

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

**Soutenue publiquement le 7 avril 2022  
Par Mme GHESQUIERES Servane**

---

**La PrEP : Suivi et accompagnement des sujets potentiellement en  
contact avec le VIH**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

**Assesseurs :**

- Dr BAZUS Hélène, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens
- Dr LIAGRE Stéphane, Docteur en pharmacie, Tourcoing



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

**Soutenue publiquement le 7 avril 2022  
Par Mme GHESQUIERES Servane**

---

**La PrEP : Suivi et accompagnement des sujets potentiellement en  
contact avec le VIH**

---

**Membres du jury :**



**Président :** Pr DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

**Assesseurs :**

- Dr BAZUS Hélène, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens
- Dr LIAGRE Stéphane, Docteur en pharmacie, Tourcoing



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/155

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S



Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE



		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 4/155

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 5/155

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 6/155

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85





 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/155

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 8/155

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/155

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85



#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/155



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022	Version 2.0 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/155

M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour



## ***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

A Monsieur le Professeur Thierry DINE, président de thèse ;  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse.  
Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Bruno FRIMAT, directeur de thèse ;  
Pour avoir accepté d'encadrer mon travail.  
Je vous témoigne de ma gratitude pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet.  
Pour votre implication, vos conseils et le temps que vous m'avez consacré.  
Soyez assuré de mon plus grand respect.

A Madame Hélène BAZUS ;  
Pour avoir accepté de participer à ce jury ainsi que ma présence aux consultations PrEP au sein de votre service.  
Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma sympathie.

A Monsieur Stéphane LIAGRE ;  
Pour avoir accepté de participer à ce jury, et de m'avoir accueilli durant toute mes années d'études et du temps consacré à me former.

A mes parents, mes frères ; merci pour votre présence et votre soutien.

A mes amis ; pour les agréables moments partagés ensemble et à venir ;  
A mes amis de faculté, je garde de très joyeux souvenirs de vous tous.

A tous mes collègues rencontrés à la Pharmacie Liagre : Isabelle, Audrey, Gwenaëlle, Bérengère, Tsanta, Wendy et Safia ; c'était un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux membres du CeGIDD du CH de Lens : le Docteur Zélie Guitton, Sylvie, Anne-Sophie et Benjamin ; Je vous remercie de votre accueil, votre aide et votre disponibilité.



## Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la structure du VIH-1 (6) .....	30
Figure 2 : Cycle de réplication du VIH .....	32
Figure 3 : Algorithme du diagnostic de l'infection VIH (9) .....	33
Figure 4 : Evolution de l'infection au VIH en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ et de l'ARN viral (13) .....	34
Figure 5 : Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4 (14) ..	36
Figure 6 : Prévalence du VIH chez les adultes (âgés de 15 à 49 ans), au niveau mondial, 2020 (16) .....	37
Figure 7 : Répartition des infections aux VIH selon les populations, 2020 (16).....	38
Figure 8 : Répartition des découvertes de séropositivité au VIH par mode de contamination, sexe et pays de naissance, France, novembre 2021. D'après les données de Santé Publique France. (1) .....	39
Figure 9: Nombre de découvertes de séropositivité VIH par population (genre, mode de contamination probable et lieu de naissance), France, 2012-2020 (1).....	40
Figure 10 : Cycle de réplication du VIH avec les sites d'actions des antirétroviraux .	42
Figure 11 : Les tests de dépistage et leur seuil de détection dans le temps (26) .....	48
Figure 12 : Composition du support membranaire et interprétation du TROD INSTI* VIH (28).....	49
Figure 13 : Exemple de résultats de l'autotest VIH du laboratoire Biosynex .....	52
Figure 14 : Autotest VIH du laboratoire Mylan et Biosynex accompagné de la boîte à aiguille DASRI .....	52
Figure 15 : Autotest gingival ORAQUICK* .....	53
Figure 16 : Outils existants pour prévenir l'infection par le VIH .....	55
Figure 17 : Campagne « Vivre avec le VIH, c'est d'abord vivre » de Santé Publique France (45) .....	61
Figure 18 : Indication de TPE après exposition sexuelle (46) .....	63
Figure 19 : Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de la transcriptase inverse (50) .....	66
Figure 20 : Illustration d'un début de PrEP chez les femmes cis et personnes trans	71
Figure 21 : Illustration d'un arrêt de PrEP chez les femmes cis et personnes trans ..	71
Figure 22 : Illustration d'un début de PrEP chez les hommes cis .....	72
Figure 23 : Illustration d'un arrêt de PrEP chez les hommes cis .....	72

Figure 24 : Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2021, par mois (47) .....	74
Figure 25 : Schéma de la répartition des sujets de l'étude iPrEx .....	76
Figure 26 : Estimation de Kaplan-Meier du délai avant l'infection par le VIH-1 .....	77
Figure 27 : Schéma de la répartition des sujets de l'essai Partners PrEP .....	80
Figure 28 : Schéma de la prise « à la demande » dans l'essai Ipergay (66) .....	82
Figure 29 : Schéma comparant les concentrations de TFV à la suite d'une prise de TDF ou de TAF au niveau plasmatique et dans les cellules cibles du VIH (87) .....	89
Figure 30 : Schéma de l'étude DISCOVER .....	89
Figure 31 : Taux d'incidence du VIH aux semaines 48 et 96, selon le bras FTC/TAF et FTC/TDF (88).....	90
Figure 32 : Schéma de l'étude HPTN-083 et HPTN-084 (93) .....	92
Figure 33 : Mécanisme d'action de l'islatravir (104).....	94
Figure 34 : Concentrations d'ISL-TP dans le temps en fonction du dosage des implants.....	96
Figure 35 : Mécanisme d'action du lenacapavir (112) .....	97
Figure 36 : Schéma du parcours PrEP .....	106
Figure 37 : Instructions pour auto-prélèvement (167) .....	109
Figure 38 : Capture d'écran des applications MyPrEP* et AT-PrEP* .....	114

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Spécialités de 1 <sup>ère</sup> ligne disponibles en France en 2022 .....	43
Tableau 2 : Tests de dépistage disponibles selon les structures .....	47

## Liste des annexes

Annexe 1 : Spécialités à base de TDF/FTC disponibles en pharmacie d'officine (49,172–178).....	119
Annexe 2 : Liste des principaux médicaments néphrotoxiques (47) .....	121
Annexe 3 : Documents utilisés au CeGIDD de Lens .....	122
Annexe 4 : Réglette d'interactions médicamenteuses d'Action traitement .....	130
Annexe 5 : Conduite à tenir face à une prescription PrEP, par le Cespharm (171).131	

## Liste des abréviations et anglicismes

3-MMC = 3-méthylmethcathinone  
4-MEC = 4-méthylethylcathinone  
ACT = Appartements de Coordination Thérapeutique  
ADN = Acide Désoxyribonucléique  
ADVIH = Autotest de dépistage de l'infection à VIH  
AES= Accident d'exposition au sang  
AEV = Accident d'exposition au risque viral  
AINS = Anti - Inflammatoire Non Stéroïdien  
ALAT = Alanine Amino-Transfèrase  
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché  
ARN = Acide Ribonucléique  
ARV = Anti Rétroviraux  
ASAT = Aspartate Amino-Transfèrase  
AZT = Azidothymidine = Zidovudine  
β-HCG = Hormone Chorionique Gonadotrophique  
BDSM = Bondage et discipline, Domination et soumission, Sadisme et Masochisme  
bNAbs = « *Broadly neutralizing antibodies* »  
CAARUD = Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogue  
CAB-LA = « Cabotégavir Long-Action » = Cabotégavir à longue action  
CDC = « *Centers for Disease Control and Prevention* »  
CeGIDD = Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles  
Cespharm = Comité d'Education Sanitaire et sociale de la PHARMacie française  
Chemsex = Chemical Sex = pratiques sexuelles sous l'emprise de drogues  
CI = Contre-Indication  
CMV = Cytomégalovirus  
CPEF = Centres de Planification ou d'Education Familiale  
CROI = « *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* »  
CSAPA = Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
CSST = Comité Scientifique Spécialisé Temporaire  
CT = Commission de la Transparence  
CV = Charge Virale  
DASRI = Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux  
DMO = Densité Minérale Osseuse  
DO = Déclaration Obligatoire  
EI = Effet Indésirable  
ELISA = « *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* »  
EMA = « *European Medicines Agency* »  
FDA = « *Food and Drug Administration* »  
FTC = Emtricitabine  
γGT = Gamma Glutamyl-Transférases  
GBL = Acide Gamma-butyrolactone

GHB = Acide gammahydroxybutyrique  
GRID = « *Gay Related Immune Deficiency* »  
HAS = Haute Autorité de Santé  
HIVR4P = « *HIV Research for Prevention* »  
HPTN = « *HIV Prevention Trials Network* »  
HPV = Human PapillomaVirus = PapillomaVirus Humain  
HSH = Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes  
HSV-2 = Virus Herpes Simplex de type 2  
IAS = « *International AIDS Society* »  
IM = Intra-Musculaire  
INI = Inhibiteur d'intégrase  
INNTI = Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
INTI = Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
IP = Inhibiteur de protéase  
IR = Insuffisance Rénale  
ISL = Islatravir  
IST = Infection Sexuellement Transmissible  
IVG = Interruption Volontaire de Grossesse  
LAV = « *Lymphadenopathy Associated Virus* »  
LGBTQI+ = Lesbienne, Gay, Bi, Trans, Queer, Intersexe et toutes autres personnes ne se reconnaissant pas dans les lettres de l'acronyme  
LNG = Lévonorgestrel  
MPT = « *Multipurpose Prevention Technologies* »  
NFS = Numération de Formule Sanguine  
OMS = Organisation Mondiale de la Santé  
ONUSIDA = Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida  
PASS = Permanence d'Accès aux Soins de Santé  
PMA = Procréation Médicalement Assistée  
PMI = centre de Protection Maternelle et Infantile  
PVVIH = Personnes Vivants avec le VIH  
PrEP = Prophylaxie Pré-Exposition  
RDC = République démocratique du Congo  
RdRD = Réduction des Risques et des Dommages  
RPV = Rilpivirine  
RSI = Réaction au Site d'Injection  
RT-PCR = « *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* »  
RTU = Recommandation Temporaire d'Utilisation  
SHIV = « *Simian-human immunodeficiency virus* »  
SIDA = Syndrome d'Immunodéficience Acquise  
SNC = Système Nerveux Central  
TAF = Ténofovir Alafénamide Fumarate  
TasP = « *Treatment as Prevention* » = Traitement comme Prévention  
TDF = Ténofovir Disoproxil Fumarate  
TDS = Travailleurs Du Sexe  
TI = Transcriptase Inverse

TPE = Traitement Post-Exposition  
TROD = Test Rapide d'Orientation Diagnostique  
UDI = Usager de Drogues Injectables  
VHA = Virus de l'Hépatite A  
VHB = Virus de l'Hépatite B  
VHC = Virus de l'Hépatite C  
VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine





## Sommaire

Remerciements .....	15
Liste des figures .....	17
Liste des tableaux .....	18
Liste des annexes .....	18
Liste des abréviations et anglicismes .....	19
Sommaire.....	23
Introduction .....	27
Partie I : Généralités et épidémiologie.....	29
A. Historique du VIH .....	29
I. Découverte .....	29
II. Origine .....	29
III. Histoire de la maladie .....	29
B. Le VIH .....	30
I. Description moléculaire, classification, structure .....	30
II. Transmission .....	31
III. Cycle de réplication .....	31
IV. Diagnostic biologique.....	33
1. Test ELISA de quatrième génération.....	33
2. Western Blot.....	34
V. Evolution clinique et biologique de l'infection au VIH .....	34
1. Primo-infection .....	35
2. Latence .....	35
3. SIDA.....	36
C. Epidémiologie .....	37
I. Monde.....	37
II. France .....	39
D. Traitements .....	41
I. Classes médicamenteuses .....	41
II. Stratégie de traitement.....	43
Partie II : Dépistage et prévention .....	45
A. Dépistage .....	45
I. Dépistage du VIH.....	45
1. Test ELISA de 4 <sup>ème</sup> génération .....	49
2. TROD.....	49

3.	Autotest de dépistage de l'infection à VIH (ADVIH) .....	51
II.	Dépistage des autres IST .....	54
B.	Prévention diversifiée .....	55
I.	Préservatifs.....	55
II.	Vaccination et traitement des autres IST .....	56
1.	Hépatite B .....	56
2.	Papillomavirus.....	56
3.	Hépatite A .....	57
4.	Hépatite C .....	57
5.	Autres IST (gonocoque, chlamydia, syphilis) .....	58
III.	Réduction des risques et des dommages .....	58
IV.	TasP = Traitement comme prévention .....	60
1.	Prévention des partenaires séronégatifs .....	60
2.	Prévention de la transmission materno-fœtale .....	62
V.	Traitement Post-Exposition (TPE).....	62
VI.	Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) .....	64
Partie III :	La PrEP .....	65
A.	Truvada® et ses génériques .....	65
I.	Molécules .....	65
II.	Pharmacodynamie.....	65
III.	Effets indésirables, Contre-indications, Interactions médicamenteuses 66	
1.	Effets indésirables .....	66
2.	Interactions médicamenteuses .....	68
3.	Contre-indications .....	69
IV.	Indications .....	69
V.	Différents schémas de prises.....	70
1.	Si oublié .....	73
2.	Si vomissements .....	73
VI.	Prescription .....	73
B.	Essais cliniques .....	76
I.	iPrEx et iPrEx-OLE .....	76
II.	TDF2 .....	79
III.	Partners PrEP.....	80
IV.	PROUD .....	81
V.	Ipergay.....	81

VI.	Prévenir .....	83
VII.	SEARCH .....	85
VIII.	Essais non concluants .....	85
IX.	RTU et AMM.....	85
1.	RTU.....	85
2.	AMM.....	87
C.	Perspectives et évolutions .....	88
I.	DESCOVY* (Gilead) .....	88
II.	Cabotégavir (ViiV Healthcare) .....	91
III.	Islatravir (Merck/MSD) .....	94
1.	Formes orales mensuelles .....	94
2.	Implant annuel.....	95
IV.	Lenacapavir (Gilead) .....	96
1.	Analogue du lenacapavir : GS-CA1 .....	98
V.	Microbicides locaux .....	98
1.	Gel vaginal de ténofovir .....	98
2.	Anneau vaginal de dapivirine .....	99
3.	Gel rectal à base de ténofovir ou dapivirine.....	101
VI.	Méthodes de prévention combinées .....	102
VII.	Anticorps neutralisants à large spectre .....	103
VIII.	Autres essais .....	104
Partie IV :	En pratique .....	105
A.	Initiation et suivi au CeGIDD de Lens .....	105
I.	Présentation de l'équipe .....	105
II.	Consultation d'éligibilité .....	105
III.	Première consultation .....	107
IV.	Suivi .....	107
V.	Accompagnement par l'association ENIPSE (et AIDES).....	110
VI.	Mes observations .....	111
B.	Dans la pratique officinale .....	113
I.	Informé de la prophylaxie pré-exposition .....	113
II.	Délivrer et accompagner à l'officine .....	113
C.	Synthèse .....	115
Conclusion	.....	117
Annexes	.....	119
Bibliographie	.....	133



## INTRODUCTION

Quarante ans après les premiers cas de SIDA, l'épidémie de VIH reste encore très présente au niveau mondial mais aussi en France et demeure un enjeu de santé publique majeur. En 2021 en France, avec près de 6 000 personnes contaminées et 25 000 séropositifs non diagnostiqués, la prévention reste au centre de la stratégie de lutte contre le virus du SIDA (1). Dans ce contexte, les méthodes de prévention diversifiées constituent une solution efficace pour endiguer la propagation du VIH. Depuis mars 2020, la pandémie de Covid-19 a cependant rebattu les cartes et perturbé l'essor des moyens mis en place.

Il apparaît pourtant clair que pour mettre fin à l'épidémie de VIH, le dépistage, le traitement précoce et la prévention sont les éléments fondamentaux dans la lutte contre le VIH. Les stratégies de dépistage et de prévention « conventionnelles » ayant leurs limites, il faut élargir le champ des solutions et les généraliser aux populations à risque pour infléchir durablement et de manière nette l'incidence de l'infection à VIH.

En effet, la prévention ne se limite pas au port du préservatif, qui faute d'utilisation systématique dans les populations les plus exposées, ne suffit pas pour diminuer les contaminations. Pourtant, divers outils sont disponibles pour élargir les options de prévention. Parmi ceux-ci, la prophylaxie pré-exposition (PrEP) a tout son intérêt. Les antirétroviraux utilisés à titre préventif chez les séronégatifs visent à réduire le risque de contracter le VIH à titre individuel, tout en ayant un effet sur la transmission collective dans les populations à risque. La PrEP est donc une option supplémentaire par rapport aux autres moyens de prévention.

Presque six ans après sa commercialisation en France, la PrEP a su prouver son efficacité et cherche à trouver sa place au sein de la prévention contre l'infection au VIH. Le suivi et l'accompagnement font partie des éléments qui amènent le « PrEPeur » à devenir acteur de sa santé en comprenant mieux les enjeux du bon usage de ce traitement. Le pharmacien a un rôle évident dans ce parcours particulier pour faire pencher la balance vers le bénéfique et limiter les risques associés à la prise d'antirétroviraux chez le sujet sain.

Le but de ce travail est de bien cerner les modalités d'utilisation des traitements « PrEP » actuelles, d'en détailler la mise en œuvre, les enjeux et les perspectives. Après un rappel sur le virus de l'immunodéficience humaine, son épidémiologie et la prise en charge de l'infection, je développerai les différents moyens de dépistage qui existent pour diminuer le délai entre le diagnostic et le traitement ainsi que divers moyens de prévention pour éviter une infection au VIH. Je m'attarderai ensuite sur la prophylaxie pré-exposition par voie orale, en revenant sur les essais qui ont montré son efficacité et les autres molécules et formes galéniques qui devraient être commercialisées prochainement pour diversifier l'actuelle prise journalière de comprimés. Enfin, j'illustrerai mes propos en détaillant l'organisation

pratique des consultations PrEP au sein du CeGIDD du Centre Hospitalier de Lens, pour mieux appréhender le rôle que pourrait jouer le pharmacien d'officine dans l'information lors de la délivrance de cette prophylaxie et dans la prévention de la transmission de façon plus globale.

## PARTIE I : GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE

### A. Historique du VIH

#### I. Découverte

Le 5 juin 1981, dans son bulletin hebdomadaire, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) rapporte des cas de pneumocystose chez cinq malades dans trois hôpitaux différents de Los Angeles (2). Cette infection à un champignon *Pneumocystis jiroveci* est rare et observée d'ordinaire dans une population immunodéprimée. Ces jeunes hommes étaient tous homosexuels. Leurs antécédents médicaux mentionnaient une infection au cytomégalovirus ainsi qu'un muguet buccal, infection à la levure *Candida albicans*. Le mois suivant, un article fait état d'un cancer cutané rare, le sarcome de Kaposi et d'une pneumocystose chez 26 hommes homosexuels (3).

#### II. Origine

Le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) est présent en Afrique chez les chimpanzés et les gorilles. Sa transmission à l'Homme se ferait par des morsures, écorchures lors de dépeçage, ou de consommation de viande de brousse. C'est au début des années 1920, à Kinshasa en République démocratique du Congo (RDC), que l'on retrouve les premières traces du VIH (4). Les raisons de l'épidémie résident dans plusieurs facteurs qui ont favorisé l'expansion : l'urbanisation rapide de la ville, la construction d'un chemin de fer qui dessert toutes les grandes villes d'Afrique centrale et transportera près d'un million de voyageurs chaque année. De là, le VIH circule dans toute la RDC créant des foyers secondaires, puis dans toute l'Afrique. L'indépendance du Congo en 1960 amène des changements sociétaux avec l'émergence de travailleurs du sexe, un accès facilité aux drogues utilisées par voie intraveineuse, et enfin par le partage d'aiguilles non stérilisées utilisées dans les dispensaires et centres de soins.

#### III. Histoire de la maladie

Ce syndrome n'est plus uniquement observé chez les homosexuels, mais le devient également chez les hémophiles transfusés et les héroïnomanes. La voie unique de transmission sexuelle n'est alors plus le dogme. Les hypothèses se portent sur un agent transmissible également par voie sanguine, un virus semble être le vecteur. Les médias parlent de « cancer gay », « gay syndrome », « GRID (*Gay Related Immune Deficiency*) » dans un premier temps puis « maladie des 4H » faisant référence aux populations cibles : des patients homosexuels, hémophiles, héroïnomanes et immigrants haïtiens.

Une immunodépression est remarquée chez tous ces malades : une lymphopénie avec diminution des lymphocytes T CD4+. C'est en 1982 que sera nommée cette maladie : le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). En France, la recherche

sur cette nouvelle maladie est confiée à l'Institut Pasteur. Ce sera en 1983 que sera isolé pour la première fois le rétrovirus responsable du SIDA par Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier (5). Dans un premier temps, il sera appelé *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV) par les français et finalement nommé en 1986, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

## B. Le VIH

### I. Description moléculaire, classification, structure

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) fait partie de la famille des rétrovirus (*Retroviridae*) et du genre *Lentivirus*. Son génome est constitué d'ARN simple brin diploïde. Il est additionné d'une enzyme spécifique à cette famille : la transcriptase inverse (TI), permettant de transcrire l'ARN viral en ADN proviral capable de s'intégrer dans l'ADN cellulaire humaine. Le tout est inclus dans une capside de forme conique, formée de protéines p24. Le virus est entouré d'une enveloppe qui lui confère sa fragilité, il résiste mal dans l'environnement. L'enveloppe est formée de 2 glycoprotéines : gp120 et gp41 et d'une protéine MA qui forme la matrice. La capside supporte l'antigène p24 et contient l'ARN viral ainsi que les enzymes indispensables à sa multiplication (protéase, transcriptase inverse et intégrase).

Il existe deux grands types de VIH : le VIH-1 et VIH-2. Le VIH-1 est sous-divisé en 4 groupes : M, N, O et P. Le M (*Major*) est responsable de 99% des infections par le VIH-1, et contient 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J et K). En Europe, aux Etats-Unis et en Australie, c'est le sous-type B qui est majoritaire. Le VIH-2 est le variant qui circule en grande majorité en Afrique de l'Ouest et est moins virulent.

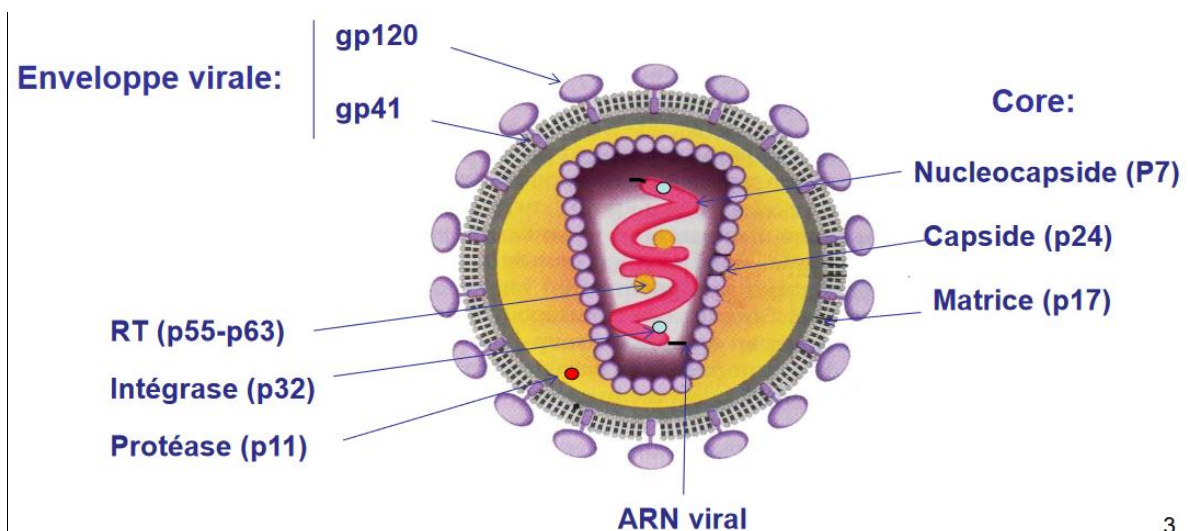


Figure 1 : Schéma de la structure du VIH-1 (6)



## II. Transmission

Le VIH se transmet par contact étroit et non protégé avec les fluides corporels : les sécrétions sexuelles (vaginales, sperme et liquide pré-séminal), le sang et le lait maternel. Les modes de transmission sont :

- Sexuels : les relations sexuelles non protégées : anales, vaginales et orales, dans l'ordre de risque décroissant ;
- Sanguins : les contaminations sanguines par le partage de matériel d'injection souillé par du sang, tatouages et piercings effectués avec du matériel insuffisamment stérilisé, les transfusions sanguines jusqu'en 1985, les accidents d'exposition au sang (AES) par le contact avec des produits sanguins ou des objets contaminés ;
- Mère à l'enfant : la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement lorsque la mère est contaminée mais non traitée.

Les risques augmentent lors de rapports anaux, de présence de lésions génitales ou buccales, de saignements, d'une infection sexuellement transmissible (IST), d'une quantité importante de virus dans les sécrétions (charge virale élevée en primo-infection), d'absence d'utilisation de préservatifs.

Les liquides organiques contenant le VIH entrent en contact avec une muqueuse (buccale, génitale, rectale) ou le sang. Le virus traverse la barrière épithéliale et le tissu sous-jacent pour rencontrer sa cible : les cellules ayant le récepteur CD4 à leur surface : les lymphocytes T CD4+ (LT CD4), monocytes, macrophages, cellules dendritiques et les cellules microgliales cérébrales.

## III. Cycle de réplication

Le VIH s'attache à la cellule hôte par l'intermédiaire d'une protéine de l'enveloppe (gp120) aux protéines cellulaires de la membrane plasmique : les récepteurs CD4. Il s'opère alors un changement de conformation de gp120 qui se rapproche d'un co-récepteur membranaire : CXCR4 pour les LT CD4+ (CCR5 pour les macrophages). Cette liaison enclenche la fusion via la glycoprotéine gp41. La capsidie entre dans la cellule jusqu'au noyau où aura lieu la décapsidation pour libérer l'ARN et les enzymes virales.

Il s'ensuit la rétrotranscription via la transcriptase inverse qui va synthétiser l'ADN proviral (bicaténaire) à partir d'ARN viral. Le message sous forme d'ADN est indispensable pour s'intégrer au sein du génome cellulaire, grâce à une seconde enzyme, l'intégrase. Ensuite, il y a la transcription de l'ADN proviral en ARN. Dans le cytoplasme a lieu la traduction des ARN messagers en protéines virales.

Au niveau de la membrane cellulaire, la protéase va cliver et assembler les protéines virales pour former la capsidie et l'enveloppe. Par bourgeonnement, des virions

immatures sont libérés dans un premier temps dans le milieu extracellulaire, puis lors de la maturation, la protéase agit de nouveau pour obtenir une forme mature : les virus infectieux (7,8).

Les nouveaux virus se propagent dans l'ensemble de l'organisme. Enfin, la cellule hôte meurt par apoptose. Rapidement, le VIH se loge dans les ganglions, le foie, la rate, le tissu lymphoïde du tube digestif, le système nerveux central (SNC) et les compartiments génitaux qui constituent les réservoirs viraux.

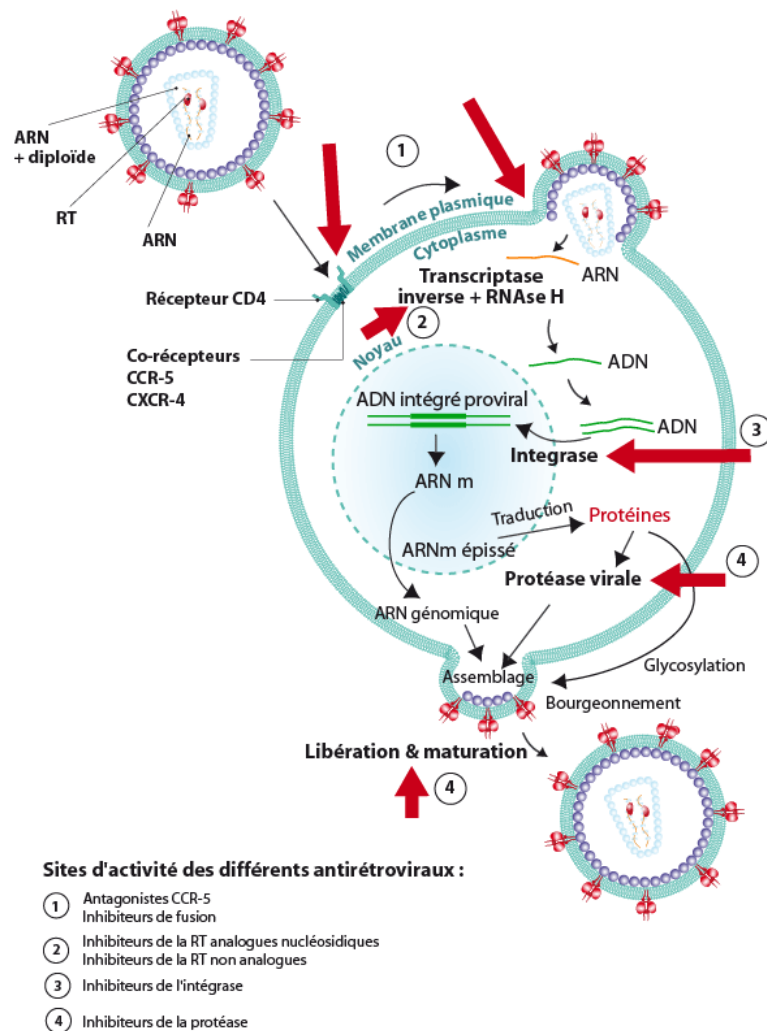


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH

NB : Depuis 2021, il a été observé que la capside du VIH se désassemble dans le noyau (7).

#### IV. Diagnostic biologique

Le diagnostic de l'infection par le VIH peut se faire de 2 manières :

- le diagnostic direct par la détection du virus ou d'éléments viraux : l'antigène p24 et le génome viral (ARN plasmatique ou ADN proviral)
- le diagnostic indirect par la recherche des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2

Le diagnostic virologique est basé sur la sérologie. Il est posé avec certitude lorsque les résultats du test ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) de 4<sup>ème</sup> génération et la confirmation par un « Western blot » sont concordants. Il peut se compléter d'un diagnostic moléculaire par la mise en évidence des acides nucléiques par RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*).

Le test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération est une technique immuno-enzymatique utilisée pour mettre en évidence l'antigène p24 et/ou les anticorps anti-VIH-1 et VIH-2. Le Western blot se base sur la biologie moléculaire pour rechercher les anticorps spécifiques. La technique de la RT-PCR mesure la charge virale.

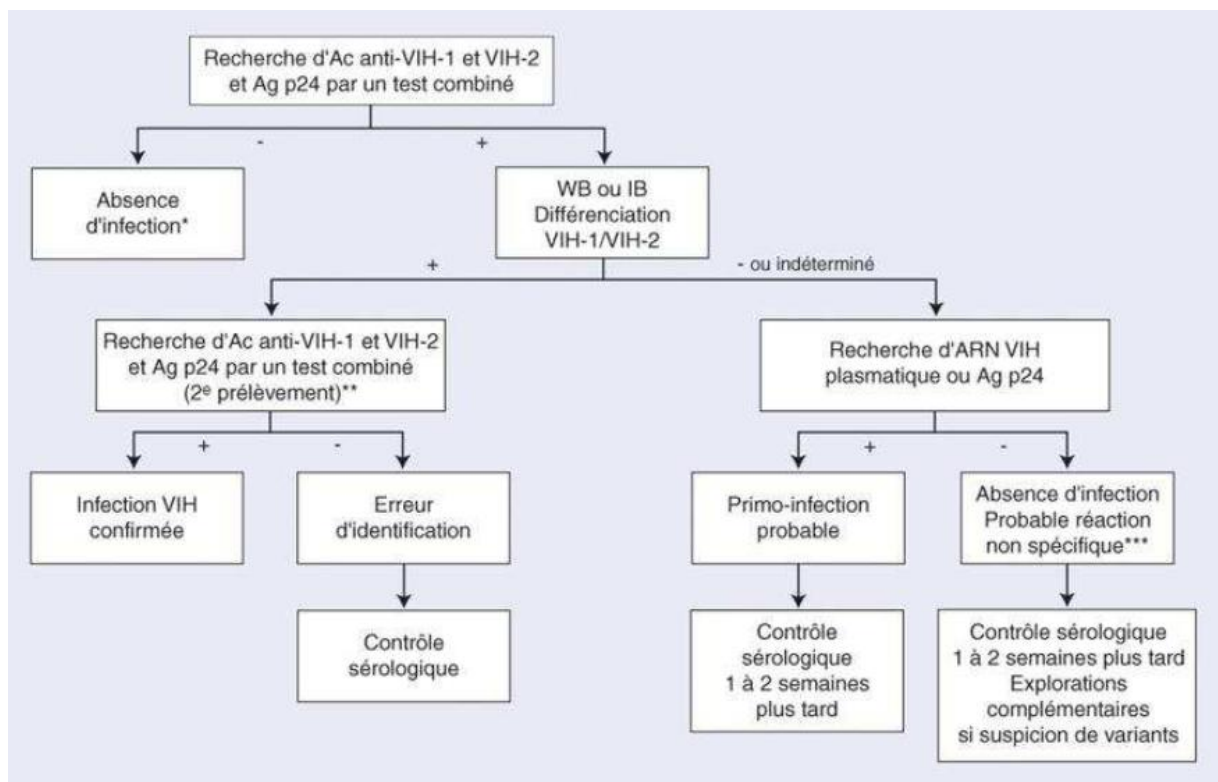


Figure 3 : Algorithme du diagnostic de l'infection VIH (9)

##### 1. Test ELISA de quatrième génération

Si le test ELISA combiné est négatif et que la prise de risque remonte à plus de six semaines, cela indique une absence de séroconversion pour le VIH.

## 2. Western Blot

S'il s'avère être positif, une confirmation par un test Western blot (ou Immunoblot) est à effectuer sur le même échantillon (10). Le Western blot révèle la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les différentes protéines du VIH. Celui-ci est positif selon les critères ANAES de 2000, s'il révèle au moins 2 anticorps anti enveloppe (gp120, gp160, gp41) et un anticorps anti protéines internes « gag » (p55, p24, p18) ou anti protéines enzymatiques « pol » (p68, p52, p34) (11). Un second prélèvement est effectué pour un nouveau test ELISA afin d'écartier toute erreur d'identité. S'il revient positif : le diagnostic est établi.

Si le Western blot est négatif : une recherche d'ARN plasmatique ou d'antigène p24 sera à réaliser, dans le but de ne pas passer à coté d'une primo-infection (12). Si celle-ci est positive, le sujet est probablement en phase de primo-infection. Un contrôle des anticorps sera fait une à deux semaines plus tard. Si la recherche d'ARN plasmatique ou d'antigène p24 revient négative, alors le sujet n'est pas infecté par le VIH, il est fort probable qu'il y ait eu une réaction non spécifique lors des tests précédents.

En effet, le test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération peut se positiver lors de la primo-infection, dès 15 jours après la contamination, par la présence de l'antigène p24. L'antigène persiste pendant moins de deux semaines, au-delà, des anticorps anti-protéine p24 sont synthétisés et masquent sa présence.

## V. Evolution clinique et biologique de l'infection au VIH

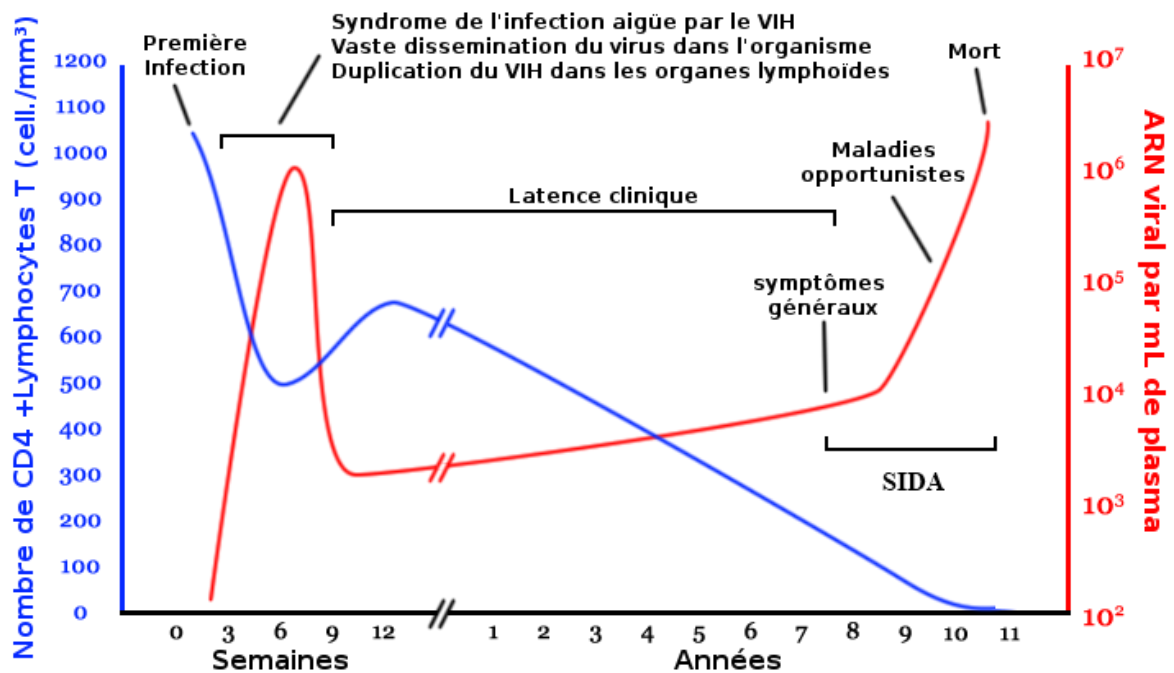


Figure 4 : Evolution de l'infection au VIH en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ et de l'ARN viral (13)

## 1. *Primo-infection*

La primo-infection est symptomatique dans un peu plus de 50% des cas, dans la période des 10-15 jours post-contamination. Elle se caractérise essentiellement par un syndrome pseudo-grippal, avec éventuellement : des manifestations cutanéomuqueuses, des troubles digestifs et des manifestations neurologiques peu discriminantes.

Spontanément, les signes disparaissent et peuvent ne pas alerter en raison de leur caractère non spécifique.

La réplication virale est intense, le VIH se dissémine dans tout l'organisme et se concentre dans les liquides biologiques. La virémie s'élève fortement, la personne devient très contagieuse alors même qu'elle ignore sa contamination. Parallèlement, le nombre de lymphocytes CD4 chute car détruits sous l'action du virus. Pour se défendre, le corps met en place une réponse immunitaire, en produisant de nombreuses cellules : les CD8 et les lymphocytes B sécrétant des anticorps afin d'éliminer l'élément étranger. Ces anticorps anti-VIH sont synthétisés au bout de 2 à 3 semaines : c'est la séroconversion, le patient est alors dit séropositif. La charge virale (CV) correspond au nombre de copies de virus dans le sang. Elle diminue dans un second temps, par l'action des lymphocytes cytotoxiques qui détruisent les cellules infectées et par les anticorps qui neutralisent les virions libérés, les empêchant d'atteindre d'autres cibles.

## 2. *Latence*

Les défenses de l'organisme contrôlent la multiplication du virus, c'est l'équilibre immunovirologique. Une phase de latence asymptomatique ou paucisymptomatique peut s'installer pendant 2 à 10 ans. Les lymphocytes diminuent lentement, tandis que le virus se multiplie silencieusement.

Face à un virus qui persiste et progresse, le système immunitaire s'affaiblit. Des signes intermittents d'immunodéficience font ensuite leur apparition en fonction de l'intensité du déficit immunologique : mycoses, fièvre, diarrhées persistantes, sueurs nocturnes, zona, éruptions cutanées, perte de poids etc.

Il existe des sites où le virus persiste de façon latente : les réservoirs viraux, comme au niveau des ganglions lymphatiques, la rate, le tissu lymphoïde digestif, le thymus, les organes génitaux, la moelle osseuse et le SNC. Ces sanctuaires sont le plus souvent inaccessibles aux antirétroviraux (ARV) et ne sont pas reconnus par le système immunitaire. C'est pourquoi, dès l'arrêt du traitement, la diffusion dans l'organisme reprend et le virus est de nouveau détectable.

Les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral contrôlent l'infection. Le traitement empêche l'évolution vers le stade SIDA sans toutefois supprimer le

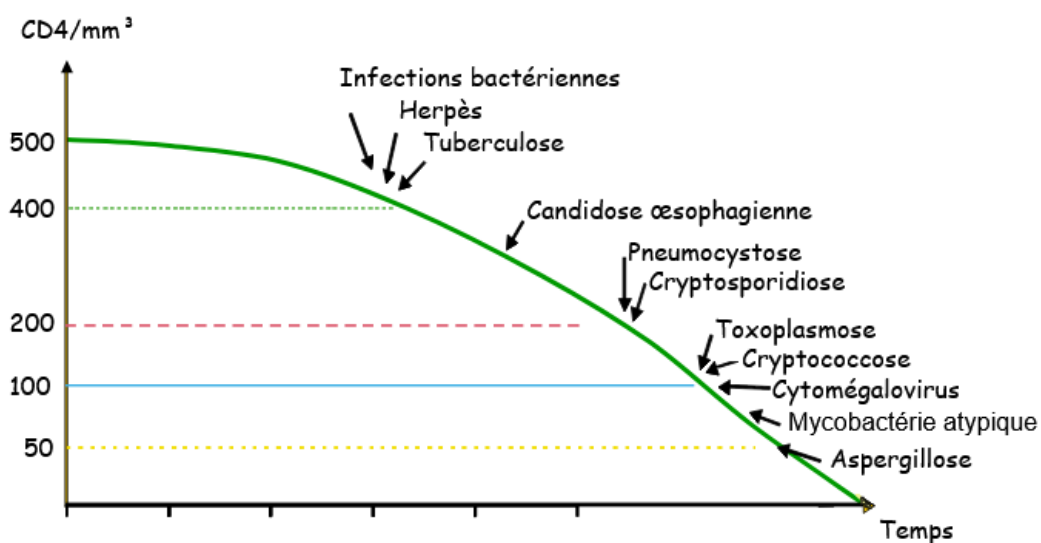
virus. L'initiation du traitement en phase précoce minimise la constitution des réservoirs viraux et amène et à une meilleure restauration du système immunitaire et à une diminution du risque de morbi-mortalité. Les PVVIH traitées ont toutes les chances de rester à ce stade. L'infection, auparavant maladie inévitablement mortelle est devenue une maladie chronique. Même si elle est considérée comme chronique, cette pathologie nécessite un suivi médical régulier pour surveiller l'infection, mais aussi examiner l'état général puisque que les séropositifs demeurent plus à risque de développer des cancers et des maladies cardiovasculaires et/ou métaboliques.

### 3. SIDA

C'est le stade terminal de l'infection par le VIH.

Le VIH détruit les défenses immunitaires en s'attaquant en particulier aux lymphocytes T CD4. La diminution des lymphocytes T CD4 a pour conséquence une baisse de l'immunité et une vulnérabilité à un risque infectieux multiple : bactéries, virus, champignons, parasites.

Sans traitement, au bout d'une durée médiane de 10 ans, le stade SIDA se manifeste. L'entrée en phase SIDA est définie lorsqu'apparaissent des manifestations cliniques sévères par l'installation d'infections opportunistes dues à l'immunodépression. Elles surviennent généralement lorsque le taux de LT CD4 est inférieur à  $200/\text{mm}^3$ . Les plus courantes sont la tuberculose, la pneumocystose, l'infection à CMV, la candidose œsophagienne et la toxoplasmose cérébrale. Elles s'accumulent, affaiblissant toujours plus le système immunitaire.



Girard PM *et al.* In Doin SIDA 1996

Figure 5 : Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4 (14)

Le patient sera alors définitivement classé au stade SIDA, même si l'évolution est favorable.

Les stades de l'infection tiennent compte du nombre de lymphocytes T CD4+ et des manifestations cliniques. Deux classifications existent : celle du CDC en 3 stades et celle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 4 stades cliniques (15).

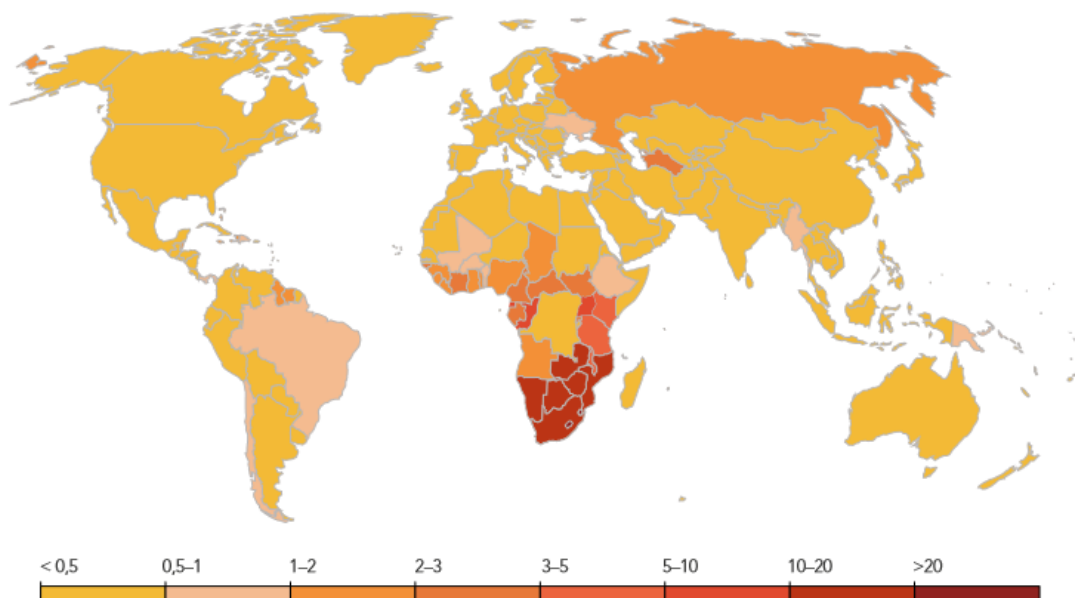
En l'absence de traitement, le patient finit par décéder des conséquences du déficit immunitaire.

## C. Epidémiologie

### I. Monde

D'après les dernières données de l'ONUSIDA sur la pandémie de SIDA, en 2020 ce sont 37,7 millions de personnes qui vivaient avec le VIH. Plus de la moitié (53%) sont des femmes et des filles. C'est en Afrique subsaharienne que se localisent plus des deux tiers (67%) des PVVIH. Sur ces 37,7 millions de personnes, 84% connaissaient leur statut sérologique et 27,5 millions (73%) avaient accès à un traitement antirétroviral. Dans l'ensemble, 66% avaient une charge virale indétectable. Les personnes qui ne se savaient pas être infectées par le VIH étaient de 6,1 millions, soit 16%.

FIGURE 0.1 | PRÉVALENCE DU VIH CHEZ LES ADULTES (ÂGÉS DE 15 À 49 ANS), AU NIVEAU MONDIAL, 2020



Source : Analyse spéciale de l'ONUSIDA, 2021.

Note : Les données comprennent 244 pays et territoires.

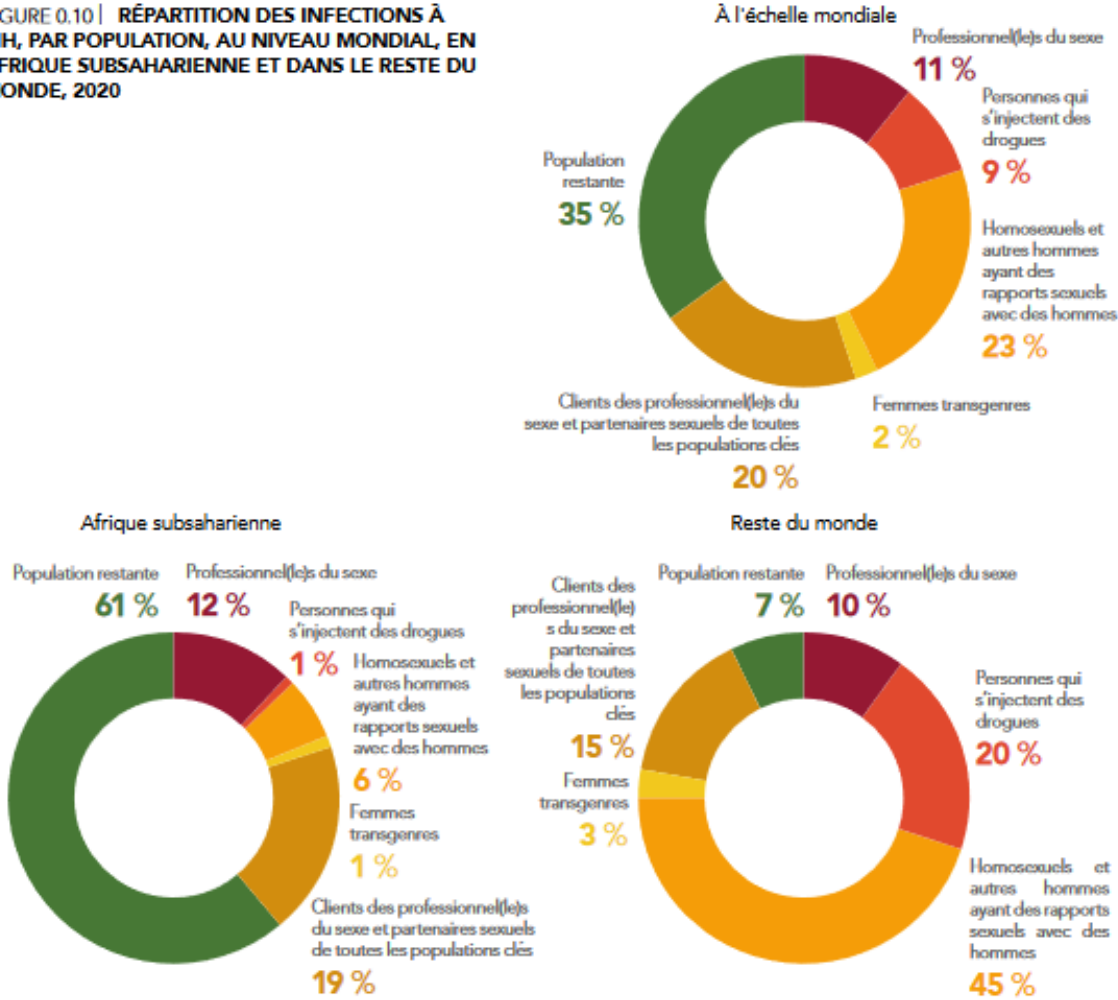
Figure 6 : Prévalence du VIH chez les adultes (âgés de 15 à 49 ans), au niveau mondial, 2020 (16)

Les décès liés au SIDA ont été réduits de 47% depuis 2010. En 2020, 680 000 personnes sont décédées de maladies liées au SIDA.

L'incidence c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas d'infection observé sur une période donnée était de 1,5 million de personnes nouvellement infectées par le VIH en 2020. Par rapport à 2010, elle a diminué de 31% (2,1 millions en 2010).

En 2020, 65% des nouvelles infections sont apparues chez les travailleurs du sexe et leurs clients, les HSH, les UDI et les femmes transgenres, ainsi que leurs partenaires sexuels. En dehors de l'Afrique subsaharienne, 93% des nouvelles infections se sont développées au sein de cette population clé, tandis qu'en Afrique subsaharienne, cette population ne représente que 39% des nouvelles infections. Dans cette région, la répartition est tout autre : 63% des nouvelles infections concernent les femmes et les filles. A noter que chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans, six nouvelles infections sur sept sont retrouvées chez les filles (16,17).

**FIGURE 0.10 | RÉPARTITION DES INFECTIONS À VIH, PAR POPULATION, AU NIVEAU MONDIAL, EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ET DANS LE RESTE DU MONDE, 2020**



Source : Analyse spéciale de l'ONUSIDA, 2021 (cf. annexe sur les méthodes).

Figure 7 : Répartition des infections aux VIH selon les populations, 2020 (16)



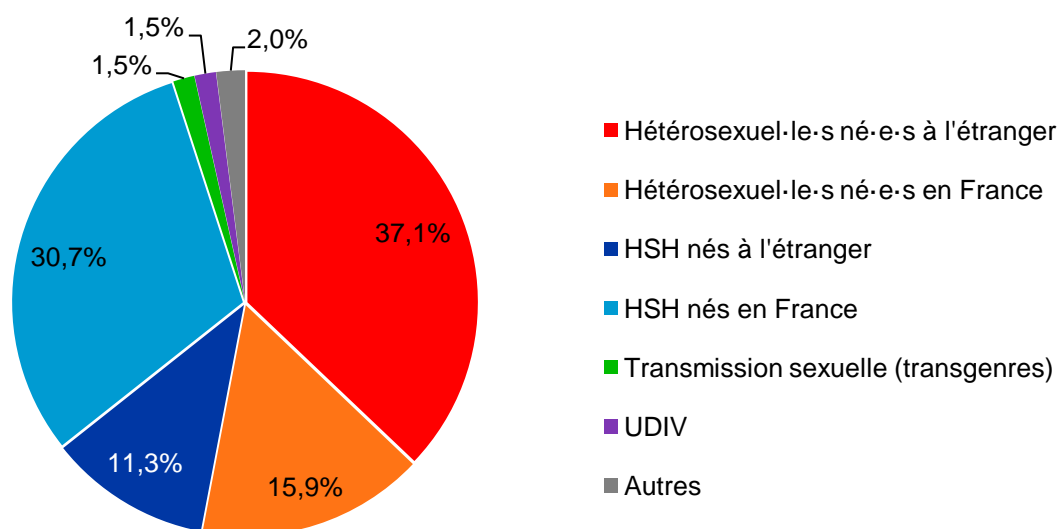
## II. France

La collecte des données épidémiologiques du VIH s'est affaiblie en raison de l'épidémie de Covid-19. Il en est de même sur le nombre de dépistages réalisés. Au vu de ces perturbations, les données sont moins exhaustives et donc à interpréter avec précaution.

L'incidence est le nombre de contamination dans l'année, elle est estimée à 6000 nouvelles contaminations pour l'année 2018. Et l'Inserm estime à 3,6 ans le délai entre la contamination et le diagnostic d'infection au VIH. La prévalence serait actuellement d'environ 180 000 en France, 25 000 de ces PVVIH ignorent leur statut sérologique et représentent l'épidémie cachée (18).

Par le biais de la déclaration obligatoire des infections au VIH, on estime à 4856 le nombre de découvertes de séropositivité en 2020. C'est une diminution de 22% par rapport à 2019. Le taux de positivité le plus élevé se situe dans la région Île-de-France.

La répartition en France est la suivante :



*Figure 8 : Répartition des découvertes de séropositivité au VIH par mode de contamination, sexe et pays de naissance, France, novembre 2021. D'après les données de Santé Publique France. (1)*

Ces découvertes de séropositivité en France, concernent à 69% des hommes. Les femmes représentent 30% des découvertes, mais 78% parmi les personnes séropositives nées à l'étranger. Au contraire, celles nées en France sont majoritairement des hommes (61%). Les femmes sont contaminées à 98% des cas par rapports hétérosexuels, les hommes, par rapports sexuels entre hommes (62%). La moitié des découvertes concernent les personnes nées à l'étranger.

Les personnes hétérosexuelles et les HSH sont les deux populations regroupant le plus de découvertes de séropositivité, avec 53% et 42% respectivement. En s'intéressant à leur origine, les personnes contaminées par rapports hétérosexuels sont pour 70% d'entre elles, nées à l'étranger, la majorité en Afrique Subsaharienne (76%). Pour ce qui est des HSH, ce sont 27% qui sont nés à l'étranger.

Par rapport à l'année 2019, le nombre de découvertes de séropositivité chez les personnes nées à l'étranger a chuté plus fortement que celles nées en France (28% contre 14%). Il faut garder à l'esprit que le nombre de dépistage a baissé, donc ce n'est pas forcément une baisse des nouvelles contaminations. Alors que les années précédentes, les découvertes étaient en constante augmentation chez les HSH nés à l'étranger, en 2020, une forte diminution a eu lieu (-23%).

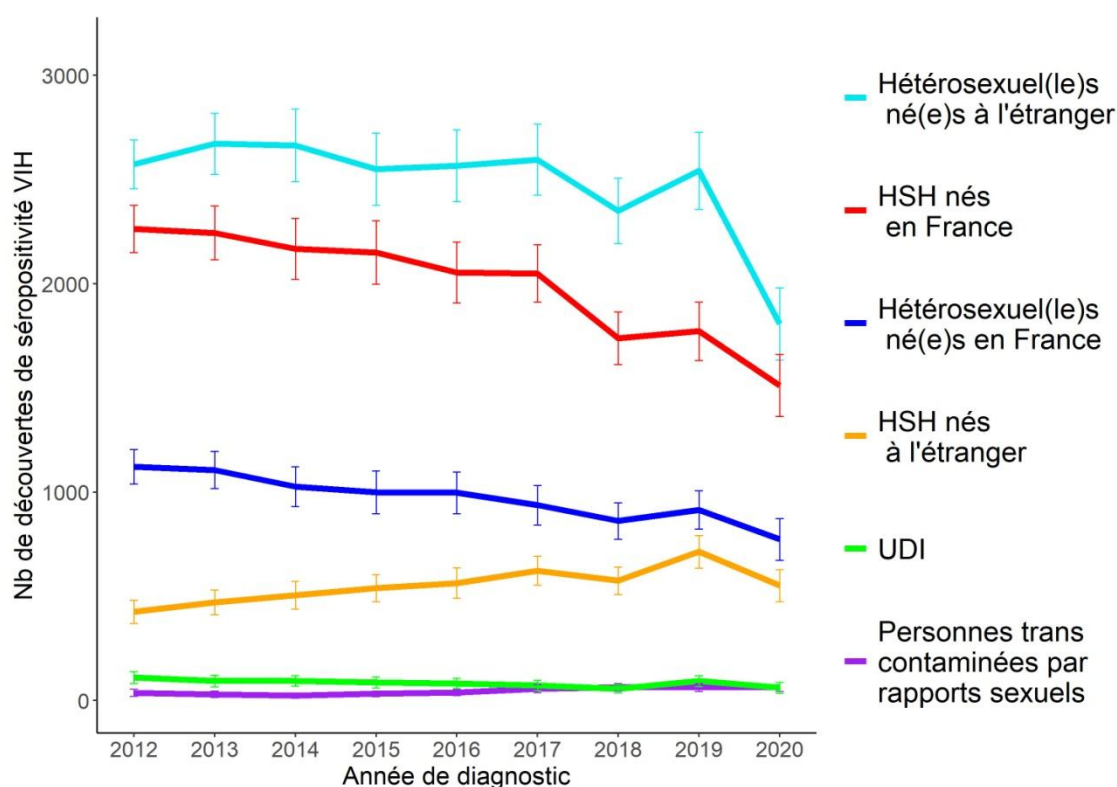


Figure 9: Nombre de découvertes de séropositivité VIH par population (genre, mode de contamination probable et lieu de naissance), France, 2012-2020 (1)

En 2020, les découvertes de séropositivité sont à 25% des diagnostics précoces. En tête, ce sont les HSH qui sont diagnostiqués le plus précocement. Chez les hétérosexuels, la part de diagnostics précoces est bien plus élevée chez ceux nés en France (28%) par rapport à ceux nés à l'étranger. Un tiers des découvertes sont des diagnostics à un stade avancé de l'infection, c'est plus que les années précédentes. La proportion de ces diagnostics reste toujours très élevée chez les UDI (45%) par rapport aux hétérosexuels (37%) et est plus faible pour les HSH (22%) (1).

## D. Traitements

Les principaux objectifs du traitement sont d'obtenir une CV plasmatique indétectable et de maintenir un taux de LT CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> (19). La CV n'est pas détectée par les techniques de laboratoire lorsqu'elle est inférieure à 50 copies/ml. L'atteinte de ces objectifs tend à diminuer la mortalité liée au VIH, à prévenir la survenue d'infections opportunistes et permet d'obtenir un bénéfice collectif sur la prévention par la réduction de la transmission (cf infra. TasP).

Les médicaments antirétroviraux empêchent le virus de se multiplier en bloquant le cycle de réplication virale à différentes étapes. La conséquence est la diminution de la CV associée à une augmentation progressive du taux de lymphocytes T CD4+.

### I. Classes médicamenteuses

En 1987, le premier antirétroviral arrive sur le marché, un INTI, la zidovudine aussi appelée AZT. Mais des résistances au médicament apparaissent rapidement (1989) et de nouvelles classes sont développées.

Il existe différentes classes thérapeutiques. Sont commercialisés en 2021/2022 :

- **Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)**, ce sont des analogues d'acide nucléique qui vont bloquer l'enzyme transcriptase inverse par des phénomènes de compétition et qui provoquent l'arrêt de l'élongation des chaînes d'ADN. Les molécules commercialisées sont : emtricitabine, lamivudine, abacavir, ténofovir, zidovudine
- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**, ils se fixent sur la transcriptase inverse et modifient la conformation du site actif. Les INNTI commercialisés sont : névirapine, efavirenz, rilpivirine, doravirine, etravirine
- **Inhibiteurs de protéase (IP)**, ils miment le substrat naturel, se lient de façon compétitive sur le site actif et inhibent la maturation des protéines, empêchant d'obtenir des virus infectieux. Les IP commercialisés sont : darunavir, lopinavir, atazanavir, fosamprénavir, tipranavir. Le ritonavir à faible dose (100mg/j à 200mg, 2 fois par jour), est utilisé en association aux IP pour les potentialiser, par son effet inhibiteur du CYP3A. Le cobicistat est également prescrit comme « booster »
- **Inhibiteurs d'intégrase (INI)** : ils se lient au site actif de l'enzyme et la bloque, empêchant le transfert de brin lors de l'intégration de l'ADN rétroviral au sein du génome de la cellule hôte et par conséquent inhibe la réplication du VIH. Les INI commercialisés sont : elvitégravir, raltégravir, dolutégravir, bictégravir, cabotégravir
- **Inhibiteur de fusion est un inhibiteur d'entrée**. Ce sont des peptides qui se lient à la gp41, bloquant le réarrangement structural de celle-ci et qui empêchent la fusion entre la membrane virale et cellulaire. Ils sont utilisés

sous forme d'injections bi-quotidiennes. Seul l'enfuvirtide est disponible en 2022

- **Antagoniste du récepteur CCR5.** Il se lie sur le récepteur CCR5 des cellules cibles et perturbe l'interaction avec la glycoprotéine gp120 du virus, empêchant l'entrée. C'est le maraviroc
- **Inhibiteur d'attachement** se liant à la gp120 pour inhiber l'interaction entre le virus et les récepteurs cellulaires CD4. C'est le fostemsavir
- **Anticorps monoclonal humanisé IgG4**, qui interfère dans les étapes de la pénétration du virus dans les lymphocytes CD4 : Ibalizumab. Il s'utilise en association. C'est une option de dernier recours pour une infection au VIH multirésistante (20,21).

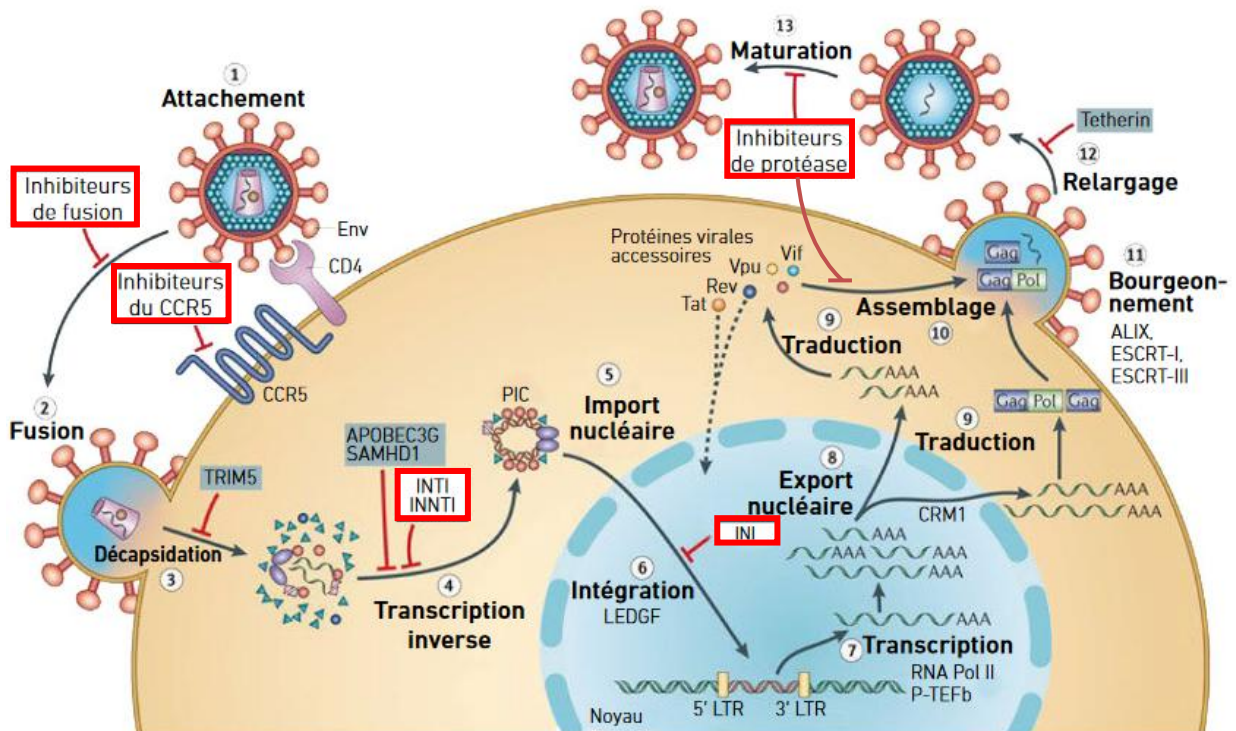


Figure 10 : Cycle de réplication du VIH avec les sites d'actions des antirétroviraux

## II. Stratégie de traitement

Les trithérapies sont la référence de prise en charge en 2022 avec certaines adaptations récentes permettant un relai par une bithérapie selon certains critères bien définis.

Aujourd'hui, il est préconisé de débiter le traitement dès l'annonce du diagnostic, quelque soit la valeur des lymphocytes T CD4. Les schémas thérapeutiques recommandés en première intention chez le patient naïf sont :

- 2 INTI + 1 IP
  - o Ténofovir disoproxil/emtricitabine + darunavir/ritonavir
- 2 INTI + 1 INNTI
  - o Ténofovir disoproxil/emtricitabine + rilpivirine
  - o Ténofovir alafénamide/emtricitabine + rilpivirine
  - o Ténofovir disoproxil + lamivudine + doravirine
- 2 INTI + 1 INI
  - o Ténofovir disoproxil/emtricitabine + dolutégravir
  - o Abacavir/lamivudine + dolutégravir
  - o Ténofovir alafénamide/emtricitabine + elvitégravir/cobicistat
  - o Ténofovir disoproxil/emtricitabine + raltégravir
  - o Ténofovir alafénamide/emtricitabine + bictégravir

Les spécialités correspondantes sont :

TRUVADA*	Ténofovir disoproxil / Emtricitabine
KIVEXA*	Abacavir / Lamivudine
PREZISTA*	Darunavir
NORVIR*	Ritonavir
EDURANT*	Rilpivirine
TIVICAY*	Dolutégravir
ISENTRESS*	Raltégravir
EVIPLERA*	Ténofovir disoproxil / Emtricitabine / Rilpivirine
ODEFSEY*	Ténofovir alafénamide / Emtricitabine / Rilpivirine
TRIUMEQ*	Abacavir / Lamivudine / Dolutégravir
GENVOYA*	Ténofovir alafénamide / Emtricitabine / Elvitégravir / Cobicistat
DELSTRIGO*	Ténofovir disoproxil / Doravirine / Lamivudine
BIKTARVY*	Bictégravir / Emtricitabine / Ténofovir alafénamide

*Tableau 1 : Spécialités de 1<sup>ère</sup> ligne disponibles en France en 2022*

Les patients vivants avec le VIH et traités précocement ont la même espérance de vie qu'une personne séronégative au VIH du même âge. Toutefois, ils vieillissent

avec davantage de comorbidités (cancers, maladies cardio-vasculaires, diabète, ostéoporose, problèmes rénaux) (20).

Il s'agit d'un traitement à vie. On ne guérit pas de l'infection au VIH du fait de son intégration dans le génome cellulaire et de sa persistance à l'état de dormance au sein des réservoirs viraux.

Chez les patients dont l'infection est contrôlée au long cours, il est question d'allègement et de simplification des traitements : par la réduction du nombre de molécules (passage d'une trithérapie à une bithérapie), du nombre de comprimés grâce aux combinaisons fixes d'ARV (associations de deux à trois molécules au sein d'un seul comprimé) et la réduction du nombre de prise (bi-quotidienne à quotidienne ou via les injections bimestrielles). En 2022, la diminution de fréquence est à l'étude avec la prise d'ARV sur quatre jours au lieu des sept habituels (essais ANRS 170 QUATUOR (22) et ANRS 177 DUETTO), mais aussi par l'initiation d'une bithérapie immédiate chez certains profils de patients naïfs (essai ANRS 173 ALTAR). Le but de ces adaptations est de simplifier la prise, améliorer l'observance, la qualité de vie et limiter la toxicité à long terme (19).

## PARTIE II : DEPISTAGE ET PREVENTION

### **A. Dépistage**

Le dépistage, d'après l'OMS, consiste à identifier de manière présomptive à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque là inaperçue (23).

#### I. Dépistage du VIH

En France, ce sont 5,2 millions de sérologies au VIH effectuées en 2020 par les laboratoires de biologie médicale, dont 8 522 confirmées positives. Alors qu'une augmentation de l'activité de dépistage du VIH et des IST bactériennes était observée depuis plusieurs années, la crise sanitaire de la Covid-19 a entraîné un moindre recours au dépistage (-14% par rapport à 2019), compte tenu du premier confinement (accès plus limité aux lieux de dépistage) et d'une plus faible exposition au VIH par les mesures de distanciation sociale. Par conséquent, le nombre de découvertes de séropositivité a lui aussi diminué, ne traduisant pas nécessairement une baisse de nouveaux cas.

Le risque encouru est évidemment le retard de diagnostic, lui-même entraînant un retard de mise sous traitement et un risque collectif plus important.

Comme évoqué au paragraphe de la Partie I-C-II, il persiste donc une épidémie dite « cachée » : en 2021, ce serait 25 000 séropositifs qui ignorent leur infection (18). On estime que 60% des nouvelles contaminations proviennent de ces séropositifs. En 2021, un tiers des découvertes de séropositivité se font à un stade avancé de l'infection par le VIH. L'épidémie de VIH perdure à cause des sujets séropositifs non diagnostiqués qui entretiennent la chaîne de contamination. Et en 2020, la moitié des découvertes de séropositivité sont retrouvées chez des personnes n'ayant jamais effectué de tests de dépistage auparavant (UDI et hétérosexuels respectivement : 70% et 60%).

La sensibilisation au dépistage qui amène au diagnostic précoce et à la mise en place d'un traitement rapide est le meilleur moyen de ralentir la progression de la maladie. La généralisation du dépistage a pour finalité : la réduction de la morbi-mortalité liée à l'infection d'un point de vue individuel et d'autre part, au niveau collectif, la diminution de la transmission du virus aux futurs partenaires.

Il faut continuer à promouvoir le dépistage auprès de la population générale et plus particulièrement, cibler les catégories de personnes à risque plus élevé d'infection.

Avant tout dépistage du VIH, le consentement libre et éclairé est à obtenir obligatoirement et la confidentialité des résultats doit être garantie.

L'accès au dépistage peut se faire de deux façons : à l'initiative de l'individu lorsqu'une exposition au VIH est crainte par le patient, ou proposé par les professionnels de santé ou tous autres acteurs de santé.

Dans la population générale, il est recommandé de proposer aux personnes âgées de 15 à 70 ans (voire au delà), un dépistage pour le VIH au moins une fois dans leur vie, lors d'un recours aux soins (consultation ambulatoire, admission dans un service d'urgences, séjour hospitalier, visite de médecine préventive pour les étudiants, recours aux conseils et aux outils de prévention), en dehors de toute notion d'exposition à un risque de contamination par le VIH (24).

Par ailleurs, il existe certains groupes de population à haut risque d'infection car étant les plus exposées, et pour lesquels un dépistage ciblé et régulier doit être mis en place. Les populations clés concernées sont : les HSH, les UDI et les personnes originaires de zones de forte prévalence de l'infection à VIH (notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes). La fréquence préconisée est de tous les trois mois chez les HSH, tous les ans chez les UDI et chez les personnes originaires de zones de forte prévalence.

Enfin, le dépistage doit être particulièrement développé dans les régions à forte incidence mais aussi à forte prévalence : l'Île-de-France, la Provence-Alpes-Côte d'Azur, et les départements français d'Amérique (Guyane, Guadeloupe, Martinique) et vers les hommes, qui ont moins recours au système de soins que les femmes.

Le dépistage au VIH n'est obligatoire que dans le cas de don du sang, d'organes, de tissus, de cellules et notamment de sperme et de lait.

Il doit être systématiquement proposé dans certaines circonstances (24) :

- En cas de notion d'exposition à haut risque sexuel/sanguin ou professionnel
- Signes évocateurs de primo-infection à VIH, infections opportunistes ou autres maladies « indicatrices » du VIH
- Diagnostic d'une IST, d'une hépatite B ou C
- Diagnostic de tuberculose
- Projet de grossesse ou grossesse en cours (lors de la première consultation prénatale)
- Prescription d'une première contraception
- Demande d'IVG
  - o Pour ces 3 dernières : un test est à proposer systématiquement au(x) partenaire(s) de la personne concernée
- Viol
- Incarcération en cours



Il est recommandé dans d'autres situations :

- Projet d'arrêt du préservatif dans une relation exclusive
- Au 6<sup>ème</sup> mois chez les femmes séronégatives exposées à un risque pendant la grossesse (partenaire ou conjoint infecté par le VIH ; partenaire originaire de pays de forte endémie ; partenaire ou conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ; partenaires multiples)
- Au cours du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, proposé au conjoint et le futur père (25)

Il existe de nombreux lieux où se faire dépister selon les tests :

	Tests ELISA	TROD	Autotests
Laboratoires d'analyses médicales	✓		
Cabinets de professionnels de santé	✓ Etablis une prescription	✓ Si en dispose	
CeGIDD	✓	✓	✓ Remis gratuitement
Structures associatives		✓	✓ Remis gratuitement
Certains CPEF habilités	✓	✓	
Certains CSAPA CAARUD ACT habilités		✓	✓ Remis gratuitement
PMI	✓	✓	
Pharmacies d'officine			✓
PASS	✓	✓	

*Tableau 2 : Tests de dépistage disponibles selon les structures*

(TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique ; CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles ; CPEF : Centres de Planification ou d'Education Familiale ; CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ; CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogue ; ACT : Appartements de Coordination Thérapeutique ; PMI : centre de Protection Maternelle et Infantile ; PASS : Permanence d'Accès aux Soins de Santé)

Pour atteindre les populations à risques et éloignées des structures de soins, les associations organisent également des actions « hors les murs ». Le dépistage et la prévention ne s'effectuent pas au sein de leurs locaux mais dans les lieux où la population cible peut se trouver : lieux de rencontres (bars, discothèques, saunas, sex-clubs), lieux de vie publics (gares, rues) ou foyers de migrants, lieux de distribution alimentaire, plateforme d'accueil de demandeurs d'asile, lieux d'échanges sexuels tarifés, prisons, ainsi que permanences dans d'autres associations aidant ces populations (maisons des femmes, maisons des ados).

Trois types de tests sont disponibles en France, permettant d'élargir l'offre de dépistage, de s'adapter au mieux aux contraintes des différentes populations cibles et éviter d'exclure certains profils difficiles à capter. Ce sont les tests ELISA de quatrième génération, les TROD et les autotests.

La fenêtre sérologique est la période entre la contamination et l'apparition des anticorps, elle est d'une vingtaine de jours. La fenêtre virologique est celle précédant l'apparition d'éléments viraux, elle est d'une dizaine de jours. Selon la sensibilité des tests et les éléments à mettre en évidence, le délai pour les réaliser est différent.

La sensibilité exigée pour le test ELISA est de 100%, sa spécificité, 99,6%. Le marquage « CE » des TROD et autotests impose une sensibilité de 100% et une spécificité de plus de 99%. Cependant, le test ELISA met en évidence à la fois les anticorps mais aussi l'antigène p24 qui est détecté plus précocement. Enfin, l'analyse sur sérum ou plasma est elle aussi plus sensible par rapport au sang total.

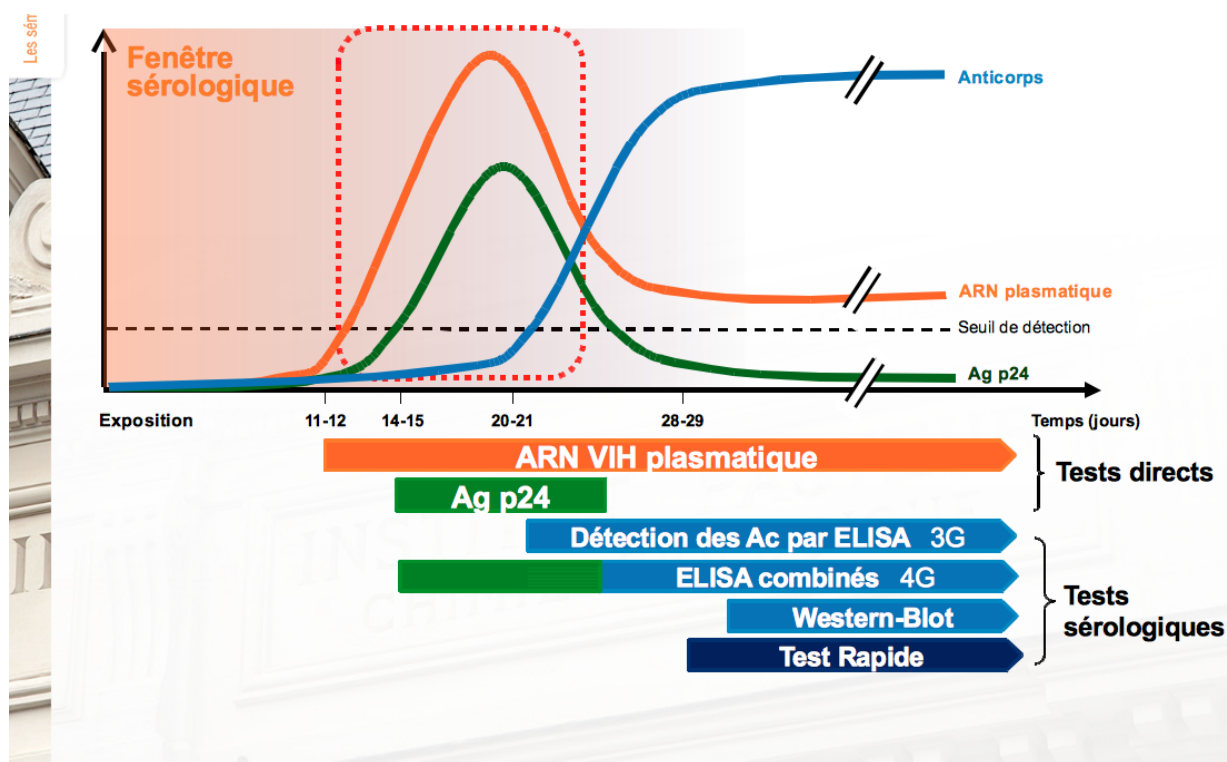


Figure 11 : Les tests de dépistage et leur seuil de détection dans le temps (26)

## 1. Test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération

Comme évoqué dans la partie I-B-IV, le test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération est le test de référence pour le dépistage de l'infection au VIH. Le test détecte dans le sang les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 combinés à la recherche de l'antigène p24. Pour un résultat le plus fiable possible, il est requis un délai de 6 semaines après l'exposition ou la prise de risque.

Les tests ELISA se font à partir d'une prise de sang en laboratoire d'analyses médicales, dans les CeGIDD, certains CPEF, PMI ou dans les PASS.

Après une expérimentation à Paris et dans les Alpes-Maritimes (deux régions les plus touchées par le VIH), l'opération « VIH-test », aussi appelée « Au Labo Sans Ordo », est généralisée dans toute la France depuis janvier 2022. Ce dispositif permet de se faire tester pour le VIH, sur simple demande, dans tous les laboratoires d'analyses médicales. Pris en charge à 100%, sans avance de frais, sans ordonnance, et sans rendez-vous, le dispositif complète l'offre de dépistage et le rend plus accessible par la présence de plus de 4000 laboratoires de biologie médicale (27).

## 2. TROD

Les TROD sont des Tests Rapide d'Orientation Diagnostique, se basant sur une méthode d'immunochromatographie, reposant sur la révélation du complexe antigène-anticorps (cf. Figure 12). Après avoir récupéré une petite quantité de sang capillaire, puis ajouté les réactifs pour la mise en évidence des anticorps anti-VIH, le résultat est donné dans les 5 à 30 minutes maximum. Par appariement avec les éventuels anticorps anti-VIH présents dans le sang du patient, une bande ou point apparaît. Si le test est positif, un rendez-vous avec un médecin doit être pris pour confirmer le résultat par un test ELISA. Pour que le résultat soit fiable, un délai de 3 mois sans prise de risque est demandé. Plus tôt, une insuffisance d'anticorps sécrétés empêchera le test de les détecter.

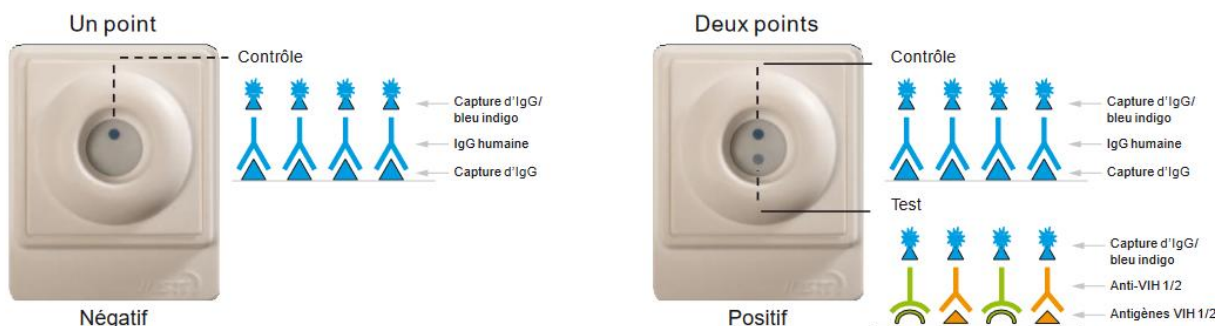


Figure 12 : Composition du support membranaire et interprétation du TROD INSTI\* VIH (28)

Bien qu'ils soient moins sensibles que le test ELISA, ils ont l'avantage d'être sous forme unitaire, simple d'utilisation, de réalisation rapide, et donnant un résultat immédiat. Le test par TROD est gratuit et ne nécessite pas d'ordonnance.

Le dépistage par TROD peut être proposé dans des lieux fixes, par les professionnels de santé, les associations, les CeGIDD, des structures médico-sociales (CAARUD, CSAPA par exemple), certains CPEF et dans d'autres centres et établissements autorisés mentionnés par l'arrêté du 16 juin 2021 (29). Mais également dans des lieux mobiles.

Un des objectifs de cet outil supplémentaire est d'atteindre les personnes les plus éloignées des offres traditionnelles de dépistage ou celles qui ne les utilisent pas régulièrement. En effet, les TROD n'ont pas d'indication pour le dépistage de l'infection au VIH en population générale (en dehors des zones à fortes prévalence). Ils s'adressent prioritairement aux populations les plus exposées au risque de transmission du VIH et aux personnes qui n'ont pas recours au système de soins (24). Ce qui est le cas des HSH, des personnes hétérosexuelles ayant eu plus d'un partenaire sexuel au cours des 12 derniers mois, les populations des départements français d'Amérique, les UDI, les personnes originaires d'une zone de forte prévalence (notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes), les personnes en situation de prostitution, les personnes détenues ou ayant été détenues, les personnes transgenres, les personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VIH (29).

De part ces avantages, les TROD sont particulièrement adaptés au dépistage dans les structures non médicalisées par son usage « hors les murs » dans les structures mobiles (bus/camping-car, stands itinérants, barnums) ainsi que dans les CeGIDD lors de campagnes de dépistage délocalisées, les locaux associatifs, aux urgences et chez les médecins généralistes. Par ce biais, un dépistage communautaire est facilité pour toucher la population cible qui ne se fait pas dépister ou insuffisamment et qui fréquente moins les structures de soins.

Les actions hors les murs sont multiples, quelques exemples : dans des unités mobiles installées dans des lieux où se regroupent les personnes exposées et/ou précaires (quartiers LGBTQI+, événements festifs, lieux de passages (sortie gare RER, squats)) ; les lieux de rencontres (bars, discothèques, saunas, clubs libertins) ; des lieux d'échanges sexuels tarifés ; des lieux de distribution alimentaire ; les centres d'accueil pour migrants ou toxicomanes ; les prisons etc.

Enfin, les TROD VIH peuvent être réalisés dans des situations d'urgences lorsque le test classique ELISA ne permettra pas d'avoir un résultat rapide. C'est le cas dans :

- Les accidents d'exposition au sang pour tester la personne source
- Les accidents d'exposition sexuelle pour tester les partenaires
- Au cours d'un accouchement pour la femme enceinte dont le statut sérologique au VIH est inconnu ou ayant été exposée à un risque de transmission du VIH depuis le dernier dépistage
- Urgence diagnostique devant une pathologie aigue évocatrice du stade SIDA (10).

### 3. *Autotest de dépistage de l'infection à VIH (ADVIH)*

L'autotest VIH est le dernier outil de dépistage. Ils sont disponibles en pharmacie depuis septembre 2015, sans remboursement. C'est une offre supplémentaire pour toute personne (même mineure) qui souhaite connaître son statut sérologique au VIH. Ces tests rapides d'orientation diagnostique à usage unique, sont réalisés par l'intéressé dans un environnement domestique. Sans ordonnance, ils facilitent l'accès au dépistage des personnes éloignées du système de soins ou voulant s'affranchir de la visite au laboratoire, dans les CeGIDD ou chez le médecin. Leur accessibilité (maillage pharmaceutique et larges plages horaires), leur facilité d'utilisation, la rapidité d'obtention des résultats, le maintien de l'anonymat et l'autonomie en font une bonne alternative.

Basés eux aussi sur la technique d'immunochromatographie, une simple goutte de sang capillaire prélevée, suffit pour révéler les anticorps anti VIH-1 et/ou VIH-2 (sans distinction) en moins de 30 minutes. Pour que le résultat du test soit valide, un délai de 3 mois sans prise de risque est à respecter. Toutefois, l'autotest ne se substitue pas à un diagnostic en laboratoire de biologie médicale : un résultat positif doit être confirmé par une sérologie ELISA.

Les ADVIH se présentent sous forme de kit avec tout le nécessaire : la lingette désinfectante, l'autopiqueur, une compresse, l'autotest, le diluant et le pansement. Après avoir piqué au bout du doigt, la goutte de sang est à placer dans le dispositif, puis ajouter le diluant. Sous l'effet de la migration du liquide sur le buvard, une à deux bandes apparaissent. La bonne réalisation du test est vérifiable par l'apparition de la bande contrôle « C ». Le test est négatif s'il n'y a que cette bande présente. Le résultat est positif si deux bandes sont visibles : « C » et « T ». Devant un test positif, le patient est probablement séropositif au VIH. Une confirmation par un test ELISA est nécessaire, en plus d'une stricte prévention pour lutter contre la transmission de l'éventuel virus. S'il se révèle négatif et en absence de prise de risque dans les trois derniers mois, il n'a pas lieu de confirmer.

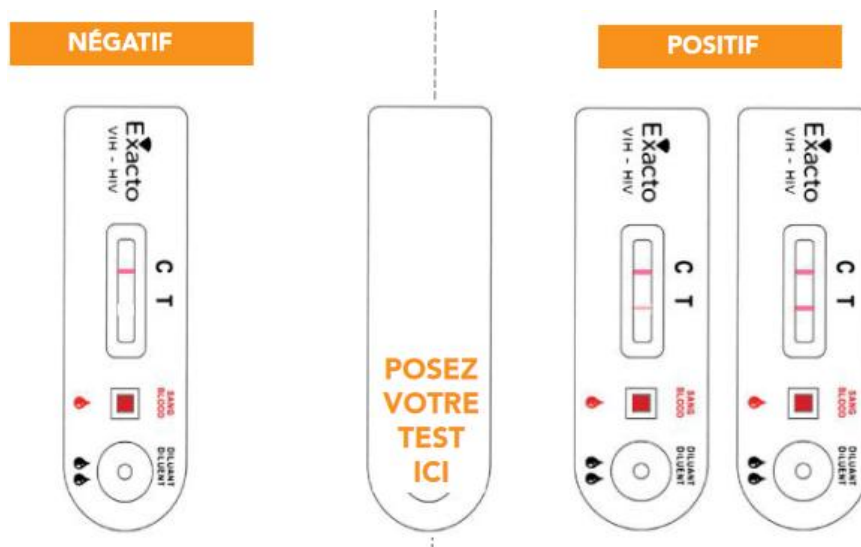


Figure 13 : Exemple de résultats de l'autotest VIH du laboratoire Biosynex

Il existe quelques inconvénients à cet auto-prélèvement et cette autoanalyse ; ce sont les risques d'erreurs de réalisation de test et d'interprétation du résultat, la non-réalisation du test de confirmation si le test revient positif et l'impact psychologique suite à la découverte d'une positivité. C'est pourquoi, une notice d'utilisation est également incluse, qui rappelle le numéro gratuit de Sida Info Service, disponible 24h/24, 7jours/7 pour toutes demandes à propos de la manipulation, de l'interprétation de l'autotest ou pour tout soutien, informations sur le VIH.

Un collecteur à aiguille DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) est fourni lors de l'achat pour éliminer l'autopiqueur, le tout est à ramener dans une pharmacie ou tout autre point de collecte. Trois laboratoires en France commercialisent ces ADVIH sous le marquage CE : Mylan (autotest VIH®), Biosynex (Exacto® test HIV) et BioLytical (Autotest VIH INSTI®). Ils sont non remboursés et leur prix moyen est de 19,5€. Le prix pouvant être un frein, il est possible de se procurer les autotests VIH gratuitement dans les CeGIDD, les organismes de prévention sanitaire habilités à réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique détectant l'infection aux VIH, les CSAPA, les CAARUD et les ACT (30). Par ailleurs, certaines mutuelles proposent le remboursement de l'autotest sur présentation de la facture.



Figure 14 : Autotest VIH du laboratoire Mylan et Biosynex accompagné de la boîte à aiguille DASRI

Depuis janvier 2022, un nouveau type d'autotest est arrivé sur le marché. Il s'agit de l'autotest ORAQUICK\* détectant les anticorps en 20 minutes. Le mode de prélèvement n'est plus sanguin mais gingival. Il suffit de passer la spatule au niveau de la gencive supérieure et inférieure. Le transsudat de la muqueuse buccale est riche en anticorps anti-VIH. La sensibilité est tout de même moins bonne puisque la concentration d'anticorps dans le liquide cravculaire est plus faible que dans le sang. Il n'y pas besoin de boîte DASRI puisqu'il n'y pas de risque infectieux par l'intermédiaire de ce liquide.



*Figure 15 : Autotest gingival ORAQUICK\**

La délivrance des autotests en pharmacie doit respecter le principe du secret médical : il peut être judicieux de les dispenser dans l'espace de confidentialité. Le pharmacien doit connaître le contexte (prise de risque récente ou supérieure à trois mois) pour vérifier que l'autotest sera adapté. Une prise de risque dans les 48h est une urgence et doit être prise en charge par un TPE. Dans le cas où l'autotest n'est pas approprié, il faut avertir des autres types de dépistage possible, pour ne pas passer à côté d'une occasion de dépistage. Pour une demande d'autotest chez une personne prenant régulièrement des risques et ayant eu une prise de risque récente, il ne faut pas forcément refuser la délivrance mais expliquer que l'ADVIH ne dépistera qu'une éventuelle infection ancienne de plus de 3 mois. Le pharmacien a un rôle essentiel dans l'explication du bon usage à domicile et l'interprétation des résultats seul chez soi. La conduite à tenir selon les résultats est à préciser avec la plus grande attention et vigilance. Enfin, il faut informer sur les différentes ressources possibles pour tout soutien (Sida Info Service, CeGIDD, associations ...). Une fiche pratique aidant à la délivrance des autotests VIH est à disposition des pharmaciens sur le site du Cespharm (31).

Des opérations de dépistage ont été lancées pour faire face aux confinements. Des autotests ont été envoyés gratuitement à domicile après avoir rempli un questionnaire en ligne. Par exemple : « jefaisletest.fr » ou avec le « Moi(s) sans tabou » dans les Hauts-de-France (32,33).

## II. Dépistage des autres IST

Depuis les années 2000, une recrudescence des IST bactériennes est observée en France, en particulier chez les jeunes de 15 à 25 ans. Elle est expliquée par un usage du préservatif qui n'est plus systématique et d'un plus grand nombre de partenaires sexuels (notamment dû aux applications de rencontre).

Les IST se transmettent par un contact cutané ou muqueux lors de relations sexuelles (anales, vaginales, oro-génital), mais aussi lors de contact avec le sang (lors de pratiques dites « *hard* »), les objets sexuels (« *sextoys* ») et peuvent avoir une transmission mère-enfant. Elles sont d'origine virale avec l'hépatite B (VHB), l'hépatite C (VHC), l'hépatite A (VHA), le papillomavirus (HPV) et l'herpès (HSV), mais aussi bactériennes avec les trois plus courantes : la chlamydie (*Chlamydia trachomatis*), le gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) et la syphilis (*Treponema pallidum*) et enfin parasitaire (*Trichomonas vaginalis*).

Les problématiques de ces infections sont le caractère fréquemment asymptomatique (surtout chez les femmes) et les complications à long terme qui peuvent se manifester sans traitement (cancer du col de l'utérus, hépatite chronique, stérilité, grossesse extra-utérine...). Certaines ne peuvent être guéries, néanmoins la vaccination existe pour quelques-unes. Pour d'autres, un traitement est possible, à condition d'avoir été diagnostiqué. En outre, la présence d'IST augmente le risque d'infection par la VIH et les co-infections sont fréquentes, d'où l'importance d'un dépistage conjoint et complet dès lors qu'une est positive.

Les manifestations, lorsqu'elles sont présentes, sont diverses, allant de la brûlure mictionnelle, aux ulcérations, en passant par des sécrétions génitales, des boutons, des condylomes.

Le dépistage se réalise à partir d'une sérologie, d'une analyse d'urine ou prélèvement local, et par l'examen clinique des organes génitaux et des lésions.

Dans la population générale, le dépistage du VHB est recommandé au moins une fois dans la vie en l'absence d'antécédent de vaccination, et le VHC s'il n'a jamais été réalisé. Il est recommandé un dépistage de *Chlamydia trachomatis* chez toutes femmes sexuellement actives âgées de 15 à 25 ans (y compris enceintes), chez les hommes et les femmes de plus de 25 ans ayant des facteurs de risques<sup>1</sup>. Le frottis cervical dès 25 ans permet de dépister le papillomavirus. Deux sont à réaliser à un an d'intervalle puis tous les 3 ans si aucune anomalie n'est détectée.

Un dépistage obligatoire pour l'hépatite B et la syphilis concerne les femmes enceintes au cours de leur grossesse.

---

<sup>1</sup> Les facteurs de risques sont : multipartenariat (au moins 2 partenaires dans l'année), changement de partenaire récent, individus ou partenaires diagnostiqués avec une autre IST (NG, syphilis, VIH, *Mycoplasma genitalium*, antécédents d'IST, HSH, personnes en situation de prostitution, après un viol



Les populations cibles ont des fréquences de dépistage différentes. Les HSH pour qui le dépistage de la syphilis doit se faire une fois par an, la chlamydia et le gonocoque, tous les trois mois, et régulièrement pour le VHC. Les UDI doivent être dépistés annuellement pour le VHC. Les travailleurs du sexe : le dépistage de la syphilis et le VHB est recommandé une fois par an, voire plus selon les prises de risques (12,34,35).

## B. Prévention diversifiée

La prévention est dite diversifiée, puisqu'il existe de nombreux outils pour prévenir l'infection par le VIH. Chacun peut se voir proposer puis adopter la prévention la plus adaptée selon le moment de sa vie, ses pratiques sexuelles, ses envies et peut les combiner. La complémentarité de ces méthodes a pour but de faire régresser l'épidémie.

La Figure 16 présente de façon simplifiée l'éventail des possibilités offertes pour prévenir la dissémination collective du virus.



Figure 16 : Outils existants pour prévenir l'infection par le VIH

### I. Préservatifs

Les préservatifs sont à usage externe ou interne, dit communément « masculin » ou « féminin », bien que les préservatifs « féminins » puissent être utilisés aussi bien au niveau vaginal qu'anal par les hommes ou les femmes.

Le préservatif est le seul moyen de prévention globale des IST dont le VIH en dehors de son action contraceptive. En effet, cette prévention « barrière » évite le contact direct entre les muqueuses de la bouche, des organes génitaux et l'anus avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Par conséquent, ils sont à utiliser pour

prévenir le risque d'IST lors de toute pénétration ou fellation, que ce soit lors de rapports hétérosexuels ou homosexuels.

Bien que son efficacité préventive théorique globale soit de 98%, cela dépend en réalité des IST, des pratiques sexuelles et du type de rapports. Vis-à-vis du VIH, des études ont montrées une réduction du risque de 80% lors de rapports hétérosexuels et de 64% lors de rapports homosexuels (12). L'efficacité est corrélée à la bonne utilisation. Les principales causes d'échecs proviennent d'un usage incorrect, d'un problème de positionnement, de rupture ou glissement.

Actuellement, deux marques de préservatifs sont pris en charge à hauteur de 60% par l'assurance maladie (préservatifs « Eden » et « Sortez couverts ! ») lors d'une prescription faite par un médecin ou une sage-femme.

## II. Vaccination et traitement des autres IST

Les co-infections entre le VIH et autres IST sont fréquentes et favorisent la contamination par le VIH. La prévention passe donc par la vaccination, le dépistage et le traitement de ces infections, en complément du préservatif.

### 1. Hépatite B

L'hépatite B est très contagieuse (100 fois plus que le VIH), et se transmet selon les mêmes modes. Généralement, l'infection se guérit spontanément, mais dans 10% des cas chez les adultes, l'hépatite devient chronique. Au delà de l'utilisation du préservatif et des règles d'hygiène de base : ne pas partager les objets d'hygiène personnels, source de coupure ou saignement (brosse à dent, rasoirs, coupe-ongle etc.) ; ne pas échanger le matériel d'injection de drogues, la réalisation de tatouage et piercing avec du matériel stérile ou à usage unique ; il y a la vaccination.

La vaccination pour l'hépatite B est fortement recommandée puisqu'il n'existe pas de guérison à l'hépatite B chronique, la seule solution reste le traitement à vie pour éviter l'évolution vers la cirrhose et le carcinome. Le mieux étant de protéger la population générale avant l'âge d'exposition aux risques, c'est-à-dire avant 16 ans, le principe est d'autant plus vrai chez les personnes à haut risque notamment les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples exposées aux IST ou ayant une IST en cours ou récente, les usagers de drogues injectables ou intranasales (36).

### 2. Papillomavirus

L'infection au papillomavirus humain (HPV) est l'IST la plus fréquente. Certains papillomavirus peuvent être responsables de lésions précancéreuses voire de cancers de la sphère ano-génitale (vagin, vulve, anus, pénis), du col de l'utérus ou oropharyngés (oropharynx, amygdale, langue). Outre le dépistage à maintenir, la

vaccination fait partie des mesures complémentaires pour prévenir ces cancers. Deux vaccins sont commercialisés : CERVARIX\* et GARDASIL9\*. Ils sont recommandés chez les jeunes hommes et femmes de 11 à 14 ans révolus (un schéma de rattrapage est prévu chez ceux âgés de 15 à 19 ans révolus). Chez les HSH, la vaccination par le GARDASIL9\* est recommandée jusqu'à 26 ans (37,38).

### 3. *Hépatite A*

Le virus de l'hépatite A (VHA) se trouve dans les fèces de sujets infectés. L'hépatite A peut être considérée comme une IST au vu de sa transmission lors de rapports ano-buccaux. C'est pourquoi la vaccination contre le VHA est recommandée chez les HSH non immunisés.

### 4. *Hépatite C*

Le virus de l'hépatite C se transmet par le sang, tout particulièrement par le partage de matériel d'injection de drogues intraveineuse ou de « sniff ». L'infection n'est pas à proprement parlé une IST mais peut toutefois se transmettre lors des rapports sexuels, s'ils sont traumatiques (pratiques sado-masochistes, viol), en présence de plaies au niveau des organes génitaux ou en période de menstruations.

Dans la majorité des cas, l'infection est asymptomatique. Peu de cas évoluent vers la guérison. La plupart progressent vers la chronicité, avec à terme le risque de développer une cirrhose ou un cancer du foie.

Le dépistage doit être systématique pour les populations VIH+ ou ayant des pratiques à risque.

Chez les populations UDI et à risque, il faut associer des mesures de prévention contre la transmission de l'hépatite C : du matériel d'injection ou d'inhalation stérile à usage unique, accompagnement et l'éducation aux risques liés à l'injection, les salles de consommation à moindre risque, les traitements substitutifs aux opioïdes, ainsi que la désinfection, l'asepsie, ou l'utilisation de matériel à usage unique lors de tatouages et piercings. Enfin, les préservatifs ou gants à usage unique sont aussi à promouvoir.

Il n'existe pas de vaccination mais des traitements par antiviraux d'action directe pour guérir et éviter la transmission. L'accès à ces traitements curatifs efficaces depuis 2016 a révolutionné la prise en charge de ces infections. Ces traitements pangénotypiques sont en particulier les associations : Sofosbuvir – Velpatasvir (EPCLUSA\*) pendant 12 semaines et Glécaprévir – Pibrentasvir (MAVIRET\*) pendant 8 à 16 semaines.

## 5. Autres IST (gonocoque, chlamydia, syphilis)

La prévention passe par le port du préservatif et le dépistage (cf. Partie II. A-II). Le traitement des IST bactériennes empêche la transmission aux futurs partenaires et le traitement systématique des partenaires réguliers, pour éviter d'être à nouveau infecté.

Le traitement du gonocoque est systématiquement associé (si résultat PCR pas encore connu) à celui de la chlamydia, du fait d'une co-infection fréquente. Le traitement probabiliste se compose d'une injection IM de ceftriaxone ROCEPHINE\* 500mg et de la doxycycline 100mg 2 fois par jour pendant 7 jours (si la localisation est pharyngée, urinaire, ou anale asymptomatique). Dans le cas d'une localisation anale symptomatique, le traitement anti-chlamydia par doxycycline est de 21 jours, tant que n'a pas été éliminé la suspicion d'une lymphogranulomatose vénérienne (anorectite de sérotype L). D'autre part, le traitement du gonocoque doit être adapté dès le résultat de l'antibiogramme (du fait d'antibiorésistances de plus en plus courantes).

Un avis médical est recommandé si les symptômes persistent après 3 jours. Et une consultation de suivi 7 jours après la fin du traitement est souhaitable pour vérifier la guérison clinique.

Le traitement de la syphilis précoce est une injection en intramusculaire de pénicilline G EXTENCILLINE\* 2,4MUI. Une surveillance sérologique doit être réalisée par VDRL à 3, 6 et 12 mois puis tous les ans jusqu'à négativation.

Il est recommandé de traiter simultanément le(s) partenaire(s) régulier(s) pour empêcher la recontamination et prévenir les anciens partenaires pour qu'ils se fassent dépister.

Enfin, en parallèle du traitement, il est recommandé l'utilisation du préservatif (voire une abstinence) pendant 7 jours après le traitement ou jusqu'à la fin des symptômes.

### III. Réduction des risques et des dommages

La réduction des risques et des dommages (RdRD) désigne, d'après la HAS, l'ensemble « *des lois, des programmes et des pratiques qui visent principalement à réduire les conséquences néfastes tant au niveau de la santé qu'au niveau socio-économique de la consommation de substances psychoactives par les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas cesser de consommer* » (39).

Alors qu'il existait une forte prévalence d'infections au VIH chez les UDI à partir des années 1980, une politique de réduction des risques s'est mise en place depuis les années 90 pour éviter les contaminations par réutilisation et échange de matériel usagé.

Des actions sont mises en place pour une réduction des risques liés à la consommation de drogues, telles que les contaminations par le VIH et l'hépatite C tout particulièrement. Parmi ces mesures :

- La distribution de matériel à usage unique lors de consommation de drogues, afin d'éviter le partage de matériel d'injection. Le Kit « STERIBOX 2 » ou « Le kit + » contient tout le nécessaire pour l'injection avec notamment les seringues stériles. Cette distribution de kit peut se faire dans les centres médico-sociaux (CAARUD, CSAPA), en pharmacie (payant), ou par des automates DISTRIBOX placés dans les rues avec la possibilité d'échange de seringue ou de distribution via un jeton.
- Les salles de consommation à moindre risque qui sont en expérimentation depuis octobre 2016 à Paris et Strasbourg. Dans ces lieux, les usagers de drogue par voie intraveineuse sont accompagnés dans leur pratique d'injection ou d'inhalation. La consommation se fait dans des conditions d'hygiène optimisées, encadré par du personnel qualifié. Le rapport de l'Inserm en mai 2021 confirme l'intérêt de ces salles avec notamment une baisse des infections au VIH et au VHC, des complications cutanées dues aux injections et des overdoses (40).
- Instauration de traitements de substitution aux opiacés : la buprénorphine (SUBUTEX\*, BUVIDAL\*, SUBOXONE\* (associé à la naloxone) etc.) et la méthadone, pour aider au sevrage ou maîtriser sa consommation.
- Sensibilisation aux traitements d'urgence lors de surdosage avec la mise en œuvre de la feuille de route ministérielle 2019-2022 « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes » avec un programme d'accompagnement de l'utilisateur et son entourage et de diffusion large de la naloxone prête à l'emploi (kit PRENOXAD IM\* et NYXOÏD pulvérisation nasale\*)(41).
- Dépistage (TROD VIH, VHC, VHB et autotest VIH, test de grossesse)(29), soins (traitements IST, vaccinations) et analyse de produits psychoactifs.

Cette politique de réduction des risques a prouvé son efficacité en termes de réduction des comportements à risques et permet d'observer une diminution des découvertes de séropositivité au VIH au fil des années chez les UDI. En 2020, les UDI représentent 1,5% des découvertes de séropositivité au VIH.

## **Le chemsex**

Une pratique qui prend de l'ampleur depuis quelques années est celle du chemsex, contraction de « *chemical sex* » définit comme la consommation de produits psychoactifs (GHB/GBL, nouveaux produits de synthèse (dont les cathinones : 3-MMC, 4-MEC), méthamphétamine, cocaïne, kétamine, poppers etc.) dans un contexte sexuel. L'objectif vise à stimuler la libido, décupler le plaisir et le faire durer.

Les risques liés à cette pratique sont multiples : des troubles psychiatriques (symptômes psychotiques, agitation, hallucinations, anxiété, dépression, idées suicidaires), addiction aux produits, risques infectieux, surdose, coma, jusqu'au décès.

Le risque infectieux s'explique par l'oubli de protection par le préservatif et l'absence de vigilance aux IST (en particulier VIH, VHC) surtout lors de pratiques extrêmes (BDSM : « bondage et discipline, domination et soumission, sadisme et masochisme ») où la douleur n'est plus ressentie et des blessures physiques sont plus fréquentes, mais aussi à cause d'un potentiel oubli de traitement : PrEP ou thérapie antirétrovirale.

Une autre problématique posée, est celle du consentement qui n'est plus clair, libre et éclairé du fait de la consommation de substances.

A terme, des difficultés à avoir une sexualité sans produits apparaissent, l'isolement (perte de l'emploi, perte de lien social) et un changement profond de la sexualité peuvent être constatés.

L'arrivée des nouveaux produits de synthèse et des applications de rencontre géolocalisées (sexes immédiat) ont accéléré cette pratique au début des années 2010. Les « plan chems » concernaient initialement la population HSH mais tend à se développer dans la communauté hétérosexuelle. Les consommateurs demandent de plus en plus d'aide. Pour cela, les associations, les CSAPA, CAARUD peuvent être conseillé, ainsi que la ligne « Drogue Info Service », les groupes de paroles et enfin les spécialistes telles que les psychologues, les addictologues et les sexologues.

#### IV. TasP = Traitement comme prévention

##### 1. *Prévention des partenaires séronégatifs*

Le TasP pour « *Treatment as Prevention* », signifie en français le traitement comme un moyen de prévention.

Le traitement antirétroviral utilisé par la personne séropositive va d'une part préserver une bonne qualité de vie durable comparable à la population générale, et d'autre part, à titre collectif, prévenir le risque de transmission virale au(x) partenaire(s).

Pour cela, la personne porteuse du VIH doit être sous traitement ARV efficace, y être observant et avoir une CV indétectable depuis plus de six mois. Les PVVIH avec une CV indétectable constante et prolongée ne sont plus vecteurs de contamination pour autrui, même sans préservatif. C'est le principe du « Indétectable=Intransmissible »

dit I=I. Ils ne transmettent plus le virus d'où l'utilisation comme moyen de prévention pour le séronégatif.

Les essais HPTN-052 puis PARTNER et son extension PARTNER 2 corroborent ce message. Ils ont confirmé l'absence de risque de transmission lors de rapports sexuels (vaginaux ou anaux) sans préservatif que ce soit au sein des couples sérodiscordants, hétérosexuels comme homosexuels, dès que le partenaire séropositif traité a une charge virale indétectable depuis plus de six mois (42–44).

Pour accéder au TasP, la condition principale reste de traiter toute personne séropositive le plus précocement possible et rend donc capital le dépistage régulier des sujets les plus exposés au risque d'infection par le VIH.

Malgré l'absence de risque de transmission conférée par le TasP, la stigmatisation autour de la séropositivité persiste par sa méconnaissance, d'où les campagnes dont le but est de faire connaître le TasP et lutter contre cette sérophobie, de Santé Publique France « *Vivre avec le VIH, c'est d'abord vivre* » ou AIDES « *Les séropositifs sous traitement ont beaucoup de choses à nous transmettre. Mais pas le virus du sida* ».

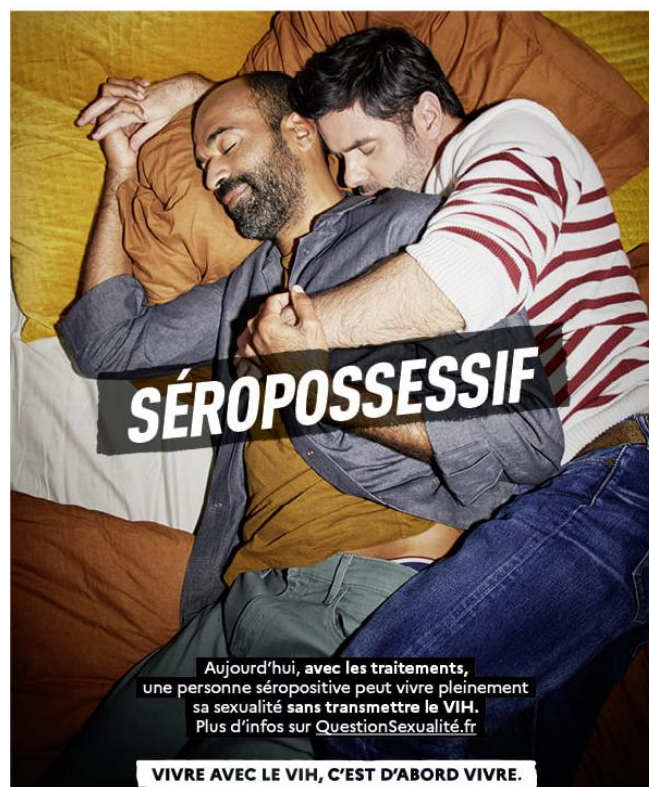


Figure 17 : Campagne « *Vivre avec le VIH, c'est d'abord vivre* » de Santé Publique France (45)

## 2. *Prévention de la transmission materno-fœtale*

Le VIH peut se transmettre de la mère à l'enfant, pendant la grossesse, au cours de l'accouchement et lors de l'allaitement. Le risque de transmission est de nos jours, rare, à moins de 1% lorsque la mère est traitée et avec une charge virale indétectable. Il s'élève à 15-20% sans traitement (25).

Le TasP permet d'envisager d'avoir des enfants par une procréation de manière naturelle, sans avoir recours à la PMA (Procréation Médicalement Assistée). Le traitement antirétroviral de la mère doit être poursuivi et adapté avec la grossesse, dans l'objectif de conserver la charge virale indétectable. Dans ce cas, l'accouchement peut s'effectuer par voie basse (25).

L'allaitement maternel reste contre-indiqué chez les femmes séropositives.

A l'accouchement, une perfusion de zidovudine est administrée dans le cas d'une charge virale maternelle supérieure à 50 copies/ml ou lors de complications obstétricales, ce qui correspond à une prophylaxie pré-exposition.

### V. Traitement Post-Exposition (TPE)

Le traitement post-exposition (TPE) ou prophylaxie post-exposition (PEP) est un traitement d'urgence. Son rôle est de réduire le risque d'infection par le VIH après l'exposition. C'est pour cette raison qu'il doit être débuté le plus rapidement possible, au mieux dans les 4 heures qui suivent l'exposition au VIH, au plus tard jusqu'à 48 heures. Le délai est déterminant pour l'efficacité.

Il est indiqué dans la prise en charge des accidents d'exposition sexuelle, au sang ou à un risque viral (AES/AEV). C'est le cas dans les situations :

- de rapports sexuels non protégés, d'une rupture, d'un glissement de préservatifs, avec un partenaire dont on ignore le statut sérologique au VIH
- d'un partage de seringue utilisée pour la consommation de drogues intraveineuses
- d'exposition au sang ou liquide biologique dans le cadre professionnel ou non

L'accès au TPE peut se faire aux urgences, dans un service de maladies infectieuses et tropicales ainsi que dans certains CeGIDD. La prescription d'un TPE n'est pas systématique, elle dépendra du niveau de risque identifié (voir Figure 18) qui est fonction du délai entre l'exposition et la consultation, du type d'exposition et du statut sérologique de la personne source. Il est également recommandé de proposer le TPE dans le cas de viol. Si le risque est élevé, un kit thérapeutique de démarrage est délivré dans un premier temps pour 48 à 96 heures, complété d'un bilan biologique (VIH, VHB, VHC, chlamydia, gonocoque, syphilis puis standard (NFS, créatinine, ALAT,  $\beta$ -HCG)). Une seconde visite est à prévoir avec un médecin



réfèrent VIH pour réévaluer la poursuite éventuelle du TPE et la tolérance. Si le risque est avéré, le médecin étend la prescription pour une durée totale de 28 jours. Enfin, un suivi est réalisé à 6 semaines et à 3 mois post-exposition.

	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
Risque et nature de l'exposition	CV détectable	CV < 50 copies/ml *	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible ou inconnue
Rapport anal réceptif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Rapport anal insertif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Rapport vaginal réceptif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Rapport vaginal insertif	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Fellation réceptive avec éjaculation	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>
Fellation réceptive sans éjaculation ou insertive	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>	<b>TPE non recommandé</b>

\* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est régulièrement indétectable, il est légitime de ne pas traiter. Il est recommandé de ne contrôler la charge virale du patient source que si le dernier contrôle biologique notant une CV indétectable date de plus de six mois ou si existent des doutes sur la bonne observance aux ARV du patient source. Dans ces situations un TPE peut être instauré en urgence mais il devra être interrompu à 48-96 heures lorsque le réfèrent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

\*\* Groupe à prévalence élevée : HSH multipartenaires, travailleurs du sexe, ou personne originaire de région à prévalence du VIH >1 % (Afrique, Caraïbes dont Antilles françaises, Amérique du Sud dont Guyane, Asie), ou usager de drogue injectable.

Figure 18 : Indication de TPE après exposition sexuelle (46)

Le TPE est une trithérapie d'antirétroviraux. Le choix préférentiel comprend deux INTI (ténofovir et emtricitabine) et un INNTI (rilpivirine) de noms commerciaux : ODEFSEY\* 200/25/25 mg, EVIPLERA\* 200/245/25 mg ou TRUVADA\* 200/245 mg + EDURANT\* 25 mg. De rares effets indésirables peuvent manifester les premiers jours (nausées, diarrhée, fatigue, maux de tête, vertiges) puis disparaissent. Le traitement est à prendre une fois par jour, après le repas. Il est à noter que les inhibiteurs de pompe à protons sont contre-indiqués.

Par ailleurs, la vaccination VHB et une contraception d'urgence est à proposer (46). Par la suite, pourra être discuté d'une mise en place d'une PrEP chez les personnes à haut risque d'acquisition.

*Ni les AES/AEV professionnels, ni les TPE pédiatriques ne seront détaillés dans ce travail.*

## VI. Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP)

L'acronyme PrEP correspond à « Prophylaxie Pré-Exposition » à savoir la prévention de l'infection avant l'exposition avec le VIH.

Devant le constat d'un nombre encore trop élevé de nouvelles infections au VIH au sein de certains groupes à risque et face à la persistance de relations sexuelles non systématiquement protégées par des préservatifs, la PrEP est apparue comme un moyen supplémentaire et déterminant de prévention du VIH. Elle vient compléter les outils de prévention et s'insère dans la stratégie globale d'éradication.

La PrEP est un moyen de prévention qui s'adresse aux personnes séronégatives à haut risque d'exposition au VIH. Elle consiste en l'utilisation d'antirétroviraux à titre préventif, avant une exposition à un risque de contamination par le VIH.

Le principe de la PrEP est basé sur la chimioprophylaxie. Les antirétroviraux présents dans l'organisme bloquent toute réplication du virus dans les cellules. Dès la pénétration du virus, il fait face à un obstacle, empêchant sa propagation. C'est ainsi que cette stratégie de prévention réduit le risque de contamination.

Contrairement aux préservatifs, la PrEP réduit uniquement le risque d'infection par le VIH, mais ne prévient ni des IST, ni d'une grossesse.

San Francisco a vu le nombre de ses nouveaux diagnostics diminuer de 49% entre 2012, date à laquelle la PrEP fut disponible, et 2016. D'autres villes ont observées cette même baisse du nombre de nouvelles contaminations qui prouve l'efficacité de cette prévention.

En France, au 30 juin 2021, l'ANSM décomptait plus de 26 000 initiations ou renouvellements et plus de 42 000 utilisateurs depuis sa commercialisation. Les patients restent majoritairement les hommes à 97,5%, âgé de 36 ans en moyenne, et résident aux trois-quarts dans les grandes métropoles (avec 44% dans la région de l'Île-de-France). La PrEP peine à attirer les jeunes de moins de 25 ans et les personnes nées à l'étranger. Cette utilisation n'est néanmoins pas suffisante pour casser les chaînes de nouvelles contaminations, diminuer l'épidémie et à terme, la faire disparaître (47).

Nous développerons le principe et l'organisation de la PrEP dans la partie III.

## PARTIE III : LA PREP

Actuellement, seul le TRUVADA\* et ses génériques sont utilisés pour la prophylaxie pré-exposition du VIH.

### **A. Truvada<sup>®</sup> et ses génériques**

#### I. Molécules

Le médicament TRUVADA\* est une association sous forme de comprimé pelliculé, de deux antirétroviraux : le ténofovir disoproxil à 245mg et l'emtricitabine à 200mg. (48,49)

Ces molécules appartiennent à la famille des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (IN(t)TI). La transcriptase inverse est une enzyme virale : une ADN polymérase ARN-dépendante. Au sein de la cellule, elle permet au génome viral sous forme d'ARN simple brin de le convertir en une molécule d'ADN double brin. C'est une rétrotranscription. Cette molécule d'ADN pro-viral pourra alors s'intégrer dans le génome de la cellule hôte et permettre la réplication du virus.

Depuis 2017, des génériques du TRUVADA\* sont disponibles. Pour information, le prix d'un mois de traitement par le TRUVADA\* est de 296,37€ et les génériques : 155,42€ (Cf. Annexe 1).

#### II. Pharmacodynamie

Ces molécules ont pour cible la transcriptase inverse (TI), leur but étant de bloquer l'élongation du brin d'ADN pro-viral en construction qui devra s'intégrer dans le génome cellulaire et servir de modèle pour créer toute la structure du virion : enveloppe, protéines structurales, génome, enzymes etc.

Pour cela, de faux métabolites ont été élaborés. De part leur structure chimique, ils s'apparentent à des acides nucléiques. L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine et le ténofovir, un analogue nucléosidique de l'adénosine monophosphate. Ces pro-drogues doivent être activées par phosphorylation, puis être utilisées comme substrat par la TI. N'étant pas fonctionnelles elles agissent comme un leurre et entrent en compétition avec les véritables nucléotides, inhibant l'activité de la transcriptase inverse et stoppant ainsi l'élongation du brin d'ADN viral en formation au sein des cellules infectées, c'est l'effet terminateur de chaîne. Par conséquent, le nombre de virus nouvellement formé diminue, tout comme le taux d'ARN viral.

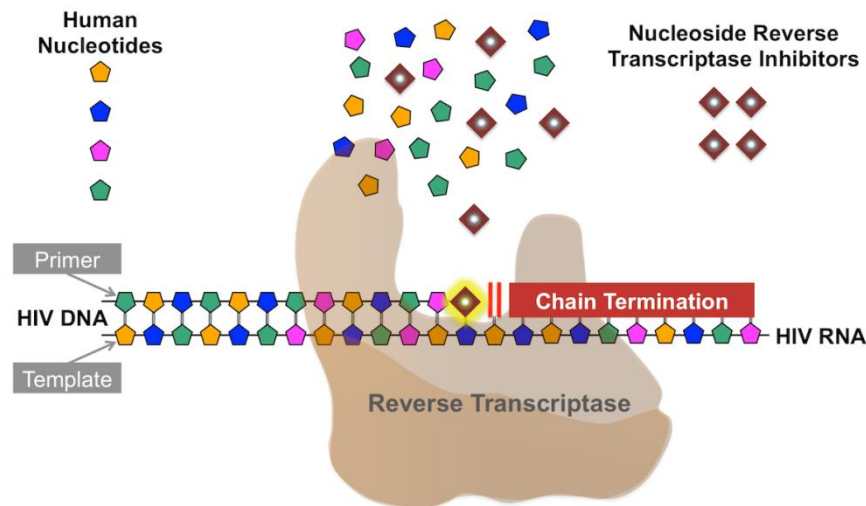


Figure 19 : Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de la transcriptase inverse (50)

Un autre risque résultant de l'utilisation de la PrEP est celui de l'apparition de virus résistants aux antirétroviraux. Des mutations (K65R, K70E, M184V, M184I) sont responsables de résistances au ténofovir et/ou à l'emtricitabine. Elles peuvent apparaître lorsque la PrEP est administrée alors qu'une primo-infection au VIH est sous-jacente, mais encore inconnue ou en raison d'un mésusage. Afin de limiter leur apparition, à l'initiation, le dépistage est imposé, ainsi qu'une période de relations sexuelles protégées, puis un contrôle régulier de la sérologie pendant l'utilisation de la PrEP et le respect de la posologie et des modalités de prise.

### III. Effets indésirables, Contre-indications, Interactions médicamenteuses

#### 1. Effets indésirables

##### 1.1 Très fréquents (>1/10) et Fréquents (>1/100)

Les nausées, diarrhées et céphalées sont les EI les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques et les données de pharmacovigilance. Ci-dessous les effets indésirables causés par l'une ou l'autre molécule présentes dans le TRUVADA\*.

Lors des études PrEP visant à évaluer la tolérance du Truvada\* auprès des sujets séronégatifs, les principaux effets indésirables ont été d'ordres digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) ou rénaux avec l'élévation de la créatininémie. Dans certaines études (Iprex, TDF-2, PROUD), des vertiges, céphalées et arthralgies, ainsi qu'une perte de poids étaient notifiés.

*a. Très fréquents :*

- Céphalées et vertiges
- Asthénie
- Diarrhée, nausées, vomissements
- Rash cutané
- Elévation de la créatine kinase
- Une hypophosphatémie (seulement lors de tubulopathie rénale proximale)

*b. Fréquents :*

- Hyperglycémie, hypertriglycéridémie
- Insomnie et rêves anormaux
- Neutropénie
- Douleurs
- Elévation de l'amylase, élévation des lipases sériques, douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences, dyspepsie
- Augmentation du taux sérique d'ASAT et/ou ALAT, hyperbilirubinémie
- Eruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, prurit, urticaire, dyschromie cutanée
- Réaction allergique

### *1.2 Métaboliques*

Il peut y avoir des modifications métaboliques telles qu'une hyperglycémie et une hyperlipidémie mais aucun lien n'établit que cela entraîne une augmentation du poids corporel.

### *1.3 Rénaux*

Les deux molécules étant éliminées par les reins, des cas d'atteinte rénale (généralement réversible après l'arrêt du traitement), d'insuffisance rénale, d'augmentation de la créatininémie, d'hypophosphatémie, de tubulopathie proximale ont été observés.

Une acidose lactique peut également être observée chez des patients ayant des facteurs de risques comme une maladie hépatique décompensée, ou ceux recevant d'autres traitements pouvant induire des acidoses lactiques.

De plus, une déshydratation perturbe le bon fonctionnement des reins. Des précautions sont à prendre lors d'épisodes fiévreux, de gastro-entérite accompagnée de diarrhées et vomissements. Maintenir une hydratation suffisante est très important.

La fonction rénale doit être surveillée régulièrement, d'autant plus s'il y a présence de facteurs de risques rénaux ou utilisation de médicaments néphrotoxiques (voir infra).

#### 1.4 Osseux

Une légère diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et des défauts de minéralisation y compris, rarement, l'ostéomalacie associée à une tubulopathie rénale proximale, ont été constatés lors de la prise du TDF (liée à une hypophosphatémie secondaire à la tubulopathie). D'après les études PrEP, ces modifications ne sont pas associées cliniquement à une augmentation du risque de fracture (51–53).

### 2. *Interactions médicamenteuses*

Les pansements gastro-intestinaux (SMECTA\*) et antiacides (GAVISCON\*, MAALOX\*, RENNIE\*, XOLAAM\*) ainsi que les produits contenant du charbon ou du psyllium, interagissent avec le Truvada\*. Il est conseillé d'attendre deux heures avant ou après la prise.

#### 2.1 *Truvada\* et hépatites*

L'infection par le VHA n'est pas contre-indiquée avec la PrEP, mais il est impératif de suivre le schéma continu. Le TRUVADA\* ne doit pas être administré avec ces molécules visant l'hépatite B : lamivudine, adéfovir.

S'il y a une infection par le VHB non connue, des problèmes hépatiques à type d'exacerbation aiguë et sévère peuvent se produire à l'arrêt de la PrEP. C'est pourquoi, le schéma continu est le plus adapté dans ce cas.

Pour l'hépatite C, l'association doit être utilisée avec précaution, sous surveillance rénale rapprochée.

#### 2.2 *Médicaments néphrotoxiques*

La prise de TRUVADA\* associée à des médicaments altérant la fonction rénale ou entrant en compétition avec la sécrétion tubulaire active, peut accroître la concentration sérique de ces mêmes composés, ils sont par conséquent déconseillés. Les médicaments néphrotoxiques regroupent ceux présents à l'Annexe 2.

Leur utilisation concomitante doit être évitée puisque des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés lors de la prise d'AINS à forte dose ou lorsqu'ils étaient associés. Si la co-administration est indispensable, un contrôle de la fonction rénale doit être effectué chaque semaine. Une attention particulière sera portée sur

l'automédication notamment les AINS (y compris ceux à usage topique) utilisés fréquemment sans avis médical.

### 3. Contre-indications

L'utilisation du TRUVADA\* dans le cadre de la PrEP est contre-indiquée lors d'une hypersensibilité aux substances actives ou à un des excipients.

Naturellement, le TRUVADA\* est proscrit lors d'une sérologie positive au VIH-1 ou lors d'un statut virologique au VIH-1 inconnu.

De plus, la présence de signes ou de symptômes faisant suspecter une primo-infection par le VIH empêche l'utilisation de la PrEP. Enfin, l'utilisation du TRUVADA\* dans le cadre de la PrEP, n'est pas recommandée en cas d'IR avec une clairance à la créatinine inférieure à 60ml/min chez l'adulte faute d'études dans cette population (90ml/min chez les adolescents) (54).

### IV. Indications

Le Truvada\* peut être proposé aux sujets à haut risque d'acquisition du VIH-1.

L'AMM est la 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 et les adolescents<sup>2</sup> à haut risque de contamination »

Les situations à haut risque de transmission sont les suivantes (55) :

- Hommes et adolescents ayant des relations sexuels avec des hommes (HSH) ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous :
  - o Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois, ou
  - o Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, infection à Chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C),
  - o Plusieurs recours au traitement post-exposition (TPE) dans les 12 derniers mois,
  - o Usage de drogues psychoactives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédronne) lors des rapports sexuels (chemsex)

---

<sup>2</sup> Adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg

- Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :
  - Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés (travailleurs du sexe = TDS),
  - Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés, avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée :
    - Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH,
    - Sujet ayant des partenaires sexuels multiples,
    - Sujet usager de drogues injectables,
  - Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement,
  - Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle

La HAS précise que *«les indications de la PrEP ne doivent pas être utilisées comme des critères de sélection mais servent à guider la discussion avec le patient et à l'aider à prendre une décision partagée quant à l'utilisation de la PrEP»* (56).

La PrEP n'est pas indiquée pour un couple stable au sein duquel le/la partenaire séropositif/ve a une charge virale indétectable (cf. TasP). La PrEP peut être prescrite chez les sujets porteurs chroniques du virus de l'hépatite B, uniquement en prise continue après avis spécialisé, chez la femme enceinte et allaitante dans le cadre de parcours de soin coordonné, chez la femme sous contraception hormonale.

## V. Différents schémas de prises

La prise continue est d'un comprimé quotidiennement à la même heure, de préférence avec un peu de nourriture. Un délai de plus ou moins 2h est autorisé. C'est l'unique mode d'utilisation chez les femmes et les personnes trans, ainsi que chez les personnes porteuses du virus de l'hépatite B. Chez les femmes, la protection est complète après 7 jours de prise continue : délai pour que les muqueuses vaginales soient suffisamment imprégnées afin d'offrir une protection optimale. Durant cette période, il est conseillé d'utiliser un préservatif. Il en est de même pour l'arrêt : prise pendant 7 jours après le dernier rapport sexuel pour continuer à être protégé (57).



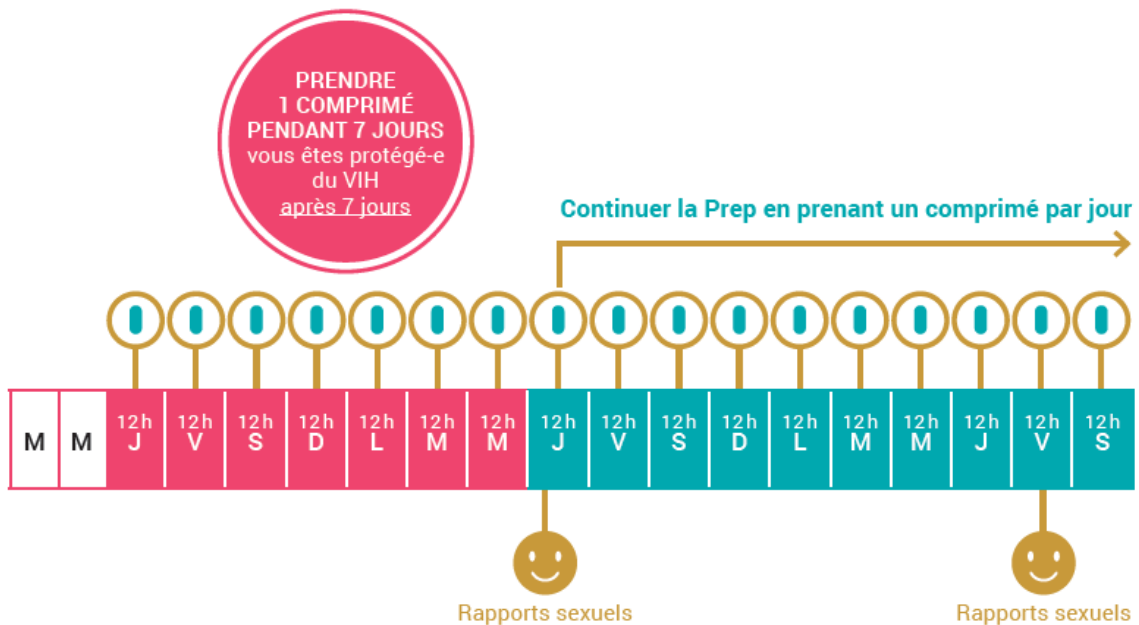


Figure 20 : Illustration d'un début de PrEP chez les femmes cis et personnes trans

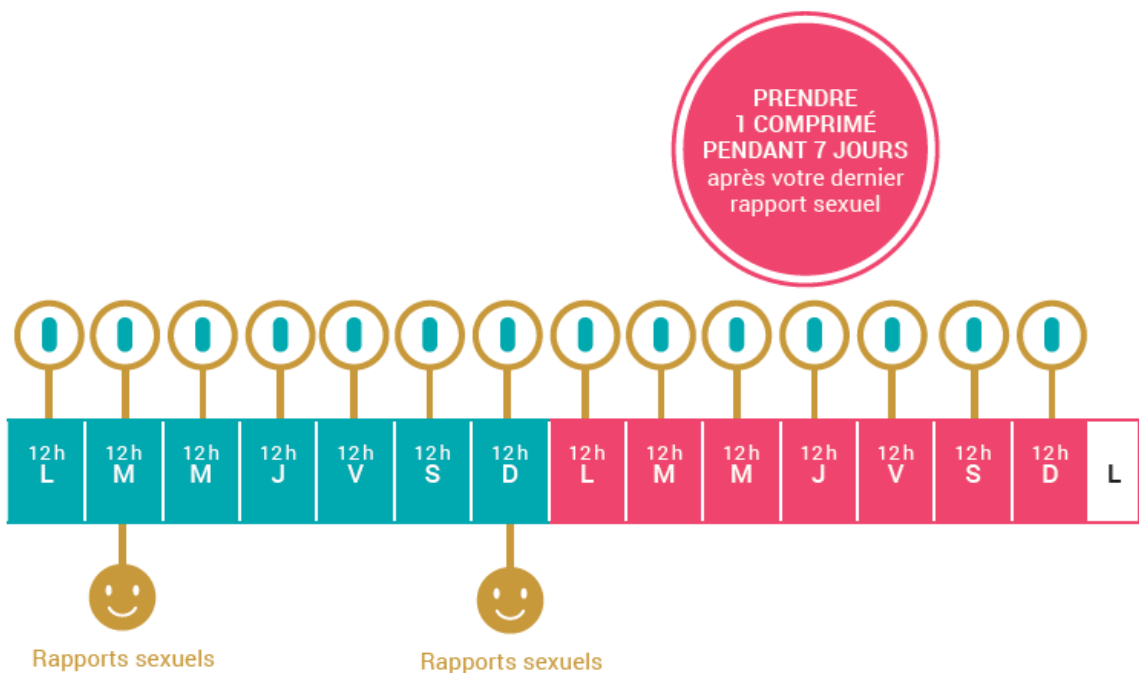


Figure 21 : Illustration d'un arrêt de PrEP chez les femmes cis et personnes trans

Deux protocoles de prises sont admis chez les hommes cisgenres :

- La prise continue dont l'initiation impose la dose de charge : deux comprimés en une prise pour une protection complète dans les deux heures précédant le rapport et pendant 24 heures.
- Le second protocole, spécifique aux hommes cisgenres est celui en prise discontinu, dit « à la demande ». Les prises encadrent le rapport sexuel : deux comprimés sont à prendre 2 à 24h avant, un comprimé 24h plus tard, puis un dernier comprimé 48h après la première prise. Un délai de plus ou

moins 2h est autorisé. Lorsqu'une pause est faite, la reprise est de nouveau : 2+1+1. En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel. Ce mode discontinu est validé par l'OMS et la HAS mais « hors AMM ». Il impose aux utilisateurs d'être capable d'anticiper le rapport et de se souvenir des prises suivantes (56,57).

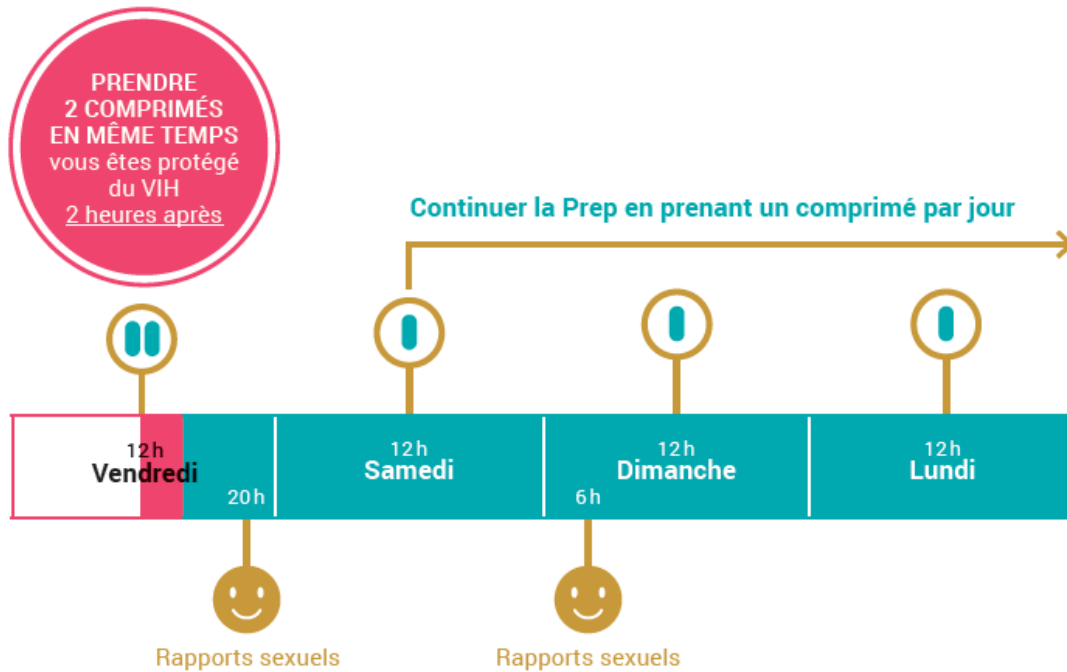


Figure 22 : Illustration d'un début de PrEP chez les hommes cis

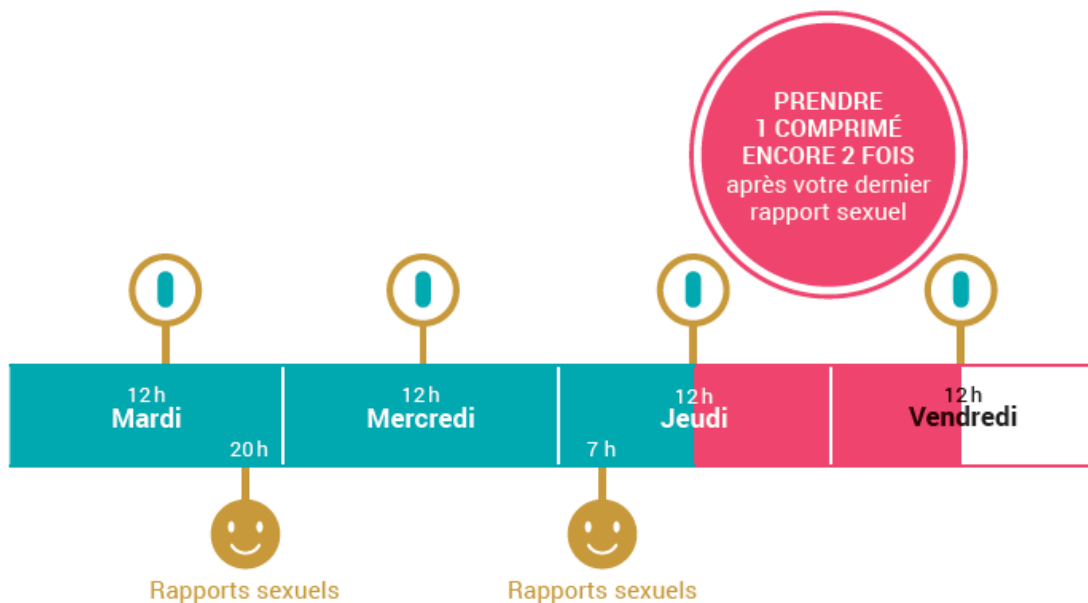


Figure 23 : Illustration d'un arrêt de PrEP chez les hommes cis

Leur efficacité est comparable. Le schéma dépendra des utilisateurs, de leurs besoins et de leurs utilisations. Un changement est possible à tout moment en veillant à débiter toute PrEP par 2 comprimés et l'arrêter par 2 comprimés à 24h d'intervalle, s'il y a eu un rapport sexuel à protéger.

Des difficultés à avaler peuvent être présentes, il est possible de déliter extemporanément le comprimé dans l'eau ou du jus de fruit.

### 1. *Si oubli*

Chez les hommes cis : si durant les 7 derniers jours, la PrEP a été prise 4 fois ou plus, la substance est encore suffisamment présente dans l'organisme. C'est pourquoi, si l'oubli a lieu dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle : le patient doit prendre le comprimé dans les plus brefs délais. S'il s'écoule plus de 12 heures, la prise est annulée et un TPE doit être pris s'il y a eu un rapport à risque.

Dans le cas où il y a un oubli et que seules 3 prises ou moins ont été administrées durant les 7 derniers jours, il y a un risque d'acquisition du VIH et il est recommandé de prendre un TPE s'il y a eu un rapport non protégé.

Chez les femmes et personnes trans : si l'oubli est de moins de 12h, le comprimé est à prendre immédiatement. Si le délai de 12h est dépassé, la prise peut être supprimée. Un seul oubli est toléré dans le cas où les sept premiers jours ont été bien pris. Dans le cas contraire, quand l'oubli se situe dans la période des premiers jours, le risque d'acquisition du VIH existe.

### 2. *Si vomissements*

Si un vomissement a lieu dans l'heure suivant la prise, il y a des chances qu'il n'ait pas été absorbé. Il faut donc reprendre un nouveau comprimé.

## VI. Prescription

Ce médicament relève de la liste I des substances vénéneuses, il est donc soumis à prescription médicale pour être délivré.

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2021, tout médecin peut à présent prescrire la PrEP en initiation. Auparavant, seul le renouvellement était réservé aux médecins généralistes. Cette primo-prescription n'est plus conditionnée par une prescription hospitalière d'un service spécialisé dans la prise en charge du VIH ou émanant d'un CeGIDD (58). Cette décision a été prise compte tenu d'une baisse insuffisante des contaminations et du constat de la sous-utilisation de la PrEP par la population cible. La modification a pour but de simplifier son accès et d'étendre cette possibilité à une population plus large. En effet, la population qui en profite est principalement représentée par les HSH résidant en France métropolitaine et vivant dans les grandes villes (47).

Les candidats à la PrEP trouvant des difficultés à obtenir un premier rendez-vous faute d'existence de centres dédiés à proximité ou faute de disponibilité dans ces centres. De plus, la crise sanitaire liée à la Covid, a entraîné une diminution du recours à la PrEP compte tenu des confinements, de la fermeture des CeGIDD et de la difficulté à accéder aux services hospitaliers (59).

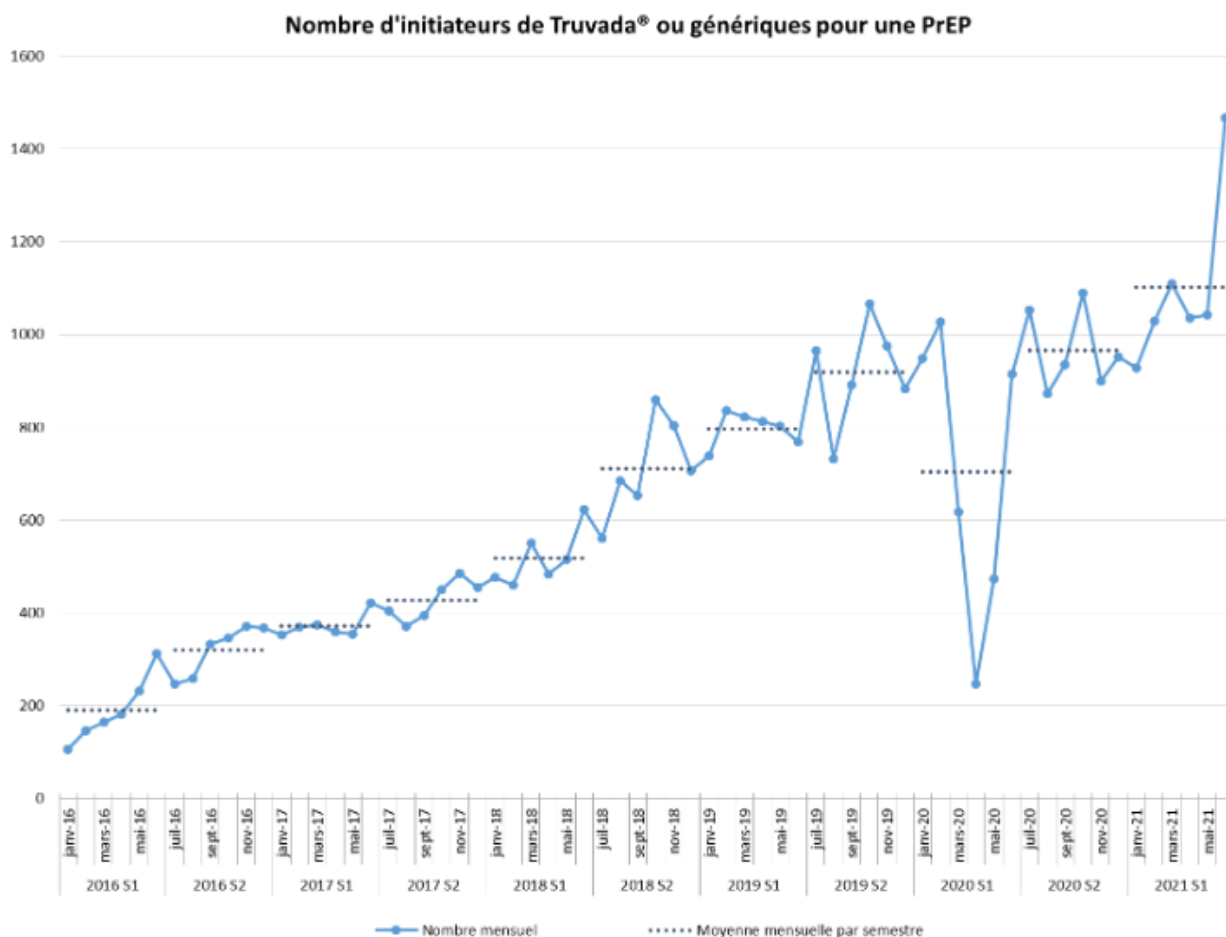


Figure 24 : Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2021, par mois (47)

Les professionnels de santé qui interviennent dans le parcours des personnes sous PrEP sont incités à se former à distance sur une plateforme de e-learning : « Formaprep.org », formation éligible au DPC, pour optimiser la prise en charge et être aidé dans l'abord à la santé sexuelle lors des échanges (60).

Les documents réalisés par la HAS sont également à consulter pour prescrire de manière adaptée le Truvada\* dans la PrEP. Y sont regroupés les informations générales telles que : Qu'est-ce que la PrEP ?, les indications, contre-indications, modalités de prescription, de prise et de suivi (56).

Ajouté à cela, dans le cadre de l'AMM, il est prévu que le titulaire de l'AMM mette à disposition des professionnels de santé, des documents de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) pour les accompagner dans l'initiation et le suivi de la PrEP. Une partie de ces documents est également à destination des patients pour permettre une utilisation sûre et efficace.

On y retrouve :

- La brochure d'information sur la prophylaxie pré-exposition au VIH pour le professionnel de santé
- La check-list pour le professionnel de santé pour l'initiation et le suivi des sujets traités
- La fiche de déclaration de séroconversion VIH pour le professionnel de santé (à transmettre au centre régional de pharmacovigilance dont le professionnel de santé dépend et au Centre national de référence CNR-VIH)
- Le courrier de liaison entre le prescripteur initial et le médecin généraliste pour le renouvellement
- La brochure d'information destinée à la personne consultant pour une PrEP (document remis par le prescripteur)
- La carte de rappel des modalités de prise du médicament et des rendez-vous pour la personne consultant pour une PrEP (document remis par le prescripteur)

Ces documents sont à télécharger sur le site de l'ANSM (61).

La PrEP est prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie dès l'âge de 15 ans.

## B. Essais cliniques

De nombreux essais ont démontré l'efficacité de la prise de TDF/FTC avant l'exposition au VIH, dans le but de réduire le risque d'acquisition du virus. Différentes populations ont été étudiées : chez les HSH et les femmes transgenres et également chez les hétérosexuels. Les deux principaux sont iPrEx (et iPrEx-OLE) et Partners-PrEP.

### I. iPrEx et iPrEx-OLE

En 2010 est publié l'essai iPrEx (« *Preexposure Prophylaxis Initiative* »). Cette étude a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'une combinaison d'INTI, en les comparant à un placebo, pour prévenir l'acquisition du VIH chez les hommes et les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec les hommes.

Cette étude multicentrique menée au Pérou, Equateur, Afrique du Sud, Brésil, Thaïlande et aux Etats-Unis, a inclus 2499 participants adultes séronégatifs et à haut risque d'acquisition du VIH : des hommes et des femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes. Les critères d'inclusion sont précisément définis et le suivi très cadré par des visites toutes les 4 semaines.

La durée médiane de suivi était d'1,2 an. Chaque personne incluse reçoit quotidiennement un comprimé contenant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour 1251 participants et un placebo pour les 1248 autres. 110 séroconversions ont eu lieu : 10 participants étaient déjà séropositifs au moment de l'inscription et 100 infections émergentes ont été décelées lors du suivi : 36 dans le groupe traité par FTC-TDF et 64 dans le groupe placebo soit une incidence d'infection par le VIH réduite de 44%.

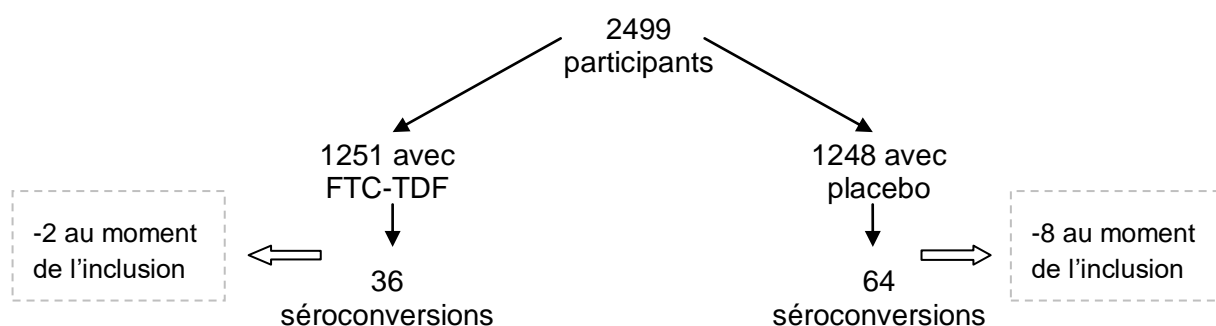


Figure 25 : Schéma de la répartition des sujets de l'étude iPrEx

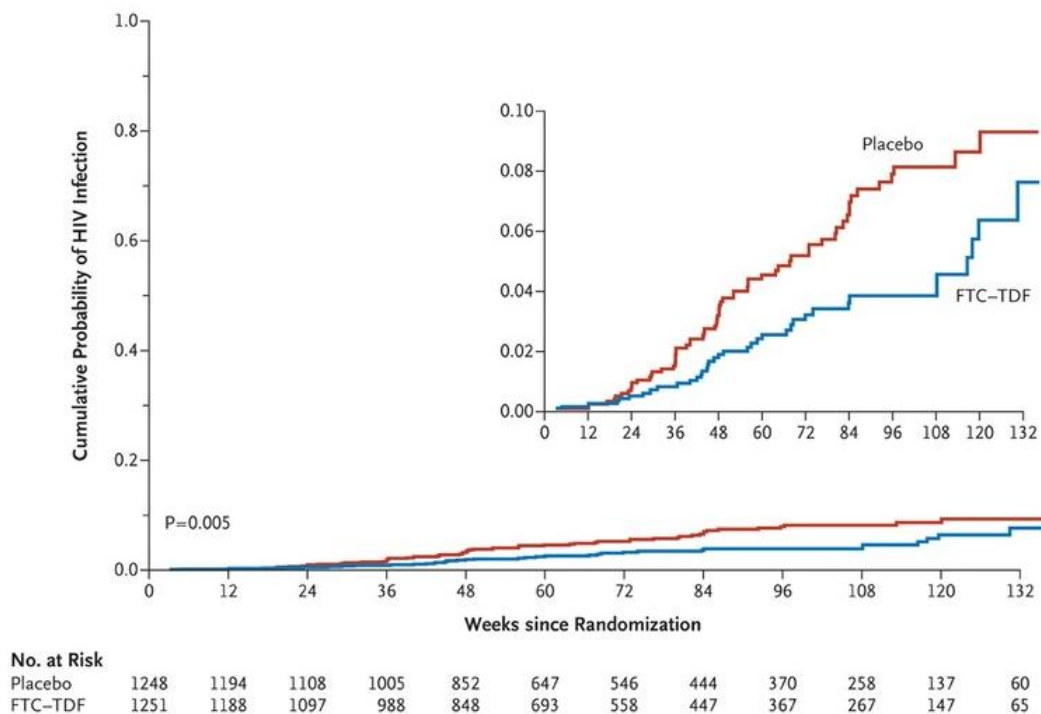


Figure 26 : Estimation de Kaplan-Meier du délai avant l'infection par le VIH-1

Pour vérifier l'effet prophylactique, les concentrations médicamenteuses ont été analysées dans un échantillon du groupe FTC-TDF : 22 sur 43 sujets séronégatifs (51%) ont au moins une des deux molécules détectées dans le sang et 3 sur 34 sujets séropositifs (9%) mais à des niveaux très faibles. Chez les sujets FTC-TDF qui ont un niveau de médicament détectable, la réduction relative du risque de VIH est de **92%** par rapport au groupe sans molécule détectée.

Concernant les effets indésirables : une élévation de la créatininémie est observée (groupe FTC-TDF (2%) ; placebo (1%)) les taux redevenant normaux à l'arrêt du médicament. Des nausées et une perte de poids non intentionnelles de 5% ou plus ont été rapportées, avec une proportion plus importante dans le groupe FTC-TDF.

Enfin, une diminution des comportements à haut risque déclarés par les participants a été observée après le recrutement, ce qui suggère un comportement plus sûr.

Ce premier essai permet de démontrer que la bithérapie TDF-FTC assure une protection supplémentaire efficace contre l'acquisition de l'infection par le VIH chez les HSH et les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes, en complément des mesures de prévention habituelles. L'observance étant gage de bonne imprégnation médicamenteuse sanguine afin d'obtenir une couverture prophylactique efficace. La protection est corrélée à la présence de médicaments dans le sang, elle-même découlant de l'observance à la prise quotidienne (62).

En 2014, est présentée la suite de l'étude iPrEx : iPrEx-OLE (« *Open Label Extension* »). Cette étude de cohorte évalue l'adoption de la prophylaxie pré-exposition, les pratiques sexuelles et l'incidence du VIH chez les hommes et femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes. Il est admis que l'efficacité de la PrEP dépend fortement du nombre de prises hebdomadaires, de l'observance et des pratiques sexuelles. Ces facteurs sont évalués dans une cohorte de personnes séronégatives à risques d'infection, ayant précédemment participé aux essais PrEP (iPrEx en majorité, *US Safety Study* et ATN-082), et ont été inclus pour une durée de 72 semaines. Dans le cas de cette étude de prolongation, ils devaient renseigner leur désir ou refus d'utiliser la PrEP. Il était possible de commencer la PrEP à n'importe quel moment au cours des 48 premières semaines de suivi, pour une observation totale de 72 semaines. Un soutien psychologique et des conseils sur la santé sexuelle leur étaient prodigués ainsi qu'une évaluation de l'observance pour ceux recevant la chimioprophylaxie.

Sur les 1603 sujets séronégatifs éligibles à la PrEP, 1225 (76%) ont souhaitaient la recevoir et ne présentaient pas d'infection au VIH. La prise de TDF-FTC a débutée dès l'inscription pour 1128 participants (70%), 97 l'ont commencée lors d'une visite ultérieure (6%), enfin 378 (24%) ne l'ont jamais eu. Ceux signalant des rapports sexuels anaux réceptifs non protégés et/ou avaient eu une infection par le HSV, étaient plus nombreux à choisir de prendre la PrEP. Les causes du refus de la PrEP récoltés lors du questionnaire d'entrée étaient : les effets secondaires (50%), refus à cause de la prise quotidienne (16%), ne pas aimer prendre des comprimés (13%), préférer utiliser d'autres méthodes de prévention (14%), peur que les gens pensent qu'ils soient séropositifs au VIH (7%), peur que les gens sachent qu'ils ont des relations sexuelles avec des hommes ou des personnes transgenres (3%).

Au cours de l'étude, 41 infections au VIH ont été déclarées : 13 dans le groupe ne recevant pas le médicament (incidence à 2,6 pour 100 personnes-années), 28 dans le groupe ayant choisi la PrEP (1,8 pour 100 personnes-années). Soit une incidence du VIH réduite de **49%**.

L'observance thérapeutique à la PrEP est responsable en grande partie de l'efficacité, pour cela il est nécessaire de vérifier son utilisation grâce aux concentrations de médicament mesurées dans les gouttes de sang séché. Les concentrations de ténofovir diphosphate (marqueur biologique de l'utilisation de la PrEP à long terme) dans des gouttes de sang séché ont été analysées chez les sujets ayant fait une séroconversion et dans un échantillon aléatoire de séronégatifs. Le nombre de prise a été estimé à partir de ces concentrations obtenues et mise en relation avec l'incidence du VIH.

Les concentrations de médicament dans les gouttes de sang séché sont fortement corrélées à l'incidence du VIH chez les sujets recevant la PrEP. Sur les 28 infections des participants prenant la PrEP : 18 sont apparues alors qu'on ne retrouve pas de ténofovir dans les gouttes de sang séché. Et aucune infection n'a été



mise en évidence pour des concentrations de ténofovir équivalentes à la prise de plus de 4 comprimés par semaine (seul un tiers des participants avait cette fréquence d'utilisation). D'après la modélisation pharmacocinétique : pour une réduction de 90% du risque d'acquisition du VIH par rapport au groupe hors PrEP, il faut une concentration correspondant à la prise de 2 ou 3 comprimés hebdomadaires.

Les concentrations en médicaments sont d'autant plus élevées avec l'âge des utilisateurs, le nombre croissant de partenaires, le niveau de scolarité élevé, la pratique de relations sexuelles anales non protégées et lors d'antécédents de syphilis ou d'herpes.

La PrEP a permis une réduction de **49%** de l'incidence du VIH chez les personnes aux pratiques sexuelles à risque par rapport à ceux ne l'ayant pas choisi. L'efficacité de la PrEP est d'autant plus importante que l'observance est élevée. La réduction peut être de **90%** quand la concentration retrouvée dans les gouttes de sang séché suggère une utilisation est de 2-3 comprimés/semaine. La PrEP orale est recommandée pour une prise quotidienne, mais quelques oublis ne remettent pas en cause l'obtention de concentrations efficaces en principes actifs. L'observance est meilleure lors des périodes de relations sexuelles à haut risques. Cette corrélation entre les concentrations de médicaments et les effets protecteurs ne s'applique qu'à cette cohorte qui observait principalement le facteur de risque de relations sexuelles anales (63).

Une question très importante reste posée dans un objectif d'éradication : Quid des autres populations cibles qui n'ont pas la même voie d'exposition et/ou dans un pays à forte prévalence ?

## II. TDF2

L'essai randomisé TDF2 s'intéresse à la prophylaxie du VIH chez des adultes hétérosexuels sexuellement actifs, au Botswana, deuxième pays où la prévalence de VIH est la plus élevée dans le monde. De 2007 à 2011, le TDF/FTC ou un placebo est administré à 1200 participants séronégatifs (dont 45,7% de femmes), sur une durée médiane de 1,1 an.

Sur les 36 infections au VIH, 10 se sont déclarées dans le groupe TDF/FTC contre 26 dans le groupe placebo. Soit une efficacité de 62,2% en ne comptabilisant pas les 3 séropositifs dès l'inscription. En se focalisant sur les participants ayant pris le médicament durant les 30 derniers jours, l'efficacité s'élève à 77,9%.

L'essai démontre en outre l'importance de l'observance dans l'efficacité de la PrEP, dans ce cas chez les hétérosexuels (51).

### III. Partners PrEP

Cet essai randomisé Partners PrEP (« *Partners Preexposure Prophylaxis* ») en double aveugle étudie la prophylaxie antirétrovirale pré-exposition chez les couples hétérosexuels sérodiscordants au VIH-1, dans deux pays : le Kenya et l'Ouganda. Le partenaire séropositif n'était pas traité par ARV car non éligible au traitement selon les directives nationales. Le partenaire séronégatif est affecté au hasard dans un des trois groupes d'études : prise journalière de ténofovir (TDF), prise journalière de l'association ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC) ou la prise journalière d'un placebo. Le suivi est mensuel sur une durée de 36 mois. L'évaluation se faisait principalement sur la séropositivité des partenaires initialement séronégatifs.

De juillet 2008 à novembre 2010, 4758 couples recrutés et 4747 sont éligibles pour suivre l'essai. Ils sont répartis aléatoirement : 1584 prennent le TDF, autant prennent le placebo, et 1579 utilisent le TDF/FTC. Sur une durée médiane de suivi de 23 mois : 82 infections au VIH-1 sont apparues : 17 dans le groupe TDF, 13 dans le groupe TDF-FTC et 52 dans le groupe placebo.

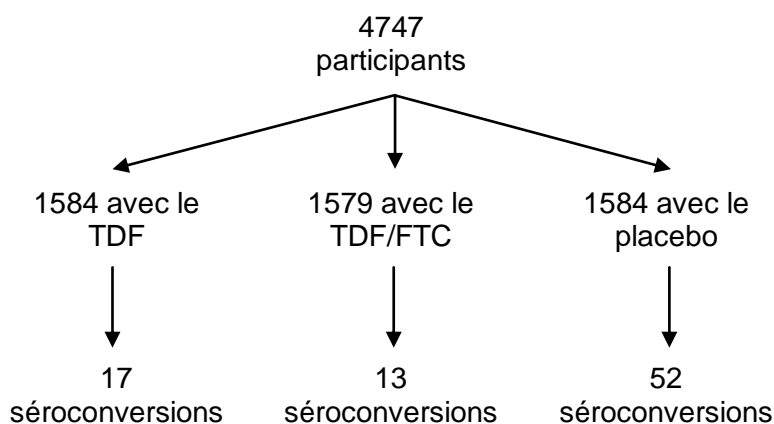


Figure 27 : Schéma de la répartition des sujets de l'essai Partners PrEP

La réduction relative de l'incidence du VIH-1 est celle-ci : **67% avec le TDF seul** et de **75% avec le TDF/FTC** par rapport au placebo. L'incidence est aussi bien réduite chez les hommes que chez les femmes. En analysant les concentrations de ténofovir d'un échantillon de participants séronégatifs aléatoires, l'observance était bonne avec la présence de ténofovir dans 82% des échantillons. La réduction estimée du risque relatif d'infection par le VIH, par rapport à ceux qui n'avaient pas de ténofovir détectable est de **86%** (TDF) et **90%** (TDF/FTC). Il est établi qu'une bonne observance est indispensable pour une haute efficacité concernant les antirétroviraux chez les PVVIH, les résultats de cette étude suggèrent la même conclusion quant à la prophylaxie pré-exposition.

La protection contre le VIH-1 peut être apportée par le TDF seul ou l'association du TDF/FTC, chez les hommes et les femmes hétérosexuels, en complément d'autres moyens de prévention contre le VIH (64).

#### IV. PROUD

L'essai PROUD « *Pre-exposure Option for HIV prevention in the UK : immediate or Deferred* » est conduit au Royaume-Uni de 2012 à 2014. Il est randomisé en ouvert, et teste une utilisation de TRUVADA\* en administration continue selon un bras de traitement immédiat versus un bras de traitement différé de douze mois. PROUD cherche à savoir s'il y a un phénomène de compensation du risque pour les utilisateurs de la PrEP étant donné le sentiment de protection lié à cette prise.

Dans les études précédentes, un placebo était utilisé pour éviter les biais de confusion dus à la compensation des risques, les participants ne sachant pas s'ils ont le placebo, restent vigilants. Dans le cas de PROUD, c'est la première fois que les participants savent dès l'inscription qu'ils ont la molécule active. Ils se savent protégés par la PrEP et sont plus susceptibles d'avoir des pratiques sexuelles à plus haut risque. PROUD permet d'appréhender l'efficacité dans la vie réelle.

Les participants sont des hommes homosexuels séronégatifs qui ont eu des rapports sexuels anaux non protégés. Une assignation au hasard est faite : d'un côté, les participants reçoivent quotidiennement les deux molécules (TDF/FTC) dès l'inscription, d'un autre, l'initiation se fera 12 mois plus tard. Les visites avaient lieu tous les trimestres pour les tests de dépistage du VIH et des IST. Un questionnaire renseignant le comportement sexuel et l'adhésion à la PrEP devait être rempli mensuellement.

En octobre 2014 : tous les participants du bras différé ont eu la possibilité de commencer la PrEP immédiatement, compte tenu des résultats très favorables.

L'essai a recruté 544 participants répartis de la sorte : 275 dans le bras immédiat et 269 dans le bras différé. Trois infections au VIH ont été diagnostiquées dans le bras immédiat contre 20 dans le bras différé. Soit une réduction relative de l'incidence au VIH de **86%**.

Ces résultats démontrent que l'efficacité de la PrEP se confirme dans une configuration qui se rapproche au mieux de la vie réelle grâce à l'étude de prise immédiate contre différée (65).

#### V. Ipergay

L'efficacité de la PrEP est directement liée à l'observance. Les précédentes études à efficacités inégales, ont soulevé une difficulté à l'adhésion quotidienne. De ce fait, en diminuant le nombre de prises et en les limitant à quelques comprimés encadrant les rapports sexuels, les utilisateurs auront un usage de la prophylaxie moins contraignant et pourraient être plus observants. C'est l'hypothèse ayant amené à faire cet essai.

L'essai Ipergay « *Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays* », promu par l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales) est mené en France et au Canada. Il teste une utilisation de TRUVADA\* à la demande encadrant l'acte sexuel à risque dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la PrEP par le TDF/FTC chez des HSH séronégatifs et ayant des comportements à haut risque d'infection par le VIH. Cet essai est innovant par le caractère discontinu de la prise. Il permet aux utilisateurs sains de mieux y adhérer par une plus grande simplicité d'utilisation.

De février 2012 à octobre 2014, la première phase d'ANRS IPERGAY a été réalisée en double aveugle : la moitié du groupe a pris par voie orale le Truvada\* au moment des rapports sexuels, l'autre un placebo.

L'essai est fait de sorte à ce que la prise soit « à la demande », encadrant le rapport sexuel ; la répartition des prises est la suivante : une prise de deux comprimés (de TDF/FTC ou placebo) entre 2 à 24 heures avant le rapport sexuel envisagé, un troisième comprimé 24 heures après la dose de charge, et enfin un quatrième à 48 heures.



## Schéma «à la demande» type ANRS-Ipergay

- ✓ 2 comprimés 2 à 24 heures avant le RS
- ✓ 1 comprimé 24 heures plus tard
- ✓ 1 comprimé 48 heures après la 1<sup>ère</sup> prise

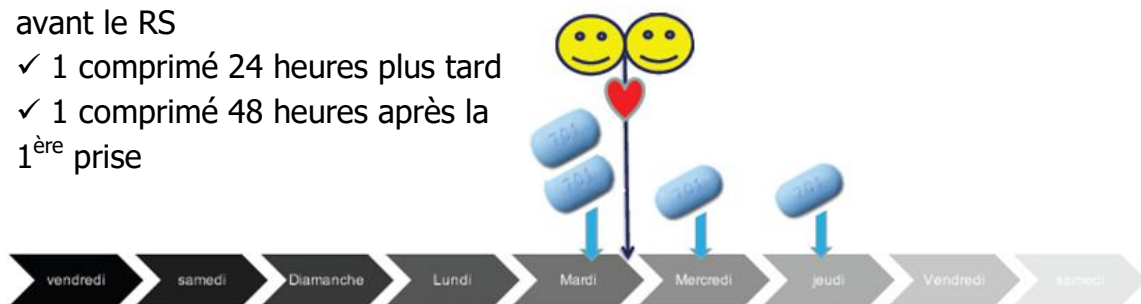


Figure 28 : Schéma de la prise « à la demande » dans l'essai Ipergay (66)

Cet essai est associé à une démarche de prévention renforcée.

Sur la totalité des 414 sujets randomisés, 400 séronégatifs ont été inscrits : 199 recevant le TDF-FTC et 201 recevant le placebo. Les infections par le VIH-1 sont au nombre de 16 : 2 dans le groupe TDF/FTC et 14 dans le groupe placebo, soit une réduction du risque d'acquisition du virus de **86%**.

D'après les questionnaires remplis par les participants : 43% avaient une utilisation correcte (au minimum 1 comprimé avant et après), 28% ne l'utilisaient pas et 29% avaient une dose sous-optimale. Les 2 sujets dans le bras TDF/FTC qui ont été

infectés par le VIH au cours de l'étude, n'étaient en réalité pas observant (58 et 60 comprimés rapportés lors de leur dernière visite, sur les 60 donnés initialement et absence de molécules dans les échantillons de plasma lors du diagnostic VIH). Le mode de prise discontinu a été respecté, une moyenne de 15 comprimés mensuels (médicament ou placebo) est comptabilisée, pour 10 rapports sexuels/mois.

Ces résultats n'étant pas extrapolables lors d'une utilisation à une fréquence plus faible, une analyse post-hoc a étudié le sous-groupe des participants qui utilisaient moins de 15 comprimés par mois : il n'y a pas eu d'infection dans le groupe PrEP à la demande contre 6 infections dans groupe placebo. La PrEP reste efficace même lorsque les sujets ont des rapports sexuels moins fréquemment et utilisent moins de comprimés (67).

Cette modalité d'administration à la demande entraîne une protection très satisfaisante contre l'infection au VIH-1 chez les HSH n'ayant pas régulièrement des rapports sexuels protégés par un préservatif (68).

Suite aux résultats encourageants de l'essai PROUD en octobre 2014, il a été demandé d'interpréter les données recueillies jusqu'alors dans l'essai Ipergay. Devant la réduction importante du risque d'infection par le VIH, il était recommandé d'arrêter l'observation sur le bras placebo et de proposer le TDF/FTC à tous les participants s'ils le souhaitaient.

Sur les 361 participants inscrits en phase ouverte et sur une durée de suivi médian de 18,4 mois, une infection a eu lieu, à cause d'une interruption de la prophylaxie. En l'a comparant aux infections du groupe placebo de la phase randomisée, la réduction d'incidence se chiffre à 97%. Le nombre de participants ayant des rapports sexuels anaux non protégés a augmenté de façon significative entre le début de l'essai et le suivi à 18 mois : 77% à 86%. Malgré cette diminution d'utilisation du préservatif et bien que l'incidence des IST bactériennes soit élevée, il n'y pas eu de différence significative par rapport à la phase randomisée.

Cette étude confirme l'efficacité et la bonne tolérance de la prise de la PrEP chez les HSH à haut risque (69).

## VI. Prévenir

Ipergay et Proud montrent une grande efficacité de la PrEP, mais qu'en est-il dans la vie réelle ? L'ANRS en partenariat avec AIDES ont lancé en mai 2017, l'étude Prévenir pour « PREvention du Vih EN Ile-de fRance », dans la continuité d'Ipergay.

L'étude de cohorte prospective ANRS-Prévenir se veut plus proche de la réalité en observant un grand nombre d'utilisateurs de la PrEP sur une période plus longue. Elle se limite à l'Ile-de-France, région la plus touchée par les nouvelles infections. Le

but étant d'analyser l'usage de la PrEP, d'évaluer son efficacité et sa tolérance selon les 2 modes de prises.

A l'occasion de la CROI 2021, les données collectées depuis 3 ans ont confirmées les résultats observés les années précédentes (70). 3067 volontaires ont participé à la cohorte observationnelle pour un suivi moyen de 22 mois. Les participants sont des HSH pour 98,5% et 56% étaient déjà utilisateurs de la PrEP avant l'étude, ils ont choisi le mode de prise : 49,5% ont opté pour la PrEP à la demande.

Six infections par le VIH ont eu lieu, venant de l'interruption du médicament malgré la poursuite des relations sexuelles sans préservatifs. L'incidence globale d'infection par le VIH est à 0,11 pour 100 personnes-années, taux identique quel que soit le schéma de prise. D'après les statistiques, ce serait 361 infections qui auraient été évitées (en prenant comme référence l'incidence de 6,6% observée dans le bras placebo de l'essai Ipergay).

La tolérance est très satisfaisante avec seulement trois interruptions de traitement pour des effets indésirables digestifs (nausées, diarrhées). Aucune toxicité rénale n'a été rapportée.

L'analyse des questionnaires répertorient les comportements sexuels renseigne 18% de rapports sexuels avec préservatif. Une diminution du nombre de partenaires sexuels est constatée chez tous les participants. En revanche, chez ceux ayant débuté la PrEP dans le cadre de l'étude : une augmentation de la fréquence des rapports sexuels ainsi que le nombre de rapports sexuels sans préservatifs est à souligner à l'initiation. Enfin, concernant les infections, une augmentation de l'incidence de l'hépatite C chez les participants utilisant peu les préservatifs est constatée, ainsi qu'une augmentation des IST bactériennes.

Suite à ces résultats, l'OMS a revu ses recommandations sur la PrEP pour intégrer le schéma de la prise à la demande chez les HSH.

L'étude « Prévenir » confirme en vie réelle, la haute efficacité et la très bonne tolérance des deux modalités de prises de la PrEP, à condition d'être observant et d'utiliser les préservatifs dès l'arrêt.

L'utilisation de la PrEP ne doit pas occulter le risque sous jacent d'augmentation de l'incidence des IST. ANRS-Prévenir étudie actuellement deux sous-études concernant l'élimination de l'hépatite C par une stratégie *test and treat*, et la seconde, « Doxyvac », évalue l'intérêt d'une prophylaxie post-exposition par la doxycycline et la vaccination contre le méningocoque B pour prévenir les infections à chlamydia, syphilis et gonocoque.

## VII. SEARCH

L'étude SEARCH (*Sustainable East Africa Research in Community Health*) s'est déroulée au Kenya et en Ouganda, à destination de populations à risque élevé d'acquisition du VIH. Sur les 15 632 sujets séronégatifs à haut risque, 5 447 ont initié la PrEP. Sur les 25 séroconversions, 17 ont eu lieu chez des femmes. La PrEP a réduit l'incidence du VIH de 76% chez les femmes. C'est une réduction qui n'avait jamais été rapportée auparavant dans les essais PrEP en Afrique subsaharienne (71).

## VIII. Essais non concluants

En effet, deux essais parus en 2012 et 2015, n'avait pas conclu à une efficacité de la PrEP en Afrique, compte tenu d'une non-observance.

Dans l'essai Fem-PrEP chez les femmes hétérosexuelles séronégatives en Afrique, le TDF/FTC quotidien était comparé à un placebo. Il n'y a pas eu de réduction de l'incidence du VIH d'où l'arrêt prématuré. La faible adhésion (moins de 40% de médicaments détectables dans un échantillon de femmes restaient séronégatives) est la raison de ce manque d'efficacité (72).

L'essai VOICE fait chez des femmes hétérosexuelles séronégatives de 3 pays africains, comparait les comprimés de TDF seul, les comprimés de TDF/FTC et le gel vaginal de ténofovir à 1%. Après l'échec d'efficacité des bras TDF oral et du gel vaginal, la poursuite de l'essai s'est poursuivie uniquement avec le bras TDF/FTC. Il s'est avéré également inefficace, faute d'adhésion. Seules 25 à 30% des participantes étaient réellement observantes (73).

Il est maintenant question d'appréhender cette prophylaxie dans un contexte réel grâce à la RTU puis l'AMM.

## IX. RTU et AMM

### 1. RTU

Le TRUVADA\* a eu dans un premier temps, en 2005, une indication dans le traitement de l'infection par le VIH-1, associé à d'autres antirétroviraux. Il sera par la suite le premier médicament utilisé à titre préventif contre le VIH.

Suite à la parution des résultats encourageants des essais Ipergay et PROUD, l'emploi de « PrEP sauvage » est apparu. Des sujets se procuraient le TRUVADA\* de manière détournée, en l'absence de suivi médical et l'absence de schéma de prise validé et encadré.

Face à ce problème de santé publique, l'accès à la PrEP de populations fortement exposées au VIH a été promu. En juillet 2012, la FDA valide l'extension d'indication pour la PrEP aux Etats-Unis. En France, les associations de patients telles que AIDES souhaitent qu'on opte pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Le laboratoire Gilead n'ayant pas demandé l'extension d'AMM au niveau européen pour le TRUVADA\* dans la PrEP, dans un contexte d'apparition des génériques, il n'était théoriquement pas possible d'utiliser le médicament à but prophylactique. Néanmoins l'ANSM prévoit un dispositif de RTU pour utiliser le médicament hors AMM, tout en sécurisant et encadrant son utilisation.

Dans le cadre de la RTU, le laboratoire Gilead a l'obligation de garantir la sécurité par la mise en place d'un protocole de suivi des patients, pour recueillir des données d'efficacité, de sécurité et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Au sein de l'ANSM, un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « RTU TRUVADA\* en prophylaxie pré-exposition » est nommé en décembre 2014 pour évaluer le rapport bénéfice-risque dans les différentes populations à risque d'acquisition du VIH et établir les procédés de mise en place de la RTU (74–76).

Après un avis favorable (77), l'ANSM établit une RTU pour le TRUVADA\*, dans l'indication : « Prophylaxie pré-exposition du VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée ». Cette dérogation précise les indications : les HSH ou personnes transgenres avec un niveau de risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle, ainsi que les personnes chez lesquelles la PrEP peut être envisagée au cas par cas à partir du moment où le prescripteur les juge à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle (par exemple : « les usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues », « chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane », « sujets en situation de prostitution exposés à des rapports sexuels non protégés », « sujets en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée »). La prescription est réservée aux médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection du VIH exerçant à l'hôpital ou en CeGIDD. Les modalités pratiques sont élaborées par l'ANSM et Gilead et indiquent les conditions pratiques de prescription, délivrance, administration du médicament ainsi que le suivi des patients. Il comporte les informations destinées aux professionnels de santé et aux personnes souhaitant accéder à la PrEP, les fiches de suivi médical (fiche d'initiation, de séroconversion et de notification d'EI). Gilead a également mis en place un portail internet auprès duquel les médecins prescripteurs inscrivent les patients et tracent ce suivi (78,79).



L'HAS publie dans le même temps une recommandation pour la prise en charge dans cette indication. Elle est en faveur d'un remboursement à 100% compte tenu de l'absence d'alternative appropriée, du caractère indispensable de la spécialité pour éviter la transmission du VIH et de son intérêt prophylactique (80). La RTU est effective le 4 janvier 2016 (81). La France est alors le premier pays européen à autoriser ce dispositif préventif. Ce seront plus de 3 000 personnes qui auront eu accès à ce dispositif sur une période de 14 mois.

## 2. AMM

En août 2016, la Commission européenne octroie une extension d'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 » à la posologie d'un comprimé par prise en continu. Le premier mars, l'AMM devient effective. Le laboratoire s'engage dans le cadre de celle-ci à mettre à disposition des professionnels de santé, les documents de mesures additionnelles de réduction des risques (MARR), permettant d'encadrer et de sécuriser davantage l'utilisation de la PrEP.

A l'occasion de ces mesures, l'ANSM rappelle systématiquement que « la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle avec notamment la promotion de l'usage du préservatif, qui protège non seulement du VIH mais également des autres infections sexuellement transmissibles » (82).

L'année suivante, en février 2018, une nouvelle extension d'indication est accordée en prévention du VIH pour les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg. En février 2019, suite à l'avis favorable de l'HAS, la prise en charge de la prophylaxie pré-exposition est étendue aux adolescents exclusivement à partir de 15 ans non infectés par le VIH mais à haut risque de contamination, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque (83). Elle précise la mise en place d'un suivi rapproché (idéalement mensuel) en raison de problèmes d'observance plus fréquents que chez l'adulte (84).

Il est important de rappeler que l'AMM ne concerne que le schéma de prise en continue. Bien que la HAS et l'OMS valident dans les recommandations le schéma de prise à la demande depuis les résultats de Prévenir qui ont confirmé ceux d'Ipergay, ce mode de prise discontinu demeure hors AMM (85,86).

## C. Perspectives et évolutions

La PrEP orale quotidienne a démontré son efficacité au travers de nombreux essais pour réduire les nouvelles infections par le VIH mais celle-ci est étroitement liée à une bonne observance, tout particulièrement chez les femmes. La prise d'un traitement journalier peut être compliquée pour certaines personnes et devenir un obstacle à l'observance. Des alternatives sont étudiées pour contribuer à une meilleure adhésion au traitement, une meilleure acceptabilité, une simplification du schéma thérapeutique et une meilleure protection de la vie privée.

L'observance à moyen et long terme de la PrEP continue à un comprimé par jour est un véritable problème avec un risque d'échec évident. Les contraintes culturelles et la stigmatisation peuvent également être un frein important à l'adhésion, en particulier dans certains pays d'Afrique.

Devant ces difficultés, les formes à libération prolongée (LP) apparaissent et peuvent augmenter l'acceptabilité et la protection durant les périodes à risques, réduisant le risque d'acquisition du VIH.

Des recherches sont en cours pour des formulations amenant plus de facilité de prise et s'adaptant aux souhaits des utilisateurs. Les formes galéniques actuellement à des stades avancés de la recherche (ou déjà utilisées dans certains pays) sont : les gels topiques, les implants, les injections, les anneaux vaginaux. D'autres schémas de prises à l'instar des formes à libérations prolongées sont également étudiés pour des administrations plus espacées.

### I. DESCOVY\* (Gilead)

Au 1<sup>er</sup> janvier 2022, seul TRUVADA\* est autorisé pour la PrEP en France.

Cependant, une nouvelle association de molécules à prendre par voie orale pourrait obtenir également son AMM. Le DESCOVY\*, médicament commercialisé également par Gilead, contient 200mg d'emtricitabine et 10 ou 25mg (deux dosages existent) de ténofovir alafénamide. Il est autorisé depuis octobre 2019 aux Etats-Unis dans le cadre de la PrEP (hors rapports sexuels vaginaux réceptifs).

La molécule de ténofovir alafénamide fumarate (TAF), pro-drogue de la molécule active de ténofovir, a été développée dans le but de diminuer la concentration plasmatique et d'augmenter la concentration intracellulaire. L'objectif est de réduire les risques connus de toxicité rénale et osseuse du TDF.

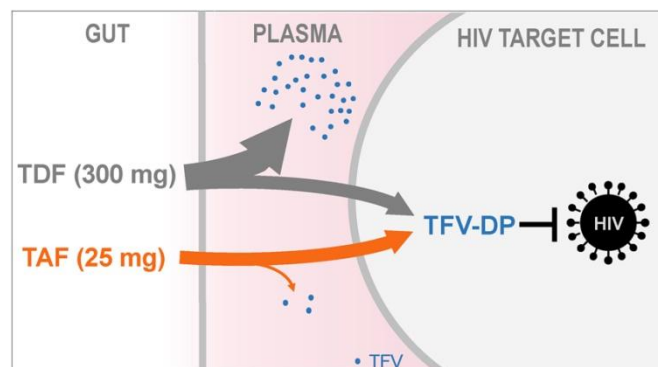


Figure 29 : Schéma comparant les concentrations de TFV à la suite d'une prise de TDF ou de TAF au niveau plasmatique et dans les cellules cibles du VIH (87)

L'étude DISCOVER est promue par Gilead pour évaluer si l'association du FTC/TAF est sans danger et efficace dans la PrEP. L'essai clinique en double aveugle est international (Amérique du Nord et Europe occidentale). Il est comparé au FTC/TDF. Deux groupes randomisés comprennent 5387 hommes cisgenres et femmes transgenres (1%) ayant des relations sexuelles avec des hommes. Les deux bras sont décomposés tels que le montre la Figure 30.

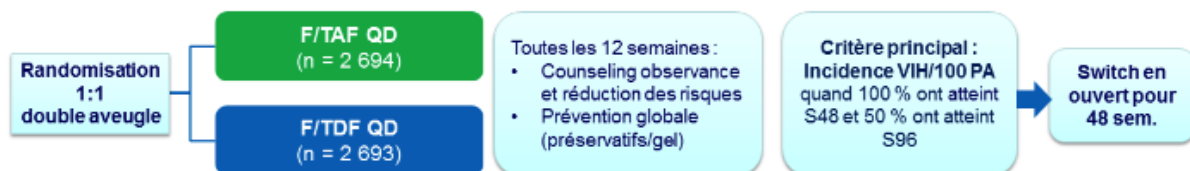


Figure 30 : Schéma de l'étude DISCOVER  
QD = dose quotidienne

Ci-joint (Figure 31), les résultats à la semaine 96. Pour autant, la différence d'incidence n'est pas significative.

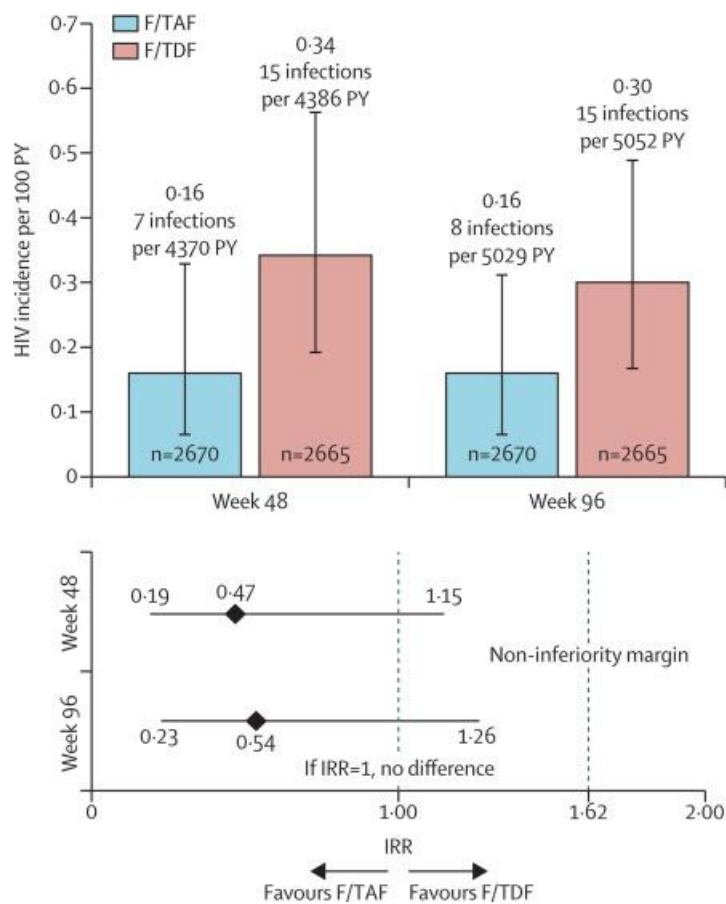


Figure 31 : Taux d'incidence du VIH aux semaines 48 et 96, selon le bras FTC/TAF et FTC/TDF (88)

Concernant les EI, les deux médicaments sont bien tolérés. Une différence est toutefois significative en analysant la tolérance osseuse et rénale (légère augmentation de la DMO au niveau du rachis et de la hanche, diminution de la clairance à la créatinine et des marqueurs tubulaires). L'étude conclue à un meilleur profil de tolérance pour le TAF par rapport au TDF en prise continue. L'efficacité demeure « non-inférieure » pour la prévention des infections au VIH (88,89).

L'essai s'est poursuivi en ouvert. Les résultats à la semaine 144 indiquent 11 infections pour le FTC/TAF, soit une incidence de 0,14 infections au VIH pour 100 personnes-années. Les modifications des marqueurs rénaux sont stables, une augmentation de la DMO est observé mais correspond aux changements prévus dans cette classe d'âge étudiée (âge médian = 34 ans). Le FTC/TAF est efficace et sûr, sur le long terme, dans cette population (90).

## II. Cabotégravir (ViiV Healthcare)

Le cabotégravir (CAB) est un inhibiteur d'intégrase INSTI (*Integrase Strand-Transfer Inhibitor*). Sa structure est analogue au dolutégravir. Il est étudié sous forme d'injection IM à action prolongée : cabotégravir *Long-Acting* (CAB-LA) pour la PrEP. Sa demi-vie est de 40h pour la forme orale et de 5,6 à 11,5 semaines après l'administration d'une injection IM unique (grâce à une nanosuspension de cabotégravir lui conférant une libération contrôlée).

Depuis décembre 2021, le cabotégravir APRETUDE\* est autorisé aux Etats-Unis en une injection tous les 2 mois dans la prophylaxie pré-exposition, avec la phase d'introduction par comprimés facultative (91). L'Angleterre, le Brésil et l'Afrique du Sud devraient également y accéder (92).

*Pour information : le cabotégravir est autorisé depuis décembre 2020 en Europe pour le traitement du VIH en association avec la rilpivirine. Les spécialités sont : CABENUVA\* (CAB + RPV en injections) et VOCABRIA\* (CAB VO).*

Deux essais ont évalués cette molécule :

- HPTN 083 (*HIV Prevention Trials Network*) est un essai randomisé en double-aveugle étudiant l'innocuité et l'efficacité dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition, du CAB-LA par rapport au TDF/FTC VO chez les hommes et les femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes. Le protocole est présenté à la Figure 32. L'initiation par comprimés vise à repérer une potentielle intolérance à la nouvelle molécule. Le CAB VO est dosé à 30mg. Les injections à 600mg de CAB-LA sont effectuées aux semaines 5 et 9 puis toutes les 8 semaines.

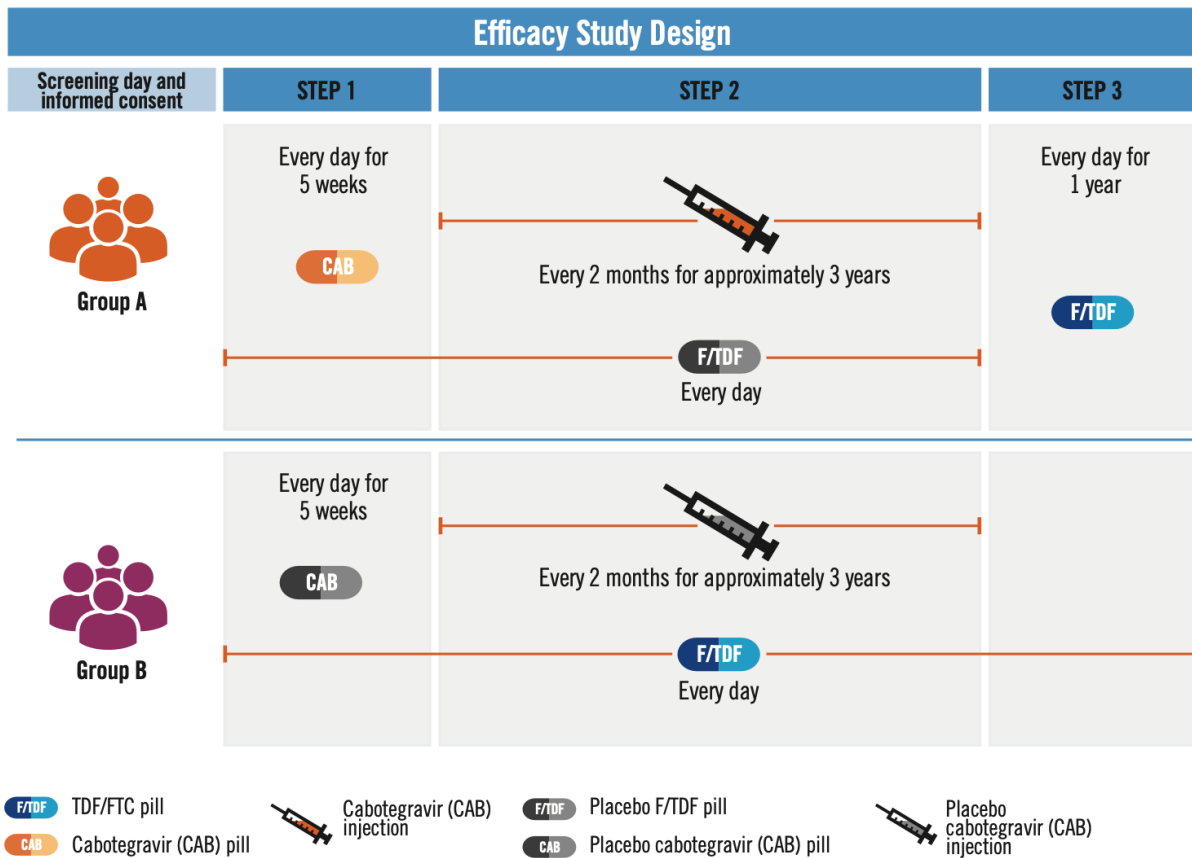


Figure 32 : Schéma de l'étude HPTN-083 et HPTN-084 (93)

L'étude a été publiée dans le NEJM en 2021, sur les 4566 participants, treize infections ont eu lieu dans le bras CAB-LA contre 39 dans le bras TDF/FTC, (incidence de 0,41 pour 100 personnes par années contre 1,22). Quatre participants ont été infectés par le VIH malgré une prise continue et des injections de CAB-LA dans les temps. Ces échecs pourraient s'expliquer par de faibles concentrations plasmatiques et rectales de cabotégravir lors des deux premières injections, ou d'une inflammation rectale à cause d'IST.

Bien que le Truvada\* soit efficace lors d'une bonne observance, les injections de CAB-LA permettent de réduire le risque d'infection par le VIH de 66% (69% lors d'une analyse post-hoc) comparativement à la prise quotidienne de Truvada\*. Le cabotégravir affirme sa supériorité dans la prévention du VIH chez les HSH et femmes transgenres à haut risque d'acquisition, ayant des relations sexuelles avec des hommes (94).

Des problèmes sont soulevés lors de la CROI 2021 : la nécessité de l'introduction par CAB VO et celle de terminer par du TDF/FTC VO après la dernière injection. Mais également la notion de retard de diagnostic chez les participants ayant été infectés mais non diagnostiqués de suite puis mis sous cabotégravir. Bien qu'infectés au moment de l'inscription, les tests standards ne détectent pas leurs anticorps anti-VIH. En effet, le cabotégravir diminue rapidement la charge virale jusqu'à la rendre indétectable et diminue l'expression d'anticorps. Le risque principal à redouter est le développement de résistance au cabotégravir. Au moment de l'essai, chez les sujets ayant

acquis le VIH, aucune résistance n'est apparue lors de la phase de décroissance des concentrations après la dernière injection. L'acquisition de mutations de résistance se produit plutôt lors d'une utilisation du cabotégravir alors que l'infection au VIH est déjà présente mais non diagnostiquée (95).

- HPTN 084 : l'essai est dans la même configuration que HPTN 083, mais chez 3224 femmes séronégatives d'Afrique subsaharienne exposées au VIH. Les données transmises à l'occasion de l'HIVR4P et de l'IAS 2021 montrent 4 infections VIH recensées parmi les femmes sous CAB-LA et 36 dans le groupe TDF/FTC quotidien. Le risque d'infections au VIH est chez les femmes, réduit de 89% par rapport à la PrEP orale (96,97). Les différences d'efficacité entre Truvada\* et CAB-LA mettent en évidence la problématique d'observance des formes orales pour ce type de population. Des tests supplémentaires ont été effectués pour connaître les circonstances des infections. Parmi les 4 infections sous injection de CAB-LA : une est en fait requalifiée par la suite comme une infection s'étant produite dès l'entrée dans l'essai. Deux pour qui, l'infection s'est faite avant toute injection. Enfin, la dernière, dont la précédente injection datait de quatre mois auparavant. D'où une réduction de 92% après la reclassification du cas d'infection de base. Aucune notion de mutations majeures à l'ISTI n'est découverte. Les infections sous TDF/FTC se sont faites pour 35 cas sur 36, lors d'une utilisation faible (moins de 4 comprimés par semaine) ou irrégulière (98).

Dans les deux essais, l'EI le plus remonté est la réaction au site d'injection, bien qu'elle soit légère et ne durant pas plus de 3 jours.

Lors de la CROI 2022 : les données ont été actualisées. Après l'ajout d'un an de suivi en ouvert pour HPTN 083, les injections de CAB-LA ont toujours une supériorité d'efficacité par rapport aux comprimés oraux. Au total, sur une période de 4,4 ans, ce sont sept infections qui ont eu lieu dans le bras CAB-LA malgré des injections à temps (99). Un essai confirme la recommandation de la FDA d'effectuer des tests de dépistage plus sensibles de type ARN avant l'administration de cabotégravir pour détecter et traiter au plus tôt les infections et de fait, réduire le risque de mutations de résistances aux INSTI (100).

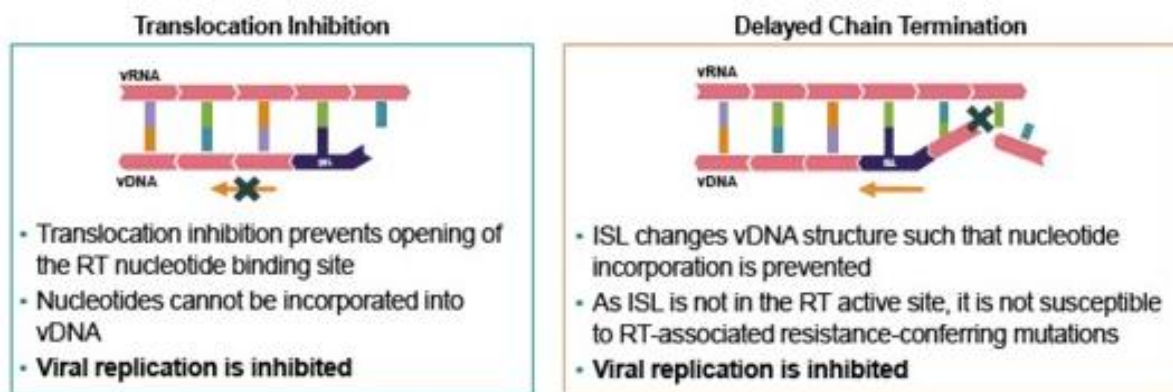
En mai 2020 (HPTN-083) et novembre 2020 (HPTN-084), le comité de surveillance et de suivi des données (DSMB « *data safety and monitoring board* »), détectent la supériorité d'efficacité des injections et décident d'arrêter prématurément l'essai. S'ensuit une levée du double-aveugle, le partage des résultats et est proposé aux participants prenant les comprimés de bénéficier des injections (101,102). Suite à cela, ces deux essais sont poursuivis en « ouvert ».

Bien que ces deux méthodes soient très efficaces, les injections bimestrielles permettraient de pallier le problème d'observance à la PrEP orale quotidienne, observés lors des essais. Il serait le premier traitement PrEP à longue durée d'action réduisant le nombre de prise à six par an.

### III. Islatravir (Merck/MSD)

L'islatravir (ISL), est une nouvelle molécule de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la translocation de la transcriptase inverse (INTTI). Elle a 2 mécanismes d'action, d'une part elle bloque la translocation de la TI et empêche l'incorporation de nucléotides dans la chaîne d'ADN viral entraînant un effet terminateur de chaîne immédiat. Si toutefois, une translocation a lieu, un changement structural de la chaîne virale rend difficile l'élongation. L'islatravir a pour particularité d'avoir une haute activité contre le VIH et une haute barrière contre les résistances. La demi-vie du dérivé actif : islatravir triphosphate (ISL-TP) est longue de l'ordre de 190h, ce qui en fait un bon candidat pour la PrEP à libération prolongée sous forme d'implant ou de voie orale LP.

*NB : Depuis décembre 2021, les essais évaluant l'islatravir sont suspendus à la suite d'observation de lymphopénie chez certains patients (103).*



*Figure 33 : Mécanisme d'action de l'islatravir (104)*

#### 1. Formes orales mensuelles

Des éléments en faveur de l'islatravir par voie orale mensuelle ont été communiqués lors de la CROI et l'IAS 2021.

L'analyse pharmacocinétique de données d'études précédentes a permis de définir le seuil d'exposition (0,05pmol/millions de cellules) à l'ISL, ainsi que la dose mensuelle efficace pour une utilisation prophylactique par voie orale. L'essai l'estime à 60mg, atteint au bout de quelques heures après la première prise (105).



Les résultats intermédiaires de l'essai, étudiant l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'ISL par voie orale, chez des adultes à faible risque d'infection au VIH-1, ont été diffusés. L'essai en double aveugle contient 3 bras : ISL à 60mg, ISL à 120mg et un placebo. Selon les résultats collectés à la semaine 24, la molécule est bien tolérée ; les concentrations plasmatiques après la prise du médicament restent bien au dessus du seuil d'efficacité théorique dans le cadre de la prévention du VIH et se maintiennent pendant au moins huit semaines après la dernière prise. La dose de 60mg serait suffisante (106,107).

Deux essais de phase III sont actuellement réalisés pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'ISL oral dans la PrEP :

- L'étude INPOWER-022 compare l'ISL oral à 60mg une fois par mois au TDF/FTC quotidien chez les femmes à haut risque d'infection par le VIH (108).
- L'étude INPOWER-024 s'intéresse aux hommes et femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes et à haut risque d'infection par le VIH. L'ISL est comparé au TDF/FTC quotidien ou au TDF/TAF quotidien (109).

## 2. *Implant annuel*

Merck développe également sa recherche autour de l'islatravir sous forme d'implant sous-cutané libérant son contenu progressivement sur une durée d'un an.

L'implant à élution d'ISL, similaire au Nexplanon\* (implant contraceptif), se compose du même polymère, est flexible et non biodégradable, de la taille d'une allumette (2mm sur 4cm).

Lors de l'IAS 2019, l'essai de phase I en double aveugle contre placebo est présenté. Un implant sous-cutané (P007) de 54mg ou 62mg est placé pendant 12 semaines dans le bras de 12 volontaires, 4 autres ont des implants à base de placebo. L'objectif est d'évaluer l'innocuité et la tolérance ainsi que la pharmacocinétique sur les 12 semaines suivi des 4 semaines post-retrait. D'autre part, une extrapolation est modélisée pour prédire des concentrations d'ISL-TP au-delà de 1 an. Les concentrations d'ISL-TP pour les 2 implants sont supérieures au seuil efficace fixé, sur la période des 12 semaines. En se projetant sur plusieurs mois : le dosage de 62mg éluerait la molécule entre 12 et 16 mois, au-delà, les concentrations passent sous le seuil efficace fixé pour la prophylaxie (110).

La CROI 2021 présente un nouvel essai de phase I mené en double aveugle chez des 36 participants présentant un faible risque d'infection par le VIH. Cet essai concerne une nouvelle génération d'implant (P008) : ils sont radio-opaques et contiennent des excipients<sup>3</sup>. Trois dosages d'implants sont étudiés : 48, 52 et 56mg contre un placebo, pendant 12 semaines et 8 semaines supplémentaires pour le suivi post-retrait. Les résultats montrent que les taux moyens d'ISL-TP aux trois dosages restent supérieurs à la valeur seuil tout au long des 12 semaines. L'implant dosé à 56mg permettrait de maintenir des concentrations d'ISL-TP au dessus de la valeur cible pour au moins 52 semaines. La tolérance est bonne. Des EI tels qu'un érythème, une sensibilité, un prurit, une induration sont mis en évidence (111).

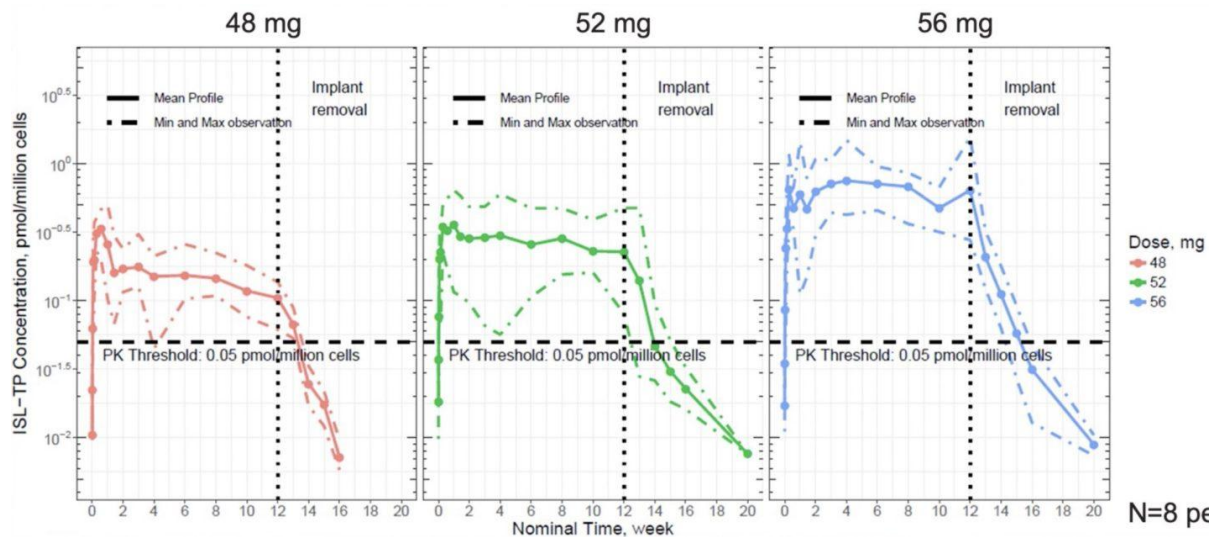


Figure 34 : Concentrations d'ISL-TP dans le temps en fonction du dosage des implants

#### IV. Lenacapavir (Gilead)

Le lenacapavir est une nouvelle molécule à demi-vie longue persistant dans l'organisme à des concentrations suffisantes pour inhiber la réplication virale pendant au moins 24 semaines. Elle fonctionne comme inhibiteur de capsid. Le lenacapavir est disponible en forme orale et sous forme injectable sous un statut d'autorisation d'accès compassionnel (anciennement ATU nominative). La molécule perturbe l'organisation de la capsid du virus. Cet inhibiteur agit à différentes étapes du cycle de vie du VIH, en inhibant le transport nucléaire, la dissociation de la capsid, la production de virions et l'assemblage du noyau de la capsid. Cette molécule a la faculté de rester active contre les souches de VIH multirésistantes aux ARV.

<sup>3</sup> Du fait du changement d'implant, les équivalences sont celles-ci : 62mg de l'implant P007 équivaut à 56mg de l'implant P008 et 54mg de P007 équivaut à 48mg de P008

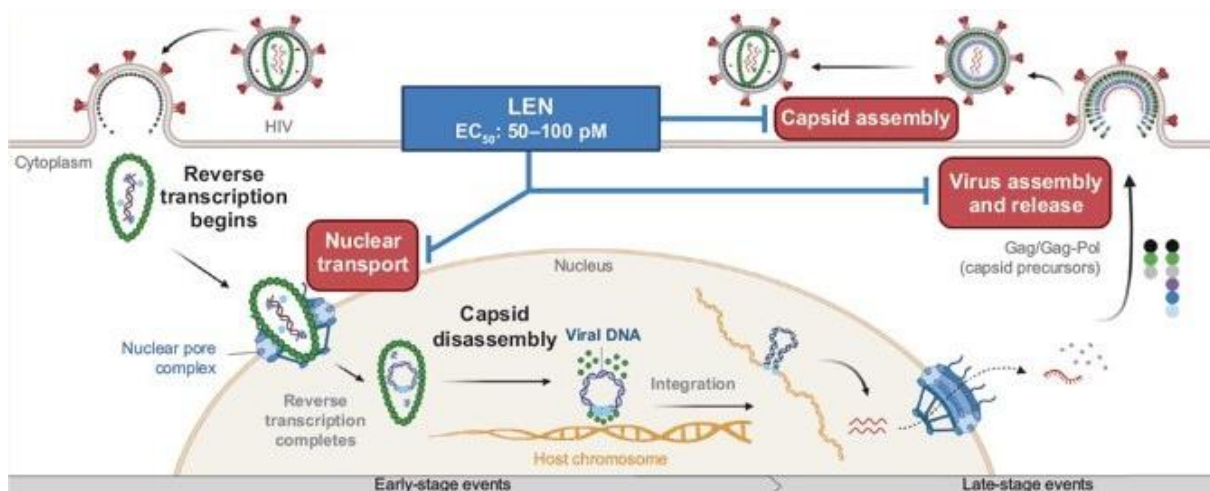


Figure 35 : Mécanisme d'action du lenacapavir (112)

Concernant le traitement, les études CAPELLA et CALIBRATE, ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lenacapavir. Les résultats à un an sont mentionnés ci-dessous :

- CAPELLA : Les résultats concernent le groupe randomisé de 36 participants **VIH multirésistant** avec une CV > 400 copies/ml. Ils ont reçu quotidiennement pendant quatorze jours, soit du lenacapavir VO soit un placebo, en parallèle de leur traitement initial en échec. Après 14 jours, une CV indétectable est observée chez 88% des patients prenant le lenacapavir VO contre 17% pour l'autre bras. S'en sont suivies des injections de lenacapavir tous les 6 mois en complément cette fois-ci d'un traitement antirétroviral optimisé en fonction des résistances. Après un an, des taux élevés de suppression virologique sont observés : 83% présentaient une suppression virologique tandis que 86% étaient à une CV inférieure à 200 copies/ml (112–114).
- CALIBRATE : Chez des patients VIH+ **naïfs** de traitement. Le lenacapavir est administré en association avec au moins un autre ARV et comparé au bictégravir + FTC/TAF (BIKTARVY\*). Les données à un an indiquent une suppression virologique chez 90% à 85% des patients prenant du lenacapavir que ce soit sous forme orale ou injectable associé à un autre ARV (115,116).

Les études CAPELLA et CALIBRATE montrent l'efficacité du lenacapavir bisemestriel chez les patients séropositifs au VIH et donnent des perspectives intéressantes en tant que traitement.

Suite aux résultats de CAPELLA, Gilead a soumis une demande d'autorisation de commercialisation à la FDA pour le lenacapavir dans le traitement du VIH multirésistant en association avec d'autres ARV.

Deux essais cliniques de phase III sous en cours de recrutement dans le but d'évaluer l'utilisation du lenacapavir en prévention du VIH. Le premier PURPOSE 1, s'intéresse aux adolescentes et jeunes femmes cis avec 3 options : le Truvada\*, le Descovy\* et le lenacapavir (117). Le deuxième PURPOSE 2, étudie les hommes cis, les personnes transgenres et les non-binaires ayant des relations sexuelles avec les hommes, prenant soit le Truvada\* ou le lenacapavir (118).

*NB : Depuis début 2022, tous les essais pour le lenacapavir injectable sont suspendus à cause d'une incompatibilité contenant-contenu (119).*

Un partenariat entre Gilead et Merck évalue un traitement oral hebdomadaire combinant le lenacapavir et l'islatravir, chez le patient virologiquement contrôlé (120).

### 1. *Analogue du lenacapavir : GS-CA1*

D'autres recherches sont en cours pour la prévention.

Il existe des données précliniques sur des macaques, avec le GS-CA1, un analogue proche du lenacapavir. Des injections SC à 150mg/kg ou 300mg/kg de GS-CA1 ou de placebo sont effectuées sur 8 macaques naïfs de SHIV (*Simian-human immunodeficiency virus*) dans chaque groupe. Des expositions rectales hebdomadaires et croissantes au SHIV sont provoquées pendant 15 semaines. Après 24 semaines, le risque d'infections est réduit respectivement 86% et 96%, chez les macaques ayant eu la faible et la forte dose d'analogue du lenacapavir (121). Une autre étude chez des macaques femelles indique une réduction du risque d'infections de 100% après une injection unique de GS-CA1 à haute dose, suite à plusieurs expositions hebdomadaires vaginales (122).

Ces données indiquent une protection contre l'acquisition du SHIV (*Simian-human immunodeficiency virus*) après des expositions rectales ou vaginales et encouragent le développement clinique de cette molécule pour la prévention du VIH aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

## V. Microbicides locaux

Ce sont des gels ou anneaux formulés à base d'ARV qui ont vocation à être au contact de la muqueuse vaginale ou rectale pour prévenir la transmission du VIH en l'empêchant de s'introduire dans les cellules.

### 1. *Gel vaginal de ténofovir*

Hormis le premier essai CAPRISA 004, de nombreux essais ultérieurs sur les gels microbicides vaginaux n'ont montré aucun bénéfice, s'expliquant par une faible observance des utilisatrices.

L'étude CAPRISA 004 en 2010, est réalisée chez 889 femmes hétérosexuelles séronégatives en Afrique du Sud. Le produit testé est un gel contenant 1% de ténofovir. Il est à appliquer au niveau vaginal avant et après le rapport sexuel. Après 2 ans et demi de suivi, il en ressort une réduction de 39% du risque d'infection par le VIH par rapport au placebo, et de 54% chez les femmes l'utilisant au moins 80% du temps. Il est assorti d'un effet sur le virus de l'herpès simplex avec une diminution de 51% des contaminations. Ce fut la première étude qui démontra l'effet préventif des ARV. Les points négatifs qui peuvent être relevés seraient : l'anticipation du rapport sexuel, car c'est une stratégie « à la demande », le fait qu'il ne concerne que les rapports sexuels vaginaux et surtout les problèmes d'observance : environ 40% des femmes utilisaient le gel moins d'une fois sur deux (123).

L'efficacité partielle chez les femmes hétérosexuelles sud-africaines à haut risque amène à explorer d'autres études telles que VOICE et FACTS 001, qui s'avéreront inefficaces compte tenu d'une mauvaise observance.

- L'essai VOICE en 2013, comparaît trois modes de prévention : le ténofovir seul, le TRUVADA\* seul et le gel vaginal à 1% de ténofovir. Le médicament attitré est à utiliser quotidiennement. Étudié chez environ 5000 femmes hétérosexuelles séronégatives en Ouganda, Afrique du Sud et Zimbabwe, il fut arrêté précocement. Aucun des bras n'avait montré d'efficacité par rapport au placebo dû à une mauvaise observance : seulement 25% des femmes utilisaient réellement le gel et l'utilisation n'était pas quotidienne (73).
- L'essai FACTS 001 en 2015, qui est conçu pour être la suite de CAPRISA 004, inclus 2029 femmes. Le nombre d'infections dans les deux bras est similaires (61 contre 62 pour le placebo). Il s'explique par à une observance très faible. Sur les 20% de femmes avec une observance à plus 75%, il y avait une réduction de 57% des infections au VIH par rapport aux femmes utilisant le gel placebo. Ce défaut d'observance s'explique par le simple oubli ou le fait de ne pas être en mesure d'appliquer le gel (124).

Une fois de plus, l'adhésion et l'observance sont un gage d'efficacité. Cette galénique n'est probablement pas adaptée à une prophylaxie pré-exposition, du moins dans une population africaine où un défaut d'observance est courant.

## 2. *Anneau vaginal de dapivirine*

L'anneau vaginal imprégné d'un microbicide topique, la dapivirine, un INNTI est à l'étude actuellement pour la PrEP. Selon le même principe que l'anneau contraceptif, cet anneau en silicone, à insérer soi-même, libère progressivement le principe actif, sur une longue période, dans le but d'améliorer l'observance.

Les méthodes actuelles n'ont pas permis d'arrêter la propagation du VIH chez les femmes. D'autant plus qu'en Afrique subsaharienne, l'incidence est élevée et il réside une difficulté à utiliser quotidiennement la PrEP orale. L'utilisation de l'anneau

pourrait être une méthode supplémentaire pour la prévention du VIH. Dans les essais cliniques, chez les femmes africaines, l'incidence du VIH est très peu réduite (voire absence de différence par rapport au placebo) par manque d'adhésion à la prise de comprimés d'ARV quotidien (ex : VOICE, Fem-PrEP). Par le biais de l'anneau à libération prolongée, l'observance serait améliorée.

Les essais les plus avancés pour réduire les infections par le VIH chez les femmes ont été faits en Afrique, à partir d'un anneau mensuel. Ils permettent de remédier à la prise quotidienne de comprimés dans une population où l'observance à celle-ci est faible. Les études de phase III RING et ASPIRE évaluant l'innocuité et l'efficacité d'un anneau mensuel de 25mg de dapivirine contre placebo, ont conclu à une réduction de 31% et 27% du risque d'infection (pouvant aller jusqu'à 56% chez les plus de 21 ans) (125,126). Leurs études de suivi DREAM et HOPE, où le choix de l'utilisation ou non de l'anneau était laissé aux participantes, ont démontré qu'une adhésion accrue diminuait le risque d'infection de 39% à 62%, lorsque les utilisatrices connaissaient au préalable l'innocuité et l'efficacité démontrée du produit (127,128). Cependant, ils ont observé que les jeunes femmes âgées de 18 à 21 ans, étaient moins observantes, contrairement à leurs aînées qui le laissaient en place, d'où l'essai REACH ci-dessous.

Les essais en cours observent des populations particulières. A l'instar de ceux-ci :

- MTN-034/REACH, évaluant l'utilisation de l'anneau vaginal mensuel de dapivirine et le Truvada\* quotidien chez les adolescentes et les jeunes femmes séronégatives de 16 à 21 ans, en Afrique subsaharienne ainsi que leurs préférences en termes de prévention pour l'un ou l'autre. Les résultats intermédiaires après l'utilisation des 2 méthodes pendant 6 mois chacune, sont encourageants concernant l'observance à l'anneau. La moitié des participantes l'ont gardé durant l'intégralité du mois et 22% des femmes sous PrEP orale l'ont prise au moins 6 fois dans la semaine. L'acceptabilité était elle aussi meilleure pour l'anneau (88% contre 64% pour la PrEP orale) (129,130). Dans l'ensemble, l'adhésion pour ces 2 méthodes est bien meilleure comparée aux essais précédents (VOICE et Fem-PrEP) dans cette sous-population, grâce au soutien et conseils fournis régulièrement. Finalement, 67% ont choisi de poursuivre l'essai avec l'anneau de dapivirine (131).
- MTN-042/DELIVER évalue l'innocuité et l'acceptabilité de l'anneau vaginal mensuel de dapivirine et le Truvada\* quotidien chez les femmes enceintes jusqu'à l'accouchement (132,133).
- MTN-043/B-PROTECT concerne les femmes allaitantes et évalue aussi la quantité de médicament dans le lait maternel et dans l'organisme du bébé ainsi qu'une potentielle répercussion sur leur santé (134,135).

Cette option supplémentaire a l'avantage de se positionner comme une alternative à la PrEP orale chez les femmes dans les pays à fortes prévalences, qui souhaitent

plus de choix. Elles bénéficient maintenant du contrôle de leur prévention. D'autre part, l'anneau reste discret, avec une faible absorption systémique.

Après l'avis favorable de l'EMA mi-2020 pour l'usage de l'anneau dans les pays à haute incidence (Afrique subsaharienne notamment, mais excluant les pays de l'Union Européenne), c'est au tour de l'OMS de recommander l'anneau vaginal comme choix de prévention supplémentaire chez les femmes à haut risque d'acquisition du VIH. Enfin, depuis juillet 2021, le Zimbabwe, est le premier pays à avoir approuvé son utilisation chez l'adulte en tant que nouvelle option pour la PrEP. Puis récemment, l'Afrique du Sud (92). La France ne fait pas partie des pays pour lesquels cette option serait intéressante au vu d'un faible nombre de femmes ciblées par la PrEP, et parce que celles-ci utilisent bien la PrEP par voie orale.

L'essai MTN036/IPM047 semble prometteur avec l'utilisation de l'anneau trimestriel de dapivirine. Les concentrations plasmatiques et vaginales sont plus élevées tout au long des 3 mois tout en maintenant une bonne tolérance et adhésion (136).

Ces dernières données donnent de l'espoir suite aux résultats décevants de la PrEP orale chez les femmes africaines.

### 3. *Gel rectal à base de ténofovir ou dapivirine*

Une autre possibilité étudiée est celle des gels rectaux, pour une utilisation à la demande et s'ancrant dans les habitudes des sujets qui utilisent déjà des lubrifiants. Seuls des essais de tolérance, sécurité et d'acceptabilité sont menés ; l'évaluation de l'efficacité n'est pas encore au goût du jour (137). Les problématiques supplémentaires du gel rectal par rapport au gel vaginal sont la superficie plus étendue à protéger mais également la fragilité et la finesse de cette muqueuse.

Les premiers gels testés au niveau rectal, furent ceux à base de ténofovir, initialement réservés à la voie vaginale. Suite à des effets indésirables gastro-intestinaux (crampes, diarrhées), un gel contenant moins de glycérine fut élaboré. Les échantillons de tissus rectaux attestaient une inhibition de l'infection par le VIH (essais RMP-02 et MNT-006). Le gel à 1% de ténofovir avec une formulation réduite en glycérine s'avère sûr et acceptable pour les participants à l'essai. Ceux-ci préféraient l'utilisation au moment des rapports sexuels à une utilisation quotidienne (MTN-007, MTN-017, HPTN 059). L'innocuité et l'acceptabilité de ces gels sont confirmées par d'autres études de phase I : CHARM-01, CHARM-02 et *Protect Gel*.

D'autres molécules d'antirétroviraux sont testées :

- la dapivirine à 0,05%. Après administration lors de l'essai MTN-026, les concentrations plasmatiques de dapivirine sont similaires à celles obtenues avec l'anneau vaginal, toutefois celles des tissus rectaux restent bien inférieures (138). Dans l'essai MTN-033, le gel administré via un applicateur rectal obtenait des concentrations plasmatiques plus élevées et plus durables par rapport à une utilisation sous forme de lubrifiant. Cependant, la dapivirine est absente des biopsies rectales (139).  
Ces gels sont bien tolérés, mais nécessitent d'être reformulés pour obtenir des concentrations protectrices au niveau tissulaire, soit avec un dosage plus élevé soit avec une action à libération prolongée.
- le gel à base de maraviroc utilisé durant l'essai de phase I : CHARM-03 montre une utilisation sûre et acceptable. Toutefois, les concentrations tissulaires sont rapidement diminuées dans les biopsies rectales et cervicales (140).

## VI. Méthodes de prévention combinées

La PrEP ne protège ni des IST, ni de la grossesse. Dans les différents essais, l'incidence des IST reste élevée. Tout en renforçant le conseil et le dépistage, des méthodes combinées sont étudiées, dans l'optique d'élargir le panel de prévention et de se rapprocher des souhaits des utilisateurs.

Par ailleurs, l'exposition au VIH est associée à d'autres risques tels que la grossesse et les IST, qui sont eux-mêmes facteurs de vulnérabilité au virus. L'idée des MPT (*Multipurpose Prevention Technologies*) est de regrouper au sein d'une même formule, une protection contre au moins deux des éléments suivants : la grossesse, le VIH et/ou d'autres IST. En rassemblant dans une même technologie ces préventions, l'adhésion et l'observance pourraient être améliorées, dans l'objectif de diminuer le nombre de grossesses non désirées et de prévenir les IST dont le VIH. Actuellement, sur le marché, seuls les préservatifs protègent contre ces 3 besoins en matière de santé sexuelle et contraceptive.

Ce mode de prévention multiple est le désir de nombreuses femmes en Afrique. Partant du constat qu'en Afrique orientale et australe, 65% des nouvelles infections au VIH concernent les femmes de 15 ans et plus et 16% estiment avoir un besoin non satisfait en termes de contraception, cette approche favoriserait l'adhésion en alliant la contraception à la PrEP. Sachant que la planification familiale est la préoccupation principale des femmes, cela permettrait par la même occasion d'étendre la couverture sous PrEP. De plus, dans ces populations, il est socialement plus acceptable de se préoccuper d'une grossesse non désirée que de négocier la protection contre les infections sexuellement transmissibles.



Seules quelques-unes sont à un stade clinique (141) :

- La pilule à prévention double (« *dual prevention pill* »), est la méthode la plus au point actuellement. Elle cumule la prévention du VIH par la PrEP et la prévention de la grossesse par un contraceptif oral combiné. L'association se compose du TDF/FTC (prise quotidienne) et de l'éthinylestradiol/lévonorgestrel (EE/LNG) (prise pendant 21 jours). Ces principes actifs étant déjà présents sur le marché séparément, des études de bioéquivalence sont en cours pour déterminer l'efficacité et la sûreté de leur association (142).
- L'anneau contenant uniquement du ténofovir pour 90 jours agissant contre le VIH et le HSV-2 avec les essais MTN-038, CONRAD A15-140 et CONRAD A13-128 (143–145).
- L'anneau contenant du ténofovir (TFV) et du lévonorgestrel contre le VIH, le HSV-2 et la grossesse. Deux essais l'évaluent : CONRAD B17-144 et CONRAD A15-138 (146,147). Une activité anti-VIH et anti-HSV est observée dans le liquide cervico-vaginal ainsi qu'une activité contraceptive (148,149).
- L'anneau de dapivirine associé au lévonorgestrel. L'essai MTN030/IPM041 compare l'anneau de DPV seul à l'anneau de DPV/LNG pendant 14 jours d'exposition continue. Les concentrations plasmatiques de DPV et LNG restent à des niveaux efficaces jusqu'à deux jours après le retrait. L'étude de suivi MTN-044/IPM053/CCn019 évalue l'anneau pour 90 jours, de façon continue ou cyclique (3x28jours avec une pause de 2jours). L'anneau est bien toléré et maintient tout au long des 90 jours des niveaux suffisants de dapivirine et de lévonorgestrel, qui protégeraient du VIH et d'une grossesse. De nombreux glissements et expulsions de l'anneau ont été déclarés, c'est pourquoi de nouveaux essais sont en cours avec une nouvelle formulation (150–152).
- le gel « PC-1005 » à base de MIV-150 (un INNRTI), d'acétate de zinc et de carraghénane à usage rectal pour la prévention du VIH et des autres IST : HSV-2 et HPV (MTN-037). Ce même gel est également étudié pour l'usage vaginal (153,154). Il est cependant à reformuler pour une meilleure efficacité (155).

## VII. Anticorps neutralisants à large spectre

Les anticorps à large spectre sont appelés bNAbs « *Broadly neutralizing antibodies* ». Ce sont des anticorps monoclonaux qui ont été identifiés dans une très faible proportion d'individus infectés par le VIH présentant de fortes réponses immunitaires à long terme. Contrairement aux anticorps classiques, ceux-ci sont non-spécifiques d'une espèce. Ils neutralisent de multiples souches virales, grâce à leur fixation sur des zones qui ne mutent pas car essentielles au virus.

Après les avoir isolés chez l'humain, ces bNAbs sont fabriqués en laboratoire à l'aide de lymphocytes B, dans le but de les administrer à des patients, pour vérifier s'ils préviennent l'infection. C'est la technique de la prévention médiée par les anticorps ou « immunisation passive ».

Les études AMP (*Antibody Mediated Prevention*) utilisent l'anticorps VRC01 ciblant des protéines de l'enveloppe du VIH-1, site de fixation aux lymphocytes CD4. Les perfusions intraveineuses sont administrées toutes les 8 semaines. HVTN 704/HPTN085 et HVTN 703/HPTN081 ont recruté 4600 participants : des hommes et des femmes cis et transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes. Les résultats ont conclu qu'il n'y avait globalement pas de réduction significative du risque d'acquisition du VIH lors de l'utilisation de VRC01 par rapport au placebo. Puisque seuls 30% des souches des participants étaient très sensibles à cet anticorps. Toutefois, pour les souches y étant hautement sensibles, la réduction du risque d'acquisition atteignait 75% (156). Ces premiers essais sur les bNAbs sont cependant encourageants. L'idée serait de trouver la bonne combinaison de plusieurs bNAbs pour offrir une protection sur un large panel de souches e VIH circulantes. Les vaccins étant très compliqués à formuler, cette alternative par l'apport d'anticorps, pourrait être la solution. Néanmoins le coût est très élevé par rapport aux nouvelles molécules qui devraient voir le jour.

#### VIII. Autres essais

D'autres recherches sont en cours concernant :

- les vaccins (Mosaico, PrEPVacc, IAVIG002) (157–159)
- les MPT avec :
  - o les inserts topiques par voie vaginale et rectale de ténofovir alafénamide/elvitégravir : CONRAD A18-146 et son étude de suivi : MTN-039 (160,161)
  - o les films vaginaux : FAME-103, VAST (162,163)
  - o les lavements rectaux : DREAM-01, PREVENT (164,165)

Ces recherches compléteront les possibilités de prévention contre le VIH, pour que les utilisateurs puissent choisir celles qui leurs conviennent le mieux en fonction de leurs contraintes. Ces formes à libération prolongée permettraient une meilleure acceptabilité de la prophylaxie et à terme l'expansion de la PrEP.

## PARTIE IV : EN PRATIQUE

### **A. Initiation et suivi au CeGIDD de Lens**

#### I. Présentation de l'équipe

Au sein du Centre Hospitalier de Lens, se situe le CeGIDD de l'Artois. Les intervenants dans le parcours PrEP se compose de médecins infectiologues tels que le Dr Hélène BAZUS et le Dr Zélie GUITTON, accompagnées d'infirmières : Mme Sylvie CHEVALIER et Mme Anne-Sophie DUQUESNE. Les associations AIDES et ENIPSE interviennent plusieurs fois par mois.

C'est lors d'une première rencontre avec les infirmières et Benjamin DUVAL, délégué régional d'ENISPE, que nous avons discuté de la PrEP et plus généralement des consultations en santé sexuelle. Je m'y suis rendue deux autres fois pour participer aux différents entretiens.

#### II. Consultation d'éligibilité

Les infectiologues et infirmières du CeGIDD informent le patient de l'existence de la PrEP à l'occasion d'un dépistage d'IST ou d'une consultation d'accident d'exposition au virus, s'ils jugent que le patient entre dans les indications de la prophylaxie. Il se peut également que ce dernier se présente de lui-même afin d'obtenir des informations sur la prévention au VIH.

Dans ce cas, les infirmières spécifiquement formées le reçoivent pour l'entretien d'éligibilité. En effet, le CeGIDD de l'Artois fait partie des centres qui participent à la délégation des compétences médecins/infirmiers dans le cadre de la PrEP. C'est lors de cet « Info PrEP » que seront traités les points ci-dessous:

- évaluation des risques d'acquisition du VIH,
- évaluation des connaissances autour des IST et leurs symptômes,
- évaluation des compétences :
  - o Capacité d'adhésion au suivi médical et l'observance
  - o Capacité d'anticipation des rapports sexuels
- discussion autour de nombreux thèmes (TPE, chemsex ...)
- données d'informations concernant la PrEP : son utilisation, schémas de prises, suivi
- recueil d'informations :
  - o CI
  - o Vaccinations
  - o Contraception
  - o Couverture sociale
- réalisation de dépistages des IST (166).

Enfin, elles distribuent une « trousse de prévention » comprenant un ensemble de documentations (IST, TPE, prévention en santé sexuelle, chemsex et le guide « PrEP, mode d'emploi »), des préservatifs et un pilulier porte-clés pouvant contenir 2 comprimés de TRUVADA\*.

S'ensuit la consultation médicale de pré-inclusion où les antécédents médicaux, chirurgicaux, familiaux sont recueillis, les allergies connues ainsi que les traitements en cours et les vaccinations déjà effectuées. Le médecin réalise un examen clinique à la recherche de tous signes pouvant évoquer une primo-infection au VIH ou une IST symptomatique (cf. Annexe 3).

Les vaccinations contre l'hépatite A, B et le papillomavirus sont proposées aux sujets non-vaccinés qui entrent dans les recommandations, après avoir expliqué l'intérêt de chaque vaccin.

Si le patient est éligible à la PrEP, un rendez-vous est programmé pour l'initier. Un délai de 6 semaines sans prise de risque est demandé afin d'éviter la prise du traitement pendant une potentielle primo-infection, qui ne serait pas détectée lors des analyses. Ce délai doit être respecté, pour éviter la mise sous traitement prophylactique alors qu'une séroconversion est en cours. Celle-ci pourrait en effet amener à l'apparition de mutations de résistances aux ARV, rendant une future prise en charge de l'infection au VIH plus compliquée à traiter.

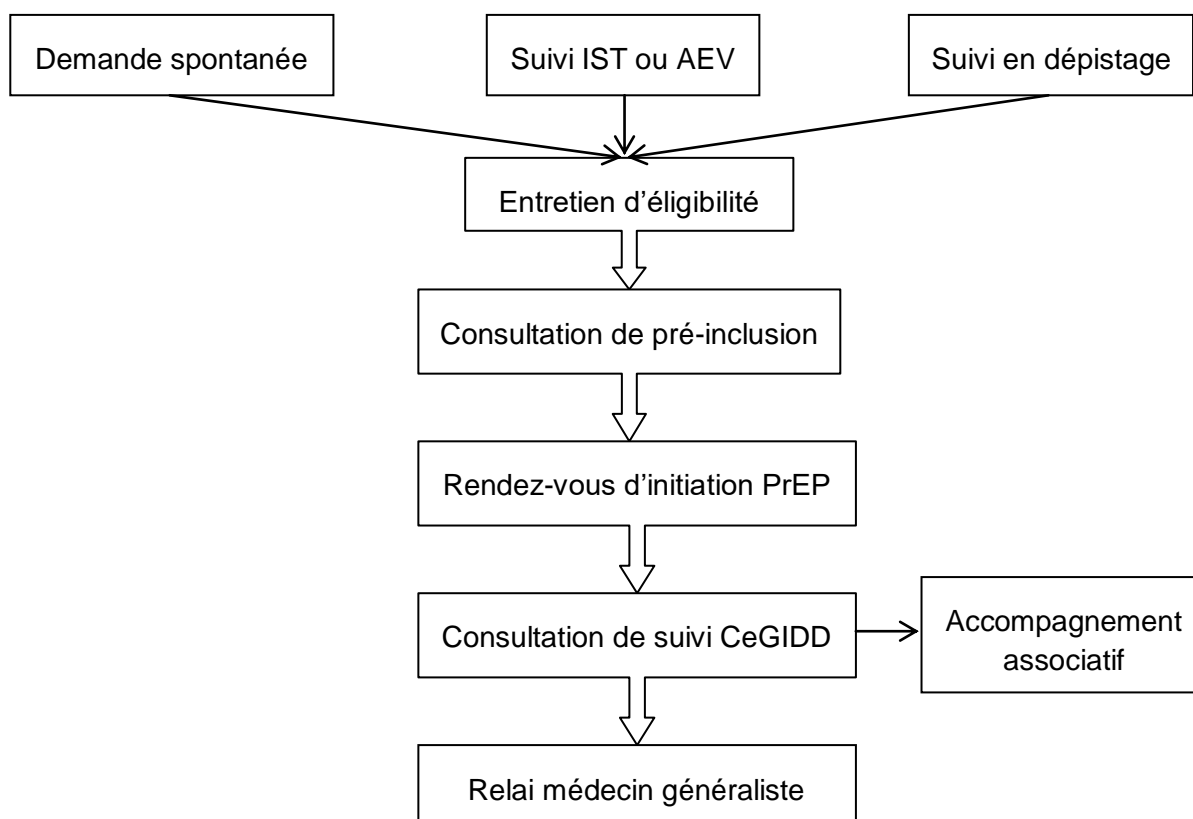


Figure 36 : Schéma du parcours PrEP

### III. Première consultation

Tout d'abord, le patient consulte le médecin infectiologue qui vérifie l'absence d'exposition sexuelle récente au VIH. Puis il rappelle les modalités de prise, les interactions médicamenteuses, le suivi. Le médecin rédige une primo-prescription PrEP, d'une durée d'un mois selon le schéma de prise défini avec le patient, avec la consigne d'attendre le résultat de la sérologie VIH. Dans le cas où il est négatif, le patient reçoit le « OK PrEP » et peut débuter la prophylaxie.

Les hommes cis ont deux options de prise : en continu ou à la demande. Le schéma de prise est discuté avec le médecin selon les préférences du patient et pour éviter les oublis de prises. Les femmes cis et personnes trans, ainsi que les porteurs d'hépatite B chronique doivent opter pour le traitement en continu.

Ensuite, les infirmières apportent des précisions complémentaires au vu des interrogations des patients et prescrivent un bilan biologique pour contrôler l'absence d'infection par le VIH, dépistage des IST, bilan de la fonction rénale et hépatique et éventuellement la recherche d'une grossesse et l'administration d'un vaccin (VHA, VHB, HPV).

Le bilan initial comprend :

- Sérologie VIH 1+2
- Sérologie VHB : Ag Hbs, Ac Hbc, Ac Hbs
- Sérologie VHC
- Sérologie VHA : IgG
- Sérologie Syphilis : TPHA / VDRL
- PCR Chlamydia
- PCR Gonocoque
- Urémie, Créatininémie, Phosphorémie
- ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT
- Protéinurie, glycosurie, créatinurie sur échantillon
- *Chez les femmes : Contrôle absence de grossesse :  $\beta$ HCG*

### IV. Suivi

Les principaux risques de l'utilisation du Truvada\* et des génériques dans la PrEP étant la toxicité rénale ainsi que le risque de la séroconversion sous traitement, un suivi trimestriel est mis en place. Le renouvellement de l'ordonnance est conditionné par un renouvellement du dépistage.

L'infectiologue revient sur l'utilisation, l'observance, la tolérance de la PrEP ou d'autres difficultés particulières :

- Quel schéma de prise ont-ils utilisé (continu/discontinu) ?
- Y a-t-il eu des pauses ou des arrêts ? Ont-ils eu des difficultés dans la façon d'arrêter ou de reprendre ?
- Quelle est l'heure de la prise ? Utilisent-ils une alarme ou une application pour le rappel ? Y a-t-il eu des oublis ou des décalages ?
- Comment ont-ils toléré la prise ? Y a-t-il eu des effets indésirables ?
- Combien de partenaires ont-ils eu depuis le dernier rendez-vous ?
- Y a-t-il eu des symptômes d'IST ?
- Ont-ils pris de nouveaux médicaments sur prescription ou en automédication ?

Au vu des réponses, le médecin aura une démarche d'éducation thérapeutique dans le but de rendre le patient acteur de sa santé et le faire monter en compétences.

Une ordonnance de TRUVADA\* pour 3 mois est prescrite à la fin de l'entretien, qui peut être complétée d'une ordonnance de préservatifs si le patient le souhaite.

A la deuxième consultation (M1), la prescription est rédigée pour 2 mois. Par la suite, les consultations ont lieu tous les 3 mois (M3-M6-M9-M12).

Les infirmières font systématiquement la prise de sang et demande au patient d'effectuer les auto-prélèvements.

Le suivi biologique comprend :

- le suivi des IST :
  - o Sérologie VIH 1+2
  - o *Sérologie VHB : Ag Hbs, Ac Hbc, Ac Hbs*
  - o Sérologie VHC
  - o *Sérologie VHA : IgG*
  - o Sérologie Syphilis : TPHA / VDRL
  - o PCR Chlamydia : 3 sites
  - o PCR Gonocoque : 3 sites
- le bilan de tolérance rénale et hépatique :
  - o Urémie, Créatininémie, Phosphorémie
  - o ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT
  - o Protéinurie, glycosurie, créatinurie sur échantillon

La recherche par PCR de Chlamydia et Gonocoque se fait par auto-prélèvement sur les 3 sites systématiquement : premier jet d'urine chez les hommes ou au niveau vaginal chez les femmes, pharyngé et anal.



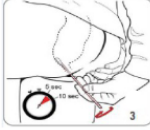
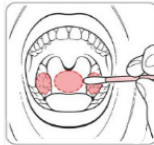
Auto-prélèvement vaginal	Auto-prélèvement ano-rectal	Auto-prélèvement pharyngé
 <p>Tenir l'écouvillon d'une main, de l'autre main séparer les plis de peau autour de l'ouverture du vagin (les lèvres).</p> <p>Introduisez doucement l'écouvillon dans le vagin sur 5 cm environ et tournez doucement celui-ci pendant 10 à 30 secondes.</p>  <p>Retirez l'écouvillon sans toucher aucune surface.</p>	 <p>Introduisez doucement l'écouvillon dans le rectum (à environ 3 à 5 centimètres).</p> <p>Tournez délicatement celui-ci pendant 5 à 10 secondes.</p> <p>Retirez l'écouvillon sans toucher aucune surface.</p>	 <p><b>A domicile :</b> Face à un miroir, frottez l'écouvillon sur les amygdales (ou les cotés si vous ne les avez plus) ainsi que sur le fond de la gorge, comme sur la photo ci-joint.</p> <p><b>Au laboratoire :</b> En cas de difficulté, le prélèvement sera effectué par un personnel habilité.</p>

Figure 37 : Instructions pour auto-prélèvement (167)

Les sérologies VHB et VHA ne sont pas effectuées chez les sujets totalement vaccinés. La sérologie VHC n'est recommandée qu'une fois par an chez les sujets n'ayant pas de prise de risques particulières (chemsex, usagers de drogues injectables).

Les consultations PrEP ne peuvent aller au-delà d'un an. C'est pourquoi lors de la consultation à 9 mois, l'équipe prévient le patient de rechercher un médecin généraliste pouvant prendre le relais. Pour cela, le document « Ma PrEP en médecine de ville » est transmis pour pouvoir discuter de cet outil de prévention si le médecin n'en a pas connaissance. Le site « formaprep.fr » est mentionné pour les professionnels de santé qui voudraient se former.

A la dernière consultation, à un an, un courrier de liaison pour le médecin est établi répertoriant le suivi. Une brochure « Prescription PrEP : Mémo à destination des médecins généralistes » est également délivrée au patient pour la transmettre au futur médecin de ville prescripteur. Elle reprend les grandes lignes de la PrEP pour informer le médecin et l'aider dans la prescription du médicament et du bilan biologique.

Ces rendez-vous trimestriels ont l'avantage de dépister tous patients et d'y découvrir éventuellement une IST asymptomatique. Dans le cas où une IST est détectée, le patient est pris en charge directement. Le médecin prescrit une ordonnance pour le traitement. Il insiste sur l'importance de la notification aux partenaires, pour qu'ils se fassent dépister et traiter rapidement et ainsi casser la chaîne de contamination.

## V. Accompagnement par l'association ENIPSE (et AIDES)

En parallèle, l'équipe encourage les patients à s'entretenir avec les associations AIDES et ENIPSE qui se déplacent au CeGIDD deux fois par mois. Les membres de ces associations sont issus des communautés (HSH, migrants, TDS, transgenres, consommateurs de produits psychoactifs), dans le but d'obtenir une relation de « pair à pair ». Ces salariés ou bénévoles sont formés à l'écoute active, la bienveillance et ont l'expérience des entretiens en santé sexuelle, pour mettre à l'aise l'interlocuteur afin qu'il s'exprime librement et sans tabou, sans crainte ni retenue. Dans l'objectif de proximité avec le patient, l'utilisation du tutoiement et d'un vocabulaire adapté sont privilégiés. L'accompagnement n'est pas basé sur une communication descendante mais un échange exempt de jugement.

Cet accompagnement communautaire n'est pas uniquement centré sur la PrEP mais prend en compte la santé sexuelle dans sa globalité : les autres IST, le plaisir, les différentes pratiques sexuelles, l'environnement social, les discriminations, pour ne citer que quelques aspects. Tout au long du parcours PrEP, ils auront pour rôle de rappeler l'importance de l'observance dans son efficacité ; d'informer de la prévention diversifiée et d'encourager la réduction des comportements (sexuels) à risque.

L'entretien porte aussi sur les besoins du patient : son épanouissement, son plaisir, ses craintes. Il faut associer des conseils notamment en terme d'intégration de la PrEP dans la vie quotidienne et lors des relations sexuelles ; de l'éducation thérapeutique, de l'information et du soutien.

Enfin, selon les problématiques, une orientation peut s'opérer vers d'autres professionnels de santé tels que des sexologues, des addictologues, des psychologues, des proctologues/gynécologues etc.



## VI. Mes observations

Au cours de ma dernière visite au CeGIDD, j'ai pu participer à ces entretiens avec Benjamin. Nous avons vu deux hommes et un couple, chacun pendant une vingtaine de minutes.

- Cas n°1

Un couple de libertins prenant la PrEP depuis 1 mois. C'est lors de soirées libertines qu'ils ont entendu parler de ce mode de prévention. La PrEP était le mode de prévention approprié pour ce couple qui n'utilisait pas de préservatifs avec les couples d'amis qu'ils voyaient régulièrement. Dans les autres situations, ils rapportaient avoir déjà eu des accidents de rupture ou glissement de préservatifs. Par ce temps d'échange, ils ont pu exprimer leur questionnement concernant le fait d'informer leur libertinage à leurs trois enfants. Monsieur ne voyait pas de problème à leur annoncer, tandis que Madame préférait que cela reste leur « jardin secret ». Le mari partageait aussi la problématique de l'horaire de prise le soir. En effet, la prise était associée au retour du travail, mais une variation de plus de deux heures existait, d'où un risque de baisse de protection. C'est pourquoi, il allait retarder l'heure de prise pour s'ajuster au mieux à son horaire de retour. Toutefois, son schéma continu lui autorise quelques oublis, en maintenant une concentration de principes actifs suffisante.

- Cas n°2

Un homme qui était avec son fiancé depuis 1 an et demi, avec quelques aventures de façon occasionnelle, prenait la PrEP depuis 9 mois. Ce qui l'avait motivé à se protéger via la PrEP était le fait que son compagnon voit de nombreux hommes pour avoir des pratiques sexuelles plus « *hard* », sans utilisation systématique du préservatif. Il l'accepte tant qu'il ne lui cache pas et qu'il ne pratique pas le chemsex. Bien qu'ils échangent leurs résultats de dépistages respectifs, la PrEP lui permet de se protéger individuellement du VIH. Nous lui avons conseillé de reparler à son compagnon de la PrEP, qui de part ses activités à haut risque de contamination, pourrait être une prévention adaptée. Cela a été l'occasion de discuter sur son ressenti vis-à-vis des relations extraconjugales de son compagnon et de son bien-être au sein du couple. Il autorisait la situation compte tenu du plaisir obtenu différemment par son fiancé. Il a également pu nous partager le harcèlement subi étant jeune à cause de sa « différence ». Enfin, l'outil « Réglette d'interactions médicamenteuses » de Action-Traitement, lui a été présenté, suite au signalement d'une prise de kétoprofène (AINS) pris pour des troubles musculo-squelettiques et l'oubli de son interaction avec le Truvada\* (cf. Annexe 4) (168).

- Cas n°3

Un autre HSH qui se présentait à son dernier rendez-vous. Il faisait part de la difficulté à trouver un médecin « ouvert » et montrant de l'intérêt pour la PrEP, afin de prendre le relai. Il ne se sentait pas à l'aise avec son médecin généraliste actuel pour parler de son orientation sexuelle et sa sexualité. De plus, il ne la trouvait pas assez informée sur le VIH. Ce peut être un des freins au renouvellement en ville de la PrEP.

Ces entretiens sont une occasion pour parler librement de santé sexuelle dans son ensemble. Les accompagnateurs connaissent les pratiques ou les problématiques révélées. Ils mettent à disposition ce temps d'échange complémentaire, qui ne pourrait pas être pris aussi globalement et longuement par les médecins et infirmières.

Par cette immersion, je souligne que le pharmacien d'officine peut s'investir davantage auprès des patients, dans l'information et l'accompagnement de leur santé sexuelle.

## B. Dans la pratique officinale

### I. Informer de la prophylaxie pré-exposition

Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé publique, a un rôle clef d'information et de prévention. Des brochures sont remises pour illustrer le message délivré.

La PrEP est un outil à part entière dans la stratégie de prévention de l'infection au VIH. C'est pourquoi son existence doit être évoquée à toute personne exposée au cours de sa vie sexuelle. Dans le cadre de l'officine, des opportunités se présentent pour communiquer sur la PrEP : lors d'une délivrance de traitement pour une IST, demande d'autotest VIH, demande de contraception d'urgence ou lors de notion de comportements à risque. Cela peut être l'occasion de remettre le guide « La PrEP mode d'emploi ». Ces derniers sont à commander auprès de AIDES, pour en avoir d'avance au sein de la pharmacie (57). Le site internet « [prep-info.fr](http://prep-info.fr) » de AIDES est également très complet.

Selon une enquête du « *Quotidien du Pharmacien* », à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le VIH, et auprès de 81 pharmaciens, ce sont plus de 40% des pharmaciens qui ont déjà recommandé la PrEP et 37% la conseillent aux sujets à risque dans les moyens de prévention, après les préservatifs externes (92%) et le dépistage (59%) (169).

### II. Délivrer et accompagner à l'officine

Dans un premier temps, il est impératif qu'il n'y ait pas d'erreur de délivrance dans l'association ténofovir/emtricitabine sous forme de TRUVADA\* ou ses génériques. En effet, l'Ordre des pharmaciens attire l'attention sur de nombreuses erreurs de dispensation lors de la substitution par les génériques (170). Le Ténofovir disoproxil 245mg (VIREAD\*) seul était dispensé à la place de l'association Emtricitabine 200mg/Ténofovir disoproxil 245mg (TRUVADA\*). D'autres erreurs parfois avec la substitution par des génériques de trithérapie : EVIPLERA\* (Emtricitabine 200 mg/Rilpivirine 25 mg/Ténofovir disoproxil 245 mg) ou ATRIPLA\* (Efavirenz 600 mg/Emtricitabine 200 mg/Ténofovir disoproxil 245 mg).

De plus, lorsqu'une prescription de Truvada\* ou ses génériques est présentée, la question du schéma de prise continu ou discontinu doit être évoquée pour délivrer le bon conditionnement. En effet, les plaquettes sont préférables au flacon vrac pour une prise à la demande, en raison de la conservation des comprimés. Les flacons sont généralement (à l'exception du TRUVADA\* et du générique de ZENTIVA) à utiliser dans les 30 jours suivant la date de première ouverture. Toutefois, seuls les génériques de la marque TEVA et ZENTIVA sont adaptés chez les intolérants au lactose.

L'ouverture du dossier pharmaceutique s'il existe, peut permettre de constater une précédente délivrance d'AINS sur ordonnance ou en automédication. La prise est tolérée si elle n'excède pas cinq jours, en complément d'une hydratation suffisante.

Le pharmacien d'officine ne manque pas de support d'informations pour sécuriser sa délivrance. La brochure « La PrEP au VIH : Accompagner sa dispensation en pharmacie » élaborée par AIDES et le Cespharm en est un bon exemple (171). La conduite à tenir face une prescription de PrEP est détaillée en Annexe 5.

Afin d'accompagner au mieux le patient, il convient d'instaurer un climat de confiance et de confidentialité. Cela passe par l'adoption d'une attitude professionnelle, ouverte et sans jugement. La difficulté en officine pour parler de santé sexuelle est le manque de confidentialité au sein de l'espace de vente. Pouvoir recevoir les personnes dans un espace adapté est essentiel pour aborder cette problématique.

Le pharmacien peut s'appuyer sur le guide AIDES pour revenir sur certaines notions non assimilées. Il peut aussi renseigner sur l'existence d'outils pour se familiariser avec la prophylaxie tels que des applications (myPrEP\*, AT-PrEP\*, Médisafe\*) ou le groupe Facebook « PrEP'Dial ». Ce groupe tenu par des militants AIDES, rassemble les utilisateurs (ou futurs) de la PrEP pour qu'ils puissent formuler leurs interrogations, témoigner de leurs expériences, échanger, se soutenir etc.

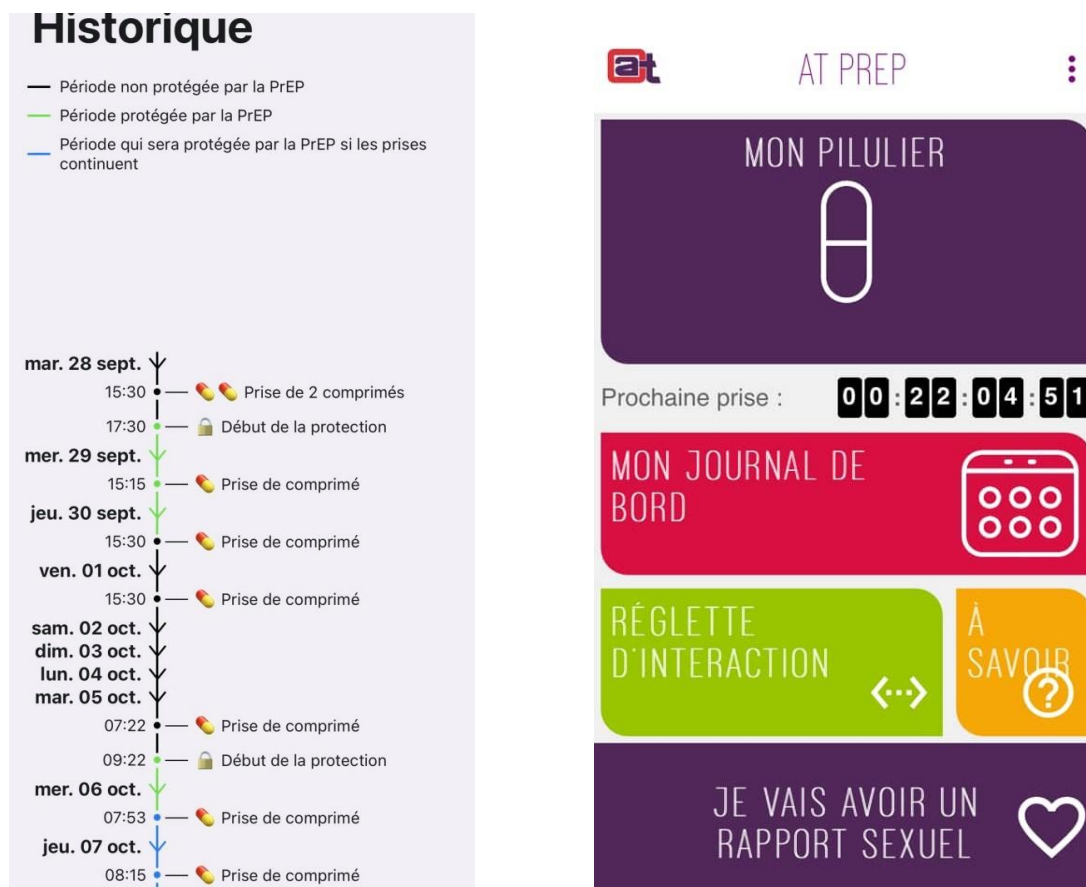


Figure 38 : Capture d'écran des applications MyPrEP\* et AT-PrEP\*

Dans le cas où un accompagnement plus approfondi semble nécessaire, le pharmacien peut orienter la personne vers d'autres structures : les associations (AIDES, Enipse), les centres (CeGIDD, Corevih), les sites internet (Sida Info Service, Sexosafe.fr à destination des HSH) qui pourront la renseigner ou mener un accompagnement plus approfondi.

### **C. Synthèse**

Du point de vue des « PrEPeurs », le bilan est largement positif. D'après leurs témoignages, plusieurs avantages ressortent :

D'une part, ils se protègent individuellement contre le VIH par l'utilisation de la PrEP. Par exemple, pour les TDS, cela peut être difficile d'imposer le préservatif lors des relations tarifées. Pour d'autres, la difficulté du refus vient au moment de la phase d'excitation, lorsque le partenaire propose des relations non protégées. Tant que la PrEP est bien prise, elle les protège du « danger ». Ils n'ont plus à s'inquiéter du statut sérologique VIH de leurs partenaires, ni même à prendre le risque de faire confiance à ceux assurant être séronégatifs ou prétendant prendre la PrEP (réalité du suivi et de la prise dans de bonnes conditions ?).

D'autre part, les « PrEPeurs » plus âgés avaient ce message « HSH = VIH » ancré durant leurs premières expériences sexuelles, engendrant une peur constante. Les plus jeunes connaissent les campagnes de publicité associant le sexe à la prévention uniquement via le préservatif. C'est dans ce contexte de peur du virus du SIDA, de pression et de conditionnement au préservatif qu'ils peuvent se sentir plus sereins et plus apaisés vis-à-vis du VIH. Avec la prophylaxie pré-exposition, il n'y a plus ni crainte ni inquiétude de la contamination. Il n'y a plus ce stress de l'infection avec l'urgence du TPE lors d'un accident de préservatif ou lors de sa non-utilisation. Ensuite, ils relèvent une meilleure qualité de vie sexuelle. Le sexe est plus spontané et les PrEPeurs plus épanouis de se savoir protégés. Ils peuvent profiter pleinement de leur plaisir sexuel.

Pour finir, ils deviennent acteurs de leur santé, en prennent soin. Un suivi régulier les rassure. En effet, les éventuelles infections asymptomatiques sont dépistées et prises en charge rapidement.

Il est cependant important de rappeler que la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée et qu'il est nécessaire d'insister sur la prévention des autres IST pour ne pas généraliser l'absence du port de préservatifs.



## CONCLUSION

La nouvelle stratégie mondiale de lutte contre le sida de l'ONUSIDA fixe des objectifs à atteindre d'ici 2025. Parmi eux, la prévention combinée du VIH devient une priorité en veillant à sa mise en œuvre et qu'elle soit utilisée par 95% des personnes exposées au risque d'infection par le VIH. La prophylaxie pré-exposition, par son efficacité, s'inscrit parfaitement dans une stratégie globale de prévention de l'infection. C'est un axe complémentaire aux autres outils existants. Le suivi régulier est indispensable pour s'assurer d'une absence de séroconversion, pour dépister les IST et surveiller les effets indésirables potentiels. En outre, il assure un traitement rapide dans le cas où une infection est détectée. L'accompagnement médico-social a pour objectif de placer le patient au centre de la prise en charge en s'adaptant à son mode de vie et en trouvant les moyens pour réduire les risques de mésusage. Le but est que le PrEPeur ou le patient deviennent « compétent » à gérer sa santé sexuelle et à connaître tous les éléments permettant d'optimiser le bon usage et l'observance.

Malgré les traitements efficaces qui rétablissent une espérance de vie similaire à la population générale, l'infection au VIH ne se guérit pas et devient chronique avec les comorbidités associées. Pour éviter sa propagation, le dépistage est le seul moyen de connaître son statut sérologique, débiter une prise en charge précoce et assurer une bonne qualité de vie. L'accès au dépistage s'est beaucoup amélioré par la diversité des techniques et des lieux pour les réaliser. Pour intervenir en amont, divers moyens de prévention sont mis à disposition. La PrEP, commercialisée en 2016, est un moyen très utile de prévention. Elle associe l'emtricitabine et le ténofovir par voie orale, en prise quotidienne ou à la demande. Son efficacité dépend étroitement de l'observance, qui peut être parfois difficile chez certains utilisateurs. D'autres molécules et voies d'administration vont être commercialisées pour élargir l'offre actuelle, notamment les formes à libération prolongée qui simplifieraient sans doute l'utilisation continue. En France, en attendant ces nouvelles technologies, le suivi et l'accompagnement par les professionnels de santé et les associations garantissent du bon usage de la PrEP et intègrent les personnes dans un parcours global de santé sexuelle. Les utilisateurs entrent dans une démarche pour prendre soin de leur santé et s'investissent pour réduire leurs risques d'infection par le VIH. Le pharmacien d'officine, par son rôle d'acteur de santé publique et professionnel de santé de proximité, intervient auprès des patients pour les informer des préventions et moyens de dépistage disponibles en pharmacie (préservatifs, lubrifiants, autotests, kits d'injection stérile), les éduquer et les orienter vers les structures adaptées ou professionnels compétents à résoudre le problème rencontré. Le pharmacien dans son accompagnement place le patient au centre de la prise en charge et le sensibilise à la prévention dans toute sa globalité.

Avec plus de 26 000 utilisateurs en juin 2021, le déploiement de la PrEP reste cependant insuffisant pour parvenir à endiguer l'épidémie. En effet, les HSH restent la population qui utilise majoritairement cette prophylaxie, mais une difficulté réside pour atteindre les autres groupes de personnes oubliées (étrangers, femmes et personnes hors de l'Île-de-France). La communication et un accès simplifié doivent être développés. En permettant à tous les médecins d'initier la prescription, un frein a été levé. Il reste à poursuivre la sensibilisation et informer tous types de populations pour améliorer la connaissance de toute la palette des préventions disponibles.

Le défi de l'observance pourra être amélioré par l'arrivée de nouvelles options de prophylaxie pré-exposition, s'adaptant aux préférences des patients, sans forcément remplacer la PrEP par voie orale. A l'avenir, l'élargissement de l'offre permettra de traiter très probablement d'autres populations et leur apportera de nouveaux choix de prophylaxie. A terme, le but doit être de généraliser la couverture « PrEP » à toutes les sujets à risques et se rapprocher de l'objectif mondial d'éradication de l'épidémie de VIH.

Cette réflexion de prévention par la PrEP est une démarche mondiale, aussi en 2022, les Etats-Unis, l'Angleterre, l'Afrique du Sud et le Brésil pourront se protéger via des injections de cabotégavir ; le Zimbabwe et l'Afrique du Sud auront à disposition l'anneau de dapivirine.

Les recherches continuent sans cesse pour commercialiser un vaccin contre le VIH. La crise sanitaire de la Covid-19 aura-t-elle été profitable pour faire avancer les recherches sur les ARN messagers et permettre à l'avenir de se protéger du VIH par l'intermédiaire de la vaccination ?



## Annexes

### Annexe 1 : Spécialités à base de TDF/FTC disponibles en pharmacie d'officine (49,172–178)

Médicament	Composition et dosage	Conditionnement	Excipient à effet notoire	Conservation
<b>TRUVADA*</b> <b>200/245</b>  <b>GILEAD</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 300mg de <b>fumarate</b> de ténofovir disoproxil =136mg de ténofovir	Flacon de 30cp	Lactose monohydraté	<i>Date de la boîte.</i>  <i>4 ans à partir de sa fabrication.</i>
<b>Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg</b> <b>BIOGARAN</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 300,6mg de <b>succinate</b> de ténofovir disoproxil	Flacon de 30cp	Lactose	<i>30 mois.</i>  Après 1 <sup>ère</sup> ouverture : 30 jours (si conservé à <25°C)
<b>Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg</b> <b>EG</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 300,6mg de <b>succinate</b> de ténofovir disoproxil	Flacon de 30cp	Lactose	<i>30 mois.</i>  Après 1 <sup>ère</sup> ouverture : 30 jours (si conservé à <25°C)
Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg KRKA  <i>En cours de demande d'AMM pour la PrEP</i>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 300,7mg de <b>succinate</b> de ténofovir disoproxil	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaquette de 28cp</li> <li>▪ Flacon de 30cp</li> </ul>	Lactose monohydraté	<i>3 ans.</i>  A conserver à une température ne dépassant pas les 30°C.  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A l'abri de la lumière et humidité</li> <li>▪ Flacon fermé à l'abri de la lumière et humidité. Après 1<sup>ère</sup> ouverture du flacon : 2 mois</li> </ul>

<b>Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg MYLAN</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 300mg de <b>maléate</b> de ténofovir disoproxil	Plaquette de 30cp	Lactose monohydraté	2 ans.  A conserver à une température ne dépassant pas les 25°C, à l'abri de l'humidité
<b>Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg SANDOZ</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil  Sel de ténofovir inconnu	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaquette de 30cp</li> <li>▪ Flacon de 30cp</li> </ul>	Lactose monohydraté	2 ans.  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A conserver à une température ne dépassant pas les 30°C</li> <li>▪ Flacon fermé, à l'abri de l'humidité. Après 1<sup>ère</sup> ouverture du flacon : 30 jours</li> </ul>
<b>Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg TEVA</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 291,22mg de <b>phosphate</b> de ténofovir disoproxil	Plaquette de 30cp	<i>Sodium &lt; 23mg/cp*</i>	2 ans.  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A conserver à une température ne dépassant pas les 30°C, à l'abri de l'humidité</li> <li>▪ Flacon fermé, à l'abri de l'humidité</li> </ul>
<b>Emtricitabine 200mg + Ténofovir 245mg ZENTIVA</b>	200mg d'emtricitabine + 245mg de ténofovir disoproxil = 291,5mg de <b>phosphate</b> de ténofovir disoproxil	Flacon de 30cp	<i>Sodium : max 9,53mg/cp</i>	2 ans.  A conserver à une température ne dépassant pas les 30°C après la 1 <sup>ère</sup> ouverture. A l'abri de l'humidité

\* : EEN Sodium dose seuil = 23mg/dose. (179)

Annexe 2 : Liste des principaux médicaments néphrotoxiques (47)

Antibiotiques :	Aminosides Bêtalactamines Céphalosporines Fluoroquinolones Sulfamides Rifampicine Vancomycine	Anticancéreux :	5-FU Anti-VEGF Bléomycine Carmustine Cisplatine Gemcitabine Ifosfamide Méthotrexate Mitomycine
Antimycotiques :	Amphotéricine B	Antiparasitaires :	Pentamidine Quinine
Antirhumatismaux :	AINS Allopurinol Bisphosphonates IV (dont acide zolédronique)	Antiviraux :	Aciclovir Adéfovir Foscarnet Ganciclovir
Immunomodulateurs :	Ciclosporine Interféron Interleukine 2 Tacrolimus Immunoglobulines	Médicaments sur systèmes cardiovasculaire :	Bloqueurs du SRA : IEC, ARA II, aliskiren Dextran Diurétiques (de l'anse et thiazidiques) Méthyldopa
Médicaments du système digestif :	IPP Anti-H2 : cimétidine, ranitidine Mésalazine	Médicaments de l'hémostase :	Clopidogrel, ticlopidine Héparine Streptokinase, ténecteplase Warfarine
Médicaments du système endocrinien :	Estrogènes Propylthiouracile	Médicaments du système nerveux :	Carbamazépine Dérivés de l'ergot Lithium Phénytoïne Acide valproïque
Produits de contraste iodés			



Centre Hospitalier de Lens

**FICHE ELIGIBILITE PrEP**

**MOTIF DE LA CONSULTATION :**

- Dépistage
- Demande spontanée de la PrEP

N° anonymat : .....

<p><b>Sexe :</b> <input type="checkbox"/> Masculin <span style="float: right;"><b>Age :</b> .....</span></p> <p><input type="checkbox"/> Féminin</p> <p><input type="checkbox"/> Transgenre : <input type="checkbox"/> MTF <input type="checkbox"/> FTM</p>	
<p><b>Orientation sexuelle :</b> <input type="checkbox"/> HTS <input type="checkbox"/> HSH/BI</p>	<p><b>Nombre de partenaires sexuels depuis 1 an :</b> .....</p>

**Couverture sociale :**  oui  non  En cours .....

**EVALUATION DU RISQUE D'ACQUISITION DU VIH :**

	Homme ayant des rapports avec les hommes ou personnes transgenres
	Au moins 2 partenaires avec pénétrations anales non protégées depuis 6 mois
	Episode d'infection sexuellement transmissible depuis 12 mois : .....
	Recours au TPE depuis 12 mois : <input type="checkbox"/> oui..... <input type="checkbox"/> non
	Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédron) lors des rapports sexuels
	Autres personnes en situation à haut risque
	Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés
	Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe de prévalence du VIH élevée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH,</li> <li>• Sujet ayant des partenaires sexuels multiples,</li> <li>• Sujet usager de drogues injectables.</li> </ul>
	Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement.
	Autre : .....

**STATUT SEROLOGIQUE DU PATIENT :**

STATUT		Positif	Négatif	Date :	Non connu	Prélevé le
VIH						
VHB	Ag Hbs					
	Ac Hbc					
	Ac Hbs					
VHC						
VHA : IgG						
TPHA /VDRL						
PCR Chlam	Urinaire / Vaginal					
	Pharyngé					
	Anal					
PCR Gono	Urinaire / Vaginal					
	Pharyngé					
	Anal					

Date de la dernière exposition à risque : .....

**INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES :**

Contraception :  oui : .....  non  
 Contre-indication à la PrEP : - Insuffisance rénale :  oui  non  Non connue  
 - Traitement par anti inflammatoire non stéroïdien en cours :  oui  non

**EVALUATION DE LA CAPACITE D'ADHESION A CETTE MODALITE DE PREVENTION :**

Compétences	0	1	2	3
Connaissance du VIH, du VHB, du VHC et des IST et de leurs symptômes.				
Utilisation du préservatif.				
Réduction Des Risques liés à l'usage de drogues.				
Connaissance du TPE.				
Capacité d'anticipation des rapports sexuels.				
Capacité d'observance du traitement.				
Capacité d'adhésion au suivi médical.				

RENDEZ-VOUS MEDICAL D'INITIATION DE LA PrEP :  oui  non

Documentation remise au patient :  oui  non

OBSERVATION : .....

Date : .....

IDE : .....





## DOSSIER DE CONSULTATION

**IDENTIFICATION :**

N °

Sexe :

01/01/

Score Epices : .....

Pays de naissance : .....

Code postal : .....

Sécu :  Oui  Non

Mutuelle :  Oui  Non

**MOTIF DE CONSULTATION :**

- Information / Conseil personnalisé
- Dépistage en vue d'un arrêt d'utilisation du préservatif
- Suivi de sérologie
- Rapports sexuels non protégés
- Signe évocateur d'une IST
- Contraception d'urgence

DÉLAI D'EXPOSITION AUX VIRUS VIH, VHB, VHC ET AUTRES IST :

- Moins de 48h  .....

**FACTEURS DE RISQUE :**

PRATIQUES SEXUELLES :

- HSH / BS  HTS *hétérosex.*  
 Partenaires multiples  Prostitution

PARTENAIRE(S) :

- IST documentée  Personne prostituée  Partenaire de passage  
 ATCD de rapports non protégés  Utilisateur de SPA *substance psychoactive*  Bisexuel  
 Partenaire stable :  Oui depuis .....  Non

Nombre de partenaires depuis 1 an : .....

Lieux de rencontre si partenaires occasionnels :  Site  Application mobile  Sauna  
 Sex Club  Autre : .....

Utilisation du préservatif :  Toujours y compris pour la fellation  Parfois  
 Toujours sauf pour la fellation  Jamais

TOXICOMANIE :

- UDIV  UDIN  Chem sex : Type de produit : .....  
 Mode de consommation : .....  
 Fréquence d'utilisation : .....

SANGUINS :

- Intervention chirurgicale  Fibroscopie / Coloscopie  
 Percing, Tatouage  Echanges d'objets en contact avec le sang

<b>STATUT VACCINAL :</b>					
HÉPATITE B :	<input type="checkbox"/> Vacciné :	Dose	1 .....	<input type="checkbox"/> Non vacciné	<input type="checkbox"/> En cours
			2 .....		
			3 .....		
HÉPATITE A :	<input type="checkbox"/> Vacciné :	Dose	1 .....	<input type="checkbox"/> Non vacciné	<input type="checkbox"/> En cours
			2 .....		
HPV :	<input type="checkbox"/> Vacciné :	Dose	1 .....	<input type="checkbox"/> Non vacciné	<input type="checkbox"/> En cours
			2 .....		
			3 .....		
<b>STATUT SÉROLOGIQUE :</b>					
VIH :	<input type="checkbox"/> Oui	Date :	.....	<input type="checkbox"/> Non	
VHB :	<input type="checkbox"/> Oui	Date :	.....	<input type="checkbox"/> Non	
VHC :	<input type="checkbox"/> Oui	Date :	.....	<input type="checkbox"/> Non	
<b>ANTÉCÉDENTS D'IST :</b>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non			
<b>NOMBRE DE RECOURS AU CeGIDD DEPUIS 12 MOIS :</b> .....					
<b>SUIVI GYNÉCOLOGIQUE :</b> <input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Si besoin <input type="checkbox"/> Régulier					
Frottis de dépistage :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Date :	.....	
Contraception :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Type :	.....	
<b>CLINIQUE :</b>					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
<b>EXAMENS DEMANDÉS :</b>					
<b>SÉROLOGIES :</b>	<input type="checkbox"/> VIH	<input type="checkbox"/> VHB	<input type="checkbox"/> VHC	<input type="checkbox"/> VHA (IgG)	<input type="checkbox"/> TPHA VDRL
<b>PRÉLÈVEMENTS SPÉCIFIQUES :</b>					
<input type="checkbox"/> <u>PCR Chlamydia trachomatis</u> :	<input type="checkbox"/> Auto-prélèvement vaginal				
	<input type="checkbox"/> Urine	<input type="checkbox"/> Gorge	<input type="checkbox"/> Anus	<input type="checkbox"/> Col	<input type="checkbox"/> Urètre
<input type="checkbox"/> <u>Neisseria gonorrhoeae</u> :	<input type="checkbox"/> Urine	<input type="checkbox"/> Gorge	<input type="checkbox"/> Anus	<input type="checkbox"/> Col	<input type="checkbox"/> Urètre
<input type="checkbox"/> <u>Herpès</u> :	.....				
<input type="checkbox"/> <u>Mycoplasme</u> :	<input type="checkbox"/> Urètre	<input type="checkbox"/> Prélèvement vaginal	<input type="checkbox"/> Ulcération		
<input type="checkbox"/> <u>Cytobactériologie</u> :	<input type="checkbox"/> Urètre	<input type="checkbox"/> Prélèvement vaginal	<input type="checkbox"/> Ulcération		
<input type="checkbox"/> <u>ECBU</u>					
<input type="checkbox"/> <u>Test de grossesse</u> :	<input type="checkbox"/> Oui : .....				<input type="checkbox"/> Non
<b>PILULE DU LENDEMAIN :</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					

**DÉTECTION :**

- Violence sexuelle : .....  
.....  
 Dysfonctions sexuelles : .....  
.....  
 Autres : .....  
.....

**ORIENTATION :**

- Gynécologue                       Centre de planification                       .....  
 Suivi de grossesse                       IVG                       Contraception
- Psychologue :                      Rdv le .....  
 Assistante sociale :                      Rdv le .....  
 Autres professionnels de santé : .....  
.....  
 Professionnels associatifs : .....  
.....

**COUNSELING :**

- Information sur les IST (transmission, signes, complications).  
 Sensibilisation au changement de comportement en fonction du niveau de prise de risque.  
 Evaluation et rappels des règles d'utilisation du préservatif  
 Connaissance de la conduite à tenir en cas d'exposition au virus et information Traitement Post Exposition  
 Orientation PreP

**RÉSULTATS :**

Date	Examen	Résultat	Contrôle





**CONSULTATION D'INFECTIOLOGIE : PrEP**

Docteur ..... Le .....

Nom : .....

Nom de jeune fille : .....

Prénom : .....

Date de naissance : ..... / ..... / .....

Adresse : .....

Code postal / Commune : .....

Téléphone domicile : ..... Téléphone mobile : .....

Médecin traitant : .....

.....

Correspondants : .....

.....

.....

Couverture sociale : .....

.....

.....

## CONSULTATION DE PRÉINCLUSION

DATE : .....

POIDS : .....

**ANTÉCÉDENTS :**

.....  
 .....  
 .....  
 .....

**TRAITEMENT EN COURS :**

.....  
 .....  
 .....

**ALLERGIE :**

.....  
 .....

**VACCINATION :** VHA Dose 1 ..... Dose 2 .....  
 VHB Dose 1 ..... Dose 2 ..... Dose 3 .....  
 Gardasil Dose 1 ..... Dose 2 ..... Dose 3 .....

**CLINIQUE :**

Symptômes de primo-infection :  oui  non      Examen de la marge anale normal :  oui  non  
 Examen de la gorge :  oui  non      Examen génito-scrotal normal :  oui  non  
 Adénopathies :  oui  non      Examen pelvien normal (femme) :  oui  non

**STATUT SÉROLOGIQUE :**

VIH	VHB			VHC	VHA	TPHA / VDRL	PCR Chlam			PCR Gono		
	AgHbs	Ac Hbc	Ac Hbs				Urin/Vag	Pharyngé	Anal	Urin/Vag	Pharyngé	Anal

Le sujet présente des risques d'altération de la fonction rénale :  oui  non

Le sujet est à haut risque d'acquisition d'une infection par le VIH par voie sexuelle :  oui  non

Patient retenu pour le traitement PrEP :  oui  non : .....

## CONSULTATION D'INITIATION AU TRAITEMENT

DATE : .....

Evénements intercurrents : .....  
 .....

Utilisation d'un TPE VIH : .....  
 .....  
 .....

Suspicion d'expositions sexuelles récentes (<1 mois) au VIH :  oui  non

Capacité d'adhésion à cette modalité de prévention :  oui  non : .....

Traitement PrEP prescrit en :  continu  discontinu

**SUIVI BIOLOGIQUE**

BILAN		M le	M le	M le	M le	M le	M le	M le	M le	M le
<b>SUIVI IST</b>										
VIH <i>I 1/1</i>										
VHB	Ag Hbs									
	Ac Hbc									
	Ac Hbs									
VHC										
Hépatite A : IgG										
TPHA / VDRL										
PCR Chlam	Urinaire / Vaginal									
	Pharyngé									
	Anal									
PCR Gono	Urinaire / Vaginal									
	Pharyngé									
	Anal									
<b>BILAN DE TOLÉRANCE</b>										
Urée, créatinémie, phosphore										
ASAT, ALAT, GGT										
Protéinurie, glycosurie, créatinurie sur échantillon										
VALIDATION IDE										



## Annexe 4 : Réglette d'interactions médicamenteuses d'Action traitement

### Comment utiliser cette réglette ?

Pour trouver une interaction, il suffit de glisser la bandelette de haut en bas jusqu'à la ligne désirée afin de faire correspondre un ARV/anti-VHC (tête de colonnes) avec un médicament associé (tête de ligne). Les interactions sont présentées selon un code couleur précis :

- Association déconseillée ou contre indiquée : interaction importante. **NE PAS ASSOCIER.**
- Interaction possible pouvant nécessiter des précautions d'emploi. Parlez en à votre médecin ou pharmacien.
- Pas d'interaction préjudiciable répertoriée ce jour.
- Non applicable ou non renseigné par les bases de données consultées.

Les sources utilisées pour remplir ce code couleur sont essentiellement la **base de données d'interactions de l'université de Liverpool** (<http://www.hiv-druginteractions.org/>) et **le thésaurus d'interactions médicamenteuses de l'ANSM** (<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/>) Mise à jour Septembre 2019.

### Médicaments ARV / anti-VHC (têtes de colonnes)

Les ARV et les anti-VHC directs présentés sous forme de combinaison de 2 ou 3 molécules sont regroupés de part et d'autre de la réglette. Les molécules ARV non combinées sont regroupées par famille et présentées par leur nom commercial et nom de la molécule (entre parenthèses). Pour les interactions avec les combinaisons d'ARV / anti-VHC : si les interactions varient avec les différentes molécules de la combinaison, c'est le degré d'interaction le plus fort qui a été retenu.

### Médicaments susceptibles d'être prescrits en association avec des ARV / anti-VHC (têtes de lignes)

Ils apparaissent par ordre alphabétique de leur DCI (Dénomination Commune Internationale), c'est-à-dire le nom générique du principe actif du médicament. Cette liste rassemble les médicaments les plus couramment prescrits dans les champs thérapeutiques suivants : douleur, maladies infectieuses (antiviraux et antibiotiques) et parasitaires, endocrinologie et diabète, hypertension et pathologies cardiovasculaires, pneumologie (dont anti-asthme), gynécologie (dont contraceptif) et urologie, psychiatrie et neurologie (dont antiépileptiques), gastroentérologie, etc., ainsi que les produits utilisés comme drogues récréatives. Seuls les médicaments à prendre par voie orale et certains médicaments inhalés ont été intégrés dans cette liste car ils sont les plus à risque d'interactions. Les médicaments homéopathiques n'y apparaissent pas car ils n'entraînent pas de risque d'interaction.

HYDROCORTISONE  
HYDROXYZINE  
IBUPROFENE  
INDAPAMIDE



01 43 67 00 00  
LIGNE D'ÉCOUTE

KETOPROFENE

DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE  
(MÉDICAMENTS ASSOCIÉS AUX ARV ET AUX ANTI-VHC)

**Combinaisons**  
**ARV**

- BIKTARVY® (BIC+FTC+TAF)
- DELSTRIGO® (DOR+3TC+TDF)
- DOVATO® (DTG+3TC)
- DESCOVI® (TAF+FTC)
- EVIPLERA® (TDF+FTC+RPV)
- GENVOYA® (TAF+FTC+EVG+COB.)
- JULUCA® (DTG+RPV)
- KIVEXA® (ABC+3TC)
- ODEFSEY® (TAF+FTC+RPV)
- STRIBILD® (TDF+FTC+EVG+COB.)
- SYMTUZA® (COB+DRV+FTC+TAF)
- TRUQUEQ® (ABC+3TC+DTG)
- TRUVADA® (TDF+FTC)

OXCARBAZEPINE  
OXYCODONE  
PAMPLEMOUSSE  
PANTOPRAZOLE

**Le document n'est pas à jour (Novembre 2019)**

## Conduite à tenir face à une prescription de PrEP



1

### S'assurer que la dispensation puisse s'effectuer en toute confidentialité

Proposer à la personne de la recevoir dans un espace de confidentialité.

2

### Vérifier que les conditions de prescription autorisent la délivrance

~~PIH annuelle (émanant d'un-e médecin expérimenté-e dans la prise en charge du VIH, exerçant à l'hôpital ou dans un Cegidd).  
Renouvellement possible par tout-e médecin durant la validité de la PIH.~~

3

### Expliquer en détail les modalités et le schéma de prise du traitement

- Il est recommandé de prendre le comprimé avec un repas ou une collation afin de faciliter l'absorption du traitement et de limiter les effets indésirables digestifs.
- En cas de difficultés à déglutir, le comprimé peut être délité dans 100 ml d'eau, jus d'orange ou de raisin puis administré immédiatement.
- En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise d'emtricitabine/ténofovir disoproxil, le-la patient-e doit prendre un autre comprimé. Ce n'est pas le cas si le vomissement a lieu plus d'une heure après la prise.

Dans tous les cas, mentionner que l'observance du traitement est indispensable à son efficacité.

- **Instauration de traitement** : expliquer le schéma de prise et s'assurer qu'il soit bien compris.
- **Renouvellement** : rappeler le schéma de prise et s'assurer de la bonne observance.

#### Schéma de prise validé par l'AMM Prise continue

1 comprimé/jour, tous les jours.

À l'initiation, alerter sur le **délai réputé nécessaire** à l'obtention d'une efficacité protectrice optimale<sup>19</sup> :

- ~~7 jours pour les rapports anaux ;~~
- ~~21 jours pour les rapports vaginaux.~~

Pas d'arrêt de traitement dans les 2 jours suivant un rapport à risque.

#### Hors AMM, mais évoqué par la HAS Prise « intermittente » ou « à la demande » (personnes non infectées par le VHB)

- 2 comprimés en une prise entre 24 heures et 2 heures avant le 1<sup>er</sup> rapport à risque,
- puis, à compter de la première prise, 1 comprimé toutes les 24 heures (+/- 2 h) pendant la période d'activité sexuelle à risque, y compris après le dernier rapport,
- puis 1 dernier comprimé 24 heures plus tard (+/- 2 h).

2 prises sont indispensables après le dernier rapport à risque.  
Remettre un support visuel des schémas de prise selon les intervalles entre les rapports à risque.

<sup>19</sup> Conseil national du sida, ANRS, « Rapport Morlat », Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Prévention et dépistage, avril 2018, disponible sur [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih\\_prevention-depistage.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf)

**4**

### Mettre en garde contre la prise concomitante d'AINS

La PrEP ne doit pas être associée à des médicaments potentiellement néphrotoxiques. En informer l'utilisateur-riche, avec mention particulière des AINS (y compris en automédication).

**5**

### Surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables

- Lors de la délivrance, rappeler la possible apparition d'effets indésirables (troubles digestifs ou du sommeil, maux de tête, éruptions cutanées notamment).
- En cas de renouvellement, surveiller l'apparition éventuelle d'effets indésirables.

Comme pour tout traitement, la survenue d'un effet indésirable doit être déclarée par le-la pharmacien-ne sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Cette déclaration est également possible par la personne qui est sous traitement.

**6**

### Rappeler que le préservatif est l'outil le plus efficace pour prévenir à la fois l'infection par le VIH et les autres IST

Veiller à adopter à tout moment une attitude professionnelle et neutre, sans jugement de valeur sur les prises de risque et les comportements sexuels de la personne. Rappeler que si la PrEP réduit le risque de contracter le VIH, elle doit être utilisée dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée<sup>20</sup> et n'a pas d'action préventive contre les autres IST. Le préservatif, utilisé correctement et systématiquement (y compris lors des rapports oraux-génitaux) est le seul outil de protection contre la majorité des IST. Une brochure d'information<sup>21</sup> peut être remise.

*NB : En cas de rapport sexuel sans PrEP ni préservatif, l'instauration d'un traitement post-exposition est possible dans les 48 heures qui suivent ce rapport. Orienter la personne vers un service hospitalier.*

**7**

### Mettre en avant l'importance d'un suivi régulier

À tout moment, l'apparition d'un signe ou d'un symptôme évocateur d'une primo-infection par le VIH doit être immédiatement signalée au-à la médecin (état grip-pal avec fièvre persistante, éruption cutanée, fatigue, vomissements ou diarrhées, ganglions, etc.)

Consultation médicale et examens biologiques de suivi réalisés en LBM : un mois après l'initiation du traitement puis tous les trois mois (voir tableau en page 8). Consultations de suivi mensuelles chez l'adolescent.

**8**

### Accompagner la personne

À la pharmacie, se présenter comme un-e interlocuteur-riche disponible pour toute question.

Tenir à la disposition du public une liste de ressources locales (Cegidd, Corevih, associations, etc.). Pour disposer à tout moment des contacts importants dans sa zone géographique, chaque pharmacie peut remplir la trame proposée en page 12, sur la base de son réseau, ou des contacts récoltés (voir aussi « Contacts utiles » page 11).

<sup>20</sup> La stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle dans laquelle s'intègre la PrEP comporte : une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres IST qui peuvent faciliter l'acquisition du VIH, la connaissance de la sérologie VIH du/des partenaire(s) et le recours au traitement as prévention (TasP) chez le-la partenaire séropositif-ve, le recours au traitement post-exposition (TPE) ainsi que l'utilisation de matériel à usage unique lors de la consommation de drogues.

<sup>21</sup> Brochures disponibles sur le site [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr), rubrique « Catalogue », thème « IST/VIH »



## Bibliographie

1. SPF. Bulletin de santé publique VIH-IST. Décembre 2021. [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2021>
2. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june\\_5.htm](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm)
3. Morbidity and mortality weekly report, Vol. 30, no. 25, July 3, 1981 [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/1265>
4. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 3 oct 2014;346(6205):56-61.
5. 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.
6. Fafi-Kremer PS. Diagnostic Virologique du VIH SFLS 2013. :49.
7. PIPELINE-Aug-2021.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://i-base.info/htb/wp-content/uploads/2021/09/PIPELINE-Aug-2021.pdf>
8. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/virus-de-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih/infection-par-le-virus-de-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih>
9. Alidjinou DEK. OUTILS DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIH (ET DES VIRUS DES HÉPATITES B ET C). :24.
10. 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 - Légifrance [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000022320859/>
11. Dépistage de l'infection par le VIH en France - Modalités de réalisation des tests de dépistage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_704257/fr/depistage-de-l-infection-par-le-vih-en-france-modalites-de-realisation-des-tests-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_704257/fr/depistage-de-l-infection-par-le-vih-en-france-modalites-de-realisation-des-tests-de-depistage)
12. 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;46.
13. Virus du SIDA (VIH) – CeGIDD de Reims [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://reims.cegidd.net/index.php/virus-du-sida-vih/>

14. SIDA: Épidémiologie Politique, économie de la santé [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/506608/>
15. CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ANOMALIES BIOLOGIQUES. Disponible sur: <https://www.chu-clermontferrand.fr/Documents/file/CoreVIH/Onglet%20PRISE%20EN%20CHARGE/Protocoles%20de%20soins%20%C3%A0%20l%27attention%20des%20professionnels/CLASSIFICATION-DES-MANIFESTATIONS-CLINIQUES-ET-ANOMALIES-BIOLOGIQUES.pdf>
16. Rapport mondial actualisé sur le sida — Faire face aux inégalités — Leçons tirées de 40 ans de lutte contre le sida pour les ripostes à la pandémie [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2021/2021-global-aids-update>
17. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
18. VIH/sida [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida>
19. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
20. Recommandations VIH (infection par le) [Internet]. VIDAL. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/vih-infection-par-le-1783.html>
21. VIRUS\_VIH.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_VIH.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_VIH.pdf)
22. Landman R, Truchis P de, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 1 févr 2022;9(2):e79-90.
23. Comment évaluer a priori un programme de dépistage? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_433375/fr/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage](https://www.has-sante.fr/jcms/c_433375/fr/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage)
24. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france)
25. 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.



26. Traiter tôt : des conséquences pour les tests de diagnostic [Internet]. vih.org. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://vih.org/20150924/traiter-tot-des-consequences-pour-les-tests-de-diagnostic/>
27. La gratuité du dépistage du test du VIH est généralisée depuis le 1er janvier 2022 [Internet]. [cité 15 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15491>
28. Nephrotek TROD INSTI : Mode Opérateur [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.nephrotek.fr/insti-vih/mode-operatoire>
29. Arrêté du 16 juin 2021 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et des infections par les virus de l'hépatite C (VHC) et de l'hépatite B (VHB), en milieu médico-social ou associatif et autres centres et établissements autorisés - Légifrance [Internet]. [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000043685790/2021-06-23/>
30. Arrêté du 18 août 2016 fixant les conditions particulières de délivrance de l'autotest de détection de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les modalités d'information et d'accompagnement de la personne en application de l'article L. 3121-2-2 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033052984>
31. Cespharm - Autotest VIH - Accompagner sa dispensation à l'officine - brochure [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Autotest-VIH-Accompagner-sa-dispensation-a-l-officine-brochure>
32. VIH - jefaisletest.fr : « compenser les dépistages non réalisés à cause du Covid » [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://transversalmag.fr/articles-vih-sida/1698-jefaisletest.fr-Nous-esperons-compenser-une-partie-des-depistages-non-realises-a-cause-du-Covid->
33. Moi(s) sans tabou : un temps fort de la prévention et du dépistage des IST et du VIH [Internet]. Région Hauts-de-France. 2021 [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.hautsdefrance.fr/mois-sans-tabou-un-temps-fort-de-la-prevention-et-du-depistage-des-ist-et-du-vih/>
34. Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à Chlamydia trachomatis [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2879401/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-des-infections-a-chlamydia-trachomatis](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2879401/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-des-infections-a-chlamydia-trachomatis)
35. HAS Fiche mémo Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche\\_memo\\_hepatite\\_c.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_memo_hepatite_c.pdf)
36. DGS\_Anne.M, DICOM\_Jocelyne.M, DGS\_Anne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites->

sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal

37. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons)
38. Arrêté du 30 novembre 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
39. Prévention des addictions et réduction des risques et des dommages par les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3147889/fr/prevention-des-addictions-et-reduction-des-risques-et-des-dommages-par-les-centres-de-soins-d-accompagnement-et-de-prevention-en-addictologie-csapa](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147889/fr/prevention-des-addictions-et-reduction-des-risques-et-des-dommages-par-les-centres-de-soins-d-accompagnement-et-de-prevention-en-addictologie-csapa)
40. L'évaluation scientifique confirme l'intérêt des salles de consommation à moindre risque (SCMR) [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/levaluation-scientifique-confirme-linteret-des-salles-de-consommation-a-moins-risque-scmr/42889/>
41. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/prevenir-et-agir-face-aux-surdoses-d-opioides-feuille-de-route-2019-2022>
42. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. 1 sept 2016;375(9):830-9.
43. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 12 juill 2016;316(2):171.
44. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet*. 15 juin 2019;393(10189):2428-38.
45. Vivre avec le VIH c'est d'abord vivre - Nouvelle campagne contre les discriminations liées à la séropositivité VIH [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2020/vivre-avec-le-vih-c-est-d-abord-vivre-nouvelle-campagne-contre-les-discriminations-liees-a-la-seropositivite-vih>
46. 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.

47. Suivi de l'utilisation de la PrEP au VIH [Internet]. EPI-PHARE. 2021 [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/prep-vih-2021/>
48. truvada-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information_fr.pdf)
49. Fiche info - TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69481664>
50. Antiretroviral Medications and Initial Therapy - Antiretroviral Therapy - National HIV Curriculum [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/general-information/core-concept/all>
51. 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.
52. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2015;61(4):572-80.
53. Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther*. 2020;25(1):21-32.
54. TRUVADA 200 mg/245 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
55. emtricitabine-et-tenofovir-disoproxil-brochure-d-information-pds-version4-2021-juin.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/05/emtricitabine-et-tenofovir-disoproxil-brochure-d-information-pds-version4-2021-juin.pdf>
56. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3262060/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-prophylaxie-prep-du-vih-par-tenofovir-disoproxil-/emtricitabine-dans-le-cadre-de-l-urgence-sanitaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3262060/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-prophylaxie-prep-du-vih-par-tenofovir-disoproxil-/emtricitabine-dans-le-cadre-de-l-urgence-sanitaire)
57. Guide AIDES Prep 2021 - Français [Internet]. calameo.com. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/aides/read/0062255000aa42fef48d6>
58. Actualité - L'ANSM modifie les conditions de prescription et délivrance de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH - ANSM [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-modifie-les-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih>

59. La HAS favorable à la prescription de la PrEP en ville pendant l'urgence sanitaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3263807/fr/la-has-favorable-a-la-prescription-de-la-prep-en-ville-pendant-l-urgence-sanitaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263807/fr/la-has-favorable-a-la-prescription-de-la-prep-en-ville-pendant-l-urgence-sanitaire)
60. FormaPrEP - Plateforme d'apprentissage en ligne FormaPrEP [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.formaprep.org/>
61. MARR - Emtricitabine - Ténofovir disoproxil - ANSM [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/emtricitabine-tenofovir-disoproxil>
62. 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.
63. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 1 sept 2014;14(9):820-9.
64. 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.
65. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet.* 2 janv 2016;387(10013):53-60.
66. COREVIH Bretagne : Diaporamas 2017. Rôle et implication du pharmacien : Dépistage et prévention du VIH, délivrance des traitements antirétroviraux [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.corevih-bretagne.fr/bibliotheque/?p=278>
67. Antoni G, Tremblay C, Delaugerre C, Charreau I, Cua E, Castro DR, et al. On-demand pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine among men who have sex with men with less frequent sexual intercourse: a post-hoc analysis of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet HIV.* 1 févr 2020;7(2):e113-20.
68. 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.
69. Molina J-M, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 1 sept 2017;4(9):e402-10.
70. INCIDENCE OF HIV INFECTION WITH DAILY OR ON-DEMAND ORAL PrEP WITH TDF/FTC IN FRANCE [Internet]. CROI Conference. [cité 15 juin 2021].

Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/incidence-of-hiv-infection-with-daily-or-on-demand-oral-prep-with-tdf-ftc-in-france/>

71. Koss CA, Havlir DV, Ayieko J, Kwarisiima D, Kabami J, Chamie G, et al. HIV incidence after pre-exposure prophylaxis initiation among women and men at elevated HIV risk: A population-based study in rural Kenya and Uganda. *PLOS Med.* 9 févr 2021;18(2):e1003492.
72. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2 août 2012;367(5):411-22.
73. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med.* 5 févr 2015;372(6):509-18.
74. CSST RTU Truvada du 26/01/2015 n°1 [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2017/07/04/985249fa1f81ad459b2bbb3578496383.pdf>
75. CSST RTU TRUVADA 17/04/2015 n°2 [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2017/07/04/cb42eb45178bc117e58e6b23d059264e.pdf>
76. CSST RTU TRUVADA 30/06/2015 n°3 [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2017/07/04/4e55d0a8ac466191ccb01e7b504af457.pdf>
77. Commission evaluation initiale du rapport entre les benefices et les risques des produits de sante - 29/10/2015. :29.
78. corevih\_rtu\_truvada\_protocole\_25112015.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: [http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Corevih/corevih\\_rtu\\_truvada\\_protocole\\_25112015.pdf](http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/Corevih/corevih_rtu_truvada_protocole_25112015.pdf)
79. L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-de-Truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-Point-d-information>
80. truvada\_annexe\_rtu\_has\_2015.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/truvada\\_annexe\\_rtu\\_has\\_2015.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/truvada_annexe_rtu_has_2015.pdf)
81. Actualité - La RTU Truvada dans la prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) au VIH établie par l'ANSM est effective - ANSM [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-rtu-truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-etablie-par-lansm-est-effective>

82. ATU/RTU - TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - ANSM [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/truvada-200-mg-245-mg-comprime-pellicule>
83. Arrêté du 27 février 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
84. CT-17002\_TRUVADA\_PrEP\_Ado\_PIC\_Avis\_2\_CT17002.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17002\\_TRUVADA\\_PrEP\\_Ado\\_PIC\\_Avis%202\\_CT17002.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17002_TRUVADA_PrEP_Ado_PIC_Avis%202_CT17002.pdf)
85. HAS BUM PrEP Avril 2019.pdf [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://api.vidal.fr/data/bum/com/vidal/data/bum/090026e5803231c1.pdf>
86. WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>
87. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res.* 1 janv 2016;125:63-70.
88. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, Salazar LC, Henry K, Asmuth DM, et al. Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV.* 1 juill 2021;8(7):e397-407.
89. Gilead Sciences. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 juin [cité 8 août 2021]. Report No.: NCT02842086. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842086>
90. Long-term Outcomes of Participants on F/TAF for Pre-Exposure Prophylaxis: Results for 144 Weeks of Follow-Up in the DISCOVER Trial [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2021/IDWeek/IDWeek\\_06.htm](https://www.natap.org/2021/IDWeek/IDWeek_06.htm)
91. Commissioner O of the. FDA Approves First Injectable Treatment for HIV Pre-Exposure Prevention [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>
92. VIH/Sida: l'UNITAID et ses partenaires lancent un nouveau traitement injectable au Brésil et en Afrique du Sud [Internet]. ONU Info. 2022 [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2022/03/1116612>
93. Efficacy Study Design (HPTN 083 & HPTN 084) [Internet]. AVAC. 2020 [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.avac.org/infographic/efficacy-study-design>

94. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 12 août 2021;385(7):595-608.
95. LABORATORY ANALYSIS OF HIV INFECTIONS IN HPTN 083: INJECTABLE CAB FOR PrEP [Internet]. CROI Conference. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/laboratory-analysis-of-hiv-infections-in-hptn-083-injectable-cab-for-prep/>
96. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 juill [cité 30 août 2021]. Report No.: NCT03164564. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164564>
97. HPTN-084 Presentations [Internet]. HPTN 084 (LIFE). 2021 [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.084life.org/presentations/>
98. Marzinke MA, Delany-Moretlwe S, Agyei Y, Piwowar-Manning E, Anderson P, Rose S, et al. Long-acting injectable PrEP in women: laboratory analysis of HIV infections in HPTN 084. :1.
99. UPDATED EFFICACY, SAFETY, AND CASE STUDIES IN HPTN 083: CAB-LA VS TDF/FTC FOR PrEP [Internet]. CROI Conference. [cité 5 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/updated-efficacy-safety-and-case-studies-in-hptn-083-cab-la-vs-tdf-ftc-for-prep/>
100. CAB-LA PrEP: EARLY DETECTION OF HIV INFECTION MAY REDUCE InSTI RESISTANCE RISK [Internet]. CROI Conference. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/cab-la-prep-early-detection-of-hiv-infection-may-reduce-insti-resistance-risk/>
101. Long-acting injectable cabotegravir is highly effective for the prevention of HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men | The HIV Prevention Trials Network [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases/long-acting-injectable-cabotegravir-highly-effective-prevention-hiv>
102. HPTN 084 Study Demonstrates Superiority of CAB LA to Oral TDF/FTC for the Prevention of HIV | The HIV Prevention Trials Network [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.hptn.org/news-and-events/press-releases/hptn-084-study-demonstrates-superiority-of-cab-la-to-oral-tdfftc-for>
103. Merck Announces Clinical Holds on Studies Evaluating Islatravir for the Treatment and Prevention of HIV-1 Infection [Internet]. *Merck.com*. [cité 2 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/merck-announces-clinical-holds-on-studies-evaluating-islatravir-for-the-treatment-and-prevention-of-hiv-1-infection/>
104. Islatravir Safety Through 48 Weeks With Doravirine in Phase 2 Trial [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2020/IAC/IAC\\_44.htm](https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_44.htm)

105. ISLATRAVIR PK THRESHOLD & DOSE SELECTION FOR MONTHLY ORAL HIV-1 PrEP [Internet]. CROI Conference. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/islatravir-pk-threshold-dose-selection-for-monthly-oral-hiv-1-prep/>
106. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 2a, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral MK-8591 Once-Monthly in Participants at Low- Risk for HIV-1 Infection [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 déc [cité 26 août 2021]. Report No.: NCT04003103. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003103>
107. Merck Presents New Data from Ongoing Phase 2a Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Investigational, Once-Monthly, Oral Islatravir for HIV-1 Prevention at IAS 2021 [Internet]. Merck.com. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/merck-presents-new-data-from-ongoing-phase-2a-clinical-trial-evaluating-the-safety-tolerability-and-pharmacokinetics-of-investigational-once-monthly-oral-islatravir-for-hiv-1-prevention-at-ias-2021/>
108. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Islatravir Once-Monthly as Preexposure Prophylaxis in Cisgender Women at High Risk for HIV-1 Infection [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 août [cité 26 août 2021]. Report No.: NCT04644029. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644029>
109. Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Islatravir Once-Monthly as Preexposure Prophylaxis in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men, and Are at High Risk for HIV-1 Infection [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 août [cité 26 août 2021]. Report No.: NCT04652700. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04652700>
110. First-in-human trial of MK-8591-eluting implants demonstrates concentrations suitable for HIV prophylaxis for at least one year [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4843>
111. NEXT-GENERATION ISLATRAVIR IMPLANTS PROJECTED TO PROVIDE YEARLY HIV PROPHYLAXIS [Internet]. CROI Conference. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.croiconference.org/abstract/next-generation-islatravir-implants-projected-to-provide-yearly-hiv-prophylaxis/>
112. Long-Acting Lenacapavir in People With Multidrug-Resistant HIV-1: Week 52 Results [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2022/CROI/croi\\_08.htm](https://www.natap.org/2022/CROI/croi_08.htm)
113. Gilead Sciences. A Phase 2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Acting Capsid Inhibitor GS-6207 in Combination With an Optimized Background Regimen in Heavily Treatment Experienced People Living With HIV-1 Infection With Multidrug Resistance [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 août [cité 15 sept 2021]. Report No.: NCT04150068. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>



114. New Clinical Data Support the Sustained Efficacy of Long-acting Lenacapavir, Gilead's Investigational HIV-1 Capsid Inhibitor [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2022/2/new-clinical-data-support-the-sustained-efficacy-of-longacting-lenacapavir-gileads-investigational-hiv1-capsid-inhibitor>
115. Gilead Sciences. A Phase 2 Randomized, Open Label, Active Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Long-acting Capsid Inhibitor GS-6207 in Combination With Other Antiretroviral Agents in People Living With HIV [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 avr [cité 16 sept 2021]. Report No.: NCT04143594. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143594>
116. Lenacapavir as part of a Combination Regimen in Treatment-Naïve People with HIV: Week 54 Results [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.natap.org/2022/CROI/croi\\_74.htm](https://www.natap.org/2022/CROI/croi_74.htm)
117. Gilead Sciences. A Phase 3, Double-Blinded, Multicenter, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Twice Yearly Long-Acting Subcutaneous Lenacapavir, and Daily Oral Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for Pre-Exposure Prophylaxis in Adolescent Girls and Young Women at Risk of HIV Infection [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 sept [cité 19 sept 2021]. Report No.: NCT04994509. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994509>
118. Gilead Sciences. A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Twice Yearly Long-Acting Lenacapavir for HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Cisgender Men, Transgender Women, Transgender Men, and Gender Non-binary People  $\geq$  16 Years of Age Who Have Sex With Partners Assigned Male at Birth and Are at Risk for HIV Infection [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 août [cité 19 sept 2021]. Report No.: NCT04925752. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752>
119. Gilead Announces Clinical Hold on Studies Evaluating Injectable Lenacapavir for HIV Treatment and Prevention Due to Vial Quality Concerns [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/12/gilead-announces-clinical-hold-on-studies-evaluating-injectable-lenacapavir-for-hiv-treatment-and-prevention-due-to-vial-quality-concerns>
120. Gilead and Merck Initiate Phase 2 Study Evaluating an Oral Weekly Combination Regimen of Investigational Lenacapavir and Investigational Islatravir for HIV-1 Treatment in Virologically Suppressed Adults [Internet]. [Merck.com](https://www.merck.com). [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/gilead-and-merck-initiate-phase-2-study-evaluating-an-oral-weekly-combination-regimen-of-investigational-lenacapavir-and-investigational-islatravir-for-hiv-1-treatment-in-virologically-suppressed-adul/>
121. LONG-ACTING HIV CAPSID INHIBITOR EFFECTIVE AS PrEP IN A SHIV RHESUS MACAQUE MODEL [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: [https://natap.org/2021/CROI/croi\\_06.htm](https://natap.org/2021/CROI/croi_06.htm)
122. Long-acting Capsid Inhibitor Effective as PrEP Against Vaginal SHIV Transmission in Macaques [Internet]. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: [https://natap.org/2021/IAS/IAS\\_60.htm](https://natap.org/2021/IAS/IAS_60.htm)

123. 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.
124. Delany-Moretlwe S, Lombard C, Baron D, Bekker L-G, Nkala B, Ahmed K, et al. Tenofovir 1% vaginal gel for prevention of HIV-1 infection in women in South Africa (FACTS-001): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 1 nov 2018;18(11):1241-50.
125. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L-G, Gama C, Gill K, et al. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N Engl J Med*. 1 déc 2016;375(22):2133-43.
126. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med*. 1 déc 2016;375(22):2121-32.
127. Nel A, van Niekerk N, Van Baelen B, Malherbe M, Mans W, Carter A, et al. Safety, adherence, and HIV-1 seroconversion among women using the dapivirine vaginal ring (DREAM): an open-label, extension study. *Lancet HIV*. févr 2021;8(2):e77-86.
128. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Mgodini NM, Mayo AJ, Szydlo DW, Ramjee G, et al. Safety, uptake, and use of a dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women (HOPE): an open-label, extension study. *Lancet HIV*. févr 2021;8(2):e87-95.
129. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 2a Crossover Trial Evaluating the Safety of and Adherence to a Vaginal Matrix Ring Containing Dapivirine and Oral Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in an Adolescent and Young Adult Female Population [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 sept [cité 21 sept 2021]. Report No.: NCT03593655. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03593655>
130. Study finds adolescent girls and young women in Africa will use HIV prevention products | Microbicide Trials Network [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.mtnstopshiv.org/news/study-finds-adolescent-girls-and-young-women-africa-will-use-hiv-prevention-products>
131. REACH Study Results Presented at CROI | Microbicide Trials Network [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: <https://mtntopshiv.org/reach-study-results-presented-croi>
132. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 3b, Randomized, Open Label Safety Trial of Dapivirine Vaginal Ring and Oral TRUVADA® Use in Pregnancy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 sept [cité 31 oct 2021]. Report No.: NCT03965923. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03965923>
133. MTN-042 - DELIVER | Microbicide Trials Network [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://mtntopshiv.org/news/studies/mtn042>

134. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 3B, Randomized, Open-Label, Safety, and Drug Detection Study of Dapivirine Vaginal Ring and Oral TRUVADA® in Breastfeeding Mother-Infant Pairs [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 août [cité 31 oct 2021]. Report No.: NCT04140266. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140266>
135. MTN-043 - B-PROTECTED | Microbicide Trials Network [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://mtnstopshiv.org/news/studies/mtn043>
136. Liu AY, Dominguez Islas C, Gundacker H, Neradilek B, Hoesley C, van der Straten A, et al. Phase 1 pharmacokinetics and safety study of extended duration dapivirine vaginal rings in the United States. *J Int AIDS Soc.* juin 2021;24(6):e25747.
137. Completed Studies | Microbicide Trials Network [Internet]. [cité 12 août 2021]. Disponible sur: <https://www.mtnstopshiv.org/news/completed-studies>
138. Cranston RD, Brown E, Bauermeister J, Dunne EF, Hoesley C, Ho K, et al. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Safety, and Pharmacokinetic Study of Dapivirine Gel (0.05%) Administered Rectally to HIV-1 Seronegative Adults (MTN-026). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 6 déc 2021;
139. Comparing Applicator vs. “As Lubricant” Delivery of Rectal Dapivirine Gel (MTN-033)- HIVR4P2021 [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/508>
140. McGowan IM, Chawki S, Hendrix CW, Anton PA, Marzinke MA, Brand RM, et al. A Randomized, Open-Label, Crossover Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of Oral Maraviroc and Maraviroc 1% Gel (the CHARM-03 Study). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 14 sept 2021;
141. MPT Product Development Database [Internet]. MPT Product Development Database. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://mpts101.org/>
142. The Dual Prevention Pill [Internet]. PrEPWatch. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.prepwatch.org/nextgen-prep/dual-prevention-pill/>
143. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1, Randomized Pharmacokinetic and Safety Study of a 90 Day Intravaginal Ring Containing Tenofovir [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 oct [cité 1 nov 2021]. Report No.: NCT03670355. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03670355>
144. CONRAD. Phase I Exploratory Pharmacodynamic Study of Tenofovir-Based Products [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2016 sept [cité 1 nov 2021]. Report No.: NCT02722343. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02722343>
145. Thurman AR, Schwartz JL, Brache V, Clark MR, McCormick T, Chandra N, et al. Randomized, placebo controlled phase I trial of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and acceptability of tenofovir and tenofovir plus levonorgestrel vaginal rings in women. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199778.

146. CONRAD. Phase IIa, 90-Day Safety, Adherence, and Acceptability Study of Intravaginal Rings Releasing Tenofovir With and Without Levonorgestrel Among Women in Western Kenya [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 janv [cité 1 nov 2021]. Report No.: NCT03762382. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03762382>
147. CONRAD. Phase I, 90-Day Safety, Pharmacokinetic, And Pharmacodynamic Study Of Intravaginal Rings Releasing Tenofovir And Levonorgestrel [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 juill [cité 1 nov 2021]. Report No.: NCT03279120. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03279120>
148. Randomized, placebo-controlled trial of safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of 90-day intravaginal rings (IVRs) releasing tenofovir (TFV) with and without levonorgestrel (LNG) among women in Western Kenya [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/663>
149. Randomized, Placebo Controlled Phase I Trial of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Acceptability of a Multipurpose Prevention Vaginal Ring Containing Tenofovir and Levonorgestrel [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/528>
150. International Partnership for Microbicides, Inc. A Phase 1, Randomized, Double-Blind Pharmacokinetic and Safety Study of Dapivirine/Levonorgestrel Vaginal Rings [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2018 mai [cité 3 nov 2021]. Report No.: NCT02855346. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855346>
151. International Partnership for Microbicides, Inc. A Randomized, Phase 1, Open-Label Study in Healthy HIV-Negative Women to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Bleeding Patterns Associated With 90-Day Use of Matrix Vaginal Rings Containing 200 mg Dapivirine and 320 mg Levonorgestrel [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 oct [cité 3 nov 2021]. Report No.: NCT03467347. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467347>
152. Pharmacokinetics, safety, and vaginal bleeding associated with continuous versus cyclic 90-day use of dapivirine and levonorgestrel vaginal rings for multipurpose prevention of HIV and pregnancy [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://programme.hivr4p.org/Abstract/Abstract/902>
153. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of PC-1005 (MIV-150/Zinc Acetate/Carrageenan Gel) Administered Rectally to HIV-1 Seronegative Adults [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 avr [cité 3 nov 2021]. Report No.: NCT03408899. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03408899>
154. Population Council. A Phase 1, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Acceptability of PC-1005 Microbicide Gel Formulation in HIV-seronegative Women [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 août [cité 3 nov 2021]. Report No.: NCT02033109. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02033109>

155. Bottoms Are Up at the HIV Research for Prevention Virtual Conference | Microbicide Trials Network [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.mtnstopshiv.org/news/bottoms-are-hiv-research-prevention-virtual-conference>
156. Corey L, Gilbert PB, Juraska M, Montefiori DC, Morris L, Karuna ST, et al. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. *N Engl J Med*. 18 mars 2021;384(11):1003-14.
157. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Efficacy Study of a Heterologous Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Adjuvanted Clade C gp140 and Mosaic gp140 to Prevent HIV-1 Infection Among Cis-gender Men and Transgender Individuals Who Have Sex With Cis-gender Men and/or Transgender Individuals [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 sept [cité 11 oct 2021]. Report No.: NCT03964415. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964415>
158. Kaleebu PP. A Phase IIb Three-arm, Two-stage HIV Prophylactic Vaccine Trial With a Second Randomisation to Compare TAF/FTC to TDF/FTC as Pre-exposure Prophylaxis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 août [cité 11 oct 2021]. Report No.: NCT04066881. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04066881>
159. International AIDS Vaccine Initiative. A Phase 1, Randomized, First-in-human, Open-label Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of eOD-GT8 60mer mRNA Vaccine (mRNA-1644) and Core-g28v2 60mer mRNA Vaccine (mRNA-1644v2-Core) in HIV-1 Uninfected Adults in Good General Health [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 sept [cité 11 oct 2021]. Report No.: NCT05001373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05001373>
160. CONRAD. A Phase I Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Vaginal Insert Containing Tenofovir Alafenamide and Elvitegravir [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 juill [cité 12 oct 2021]. Report No.: NCT03762772. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03762772>
161. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1 Open Label Safety and Pharmacokinetic Study of Rectal Administration of a Tenofovir Alafenamide/Elvitegravir Insert at Two Dose Levels [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2020 août [cité 12 oct 2021]. Report No.: NCT04047420. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047420>
162. Bunge K. A Randomized, Double Blinded Study of the Safety and Pharmacokinetics of Two Vaginal Film Formulations Containing the Integrase Inhibitor MK-2048 [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 févr [cité 22 mars 2022]. Report No.: NCT04319718. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319718>
163. ZabBio Inc. A Phase 1, Single Center Study to Assess the Safety of MB66, a Combined Anti-HIV (VRC01-N) and Anti-HSV (HSV8-N) Monoclonal Antibody Film for Vaginal Application as Microbicide [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 avr [cité 22 mars 2022]. Report No.: NCT02579083. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579083>

164. Johns Hopkins University. DREAM-01: Optimization of a Tenofovir Enema for HIV Prevention [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750540); 2022 janv [cité 22 mars 2022]. Report No.: NCT02750540. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750540>
165. Brand R. A Randomized, Double-Blind Phase 1 Safety and Pharmacokinetic Study of Q-Griffithsin Enema Administered Rectally to HIV-1 Seronegative Adults [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032717); 2021 déc [cité 22 mars 2022]. Report No.: NCT04032717. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032717>
166. Chevalier S, Groch M, Duquesne A-S, Legrain A, Bazus H. Consultation infirmière d'éligibilité à la prophylaxie pré-exposition (PrEP). :1.
167. Manuel de Prélèvement Fiche Analyse [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://labosudb.manuelprelevement.fr/DetailNew.aspx?id=A1514>
168. Réglette [Internet]. Actions Traitements, association de patients VIH et co-infections. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/reglette/>
169. TasP, PrEP, TROD, autotest : pour qui ? Pourquoi ? Comment ? [Internet]. Journée Mondiale VIH. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://jms-vih.lequotidiendupharmacien.fr/>
170. 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 6 déc 2020]. 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>
171. Cespharm - PrEP - Accompagner sa dispensation - brochure [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Catalogue/PrEP-Accompagner-sa-dispensation-brochure>
172. Fiche info - EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BIOGARAN 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63146673>
173. Fiche info - EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69543888>
174. Fiche info - EMTRICITABINE TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65271985>
175. Fiche info - EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA D.D. 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments

- [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62778588>
176. Fiche info - EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68486060>
177. Fiche info - EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62966914>
178. Fiche info - EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66010949>
179. 20201026-liste-des-excipients-a-effet-notoires-06022020.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20201026-liste-des-excipients-a-effet-notoires-06022020.pdf>







**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE  
THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : Ghesquères Servane ..... INE : 0904045319F .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le jeudi 07/04/2022 ..... à 18h15..... Amphithéâtre ou salle : Amphi 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 : ..... FRIMAT .....

Prénom : ..... BRUNO .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 04.03.22

Signature :

**Avis du président du jury**

Nom : ..... DINE .....

Prénom : ..... THIERRY .....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 4/3/22

Signature :

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le ..... 08/03/2022 .....

Le Doyen

D. ALLORGE



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom :** Ghesquières

**Prénom :** Servane

**Titre de la thèse :**

La PrEP : Suivi et accompagnement des sujets potentiellement en contact avec le VIH

**Mots-clés :**

Infection à VIH, VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), Prévention, Prophylaxie pré-exposition, PrEP, Dépistage, Perspectives, Suivi, Accompagnement, Pharmacien d'officine

---

**Résumé :**

Eradiquer le VIH est un enjeu de santé publique majeur. A ce jour, en France, il persiste de nombreuses infections au VIH avec près de 6000 nouvelles contaminations chaque année, malgré des traitements efficaces et des mesures de prévention renforcées. Depuis 2016, un nouvel outil de prévention est apparu : PrEP qui complète la prévention contre le VIH chez les populations séronégatives à haut risque. La PrEP s'intègre dans un parcours global de santé sexuelle. L'efficacité de cette association d'antirétroviraux est étroitement corrélée à l'observance thérapeutique. C'est pourquoi le suivi régulier et l'accompagnement sont essentiels afin de renforcer le bon usage et maintenir l'adhésion. De nouvelles molécules et voies d'administration élargissent l'offre de la PrEP pour s'adapter aux préférences des utilisateurs et étendre la couverture des populations à risques. Le pharmacien d'officine a un rôle clef pour contribuer au déploiement de la PrEP afin d'enrayer l'épidémie de VIH et parvenir à l'objectif annoncé : son éradication pour 2030.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Pr DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au CH de Loos-Haubourdin

**Assesseur :** Dr FRIMAT Bruno, Maître de conférences associé en Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au CH de Lens

**Membres extérieurs :**

- Dr BAZUS Hélène, Praticien Hospitalier au CH de Lens
- Dr LIAGRE Stéphane, Docteur en pharmacie, Tourcoing