie pulmonaire ;

- si  $CD4 < 200/mm^3$  : sérologie toxoplasmose ;
- si  $CD4 < 100/mm^3$  : sérologie toxoplasmose, dosage de l'Ag cryptocoque et sérologie au cytomégalovirus (CMV).

#### d) Choix du premier traitement antirétroviral chez l'asymptomatique

L'objectif d'un premier traitement ARV est de rendre la charge virale indétectable en six mois. Pour ce faire, plusieurs mesures de charge virale plasmatique doivent être réalisées : à M1 où une baisse d'au moins 2 log copies/ml est attendue, à M3 où la charge virale doit être  $< 400$  copies/ml et à M6 où la charge virale doit être  $< 50$  copies /ml. Si ces objectifs virologiques ne sont pas atteints, le clinicien doit rechercher une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses ou un sous-dosage des ARV. (94)

Actuellement, six classes d'ARV sont disponibles. Les recommandations françaises et internationales sont régulièrement mises à jour en fonction des données disponibles sur l'efficacité, la toxicité et l'arrivée de nouvelles molécules.

Le choix des molécules ARV sera fonction de plusieurs paramètres :

- barrière génétique à la résistance représentant la capacité à sélectionner des virus résistants à cet antirétroviral lorsque la réplication n'est pas contrôlée. Plus la barrière génétique est faible, plus le risque est élevé pour le patient lors d'un échec virologique de sélectionner des virus résistants (99) ;
- puissance virologique : vitesse de diminution de la charge virale plasmatique ;
- profil de tolérance : moins d'effets indésirables ; moins d'arrêts de traitements et moins d'échecs thérapeutiques.

En 2019, le traitement initial comporte une trithérapie consistant en l'utilisation de deux INTI associés à un 3<sup>ème</sup> agent antirétroviral : INNTI, INI ou IP boosté par le ritonavir (IP/r). Les options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral sont : (94)

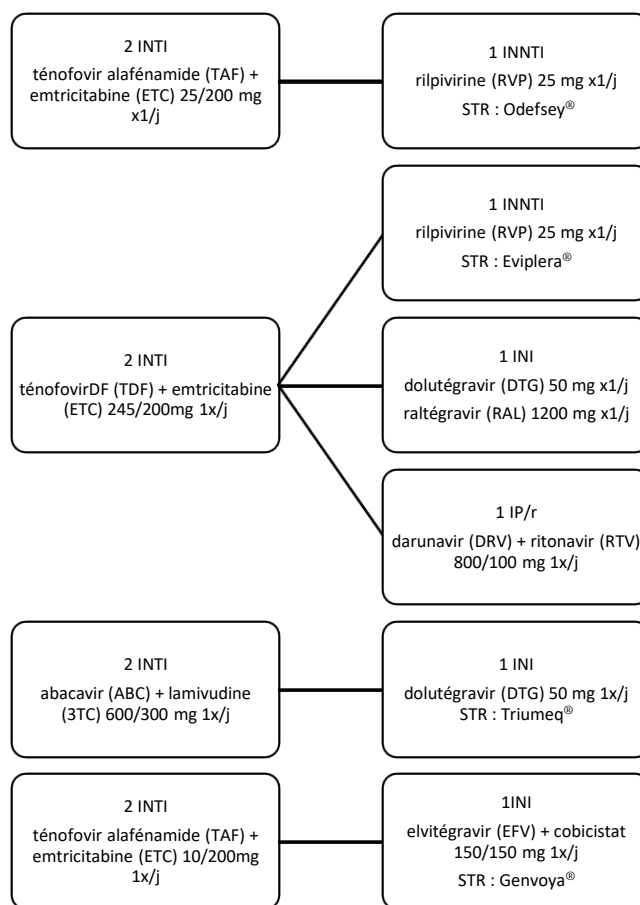


Figure 17 - Recommandations pour l'instauration d'un traitement (94)

Le traitement comprend donc l'utilisation d'un « cocktail » de 3 agents ARV ou plus, connus sous les noms de trithérapie, HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy ou Traitement antirétroviral hautement actif) ou cART (Combined ART). (100)

Les associations TAF – ETC, TDF – ETC ou ABC – 3TC (Figure 15) doivent être utilisées préférentiellement dans une première thérapie, en préférant TDF – ETC ou TAF – ETC si la charge virale (CV) est > 5 log copies/ml sauf lorsque le 3<sup>ème</sup> agent est le dolutégravir ou en cas de risque rénal pour TDF – ETC. En effet, le TAF ne présente pas la toxicité rénale ou osseuse du TDF. Malgré cela, le TAF est contre-indiqué en cas de DFG < 30ml/min. Lorsque la CV < 5 log copies/ml, le choix des ARV doit se faire au cas par cas selon la fonction rénale et une possible

co-infection avec le virus de l'hépatite B (VHB) puisque l'emtricitabine et le ténofovir ont une activité anti-VHB. L'abacavir ne peut être utilisée que chez des patients non porteurs de l'allèle HLA B\*5701. (89,94)

Seule la rilpivirine en tant qu'INNTI est recommandée comme 3<sup>ème</sup> agent en initiation de traitement, à condition que la CV soit inférieure à 5 log copies/ml avant traitement. L'utilisation d'un INNTI a deux inconvénients : taux de résistance primaire et faible barrière génétique : une seule mutation entraîne une résistance élevée avec des résistances croisées entre les INNTI. (94,101)

Pour les IP, seul le darunavir potentialisé par le ritonavir est recommandé en initiation de traitement. L'atazanavir n'est plus recommandé en première intention du fait d'un profil de tolérance moins bon que le darunavir. Il en est de même pour le lopinavir. Les molécules les plus anciennes ne sont plus utilisées. L'avantage des IP est leur barrière génétique élevée entraînant moins de résistances précoces. (94,96)

Concernant le choix d'un INI, trois sont recommandés. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association : le dolutégravir, le raltégravir et l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat. Le raltégravir étant le premier représentant de la classe, c'est l'INI pour lequel on a le plus de recul. Cependant, le raltégravir et l'elvitégravir possèdent une barrière génétique faible imposant des précautions quant à l'observance médicamenteuse. (94,96)

Le cobicistat a été autorisé en 2012 en tant que potentialisateur à cause des limitations du ritonavir : difficultés de coformulation dues à sa faible solubilité et interactions médicamenteuses consécutives à ses propriétés d'inhibiteur enzymatique. Le cobicistat est considéré comme un inhibiteur sélectif puissant du système CYP3A et un inhibiteur faible du CYP2D6. Il inhibe également les transporteurs P-gp, BRCP (Breast Cancer Resistance Protein), OATP1B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide) et OATP1B3. A la posologie de 150 mg par jour, l'effet pharmacocinétique est comparable à celui de 100 mg de ritonavir par jour. A l'inverse du ritonavir, il ne présente pas d'effet inducteur. Il ne sera pas aussi efficace que le ritonavir en présence d'inducteurs comme avec des anticonvulsivants ou de la rifamycine. (92)



Lorsque les INTI ne sont pas utilisables, des alternatives sont possibles avec l'association raltégravir + darunavir/r. (94)

De nombreux progrès ont été fait pour faciliter l'utilisation de ces médicaments. Depuis une dizaine d'années, de nombreux nouveaux médicaments « tout-en-un » (Single-Tablet Regimens STR) proposent des coformulations de plusieurs principes actifs pour faciliter l'observance des patients. Les limites de leur utilisation sont l'impossibilité d'ajuster les doses en cas de défaillances d'organes, d'interactions médicamenteuses et de tolérance. (102)

Les associations fixes de différentes familles d'ARV sont au nombre de 9. (89)

<b>Spécialités</b>	<b>DCI</b>	<b>Posologie usuelle de l'adulte</b>
Atripla® G	efavirenz 600 mg + emtricitabine 200 mg + ténofovir Disoproxil 245 mg	1 cp par jour le soir au coucher
Eviplera®	emtricitabine 200 mg + rilpivirine 25 mg + ténofovir disoproxil 245 mg	1 cp par jour en mangeant
Odefsey®	emtricitabine 200 mg + rilpivirine 25 mg + ténofovir alafénamide 25 mg	1 cp par jour en mangeant
Genvoya®	cobicistat 150 mg + elvitégravir 150 mg + emtricitabine 200 mg + ténofovir alafénamide 10 mg	1 cp par jour en mangeant
Stribild®	cobicistat 150 mg + elvitégravir 150 mg + emtricitabine 200 mg + ténofovir disoproxil 245 mg	1 cp par jour en mangeant
Triumeq®	dolutégravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg	1 cp par jour avec ou sans nourriture
Biktarvy®	bictégravir 50 mg + emtricitabine 200 mg + ténofovir alafénamide 25 mg	1 cp par jour avec ou sans nourriture
Juluca®	dolutégravir 50 mg + rilpivirine 25 mg	1 cp par jour en mangeant
Delstrigo®	doravirine 100 mg + lamivudine 300 mg + ténofovir disoproxil 245 mg	1cp par jour avec ou sans nourriture

### 3) Situations particulières

#### a) Primo-infection

Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement doit être entrepris dans les plus brefs délais pour préserver le capital immunitaire du patient, limiter l'expansion du réservoir et réduire la transmission. Etant donnée l'urgence, un traitement sera entrepris avant les résultats du génotypage de résistance et du phénotypage HLA-B\*5701. Le traitement comporte une trithérapie ARV avec la combinaison ténofovir-emtricitabine à adapter selon la clairance rénale et un IP/r : darunavir du fait de sa puissance virologique ou un INI : Dolutégravir grâce à sa bonne diffusion et sa barrière génétique élevée. (89,94,96)

#### b) Patients symptomatiques

Pour les patients séropositifs symptomatiques, il conviendra de savoir si l'infection opportuniste nécessite un traitement spécifique ou non. En cas d'infections opportunistes comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), la cryptosporidiose ou l'encéphalite à VIH ne nécessitant pas de traitement spécifique, le traitement doit être débuté immédiatement pour permettre une restauration du système immunitaire et ainsi contrôler l'infection. En cas d'infections opportunistes nécessitant un traitement : l'instauration du traitement antirétroviral dépendra de la localisation de l'infection. En cas de localisation neuroméningée de la tuberculose et de la cryptococcose, le traitement ARV est contre-indiqué avant la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement de l'infection opportuniste à cause du risque de mortalité lié au syndrome de restauration immunitaire. Pour les autres types d'infection, le traitement ARV sera introduit dans les 2 semaines après le début du traitement de l'infection opportuniste. (89,96)

#### c) Femme en âge de procréer / grossesse

Chez une femme sans désir de grossesse utilisant une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec les IP/r et les INNTI. Il faudra donc s'assurer de l'absence d'interactions pouvant donner lieu à une baisse d'efficacité de la contraception ou au contraire une augmentation de celle-ci avec des effets indésirables.

Chez la femme enceinte, l'utilisation des ARV nécessitent des précautions. La zidovudine est la seule molécule disposant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission maternofoetale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né. Elle devrait donc être la seule utilisée mais de nombreuses études issues de cohortes ou de registres sont rassurantes. Dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments, la plupart déconseillent leur utilisation sauf en cas de nécessité par manque d'essais thérapeutiques.

En règle générale, il est recommandé d'utiliser une trithérapie associant deux INTI et un IP/r. En 1<sup>ère</sup> intention, il est recommandé d'utiliser l'association abacavir + lamivudine en absence de l'allèle HLAB5701 ou ténofovir + emtricitabine ou zidovudine + lamivudine. Pour le choix de l'IP, on utilisera préférentiellement le darunavir ou en alternative atazanavir ou lopinavir.

Chez une femme ne prenant pas de traitement, il est recommandé de débiter celui-ci le plus rapidement possible quel que soit le terme de la grossesse.

Chez une femme prenant déjà un traitement avant d'être enceinte, il est conseillé de poursuivre le traitement au cours de la grossesse et de s'assurer de l'absence de contre-indication : efavirenz contre-indiqué avant 12 semaines à cause du risque tératogène et le dolutégravir pour risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Dans tous les cas, il est préférable d'utiliser les ARV de 1<sup>ère</sup> intention car les ARV plus récents ne présentent que très peu de données. (89,103)

#### d) Patients sous chimiothérapie

Le traitement antirétroviral doit prendre en compte les interactions médicamenteuses possibles avec la chimiothérapie anticancéreuse pouvant réduire l'efficacité du traitement anticancéreux ou exposer à une augmentation de sa toxicité par potentialisation des effets secondaires. (94)

#### e) Risques d'interactions médicamenteuses

Le développement rapide des différentes classes d'ARV ainsi que les coformulations de molécules ont entraîné de nombreuses interactions médicamenteuses sur le plan clinique. La prescription de la trithérapie avec d'autres classes médicamenteuses peut entraîner des mécanismes irréversibles de

résistance virale ou des effets indésirables graves. Les interactions médicamenteuses avec les autres molécules peuvent être consultées sur le site <http://www.hiv-druginteractions.org>.

#### 4) Suivi du patient sous traitement antirétroviral

Le suivi thérapeutique initial comporte une mesure de la charge virale régulièrement à M1, M3 et M6 où celle-ci doit être indétectable. Chez certaines personnes qui vivent avec le VIH (PVVIH) avec une charge virale > 5 log copies/ml ou des Lc CD4 <200/mm<sup>3</sup>, la charge virale ne serait pas directement indétectable au bout de 6 mois. Si elle est inférieure à 200 copies/ml à 6 mois et en décroissance régulière, un délai supplémentaire de 4 à 6 mois est accordé au patient. Si la charge virale n'est pas devenue indétectable, plusieurs pistes seront à explorer : une mauvaise observance du patient, des interactions médicamenteuses ou un sous-dosage du traitement.

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, le patient devra faire des visites trimestrielles la première année puis semestrielles, intercalées avec un bilan annuel hospitalier. Les bilans intermédiaires seront à adapter selon le traitement du patient et sa biologie. Chez les PVVIH ayant des CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis au moins un an et une charge virale indétectable depuis au moins deux ans, en l'absence de comorbidités et de modification du traitement dans l'année, le bilan intermédiaire peut se limiter à la réalisation d'une charge virale semestrielle. Le bilan annuel permet d'optimiser la prise en charge de l'infection, de réévaluer le traitement, sa tolérance et sa pertinence, de rechercher les facteurs de risques et de détecter les complications ou les morbidités associées. Il comprend un bilan biologique complet.

(104)

#### 5) Complications non infectieuses

##### a) Cardiologique

Avec l'arrivée des traitements ARV, la pathologie est devenue une pathologie chronique avec un vieillissement des patients, surtout dans les pays développés, ce qui les prédisposent à des maladies cardiovasculaires. Le risque est augmenté avec les traitements ARV qui peuvent provoquer des dyslipidémies, une hyperglycémie et une lipodystrophie. Avec l'âge et l'inflammation, il existe une augmentation des maladies cardiovasculaires qui représentent une cause majeure de morbidité et de

mortalité. Les pathologies rencontrées sont les coronaropathies ischémiques (angine de poitrine et infarctus du myocarde), les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies, les cardiopathies inflammatoires, les valvulopathies ; les anévrismes et l'hypertension artérielle. (105,106)

#### b) Respiratoire

Trois maladies pulmonaires peuvent survenir durant un traitement ARV : une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), un cancer des poumons et une hypertension artérielle pulmonaire.

Plusieurs études ont démontré que les séropositifs avaient une prévalence plus élevée de développer une BPCO : 23,4% versus 7,7%. (107) De nombreux facteurs interviennent : consommation de tabac ou de cannabis, obstruction bronchique due aux traitements, une faible teneur en Lc T CD4 et une colonisation à *Pneumocystis jirovecii*.

Le cancer pulmonaire est le plus fréquent des cancers chez les patients séropositifs après le sarcome de Kaposi et le lymphome non-Hodgkinien. L'âge moyen de diagnostic est de 50 ans comparé à 70 ans dans la population générale. La cigarette représente toujours un facteur de risque important avec la vieillesse, les pneumopathies bactériennes, les propriétés oncogènes du virus et l'immunosuppression. (108)

La prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients porteurs du VIH est de 0,46% alors qu'elle est dans la population générale de 0,002% environ. La présence des protéines du VIH et de l'inflammation sont impliquées dans l'augmentation du risque de développer cette maladie. (109)

#### c) Gastro-intestinale

Les principales complications gastro-intestinales sont les diarrhées qui surviennent dès la primo-infection par la perte rapide et irréversible du tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT). (108)

#### d) Endocrinologique et métabolique

Le syndrome métabolique peut survenir chez 14% des PVVIH. Il désigne un ensemble de signes physiologiques augmentant le risque de développer un diabète

de type 2, des maladies cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux. Les patients sous ARV ont une prévalence de diabète plus élevée que dans la population générale. Certaines classes ARV peuvent entraîner un risque important comme les IP.

Le VIH entraîne également un risque plus important de développer des fractures à cause d'une ostéonécrose, une ostéomalacie et une ostéoporose. De plus, le ténofovir disoproxil fumarate provoque une baisse de la densité minérale osseuse aggravant ce risque de fracture. (110)

La lipodystrophie est un effet indésirable bien connu des premiers traitements antirétroviraux. Elle atteignait 80% des patients au début mais a baissé suite à l'utilisation de nouvelles molécules antirétrovirales. La cause est la toxicité directe de certaines classes de médicaments sur le tissu adipeux et les facteurs immunologiques et environnementaux. (111)

#### e) Dermatologique

Au début de l'épidémie du SIDA, les dermatologues étaient très impliqués dans le diagnostic clinique de la maladie par les nombreuses atteintes cutanéo-muqueuses que pouvait provoquer le VIH. 90% des PPVIH ont déjà développé, développent ou développeront une ou plusieurs dermatoses comme la dermatite séborrhéique, la xérose, la dermatite topique ou le psoriasis. Certains médicaments provoquent des effets indésirables cutanés spécifiques comme l'abacavir qui entraîne un exanthème maculo-papuleux. D'autres entraînent des éruptions maculo-papuleuses, une hyperpigmentation ou une nécrolyse épidermique toxique. (108,112)

#### f) Hématologique et oncologique

Les PVVIH ont un risque plus élevé de développer certains cancers : 500 fois plus de sarcome de Kaposi, 12 fois plus de syndrome non-Hodgkinien et 3 fois plus de cancer du col utérin. D'autres cancers (anaux, pulmonaires et oropharyngés) non associés à l'immunosuppression peuvent survenir à cause :

- de l'augmentation de l'espérance de vie des patients ;
- d'une récupération immunitaire imparfaite ;

- de l'incidence élevée des virus Papilloma et Epstein-Barr ainsi que la co-infection par le virus de l'hépatite C ;
- de la multithérapie à long terme. (108,113)

#### g) Psychiatrique et neurologique

Du fait de l'allongement de la durée de vie, les PVVIH sont exposées à une infection prolongée à un virus neurotrope, responsable principalement d'encéphalopathie. Environ 30 à 50% des PVVIH présenteraient des troubles neurocognitifs. Grâce au traitement, les troubles cognitifs sévères sont devenus rares même si certains traitements pourraient être responsables d'une neurotoxicité. (114)

#### 6) Echec thérapeutique

En cas d'échec thérapeutique correspondant à la persistance d'une charge virale détectable, plusieurs situations peuvent arriver : (115)

- non-réponse au traitement : réduction de la CV de moins de 2 log copies/ml un mois après l'introduction du traitement ou de moins de 1 log un mois après l'introduction du traitement optimisé après une multirésistance médicamenteuse ;
- échec initial : persistance d'une CV > 50 copies/ml après 6 mois ;
- rebond virologique : CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique confirmée sur deux prélèvements consécutifs ;
- Blip : la charge virale devient détectable durant un prélèvement (<1000 copies/ml) mais redevient indétectable lors du suivant (<50 copies/ml). Cela peut être consécutif à une erreur de réplication lors d'un épisode infectieux, à un défaut d'observance ou à une variation de sensibilité de la technique de détection. Il n'existe pas d'échec virologique avec ces Blips ;
- réplication virale faible : CV détectable < 200 copies/ml sur deux prélèvements consécutifs ;
- échec virologique avéré : CV > 200 copies/ml sur deux prélèvements consécutifs.

Ce résultat devra être confirmé par une seconde analyse. Le patient recevra un interrogatoire sur son observance, son historique thérapeutique, son traitement

et son état immunologique. Selon la teneur de la charge virale, les conduites à tenir seront différentes. Un test génotypique plasmatique de résistance aux médicaments doit être réalisé chez les personnes en échec virologique de façon à changer le schéma thérapeutique. Si la charge virale est inférieure à 200 copies/ml, un test utilisant l'ADN proviral des cellules du sang périphérique peut être utilisé. L'agence française AC43 ANRS fournit régulièrement des algorithmes d'interprétation génotypique de la résistance aux médicaments au VIH-1 pour améliorer le traitement du patient. Le nouveau traitement associera toujours 3 médicaments actifs, de préférence avec un IP/r actif (darunavir/r et exceptionnellement tipranavir/r). (115)

## **C. Prévention combinée**

### 1) Modification des comportements

La journée mondiale de lutte contre le SIDA a été établie le 1<sup>er</sup> décembre 1988 par l'Organisation Mondiale de la Santé puis approuvée par l'Assemblée générale des Nations Unies. Elle permet de promouvoir des actions d'information, de prévention et de sensibilisation pour réduire l'incidence du VIH. (116)

Des campagnes de prévention du SIDA sont régulièrement réalisées en France par différentes associations comme l'association française de lutte contre le VIH et les hépatites virales (AIDES) ou le Sidaction, avec la diffusion de spots télévisés ou radiophoniques, d'affiches publicitaires, de bannières web mais également la distribution de préservatifs, de seringues stériles, des formations...

Les CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles) ont remplacé les CDAG (Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit) et les CIDDIST (Centre d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles) en 2016. Ils ont de nombreuses missions : traitements des IST, des AES, des consultations diverses, de la vaccination, des dépistages et de la distribution de matériel médical. (117)

Le 27 novembre 2018, des préservatifs masculins de la marque Eden du laboratoire Majorelle sont inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Ils sont pris en charge chez les patients âgés de plus de 15



ans dans la prévention des IST, sous réserve de prescription par un médecin ou une sage-femme. Depuis le 4 mars 2019, les préservatifs Sortez couverts ! du laboratoire Polidis sont également remboursés par la Sécurité sociale. (118,119) Cette mesure fait partie de la stratégie nationale de santé 2018-2022 qui vise à éradiquer le SIDA d'ici 2030. (120)

## 2) Méthode de dépistage

L'objectif du dépistage de l'infection au VIH est de diagnostiquer les personnes le plus tôt possible, avant l'apparition de symptômes de façon à leur proposer une prise en charge précoce et un traitement ARV efficace, permettant ainsi de réduire la morbi-mortalité à l'échelle individuelle et de diminuer la transmission à l'échelle collective.

En 2009, la Haute Autorité de Santé a formulé de nouvelles recommandations qui ont été revues en 2017 : proposer un dépistage à l'ensemble de la population âgée de 15 à 70 ans au moins une fois dans leur vie et un dépistage régulier des populations clés : HSH multipartenaires tous les 3 mois, utilisateurs de drogues par injection tous les ans et les personnes multipartenaires originaires d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes tous les ans.

Depuis 2009, l'offre de dépistage de l'infection s'est diversifiée :

- tests de dépistage sanguin effectués en laboratoire ;
- tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) réalisés par une tierce personne ;
- autotests de dépistage de l'infection à VIH (ADVIH).

### a) Test de dépistage sanguin

L'arrêté du 28 mai 2010 fixe les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection au VIH et les conditions de réalisation du TROD dans les situations d'urgence. Le test s'effectue par une analyse isolée du sérum ou du plasma de chaque individu par une technique ELISA de détection combinée des anticorps anti-VIH 1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH1 avec un seuil minimal de détection de l'Ag p24 de 2UI/ml. En cas de résultat positif, la confirmation doit être réalisée par Western blot ou Immunoblot sur le même échantillon sanguin et permet de différencier l'infection à VIH 1 ou 2. En cas de résultat négatif ou douteux, une

détection de l'antigène p24 ou une recherche d'ARN viral plasmatique est réalisable. Le diagnostic n'est posé qu'après la réalisation d'un diagnostic biologique dans les mêmes conditions que précédemment avec un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement. Le résultat est fiable si le dernier risque d'exposition date de plus de 6 semaines. (121,122)

#### b) Test rapide d'orientation diagnostique

Des situations d'urgence peuvent justifier le recours à un TROD comme un AES, un accident d'exposition sexuelle, au cours d'un accouchement ou au cours d'une urgence diagnostique d'une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA. Le TROD permet la détection des anticorps anti-VIH 1 et 2 et peut être pratiqué sur sang total, le sérum ou le plasma. Il peut être réalisé par des médecins, des biologistes, des sages-femmes, des infirmiers, des techniciens de laboratoire, un salarié ou bénévole intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative sous réserve d'avoir suivi une formation à l'utilisation des TROD. Tout résultat positif devra être confirmé par un test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération. Le résultat est fiable en cas de dernier risque d'exposition datant de plus de 3 mois. (121,122) L'Académie nationale de pharmacie recommande le 27 juin 2019 de pouvoir permettre aux pharmaciens d'officine, après une formation, de réaliser les TROD du VIH. (123)

#### c) Autotests du VIH

Les autotests de dépistage de l'infection par le VIH (ADVIH) sont des tests de dépistage rapide pour lequel le prélèvement, la lecture et l'interprétation des résultats sont réalisés par le patient lui-même. Ils sont proposés sous la forme d'un kit unitaire ainsi que par deux et le test est réalisable sur le sang total (sang capillaire par piqûre au bout du doigt) ou sur le fluide gingival (fluide sécrété par le tissu conjonctif gingival). Ils détectent les anticorps anti-VIH 1 et 2, sans pour autant pouvoir les différencier en cas de résultat positif. Le résultat est rapide : maximum 30 minutes selon les kits. Tout résultat positif doit être confirmé par un test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération comme vu précédemment. C'est un test immunochromatographique. La fenêtre de séroconversion peut aller jusqu'à 3 mois. L'attribution du marquage CE repose sur la sensibilité qui doit être de 100% et la spécificité qui doit être supérieure ou égale à 99% : ils ont donc une fiabilité très

importante même si des faux positifs (individus ayant un test positif mais n'étant pas contaminés) ou des faux négatifs (individus ayant un test négatif mais ayant été contaminés) peuvent être obtenus. (122,124,125)

### 3) Moyens de prévention à base d'antirétroviraux

#### a) Traitement post-exposition (TPE)

Initialement, les recommandations de prise en charge étaient selon que l'exposition était professionnelle ou non. Le traitement post-exposition est une stratégie de prévention individuelle pour les personnes ayant une exposition à risque avec des fluides biologiques contaminés ou potentiellement contaminés par le VIH. Les différentes situations sont la rupture ou l'oubli du préservatif, le partage ou la réutilisation de seringues, l'exposition au sang ou à un liquide biologique dans le cadre professionnel (AES) ou non, ou lorsqu'une personne a été probablement exposée. (126)

Plusieurs études ont été réalisées chez des macaques chez qui l'administration de L (R)-9-(2-phosphonylméthoxy-propyl) adénine, un dérivé du ténofovir, après une injection sous-cutanée du virus SIV, provoque une prévention de l'acquisition du virus s'il est administré rapidement et durant 28 jours. (127)

Pour ce faire, le délai entre l'exposition et la prise en charge devra être le plus court possible. Le TPE est une urgence. Plusieurs facteurs vont intervenir dans la prise de décision de prescription d'un traitement post-exposition : le statut VIH de la personne source, l'exposition au VIH selon les pratiques sexuelles ou l'appartenance de l'individu à un groupe à prévalence élevée comme les HSH, les usagers de drogue... Le traitement peut être initié au plus tard jusqu'à 48 heures après l'exposition. Chez l'adulte, le traitement comprend une trithérapie : deux INTI (en particulier Truvada®) et un 3<sup>ème</sup> agent : la rilpivirine en recommandation. La durée totale de traitement est de 28 jours, suivi de plusieurs dépistages afin d'affirmer la séronégativité de l'individu. (128)

#### b) Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Cette partie sera abordée plus en détail dans la 3<sup>ème</sup> partie.

### c) Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)

La prévention de la transmission mère-enfant du VIH est un grand succès des vingt dernières années par la réduction du taux de transmission de 25-42% sans intervention à un taux inférieur à 1% avec intervention, autorisant ainsi la grossesse, la procréation médicalement assistée (PMA) et les rapports sexuels non protégés chez les couples vivant avec le VIH. (129) Sur la période 2010 – 2015, il est passé à 0,3% en France. L'objectif est d'utiliser un traitement ARV pour obtenir une charge virale indétectable. La prise en charge de la patiente avec un désir de grossesse s'effectuera dès le désir d'enfant, durant la grossesse, durant l'accouchement et durant le post-partum mais également pour le nouveau-né. Le choix de première intention est une trithérapie avec deux INTI et un IP associé au ritonavir (IP/r), compatibles avec la grossesse. Peu d'études ont été réalisées pour l'instant : les recommandations peuvent donc encore évoluer ; un risque potentiel d'anomalies de fermeture du tube neural a été révélé récemment avec la prise de dolutégravir dans une étude au Botswana. (130)

## TROISIEME PARTIE – LA PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION AU

### VIH

Dans le rapport de l'OMS sur la stratégie mondiale de lutte contre le VIH, l'objectif principal est de mettre fin à l'épidémie de SIDA en tant que menace pour la santé publique d'ici à 2030. Les cibles pour 2020 sont de ramener le nombre d'infections par le VIH à moins de 500 000, de ne plus avoir de cas d'infection chez le nourrisson et de diminuer le nombre de décès à moins de 500 000. La cible des 90-90-90 doit être atteinte : 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut, 90% des personnes infectées reçoivent un traitement antirétroviral et 90% des personnes recevant un traitement ont une charge virale indétectable. Plusieurs actions interviennent pour arriver à ce résultat ambitieux dont la prophylaxie pré-exposition comme mesure prioritaire. (131)

#### **A. Histoire de la prophylaxie pré-exposition**

Le concept de prévention d'une infection avec une prophylaxie pré ou post exposition à un organisme n'est pas un concept nouveau dans le traitement des maladies. L'antibioprophylaxie est utilisée avant une chirurgie ou avant des soins dentaires depuis la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle.

##### 1) Début chez l'espèce animale

Les premiers travaux sur la prophylaxie datent du milieu des années 90. Le Dr Che-Ching Tsai est le premier à essayer de déterminer si l'utilisation de médicaments avant ou juste après l'exposition peut empêcher l'infection de se produire. (127) A cette époque, la majorité des chercheurs sur le VIH essayait de trouver des traitements médicamenteux pour les personnes vivant avec le VIH. L'efficacité d'un potentiel traitement de prévention a été testée contre le virus de l'immunodéficience simienne chez les macaques en tant que modèle pour le VIH. Plusieurs analogues acycliques de nucléosides phosphonates ont été développés pour inhiber l'activité des rétrovirus dont l'un d'entre eux : le 9-(2-phosphonylméthoxyéthyl) adénine (PMEA) a montré une activité contre le virus SIV des macaques. Malheureusement, il possède une toxicité cutanée. Le (R)-9-(2-phosphonylméthoxy-propyl) adénine (PMPA ou ténofovir) a donc été utilisé à cause de la toxicité de son analogue. L'étude s'est réalisée sur 35 macaques juvéniles

auxquels ont été inoculées  $10^3$  cellules du virus SIV non cloné. Pour étudier l'efficacité pré et post-exposition, le PMPA a été administré 48 heures avant, 4 heures après ou 24 heures après l'inoculation. Le traitement a été poursuivi durant 4 semaines et les macaques ont été suivis cliniquement ainsi qu'immunologiquement durant 56 semaines. Lorsque le traitement est administré 48 heures avant et jusqu'à 24 heures après l'inoculation, aucun des macaques n'a été infecté par le virus. Cette étude suggère donc le potentiel rôle du ténofovir dans la prophylaxie du VIH. (127)

A la suite de cette découverte, plusieurs études ont eu lieu : une a démontré que l'utilisation du ténofovir pouvait protéger les nouveaux nés macaques contre le SIV (132) et une autre a démontré que l'utilisation de l'emtricitabine augmentait l'efficacité du ténofovir dans la prophylaxie chez des macaques. Cette dernière étude a également démontré que l'utilisation d'une prophylaxie intermittente mais puissante était comparable à une prophylaxie quotidienne. (133)

## 2) Premiers essais incertains chez l'homme

Les découvertes chez l'animal n'ont pas tout de suite été retrouvées chez l'homme. Dans une revue scientifique regroupant 37 essais cliniques randomisés sur une période de 30 ans de 1987 à 2009 dont 80% d'entre eux ont eu lieu après 1995, seuls 6 ont démontré des effets sur l'incidence du VIH.

Cinq essais ont montré une réduction de l'infection au VIH :

- 3 essais concernaient la circoncision masculine avec une réduction de l'incidence du VIH comprise entre 51 et 61% ;
- un essai sur la gestion des IST dans les soins primaires avec une réduction d'environ 40% de l'incidence ;
- un essai sur un protocole d'injection vaccinale avec une diminution de 31% d'acquisition du VIH, sans effet sur la charge virale post-infection.

Un essai microbicide avec un gel de nonoxynol-9 versus placebo utilisé chez des femmes a donné des résultats défavorables avec une augmentation de la transmission de 50%, sûrement à cause de l'inflammation locale induite par le gel. (134)

### 3) Premiers essais topiques prometteurs

En Afrique, les femmes sont fortement touchées par le VIH. Pour limiter la dissémination du VIH, les moyens de prévention diffusés une décennie en arrière comme l'abstinence, la fidélité ou l'utilisation du préservatif n'avaient qu'un faible impact sur l'incidence du VIH chez les femmes, surtout en Afrique sub-Saharienne. La recherche a permis d'élaborer un microbicide topique pouvant être appliqué dans le vagin ou le rectum pour diminuer l'acquisition d'IST dont le VIH. L'efficacité du ténofovir chez les macaques a poussé les chercheurs à formuler un gel à base de 1% de ténofovir qui a montré ses effets microbicides in vitro et in vivo. L'étude CAPRISA 004 est une étude à deux bras, en double aveugle, randomisée, contrôlée par un placebo qui s'est déroulée de mai 2007 à mars 2010. Le gel est constitué de 40 mg de ténofovir dans une solution d'eau purifiée avec de l'EDTA, de l'acide citrique, de la glycérine, du méthylparabène, du propylparabène et de l'hydroxyéthylcellulose. Les femmes devaient utiliser une dose de gel 12 heures avant le rapport et une dose dès que possible dans les 12 heures après le rapport, sans dépasser 2 doses par période de 24 heures. La stratégie sera prénommée « BAT24 ». A la fin de l'étude, l'incidence du VIH chez les utilisatrices du gel était de 5,6% comparée à 9,1% chez les femmes utilisant le placebo. Le gel de ténofovir réduit donc l'infection au VIH d'environ 39%. Cette étude a été considérée comme le premier essai réussi de prophylaxie pré-exposition au VIH. (135)

## **B. Résultats des études mondiales**

### 1) iPrEx

La première étude (136) de prophylaxie pré-exposition est l'étude iPrEx (Initiative d'essai de prophylaxie pré-exposition). La molécule utilisée lors de l'étude est l'association de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et de l'emtricitabine (FTC), formulée en un seul comprimé. Les caractéristiques qui ont poussé les chercheurs à utiliser cette association sont la persistance sous forme active de ces deux molécules sur une longue durée, la prise unique journalière, le peu d'interactions médicamenteuses et le recul de l'utilisation de ses ARV dans le traitement de l'infection par le VIH. C'est une étude multinationale avec 6 pays participants : le Pérou, l'Equateur, l'Afrique du Sud, le Brésil, la Thaïlande et les Etats-Unis. Les critères d'inclusion sont les sujets de sexe masculin à la naissance, de plus de 18

ans, séronégatifs et ayant un risque élevé d'attraper le VIH. Elle concernait donc les hommes ou les transgenres ayant des rapports avec des hommes. Au total, 2499 personnes ont participé à l'étude à partir de 2004 jusqu'au 17 décembre 2009 dans 11 sites répartis à travers ces 6 pays.

Chaque participant de l'étude était suivi toutes les 4 semaines avec une visite de contrôle comprenant la dispensation des médicaments, le recueil de l'observance du patient et de son historique médical ainsi que la réalisation d'un test de dépistage du VIH. Au total, 110 personnes ont eu une séroconversion durant l'étude dont 10 d'entre eux avaient une charge virale positive lors de la visite de recrutement. Parmi les 100 personnes, 36 séroconversions sont survenues dans le groupe TDF – FTC contre 64 dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction de l'incidence du VIH de 44% avec la mise en place du traitement.

De plus, les chercheurs ont cherché à estimer l'efficacité de la PrEP selon les taux intracellulaires de ténofovir. Ces taux ont été recueillis dans des cellules mononucléées sanguines périphériques (PBMC) provenant de cette étude et de l'étude STRAND. Dans l'étude STRAND, ce taux a été utilisé pour établir les concentrations attendues à partir de 2, 4 ou 7 doses par semaine de traitement par TDF et dans l'étude IPrEx, ce taux a été utilisé pour estimer les concentrations intracellulaires associées à une diminution d'acquisition du VIH. L'efficacité de la PrEP a ensuite été quantifiée pour 2, 4 et 7 doses par semaine en analysant les concentrations de TFV de STRAND avec le modèle de réduction du risque d'iPrEx. Une concentration intracellulaire de ténofovir de 16 fmol par million de CMSP était associée à une réduction de 90% de l'acquisition du VIH par rapport au groupe placebo. L'efficacité de la PrEP a donc été estimée à 76% pour deux doses par semaine, 96% pour 4 doses par semaine et 99% pour 7 doses par semaine. (137)

## 2) TDF2

Le Botswana, malgré le fait qu'il possède une forte prévalence au VIH, est le premier pays d'Afrique à avoir introduit des programmes de prévention du VIH comme la circoncision masculine, la prévention de la transmission materno-infantile ou encore les tests de dépistage du VIH. C'est pourquoi, des chercheurs à travers l'étude TDF2 ont étudié la prophylaxie au VIH chez des adultes hétérosexuels avec un traitement par TDF – FTC.



La population étudiée est composée d'hommes et de femmes de Francistown et de Gaborone au Botswana. Pour être éligibles, ils devaient être séronégatifs au VIH et au VHB, sexuellement actifs, âgés de 18 à 39 ans et sans pathologie chronique ou traitement au long cours. Les femmes ne pouvaient être ni enceinte ni allaitante et devaient utiliser une contraception efficace. L'étude s'est déroulée de mars 2007 à mars 2010, date à laquelle tous les participants ont quitté l'étude sauf certains qui sont devenus séropositifs, sont tombés enceintes ou ont eu des effets indésirables sérieux. Au total, 1210 individus ont participé à l'étude dont 45,7% de femmes. La parité a été respectée autant que possible de façon à obtenir deux groupes quasiment identiques : TDF – FTC (N=611) et placebo (N=608). Ils ont été suivis mensuellement afin de leur remettre des informations sur la prévention, de leur faire un test de dépistage du VIH et de recueillir l'observance au traitement ainsi que les éventuels effets indésirables. La densité minérale osseuse des patients a été recueillie deux fois par an dans un sous-groupe de participants. Au total, 36 participants sont devenus séropositifs dont 10 dans le groupe TDF – FTC, l'efficacité de la prophylaxie comparée au placebo est donc de 61,7%. L'adhérence au traitement pour les deux groupes était semblable, d'environ 84%. (138)

### 3) Partners PrEP

L'étude Partners PrEP est un essai clinique multisite à 3 bras, randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo afin d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie préexposition au VIH chez des couples hétérosexuels sérodiscordants du continent est africain. Entre juillet 2008 et novembre 2010, 4758 couples ont participé à l'essai clinique sur 9 sites au Kenya et en Ouganda. Les partenaires séronégatifs étaient assignés à une des trois branches de l'étude : TDF seul, TDF – FTC ou placebo.

Les participants séronégatifs ont été suivis tous les mois avec la réalisation d'un test de dépistage du VIH, la dispensation de leur médicament, la récolte d'information sur l'adhérence au traitement et les effets indésirables. Tous les mois, les femmes ont été soumises à un test de grossesse. Les participants séropositifs ont été suivis tous les trimestres pour les soins primaires contre le VIH et tous les 6 mois pour un dosage du taux de Lc T CD4. Lorsqu'ils devenaient éligibles au traitement antirétroviral, ils étaient orientés vers les cliniques locales pour une prise en charge adéquate. Lors de l'étude, 82 participants sont devenus séropositifs : 17 dans le bras TDF, 13 dans le bras TDF – FTC et 52 dans le bras placebo ; la

réduction de l'acquisition du VIH est donc de 67% avec l'utilisation de TDF et de 75% avec l'utilisation de l'association TDF – FTC en comparaison avec le placebo. Cette étude montre donc bien l'efficacité du ténofovir dans la prophylaxie au VIH et surtout de l'association ténofovir – émtricitabine. L'adhérence au traitement était relativement bonne : le ténofovir était retrouvé dans 82% des échantillons sélectionnés au hasard dans les participants et un taux détectable de ténofovir était associé à une protection supérieure à 85%. (139)

#### 4) IPERGAY

Cette étude multicentrique appelée Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays (IPERGAY) a cherché à mesurer l'efficacité et la sécurité de la PrEP par TDF – FTC chez des personnes à haut risque ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada. Les critères d'inclusion de l'étude étaient d'être âgé de plus de 18 ans, d'être un homme ou une femme transgenre ayant des rapports avec des hommes et être un sujet à risque ; défini ici comme ayant eu un rapport anal non protégé dans les 6 derniers mois. Les critères d'exclusion étaient une sérologie positive à l'hépatite B, une hépatite C chronique, une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min, les alanines aminotransférases (ALAT) supérieures à 2,5 fois la normale, une glycosurie et une protéinurie supérieure à 1+ sur la bandelette.

Les participants devaient prendre une dose de charge de deux comprimés de TDF – FTC ou placebo avec de la nourriture de 2 à 24 heures avant le rapport sexuel, suivi d'un comprimé 24 et 48h après la première prise. En cas de rapports multiples, les participants devaient prendre le comprimé tous les jours jusqu'au dernier rapport puis continuer durant deux jours. Lors de la reprise de la prophylaxie, les patients devaient reprendre une dose de charge, à moins que la dernière prise ne date de moins d'une semaine et dans ce cas ne prendre qu'un comprimé.

Le suivi était réalisé toutes les 8 semaines par la remise du traitement, le recueil d'information sur l'observance et des tests viraux ainsi que biochimiques. Les patients participaient également à un entretien sur leur comportement sexuel, leur utilisation de drogues ou d'alcool et leur adhérence au traitement.

Au total, de février 2012 à octobre 2014, 414 patients ont participé à l'étude dans 7 sites différents : 6 en France et un au Canada. A chaque entretien, les

participants devaient ramener les médicaments non utilisés de façon à mesurer l'adhérence au traitement : ils prenaient en moyenne 15 comprimés par mois. Globalement, 28% des participants ne prenaient pas de TDF – FTC ou de placebo, 29% prenaient le médicament à une dose non optimale et 43% le prenaient correctement. Seize personnes sont devenues séropositives : 2 dans le groupe TDF – FTC et 14 dans le groupe placebo, indiquant une réduction de l'incidence du VIH dans le groupe TDF – FTC de 86%. Les 2 sujets séropositifs du groupe TDF – FTC ont retourné respectivement 60 et 58 comprimés sur 60 lors des dernières visites indiquant qu'ils n'étaient pas observants. De plus, au moment du diagnostic, aucun médicament n'a été retrouvé dans leur sang. Les participants prenaient en moyenne 15 comprimés par mois, les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés chez les hommes ayant des rapports sexuels moins fréquents et donc prenant un schéma posologique plus intermittent. (140)

#### 5) PROUD

L'étude PROUD s'est déroulée en Angleterre dans 13 cliniques, ayant pour but de mesurer l'efficacité de la PrEP. Les participants éligibles étaient des adultes de plus de 18 ans, séronégatif, ayant eu des rapports anaux dans les 90 derniers jours et ayant prévus d'en avoir dans les 90 prochains. Les patients présentant une maladie aigüe virale probablement due à une séroconversion ou une contre-indication aux traitements ou traités pour une hépatite B ont été exclus de l'étude. Les patients ont été assignés au hasard à un traitement par la PrEP dès la première visite ou après une période d'un an. Les participants ont été vus tous les 90 jours pour subir un test de dépistage du VIH et un test de dépistage des IST. Tous les mois, ils devaient répondre à des questionnaires sur leur comportement sexuel et leur adhérence à la PrEP.

Au total, 544 patients ont participé à l'étude de novembre 2012 à avril 2014 : 275 ont fait partie du premier groupe et 269 ont été traité un an après les premiers. L'incidence du VIH était inférieure de 86% dans le premier groupe comparé au second. Le nombre de séroconversion dans le groupe différé était beaucoup plus élevé que ce à quoi s'attendaient les chercheurs à tel point que le 13 octobre 2014, le comité indépendant de contrôle des données a recommandé à tous les participants du groupe différé de commencer sans délai la PrEP en raison du risque

accru de ce groupe de contracter le VIH au vu de l'efficacité de cette dernière.  
(141,142)

## **C. Modalités de la PrEP**

### 1) A qui s'adresse-t-elle ?

La PrEP s'adresse aux personnes séronégatives courant un risque élevé d'infection par le VIH. Les individus à haut risque sont surtout les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ou des personnes transgenres ; et au moins un de ces critères :

- rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois ;
- épisodes d'infections sexuellement transmissibles dans les 12 derniers mois (syphilis, gonococcie, chlamydie, primo-infection à l'hépatite B ou l'hépatite C) ;
- plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois ;
- utilisation de drogues psychoactives (cocaïne, acide gammahydroxybutyrique (GHB), méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA) et méphédron) lors des rapports sexuels.

D'autres individus sont à haut risque d'acquisition mais la PrEP doit être envisagée au cas par cas :

- sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés ;
- sujet exposé à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence élevée pour le VIH : originaire de région à forte prévalence, partenaires sexuels multiples et usagers de drogues injectables ;
- sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission : ulcération génitale ou anale, IST associée et saignement ;
- autres situations jugées à haut risque. (143)

## 2) Comment y accéder ?

L'accès à la PrEP se fait dans un service hospitalier spécialisé dans la prise en charge du VIH ou dans un Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD). Seul un médecin expérimenté pourra être habilité à réaliser la première prescription. Celle-ci pourra être renouvelée par tout médecin, cependant, la prescription initiale sera valable un an donc nécessitera une prescription par un médecin expérimenté tous les ans.

Les modalités de l'initiation du traitement comportent en tout trois consultations. La première consultation va servir à informer le patient sur la PrEP ainsi que la prescription de plusieurs examens pour pouvoir sécuriser ensuite la première prescription. Le médecin recherchera les signes cliniques de primo-infection et la présence d'IST, notamment la syphilis et la gonorrhée ; et insistera sur l'absence de rapport sexuel non protégé. Les femmes en âge de procréer devront être informées des données actuelles sur l'utilisation de l'emtricitabine / ténofovir disoproxil au cours de la grossesse et se verront conseiller un moyen de contraception.

Les examens biologiques à réaliser avant l'initiation du traitement sont :

- test de dépistage du VIH ELISA de 4<sup>ème</sup> génération ;
- sérologie VHB et VHC ;
- dépistage des IST ;
- bilan rénal (créatininémie, clairance de la créatinine et phosphatases sériques) car la PrEP n'est pas recommandée si la  $Cl_{\text{créat}} < 50\text{ml/min}$  pour l'adulte et  $< 90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  pour l'adolescent ;
- recherche d'une grossesse le cas échéant.

Lors de la deuxième consultation, un mois plus tard, le médecin analysera les examens prescrits lors de la première consultation et s'assurera de l'absence d'exposition au VIH dans le mois précédent, sinon la mise en place de la PrEP sera décalée. Compte tenu du délai d'environ une semaine pour obtenir une efficacité optimale selon l'OMS, le patient doit être informé de la nécessité d'adapter des mesures de protection durant ce délai d'action. Si tous les bilans permettent l'initiation de la PrEP, une ordonnance lui sera donc remise ainsi qu'un rappel des rendez-vous à venir, des prochains examens et des dépistages à réaliser.

### 3) Comment prendre la PrEP ?

Truvada® bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2005 dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte. Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a été mise en place en janvier 2016 dans la PrEP chez les adultes à haut risque d'acquisition du VIH en tant qu'outil de prévention. Cette RTU a pris fin le 28 février 2018 par extension de l'AMM dans l'indication suivante : « TRUVADA®, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination et selon un schéma posologique en continu (1 comprimé / jour) ». (144)

Actuellement, le schéma validé par l'autorisation de mise sur le marché est d'une prise continue soit un comprimé par jour, de préférence avec de la nourriture. Le comprimé doit être pris tous les jours, pas uniquement lors d'une exposition à risque. En cas d'oubli d'une dose inférieur à 12 heures, le comprimé doit être pris dès que possible puis reprendre la dose à l'heure habituelle. En cas d'oubli supérieur à 12h, il ne faut pas prendre la dose oubliée mais attendre la dose suivante à l'heure habituelle. En cas de vomissements moins d'une heure après la prise, le comprimé doit être repris. Si ce délai est supérieur, il n'est pas nécessaire d'en reprendre un. L'oubli de doses peut entraîner un risque d'infection par le VIH mais aussi une résistance aux antirétroviraux. En cas de désir d'arrêter la PrEP en continu, l'OMS recommande de la poursuivre pendant une durée de 7 jours après le dernier rapport sexuel.

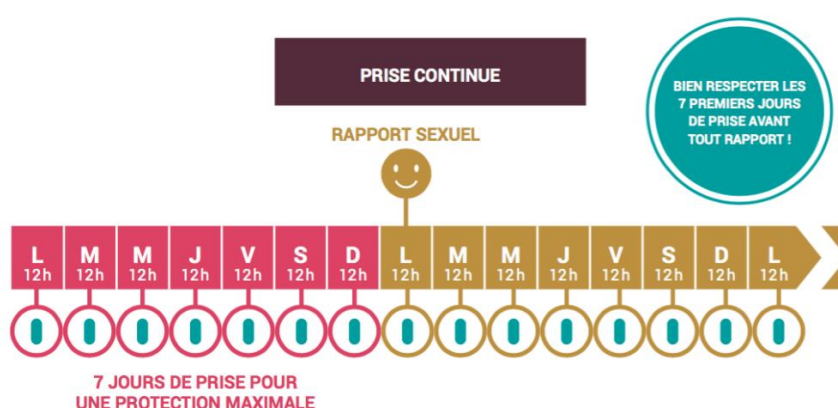


Figure 18 - PrEP en prise continue ou quotidienne (145)

Il existe également un schéma discontinu, dit PrEP à la demande, consistant à prendre la PrEP avant la prise de risque. Il implique donc de pouvoir anticiper le rapport. Ce schéma est hors AMM et n'a été étudié que chez des hommes et des personnes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes dans l'étude IPERGAY. Il ne peut donc pas être recommandé pour d'autres personnes. Ce schéma est contre-indiqué chez les personnes porteuses du virus de l'hépatite B car le Truvada agit également sur ce virus.

Pour protéger un rapport sexuel, il faut prendre deux comprimés entre deux heures et 24 heures avant le premier rapport sexuel. Une seconde et une troisième prise d'un comprimé doivent être faites 24 heures (+/- 2H) et 48 heures (+/- 2H) après la première prise.

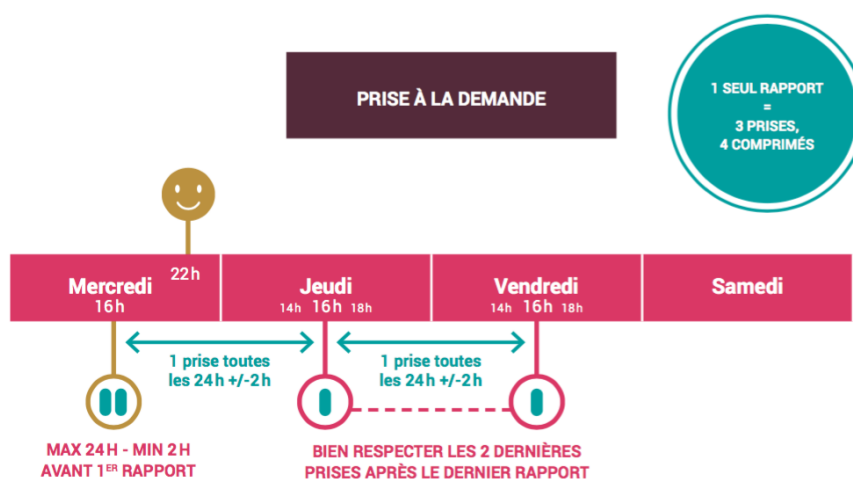


Figure 19 - Principe PrEP en prise à la demande (145)

Dans le cadre où d'autres rapports sexuels ont lieu au-delà de 24 heures après la première prise, la PrEP doit être continué au rythme d'un comprimé par jour toutes aux mêmes heures qu'auparavant à deux heures près. Pour arrêter ce schéma, il faut toujours deux prises unitaires espacées de 24 heures après le dernier rapport sexuel.

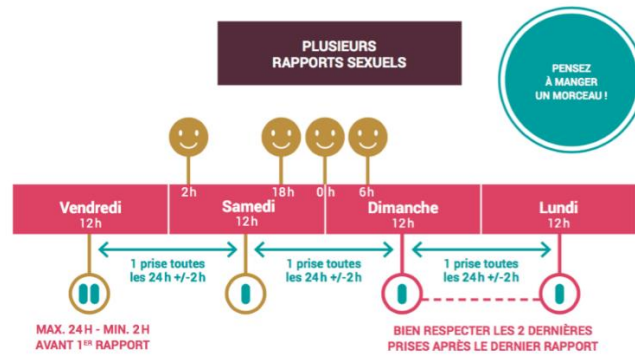


Figure 20 - PrEP à la demande avec plusieurs rapports sexuels (145)

En cas de reprise d'une activité sexuelle moins de 7 jours après le dernier comprimé, il n'est pas nécessaire de reprendre deux comprimés comme première prise : un seul suffit. En cas de reprise d'une activité sexuelle 7 jours après le dernier comprimé, il convient de reprendre le schéma classique avec deux comprimés d'emblée à la première prise.

Si le schéma initial n'est pas complet à la dernière prise, il faut reprendre avec deux comprimés pour avoir un schéma initial complet.

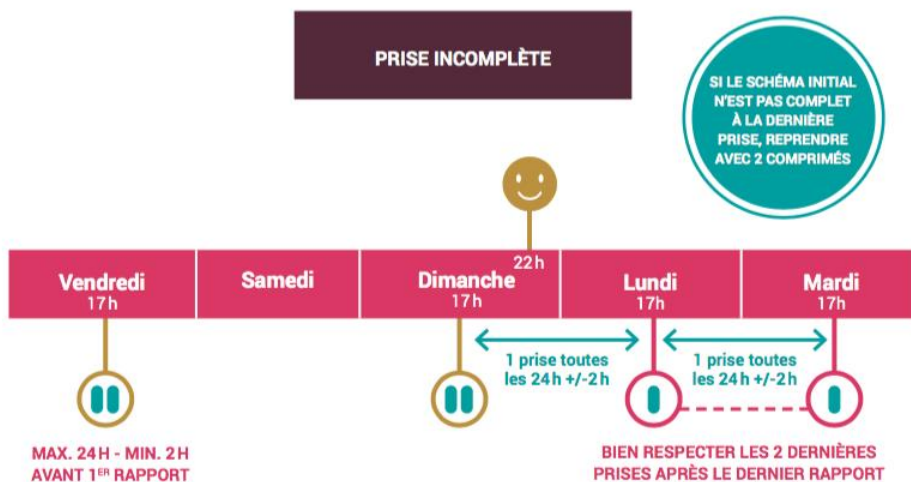


Figure 21 - PrEP en prise à la demande incomplète (145)

Comme observé dans les essais cliniques, une bonne observance est nécessaire pour obtenir une efficacité optimale de la PrEP.



#### 4) Quelles sont les contre-indications ?

Les contre-indications à l'instauration de la PrEP sont : (146)

- sérologie positive au VIH ou sérologie inconnue ;
- présence de signes ou de symptômes d'infection aiguë au VIH ;
- troubles rénaux caractérisés par une clairance à la créatinine < 50 ml/min
- allaitement ;
- hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du médicament.

#### 5) Quel est son suivi ?

Le suivi est capital pour permettre de s'assurer de l'absence d'infection et de l'efficacité du traitement. La troisième consultation, un mois après l'instauration du traitement, est importante pour vérifier l'observance et s'assurer de la compréhension du patient. Des examens biologiques seront de nouveaux réalisés : bilan rénal (créatininémie, clairance de la créatinine et phosphate sérique), sérologie VIH et recherche d'une grossesse selon le patient. Cette troisième consultation sera également le moyen de s'assurer de l'absence d'effets indésirables.

Le suivi au long cours se résume par la réalisation d'un bilan rénal, d'une sérologie VIH et de la recherche d'une grossesse tous les 3 mois. Chez les patients présentant des risques d'altération de la fonction rénale, les bilans rénaux seront plus rapprochés. Une sérologie VHB et VHC seront réalisées tous les ans ou en cas de situations cliniques nécessitant un dépistage.

#### 6) Quelles sont ses modalités de prescription ? Quelle est sa prise en charge ?

Truvada est inscrit sur la liste I. C'est un médicament soumis à prescription initiale annuelle par un médecin expérimenté exerçant à l'hôpital ou en CeGIDD. Le renouvellement n'est pas restreint. Truvada est remboursable à 100% par la Sécurité sociale et agréé aux collectivités. Il est génériquable.

Depuis l'arrêté du 27 février 2019, les adolescents à haut risque de contamination âgés de 15 ans et plus, bénéficient d'une prise en charge dans le

cadre de la PrEP. Auparavant, elle n'était prise en charge que chez l'adulte. Ceci est par ailleurs contradictoire avec l'AMM de Truvada qui autorise son utilisation en PrEP chez des adolescents de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg, à haut risque de contamination ; mais l'absence de données cliniques et la moindre observance chez les adolescents a restreint la prise en charge. (147,148)

## **D. Effets indésirables du traitement**

### 1) Selon les RCP

Les effets indésirables les plus fréquents retrouvés avec l'émtricitabine sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont selon le Vidal® :

- neutropénie ;
- réaction allergique ;
- hyperglycémie et hypertriglycéridémie ;
- insomnie, rêves anormaux ;
- céphalées ;
- vertiges ;
- diarrhées et nausées ;
- élévation de l'amylase, y compris l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie ;
- augmentation des transaminases et hyperbilirubinémie ;
- éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée et élévation de la créatine kinase ;
- douleur et asthénie.

Les effets indésirables les plus fréquents retrouvés avec le ténofovir disoproxil sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation sont selon le Vidal® :

- hypophosphatémie ;
- vertiges ;
- céphalées ;
- diarrhées, vomissements et nausées ;

- douleurs abdominales, distension abdominale et flatulences ;
- augmentation des transaminases ;
- rash cutané ;
- asthénie.

Malgré tous ces effets indésirables mentionnés, Truvada est généralement bien toléré par les patients. Comme tout médicament, il peut engendrer dans les premières semaines de traitement des effets indésirables : nausées, diarrhées, douleurs abdominales, maux de têtes qui vont régresser dans les semaines suivantes.

## 2) Santé rénale

Truvada contient du ténofovir disoproxil, une prodrogue du ténofovir. Bien que la tolérance du médicament soit bonne, de nombreux cas de néphrotoxicité ont été rapportés. Une fois dans l'organisme, le ténofovir disoproxil doit être hydrolysé en ténofovir, qui lui-même subira des étapes de phosphorylation par des kinases cellulaires pour aboutir au ténofovir diphosphate, la substance active.

Il convient de distinguer deux types de toxicité au niveau rénal : la toxicité chronique responsable d'une diminution de la fonction rénale et la toxicité aiguë tubulaire se manifestant par un syndrome de Fanconi plus ou moins complet associé éventuellement à une insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose tubulaire aiguë. Le syndrome de Fanconi associe une excrétion urinaire anormale de glucose, de phosphates (parfois responsables d'hypophosphorémie), de bicarbonates (responsables d'acidose métabolique), d'acide urique (responsable d'hypo-uricémie), d'acides aminés et de protéines de faible masse moléculaire.

Le ténofovir est éliminé sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Lorsqu'il est sécrété, il rentre dans la cellule à son pôle basolatéral par des récepteurs des acides organiques hOAT1 et hOAT3 pour être libéré dans la lumière tubulaire par le transporteur MRP-4. En cas de concentration élevée ou d'inhibition de sa sécrétion, la concentration intracellulaire de ténofovir augmente ce qui entraîne une inhibition partielle de l'ADN polymérase- $\gamma$  mitochondriale. Les conséquences sont la diminution en ADN mitochondrial, des anomalies structurelles des mitochondries et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire oxydative. La diminution de la synthèse d'ATP aboutit à un défaut de

réabsorption des ions et des petites molécules constituant ainsi un syndrome de Fanconi. Les anomalies mitochondriales pourraient induire l'apoptose des cellules tubulaires proximales expliquant la nécrose tubulaire aiguë.

Trois études font état d'une diminution chronique de la fonction rénale pouvant atteindre une diminution du débit de  $13,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  par année de traitement par ténofovir disoproxil fumarate. Malgré cela, de nombreuses études rapportent une bonne tolérance rénale à long terme sur la fonction rénale ce qui nécessite donc des études complémentaires. Les facteurs de risque de néphrotoxicité sont un faible indice de masse corporelle (IMC), une insuffisance rénale préexistante, un diabète, l'âge et d'autres médicaments néphrotoxiques. Il convient donc avant toute prescription, de s'assurer de l'absence de risque de développer une pathologie rénale. (149)

### 3) Santé osseuse

Le VIH va agir directement ou indirectement sur les ostéoblastes et les ostéoclastes entraînant des ostéopénies et des fractures chez les patients. Le lien de causalité n'est pas encore clairement établi ; en effet, la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) pourrait être également associée à des facteurs de risque comme la malnutrition, le faible IMC, la forte consommation d'alcool ou de cigarette et une carence en vitamine D. De plus, les antirétroviraux peuvent avoir un effet sur les cellules osseuses par altération du système RANK/RANK-ligand, de la production de cytokines, des fonctions mitochondriales, du métabolisme phosphocalcique et du métabolisme de la vitamine D.

Les données sont contradictoires :

- de nombreuses études montrent qu'aucun lien de causalité n'est établi entre la déminéralisation osseuse et le ténofovir ; (150,151)
- dans l'étude iPrEX, il a été retrouvé une diminution de la DMO au niveau du rachis (-0,91%) et de la hanche (-0,61%) par rapport au placebo, à 2 ans de traitement, sans conséquences cliniques. Au-delà, les mesures n'étaient pas significatives ; (152)
- dans l'étude TDF2, il a été montré une diminution du T-score et du Z-score au niveau de l'avant-bras, de la hanche et au niveau des vertèbres lombaires ; (138)

- dans une autre étude réalisée in vivo chez des souris, on a démontré que le ténofovir agit directement sur la différenciation des ostéoclastes et la résorption osseuse ; cependant, la limitation de l'étude est l'absence de VIH dans le modèle étudié ainsi que la courte période d'exposition au ténofovir. (153)

Compte tenu des effets indésirables au long cours du ténofovir disoproxil fumarate, une étude comparable a eu lieu afin d'évaluer le profil de sécurité du ténofovir disoproxil par rapport au ténofovir alafénamide (TAF) qui possède une concentration sérique inférieure et une concentration intracellulaire supérieure. Les résultats montrent une non-infériorité en termes de maintien de la charge virale et une amélioration au niveau de la DMO et de la fonction rénale. Cependant, des études plus poussées doivent permettre d'évaluer l'impact clinique de ce changement. (154) Dans l'essai Discover mené par la firme Gilead® en 2019, il a été comparé, dans le cadre de la PrEP, l'administration de FTC – TDF ou de FTC – TAF<sup>1</sup> chez 5287 hommes cisgenres et femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes classés en deux groupes et en double aveugle. Il n'a été observé aucune différence significative entre les deux groupes vis-à-vis du taux d'infection VIH mais une différence significative, en faveur du FTC – TAF, sur le plan osseux et rénal ce qui confirme une meilleure tolérance. Le Descovy® pourrait donc faire parti du nouvel arsenal thérapeutique en matière de prévention du VIH. (155)

## **E. Interactions**

### **1) Avec les médicaments**

Les contre-indications du Truvada® et de ses génériques sont assez peu nombreuses. Elles comportent tout d'abord l'utilisation de la PrEP chez des sujets séropositifs au VIH ou de statut virologique inconnu ainsi que l'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Des médicaments sont contre-indiqués également avec Truvada®; les niveaux de preuve sont assez faibles mais suffisantes pour en tenir compte : (156)

---

<sup>1</sup> FTC : émtricitabine, TDF : fumarate de ténofovir disoproxil, TAF : ténofovir alafénamide

- Triumeq® : Triumeq® n'est pas recommandé avec des médicaments contenant de l'émtricitabine car la lamivudine qu'elle contient est également un analogue de cytidine ;
- adefovir dipivoxil (Hepsera®) : leur administration concomitante entraîne une diminution de l'ASC de 11% pour l'adefovir et 2% pour le ténofovir ainsi qu'une diminution de la Cmax de 7% pour l'adefovir et 1% pour le ténofovir ;
- lamivudine : leur administration concomitante entraîne une diminution de l'ASC de 3% pour la lamivudine et 4% pour le ténofovir ainsi qu'une diminution de la Cmax de 24% pour la lamivudine et une augmentation de la Cmax de 102% pour le ténofovir ;
- atazanavir (Reyataz®) : l'administration seule d'atazanavir entraîne une diminution de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin de l'atazanavir de respectivement 25%, 21% et 40% ainsi qu'une augmentation de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin du ténofovir de respectivement 24%, 14% et 22%.

En raison de la néphrotoxicité du ténofovir, des précautions seront à prendre avec certaines classes de médicaments avec la nécessité de surveiller la fonction rénale : (157)

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 ou non) ;
- aspirine ;
- anticonvulsivant : topiramate ;
- antidépresseur : lithium ;
- antifongique : amphotéricine B ;
- antiparasitaires : pentamidine, méglumine antimoniate ;
- préparations dermatologiques : éflornithine ;
- antiviraux : aciclovir, adefovir, cidofovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, valaciclovir ;
- antihypertenseurs : vérapamil, furosémide, sacubitril ;
- cytotoxiques : carboplatine, cisplatine, ifosfamide, méthotrexate, oxaliplatine ;
- antibiotiques : aminosides, pénicillines, sulfamides ;

- immunomodulateurs : IL-2 ;
- immunosuppresseurs : ciclosporine, mycophénolate, sirolimus, tacrolimus ;
- anti ostéoporotique : acide zolédronique.

Certains médicaments vont interférer avec les paramètres pharmacocinétiques de Truvada mais aucune adaptation de posologie ne sera nécessaire. C'est le cas avec les antimycobactériens (rifampicine), les contraceptifs oraux (norgestimate / éthinylestradiol) et les antalgiques opioïdes (méthadone). (158)

## 2) Avec les substances récréatives

Il n'existe pas, en l'état, de risques d'interactions entre le Truvada et ses génériques et les drogues récréatives (cocaïne, MDMA, méphédrone, métamphétamine, GHB, héroïne, kétamine, cannabis, diéthyllysergamide (LSD) et polychlorobiphényles (PCB)). Il faut cependant faire attention aux produits de coupe utilisés dans ces drogues ; ils peuvent avoir un impact sur les reins mais également avoir un effet sur l'observance des patients. (159)

## 3) Avec les aliments

Les patients doivent être prudents avec l'utilisation du jus de pamplemousse, du millepertuis mais également avec les aliments hyperprotéinés qui pourraient interférer avec leur traitement. Cependant, ils ne constituent en rien une contre-indication. (159)

## **F. Rôle du pharmacien dans la PrEP – Enquête auprès de patients**

### 1) Objectif(s) de l'enquête

L'objectif de ce travail est de proposer une meilleure prise en charge du patient sous PrEP de façon à l'accompagner avec son traitement et à améliorer son suivi médical, son observance ainsi que sa qualité de vie.

Dans un premier temps, l'objectif sera de recueillir des données concernant la PrEP et son observance. Dans un second temps, l'objectif sera de récolter des

données sur les pharmacies dispensatrices de ce traitement et de les confronter aux attentes ainsi qu'au ressenti des patients.

## 2) Matériels et méthodes

### a) Critères d'inclusion et période de l'enquête

Les critères d'inclusion de l'enquête sont tous les patients, homme ou femme, répondant aux critères d'éligibilité de la prophylaxie pré-exposition au VIH et s'approvisionnant en officine de ville. Ces patients sont éligibles quel que soit leur lieu de résidence, leur âge et leur type de PrEP.

L'enquête s'est déroulée du 24 septembre 2019 au 16 octobre 2019.

### b) Elaboration du questionnaire et diffusion

Le questionnaire a été réalisé grâce à LimeSurvey, un logiciel d'enquête statistique, de sondage et de création de formulaires en ligne. Il comporte au maximum 12 questions selon les réponses données par les patients et il est articulé sur 3 axes.

Le premier axe est le recueil de quelques données générales sur les patients (sexe, âge et type de PrEP). Il comporte 3 questions au total. La troisième question porte sur le type de PrEP prise par le patient : continu ou à la demande et sera déterminante pour le deuxième axe du questionnaire.

Le deuxième axe porte sur l'observance du patient. Les questions seront propres à chaque groupe de patients : PrEP Continu ou PrEP Discontinu. Ces questions sont tirées du questionnaire de Girerd (160), proposant des questions fermées à choix binaire. Selon la réponse obtenue à la troisième question, le patient devra répondre à 3 questions dans le sous-groupe PrEP Continu et à 2 questions dans le sous-groupe PrEP Discontinu.

Le troisième axe porte sur le traitement en lui-même avec ses effets indésirables en début de traitement et sur la dispensation à l'officine. Il y a en tout 6 questions dont une réponse ouverte en fin de questionnaire non obligatoire portant sur les points d'amélioration dans la dispensation, les raisons d'inobservance ou tout autre remarque pertinente. Concernant la dispensation, les questions portent



sur l'attente des patients, la mise à disposition de leur traitement, l'adaptation et le ressenti sur les connaissances de la personne en face d'eux au comptoir.

Le questionnaire a été diffusé à travers un groupe : PrEP'Dial sur Facebook. Il s'agit d'un groupe francophone d'information, de témoignages et de discussions pour les personnes sous PrEP ou étant intéressés par celle-ci. On y retrouve aussi bien des utilisateurs, des personnes en quête d'information, des professionnels de santé que des responsables d'association ; c'est ce qui fait la richesse de ce groupe de discussions.

### c) Limites de l'étude

L'enquête a plusieurs limites. Malgré le fait que la PrEP soit indiquée pour les hommes et les femmes, il y aura une disparité de réponse entre les deux sexes puisque l'ANSM a publié des chiffres clés sur l'utilisation de Truvada et de ses génériques dans la PrEP montrant une proportion d'hommes supérieure à 95%. (161) On s'attend donc à obtenir des résultats du même ordre dans notre étude.

Les patients peuvent aller chercher leur traitement en officine de ville ou en pharmacie hospitalière. Mais, m'orientant vers une carrière en officine, la dispensation hospitalière ne sera donc pas abordée durant cette étude.

### 3) Résultats

Au total, 115 personnes ont répondu au questionnaire mais 15 d'entre eux ne l'ont fait que partiellement. Les résultats porteront donc sur les 100 questionnaires complétés.

#### a) Répartition des participants selon l'âge et le sexe

L'échantillon est constitué de 100 personnes, âgées de 19 à 65 ans, dont 2 femmes.

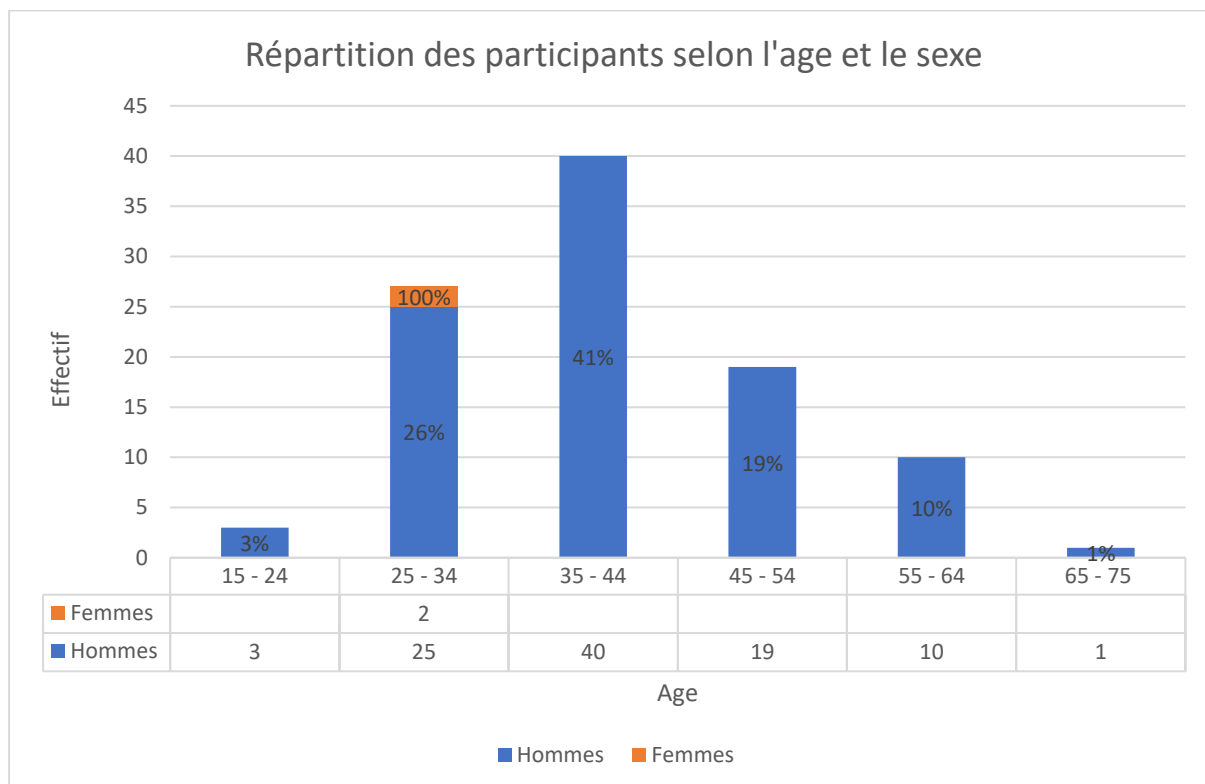


Figure 22 - Répartition des participants selon l'âge et le sexe d'après le questionnaire

On constate tout d'abord une forte disparité des sexes entre les utilisateurs de la PrEP. Dans cette étude, 98% des participants ayant répondu étaient des hommes contre 2% des femmes. Ces résultats sont semblables avec l'étude de l'ANSM réalisée entre janvier 2016 et juillet 2017 où 97,5% des patients étaient des hommes. Dans un rapport de l'AIDES, publié en 2017 (162), chez les HSH, plus de 80% ont eu connaissance de la PrEP avec un facteur communautaire très important. Pour les femmes, l'absence d'information et de connaissances sur ce traitement semble donc être à l'origine de la faible part d'utilisatrices. D'autres freins pourraient intervenir chez les femmes dont l'impact de la PrEP sur leur contraception et ses effets sur la fécondité.

L'âge moyen, tout sexe confondu, est de 40 ans contre 38 ans dans l'étude de l'ANSM. Malgré cela, environ 70% des patients utilisateurs de la PrEP ayant répondu ont moins de 45 ans. La PrEP s'adresse donc plutôt à une population jeune, notamment en raison du nombre de conduites à risque plus élevé.

## b) Répartition selon le type de PrEP

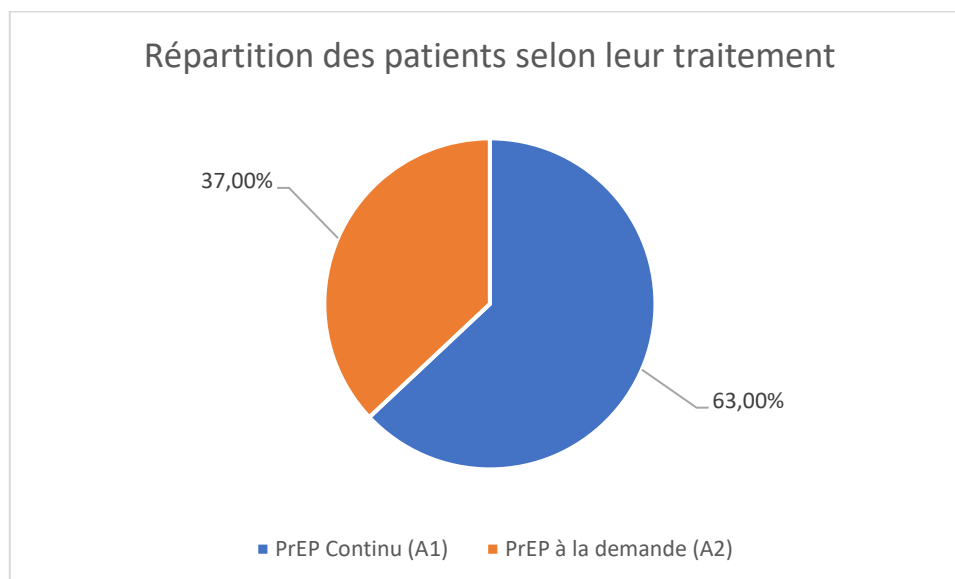


Figure 23 - Répartition des patients selon leur traitement d'après le questionnaire

La PrEP continu est l'utilisation de la PrEP la plus répandue dans les patients ayant répondu à l'enquête puisqu'ils représentent 63%. La forte proportion de patients utilisant la PrEP à la demande est assez surprenante puisqu'elle nécessite de devoir anticiper ses rapports sexuels quelques heures à l'avance ainsi que de bien comprendre les différents protocoles de prises. Mais, elle a l'avantage d'éviter une médication quotidienne et d'arrêter de prendre la PrEP au cours des périodes de moindre activité sexuelle ou de rapports protégés avec un préservatif.

Les deux femmes ayant répondues à ce questionnaire étaient sous PrEP continu mais étant donné leur faible effectif, des conclusions ne peuvent en être faites.

Malgré ces chiffres, ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque le questionnaire ne concerne que 100 patients, ce qui n'est pas représentatif de tous les utilisateurs et puisque certains patients peuvent prendre la PrEP continu mais de façon intermittente selon les périodes à risque.

### c) Observance des patients sous PrEP continu

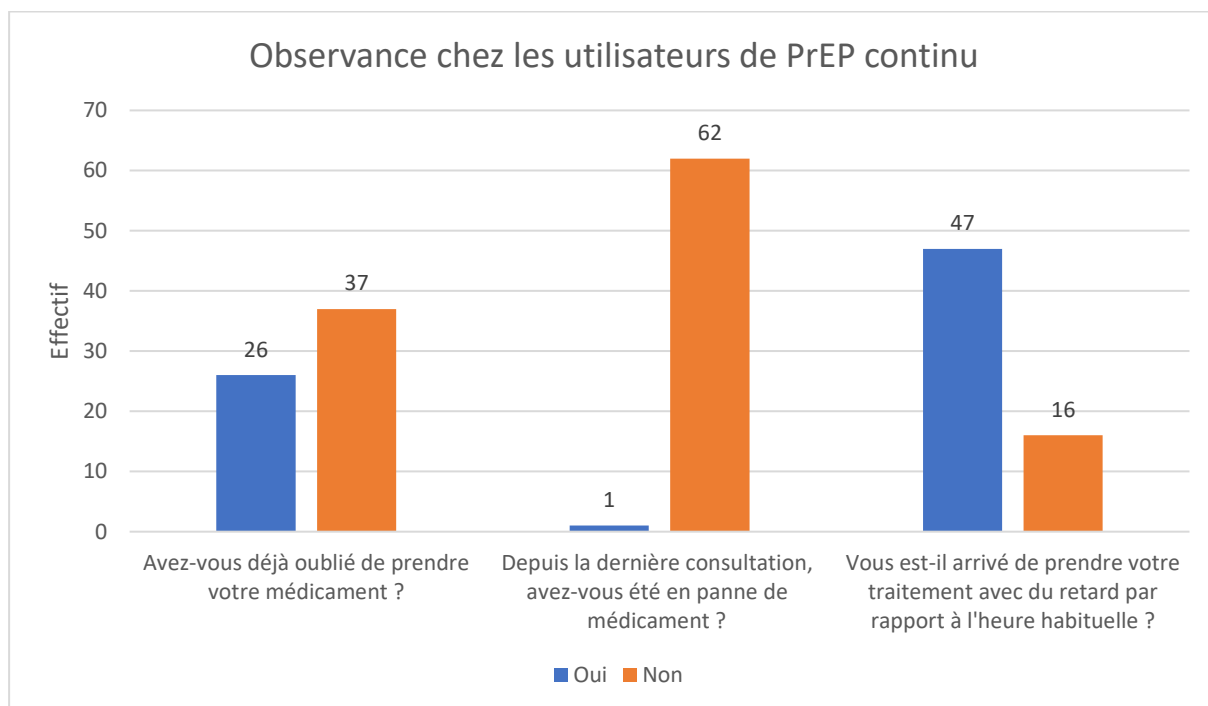


Figure 24 - Observance des patients sous PrEP continu d'après le questionnaire

Comme nous l'avons vu précédemment, une observance est nécessaire pour que la PrEP soit la plus efficace possible. Nous pourrions croire que le fait d'être sous PrEP continu entraîne une bonne observance puisque le comprimé est pris chaque jour, à la même heure mais les résultats sont tout autres.

Au total, 41% des patients déclarent avoir déjà oublié de prendre leur traitement et 75% ont déjà pris leur médicament avec du retard par rapport à l'heure à laquelle ils le prennent habituellement. Ces chiffres montrent bien la nécessité d'accompagner les patients sous PrEP de façon à maximiser l'efficacité de celle-ci. Pour cela plusieurs moyens peuvent être mis en œuvre : fidélité des patients pour leur officine, créer des liens avec le patient, ouvrir le dossier pharmaceutique du patient, mise en place d'entretiens... Les patients tombent rarement en panne de médicament puisque plus de 98% d'entre eux ne l'ont jamais été. Ces résultats s'expliquent par le fait que ces patients ont la nécessité d'un suivi régulier avec des médecins spécialisés leur imposant des rendez-vous fréquents.

L'observance au quotidien est difficile. Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement prophylactique n'agissant pas sur un symptôme ressenti par les patients mais plutôt sur des conduites à risque. L'observance est d'autant plus complexe

que le traitement pourra être à l'origine d'effets indésirables amenant un sentiment de crainte à la prise du traitement au quotidien.

#### d) Observance des patients sous PrEP Discontinu

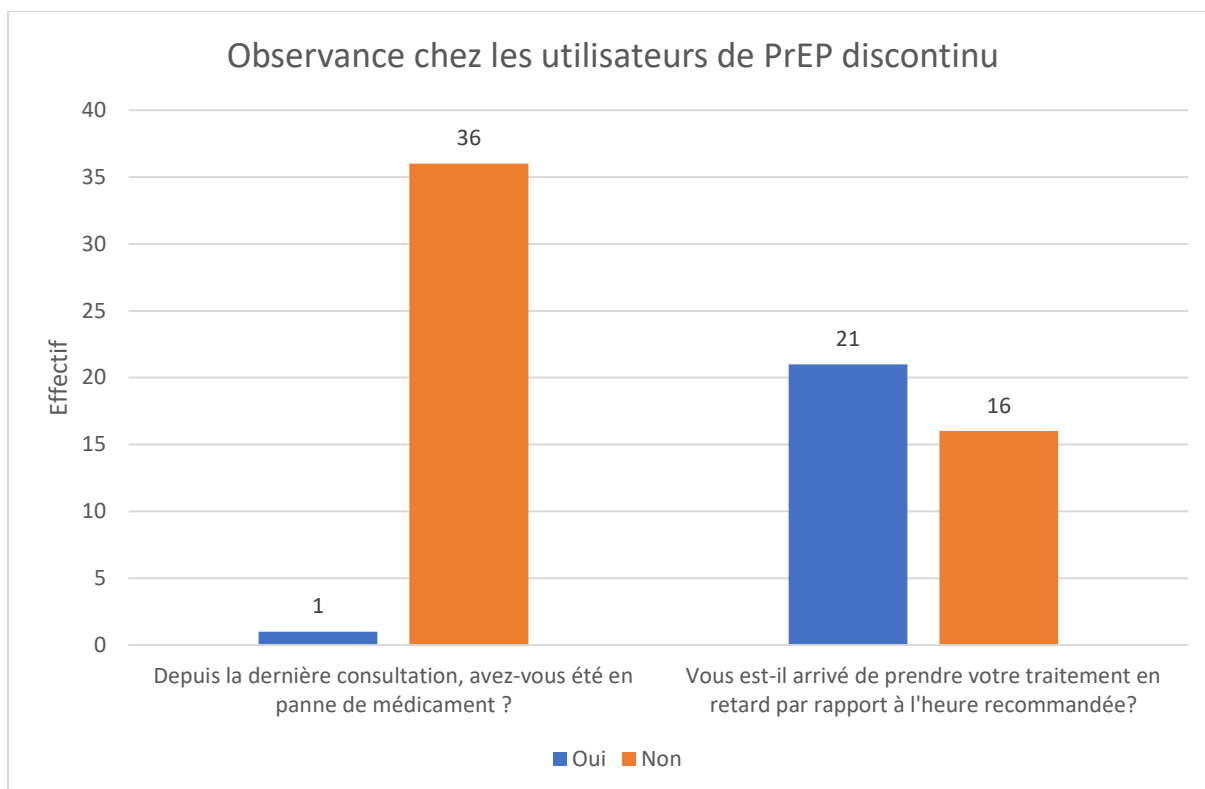


Figure 25 - Observance des patients sous PrEP discontinu d'après le questionnaire

L'observance chez les patients sous PrEP à la demande est plus compliquée à explorer. En effet, ils ne prennent pas nécessairement un comprimé tous les jours et le schéma de prise dépendra de leur activité sexuelle. La notion d'oubli de prise n'était donc pas pertinente à explorer chez ces patients.

Comme dans le groupe des patients sous PrEP continu, plus de 95% des patients du groupe ne sont jamais tombés à court de traitement. Les raisons sont identiques au groupe précédent à savoir la nécessité d'un suivi régulier mais également le fait que la PrEP à la demande soit hors AMM impose la prescription d'une PrEP continu pour prétendre au remboursement. Nous avons vu précédemment que les schémas de prise à la demande sont complexes selon l'activité sexuelle et que les prises doivent être espacées de 24h +/- 2 heures pour être efficace. Cependant, à travers le questionnaire, 56% des patients environ déclarent avoir pris le traitement avec du retard par rapport à l'heure recommandée. Cela signifie que pour ces patients, l'efficacité de la PrEP n'était donc plus

totallement optimale avec un risque de contracter le VIH. La place du pharmacien chez ces patients va être assez difficile à déterminer, elle implique de connaître des détails sur la vie intime des patients ce qui pourra être un frein dans la relation pharmacien – patient. Cependant, il existe des applications pour le rappel des prises que le pharmacien peut mettre en avant, comme AT-PrEP.

#### e) Effets indésirables en début de traitement

Dans le groupe PrEP'Dial, plusieurs personnes se plaignent d'avoir eu des effets secondaires en instauration du traitement. Certains de ses effets indésirables sont mentionnés dans le RCP mais aucune indication sur le délai d'apparition. Il me paraissait donc pertinent de demander les effets indésirables en début de traitement de façon à pouvoir informer les patients en cas de première prescription.

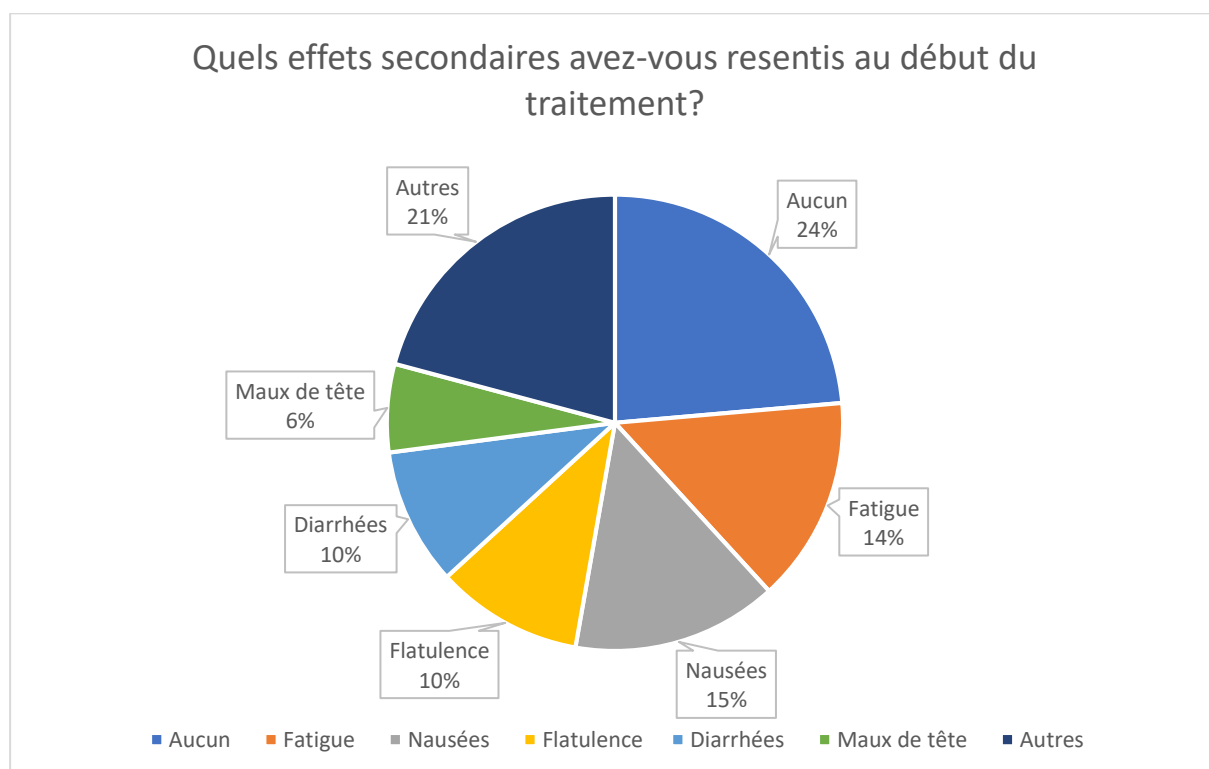


Figure 26 - Répartition des effets indésirables ressentis par les patients d'après le questionnaire

Nous constatons que seulement 24% des patients n'ont ressenti aucun effet secondaire en début du traitement. Le Truvada® ou ses génériques peuvent donc entraîner de nombreux symptômes nécessitant une information à donner au patient sans pour autant les apeurer.

Comme le montre la figure 24, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés en début de traitement par les patients du questionnaire sont :

- fatigue ;
- nausées ;
- flatulence ;
- diarrhées ;
- maux de tête.

Une personne sur trois aura donc des problèmes au niveau de la sphère digestive qu'il sera nécessaire de mentionner : nausées, flatulences ou diarrhées entre autres. D'autres effets secondaires ont été recensés par les patients mais la fréquence d'apparition est beaucoup moindre (inférieure à 5%) :

- étourdissements : 4,2% ;
- cauchemars : 2,8% ;
- maux de ventre : 2,8% ;
- vomissements : 2,8% ;
- perte de poids : 2,1% ;
- prise de poids : 2,1% ;
- insomnies : 1,4% ;
- perte d'appétit : 0,70% ;
- rêves : 0,70% ;
- soif : 0,70% ;
- troubles digestifs : 0,70%.

Selon les symptômes rencontrés, la prise de médicament symptomatique pourra avoir une interaction avec la PrEP et donc entraîner une baisse d'efficacité de celle-ci. Les patients devront donc être vigilants vis-à-vis de l'automédication. De plus, ces effets indésirables impactent la vie du patient ayant des effets néfastes sur l'observance même si ces effets ne seront que transitoires.

## f) Notion importante pour les patients lors de la dispensation

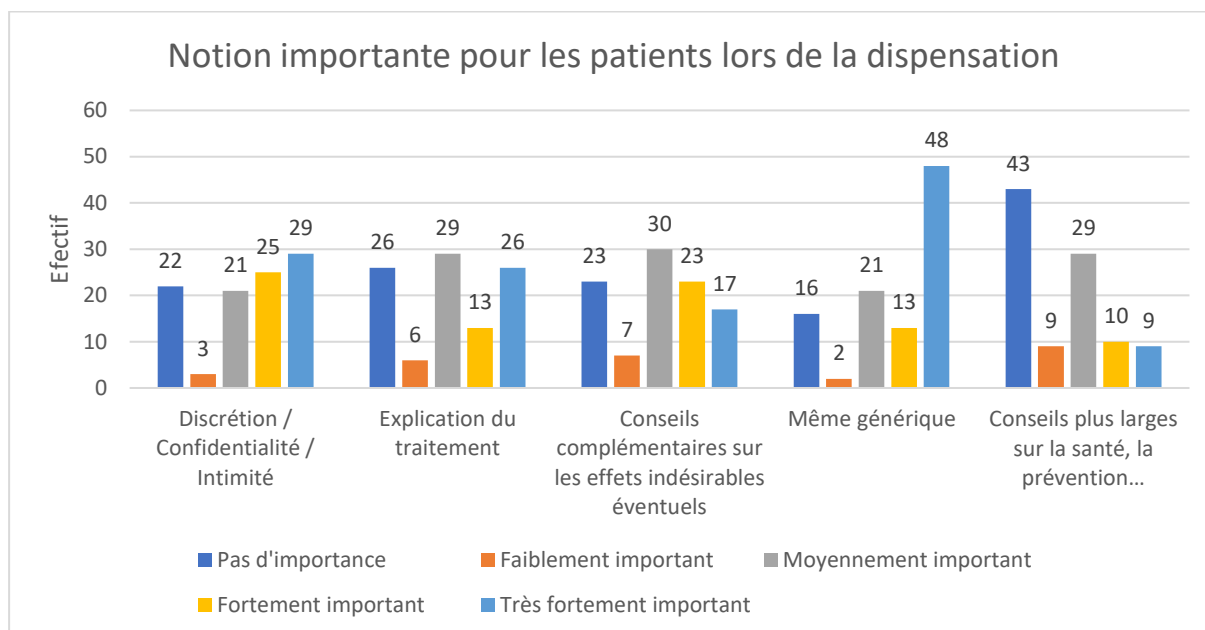


Figure 27 - Notions importantes pour les patients du questionnaire lors de la dispensation

À travers cette question, plusieurs aspects de la dispensation médicamenteuse sont analysés : de la présentation de l'ordonnance jusqu'au conseil pharmaceutique.

Concernant la discrétion et la confidentialité lors de la dispensation de leur traitement, pour plus d'un patient sur deux il s'agit d'une notion importante. Il s'agit d'un élément à prendre en compte lors de la dispensation. Même si nous sommes ici dans le cadre de la prévention, nous délivrons un médicament antiviral pouvant être utilisé dans le traitement d'une personne infectée par le VIH. Les patients peuvent donc craindre la stigmatisation ou la discrimination. L'article R. 4235-5 du code de déontologie des pharmaciens précise d'ailleurs que l'équipe officinale est soumise au respect du secret professionnel.

Au sujet du conseil pharmaceutique, les patients considèrent qu'il est plus important d'obtenir des informations sur les effets indésirables médicamenteux que des explications sur le traitement en lui-même. Pour un quart des patients, l'explication du traitement n'a pas d'importance. Pour environ 29% des patients, l'explication du traitement et des effets indésirables est moyennement importante. Plusieurs raisons peuvent expliquer la faible importance quant au conseil pharmaceutique. Tout d'abord, plusieurs actions de santé publique ont lieu pour



permettre d'orienter les patients vers la PrEP. Cela passe par des affiches publicitaires dans la rue, des spots radio-télévisés, des soirées d'informations, la publication de résultats d'études portant sur la PrEP, les réseaux sociaux etc... De plus, le milieu associatif et les communautés LGBTQI+ (Lesbiennes, gays, bisexuels, transgenres, queer, intersexes et toutes les autres personnes qui ne se reconnaissent dans aucune des lettres de l'acronyme) contribuent également à diffuser ces messages pour mieux faire connaître la PrEP. Les patients ont donc tout un panel de possibilité pour prendre connaissance de la PrEP et s'informer sur son mode de fonctionnement. Ensuite, l'accès à la PrEP nécessite plusieurs rendez-vous médicaux avec des médecins spécialisés. Comme nous l'avons vu précédemment, la première consultation implique des informations sur la PrEP et la prescription d'examens particuliers. Les patients, à travers toutes ses sources d'information, sont donc très bien informés sur le sujet.

Truvada® est génériquable. Il existe au total 7 génériques dont certains ont du lactose comme excipient à effet notoire.

<b>Laboratoire</b>	<b>Sel de ténofovir</b>	<b>Conditionnement</b>	<b>Excipient notoire</b>	<b>Conservation</b>
Gilead	Fumarate	Flacon de 30 cp	Lactose	Date de la boîte
Sandoz	Non connu	Flacon de 30 cp	Lactose	30 jours après ouverture
		Plaquette de 30 cp	Lactose	Date de la boîte
Biogaran	Succinate	Flacon de 30 cp	Lactose	30 jours après ouverture
EG Labo	Succinate	Flacon de 30 cp	Lactose	30 jours après ouverture
KRKA, d.d., Novo Mesto	Succinate	Flacon de 30 cp	Lactose	30 jours après ouverture
Mylan	Maléate	Plaquette de 30 cp	Lactose	Date de la boîte
Téva	Phosphate	Plaquette de 30 cp	Sans sodium	Date de la boîte
Zentiva	Phosphate	Flacon de 30 cp	Sans sodium	Date de la boîte

Figure 28 - Tableau de Truvada® et de ses génériques disponibles (89)

On constate que pour 48% des patients, obtenir le même générique est très important. Plusieurs raisons peuvent être évoquées : la présence du lactose comme excipient à effet notoire impose la possibilité de seulement deux génériques et la

durée de conservation est importante chez les patients sous PrEP à la demande où une boîte peut rester facilement plus d'un mois ouverte. Il convient donc aux pharmaciens de se renseigner sur les durées de conservation des génériques et sur les intolérances éventuelles du patient de façon à lui proposer le générique qui lui conviendra le mieux.

Concernant les conseils plus larges sur la santé ou la prévention, 43% des patients n'y attachent pas d'importance. Cet aspect peut être mis en lien avec le conseil pharmaceutique vu précédemment, la PrEP s'adresse à un public averti et informé, bien que la couverture ne soit pas encore totale sur tout le territoire et que son accès nécessite d'être développé au vue des résultats escomptés.

#### g) Mise à disposition du traitement

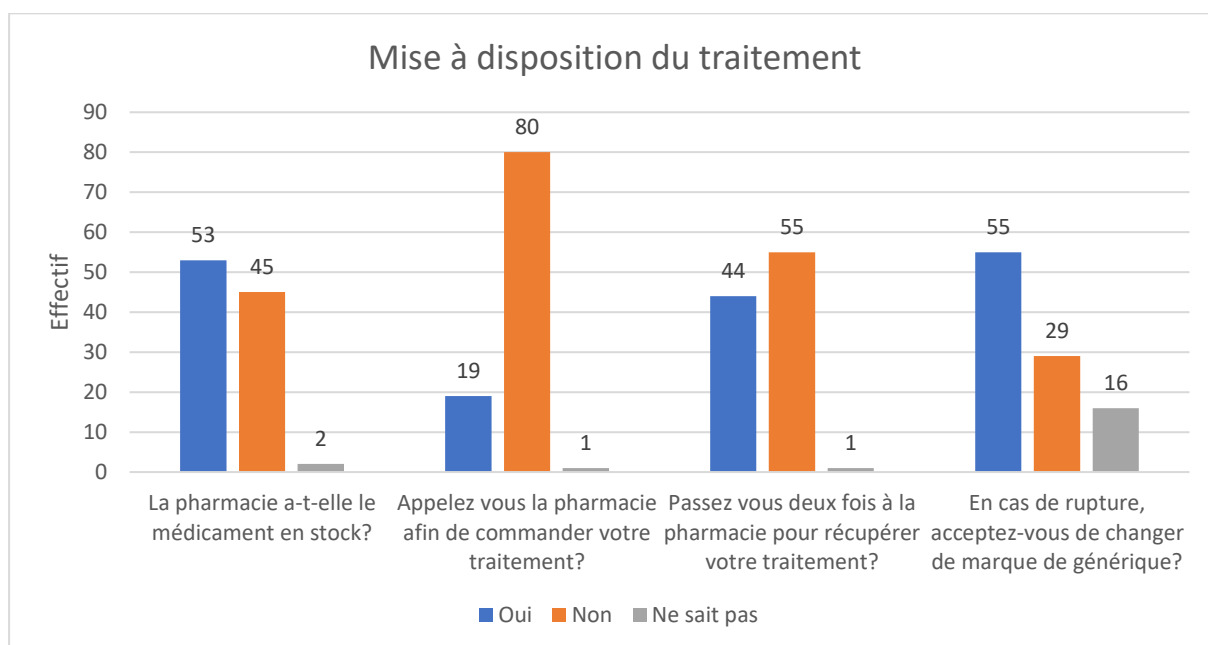


Figure 29 - Gestion du traitement de la PrEP en officine chez les patients du questionnaire

On constate qu'une pharmacie sur deux ne dispose pas du médicament en stock. Le prix peut en être la raison. Malgré l'existence du générique, ce médicament reste cher avec un prix d'achat tournant autour des 100€. De nombreuses pharmacies ne peuvent donc pas se le permettre, surtout si elles possèdent peu de rotation.

Chez les patients pour lesquels la pharmacie n'a pas le médicament en stock, seulement 31% appellent la pharmacie afin de commander leur traitement parmi lesquels 80% d'entre eux passent deux fois à la pharmacie pour récupérer le

traitement. Il serait donc intéressant pour ces pharmacies de revoir leur méthode de commande pour ce type de traitement. Ils pourraient proposer à leurs patients de les appeler ou d'utiliser tout autre canal de communication dès la sortie de chez leur médecin afin d'avoir leur traitement au plus vite de façon à améliorer leur prise en charge et à les fidéliser. 20% d'entre eux ne passent pas deux fois à la pharmacie ; un système de livraison est peut-être donc mis en place afin d'éviter au patient de se déplacer une seconde fois. C'est un service rendu au patient appréciable.

Chez les patients pour lesquels la pharmacie a le médicament en stock, 9% appellent afin de commander le traitement avant de venir à la pharmacie. Malgré le fait que le médicament soit en stock dans les pharmacies, 15% d'entre eux passent deux fois à la pharmacie. Plusieurs raisons peuvent être évoquées : l'erreur de dispensation ou la rupture d'approvisionnement. L'ordre national des pharmaciens a d'ailleurs appelé à la vigilance lors de la substitution du Truvada® en février 2018 (163) puisque des cas d'erreurs de dispensation lui ont été rapporté.

Concernant le changement de marque de générique en cas de rupture, 55% y sont favorables. 29% refusent de changer de marque. Les raisons peuvent être multiples : présence d'excipients à effet notoire, mauvaise expérience avec un autre générique, volonté de ne pas changer les habitudes, durée de conservation différentes... Il faut savoir que de nombreux patients changent de marque de générique en raison d'effets indésirables que nous avons vu précédemment. Le fait de changer de marque peut diminuer les effets indésirables gênants mais aussi en générer d'autres. 16% des patients ne savent pas ce qu'ils feraient en cas de rupture de leur médicament habituel pouvant entraîner des situations à risque.

## h) Adaptation aux patients et connaissance du dispensateur

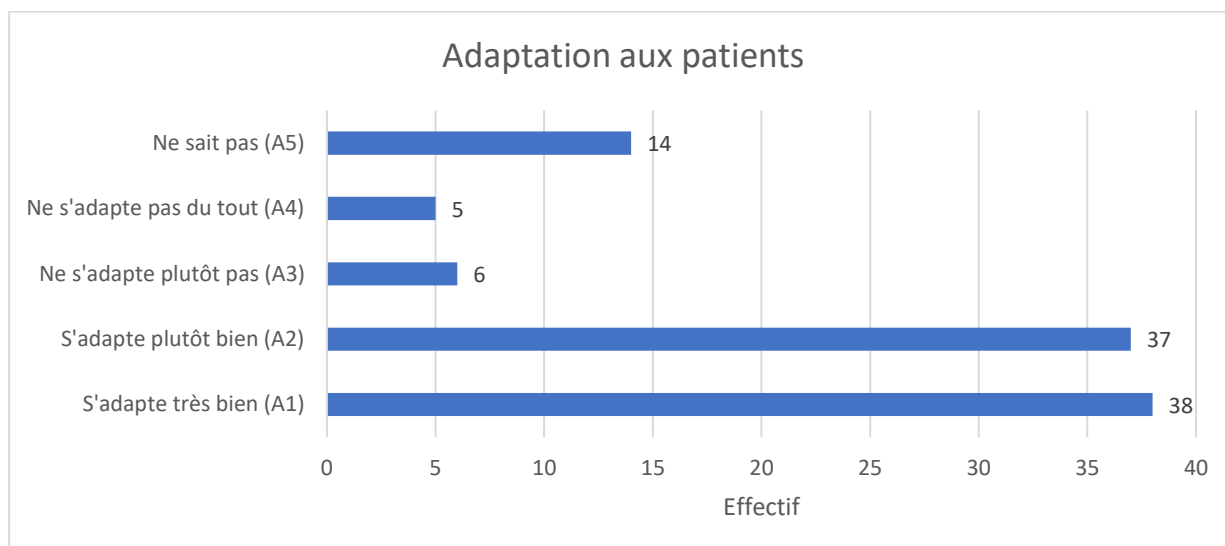


Figure 30 - Adaptation des officines aux patients d'après le questionnaire

La PrEP s'adresse aux personnes séronégatives à haut risque d'attraper le VIH. Ce sont des personnes pouvant souffrir entre autres de stigmatisation ou d'homophobie. Cependant, les résultats montrent que pour 75% des patients, l'équipe officinale s'adapte plutôt bien voire très bien à leur situation personnelle et à leur préoccupation. Pour seulement 5% des patients la personne qui les sert ne s'adapte pas du tout. Parmi les participants à l'enquête, 14% n'ont pas donné leur avis concernant cette question. Les pharmacies semblent donc s'adapter aux patients de façon à ce qu'ils se sentent compris et non jugés. Il est donc nécessaire de bénéficier de certaines compétences : de l'empathie, de l'écoute et des connaissances dans le sujet abordé pour que le patient se sente accompagné.

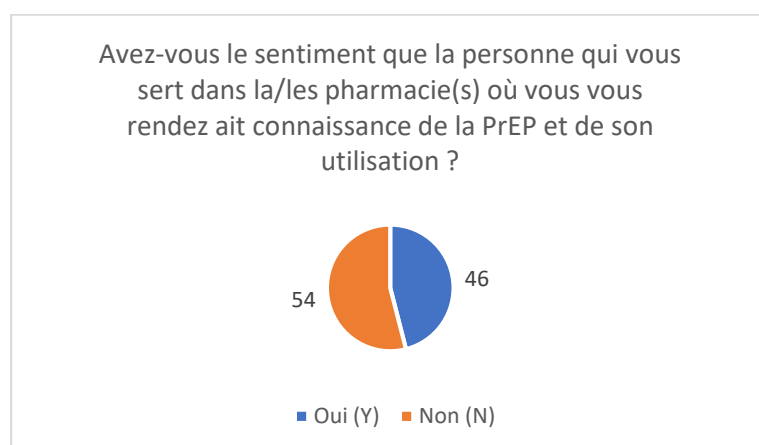


Figure 31 - Connaissance de la PrEP par les officines d'après les patients du questionnaire

Cependant, lorsque nous demandons aux patients s'ils ont le sentiment que la personne qui les sert a connaissance de la PrEP, 54% estiment que non. Cette question, bien que subjective, montre bien le manque de connaissance de l'équipe officinale en général. A travers cette question, l'équipe officinale englobe les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants. En effet, il est parfois difficile pour un patient de faire la distinction entre toutes ces personnes au sein d'une même officine. Le maintien de ses connaissances est donc nécessaire à la prise en charge du patient sous PrEP.

#### i) Commentaires libres des participants

Les patients ont eu la possibilité en fin de questionnaire d'écrire un commentaire de leur choix pouvant être utile dans mon enquête. Au total, 49 personnes ont écrit un commentaire soit environ 49% des répondants. Tous ces commentaires sont retrouvés en annexe 2. Ils apportent et complètent des réponses aux questions précédentes et donnent des avis de certains patients sur leur expérience personnelle en officine. Ces réponses seront intégrées à la synthèse de l'enquête dans la partie suivante.

### **G. Synthèse sur l'enquête réalisée**

Afin d'effectuer la synthèse de l'enquête et de replacer le pharmacien d'officine dans son contexte, il sera abordé les étapes du déroulement de la dispensation officinale, selon les bonnes pratiques de dispensation (164).

Lorsque le patient se présente à l'officine, l'équipe officinale va tout d'abord accueillir le patient et se rendre disponible pour lui. Ces premiers instants sont déterminants pour la suite de sa prise en charge thérapeutique. Comme la figure 28 le montre, la majorité des équipes officinales vont s'adapter aux préoccupations et à la situation personnelle des patients. Malgré cela, des efforts restent à fournir pour que le pharmacien reste un interlocuteur facile d'accès, en qui les patients auront confiance. La PrEP s'adresse à des hommes et des femmes ainsi qu'à des personnes transgenres. A travers les commentaires libres, quelques patients se sont plaints de moqueries, de ricanements dans le back-office pouvant s'apparenter à de la discrimination. L'équipe officinale est soumise à un code de déontologie qui prévoit notamment le respect de la vie et de la personne humaine ainsi que le respect du secret professionnel. Ces patients sous PrEP doivent donc bénéficier de

la même prise en charge que tout autre patient ou tout autre client se présentant à l'officine.

Avant de dispenser le médicament au patient, l'équipe officinale doit tout d'abord lire l'ordonnance attentivement. En effet, beaucoup d'erreurs de dispensations ont été recensées à tel point que l'Ordre National des Pharmaciens a publié un appel à la vigilance auprès des officines en février 2018 (163). Truvada® est un médicament génériquable comprenant une association fixe de principes actifs : 200 mg d'emtricitabine et 245 mg de ténofovir disoproxil. Il existe cependant de nombreux princeps et génériques contenant l'une ou l'autre de ces molécules voire l'association de ces deux molécules couplées à une troisième. Les pharmacies doivent donc redoubler de vigilance lors de la dispensation de la PrEP, d'autant plus que les conséquences peuvent être graves pour le patient. La délivrance des ordonnances s'effectue sous le contrôle du pharmacien. Plusieurs initiatives peuvent être mise en place dont le double contrôle à priori ou à postériori et la réalisation de fiches d'erreur de délivrance avec mise en place d'action correctrices.

Concernant la PrEP en elle-même, les réponses aux questions ainsi que les commentaires laissés par les patients sont unanimes : les pharmacies ont un manque de connaissance dans ce domaine. Il existe des disparités selon les régions et selon la proximité avec un centre hospitalier ou un CeGIDD. La région parisienne possède une forte proportion d'utilisateurs de la PrEP donc ces pharmacies seront plus à même de voir ces prescriptions et par conséquent d'être au courant de l'existence de la PrEP. Le défaut de connaissance amène parfois l'équipe officinale à considérer ces patients séropositifs à tort ce qui peut être stigmatisant pour eux. En effet, plusieurs patients ont rapporté dans les commentaires que les pharmacies leur demandaient pourquoi ils n'étaient pas pris en charge à 100% au titre de l'ALD n°7 : infection par le VIH et de faire la demande de renouvellement pour que l'ALD apparaisse sur la carte vitale. Pour ce qui est du médicament en lui-même et de ces génériques, nous avons vu précédemment que la durée de conservation après ouverture diffère selon les laboratoires et elle est importante dans le cadre d'une prise à la demande où une boîte peut rester plus d'un mois ouverte. Les pharmacies n'étant pas au courant de ces différents types de protocoles utilisés dans la PrEP, la volonté d'obtenir un générique spécifique par le patient n'est parfois pas comprise par l'équipe officinale. Le manque de

connaissance ne concerne pas uniquement la PrEP mais également le traitement post-exposition. Pourtant, les bonnes pratiques prévoient que le pharmacien doit actualiser ses connaissances et satisfaire l'obligation au développement professionnel continu. Différents outils peuvent être utilisés pour parfaire ses connaissances : presse professionnelle, site d'information spécialisé, abonnement à des newsletters... Il conviendra d'en informer l'équipe officinale pour partager ses connaissances.

À propos de la mise à disposition du traitement, la moitié des pharmacies n'ont pas le médicament en stock ce qui entraîne la nécessité de passer deux fois à la pharmacie pour récupérer son traitement. La pharmacie peut mettre en place différents dispositifs s'il s'agit d'un patient habituel comme lui demander d'appeler pour commander son traitement habituel, d'envoyer un message ou un mail ou encore d'envoyer son ordonnance par différents moyens sécurisés. C'est une plus-value et un service appréciable pour le patient. Il est nécessaire d'avoir le médicament à temps pour le patient en raison de l'observance, très importante dans la PrEP ; et en cas de rapport à risque le soir même sans que la pharmacie ne soit ouverte le lendemain. La pharmacie doit pouvoir être en mesure de proposer un générique au patient en cas de rupture et de lui expliquer le bénéfice à changer de marque plutôt que d'arrêter son traitement malgré la survenue possible d'effets indésirables.

Au sujet du conseil officinal, ces patients ne sont pas demandeurs. Le conseil s'apparentera à un besoin individuel plutôt qu'à un phénomène de groupe. Les patients sous PrEP disposent déjà de beaucoup d'informations par l'intermédiaire des médecins spécialisés lors de l'initiation de leur traitement, des réseaux sociaux, des applications comme AT-PrEP... Pour eux, il n'est donc pas important d'apporter d'autres informations. Même si le patient n'est pas demandeur de conseils, la pharmacie doit se tenir disponible pour toute question.





## CONCLUSION

La prophylaxie pré-exposition est une stratégie récente de prévention du VIH. Afin d'atteindre les objectifs de santé, le pharmacien a un rôle important à jouer d'autant plus avec les « nouvelles missions » à venir où le pharmacien aura un rôle en matière de prévention, de dépistage et de participation à la coordination des soins.

La PrEP est encore trop méconnue auprès des différents professionnels de santé dont les pharmaciens. Par conséquent, son accès est encore insuffisant au vu des résultats prometteurs et des bénéfices de celle-ci. D'autant plus que dans le rapport de l'ANSM de novembre 2018 étudiant le nombre d'initiateurs entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 30 juin 2018 (165), on constate une moyenne de 347 nouveaux initiateurs par mois sur l'ensemble de cette période. Malgré le fait que près de la moitié des nouveaux initiés étaient affiliés à une caisse d'assurance maladie d'Ile-de-France, le nombre de nouvel utilisateur ne cesse d'augmenter en France avec pour conséquence de rencontrer régulièrement de nouveaux utilisateurs de la PrEP dans notre exercice. La principale raison est l'ignorance sur l'existence de ce moyen de prévention et le manque de connaissance sur le sujet.

L'observance occupe une place très importante dans la PrEP puisque l'oubli entraîne un risque d'acquisition du syndrome de l'immunodéficience acquise. Il s'agit d'une mission clé du pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité.

En cas de dispensation de Truvada<sup>®</sup> ou de ses génériques, le pharmacien aura pour rôle de s'assurer de la confidentialité de la dispensation, d'expliquer le traitement au patient, surtout en cas de première délivrance, de s'assurer de la compréhension de celui-ci et de l'accompagner. Le pharmacien devra savoir orienter le patient en cas de rapport sexuel à risque sans PrEP ou sans préservatif, déclarer tout effet indésirable particulier et le mettre en garde sur l'automédication. Il pourra également mettre en avant des moyens de prévention complémentaires comme les préservatifs puisque la PrEP ne protège pas contre les autres IST, les gels lubrifiants et les autotests du VIH. La prévention passe également par la possibilité de fournir à des patients ou clients des Stéribox de façon à limiter la transmission de maladies.

Toutes ces actions ne peuvent être possible qu'en gardant à jour ses connaissances. Cette notion est d'autant plus importante que dans les années à venir, les missions du pharmacien vont être amenées à se diversifier et nécessiteront de nouvelles connaissances. La prophylaxie pré-exposition au VIH va également évoluer au fil des années puisqu'un essai sur la PrEP sous forme d'implant efficace un an est en cours (166) et puisque les Etats-Unis ont autorisé l'utilisation du Descovy® en tant que deuxième option pour la PrEP. (167)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. févr 1998;391(6667):594-7.
2. The Whitewashed History of HIV: A Black Teen Died of AIDS in 1969 [Internet]. 2018 [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hivplusmag.com/stigma/2018/6/14/whitewashed-history-hiv-black-teen-died-aids-1969>
3. Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles [Internet]. [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june\\_5.htm](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm)
4. Altman LK. New Homosexual Disorder Worries Health Officials. *The New York Times* [Internet]. 11 mai 1982 [cité 19 janv 2019]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/1982/05/11/science/new-homosexual-disorder-worries-health-officials.html>
5. Current Trends Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) -- United States [Internet]. [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001163.htm>
6. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 20 mai 1983;220(4599):868-71.
7. Juste Nobel. 7 oct 2008 [cité 19 janv 2019]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/idees/article/2008/10/07/juste-nobel\\_1103965\\_3232.html](https://www.lemonde.fr/idees/article/2008/10/07/juste-nobel_1103965_3232.html)
8. Peeters M, Honoré C, Huet T, Bedjabaga L, Ossari S, Bussi P, et al. Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS*. oct 1989;3(10):625-30.
9. Hirsch VM, Olmsted RA, Murphey-Corb M, Purcell RH, Johnson PR. An African primate lentivirus (SIV sm closely related to HIV-2. *Nature*. juin 1989;339(6223):389.
10. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 1 sept 2011;1(1):a006841-a006841.
11. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
12. Taha YA. 55 - Retroviruses: Acquired immune deficiency syndrome; HTLV-1. In: Greenwood D, Barer M, Slack R, Irving W, éditeurs. *Medical Microbiology (Eighteenth Edition)* [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012 [cité 2 sept 2019]. p. 566-78. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040894000706>

13. Plantier J-C, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med.* août 2009;15(8):871-2.
14. Descamps et Bernard - Infections VIH Outils Virologiques.pdf.
15. Steckbeck JD, Kuhlmann A-S, Montelaro RC. C-terminal tail of human immunodeficiency virus gp41: functionally rich and structurally enigmatic. *J Gen Virol.* janv 2013;94(Pt 1):1-19.
16. Freed EO. HIV-1 Gag Proteins: Diverse Functions in the Virus Life Cycle. *Virology.* 10 nov 1998;251(1):1-15.
17. Turner BG, Summers MF. Structural Biology of HIV. Article No jmbi19982354 available online at <http://www.idealibrary.com>. 1999;32.
18. Frankel AD, Young JAT. HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA. *Annual Review of Biochemistry.* 1998;67(1):1-25.
19. Li G, Piampongsant S, Faria NR, Voet A, Pineda-Peña A-C, Khouri R, et al. An integrated map of HIV genome-wide variation from a population perspective. *Retrovirology.* 15 févr 2015;12:18.
20. Murphy RE, Samal AB, Vlach J, Saad JS. Solution Structure and Membrane Interaction of the Cytoplasmic Tail of HIV-1 gp41 Protein. *Structure.* 7 nov 2017;25(11):1708-1718.e5.
21. Chukkapalli V, Ono A. Molecular Determinants that Regulate Plasma Membrane Association of HIV-1 Gag. *Journal of Molecular Biology.* 22 juill 2011;410(4):512-24.
22. Tedbury PR, Mercredi PY, Gaines CR, Summers MF, Freed EO. Elucidating the Mechanism by which Compensatory Mutations Rescue an HIV-1 Matrix Mutant Defective for Gag Membrane Targeting and Envelope Glycoprotein Incorporation. *Journal of Molecular Biology.* 27 mars 2015;427(6, Part B):1413-27.
23. Gaines CR, Tkacik E, Rivera-Oven A, Somani P, Achimovich A, Alabi T, et al. HIV-1 Matrix Protein Interactions with tRNA: Implications for Membrane Targeting. *Journal of Molecular Biology.* 6 juill 2018;430(14):2113-27.
24. Campbell EM, Hope TJ. HIV-1 Capsid: The Multifaceted Key Player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol.* août 2015;13(8):471-83.
25. Yamashita M, Engelman AN. Capsid-Dependent Host Factors in HIV-1 Infection. *Trends in Microbiology.* 1 sept 2017;25(9):741-55.
26. Sleiman D, Goldschmidt V, Barraud P, Marquet R, Paillart J-C, Tisné C. Initiation of HIV-1 reverse transcription and functional role of nucleocapsid-mediated tRNA/viral genome interactions. *Virus Research.* 1 nov 2012;169(2):324-39.

27. Darlix J, Yu C, Berthoux L, Ottmann M, Jullian N, Roques B. La nucléocapside du VIH: un paradigme pour la recherche et ses applications médicales. *médecine/sciences*. 1995;11(3):420.
28. Olety B, Ono A. Roles played by acidic lipids in HIV-1 Gag membrane binding. *Virus Research*. 26 nov 2014;193:108-15.
29. Solbak SMØ, Reksten TR, Hahn F, Wray V, Henklein P, Henklein P, et al. HIV-1 p6 — a structured to flexible multifunctional membrane-interacting protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1 févr 2013;1828(2):816-23.
30. Corbin A, Grigorov B, Roingeard P, Darlix J-L, Muriaux D. Une nouvelle vision de l'assemblage du VIH-1. *médecine/sciences*. janv 2008;24(1):49-55.
31. Sundquist WI, Kräusslich H-G. HIV-1 Assembly, Budding, and Maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. juill 2012 [cité 27 mars 2019];2(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3385941/>
32. Palese LL. Conformations of the HIV-1 protease: A crystal structure data set analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 1 nov 2017;1865(11, Part A):1416-22.
33. Iliina TV, Slack RL, Elder JH, Sarafianos SG, Parniak MA, Ishima R. Effect of tRNA on the Maturation of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Journal of Molecular Biology*. 22 juin 2018;430(13):1891-900.
34. London RE. HIV-1 Reverse Transcriptase: A Metamorphic Protein with Three Stable States. *Structure*. 5 mars 2019;27(3):420-6.
35. Coey AT, Larsen KP, Choi J, Barrero DJ, Puglisi JD, Puglisi EV. Dynamic Interplay of RNA and Protein in the Human Immunodeficiency Virus-1 Reverse Transcription Initiation Complex. *Journal of Molecular Biology*. 7 déc 2018;430(24):5137-50.
36. Musyoka T, Tastan Bishop Ö, Lobb K, Moses V. The determination of CHARMM force field parameters for the Mg<sup>2+</sup> containing HIV-1 integrase. *Chemical Physics Letters*. 1 nov 2018;711:1-7.
37. Hutapea HML, Maladan Y, Widodo. Relationship between HIV integrase polymorphisms and integrase inhibitor susceptibility: An in silico analysis. *Heliyon*. 1 déc 2018;4(12):e00956.
38. IMGT Education [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: [http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/MHC/\\_FR/Presentation/MHC\\_VI\\_H.html](http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/MHC/_FR/Presentation/MHC_VI_H.html)
39. Falkenhagen A, Joshi S. HIV Entry and Its Inhibition by Bifunctional Antiviral Proteins. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 7 déc 2018;13:347-64.
40. Giese S, Pelchen-Matthews A, Marsh M. HIV – The Cell Biology of Virus Infection and Replication. In: *Encyclopedia of Cell Biology* [Internet]. Elsevier;

- 2016 [cité 9 avr 2019]. p. 828-38. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123944474200473>
41. Giese S, Pelchen-Matthews A, Marsh M. HIV – The Cell Biology of Virus Infection and Replication. In: Bradshaw RA, Stahl PD, éditeurs. Encyclopedia of Cell Biology [Internet]. Waltham: Academic Press; 2016 [cité 9 avr 2019]. p. 828-38. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123944474200473>
  42. Li G, De Clercq E. HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research. *Microbiol Mol Biol Rev.* 29 juin 2016;80(3):679-731.
  43. Bhargava A, Lahaye X, Manel N. Let me in: Control of HIV nuclear entry at the nuclear envelope. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 1 avr 2018;40:59-67.
  44. Kharytonchyk S, Brown JD, Stilger K, Yasin S, Iyer AS, Collins J, et al. Influence of gag and RRE Sequences on HIV-1 RNA Packaging Signal Structure and Function. *Journal of Molecular Biology.* 6 juill 2018;430(14):2066-79.
  45. Peterlin BM, Trono D. Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nature Reviews Immunology.* févr 2003;3(2):97-107.
  46. Eilebrecht S, Benecke B-J, Benecke AG. Latent HIV-1 TAR Regulates 7SK-responsive P-TEFb Target Genes and Targets Cellular Immune Responses in the Absence of Tat. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics.* 1 oct 2017;15(5):313-23.
  47. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
  48. UNAIDS - KEY POPULATIONS ATLAS [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.aidsinfoonline.org/kpatlas/#/home>
  49. BSP\_Nat\_Surveillance\_VIH2017\_280319.pdf.
  50. Cohen MS. Preventing Sexual Transmission of HIV. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2007;45(Supplement\_4):S287-92.
  51. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS.* 19 juin 2014;28(10):1509-19.
  52. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
  53. Yuan T, Fitzpatrick T, Ko N-Y, Cai Y, Chen Y, Zhao J, et al. Circumcision to prevent HIV and other sexually transmitted infections in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *The Lancet Global Health.* 1 avr 2019;7(4):e436-47.

54. Sécurité transfusionnelle [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ints.fr/SangTransfSecurite.aspx#m4>
55. Segondy M. Infections virales chez les patients transplantés. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juin 2008;2008(403):31-40.
56. de Laroche M, Pelissier G, Noël S, Rouveix E. [Occupational and non occupational exposure to viral risk]. *Rev Med Interne*. avr 2019;40(4):238-45.
57. Milligan C, Slyker JA, Overbaugh J. Chapter Two - The Role of Immune Responses in HIV Mother-to-Child Transmission. In: Kielian M, Mettenleiter TC, Roossinck MJ, éditeurs. *Advances in Virus Research* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 24 avr 2019]. p. 19-40. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352717300234>
58. Melhuish A, Lewthwaite P. Natural history of HIV and AIDS. *Medicine*. 1 juin 2018;46(6):356-61.
59. Rogowska-Szadkowska D, Chlabicz S. Primary HIV infection. *HIV & AIDS Review*. 1 janv 2008;7(2):10-4.
60. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. *Lancet*. 15 déc 1984;2(8416):1376-7.
61. Hernandez-Vargas EA, Middleton RH. Modeling the three stages in HIV infection. *Journal of Theoretical Biology*. 7 mars 2013;320:33-40.
62. Paroli M, Propato A, Accapezzato D, Francavilla V, Schiaffella E, Barnaba V. The immunology of HIV-infected long-term non-progressors—a current view. *Immunology Letters*. 1 nov 2001;79(1):127-9.
63. [opportu\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/publications/irc-pub05/opportu_fr.pdf) [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: [http://data.unaids.org/publications/irc-pub05/opportu\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/publications/irc-pub05/opportu_fr.pdf)
64. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 19 mai 2011;364(20):1943-54.
65. [9-immunologie.pdf](https://pbil.univ-lyon1.fr/members/mbailly/Intro_Bio/9-immunologie.pdf) [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: [https://pbil.univ-lyon1.fr/members/mbailly/Intro\\_Bio/9-immunologie.pdf](https://pbil.univ-lyon1.fr/members/mbailly/Intro_Bio/9-immunologie.pdf)
66. Nabatanzi R, Cose S, Joloba M, Jones SR, Nakanjako D. Effects of HIV infection and ART on phenotype and function of circulating monocytes, natural killer, and innate lymphoid cells. *AIDS Res Ther* [Internet]. 15 mars 2018 [cité 23 juin 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853105/>
67. « Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique » de Abul K. Abbas et Andrew H. Lichtman.
68. Gonzalez SM, Aguilar-Jimenez W, Su R-C, Rugeles MT. Mucosa: Key Interactions Determining Sexual Transmission of the HIV Infection. *Front Immunol*. 2019;10:144.

69. Rhodes JW, Tong O, Harman AN, Turville SG. Human Dendritic Cell Subsets, Ontogeny, and Impact on HIV Infection. *Front Immunol* [Internet]. 16 mai 2019 [cité 22 juin 2019];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532592/>
70. Donahue DA, Schwartz O. Actin' on HIV: How Dendritic Cells Spread Infection. *Cell Host & Microbe*. 9 mars 2016;19(3):267-9.
71. Pastor L, Urrea V, Carrillo J, Parker E, Fuente-Soro L, Jairoce C, et al. Dynamics of CD4 and CD8 T-Cell Subsets and Inflammatory Biomarkers during Early and Chronic HIV Infection in Mozambican Adults. *Front Immunol* [Internet]. 5 janv 2018 [cité 23 juin 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5760549/>
72. Feria MG, Taborda NA, Hernandez JC, Rugeles MT. HIV replication is associated to inflammasomes activation, IL-1 $\beta$ , IL-18 and caspase-1 expression in GALT and peripheral blood. *PLoS One* [Internet]. 19 avr 2018 [cité 18 sept 2019];13(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909617/>
73. McBrien JB, Kumar NA, Silvestri G. Mechanisms of CD8+ T cell-mediated suppression of HIV/SIV replication. *Eur J Immunol*. juin 2018;48(6):898-914.
74. Turk G, Ghiglione Y, Hormanstorfer M, Laufer N, Coloccini R, Salido J, et al. Biomarkers of Progression after HIV Acute/Early Infection: Nothing Compares to CD4+ T-cell Count? *Viruses* [Internet]. 13 janv 2018 [cité 23 juin 2019];10(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795447/>
75. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a Striking Systemic Cytokine Cascade prior to Peak Viremia in Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, in Contrast to More Modest and Delayed Responses in Acute Hepatitis B and C Virus Infections. *J Virol*. avr 2009;83(8):3719-33.
76. Busch MP, Lee LLL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion*. 1995;35(2):91-7.
77. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 5 sept 2003;17(13):1871-9.
78. Konrad BP, Taylor D, Conway JM, Ogilvie GS, Coombs D. On the duration of the period between exposure to HIV and detectable infection. *Epidemics*. 1 sept 2017;20:73-83.
79. Manak MM, Jagodzinski LL, Shutt A, Malia JA, Leos M, Ouellette J, et al. Decreased seroreactivity in individuals initiating antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Clin Microbiol*. 19 juin 2019;JCM.00757-19, jcm;JCM.00757-19v1.



80. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC3119211/>
81. argumentaire\_depistage\_de\_linfection\_par\_le\_vih\_en\_france\_-\_modalites\_de\_realisation\_des\_tests\_de\_depistage\_2009-08-10\_16-06-17\_175.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/argumentaire\\_depistage\\_de\\_linfection\\_par\\_le\\_vih\\_en\\_france\\_-\\_modalites\\_de\\_realisation\\_des\\_tests\\_de\\_depistage\\_2009-08-10\\_16-06-17\\_175.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/argumentaire_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2009-08-10_16-06-17_175.pdf)
82. Laperche S, Elghouzzi MH, Rannou C, Faucher V. Western-blot ou immunoblot VIH? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 janv 1997;12(4):173-80.
83. argumentaire\_depistage\_de\_linfection\_par\_le\_vih\_en\_france\_-\_modalites\_de\_realisation\_des\_tests\_de\_depistage\_2009-08-10\_16-06-17\_175.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/argumentaire\\_depistage\\_de\\_linfection\\_par\\_le\\_vih\\_en\\_france\\_-\\_modalites\\_de\\_realisation\\_des\\_tests\\_de\\_depistage\\_2009-08-10\\_16-06-17\\_175.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/argumentaire_depistage_de_linfection_par_le_vih_en_france_-_modalites_de_realisation_des_tests_de_depistage_2009-08-10_16-06-17_175.pdf)
84. Hocini H, Andreoletti L. Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 déc 2009;2009(417):39-48.
85. Ngo-Malabo ET, Ngoupo T. PA, Zekeng M, Ngono V, Ngono L, Sadeuh-Mba SA, et al. A cheap and open HIV viral load technique applicable in routine analysis in a resource limited setting with a wide HIV genetic diversity. *Virol J* [Internet]. 14 nov 2017 [cité 7 juill 2019];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686852/>
86. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res*. janv 2010;85(1):1.
87. VIHclic - Aide à la prise en charge des patients VIH [Internet]. VIH Clic. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: <https://vihclic.fr/>
88. Pharmacologie des anti-infectieux, M.C. Verdier, Elsevier (2018), 211 p. ; e-book 24,99 euros, broché 35 euros, ISBN: 978-2-294-75300-8. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 oct 2018;53(4):372.
89. VIH (infection par le) - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/recos/details/1783/vih\\_infection\\_par\\_le/traitements](https://evidal.vidal.fr/recos/details/1783/vih_infection_par_le/traitements)
90. Dominique Le Gueut. Intéractions médicamenteuses : mécanismes et analyses de cas.

91. Gerbouin O, Grellet J. Les antirétroviraux anti-VIH disponibles. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2017;56(564, Supplement):3-16.
92. Tseng A, Hughes CA, Wu J, Seet J, Phillips EJ. Cobicistat versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences. Ann Pharmacother. nov 2017;51(11):1008-22.
93. Sherman EM, Worley MV, Unger NR, Gauthier TP, Schafer JJ. Cobicistat: Review of a Pharmacokinetic Enhancer for HIV Infection. Clinical Therapeutics. 1 sept 2015;37(9):1876-93.
94. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;27.
95. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. JAMA. 5 févr 2019;321(5):451-2.
96. Chéret A. Prise en charge de la primo-infection VIH-1. Journal des Anti-infectieux. 1 déc 2015;17(4):163-72.
97. Normalisation à long terme du ratio CD4/CD8 chez les patients sous traitement antirétroviral efficace [Internet]. Actions Traitements, association de patients VIH et co-infections. 2017 [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/normalisation-a-long-terme-ratio-cd4cd8-chez-patients-traitement-antiretroviral-efficace/>
98. Hoen B. Quand et comment commencer un traitement antirétroviral chez l'adulte infecté par le VIH ? Journal des Anti-infectieux. 1 juin 2011;13(2):117-21.
99. Delaugerre C. Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux: Le point sur le raltégravir, premier inhibiteur d'intégrase. Médecine et Maladies Infectieuses. 1 sept 2010;40:S1-10.
100. Sánchez E, Hernandez-Vargas EA, éditeurs. Chapter 7 - HIV Evolution During Treatment. In: Modeling and Control of Infectious Diseases in the Host [Internet]. Academic Press; 2019 [cité 14 juill 2019]. p. 129-52. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012813052000018X>
101. 13\_Resistance\_du\_VIH\_aux\_anti\_retroviraux.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/13\\_Resistance\\_du\\_VIH\\_aux\\_anti\\_retroviraux.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/13_Resistance_du_VIH_aux_anti_retroviraux.pdf)
102. Sebaaly JC, Kelley D. Single-Tablet Regimens for the Treatment of HIV-1 Infection. Ann Pharmacother. avr 2017;51(4):332-44.
103. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;52.
104. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». 2018;57.

105. Jaworowski A, Hearps AC, Angelovich TA, Hoy JF. How Monocytes Contribute to Increased Risk of Atherosclerosis in Virologically-Suppressed HIV-Positive Individuals Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *Front Immunol* [Internet]. 19 juin 2019 [cité 19 juill 2019];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593090/>
106. Barnes RP, Lacson JCA, Bahrami H. HIV Infection and Risk of Cardiovascular Diseases Beyond Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep.* mai 2017;19(5):20.
107. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, Babudieri S, Soddu V, Becciu F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection.* avr 2013;41(2):347-53.
108. Aloysius I, Barber TJ. Non-infective complications in HIV patients. *Medicine.* 1 juin 2018;46(6):362-4.
109. Jarrett H, Barnett C. HIV-associated pulmonary hypertension: Current Opinion in HIV and AIDS. nov 2017;12(6):566-71.
110. McComsey GA, Lupo S, Parks D, Poggio MC, De Wet J, Kahl LP, et al. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS.* 20 2018;32(4):477-85.
111. Vigouroux C, Caron M, Bastard J-P, Boccara F, Capeau J. Les lipodystrophies et les troubles métaboliques associés à l'infection par le VIH et à son traitement : données actuelles. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 déc 2008;2(6):573-8.
112. Fouéré S. Les évolutions de la maladie VIH et de sa prise en charge ont modifié le rôle du dermatologue. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 1 avr 2019;146(4):263-4.
113. Bedimo R. Non-AIDS-defining malignancies among HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr HIV/AIDS Rep.* août 2008;5(3):140-9.
114. Lescure F-X, Moulignier A. Troubles cognitifs associés à l'infection VIH. *Journal des Anti-infectieux.* 1 juin 2014;16(2):64-73.
115. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016;12.
116. Journée mondiale de lutte contre le sida [Internet]. Sidaction. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sidaction.org/journee-mondiale-de-lutte-contre-le-sida>
117. 2016 : les CeGIDD entrent en piste [Internet]. Sida Info Service. 2015 [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/2016-les-cegigg-entrent-en-piste/>

118. pharmacies.fr LM des. Préservatifs Eden : remboursés - 27/11/2018 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/181127-preservatifs-eden-rembourses.html>
119. pharmacies.fr LM des. Sortez couverts et rentrez remboursés - Le Moniteur des Pharmacies n° 3261 du 21/02/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3261/sortez-couverts-et-rentrez-rembourses.html>
120. dossier\_sns\_2017\_vdef.pdf [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_sns\\_2017\\_vdef.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf)
121. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence.
122. Quand faut-il faire un test ? [Internet]. Sida Info Service. 2017 [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/quand-faut-il-faire-un-test/>
123. pharmacies.fr LM des. Dépistage du VIH : l'Académie de pharmacie demande des mesures rapides - 02/07/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/190702-depistage-du-vih-l-academie-de-pharmacie-demande-des-mesures-rapides.html>
124. Les autotests de dépistage du VIH désormais disponibles en pharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/16296/les\\_autotests\\_de\\_depistage\\_du\\_vih\\_desormais\\_disponibles\\_en\\_pharmacie/](https://www.vidal.fr/actualites/16296/les_autotests_de_depistage_du_vih_desormais_disponibles_en_pharmacie/)
125. Délivrance des autotests de dépistage du VIH en officine. Actualités Pharmaceutiques. 1 déc 2015;54(551):1-5.
126. Krakower DS, Jain S, Mayer KH. Antiretrovirals for Primary HIV Prevention: The Current Status of Pre- and Post-Exposure Prophylaxis. Curr HIV/AIDS Rep. mars 2015;12(1):127-38.
127. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. Science. 17 nov 1995;270(5239):1197-9.
128. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017;32.
129. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV): the role of

- neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* févr 2015;13(2):169-81.
130. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;52.
131. WHO-HIV-2016.05-fre.pdf [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250576/WHO-HIV-2016.05-fre.pdf;jsessionid=18D06774695AB4E6ED4FECAAA2692A81?sequence=1>
132. Van Rompay KK, McChesney MB, Aguirre NL, Schmidt KA, Bischofberger N, Marthas ML. Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 15 août 2001;184(4):429-38.
133. Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Daily or Intermittent Prophylaxis with Emtricitabine and Tenofovir [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC2225435/>
134. PADIAN NS, McLOY SI, BALKUS JE, WASSERHEIT JN. Weighing the Gold in the Gold Standard: Challenges in HIV Prevention Research. *AIDS.* 13 mars 2010;24(5):621-35.
135. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science.* 3 sept 2010;329(5996):1168-74.
136. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med.* 30 déc 2010;363(27):2587-99.
137. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-tenofovir exposure and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med.* 12 sept 2012;4(151):151ra125.
138. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2 août 2012;367(5):423-34.
139. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2 août 2012;367(5):399-410.
140. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 3 déc 2015;373(23):2237-46.
141. Dolling DI, Desai M, McOwan A, Gilson R, Clarke A, Fisher M, et al. An analysis of baseline data from the PROUD study: an open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis. *Trials.* 24 mars 2016;17:163.

142. Coyer L. Pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in the Amsterdam Cohort Studies: Use, eligibility, and intention to use. :10.
143. Emtricitabine - Ténofovir disoproxil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Emtricitabine-Tenofovir-disoproxil>
144. TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-RTU-arretees/Liste-des-RTU-arretees/TRUVADA-200-mg-245-mg-comprime-pellicule>
145. La PrEP [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.aides.org/prep>
146. Accéder à la PrEP [Internet]. PrEP info. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <http://prep-info.fr/infos-modalites>
147. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0054 du 05/03/2019 | Legifrance [Internet]. [cité 24 août 2019]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000038196310](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038196310)
148. Prophylaxie pré-exposition au VIH-1 : TRUVADA désormais remboursable chez l'adolescent de 15 ans et plus - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 août 2019]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/actualites/details/id:23155/permalink:prophylaxie\\_pre\\_exposition\\_au\\_vih\\_1\\_truvada\\_desormais\\_remboursable\\_chez\\_l\\_adolescent\\_de\\_15\\_ans\\_et\\_plus/?productId=69657](https://evidal.vidal.fr/actualites/details/id:23155/permalink:prophylaxie_pre_exposition_au_vih_1_truvada_desormais_remboursable_chez_l_adolescent_de_15_ans_et_plus/?productId=69657)
149. Néphrotoxicité du ténofovir. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juin 2016;12(3):179-89.
150. A 10-year follow-up of bone mineral density in HIV-infected youths receiving tenofovir disoproxil fumarate. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 sept 2017;50(3):365-70.
151. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad*. 4(4):215-24.
152. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 15 août 2015;61(4):572-80.
153. Conesa-Buendía FM, Llamas-Granda P, Larrañaga-Vera A, Wilder T, Largo R, Herrero-Beaumont G, et al. Tenofovir Causes Bone Loss via Decreased Bone Formation and Increased Bone Resorption, Which Can Be Counteracted by

- Dipyridamole in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1 mai 2019;34(5):e3665.
154. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 janv 2016;16(1):43-52.
  155. Essai DISCOVER : Le Descovy® aussi efficace que le Truvada® pour la Prep [Internet]. vih.org. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: <https://vih.org/20190307/essai-discover-le-descovy-aussi-efficace-que-le-truvada-pour-la-prep/>
  156. Liverpool HIV Interactions [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: [https://hiv-druginteractions.org/drug\\_queries/320875/drug\\_query\\_interactions](https://hiv-druginteractions.org/drug_queries/320875/drug_query_interactions)
  157. PrEP\_Chart\_2017\_Dec.pdf [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: [https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/printable\\_charts/pdfs/000/000/022/original/PrEP\\_Chart\\_2017\\_Dec.pdf?1512484577](https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/printable_charts/pdfs/000/000/022/original/PrEP_Chart_2017_Dec.pdf?1512484577)
  158. Thériaque [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: [http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch\\_simple.php](http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php)
  159. AT-PrEP - Outil accompagnant la PrEP téléchargeable sur smartphone.
  160. Questionnaire Girerd [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.questionnaire-de-girerd.com/about>
  161. Utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques entre janvier 2016 et juillet 2017 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-la-prophylaxie-pre-exposition-PrEP-au-VIH-par-Truvada-ou-generiques-entre-janvier-2016-et-juillet-2017-Point-d-information>
  162. AIDES\_RAPPORT DISCRIMINATIONS\_2017\_Chapitre 5\_Prep.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc\\_telechargement/AIDES\\_RAPPORT%20DISCRIMINATIONS\\_2017\\_Chapitre%205\\_Prep.pdf](https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc_telechargement/AIDES_RAPPORT%20DISCRIMINATIONS_2017_Chapitre%205_Prep.pdf)
  163. Appel à la vigilance des pharmaciens sur le respect des prescriptions lors de la substitution par un générique du Truvada® - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Appel-a-la-vigilance-des-pharmaciens-sur-le-respect-des-prescriptions-lors-de-la-substitution-par-un-generique-du-Truvada-R>

164. Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/content/download/307371/1558583/version/2/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf>
165. Suivi de l'utilisation de Truvada ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c535860cc7e1edc428e328c33a57508b.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c535860cc7e1edc428e328c33a57508b.pdf)
166. Prep : Premiers résultats encourageants pour un implant annuel [Internet]. vih.org. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://vih.org/20190726/prep-premiers-resultats-encourageants-pour-un-implant-annuel/>
167. US FDA approves TAF-based PrEP for many people at risk for HIV [Internet]. aidsmap.com. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.aidsmap.com/news/oct-2019/us-fda-approves-taf-based-prep-many-people-risk-hiv>





**B3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec du retard par rapport à l'heure habituelle ?**

Oui

Non

### Partie C: PrEP Discontinu

**C1. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?**

Oui

Non

**C2. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure recommandée?**

Oui

Non

### Partie D: Traitement

Dans les questions suivantes, il sera question d'évoquer votre passage à la pharmacie avec votre vécu et votre ressenti personnel. C'est pour moi la plus importante partie des questions afin d'améliorer votre prise en charge et de soulever des problématiques à résoudre pour ma future profession.

**D1. Quels effets secondaires avez-vous resenti au début du traitement?**

Etourdissements

Maux de tête

Fatigue

Nausées

Vomissements

Flatulence

Perte de poids

Prise de poids

Aucun

Autre

Autre

**D2. Lors de la dispensation du traitement à la pharmacie, que vous semblent-ils important ?**

	1 - Pas d'importance	2	3 - Moyennement important	4	5 - Très important
Discrétion / Confidentialité / Intimité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Explication du traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conseils complémentaires sur les effets indésirables éventuels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Même générique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conseils plus larges sur la santé, la prévention...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**D3. Mise à disposition du traitement :**

	Oui	Non	Ne sait pas
La pharmacie a-t-elle le médicament en stock?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appelez vous la pharmacie afin de commander votre traitement?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Passez vous deux fois à la pharmacie pour récupérer votre traitement?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En cas de rupture, acceptez-vous de changer de marque de générique?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**D4. La personne qui vous sert dans la/les pharmacie(s) où vous vous rendez s'adapte-t-elle à vos préoccupations et à votre situation personnelle ?**

S'adapte très bien

S'adapte plutôt bien

Ne s'adapte plutôt pas

Ne s'adapte pas du tout

Ne sait pas

**D5. Avez-vous le sentiment que la personne qui vous sert dans la/les pharmacie(s) où vous vous rendez ait connaissance de la PrEP et de son utilisation ?**

Oui

Non

**D6. Tout commentaire est le bienvenu afin d'aider à amélioration la dispensation (expériences bonnes ou mauvaises passées à la pharmacie, motifs d'oubli, ressenti global, points d'améliorations...)**

**Merci de votre participation. Les conclusions de cette étude peuvent vous être communiquées si vous le souhaitez en remplissant votre email dans le lien ci-dessous.**

## Annexe 2 - Commentaires libres des patients ayant répondu au questionnaire

### Statistiques rapides

Questionnaire 493696 'Questionnaire Patient PrEP'

### Résumé pour D7

Tout commentaire est le bienvenu afin d'aider à amélioration la dispensation (expériences bonnes ou mauvaises passées à la pharmacie, motifs d'oubli, ressenti global, points d'améliorations...)

Réponse	Décompte	Pourcentage
Réponse	48	48.48%
Sans réponse	51	51.52%
Non affiché	0	0.00%

Identifiant (ID)	Réponse
2	Je suis à Paris, je prends ma prep dans une pharmacie du Marais, ça aide beaucoup !
3	Mon médecin généraliste et la pharmacie n'était pas au courant du protocole PrEP. Je trouve cela dommage.
9	Je vais à la pharmacie de l'hôpital car ils me paraissent mieux informés que des pharmaciens d'officine et je n'ai pas l'intention de changer
10	A Paris, certaines pharmacies connaissent la Prep et d'autres non. Certaines l'ont en stock, d'autres part le demandent de repasser le lendemain (je n'ai jamais été en rupture) Pour les effets secondaires ce n'est pas avec la pharmacie que j'en aurai parlé et pour ma part ils ont disparus en 3/4 jour en 2016 Le générique quelle que soit la marque je les tolère mais une préférence pour celui qui m'est délivré par l'hôpital, le Mylan me va bien. Aucune pharmacie ne sait que le biogaran ou le eg periment un mois après ouverture. Pas commode pour des poses. Je les évite ainsi que le krk
12	Je demande toujours des génériques sans lactose (2 existent, et j'ai mon 1er choix)... Je suis toujours obligé de demander si on peut me commander le 1er.... Certaine j'ai l'impression que ça les dérange.... Une fois sur 2 je suis obligé de me contenter du 2ème choix (alors que je sais grâce à PrEP Dial qu'il n'y a pas de rupture de stock... C'est parfois frustrant. Les pharmaciens semblent ne pas être conscient que certains génériques ne sont pas valable pour la prise à la demande (flacon non testé à plus de 30j)
13	L'accueil en pharmacie est gêné. On me demande si je suis en ALD systématiquement. Je me suis rendu compte que la PrEP n'est pas connu dans les 2 officines que j'ai fréquentées.
15	J'avais la chance d'avoir un responsable de la pharmacie au top et au de ce qu'est la PrEP, je recevais même un sms me prévenant que mes traitements habituels sont prêts. J'espère que le nouveau responsable sera aussi bien ce que je doute vu l'accueil reçu dernièrement et son incapacité à me proposer autre chose alors en rupture d'huile de paraffine... Je crains pour la suite par rapport à la PrEP. . Enseignez à vos futures équipes, sensibilisez et renseignez du mieux que vous pouvez votre future clientele/patientele.
21	Le personnel de la pharmacie n'est pas informé sur la prep et pense que le traitement est pour lutter contre une séropositivité
22	Mes oublis sont exceptionnels, tout au plus 24h
23	Attention la question sur le sexe en début de questionnaire ne permet pas de traiter correctement les personnes transgenres
28	Moi même préparateur je n'ai pas connue la prep par la pharmacie. Il y'a un manque de formation des équipes officinale et encore plus pour la TPE.
29	Le personnel de la phie n'a pas connaissance de ce traitement ou très peu d'information
30	La situation est très différente selon que je vais à ma pharmacie parisienne (au courant. Stock, peu d'échanges) , à celle de l'hôpital (aucun contact humain), ou en province (44 ou 35 (pas de stock, pas au courant, mais sympathique).
31	Mes pharmacienne sont d'un professionnalisme ( compétence et discretion) très appréciable et qui justifie ma fidélité à leur officine
32	peu de connaissance de la part des préparateurs en pharmacie, en ce qui concerne la facturation ou le médicament en lui même... grosse difficulté pour obtenir le même générique et peu de stock... ce qui peut parfois être limite si on gère mal nous même les délais
34	Salut Merci pour cette étude Pour info situation très différente à Paris où j'ai commencé la prep et à Montpellier où le jeune pharmacien en bas de chez moi ne connaissais pas les principes et les schémas de prise. C'est moi qui lui ai expliqué ! C'était sympa et utile !
35	J'ai fait découvrir la prep à ma pharmacie de campagne

## Statistiques rapides

Questionnaire 493696 'Questionnaire Patient PrEP'

---

- 38 Au bout de la deuxième boîte eu droit à une réflexion sur prise en charge en ald. Ce que je n'ai pas compris vu que c'est pris en charge à 100%.et la pharmacienne m'a demandé avec insistance de contacter ma mutuelle et mon médecin pour demande en ald !!! J'ai changé de pharmacie et la plus ce genre de commentaire. Mais vigilance lors de la commande car ils ne font pas gaffe je demande le Tevaet me commande le Mylan. Mais rectifié car j'ai vérifié avant de quitter la pharmacie.
- 39 On m'a déjà dit « mais vous n'êtes pas reconnu comme maladie de longue durée »
- 47 Connaissance du traitement dans son principe mais probablement pas dans son utilisation prophylactique
- 48 Cela se passe très bien pour moi
- 49 Formation des préparateurs, manque de discrétion parfois et même ricanements entre elles a l'arrière de l'office lorsqu'elles vont chercher le produit.
- 51 N'ayant pas le générique recommandé par la docteure du CEGIDD la pharmacienne m'a rassuré sur celui qu'elle vend en me disant qu'aucun de ses patients n'avaient de souci avec.
- Effectivement je n'ai à ce jour, aucun problème avec cette marque, même si je ne prend la PrEP que depuis deux semaines j'aurai déjà ressenti les effets secondaires éventuels.
- 52 Je vais en pharmacie hospitalière, car cela revient moins cher pour la sécu. Et cela ne semble pas être pris en compte dans le questionnaire
- 53 J'habite à 12 kms de la pharmacie plus proche, donc quand je besoin de la PrEP j'envoie toujours un email chez le pharmacien pour en commander. D'habitude je l'ai le lendemain.
- 56 impression de se voir juste lu la notice d'utilisation
- 59 Les informations sur la prep m'est apportée par le médecin du cegidd (traitement, effets secondaires, modes de prises...). La plupart du temps je le retire également à la pharmacie de l'hôpital. Je n'ai que peux de contact avec mon Pharmacien de ville (qui ne connaissait pas la prep quand j'y suis allé la première fois). Dans mon parcours, ce n'est pas un interlocuteur privilégié.
- 60 Ma petite pharmacie de quartier commande le générique pour moi une fois par mois, de sorte que le médicament est disponible au moment de mon passage mensuel.  
J'ai mentionné avoir oublié la prise quotidienne, mais ça ne m'est arrivé que deux ou trois fois en trois ans
- 63 Le principal est d'avoir le médicament en temps voulu .
- 64 La PReP était inconnue à ma pharmacie (belgique) mais après discussion et remise du fascicule d'info PReP , ils se sont renseignés de leur côté et sont à présent bien au courant.
- 65 J'ai fait 2 pharmacie différentes, une proche du cegidd connaissait la prep, l'autre pas vraiment
- 66 - Ce qui est important c'est de pouvoir avoir le générique que l'on souhaite. Celui sans lactose (TEVA) m'a vraiment aidé à ne plus avoir mal au ventre.  
- Idéalement, j'aimerais avoir une boîte d'avance pour ne pas manquer si nécessaire.
- 70 Très bonnes explications dans le centre de prévention du CH Dron TOURCOING Toujours à l'écoute même hors temps des consultations.  
A Lille hormis les très grosses pharmacies pas de stocks en officine.  
Pharmacie habituelle un appel la veille pour le lendemain ou le matin pour l'après-midi.  
Remise du médecin en toute discrétion.  
Motif d'oubli : période de travail de nuit et horaires décalés pas toujours facile à gérer en prises quotidiennes.
- 73 Mes passages à la pharmacie se passent bien et connaissent la prep  
Ils ne n'avaient pas en stock la première fois mais je l'ai eu dans la journée et ils font désormais en sorte d'avoir 1 boîte d'avance pour moi.  
Je suis en revanche inquiet des génériques car beaucoup se plaignent d'effets secondaires relatifs à certains labo.
- 79 Je vais dans une pharmacie recommandée par le centre cegid et proche de celui-ci. Le premier accueil a été très bon; je continue à utiliser les services de cette pharmacie malgré la distance ( plus de 30kms)
- 80 J'ai apporté le guide prep à destination des pharmaciens /médecins et le pharmacien m'a semblé plutôt ouvert à sa lecture. Je suis un homme trans et je me rend aussi dans cette pharmacie pour ma testostérone ou des traitements "femins" comme des trucs contre les mycoses vaginales ou des capsules de promestriene.
- 83 J'ai du moi-même lui donner le nom du médicament au bout de plusieurs minutes, car la pharmacienne n'arrivait pas à le trouver sur son PC en lisant l'ordonnance.
- 87 déjà eu la mauvaise expérience de me voir délivrer par le préparateur une boîte de tenofovir seul, alors que sur l'ordonnance il est bien indiqué emtricitabine/ tenofovir disoproxil. Même en ne connaissant pas le médicament en question, ce n'est pas compliqué de lire correctement une ordonnance .  
Heureusement que je suis vigilant. Une personne qui prend ce traitement pour la 1ère fois ne
-

## Statistiques rapides

Questionnaire 493696 'Questionnaire Patient PrEP'

---

88	<p>l'aurait peut être pas été, faisant confiance au préparateur, et qui sait ce qu'il aurait pu lui arriver. Des rapports sans préservatifs, pensant être protégé du VIH par la PrEP, et potentiellement une contamination à la clé. A qui la responsabilité?</p> <p>Je récupère mon médicament à la pharmacie de l'hôpital. J'ai l'impression que ton questionnaire est orienté envers les officines.</p> <p>Je préfère récupérer mon traitement à l'hôpital du aux manqués d'informations des pharmaciens en officines et souvent bourré de préjugés, de manque de bienveillance.</p>
95	<p>Personnellement je ne suis jamais allé dans une pharmacie de ville. Toujours en pharmacie d'hôpital.</p>
96	<p>Il sont top au CH dron que ce soit le médecin ou le personnel en général</p>
99	<p>Quelques infos bonus :</p> <p>Je me rends dans la pharmacie de l'hôpital où je fais mes tests et où est délivré le générique Mylan que je tolère parfaitement et où le personnel est efficace.</p> <p>Habitant loin de cette pharmacie, je me suis une fois rendu dans une pharmacie proche de chez moi où un autre générique (Biogaran) m'a été délivré, que je n'ai pas supporté (migraines).</p> <p>Dans cette pharmacie, j'ai eu le sentiment d'être jugé par une jeune pharmacienne (étudiante) qui a cru bon de m'expliquer que maintenant les préservatifs étaient remboursés et que ça pouvait être une bonne alternative d'utiliser un préservatif...</p> <p>Bref depuis je retourne à la pharmacie de mon hôpital... Pour les conseils liés à l'usage de la Prep, tout a été vu avec le médecin donc ce n'est pas ce que je recherche en pharmacie.</p>
100	<p>Bon courage pour la thèse, je suis passé par là il y a quelques années :-)</p> <p>Les infos sur le fonctionnement et l'efficacité du traitement PrEP sont d'abord émis par le CEGIDD où je suis suivi. Le pharmacien peut apporter des informations complémentaires.</p>
101	<p>Pour info : première prescription et délivrance en hospital. Puis renouvellement idem avec générique que j'accepte tjrs. Devant les effets secondaires et après épuisement renouvellement et repassage au traitement initial , délivrance en pharmacie car hospital ne fonctionne plus qu'avec le générique : sans effet à nouveau.</p>
103	<p>L'oublie de prendre la prep s'est manifester soeur tout au début ( y a plus d'un an) depuis c'est un automatisme, mais je continue a mettre une alerte sur mon téléphone. Coté pharmacie, je vais a celle qui est a cote de chez moi et si les pharmacien sont t'es gentils, quand je renouvellement mes cachés, je dois systématiquement passer pour commander et révèle lendemain pour récupérer la boîte alors que je vais systématiquement quêtent chez eux.</p>
110	<p>Parfois ma boîte m'attend mais pas toujours. J'ai donné un guide PrEP à la pharmacie car ils ne connaissaient pas et ne comprenaient pas que je refuse le Biogaran la 2e fois (péréption à 30 jours) et que j'exige exclusivement le Zentiva étant essentiellement à la demande (schémas courts et prolongés). Je voulais garder un flacon et je n'ai plus aucun E.I. avec celui-ci contrairement au princeps au départ et au Biogaran (1 boîte) ensuite. Je me suis organisé pour pallier aux ruptures d'approvisionnement toujours possibles pour ne pas devoir changer de marque et risquer des E.I. avec d'autres.</p> <p>Dans une autre pharmacie, au début, on m'a même dit que je n'avais pas l'ALD et que je devrais payer la différence si je ne donnais pas ma mutuelle...</p> <p>Bref, il y a encore du boulot pour bien informer tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens...</p>
111	<p>Les génériques ne sont pas tous adaptés à la prise en discontinu la plupart sont à utiliser sous 30 jours comme indiqué sur la boîte. Il faut demander un générique en plaquette ce que les pharmacies ne comprennent pas toujours mais grâce au dossier pharmaceutique commandent le générique habituel</p>
113	<p>Les officines de ville, même en centre-ville de grandes villes, ne sont pas toujours au fait de la Prep aujourd'hui en 2019. Il serait bien utile qu' une communication nationale à ce sujet pour les officines de ville soit mise en place. Il est vrai que bien souvent les pharmacies n'ont pas en stock le Trivada ou son générique...</p>
117	<p>Les 3 4 des pharmaciens se sentent obliger de cacher le médicament....cela fait un peu honteux....cest un peu dérangeant...</p>

---







**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : HUARD Rimi ..... INE : 0908054012F .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 06 12 2019 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Curie .....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : HERMANN ..... Prénom : Emmanuel .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 28/10/2019

Signature:

**Avis du président du jury**

Nom : BERTIN ..... Prénom : Benjamin .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 28/10/19

Signature:

Université de Lille  
Faculté de Pharmacie  
Service d'Immunologie  
3 rue du Professeur Laguesse  
BP83 - 59006 Lille Cedex

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

le, 7/11/19  
Le Doyen

  
B. DÉCAUDIN

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019 / 2020

**Nom : HUARD**

**Prénom : Rémi**

**Titre de la thèse :** Prophylaxie pré-exposition au VIH : Nouvelle prise en charge thérapeutique d'avenir et place du pharmacien d'officine

**Mots-clés :** VIH – SIDA – Prévention – Prophylaxie – Questionnaire – Observance – Dispensation – Effets indésirables – Pharmacien – Patient

---

**Résumé :** Le virus de l'immunodéficience humaine reste l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Les moyens de lutte contre le syndrome d'immunodéficience acquise n'ont cessé de se diversifier au cours des dernières décennies, aussi bien en curatif qu'en préventif. En tant que pharmacien d'officine, nous pouvons y être confrontés tous les jours par la dispensation d'un traitement antirétroviral ou par la délivrance de conseils. Nous nous intéressons à une méthode de prévention récente : la prophylaxie pré-exposition au VIH, à travers une enquête réalisée auprès de patients. L'objectif est de recueillir des données concernant l'observance des patients, les effets indésirables apparus, la dispensation de leur traitement dans les officines ainsi que leurs attentes et leur ressenti vis-à-vis des pharmaciens afin que ces derniers, en tant que professionnels de santé de proximité, soient capables d'accompagner le patient.

**Abstract :** The human immunodeficiency virus remains one of the world's most significant public health challenges. Resources to cope with the acquired immunodeficiency syndrome have been constantly diversify over the last decade, both preventive care and treatment. As a pharmacist, we might be faced with medicine dispensation and guidance every day. We will focus on a recent method of prevention : the pre-exposure prophylaxis with a patient survey. The aim is to collect data on the observance, adverse effects, the distribution of treatment, their expectations and their feelings in order to be able to assist patients, as health professionals.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur BERTIN Benjamin, Maître de Conférences des Universités, Laboratoire d'Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences des Universités, Laboratoire d'Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :**

- Madame WATTINNE Emilie, Docteur en Pharmacie à Mouvaux
- Monsieur PERSONNE Gilles, Docteur en Pharmacie à Loison s/s Lens