

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

**Soutenue publiquement le Jeudi 28 Avril 2022
Par Mme Marine EVERAERE**

**Utilisation des antirétroviraux dans la prévention du virus de l'immunodéficience
humaine ; Rôle du pharmacien**

Membres du jury:

Président :

Professeur **GOFFARD Anne**, Professeur des Universités; Praticien hospitalier

Directeur, Conseiller de these:

Professeur **GOFFARD Anne**, Professeur des Universités; Praticien hospitalier

Asseseurs:

Madame **STANDAERT Annie**, Maître de conférences à la faculté de Lille
Monsieur **ECHINARD Lionel**, Docteur en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

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
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.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
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
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
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
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

1 Civ.	2 Nom	3 Prénom	4 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
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

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Anne Goffard, directrice et conseillère de thèse,

Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans la rédaction de cette thèse, du temps que vous m'avez consacré ainsi que pour tous les conseils que vous m'avez prodigués. Je vous remercie également pour votre patience et pour votre disponibilité malgré la période complexe de la pandémie.

Merci également de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Madame Annie Standaert,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, ainsi que de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet. Je vous remercie également pour votre investissement dans la formation des pharmaciens officinaux qui nous permet d'appréhender au mieux notre métier à la sortie de la faculté.

A Monsieur Lionel Echinard,

Je vous remercie de faire partie de ce jury, cela compte beaucoup pour moi. Mais surtout, je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée lors de mon expérience parisienne. Vous avez grandement participé à la formation du pharmacien que je suis aujourd'hui. Merci pour votre bonne humeur, votre humour, votre bienveillance (et pour nos soirées parisiennes..). J'ai adoré travailler à la pharmacie principale, et c'était toujours un plaisir de vous retrouver vous, votre épouse, les patients et toute l'équipe.

A mes collègues,

Nordistes et parisiens, après 2 ans à vous faire patienter, voici enfin la soutenance tant attendue! Merci de m'avoir épaulée dans mes différentes expériences professionnelles, merci pour votre gentillesse et votre soutien.

A ma famille,

A mes parents,

Je vous remercie pour votre soutien de chaque instant et pour tout l'amour que vous me portez. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour nous. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Maman, merci pour ta patience, pour ta bonne humeur (le fameux humour Martinot...) et pour ton réconfort dans les coups de blues. Les petits poussins grandissent mais ils ne sont jamais très loin.

John, elle est enfin terminée cette thèse! Ce n'est pas faute de me l'avoir réclamée! Merci pour ton aide et ton soutien infailible durant toutes ces années. C'est indéniablement grâce aux nombreux allers-retours du dimanche soir durant mes années de PACES que je peux aujourd'hui mettre un point final à mes études. Vous êtes les meilleurs parents que l'on puisse avoir. Je vous aime de tout mon cœur.

A mon frère et à ma sœur,

Merci pour votre joie dans les bons moments, et de votre aide dans les moments qui le sont un peu moins. J'ai beaucoup de chance de vous avoir... la préparation de cette thèse n'aurait d'ailleurs pas été la même sans vous!

Pierrot, je suis encore désolée pour les appels à minuit en pleine panique, mais promis, maintenant, c'est terminé! Ton expatriation à Grenoble n'aura donc pas suffi à te débarrasser des demandes incongrues ta « grande » sœur. Merci pour cette complicité qui nous lie et pour tous ces rires partagés. Je suis très fière de ton parcours et de l'homme que tu deviens.

Margaux, je te décerne officiellement le statut « expert » en Paint. Plusieurs schémas de cette thèse peuvent en attester! J'ai hâte de te voir t'épanouir dans la voie que tu auras choisie. Je suis néanmoins navrée de te dire que malgré les années qui passent tu resteras toujours ma petite Gargouille.

A mon Grand père,

Merci de m'avoir transmis ta curiosité et ta passion pour les histoires (et plus particulièrement celles racontées sur le banc d'Eperlecques!).

A mes cousins,

Je vous remercie pour tous les moments passés ensemble. Pour nos jeux, pour nos rires... J'ai hâte de rencontrer les petits nouveaux!

A toute ma famille,

Marraine, Parrain, mes tantes, mes oncles et tous les autres qui m'ont toujours soutenue dans mes projets.

A mes amis,

Ceux qui sont là depuis toujours, Léa, Louis, Jeanne, Guillaume ; et ceux qui sont arrivés après, Ben, Marion, Louise... Merci pour toutes nos aventures et pour tous les souvenirs qu'elles nous ont laissés... Je suis certaine qu'il y a en aura plein d'autres !

Au G4, Pauline, Manon, Hélène

A l'amicale des gros goélands, Aurélien, Loic, Germain, Mathias

Aux pharmas, Alizée, Juliette et tous les autres

Je ne devrais pas dire ça, mais je retiens plus nos rires, nos soirées et nos weekends que nos révisions... Merci d'avoir rendu ces années d'études (et celles qui ont suivi!) mémorables. Elles n'auraient pas été les mêmes sans vous. C'est une chance de vous avoir tous auprès de moi.

Liste des Abréviations

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

SIV : simiens immunodeficiency virus

MMRW : Morbidity and Mortality Weekly Report

IST : Infection sexuellement transmissible

LT CD4 : Lymphocyte T CD4

TROD : Test de dépistage Rapide à Orientation Diagnostique

ADVIH : Autotest de Dépistage d'infection par le VIH

INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

INtTi : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

NFS : Numération de la formule sanguine

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur de la protéase

Tasp : Treatment as prevention

AMP : Aide médicale à la procréation

TPE : traitement post exposition

AES : accident d'exposition au sang

DASRI : Déchet d'Activités de Soins à Risque infectieux

Prep : prophylaxie pré-exposition

Sommaire

1	POINT SUR LES VIH-1 ET 2	23
1.1	GENERALITES	23
1.1.1	<i>Diffusion du virus</i>	23
1.1.1.1	Apparition des VIH	23
1.1.1.2	Apparition du virus chez l'Homme	24
1.1.1.3	Evolution de la pandémie	25
1.1.1.4	Epidémiologie des VIH en France	29
1.1.2	<i>Propriétés des virus VIH</i>	32
1.1.2.1	Classification	32
1.1.2.2	Variabilité des VIH	32
1.1.2.3	Structure	33
1.1.2.4	Réplication	34
1.1.3	<i>Infections par les VIH</i>	37
1.1.3.1	Modes de contamination	38
1.1.3.2	Evolution clinique	41
1.1.4	<i>Méthodes de diagnostic</i>	42
1.1.4.1	Dépistage rapide : TROD, autotest	42
1.1.4.2	Diagnostic biologique : dépistage, confirmation, bilan préthérapeutique	44
1.1.5	<i>Optimisation du dépistage</i>	46
1.2	MOLECULES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DES VIH	48
1.2.1	<i>Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse</i>	48
1.2.1.1	Molécules	48
1.2.1.2	Mécanismes d'action	49
1.2.1.3	Effets indésirables	49
1.2.2	<i>Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)</i>	50
1.2.2.1	Molécules	50
1.2.2.2	Mécanismes d'action	51
1.2.2.3	Effets indésirables	51
1.2.3	<i>Inhibiteurs de protéase (IP)</i>	51
1.2.3.1	Molécules	52
1.2.3.2	Mécanismes d'action	52
1.2.3.3	Effets indésirables	53
1.2.4	<i>Inhibiteur de fusion</i>	53
1.2.4.1	Molécules	53
1.2.4.2	Mécanisme d'action	54
1.2.4.3	Effets indésirables	54
1.2.5	<i>Inhibiteurs d'entrée</i>	54
1.2.5.1	Molécules	54
1.2.5.2	Mécanisme d'action	54

1.2.5.3	Effets indésirables	55
1.2.6	<i>Inhibiteurs d'intégrase</i>	55
1.2.6.1	Molécules	55
1.2.6.2	Mécanisme d'action.....	56
1.2.6.3	Effets indésirables	56
1.2.7	<i>Associations les plus fréquentes</i>	56
1.2.7.1	2 INTI + 1 INNTI	57
1.2.7.2	2 INTI + 1 IP	57
1.2.7.3	Autres associations existantes en spécialités.	57
2	TASP, TPE, PREP : PREVENTION DE LA CONTAMINATION PAR LE VIH.....	59
2.1	TREATMENT AS PREVENTION (TASP)	59
2.1.1	<i>Généralités</i>	59
2.1.1.1	Définition.....	59
2.1.1.2	Développement de la Tasp.....	59
2.1.2	<i>Contexte de prévention</i>	62
2.1.2.1	Population ciblée	62
2.1.2.2	Le patient acteur de la prévention.....	64
2.1.2.3	Rôle du pharmacien.....	64
2.1.3	<i>Prise en charge du patient</i>	65
2.1.3.1	Mise en place du traitement	65
2.1.3.2	Molécules utilisées.....	68
2.1.3.3	Suivi du patient	71
2.1.3.4	Contrôle biologique/suivi biologique.....	73
2.2	B. TRAITEMENT POST EXPOSITION (TPE)	76
2.2.1	<i>Généralités</i>	76
2.2.1.1	Définition.....	76
2.2.1.2	Évolution du nombre d'AES.....	77
2.2.2	<i>Stratégie de prévention</i>	78
2.2.2.1	Déclaration	78
2.2.2.2	Mesures visant à éviter les AES	79
2.2.2.3	Rôle du pharmacien	81
2.2.3	<i>Molécules utilisées</i>	81
2.2.4	<i>Prise en charge du patient</i>	85
2.2.4.1	Premiers gestes	86
2.2.4.2	Mise en place de la trithérapie.....	88
2.2.4.3	Contrôle biologique	92
2.3	LA PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION (PREP)	94
2.3.1	<i>Généralités</i>	94
2.3.1.1	Définition.....	94
2.3.1.2	Les chiffres de la Prep	94
2.3.2	<i>Stratégie de prévention</i>	97
2.3.2.1	Populations ciblées	97

2.3.2.2	Campagne Prep 4 love	98
2.3.2.3	Inconvénients de la Prep	99
2.3.2.4	Rôle du pharmacien	99
2.3.3	<i>Molécules utilisées</i>	100
2.3.4	<i>Prise en charge du patient</i>	101
2.3.4.1	Mise en place de la bithérapie	101
2.3.4.2	Contrôle biologique	102
3	TROISIEME PARTIE : ROLE DU PHARMACIEN DANS UNE PREVENTION CONSTANTE ET EN PERPETUELLE	
	EVOLUTION	103
3.1	ROLE DU PHARMACIEN OFFICINAL DANS LA PREVENTION DU VIH.....	103
3.1.1	<i>Le pharmacien, un professionnel de santé accessible.</i>	103
3.1.1.1	Maillage officinal.....	103
3.1.1.2	Disponibilité	104
3.1.2	<i>Rôle de santé publique</i>	105
3.1.2.1	Définition de Santé Publique.....	105
3.1.2.2	Missions du pharmacien.....	105
3.1.2.3	Délivrance des tests de dépistage rapide	107
3.1.3	<i>Cas particulier des TPE</i>	107
3.1.3.1	Traitement hospitalier	107
3.2	UNE PREVENTION CONTINUE ET INNOVANTE.....	108
3.2.1	<i>Une prévention auprès du grand public</i>	108
3.2.1.1	Etats des connaissances actuelles.....	108
3.2.1.2	Une communication diversifiée	110
3.2.2	<i>De nouveaux moyens de prévention ?</i>	116
3.2.2.1	Bilan des recherches actuelles	116
3.2.2.2	Développement de vaccins.....	119
3.2.2.3	Situations particulières	119

Introduction

5 juin 1981, l'alerte est donnée. Aux Etats Unis, de jeunes hommes homosexuels décèdent d'une pathologie jusqu'alors inconnue. Le virus de l'immunodéficience acquise humaine se propage, on identifie des cas en Europe, en Afrique puis en Asie. Une véritable course contre la montre débute alors pour la communauté scientifique, les études sont lancées. La maladie avance vite, mais les recherches aussi. 3 ans seulement s'écoulent entre la découverte du virus et le lancement des premiers essais cliniques.

Entre temps, le SIDA est devenu un problème de santé publique. En 1985, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le département américain de santé organisent la première conférence mondiale sur le SIDA.

40 ans plus tard, malgré des années de recherche et de prévention, les cas sporadiques du début des années 80 se sont malheureusement transformés en pandémie. Une fois contaminé par l'un des VIH, il reste toujours impossible pour le patient d'éradiquer le virus mais les recherches ne faiblissent pas et de nouvelles molécules thérapeutiques obtiennent régulièrement leur autorisation de mise sur le marché. Le virus de l'immunodéficience humaine continue néanmoins de faire des victimes. Dans son édition de Juin 2018 le journal scientifique « Science » titre à la Une : « Far from over », Loin d'être terminée, en français, faisant référence à l'épidémie de SIDA. Cette année là, on compte 1,7 million de personnes nouvellement infectées par l'un des VIH.

Cependant, même si l'épidémie est toujours présente, les problématiques ne sont plus les mêmes que dans les années 80. Aujourd'hui le virus fait partie de la vie des patients, les médicaments stoppent sa progression, allant même jusqu'à rendre la charge virale indétectable. Les vrais enjeux désormais sont l'accessibilité aux traitements et la prévention des possibles contaminations afin d'endiguer l'épidémie. Les objectifs changent, les thérapeutiques aussi. A présent, les traitements ne sont plus uniquement curatifs, ils jouent également un rôle non négligeable dans la prévention. La prévention qui n'est d'ailleurs pas un sujet évident à aborder avec une maladie largement stigmatisée comme le SIDA, touchant des sujets tabous tels que la sexualité ou l'utilisation de drogues en intra veineuse.

Le VIH de manière générale possède toujours un fort impact sociologique et psychologique. Le SIDA reste une maladie qui effraie.

La pression sociale, les stéréotypes, la peur de l'exclusion sont des arguments redondants dans la difficulté de la bonne adhésion du patient au traitement. Le soignant, qui est généralement une figure rassurante, possède une réelle mission dans l'accompagnement du malade tout en prenant en compte les différents aspects de la maladie.

Ce travail a pour but d'expliquer comment l'utilisation des antirétroviraux relève d'un objectif de prévention. On précisera dans chaque cas, le rôle du pharmacien auprès du patient et sa place dans la stratégie de prévention globale.

1 Point sur les VIH-1 et 2

Cette première partie vise à faire une synthèse des connaissances sur les virus de l'immunodéficience humaine.

1.1 Généralités

En 2018, 37,9 millions de personnes vivaient avec une souche de VIH, et parmi elles 1,7 million avaient été nouvellement infectées au cours de l'année. Cette même année, 770 000 personnes sont décédées de maladies liées au sida.

Le VIH est une infection connue depuis plus de 40 ans mais seulement un peu plus de la moitié des malades (23,3 millions en 2018) ont accès à une thérapie antirétrovirale (1).

1.1.1 Diffusion du virus

1.1.1.1 Apparition des VIH

Pour commencer, il faut savoir qu'il existe une très grande variabilité de VIH ce qui pose des problèmes thérapeutiques et diagnostiques. On dénombre tout d'abord deux souches principales, qui sont VIH-1 et VIH-2.

La phylogénétique a permis de déterminer une origine simienne commune aux deux souches. En effet, au moins une trentaine d'espèces de singes africains sont naturellement infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV), qui est un rétrovirus proche de celui qui infecte l'homme. Cependant, chez le singe, le virus est le plus souvent non pathogène chez son hôte spécifique, il le devient lors de la transmission à une autre espèce. De nombreux primates sont donc porteurs sains et constituent un réservoir animalier pour les virus du VIH.

Le VIH-1 est très certainement apparu en Afrique dans les années 1920-1930. Il aurait été transmis à l'homme par des espèces de singes endémiques d'Afrique centrale dont certains sont porteurs de virus très similaires au VIH-1 (2).

1.1.1.2 Apparition du virus chez l'Homme

Les virus circulaient donc très certainement chez l'homme en Afrique, d'où ils sont originaires, dès le début du 20^{ème} siècle via la consommation de viande de chimpanzé ou de morsures d'animaux. Cependant, le premier cas de contamination au VIH-1 documenté chez l'homme ne date que de 1959. Il s'agissait d'un marin anglais décédé d'une pneumocystose. Il est important de souligner que le cas de ce marin correspond au premier cas documenté, il ne s'agit peut-être pas du premier cas de VIH chez l'homme. D'autres cas ont possiblement eut lieu avant celui-ci mais n'ont tout simplement pas été notifiés.

Le deuxième cas européen identifié est de nouveau celui d'un marin, cette fois-ci norvégien, dont on sait qu'il a fait plusieurs escales en Afrique. L'homme déclara les 1^{er} symptômes en 1966 et décéda en 1976, la même année que son épouse et sa fille de dix ans, très certainement elles aussi contaminées par l'un des VIH. En Europe, on dénombra ainsi une dizaine de cas dans les années 70, le plus souvent chez des individus ayant séjourné en Afrique.

C'est donc sans trop de risque que l'on peut affirmer que les VIH se sont disséminés à travers le monde grâce à l'urbanisation et à l'augmentation des flux de population au cours du 20^{ème} siècle.

L'épidémie prit un autre tournant lorsque le nombre de cas explosa dans la communauté homosexuelle californienne à la fin des années 70. Le 5 juin 1981 le journal scientifique *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) publiait un article alertant les professionnels de santé sur le cas de cinq hommes homosexuels décédant d'une pneumocystose, pathologie rare car le champignon est habituellement inoffensif (3). Très vite, on comprit que l'infection n'était qu'une pathologie opportuniste et que le système immunitaire de ces patients était défaillant. Cet effondrement immunitaire est alors appelé le Gay Related Immune Deficiency (GRID).

Le 3 Juillet 1981, le MMRW publiait un nouvel article sur le GRID associé notamment au Sarcome de Kaposi (cancer cutané habituellement rarissime) ainsi qu'à d'autres pathologies opportunistes. Même si l'on ne connaissait pas encore la cause de l'épidémie, on possédait déjà un tableau clinique détaillé.

Le 10 Décembre 1981, le *New England Journal of Medicine* précisait que le syndrome ne touchait pas que la communauté homosexuelle même s'il était largement présent dans celle-ci. On parlait alors d'immunodéficience acquise qui prit par la suite le nom Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS, SIDA en français) en 1982 (4).

En 1983 ce sont deux scientifiques français, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier qui isolèrent le rétrovirus alors appelé Lymphadenopathy Associated Virus (LAV). Ce fut la découverte du VIH-1, pour laquelle ils obtinrent le prix Nobel de médecine en 2008. Dès lors, les recherches avancèrent rapidement et conduisirent à l'élaboration d'un test de dépistage, l'identification du CD4 comme récepteur du virus, la description de la séquence du virus... permettant la mise au point d'antirétroviraux.

En 1985, on comptait 1,5 million de personnes vivant avec le VIH. La 1^{ère} Conférence mondiale sur le SIDA était organisée à Atlanta aux Etats Unis.

En 1986, le LAV changea de nom et devint VIH. Cette même année, on isola la souche VIH-2.

L'année suivante, la première molécule antirétrovirale était mise sur le marché aux Etats Unis, il s'agissait de l'AZT (zidovudine). Dix ans plus tard (1996), les premières multithérapies furent commercialisées, transformant la maladie mortelle du SIDA en maladie chronique (5).

1.1.1.3 Evolution de la pandémie

Selon l'OMS : « *Une pandémie est la propagation mondiale d'une nouvelle maladie* ».

Aucun pays n'est épargné par l'épidémie de VIH. Même si les Etats Unis ont été les premiers à recenser des cas au début des années 80, on sait désormais que l'infection était présente en Afrique depuis bien plus longtemps. L'épidémie se propagea ensuite rapidement en l'Europe. La plupart des pays Européens diagnostiquèrent des cas dès 1981. Ce n'est qu'en 1986 que la maladie apparue en Asie, d'abord en Thaïlande puis dans les autres pays d'Asie du Sud-Est (6).

L'ONUSIDA permet de suivre l'évolution de la pandémie en publiant tous les ans une fiche d'information (figure 1 et 3) (7).

En 2018, 37,9 millions de personnes vivaient avec l'un des VIH soit 36,2 millions d'adultes et 1,7 million d'enfants (<15 ans).

Depuis le début pandémie, le nombre de malades n'a cessé de croître : 24,9 millions de malades en 2000, pour 37,9 millions en 2018 soit une augmentation 52%.

Cependant des chiffres positifs ressortent des différentes études. Depuis 2005, les décès liés au SIDA diminuent d'année en année avec une chute de plus de 50% entre 2005 (1,7 million) et 2018 (770 000).

Le nombre de nouvelles infections annuelles décroît également depuis 1997, année où l'on a recensé le plus de nouveaux cas (2,9 millions). Entre 2000 (2,8 millions) et 2018 (1,7 million) on a pu observer une diminution de 39%.

Données mondiales sur le VIH

	2000	2005	2010	2012	2014	2015	2016	2017	2018/*2019
Personnes vivant avec le VIH	24.9 millions [21.5 millions– 28.9 millions]	28.5 millions [24.5 millions– 33.0 millions]	31.7 millions [27.3 millions– 36.8 millions]	33.2 millions [28.7 millions– 38.6 millions]	34.8 millions [30.0 millions– 40.4 millions]	35.6 millions [30.7 millions– 41.3 millions]	36.4 millions [31.4 millions– 42.3 millions]	37.2 millions [32.1 millions– 43.2 millions]	37.9 millions [32.7 millions– 44.0 millions]
Nouvelles infections à VIH (total)	2.8 millions [2.2 millions– 3.6 millions]	2.4 millions [1.9 millions– 3.2 millions]	2.1 millions [1.6 millions– 2.7 millions]	2.0 millions [1.5 millions– 2.6 millions]	1.9 millions [1.5 millions– 2.5 millions]	1.9 millions [1.5 millions– 2.4 millions]	1.8 millions [1.4 millions– 2.4 millions]	1.8 millions [1.4 millions– 2.3 millions]	1.7 millions [1.4 millions– 2.3 millions]
Décès liés au sida	1.4 millions [1.0 millions– 1.9 millions]	1.7 millions [1.3 millions– 2.3 millions]	1.2 millions [860 000– 1.6 millions]	1.0 millions [770 000– 1.4 millions]	920 000 [680 000– 1.3 millions]	880 000 [650 000– 1.2 millions]	840 000 [620 000– 1.1 millions]	800 000 [600 000– 1.1 millions]	770 000 [570 000– 1.1 millions]
Personnes ayant accès au traitement antirétroviral	576 000 [507 000– 599 000]	2.0 millions [1.8 millions– 2.1 millions]	7.7 millions [6.8 millions– 8.0 millions]	11.2 millions [9.9 millions– 11.7 millions]	15.1 millions [13.3 millions– 15.7 millions]	17.0 millions [15.0 millions– 17.7 millions]	19.1 millions [16.8 millions– 19.9 millions]	21.3 millions [18.8 millions– 22.2 millions]	*24.5 millions (fin juin 2019) / 23.3 millions [20.5 millions– 24.3 millions]

Figure 1 : Données mondiales sur le VIH en 2018 (ONUSIDA, 2019)

Les nombreuses campagnes de prévention et le nombre croissant de personnes ayant accès au traitement antirétroviral ont largement contribué à ces résultats. Cependant, on remarquera qu'en 2018 seulement 62% des gens vivants avec un des VIH avaient accès au traitement (figure 3).

En 2018, 79% des personnes vivant avec un des VIH connaissaient leur séropositivité. Parmi elles, 78% avaient accès au traitement. Dans ces 78%, 86% ont vu leur charge virale devenir indétectable. Ces chiffres sont donc encourageants pour atteindre l'objectif 90-90-90 posé par ONUSIDA pour l'année 2020, afin de mettre fin à l'épidémie d'ici 2030 (7).

L'objectif est ambitieux car les VIH connaissent une grande disparité géographique et l'accès au traitement est loin d'être identique dans toutes les régions du monde (figure 2).

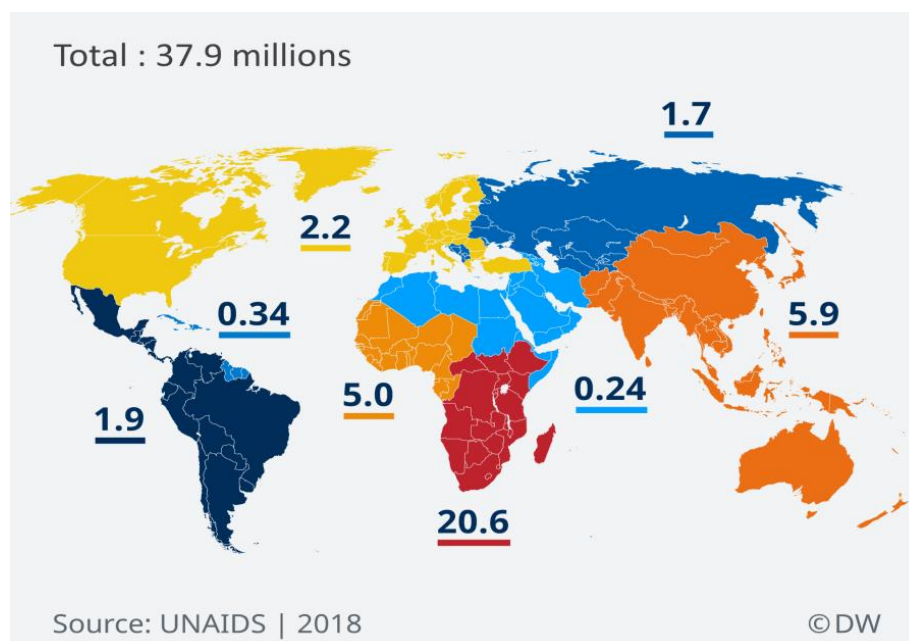


Figure 2 : Répartition (en millions) de la population vivant avec le VIH en 2018 (ONUSIDA, 2019)

En 2018, les deux grandes régions d'Afrique de l'Est et du Sud comptabilisaient à elles deux, 20,6 millions d'habitants contaminés par un des VIH, soit 54% de la population totale infectées.

C'est aussi dans cette partie du monde que l'on enregistrait le plus grand nombre de nouvelles contaminations par an. En 2018, on comptait 800 000 personnes nouvellement infectées soit 47% des nouvelles infections ayant eu lieu cette année-là.

Si l'on rajoute à cela les chiffres de l'Afrique de l'Ouest et du Centre (5 millions de personnes vivants avec un des VIH, 280 000 nouveaux cas en 2018), l'Afrique Subsaharienne est sans conteste la partie du globe la plus touchée par l'épidémie.

Pareillement à l'Afrique, l'Asie et le Pacifique sont fortement touchés par les VIH. En 2018, ces régions comptaient 5,9 millions de personnes infectées et 310 000 nouveaux cas.

Concernant l'accès aux traitements, la région regroupant l'Europe occidentale, centrale et l'Amérique du Nord possédait le plus haut pourcentage de personnes infectées ayant accès au traitement (79% en 2018).

	Pourcentage de femmes enceintes qui accèdent aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant	Pourcentage d'adultes (15 ans et plus) vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral	Pourcentage d'enfants (âgés de 0 à 14 ans) vivant avec le VIH ayant accès au traitement antirétroviral	Pourcentage de toutes les personnes vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral (total)
Afrique de l'Est et du Sud	92% [69→95%]	67% [52–78%]	62% [42–82%]	67% [52–78%]
Asie et Pacifique	56% [47–71%]	54% [41–68%]	78% [57→95%]	54% [41–68%]
Afrique de l'Ouest et du Centre	59% [42–78%]	53% [37–69%]	28% [18–39%]	51% [36–66%]
Amérique latine	76% [61–95%]	63% [44–79%]	48% [34–64%]	62% [44–78%]
Caraïbes	86% [68→95%]	56% [42–68%]	42% [29–51%]	55% [42–67%]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	28% [16–47%]	32% [18–54%]	35% [21–53%]	32% [18–54%]
Europe de l'Est et Asie centrale	—*	37% [30–43%]	—*	38% [30–44%]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	—*	79% [61–92%]	—*	79% [61–92%]
Global	82% [62→95%]	62% [47-75%]	54% [37-73%]	62% [47-74%]

* Aucune estimation n'a été publiée concernant les enfants et ce, en raison du faible nombre de cas.

Figure 3 : Couverture régionale du traitement du VIH en 2018 (ONUSIDA, 2019)

Pour l'Afrique de l'Est et du Sud, région la plus problématique en terme de nombre de cas et de nouvelles infections, 67% de la population infectée avait accès aux traitements en 2018, ce qui est légèrement supérieur au pourcentage global qui est de 62%. C'est dans la région regroupant le Moyen Orient et l'Afrique du Nord que l'on retrouvait le pourcentage le plus bas avec seulement 32%. On peut donc constater de sévères écarts interrégionaux.

Ces pourcentages sont également bien différents en fonction du type de population étudié: femmes enceintes, adultes (15 ans et plus) ou enfants (moins de 15 ans). Globalement, en 2018, 82% des femmes enceintes séropositives avaient accès aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant. C'est le type de population ayant le plus accès au traitement, ce que l'on peut expliquer par le suivi médical plus soutenu lors de la grossesse. En effet, durant la même année, 62% des adultes et seulement 54% des enfants vivant avec l'un des VIH avaient accès au traitement.

Mais encore une fois, on observe que ces tendances peuvent différer en fonction des régions. Par exemple, cette même année, les femmes enceintes séropositives dans la région regroupant le Moyen Orient et l'Afrique du Nord n'étaient que 28% à avoir accès au traitement, alors que les pourcentages des adultes et des enfants étaient légèrement plus élevés (respectivement 32% et 35%).

Pour les enfants, c'est dans la région combinant l'Afrique Centrale et de l'Ouest que l'on trouvait le pourcentage le plus bas, seulement 28% des enfants porteurs du VIH avaient accès au traitement.

Toutes ces disparités s'expliquent par de nombreux facteurs économiques, démographiques et culturels.

1.1.1.4 Epidémiologie des VIH en France

En France, l'infection par l'un des VIH est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1999. On a donc un recensement constant des découvertes de séropositivité VIH et des diagnostics de sida. Ce recensement permet de suivre l'évolution des virus dans la population et de déterminer les groupes les plus à risques. Les données récoltées (disponibles dans les bulletins de santé publique (8)) servent à élaborer des campagnes de prévention orientées vers les groupes les plus concernés. La réalisation d'un maximum de tests de dépistage permet d'obtenir les données les plus précises possibles.

En 2018, 5,8 millions de tests sérologiques VIH ont été réalisés en France. Ce chiffre est en constante augmentation depuis 2013 (+11%).

Aujourd'hui, en France, on compte plus de 170 000 personnes contaminées par l'un des VIH. En 2018, 6155 personnes ont découvert leur séropositivité (figure 4) (8).

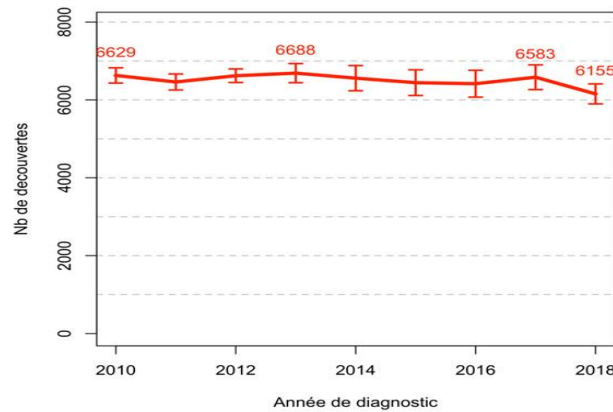


Figure 4 : nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2010-2018 (Santé publique France, DO VIH, 2019)

Cette année-là, le nombre de découvertes de séropositivité pour l'un des VIH était en baisse (-7% par rapport à l'année précédente), alors qu'une stagnation était observée depuis une dizaine d'années (figure 4). Les données récoltées lors de ces découvertes ont permis d'établir des statistiques identifiant des groupes dits « à risques », chez qui le nombre de découvertes de séropositivité VIH est plus élevé que dans le reste de la population: les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les femmes et les hommes hétérosexuels nés en Afrique Sub-saharienne et dans les territoires français d'Amérique ainsi que les usagers de drogues intraveineuses.

En France, les personnes découvrant leur séropositivité pour l'un des VIH en 2018 avaient principalement été contaminées par des rapports hétérosexuels (56%). 40% des découvertes correspondaient à des contaminations par des rapports sexuels entre hommes. L'usage de drogues injectables et les autres modes de transmission étaient responsables des 4% restants.

Parmi la totalité des personnes découvrant leur séropositivité pour l'un des VIH en France en 2018, 65% étaient des hommes, majoritairement contaminés par des rapports entre hommes (61% des cas). Les femmes dans 96% des cas ont été contaminées par des rapports hétérosexuels. Les personnes nées à l'étranger représentent également un groupe à risque. En 2018, ils représentaient 56% des découvertes de séropositivité VIH en France. Parmi eux, 66% étaient originaires d'Afrique subsaharienne. Cette même année, 13% des personnes découvrant leur séropositivité étaient âgées de moins de 25 ans, 64% de 25 à 49 ans et 23% de 50 ans et plus.

On peut également observer une grande hétérogénéité dans le nombre de découvertes de séropositivité en fonction des régions de France (figure 5).

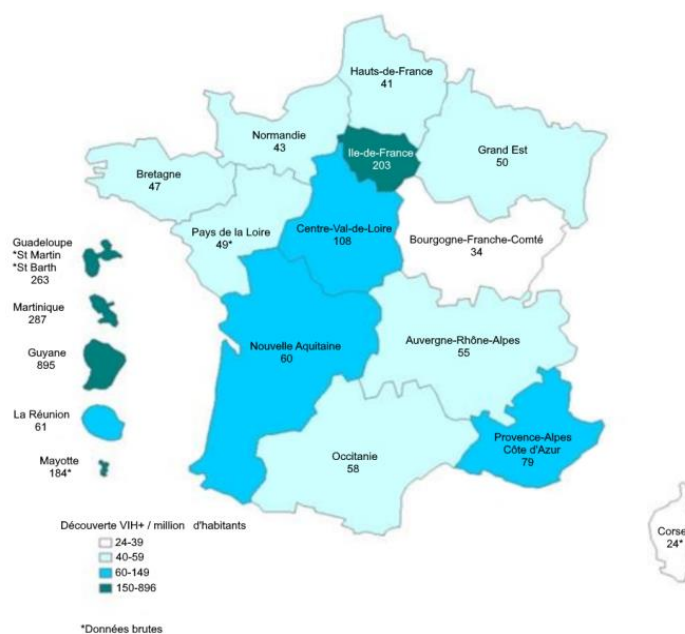


Figure 5 : Taux de découvertes de séropositivité par région (par million d'habitants), France 2018 (Santé publique France, DO VIH, 2019)

Le nombre de nouveaux cas annuels est plus élevé dans les départements français d'Amérique qu'en métropole. En 2018, le nombre de découvertes de séropositivité VIH était particulièrement haut en Guyane avec un taux de 895 découvertes par million d'habitants. En métropole, c'est en Ile-de-France que l'on avait le taux le plus élevé, avec 203 découvertes par million d'habitant. Les régions Bourgogne-Franche-Comté et Corse recensaient les taux les plus bas avec respectivement des taux de 34 et 24 découvertes par million d'habitants.

Une autre donnée intéressante que l'on ressort de ce bulletin est le nombre de nouveaux diagnostics de SIDA. En 2018, ce chiffre était estimé à 1200 en France. 29% des personnes diagnostiquées VIH étaient déjà à un stade avancé de la maladie. Le dépistage tardif est un réel problème car pour être le plus utile possible, le dépistage doit être réalisé le plus rapidement possible après la séroconversion. En effet, si un individu tarde à se faire dépister alors qu'il est infecté par l'un des VIH, il devient lui-même vecteur du virus sans le savoir. Plus le laps de temps entre la séroconversion et le diagnostic est grand, plus le nombre de personnes infectées peut être élevé.

1.1.2 Propriétés des virus VIH

1.1.2.1 Classification

Les virus de l'immunodéficience humaine sont des virus de la famille des *Retroviridae*, genre *Lentivirus*. Il s'agit de virus enveloppés qui possèdent une capsidie complexe. Ils sont de taille moyenne, soit environ 100 nanomètres. Leur matériel génétique est composé d'ARN monocaténaire diploïde de polarité positive. Comme énoncé précédemment, on comptabilise deux souches principales de VIH : VIH-1 et VIH-2 qui diffèrent par leurs patrimoines génétiques (plus de 55% de discordance).

Les VIH sont donc des virus complexes et d'une grande variabilité.

1.1.2.2 Variabilité des VIH

On sait que les VIH-1 et VIH-2 ont une origine commune chez les singes. De nombreuses espèces de singes sont porteuses de différents Simiens Immunodeficiency Virus (SIV) expliquant en partie les nombreuses variétés de VIH.

- Pour le VIH-1, les chimpanzés porteurs du SIV(cpz) et les gorilles du SIV(gor) sont les principales espèces incriminées (2).

Actuellement, 4 groupes de VIH-1 ont été identifiés : M (Major), O (Outlier), N (non-M, non O), P (dernier identifié). Ces différents groupes s'expliquent très probablement par des passages inter-espèces de SIV, de chimpanzés pour les groupes M et N, et de gorilles pour les groupes O et P.

Le groupe M est le plus complexe car il regroupe un certain nombre de sous types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) qui à leur tour se combinent pour donner de nombreuses formes recombinantes. Le groupe M est responsable de l'épidémie que nous connaissons (9).

- Le VIH-2 est quant à lui endémique de l'Afrique de l'Ouest où il est très proche du SIV(sm) du Mangabey, originaire de cette région. A ce jour, 9 sous types ont été identifiés (de A à I), A et B étant les deux sous-types les plus fréquents.

Cette diversité de souches s'explique par le fait que le VIH est un virus particulièrement mutagène. Il subit des mutations lors de la transcription inverse et évolue lors de son passage d'une personne à une autre. Un individu peut également être contaminé par plusieurs sous types, ce qui permet des recombinaisons (2).

Cette diversité de souches ne change pas néanmoins la finalité de l'infection, qui est une immunodéficience profonde. La progression de l'infection est cependant différente en fonction de la souche contaminante.

L'infection par VIH-2 présente généralement une évolution plus lente vers la maladie SIDA que le VIH-1. Le VIH-2 posséderait également une contagiosité moins importante que le VIH-1. De même, le profil de résistance aux différents traitements n'est pas le même pour les différents VIH (10).

En France, la souche VIH-1 est très largement majoritaire (98%). Les quelques cas de VIH-2 rapportés sont issus de personnes originaires d'Afrique de l'Ouest (11). Dans les prochains paragraphes nous ne traiterons donc que du VIH-1.

1.1.2.3 Structure

On distingue 3 parties distinctes dans la structure du VIH-1 (Figure 8).

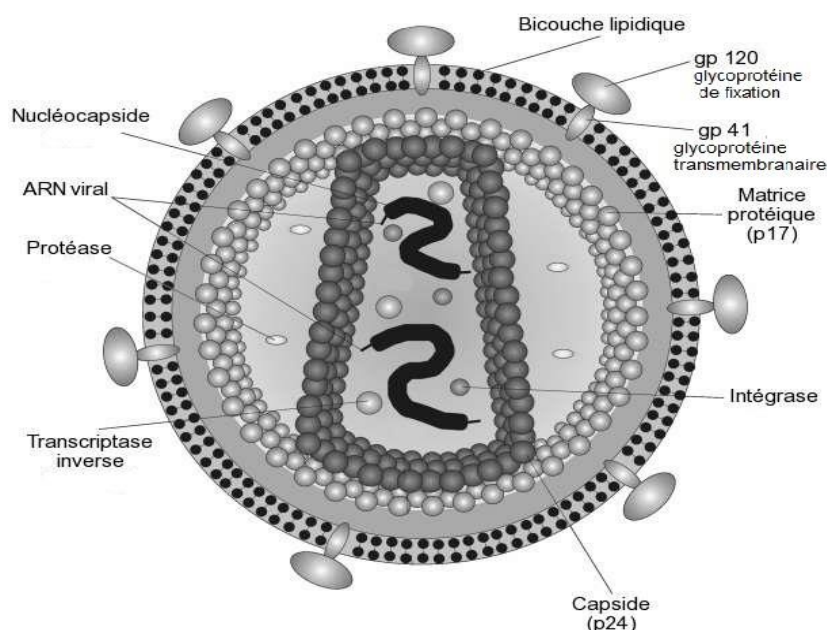


Figure 8 : Structure du VIH-1 (Futura-science, 2015)

La première structure correspond à l'enveloppe du virus. C'est une bicouche lipidique provenant d'un fragment de membrane de la cellule infectée. Elle englobe la quasi-

totalité des autres structures. Dans cette bicouche lipidique, on notera un élément important : la glycoprotéine transmembranaire gp41, elle-même reliée à la glycoprotéine de fixation gp120 située quant à elle à l'extérieur de la structure.

La deuxième structure remarquable est la matrice, structure protéique située entre l'enveloppe et la capsid.

La troisième structure est la capsid, composée de protéines p24, qui renferme le matériel génétique du virus (2 simples brins d'ARN identiques) ainsi que les enzymes qui lui sont nécessaires : transcriptase inverse et intégrase.

1.1.2.4 Réplication

La réplication du VIH se déroule en 6 étapes permettant la formation de nouveaux virions infectieux (12) (figure 9). Il faut savoir que les cellules cibles du VIH sont celles présentant le récepteur CD4, ce sont donc les macrophages, les lymphocytes T CD4 et les cellules dendritiques.

- La première étape est la fixation du virus à la cellule. La protéine gp120 du virus se lie au récepteur cellulaire CD4 ce qui entraîne un changement de conformation permettant la liaison de gp120 à un co-récepteur cellulaire (le plus souvent, CCR5 et CXCR4 pour les LT CD4 et les macrophages).
- Pour la deuxième étape, la liaison au co-récepteur permet la mise en évidence de la protéine virale gp41 qui se fixe alors sur la membrane cellulaire. Cette fixation conduit à la fusion des enveloppes cellulaire et virale grâce au peptide de fusion présent dans gp41. Le virus pénètre alors dans la cellule et sa capsid se dégrade à l'intérieur du cytoplasme permettant la libération des enzymes et de l'ARN viral.
- La troisième étape a lieu dans le cytoplasme cellulaire. La transcriptase inverse convertit l'ARN viral en ADN double brin nommé ADN proviral. La faible fidélité de la transcriptase inverse et l'absence de fonction correctrice lors de cette étape sont responsables d'un grand nombre de mutations et donc de la variabilité génétique du virus. Cette instabilité génétique explique l'échappement du VIH au système immunitaire.
- Lors de la quatrième étape, l'ADN proviral passe du cytoplasme au noyau cellulaire. Puis, sous l'effet de l'intégrase virale, l'ADN proviral intègre le génome

de la cellule infectée. C'est à ce moment que le virus se constitue « un réservoir ». S'il ne se multiplie pas, le virus reste en latence.

- Durant la cinquième étape, l'ARN polymérase cellulaire transcrit l'ADN proviral en ARN, qui retourne dans le cytoplasme. Une partie de cette ARN constitue l'ARN génomique qui est utilisé comme génome dans les nouveaux virions, l'autre partie est l'ARN messager qui est traduit en polypeptides non opérationnels. Après clivage par la protéase virale et maturation par glycosylation, ces polypeptides deviennent des protéines fonctionnelles, qui sont les protéines de structure et les enzymes nécessaires à la formation de nouveaux virions.
- Pour la dernière étape, les glycoprotéines virales s'insèrent dans la membrane plasmique. La capsidie arrache ensuite un morceau de la membrane cellulaire en sortant de celle-ci. Par bourgeonnement, on a ainsi la création de nouveaux virions qui devront à leur tour subir une maturation pour devenir infectieux.

Sans contrôle du système immunitaire et sans traitement adapté, on a donc une réplication continue et exponentielle du virus permettant une contamination massive des cellules cibles.

Plus le nombre de cellules infectées est important, plus le pouvoir pathogène du VIH est grand. En effet, le pouvoir pathogène du VIH vient de sa faculté à instaurer une immunodépression par déplétion des cellules présentant le récepteur CD4 : par lyse directe des cellules infectées (effet cytopathogène), par cytotoxicité sur les cellules infectées (par les lymphocytes CD8 cytotoxiques), par apoptose par stimulation antigénique et par anergie cellulaire suite à l'hyperstimulation.

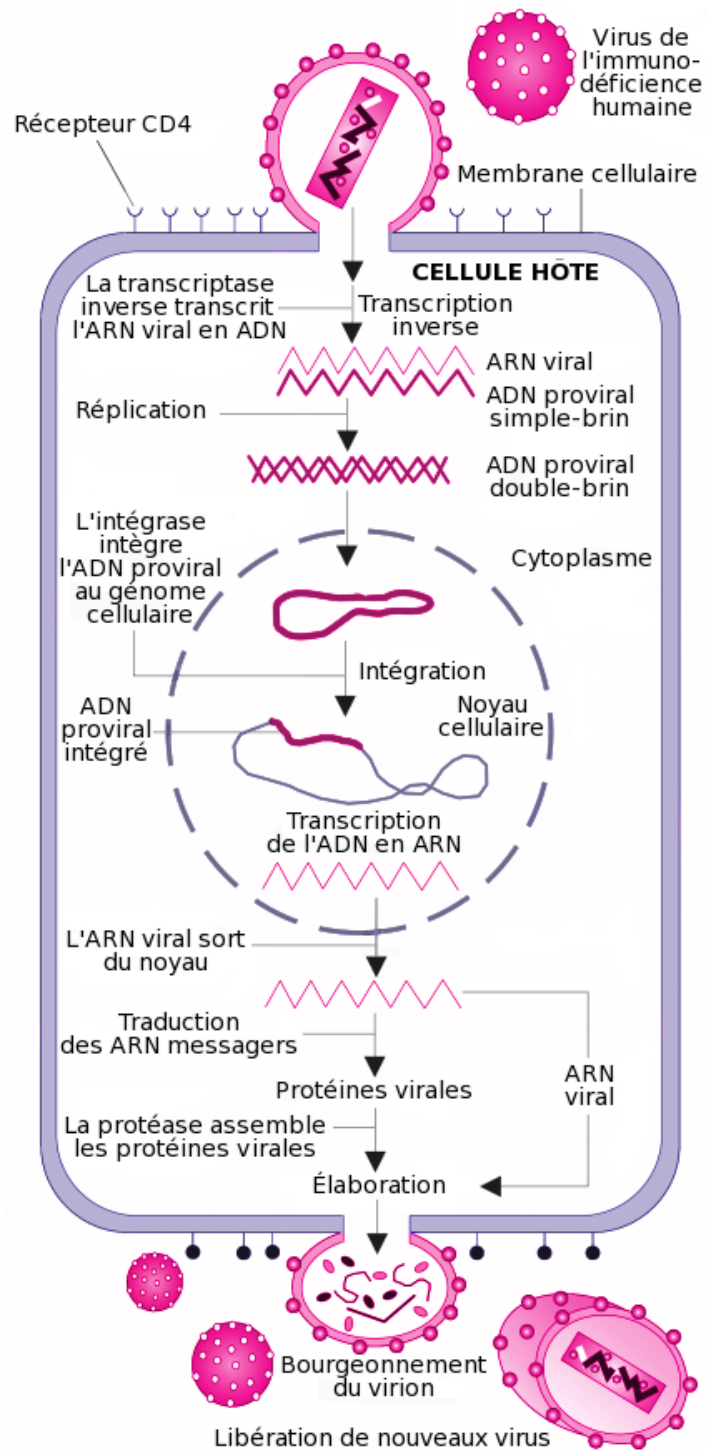


Figure 9 : Réplication du VIH

(Cours magistral Université Lille 2, Pr Anne Goffard, 2020)

1.1.3 Infections par les VIH

Aujourd'hui, dans le monde, on compte une nouvelle infection à l'un des VIH toutes les 17 secondes. Chaque semaine, 6000 adolescentes et jeunes femmes sont contaminées par l'un des virus.

En 2018, 54% des nouvelles infections dans le monde touchaient des populations clés (figure 6).

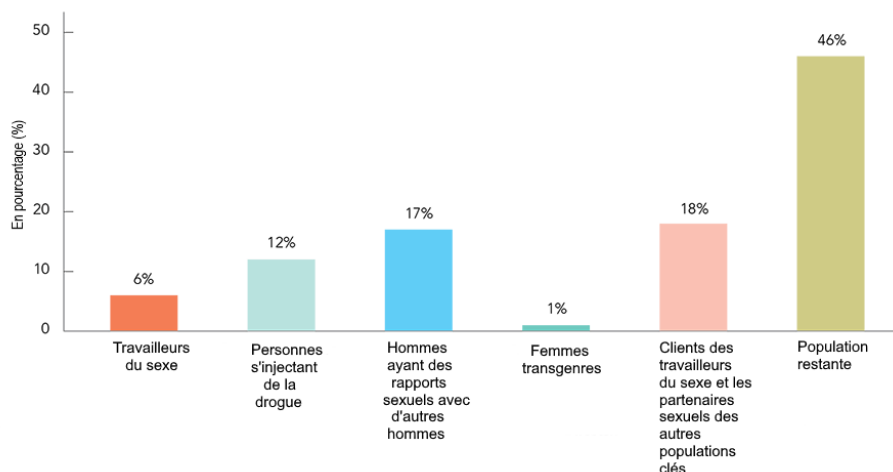


Figure 6 : Distribution des nouvelles infections VIH (entre 15 et 49 ans) dans le monde par groupe de population en 2018 (ONUSIDA, 2019)

Parmi ces populations-clés, les clients des travailleurs du sexe et les partenaires sexuels des autres populations clés constituaient le plus grand groupe. Ils représentaient 18% des nouvelles contaminations en 2018. 17% des nouvelles contaminations correspondaient à des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et 12% à des personnes s'injectant des drogues. Les travailleurs du sexe et les femmes transgenres représentaient respectivement 6% et 1% des nouvelles contaminations en 2018 (13).

Les individus faisant partie de ces communautés sont plus susceptibles d'attraper le VIH que le reste de la population car la stigmatisation et la discrimination dont ils sont victimes les empêchent d'accéder aux services de prévention. Sans prévention, ils sont alors plus vulnérables aux différents modes de contamination.

1.1.3.1 Modes de contamination

Il existe 3 voies de transmission pour les VIH (14).

→ Transmission sexuelle.

C'est la première voie de transmission mise en évidence. Dès 1984, les scientifiques isolent le virus dans les sécrétions génitales. Aujourd'hui, c'est la voie de contamination responsable de la majorité des nouveaux cas recensés, les rapports hétérosexuels étant les plus incriminés. Les risques de contamination sont cependant différents en fonction des pratiques. Il est difficile de quantifier ce risque lors d'un rapport sexuel, en revanche, il est acquis que les rapports anaux sont plus à risque que les rapports vaginaux. On a également une transmission asymétrique lors des rapports, les rapports réceptifs étant plus à risque que les rapports insertifs. Les rapports oro-génitaux présentent quant à eux de très faibles risques de transmission.

De plus, le risque de contamination est dépendant de nombreux autres facteurs tels que :

- La charge virale de l'individu infectant. Plus la charge virale est élevée, plus le risque de contamination est élevé.
- Des lésions génitales pré-existantes qui facilitent l'entrée du virus dans les muqueuses, et donc augmentent le risque de contamination. La muqueuse anale est plus sensible aux abrasions que la muqueuse vaginale, ce qui explique que les pratiques anales soient plus à risque.
- La concomitance avec d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) telles que les infections à herpès simplex de type 2, la syphilis, la gonorrhée, les chlamydias, les trichomonas ou le papillomavirus.

Chez l'individu non infecté par le VIH, ces IST augmentent le risque de contamination par le VIH en dégradant les muqueuses qui représentent une barrière empêchant l'entrée du virus dans l'organisme.

Chez l'individu infecté par le VIH, ces IST augmentent l'infectiosité du VIH en augmentant l'élimination du virus dans les sécrétions génitales. De plus, elles sont parfois la cause d'ulcérations pouvant saigner lors des rapports sexuels, ce qui accroît le risque de contamination du partenaire.

- Les menstruations et autres saignements. Le sang contaminé étant vecteur du virus, le risque d'infection est plus important lorsque les muqueuses sont en contact direct avec celui-ci.

➔ Transmission sanguine.

C'est la deuxième voie de transmission mise en évidence. On distingue trois groupes d'individus potentiellement exposés par cette voie.

Le premier groupe qui fut très concerné à une époque et qui l'est dans une moindre mesure de nos jours sont les personnes transfusées. On a décompté plusieurs milliers de séroconversions VIH chez des personnes ayant bénéficié d'une transfusion dans les années 80, notamment due à la méconnaissance du virus à l'époque. En France, le scandale du sang contaminé (1982-1985) a conduit à la mise en place de mesures de sécurité transfusionnelle dans le but de réduire au maximum les risques de transmission lors des transfusions. Dès 1983, chaque don est précédé d'un entretien médical afin d'éviter les dons de personnes à haut risque de contamination (ce qui explique l'exclusion des hommes homosexuels comme donneurs potentiels jusqu'en 2016). A partir de 1985, un test sérologique est effectué sur chaque prélèvement et en 2001, on y ajouta un dépistage génomique, plus précis, qui permet de réduire le temps durant lequel le virus n'était pas détectable de 22 à 11 jours. Depuis, en France, on a comptabilisé un seul et unique cas de séroconversion suite à une transfusion en Février 2002 (le dernier cas datait de 1998), qui correspond au risque résiduel subsistant de 1 sur 3,5 millions. En effet, il existe toujours une fenêtre immunologiquement silencieuse, entre le moment de la contamination et l'apparition des marqueurs testés, durant laquelle il est impossible de détecter le virus (15). Aujourd'hui les lignes directives de l'OMS pour éviter les accidents transfusionnels sont simples : Chaque état doit avoir mis en place des services de transfusion organisés et coordonnés au niveau national avec un système qualité et de traçage optimal ; Les donneurs doivent être volontaires, bénévoles et ne doivent pas faire partie des populations à haut risque de contamination ; Un entretien médical doit être effectué avant chaque don ; Un dépistage systématique VIH , hépatite B, Hépatite C, syphilis doit être fait sur tous les dons ; Enfin, il est demandé de réduire au maximum les transfusions inutiles et d'en faire une utilisation optimale.

Le deuxième groupe correspond aux professionnels de santé. Ils sont exposés au VIH par voie sanguine le plus souvent suite à une exposition percutanée accidentelle

avec du matériel souillé. On remarquera en revanche l'absence de signalement de séroconversion VIH à la suite de piqûre d'aiguille éliminée de façon inadéquate (agents d'entretien dans les rues, enfants dans les parcs...), très vraisemblablement en raison de la faible viabilité du virus à l'extérieur de l'organisme.

Le dernier groupe est constitué des toxicomanes consommant des drogues par voie intraveineuse. Le risque de contamination est dû aux comportements qui accompagnent cette pratique, notamment le partage des aiguilles et des seringues entre consommateurs. On estime le risque de transmission du VIH lors de cet échange à 0,63% (16). Certaines des étapes de préparation de la drogue sont également des facteurs de risques potentiels de transmission du virus dès lors que les consommateurs utilisent le même matériel. Cette dernière pratique est même plus fréquente que le partage de seringue.

➔ Transmission mère-enfant.

Par cette voie de transmission, la contamination peut avoir lieu à 3 moments différents:

Lors de la grossesse, par microtransfusion du sang maternel lors des échanges placentaires mère-fœtus. Cette fois encore, la charge virale joue un rôle important dans le risque de contamination. En effet, ce dernier sera proportionnel à la charge virale maternelle. Les co-infections responsables de la hausse de la charge virale durant de la grossesse augmentent donc le risque de séroconversion du fœtus. L'usage de drogue et la consommation de cigarettes causant des dommages au placenta favorisent également le passage du virus de la mère à l'enfant lors de la grossesse.

Lors de l'accouchement, au contact du sang maternel contaminé et des sécrétions génitales. Afin de réduire les risques de contamination, on recommande la césarienne chez les femmes présentant une charge virale élevée. La rupture des membranes amniotiques sur une longue période avant l'accouchement est aussi un élément augmentant le risque de transmission.

Après l'accouchement, lors de l'allaitement. Le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant est fonction de la charge virale maternelle, de la durée de l'allaitement ainsi que du mode d'allaitement. Encore une fois, plus la charge virale de la mère est élevée, plus les risques de contaminer l'enfant durant l'allaitement sont grands. Ce risque est également proportionnel à la durée de l'allaitement, donc

plus l'enfant est allaité sur une longue période, plus le risque de transmission est élevé. Le mode d'allaitement a aussi son importance, l'allaitement mixte (alternance entre l'allaitement maternel et le lait en poudre) présente un risque de contamination plus important que l'allaitement exclusif. Pour terminer, les mammites, abcès et crevasses pouvant saigner durant l'allaitement sont des facteurs de risque supplémentaires de transmission. Dans tous les cas, lorsque la mère est séropositive, l'allaitement est strictement contre indiqué.

1.1.3.2 Evolution clinique

Après l'entrée du VIH dans l'organisme, la durée d'incubation est d'environ 3 semaines. Après ce délai, l'infection suit une évolution en 3 phases (17):

- Primo-infection

Elle peut être symptomatique avec l'apparition de signes non spécifiques tels que de la fièvre, des céphalées, des diarrhées. Elle dure de 3 à 8 semaines. Lors de cette phase, on a une réplication virale importante avec une légère diminution de la concentration des lymphocytes T CD4 (LT CD4). L'organisme réussit ensuite à contrôler l'infection avec la mise en place d'une réponse immune et notamment la production d'anticorps anti VIH.

- Phase chronique

Cette phase est généralement asymptomatique. Elle est de durée variable, et peut être particulièrement longue (jusqu'à 12 ans). Durant celle-ci, la réplication virale est contrôlée par le système immunitaire, la quantité d'ARN viral n'augmente pas. On observe cependant une diminution progressive du nombre de LT CD4 sains.

- Stade SIDA

On parle de stade SIDA lorsque le système immunitaire n'est plus capable de contenir la réplication virale. On a alors une multiplication virale très importante. Cette phase est caractérisée par l'effondrement du nombre de lymphocyte CD4, engendrant une immunosuppression cellulaire profonde responsable d'infections opportunistes (candidose, tuberculose, herpès, pneumocystose..), de cancers (Sarcome de Kaposi, Lymphomes non hodgkiniens, cancers épithéliaux) et d'atteintes du système nerveux (encéphalopathie à VIH, neuropathies périphériques).

La figure 7 représente les concentrations d'ARN viral et de LT CD4 aux différentes phases de l'infection.

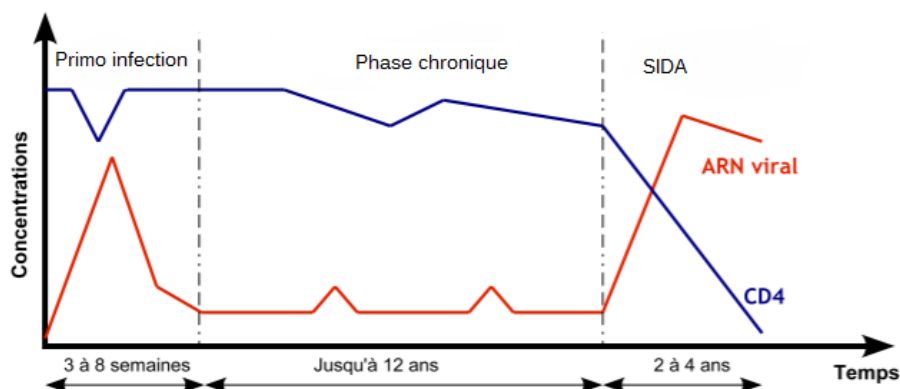


Figure 7 : Les 3 phases de l'évolution de l'infection VIH (Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic, Thèse de Djomangan Adama Ouattara, 2006)

1.1.4 Méthodes de diagnostic

Il existe de nombreux tests de dépistage mais un seul protocole permet de poser le diagnostic avec certitude. Ces tests doivent être fait en connaissance de cause et doivent émaner d'un choix libre, éclairé et autonome (18).

1.1.4.1 Dépistage rapide : TROD, autotest

Les tests de dépistage rapide sont des tests d'orientation diagnostic mais ne remplacent pas les tests biologiques. Ils permettent de donner rapidement (moins de trente minutes) le statut sérologique d'un individu avec une fiabilité de 99% s'ils sont utilisés correctement (18). En cas de résultat positif ou de doute sur la véracité du test, celui-ci doit toujours être suivi d'un test biologique possédant une spécificité et une sensibilité supérieures.

Les tests rapides ou test rapide à orientation diagnostic (TROD) sont des tests à usage unique, de réalisation simple, dont la lecture se fait de façon visuelle et ne nécessite pas d'appareillage spécifique. Ils sont réalisés à partir d'un prélèvement de sang total, de fluide gingival, de sérum ou de plasma. Les TROD peuvent être effectués dans un cadre professionnel, en milieu associatif (réalisés gratuitement dans les associations de lutte contre le SIDA), au sein des centres de dépistage (gratuitement également) ou chez soi. Parmi les différents types de TROD, on distingue les autotests de dépistage d'infection par le VIH (ADVIH).

Les ADVIH sont des TROD de 3^{ème} génération utilisés en milieu domestique et accessibles à tous (en vente en pharmacie, non remboursé). Ils sont à réaliser sur un échantillon de sang total. Le prélèvement et l'interprétation sont réalisés directement par le patient, il est donc indispensable de l'inciter à lire attentivement la notice du dispositif. Lors de leur délivrance, il est également important de rappeler au patient que les tests de dépistage rapide du VIH ne permettent de renseigner que sur le statut sérologique de l'individu. Ils ne fournissent pas d'information concernant les autres pathologies sexuellement transmissibles.

Les TROD utilisent la technique de l'immuno-chromatographie ou d'immuno-filtration. Ils permettent de détecter des anticorps anti VIH par fixation de ces derniers à des antigènes préalablement fixés sur le support du test. La formation de complexes antigène-anticorps entraîne une réaction colorée permettant l'apparition d'une bande là où les antigènes étaient fixés.

Les TROD détectent donc une infection par VIH-1 ou VIH-2 mais ne permettent pas de différencier les infections l'une de l'autre. Ces tests comportent toujours une réaction contrôle dont la positivité est nécessaire pour confirmer la validité du test.

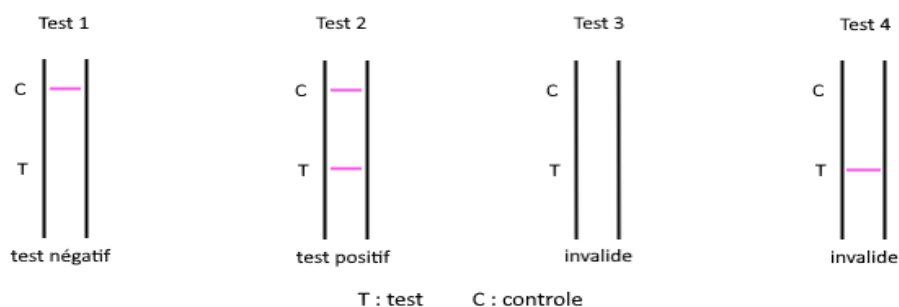


Figure 10 : Les différents résultats des TROD (Notice autotest VIH Exacto®, BIOSYNEX)

La figure 10 représente les différents résultats pouvant être obtenus avec un TROD. On peut observer que la réaction contrôle n'apparaît pas sur les tests 3 et 4, ce qui signifie que les résultats obtenus par ces tests ne sont pas exploitables.

Pour les tests 1 et 2, la réaction contrôle est colorée, on peut donc se fier au résultat annoncé. Pour le test 2, une réaction colorée s'est produite dans la zone test. On en déduit qu'il y a eu une réaction entre les antigènes du support et des anticorps anti VIH présents dans les fluides du patient ayant réalisé le test. Le patient du test 2 est donc séropositif au VIH.

Pour le test 1, on n'observe pas de réaction dans la zone test, on en déduit qu'il n'y a pas d'anticorps anti VIH dans les fluides du patient, celui-ci est donc séronégatif au VIH.

Les tests rapides détectent les anticorps anti VIH produits au moment de la primo infection. Ces anticorps peuvent apparaître jusqu'à 3 mois après la contamination, les TROD reflètent donc le statut sérologique de l'individu à 3 mois avant le test. On ne peut alors se fier aux résultats de ces tests uniquement si l'individu testé n'a pas eu de comportement à risque ou d'exposition accidentelle au VIH durant les 3 mois précédents le test.

Les tests rapides sont donc à interpréter avec prudence.

1.1.4.2 Diagnostic biologique : dépistage, confirmation, bilan préthérapeutique

L'arrêté du 28 Mai 2010 (19), repris dans le rapport du professeur Morlat en 2018, définit les conditions de réalisation du diagnostic biologique du VIH.

En tout premier lieu, on procède au dépistage en réalisant sur un premier échantillon un test ELISA de 4^{ème} génération permettant de détecter les anticorps anti VIH (1 et 2). Afin d'obtenir la technique la plus sensible possible et donc un nombre de faux négatif quasi nul, celui ci est combiné à une détection des Ag p24 qui sont des marqueurs précoces de l'infection au VIH-1 et permettent donc diminuer la fenêtre sérologique avant l'apparition des anticorps.

Si le test s'avère positif, on effectue alors un test de confirmation sur le même prélèvement. Ce test de confirmation utilise la méthode Western Blot, plus spécifique que le test ELISA, elle permet de limiter au maximum les faux positifs. Ce test permet également de différencier le VIH1 du VIH2 et de déterminer précisément la date de contamination.

Les résultats du test ELISA et du Western Blot doivent absolument être concordants pour établir avec certitude la séropositivité au VIH. Si ce n'est pas le cas, il s'agit peut être d'une primo infection à un stade de pré-séroconversion. On réalise alors une recherche de génome viral par RT PCR et le dépistage sera de nouveau effectué deux semaines plus tard.

Si les tests ELISA et Western Blot sont tous les deux positifs, un dernier test d'affirmation est réalisé. En effet, le diagnostic ne peut être posé que si les résultats

sont concordants sur deux échantillons distincts afin d'éviter toute erreur d'identité. Ce test final est généralement un test ELISA effectué sur un second prélèvement. Une fois tous les tests réalisés, on pourra confirmer ou non l'infection au VIH.

Dans tous les cas, la séroconversion pouvant avoir lieu jusqu'à six semaines après la conduite à risque, le test sérologique reflète donc le statut sérologique de l'individu à six semaines avant le test. Si un comportement à risque a été pris durant les six semaines précédant le test, il sera nécessaire de refaire un dépistage.

L'entièreté des tests est prise en charge par la sécurité sociale en laboratoire. Une prescription n'est plus nécessaire depuis le 1^{er} Janvier 2022 (20). Ces tests peuvent également être réalisés dans les centres de dépistage de façon anonyme et gratuite.

Une fois le diagnostic posé, un bilan pré-thérapeutique est réalisé pour établir la stratégie thérapeutique à adopter (21).

Les traitements sont bien évidemment choisis en fonction du stade de la maladie et du type de VIH mais ils sont aussi adaptés au patient, afin d'assurer la meilleure observance possible (facilité de prise, effets indésirables, co-morbidités, interactions thérapeutiques si d'autres traitements concomitants...).

Dans ce bilan pré-thérapeutique, on trouve :

- Pour déterminer les traitements antirétroviraux les plus efficaces : une numération des lymphocytes T (CD4 et CD8), la quantification de la charge virale (qui correspond au dosage de l'ARN VIH plasmatique), une recherche de résistances possibles aux différents traitements antirétroviraux, la détermination du sous type de VIH1 et la recherche de l'allèle HLA-B5701 (allèle mis en cause dans l'hypersensibilité à l'abacavir).
- Pour avoir le traitement le plus adapté au patient : une numération sanguine, un bilan hépatique complet, une glycémie ainsi qu'un bilan lipidique à jeun, une créatinémie, une phosphorémie, une recherche de protéinurie et la recherche d'infections concomitantes (hépatites, syphilis, toxoplasmose, tuberculose).

On retrouve également plus spécifiquement :

- Chez la femme: une cytologie cervico-vaginale.

- Chez les hommes ayant des rapports avec des hommes, sujets à partenaires multiples et chez les femmes avec des antécédents de condylomatose : une consultation proctologique pour dépister d'éventuelles lésions précancéreuses et une recherche d'infections sexuellement transmissibles.
- Pour les individus originaires de régions endémiques de la tuberculose : une radiographie thoracique.
- Si le patient présente un nombre de CD4 inférieur à 100/mm³, on réalise en plus un dosage de l'antigène cryptocoque et une sérologie pour le Cytomégalovirus (CMV).

Une fois les résultats de ces examens obtenus, le médecin décide des molécules à utiliser avec l'accord du malade; Le but étant d'investir au maximum le patient dans son parcours de soin. En effet, lors de ce bilan pré-thérapeutique, en plus des analyses biologiques, il est également réalisé un entretien avec le patient afin de lui expliquer la pathologie, le suivi, les bénéfices ainsi que les effets indésirables possibles du traitement. Lors de cet entretien, on sensibilise le patient à l'éducation thérapeutique et à l'importance de l'observance.

1.1.5 Optimisation du dépistage

En France, dans la population générale, l'objectif gouvernemental actuel est de faire bénéficier chaque individu d'un dépistage VIH au moins une fois entre ses 15 et 70 ans (22).

Dans les groupes dits « à risque » (les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les usagers de drogues injectables et les personnes nées dans les pays où l'un des virus est particulièrement présent) cet objectif est plus ambitieux avec au moins un dépistage souhaité par an. Un dépistage tous les 3 mois est même recommandé si la prise de risque est importante.

Dans tous les cas, et quelque soit la population, le dépistage est encouragé à diverses occasions: lors de changements de style de vie (grossesse, changement de contraception, changement de partenaire sexuel...), d'hospitalisation, d'incarcération (proposé systématiquement lors de l'entrée dans un lieu de privation de liberté), d'un viol ou lors des dépistages de cancer colorectal par exemple.

Un dépistage doit en revanche être systématiquement demandé lorsque la personne présente un des signes mentionnés dans la liste ci dessous :

- Signes compatibles avec une primo-infection :

Signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre, arthralgie, pharyngite, myalgie, asthénie) plus ou moins associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutanéomuqueuses (éruption cutanée maculo-papuleuse, ulcérations buccales et/ou génitales) et/ou neurologiques (céphalées, mononévrite etc.) et/ou troubles digestifs (diarrhées, amaigrissement etc.).

Ou anomalies biologiques : hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce) plus ou moins associées à une cytolysé hépatique.

- Découverte de pathologies opportunistes telles que décrites au stade C de la classification CDC ou dans le cadre d'autres maladies indicatrices (Source : Etude européenne HIDES, pathologies associées à une prévalence d'infection à VIH non diagnostiquée > 0,1%).

Pour rappel, les huit pathologies indicatrices de HIDES sont :

- Infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- Lymphomes malins quel que soit le type * ;
- Dysplasie / cancer anal ou cervical * ;
- Zona ;
- Infection par le virus de l'hépatite B ou C, aiguë ou chronique, quelle que soit la date du diagnostic ;
- Syndrome mono-nucléosique ;
- Leucocytopénie ou thrombopénie de plus de 4 semaines non expliquée ;
- Dermite séborrhéique / exanthème.

* Pathologies pouvant correspondre selon leur type ou extension à des infections opportunistes classant SIDA - stade C classification CDC

Figure 11 : Signes, symptômes et pathologies évocatrices et pour lesquelles un test de dépistage doit être systématiquement demandé (HAS)

Il est entendu que les différentes méthodes de dépistage (TROD, autotests, dépistages biologiques) au sein des différentes structures dans lesquelles elles sont proposées sont complémentaires. Le but étant d'avoir un dépistage rapide afin de pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge précoce.

1.2 Molécules utilisées dans le traitement des VIH

Il existe 6 classes d'antirétroviraux utilisées dans le traitement du VIH. Celles-ci agissent à différents stades de la réplication du virus afin de stopper sa prolifération. Le principe du traitement repose sur l'utilisation de plusieurs molécules (généralement trois) issues de différentes classes afin d'obtenir le meilleur résultat et le plus rapidement possible.

On considère que le traitement est efficace si à M1 la charge virale est moindre d'au moins 2 log copies/mL et si à M3 la charge virale est inférieure à 400 copies/mL. L'objectif étant d'obtenir à M6, et de conserver à long terme, une charge virale inférieure à 50 copies/mL et un rétablissement du système immunitaire du patient.

Généralement, au plus la charge virale est élevée au moment du diagnostic, au plus il peut être long d'obtenir une charge virale indétectable.

1.2.1 Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

Cette classe d'antirétroviraux est active sur le VIH-1 et sur le VIH-2. Avec une mise sur le marché dès 1987 (avec le la Zidovudine), ce sont les premières molécules utilisées dans le traitement du VIH. Elle reste également la classe médicamenteuse utilisée en première intention.

1.2.1.1 Molécules

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Analogues de la thymidine :

- Zidovudine RETROVIR® gélule, comprimé, solution buvable, intraveineuse (ViiV Healthcare ; AMM en 1987)
- Stavudine ZERIT® gélule, solution buvable (BRISTOL MYERS SQUIBB ; AMM en 1996). Arrêt de commercialisation en Mars 2018.

Analogues de l'adénosine :

- Didanosine VIDEX® gélule, comprimé, solution buvable (BMS ; AMM en 1992). Arrêt de commercialisation en Mars 2018.

Analogues de la cytosine :

- Emtricitabine EMTRIVA® gélule, solution buvable (Gilead ; AMM en 2003)
- Lamivudine EPIVIR® comprimé, solution buvable (GSK ; AMM en 1996)

Analogues de la guanosine :

- Abacavir ZIAGEN® comprimé, solution buvable (BMS ; AMM en 1996)

- L'inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INtTI) :

Analogues de l'adénine :

- Ténofovir DF VIREAD® comprimé, granulés (Gilead ; AMM en 2002).

Il existe deux formes commercialisées de ténofovir, le ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF) qui fut commercialisé en premier et qui existe en spécialité seul, et le ténofovir alafénamide fumarate (ténofovir AF), prodrogue du premier, qui n'existe qu'en association avec d'autres antirétroviraux. A dose équivalente, ce dernier a une efficacité supérieure (concentration intracellulaire plus élevée) et une toxicité rénale moindre que le ténofovir DF.

1.2.1.2 Mécanismes d'action

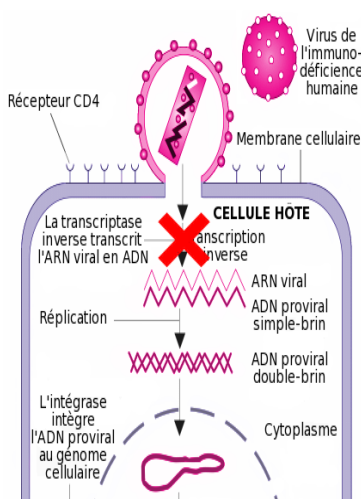


Figure 12 : Action des INtTI

Les INtTI sont des analogues structuraux de nucléosides. Ils se différencient des nucléosides endogènes par le manque d'un groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose, ce qui leur confère un rôle de fin de chaîne. Ainsi lors de la transcription de l'ARN viral en ADN, ces nucléosides modifiés vont être incorporés par la transcriptase inverse à la place des nucléosides naturels et empêcher la formation d'ADN viral. Sans ADN viral, la réplication du virus est alors stoppée (23). Pour être actif, les INtTI ont besoin d'être préalablement tri-phosphorylés dans la cellule.

1.2.1.3 Effets indésirables

Le principal effet indésirable que l'on peut craindre avec les INtTI est que ces derniers remplacent les nucléosides endogènes lors de la réplication de l'ADN mitochondrial par la γ polymerase.

L'ADN mitochondriale code des protéines intervenant dans la chaîne respiratoire, la production d'ATP est donc stoppée conduisant à un déficit énergétique.

La cellule essaie alors de parer à ce manque d'ATP par stimulation de la glycolyse anaérobie cytoplasmique, moins efficace pour la production d'ATP et productrice d'acide lactique.

L'ensemble des symptômes dû à l'utilisation à long terme des INTI/INtTI est appelé toxicité mitochondriale. Elle peut se manifester par des manifestations cliniques aiguës telles que : une acidose lactique, une lactatémie, une défaillance multi viscérale, une hématotoxicité centrale... mais aussi chroniques telles qu'une altération de l'état général, des cardiopathies, des myopathies, des neuropathies périphériques, une pancréatite...

On peut noter que les lipodystrophies sont également un effet indésirable fréquent avec ce type de molécule et que l'Abacavir présente un risque allergique sévère d'où la recherche du typage HLA B5701 à l'initiation du traitement.

Le patient doit donc bénéficier d'une surveillance clinique et biologique régulière : Numération de la formule sanguine (NFS), bilan hépatique et pancréatique, fonction rénale.

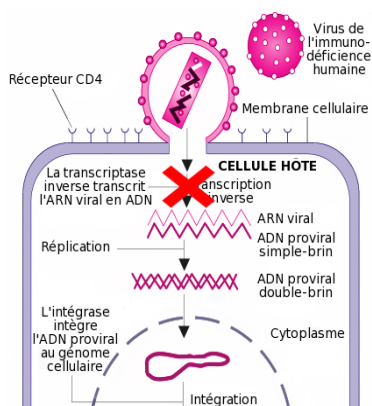
1.2.2 Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Cette classe d'antirétroviraux comprend actuellement 4 molécules, uniquement actives sur le VIH1. Elles sont également inutilisables sur les VIH-1 du groupe O. Elles ne sont jamais utilisées en monothérapies car elles possèdent une faible barrière génétique, et utilisées seules, on observe rapidement des résistances (24).

1.2.2.1 Molécules

- Névirapine VIRAMUNE® comprimé, comprimé à libération prolongée, solution buvable (Boehringer ; AMM en 1998)
- Efavirenz SUSTIVA® gélule, comprimé (BMS ; AMM en 1999)
- Etravirine INTELENCE® comprimé (Janssen Cilag ; AMM en 2008)
- Rilpevirine EDURANT® comprimé (Janssen ; AMM en 2012)

1.2.2.2 Mécanismes d'action



Les INNTI sont des inhibiteurs allostériques de la transcriptase inverse. Ils changent la conformation du site catalytique de l'enzyme de façon réversible et non compétitive. Ainsi, cette dernière devient inactive et la transcription de l'ARN viral en ADN est impossible. La prolifération du virus est alors stoppée.

Figure 13 : Action des INNTI

1.2.2.3 Effets indésirables

Les réactions cutanées sont l'un des effets indésirables que l'on redoute le plus avec les INNTI. On peut également observer une hépatotoxicité importante avec la Névirapine et des troubles psychiques et métaboliques avec l'Efavirenz.

Il est important de notifier que l'Efavirenz est contre indiqué chez la femme enceinte dû à sa tératogénicité.

Les INNTI sont métabolisés par le foie et plus particulièrement par les CYP450.

Leurs effets (thérapeutiques et indésirables) sont donc augmentés quand ils sont pris en concomitance avec des inhibiteurs du CYP450 3A4 : jus de pamplemousse, macrolides, antifongiques azolés... et diminués avec les inducteurs enzymatiques : rifampicine, millepertuis.

Ils ont eux-mêmes un effet inducteur enzymatique sur le CYP450, notamment avec une diminution des effets des contraceptifs hormonaux. Il faut donc particulièrement être vigilant sur les interactions médicamenteuses avec cette classe thérapeutique.

1.2.3 Inhibiteurs de protéase (IP)

Les inhibiteurs de protéase sont actifs sur les VIH-1 et 2. C'est une classe utilisée depuis 1996. On distingue les inhibiteurs de protéase peptidiques des inhibiteurs de protéase non peptidiques, qui n'ont pas le même profil de résistance. Dans tous les cas, pour éviter les résistances, les inhibiteurs de protéase ne sont jamais utilisés seuls mais sont toujours associés à d'autres classes d'antirétroviraux.

1.2.3.1 Molécules

- Inhibiteurs de protéase peptidiques
- Ritonavir NORVIR® comprimé, solution alcoolique (Abbott ; AMM en 1996)
- Lopinavir + Ritonavir KALETRA® comprimé, solution buvable (Abbott ; AMM en 2001). Le Kaletra® est une spécialité majeure car l'association des deux molécules permet une meilleure résistance aux mutations.
- Fosamprénavir TELZIR® comprimé, suspension buvable (ViiV Healthcare ; AMM en 2004)
- Saquinavir INVIRASE® gélule, comprimé (Roche ; AMM en 1996)
- Indinavir CRIVAN® gélule (MSD ; AMM en 1996). Arrêt de commercialisation en Juin en 2018.
- Nelfinavir VIRACEPT® comprimé, suspension buvable (Roche ; AMM en 1998). Arrêt de commercialisation en Janvier 2013.
- Darunavir PREZISTA® comprimé, solution buvable (Janssen Cilag ; AMM en 2007)
- Atazanavir REYATAZ® gélule (BMS ; AMM en 2004)
- Inhibiteur de protéase non peptidique
- Tipranavir APTIVUS® capsule, solution buvable (Boehringer ; AMM en 2005). L'Aptivus® supporte plus de mutations que les IP peptidiques mais possède une toxicité hépatique élevée.

1.2.3.2 Mécanismes d'action

Cette classe d'antirétroviraux intervient en fin de cycle. La molécule thérapeutique vient se fixer de façon compétitive à la protéase virale, ce qui la rend inactive. La protéase virale est alors incapable de cliver les polypeptides, et donc de les transformer en protéines fonctionnelles. Sans protéine fonctionnelle, le nouveau virion ne peut se former, la réplication virale est stoppée.

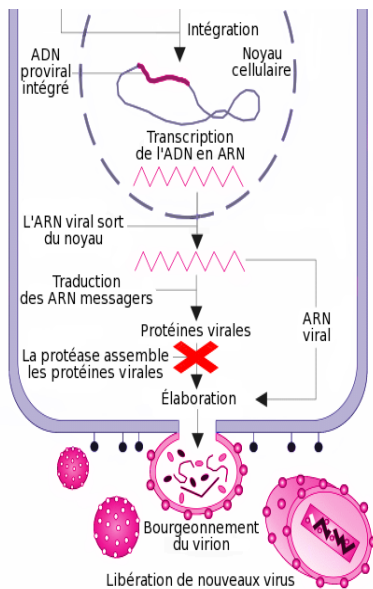


Figure 14 : Action des IP

1.2.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables notoires que l'on peut retrouver chez un patient prenant des IP sont des lipodystrophies, des neuropathies périphériques ou des anomalies du métabolisme glycolipidique. On peut également observer des pancréatites et des troubles digestifs.

Il est également important de noter que l'action inhibitrice des IP sur le CYP 450 3A4 est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

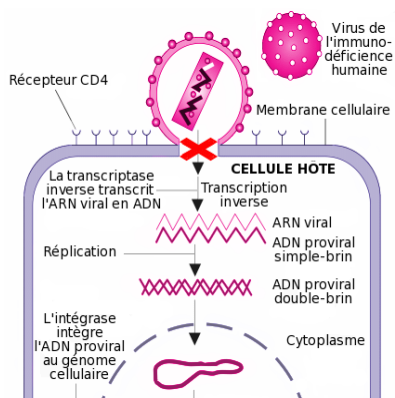
1.2.4 Inhibiteur de fusion

Cette classe thérapeutique relativement nouvelle (2003) ne comprend qu'une molécule, efficace sur le VIH-1 et 2. Il est le seul antirétroviral utilisé en injectable (sous cutané) à pouvoir être utilisé en ambulatoire. Après une formation prodiguée par un professionnel de santé, le patient est apte à faire les deux injections journalières. Il est généralement utilisé en dernière ligne chez des patients multirésistants.

1.2.4.1 Molécules

- Enfuvirtide FUZEON SC® (Roche ; AMM en 2003)

1.2.4.2 Mécanisme d'action



L'Enfuvirtide en se liant à la protéine virale gp41 en début de cycle, empêche la fusion de l'enveloppe du virus et de la membrane cellulaire. L'ARN viral ne peut donc pas rentrer dans la cellule cible.

La réplication virale est stoppée.

Figure 15 : Action de l'inhibiteur de fusion

1.2.4.3 Effets indésirables

L'apparition de réactions au point d'injection est quasi systématique avec ce produit mais cela ne nécessite généralement pas l'arrêt du traitement. On peut également parfois observer des céphalées, des insomnies, des troubles digestifs, une perte de poids... et plus rarement des pneumopathies ou des neuropathies périphériques.

1.2.5 Inhibiteurs d'entrée

C'est l'une des deux dernières classes d'antirétroviraux découvertes, elle ne comprend qu'une molécule. C'est un traitement utilisé en deuxième intention chez les patients atteints du VIH 1. Avant de pouvoir utiliser cette molécule, il est important de s'assurer de l'affinité de la souche VIH du patient pour le co-récepteur CCR5.

1.2.5.1 Molécules

- Maraviroc CELSENTRI® comprimé pelliculé (Pfizer ; AMM en 2007)

1.2.5.2 Mécanisme d'action

Le Maraviroc est un antagoniste sélectif du CCR5. Il va inhiber la liaison du récepteur CCR5 des cellules cibles à la protéine virale gp120 en début de cycle. Le virus est alors incapable de se lier à la cellule, le cycle de réplication virale est stoppé.

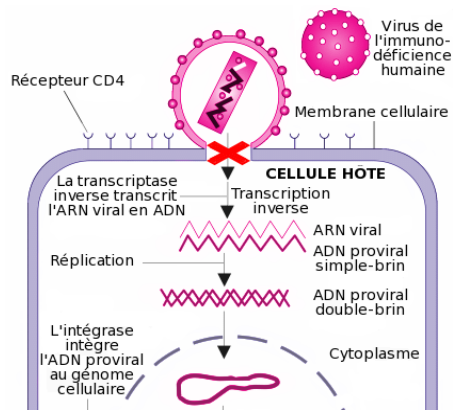


Figure 16 : Action de l'inhibiteur d'entrée

1.2.5.3 Effets indésirables

Le Maraviroc est une molécule bien supportée, sans effet indésirable majeur. Les éventuels effets indésirables que l'on peut rencontrer sont des troubles digestifs, de l'asthénie, des rashes cutanés, une anémie...

Le point important à souligner est que le Maraviroc est métabolisé par le CYP 450 3A4. Il faut donc faire attention aux interactions médicamenteuses et plus particulièrement aux inducteurs enzymatiques du CYP 450 3A4 (millepertuis, rifampicine....) qui diminuent l'efficacité de l'inhibiteur d'entrée.

1.2.6 Inhibiteurs d'intégrase

Les inhibiteurs d'intégrase sont les dernières molécules arrivées sur le marché. Elles sont utilisées en première ou en deuxième intention chez les patients contaminés par le VIH-1.

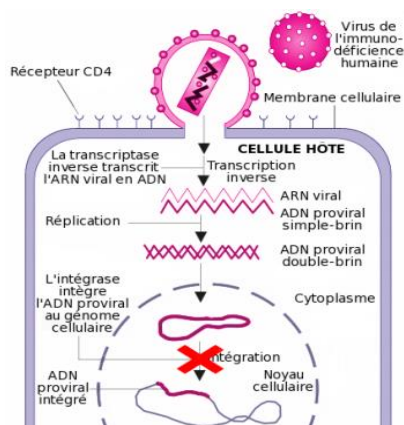
Quatre molécules sont actuellement sur le marché, dont deux qui n'existent qu'en association.

1.2.6.1 Molécules

- Raltégravir ISENTRESS® comprimé à croquer/sécable/pelliculé (MSD ; AMM en 2007)
- Dolutégravir TIVICAY® comprimé (ViiV Healthcare ; AMM en 2014)

- Elvitégravir qui n'existe qu'en association avec Emtricitabine, Ténofovir AF et Cobicista sous le nom commercial GENVOYA® comprimé pelliculé (Gilead ; AMM en 2016) et en association avec Emtricitabine, Ténofovir DF et Cobicista sous le nom commercial STRIBILD® comprimé (Gilead ; AMM en 2013).
- Bictégravir qui n'existe qu'en association avec Emtricitabine et Ténofovir BIKTARVY® comprimé pelliculé (Gilead ; AMM en 2018).

1.2.6.2 Mécanisme d'action



Les inhibiteurs d'intégrase inhibent l'activité catalytique de l'intégrase virale. L'ADN viral est donc dans l'impossibilité d'intégrer l'ADN cellulaire.

La réplication virale est stoppée.

Figure 17 : Action des inhibiteurs d'intégrase

1.2.6.3 Effets indésirables

Cette classe d'antirétroviraux possède une bonne tolérance et ne présente que des effets indésirables mineurs : troubles digestifs, céphalées, vertiges, asthénie...

L'Elvitégravir est métabolisé par le CYP450, il faut donc être vigilant sur les interactions médicamenteuses avec cette molécule. Il est important de ne pas associer cette classe pharmacologique aux anti-acides topiques car ils limitent l'absorption et donc l'efficacité des molécules antirétrovirales.

1.2.7 Associations les plus fréquentes

Afin d'avoir une efficacité optimale et de minimiser les résistances du VIH qui est un virus très mutagène, une classe antirétrovirale n'est jamais utilisée seule. Dans la thérapie anti-VIH, on associe toujours plusieurs molécules issues de différentes classes. Attention cependant à ne pas associer deux molécules ayant une toxicité commune.

Certaines associations existent en spécialité, pour faciliter les prises et ainsi obtenir une meilleure observance.

1.2.7.1 2 INTI + 1 INNTI

L'association 2 INTI + 1 INNTI est l'une des combinaisons utilisées en première intention et l'une des mieux supportées. Il est important de ne pas associer deux analogues du même nucléotide pour éviter les effets antagonistes.

- Ténofovir DF + Emtricitabine + Efavirenz → ATRIPLA® comprimé (BMS/Gilead ; AMM en 2007)
- Ténofovir DF + Emtricitabine + Rilpivirine → EVIPLERA® comprimé (Gilead ; AMM en 2012)
- Ténofovir AF + Emtricitabine + Rilpivirine → ODEFSEY® comprimé (Gilead ; AMM en 2016)

1.2.7.2 2 INTI + 1 IP

La deuxième association pouvant être proposée au patient en première intention est 2 INTI + 1 IP, et pour plus d'efficacité, l'inhibiteur de protéase est généralement boosté par le Ritonavir.

Les spécialités combinant les différentes molécules pour faciliter les prises sont :

Pour les 2 INTI:

- Ténofovir DF + Emtricitabine → TRUVADA® comprimé (Gilead ; AMM en 2005)
- Abacavir + Lamivudine → KIVEXA® comprimé (ViiV Healthcare ; AMM en 2004)

Pour l'IP boosté :

- Lopinavir + Ritonavir → KALETRA® comprimé, solution buvable (Abbott ; AMM en 2001)

1.2.7.3 Autres associations existantes en spécialités.

Plusieurs INTI :

- Lamivudine + Zidovudine : COMBIVIR® comprimé (GSK ; AMM en 1998)
- Abacavir + Lamivudine + Zidovudine : TRIZIVIR® comprimé (ViiV Healthcare ; AMM en 2000)

Inhibiteur d'intégrase + INTI :

- Dolutégravir + Abacavir + Lamivudine : TRIUMEQ® comprimé (ViiV Healthcare ; AMM en 2014)

2 TasP, TPE, Prep : prévention de la contamination par le VIH

Cette deuxième partie vise à exposer les différentes possibilités d'utilisation des antirétroviraux présentés précédemment dans un objectif de prévention afin d'éviter de nouvelles contaminations.

2.1 Treatment as prevention (Tasp)

Le traitement comme prévention ou Treatment as prevention (Tasp) est une notion relativement nouvelle. Les prémices de cette notion apparaissent pour la première fois en 2008 (25).

2.1.1 Généralités

2.1.1.1 Définition

La Tasp repose sur le fait qu'un individu séropositif ne transmet pas le VIH si (26):

- Le patient est observant dans son traitement et dans son suivi médical
- La charge virale du patient est indétectable (inférieure à 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois
- Aucun des deux partenaires ne présente d'infection génitale.

Cette stratégie permet donc de prévenir la transmission du VIH d'un partenaire séropositif à partenaire séronégatif lors de rapports sexuels non protégés. Le traitement du patient fait alors office de prévention pour le/la/les partenaire(s).

On peut également préciser que dans un cadre plus large, la Tasp est l'un des principes de prévention utilisés pour limiter la transmission du VIH de la mère à l'enfant lors de l'accouchement.

2.1.1.2 Développement de la Tasp

En 2008 est publié le rapport Hirschel (aussi connu sous le nom d' « avis Suisse ») dans la revue *Bulletin des Médecins Suisses*, sous la direction du professeur éponyme, Bernard Hirschel, médecin responsable de l'unité VIH-SIDA des hôpitaux

universitaires de Genève (25). Ce rapport est considéré comme le premier article scientifique visant à populariser le traitement antirétroviral comme outil de prévention car il promeut la notion de I=I : indétectable = intransmissible.

Ce rapport démarre sur le constat que dans un couple hétérosexuel et sérodifférent (un individu séropositif, un individu séronégatif), le risque de transmission du VIH au partenaire séronégatif est d'autant plus important que la charge virale du partenaire séropositif est élevée.

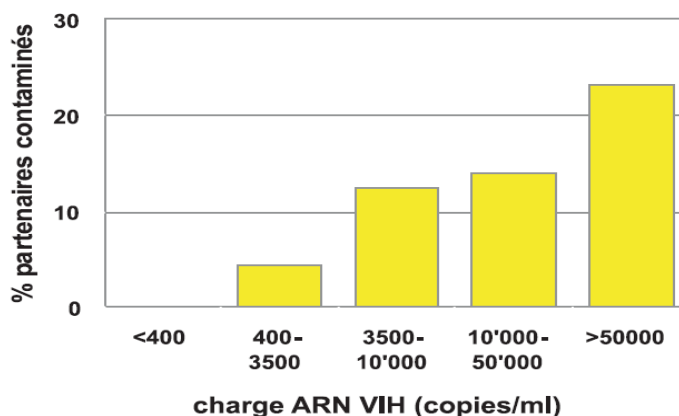


Figure 18: Charge virale et risque de transmission
(Quinn, *The New England Journal of Medicine*, 2000)

Les auteurs mentionnent ensuite une première étude durant laquelle le risque de transmission du VIH est évalué chez des couples hétérosexuels et sérodifférents. Sur 393 couples et durant quatorze années, aucune contamination ne fut recensée lorsque le partenaire séropositif suivait correctement son traitement antirétroviral. Le taux cumulatif des contaminations montait jusqu'à 8,6% lorsque le traitement n'était pas mis en place (27).

D'autres études évoquées dans le rapport démontrent que de nombreuses infections récentes au VIH sont dues à un partenaire diagnostiqué VIH positif depuis peu (leur charge virale était donc supérieure à 50 copies/mL) ; que les infections sexuellement transmissibles et plus particulièrement la syphilis, augmentent le risque de transmission du VIH en l'absence de traitement antirétroviral ; et qu'après une interruption du traitement antirétroviral, la charge virale croît de nouveau rapidement.

Les données biologiques abordées dans la deuxième partie du rapport témoignent quant à elles du fait que les traitements diminuent considérablement la quantité d'ARN viral dans les sécrétions génitales, jusqu'à la rendre indétectable.

De ces différentes données, le professeur Hirschel et son équipe tirent la conclusion qu'un traitement antirétroviral efficace permet de rendre indétectable la charge virale dans le sang et les sécrétions génitales, diminuant ainsi fortement le risque de transmission.

Les scientifiques affirment alors que pour les couples hétérosexuels et sérodifférents au VIH : « Une personne séropositive ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral avec une virémie entièrement supprimée ne transmet pas le VIH par voie sexuelle, c'est-à-dire qu'elle ne transmet pas le virus par le biais de contacts sexuels. Cette affirmation reste valable à condition que:

- la personne séropositive applique le traitement antirétroviral à la lettre et soit suivie par un médecin traitant;
- la charge virale se situe en dessous du seuil de détection depuis au moins six mois (autrement dit: la virémie doit être supprimée depuis au moins six mois);
- la personne séropositive ne soit atteinte d'aucune autre infection sexuellement transmissible. »

Dans l'une des dernières remarques du rapport, le professeur Hirschel précise que le risque résiduel ne peut être exclu mais que celui-ci reste néanmoins négligeable.

En 2011, sont présentés lors de la conférence de Rome les résultats de l'étude HPTN 052 (28) menée par Myron Cohen (professeur de médecine, microbiologie, immunologie et épidémiologie à l'université de Caroline du Nord). L'étude HPTN 052 est un essai clinique à deux bras, randomisé, contrôlé et multicentrique mené à grande échelle avec le recrutement de 1763 couples sur 3 continents différents et dont les partenaires étaient obligatoirement sérodifférents pour le VIH. Cette étude a permis de déterminer que la mise en place précoce d'un traitement antirétroviral permettait de réduire de 96% le risque de transmission du VIH au partenaire séronégatif dans un couple hétérosexuel (97% des couples inclus dans l'étude étaient hétérosexuels). Suite à cela, il est alors acquis que les antirétroviraux jouent un rôle majeur dans la prévention de la transmission du VIH.

Les deux dernières études majeures dans l'évolution de la Tasp sont les études PARTNER1 (2014) menée sur des couples sérodifférents homo et hétérosexuels et PARTNER2 (2016) menée uniquement sur des couples homosexuels (29). Dans chacune d'elles, le partenaire séropositif bénéficiait toujours d'un traitement antirétroviral permettant de contrôler la charge virale afin de la rendre indétectable.

Le but de ces études était d'évaluer le risque de transmission du VIH au partenaire séronégatif par le biais de rapports sexuels non protégés chez les couples homosexuels. On a finalement pu conclure, que le risque de transmission du VIH lors de rapports sexuels entre hommes homosexuels et lors de rapports hétérosexuels au sein de couples sérodifférents était identique, c'est-à-dire nul. Les études PARTNER ouvrirent ainsi la perspective de Tasp aux personnes homosexuelles.

2.1.2 Contexte de prévention

Le contexte de prévention de la Tasp est particulier dans le sens où cette dernière participe à deux types de prévention. En effet, la Tasp empêche la transmission du virus à de nouveaux individus, ce qui la range dans la catégorie de prévention primaire. Cependant, elle s'inscrit également dans la prévention tertiaire car en diminuant la charge virale, la Tasp permet également de limiter les différents risques de co-morbidité dus au virus.

2.1.2.1 Population ciblée

La Tasp s'adresse à tous les individus séropositifs : homme ou femme ; hétéro ou homosexuel. Il reste cependant toujours recommandé d'utiliser un préservatif lors de rapport sexuel avec un partenaire occasionnel car le traitement antirétroviral ne permet pas de protéger les différents partenaires des autres infections sexuellement transmissibles.

Il est important de souligner que pour les couples hétérosexuels sérodifférents, la Tasp permet de concevoir un enfant sans avoir recours à l'aide médicale à la procréation (AMP) (30). En effet, il était d'usage d'utiliser systématiquement l'AMP afin de procéder au « lavage » du sperme lorsque le partenaire masculin était séropositif, afin d'éviter la transmission du virus à la future mère. La procréation naturelle est désormais la première option si le partenaire séropositif remplit tous les critères de la Tasp, quelque soit le genre de celui-ci. Le principal risque ici, est que la procréation naturelle soit mise en place par le couple sans accompagnement médical, avec une mauvaise observance du traitement et donc sans contrôle de la charge virale. La Tasp s'avèrerait alors inefficace et le risque de transmission du VIH lors des rapports sexuels serait alors élevé.

Bien que la procréation naturelle soit largement privilégiée, l'AMP peut cependant toujours être utilisée au sein d'un couple sérodifférent lorsque celui-ci rencontre des problèmes de fertilité (aux mêmes conditions qu'un couple séronégatif).

La seule contre indication à la procréation naturelle pour un couple où l'un des partenaires est séropositif (en dehors des contre indications classiques de grossesse) est l'absence de contrôle de la charge virale malgré la mise en place du traitement antirétroviral. Dans ce cas particulier, d'autres solutions sont mises à disposition du couple (AMP, auto-insémination...)

Toujours dans ce contexte de procréation, la Tasp permet également de protéger le nouveau-né d'une éventuelle contamination lors de l'accouchement dès lors que la mère séropositive possède une charge virale indétectable (31). La grossesse d'une femme vivant avec le VIH reste cependant une grossesse à risque avec une possibilité d'accouchement prématuré plus importante que pour une grossesse classique (dû à la prise des antirétroviraux). De plus, il est indispensable de revoir le traitement anti-VIH mis en place en cas de projet de grossesse car certaines molécules antirétrovirales possèdent un effet tératogène (efavirenz) et sont donc formellement contre indiquées durant cette période. Si la charge virale reste indétectable et que la Tasp s'avère efficace tout au long de la grossesse, l'accouchement ne présente pas plus de risque pour l'enfant et la mère qu'un accouchement classique. La voie basse est donc privilégiée dans ces conditions (hors contre indications classiques). Une césarienne sous perfusion de zidovudine et une prophylaxie renforcée chez l'enfant seront en revanche réalisées si le contrôle virologique maternel n'est pas suffisant.

Les dernières raisons pour lesquelles la Tasp doit être incitée auprès de tous les individus séropositifs est que celle-ci, en plus d'être un outil de prévention, est vectrice de mieux être ; La peur de contaminer le/la partenaire pouvant être un facteur de stress et de tension dans un couple. Elle permet également de lutter contre la discrimination dont peuvent être victimes les personnes séropositives (vis-à-vis du désir d'enfant par exemple). Ces différents avantages, additionnés au fait que la Tasp entraîne une indétectabilité de la charge virale et donc une diminution des co-morbidités et de la mortalité liées au VIH, sont des arguments qui confirment que la Tasp améliore la qualité de vie des personnes séropositives. Voyant leur qualité de vie croître, ces dernières sont alors plus observantes dans leur traitement... et ainsi de suite.

2.1.2.2 Le patient acteur de la prévention

La Tasp s'inscrit dans un contexte de prévention particulier car elle place l'individu séropositif au centre de la prévention. Le patient est alors l'unique acteur dans ce processus car le bon fonctionnement de celui-ci dépend complètement de la bonne observance du patient au traitement antirétroviral.

Tous les patients souhaitant se passer de préservatif lors de rapports sexuels, et n'utiliser que la Tasp comme méthode de prévention de transmission, doivent bénéficier d'une bonne éducation thérapeutique et d'un suivi médical régulier afin de bien comprendre l'importance d'une observance maximale et d'une adhésion optimale au parcours de soin.

La prévention va même au-delà des objectifs personnels souhaités par l'individu séropositif (arrêt complet du préservatif dans une relation stable, désir d'enfant...) car elle permet également de protéger les personnes pouvant être infectées lors d'une exposition accidentelle aux différents fluides corporels (professionnels de santé, pompiers, militaires...)

2.1.2.3 Rôle du pharmacien

Dans le cas de la Tasp, le rôle du pharmacien officinal est particulièrement important et ce de plusieurs façons :

Premièrement la délivrance des traitements antirétroviraux se fait de façon mensuelle. Il est donc le professionnel de santé appelé à côtoyer le plus souvent le patient et de ce fait, le plus à même de répondre à ses interrogations, à le conseiller ou à l'encourager. Ces rendez vous mensuels amènent donc le soignant à avoir un rôle d'accompagnement majeur dans la bonne adhésion au parcours de soin (rappel des rendez vous avec les médecins lors de la péremption de la prescription...) et dans la bonne observance du traitement (grâce à la délivrance qui doit être régulière). Adhésion et observance qui se voient renforcées grâce au tiers payant effectué par le pharmacien, car les traitements antirétroviraux sont tous entièrement pris en charge par la sécurité sociale (ALD N°7). Le patient séropositif n'a donc rien à avancer pour son traitement qui peut parfois s'avérer onéreux et donc être un frein à l'observance.

Son rôle est également de détecter les interactions (médicamenteuses ou non) pouvant affaiblir l'efficacité des antirétroviraux et donc de la Tasp.

Mission parfois compliquée à assurer car il n'est pas rare que les patients séropositifs fréquentent deux pharmacies. Une première pharmacie « de quartier » et une deuxième, où ils se rendent spécifiquement pour récupérer leur traitement antirétroviral (généralement située plus loin de leur lieu d'habitation), de peur d'être stigmatisés car le VIH reste malheureusement un sujet tabou. Le pharmacien doit être particulièrement vigilant avec ces personnes et doit agir avec professionnalisme en s'assurant d'une discrétion maximale.

Une des autres missions du pharmacien officinal est de participer à l'optimisation et l'individualisation de la prise en charge. Pour cela, il peut être amené à échanger avec les différents médecins qui prennent en charge le patient.

Un des derniers rôles du pharmacien officinal est de s'assurer du réapprovisionnement régulier des médicaments pour tous ses patients. L'objectif étant de prévoir au maximum les ruptures pouvant malheureusement parfois entraîner des arrêts dans les traitements (qui ont des conséquences particulièrement néfastes lorsqu'il s'agit de traitements antirétroviraux).

2.1.3 Prise en charge du patient

2.1.3.1 Mise en place du traitement

Une fois le diagnostic de VIH posé, un bilan pré thérapeutique complet est donc réalisé dans les plus brefs délais (détaillé dans le chapitre 1.1.4.2 « Diagnostic biologique : dépistage, confirmation, bilan pré thérapeutique»). Un médecin expérimenté et le patient décident alors ensemble, et le plus rapidement possible, de la stratégie thérapeutique qui sera la plus adaptée. Il est recommandé d'instaurer sans attendre un traitement antirétroviral chez toutes personnes séropositives au VIH, quelque soit la charge virale ou la numération de CD4 (32). Actuellement, une initiation de traitement dans les 24 à 48h après la découverte est préconisée.

Chaque prise en charge de VIH doit être individualisée en fonction des données biologiques, cliniques et psychosociales du patient, afin de s'assurer l'obtention de l'objectif opérationnel du premier traitement antirétroviral (charge virale inférieure à

50 copies ARN VIH/mL en 6 mois). Le critère financier intervient en dernier, lorsque plusieurs traitements sont envisagés (32).

Le premier objectif de cette mise en place rapide est d'éviter la progression de l'infection vers le stade SIDA. Ainsi, avec une prise en charge précoce, on peut rapidement parvenir à obtenir un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ et à une charge virale inférieure à 50 copies/mL (permettant par la suite de diminuer le risque de transmission et donc la mise en place efficace de la Tasp).

Un contrôle biologique incluant un dosage de la charge virale et une numération des lymphocytes CD4 est ensuite effectué à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois du début du traitement. On détermine alors si le traitement est efficace ou non.

- En cas d'échec

On considère que la thérapie mise en place est un échec si :

- la charge virale n'a pas diminué d'au moins 2log copies/mL un mois après l'initiation des antirétroviraux = non réponse.
- La charge virale reste supérieure à 50 copies/mL au-delà de six mois = échec initial. (Ce dernier cas peut être discuté lorsque la charge virale initiale était particulièrement élevée et que celle-ci décroît de façon régulière).

Dans chacune de ces situations, un deuxième prélèvement est réalisé à moins d'un mois du précédent afin de confirmer l'échec thérapeutique. Si ce dernier est confirmé, on alors deux cas bien distincts :

- La réplication virale reste faible (charge virale inférieure à 200 copies/mL).

On interroge le patient sur un éventuel défaut d'observance ou sur une interaction médicamenteuse probable. Il est également possible de procéder à une adaptation de dosage en fonction des concentrations plasmatiques des antirétroviraux.

L'apparition de résistances est possible en raison de la multiplication résiduelle du virus. Le patient bénéficiera d'un suivi plus régulier afin de détecter de nouvelles résistances et de réévaluer l'efficacité du traitement au prochain bilan.

- La réplication virale est élevée (charge virale supérieure à 200 copies/mL).

On est alors en présence d'un cas d'échec virologique confirmé. La multiplication importante du virus entraîne une baisse de l'immunité du patient et toutes les morbidités qui en découlent.

Le risque d'apparition de résistances est élevé. Il est important d'identifier la raison de cette impasse thérapeutique et d'intervenir rapidement avant que l'état général du patient ne se dégrade. On procède généralement à un changement de traitement, en introduisant de nouvelles classes d'antirétroviraux ou/et de nouvelles molécules en fonction des différentes résistances. Idéalement, on cherche à combiner un IP (et plus particulièrement le darunavir) avec deux autres antirétroviraux (étravirine, raltégravir, dolutégravir, maraviroc, enfuvirtide ou un autre INTI). Après un changement de traitement, un contrôle systématique de la charge virale et de tolérance est réalisé 1 mois puis 3 mois après l'introduction d'une nouvelle molécule.

Il est important de noter qu'en raison de la puissance des traitements antirétroviraux actuels et de leurs combinaisons, il est de plus en plus rare d'être en situation d'échec virologique lors d'une initiation de traitement. Ces difficultés se rencontrent généralement quand plusieurs stratégies thérapeutiques ont déjà été essayées.

De manière générale, on constate une diminution du nombre des résistances ces quinze dernières années.

- En cas de réussite

Le patient bénéficie alors d'une charge virale stable (inférieure à 50 copies/mL) et d'un nombre de CD4 supérieur à 500/mm³. Le traitement instauré est poursuivi. Les contrôles pourront progressivement être espacés de façon trimestrielle puis semestrielle, tout en conservant un bilan hospitalier complet annuel. La Tasp peut être envisagée si le patient est suffisamment sensible à l'importance de l'observance.

Les traitements antirétroviraux sont des molécules nécessitant une prescription initiale et annuelle hospitalière mais pouvant être renouvelée sans restriction par le médecin traitant. Le patient peut récupérer ses médicaments en officine de ville ou en pharmacie hospitalière. Leur coût est pris en charge à 100% car l'infection par le VIH correspond à l'affection de longue durée numéro 7 (qui doit être préalablement déclarée auprès de la sécurité sociale par le médecin traitant).

2.1.3.2 Molécules utilisées

Le rapport Morlat établit que le traitement de première ligne à envisager, en raison de sa meilleure balance bénéfice-risque, est la combinaison : deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + un troisième agent (32).

Le choix de l'association de deux INTI est dû à leur bonne tolérance, à une grande efficacité et à leur simplicité de prise.

Le troisième agent est le plus souvent, soit un inhibiteur de protéase, soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit un inhibiteur d'intégrase.

Plusieurs critères permettent d'arrêter ce choix :

- Les inhibiteurs de protéase (+ ritonavir) sont le plus souvent choisis pour les traitements instaurés en urgence chez les individus présentant une immunosuppression profonde et chez les femmes enceintes ou avec un projet de grossesse car ils ne possèdent pas d'effet tératogène.

Cette décision est généralement réévaluée par la suite afin d'opter pour un traitement avec un schéma de prise plus simple et moins contraignant pour le patient.

Lorsque le choix du troisième agent se porte sur un inhibiteur de protéase, la combinaison darunavir + ritonavir doit être privilégiée en raison de son efficacité virologique supérieure, son efficacité immunologique identique et sa tolérance supérieure aux autres molécules de la classe thérapeutique.

- Pour l'instauration d'un traitement avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, il est nécessaire d'effectuer un test génotypique au préalable car les cas de résistances primaires sont répandus. De même, il est important que le patient soit observant afin d'éviter l'apparition d'une résistance.

Il faut noter que pour recourir à l'utilisation de la rilpivirine, il est nécessaire que la charge virale soit inférieure à 5 log copies/mL avant l'instauration du traitement.

- Lorsque l'on décide d'instaurer un traitement comportant un inhibiteur d'intégrase, il est important de faire une recherche de mutation sur le gène de l'intégrase au préalable.

Les associations recommandées par le rapport Morlat sont résumées dans le tableau suivant (figure 19).

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Précaution si CD4 < 200/mm ³ . Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 mL/min. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée.
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Surveillance rénale. Précaution si CD4 < 200/mm ³ . Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée.
2 INTI	Inhibiteur d'intégrase		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir.
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1	Uniquement si HLA-B5701 négatif. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir.
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobicistat.
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir.
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir.

Figure 19: Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Un dernier schéma peut être proposé en premier choix, lorsque le patient est susceptible de présenter une hypersensibilité aux INTI (détection de l'allèle HLBA B570) ou lorsqu'il est insuffisant rénal. Il s'agit de l'association d'un inhibiteur d'intégrase et d'un inhibiteur de protéase, et plus particulièrement du raltégavir + darunavir (+ ritonavir) (32).

On note toutefois des cas particuliers pour lesquels ces choix de première intention sont limités :

- Les femmes enceintes ou en désir de grossesse, chez qui l'utilisation d'INNTI peut provoquer d'importantes lésions neurologiques chez le fœtus. Mais aussi les femmes utilisant une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif dont l'efficacité se retrouverait diminuée et/ou la toxicité accrue (risque thromboembolique) lors d'une prise concomitante avec des IP et/ou des INNTI.
- Lorsqu'un traitement antirétroviral doit être instauré en urgence, et que les délais pour les résultats du test génotypique (pour déterminer certaines résistances) ou du test HLA B5701, sont trop longs.
- Chez les personnes transplantées, on évite les antirétroviraux possédant une toxicité pour l'organe greffé. Il est alors nécessaire d'écarter les molécules possédant une toxicité rénale ou hépatique trop importante. Il faut être d'autant plus vigilant que certains immunosuppresseurs, utilisés pour éviter le rejet du greffon, présentent des contre indications avec certains antirétroviraux.
- Il en est de même lorsque le patient souffre d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance hépatique. En plus d'un suivi plus conséquent, il est indispensable de prendre en compte les différentes toxicités des antirétroviraux.
- On peut noter le cas remarquable des patients séropositifs au VIH mais également atteints de l'hépatite B. Chez ces derniers, c'est l'association ténofovir + lamivudine ou emtricitabine qui est privilégiée car ces molécules possèdent aussi une activité dirigée contre le virus de l'hépatite B.
- Lors d'une infection opportuniste majeure dont les traitements possèdent d'importantes contre indications avec les molécules indiquées en première ligne. Exemple : la rifampicine utilisée contre la tuberculose est contre

indiquée avec beaucoup d'antirétroviraux et notamment avec toute la classe des IP.

- Le lopinavir est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque car la molécule augmente le risque d'infarctus. Dans tous les cas, il est important de corriger les facteurs de risque d'accident cardiaque lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral.
- Les usagers de drogues injectables pour qui les traitements substitutifs peuvent être déséquilibrés en raison des effets inducteurs ou/et inhibiteurs enzymatiques des antirétroviraux.

2.1.3.3 Suivi du patient

Une fois la charge virale devenue indétectable, des visites médicales sont fixées tous les trimestres pendant une année puis de façon semestrielle si la charge virale ne fluctue pas (33). Ces rendez vous peuvent être alternés entre la ville et le milieu hospitalier, et peuvent être réalisés par le médecin traitant du patient, un médecin hospitalier ou une infirmière spécialisée. Au cours de ces visites, il est bien évidemment vérifié que la charge virale soit toujours indétectable. Les professionnels de santé en profitent également pour dépister d'éventuels facteurs de risque de comorbidités afin d'assurer une prise en charge optimale. Ces bilans servent aussi à questionner le patient sur la bonne observance du traitement, ainsi que sur la bonne tolérance clinique et biologique des traitements antirétroviraux. De même, les vies affective et sexuelle des patients sont abordées afin de déceler d'éventuelles difficultés psycho sociales.

Un dépistage des infections sexuellement transmissibles peut aussi être proposé lors de ces entretiens.

En plus de cela, il est bénéfique pour le patient de faire un bilan annuel hospitalier, plus poussé que les points semestriels. Ce bilan annuel, multidimensionnel, permet d'optimiser au maximum la prise en charge, en réévaluant les différents traitements antirétroviraux utilisés chez le patient. Les personnes vivantes avec le VIH et possédant une charge virale indétectable grâce aux antirétroviraux ont désormais la même espérance de vie qu'un autre individu, transformant l'infection par le VIH en maladie chronique. Il est donc indispensable de prendre en compte l'ensemble des facteurs biologiques, cliniques et psychiques pouvant impacter la vie du patient.

Lors de ce bilan, il est donc réalisé différents entretiens/analyses (présentés dans la figure 20) permettant d'aboutir à une prise en charge individualisée et optimale pour chaque patient.

De façon systématique :

- Analyse critique pour optimisation du traitement en cours : résultats [efficacité, effets indésirables] et proposition, le cas échéant, d'adaptation thérapeutique en tenant compte de la mise à disposition des génériques, des nouvelles associations et des nouvelles molécules disponibles
- Interrogatoire à la recherche des événements de santé de l'année et des risques d'exposition aux hépatites virales et IST
- Examen clinique complet, incluant la recherche de lipodystrophie
- Discussion sur la vie sexuelle et affective, des difficultés éventuelles de prévention de la transmission du VIH, du désir d'enfant.
- Bilan social et du statut professionnel en mobilisant les travailleurs sociaux le cas échéant
- Réévaluation du statut vaccinal
- Prise en charge du tabagisme le cas échéant, des autres addictions et dépistage de la prise de toxiques
- Bilan de l'hygiène de vie : diététique et activité physique
- Dépistage de la dépression, si besoin au moyen d'outils validés [questionnaire PHQ9 ou autoquestionnaire CES-D]
- Dépistage des cancers : Selon le calendrier spécifique aux PVVIH

De façon conditionnelle par rapport à l'âge :

- Dépistage des troubles cognitifs (à partir de 50 ans)
- Évaluation du risque cardiovasculaire selon l'algorithme SCORE* (validée entre 40 et 65 ans) tous les cinq ans
- Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie [associée à un dosage de la vitamine D] chez la femme ménopausée, l'homme > 60 ans ou si facteurs de risque

Figure 20: Bilan clinique annuel de synthèse d'une personne vivant avec le VIH (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Dans le cadre de ces bilans annuels, différents dépistages oncologiques peuvent être proposés en fonction du type de patient (figure 21).

- Consultation gynécologique [dépistage du cancer du col chez la femme par cytologie cervico-utérine] tous les un à trois ans
- Consultation proctologique chez les HSH et les PVVIH, hommes et femmes aux antécédents de lésions dues au HPV (cancer anal)
- Examen de la cavité buccale (maladie de Kaposi, cancers buccaux)
- Echographie hépatique (tous les 6 mois) et dosage de l'alphafoetoprotéine chez les patients F3/F4 ou porteurs de l'Ag HBs (hépatocarcinome)
- TDM thoracique devant toute symptomatologie thoracique persistante chez un fumeur ou résistante au traitement de première ligne (cancer broncho-pulmonaire)
- Pour les autres cancers, le clinicien se référera aux recommandations appliquées à la population générale, notamment pour le cancer du sein [examen clinique et mammographie à partir de 50 ans, 40 ans en cas d'ATCD familial], de la prostate [50 ans, toucher rectal.] et du cancer colorectal [50 ans, test immunologique]

Figure 21: Bilan annuel chez les PVVIH : Dépistage des cancers (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

2.1.3.4 Contrôle biologique/suivi biologique

Lors de ces différents bilans, un contrôle biologique est toujours réalisé avec au minima un dosage d'ARN viral. En effet, dans le rapport Morlat réalisé en 2018 sous l'égide du CNS (conseil national du sida et des hépatites virales) et de l'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales), il est bien stipulé que : « Chez les personnes vivant avec le VIH ayant des CD4+ > 500/mm³ depuis au moins un an et un ARN VIH indétectable depuis au moins deux ans, en l'absence de co-morbidité et de modification du traitement dans l'année, le bilan intermédiaire peut se limiter à la réalisation d'un ARN VIH semestriel (et au contrôle du DFG si prise de ténofovir)» (33).

Un suivi plus régulier est cependant demandé lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 500/mm³. Lorsque le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, les bilans intermédiaires doivent avoir lieu au moins une fois par trimestre ; et lorsque leur nombre est compris en 200 et 500/mm³ les bilans doivent être au minimum être semestriels (voire plus rapprochés en présence de co-morbidités).

Dans tous les cas, dès lors que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³, il est préférable pour le patient de recourir à une surveillance hospitalière. D'autres examens peuvent être demandés lors des bilans intermédiaires en fonction de la situation ou des traitements pris par le patient (numération de la formule sanguine, bilan rénal et hépatique, recherche d'infections sexuellement transmissibles...).

Un bilan biologique toujours plus complet (figure 22) que ceux réalisés lors des bilans intermédiaires est effectué lors des bilans annuels afin de pouvoir réévaluer pleinement la pertinence des traitements antirétroviraux pris par le patient.

De façon systématique :

- NFS plaquettes et numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 (tous les deux ans si ARN VIH < 50 copies/mL sur la période et derniers CD4 sont > 500/mm³)
- Dosage de l'ARN VIH plasmatique
- Transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines
- Créatininémie avec estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI
- Phosphorémie si prise de ténofovirDF
- Protéinurie et albuminurie/créatininurie sur échantillon

De façon conditionnelle, bilan métabolique à jeun :

- Glycémie (à partir de 45 ans), à renouveler tous les 3 ans si initialement normal
- Bilan lipidique (triglycérides, du cholestérol total, du HDL et du LDL-cholestérol)
 - dans le bilan initial,
 - 6 mois après l'initiation ou la modification d'un traitement antirétroviral (si normal, à renouveler tous les 5 ans en l'absence de changement thérapeutique et d'apparition d'autre indication du dosage),
 - en cas de survenue d'une lipohypertrophie, de prise de poids, d'évènement CV, de modification du mode de vie et d'apparition d'un facteur de risque CV,
 - 3 à 6 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDLc.

Figure 22: Bilan annuel biologique de synthèse d'une personne vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

En fonction des patients et de leurs situations biologique et clinique, des analyses complémentaires peuvent être demandées lors de ces bilans annuels (figure 23). Si tous les patients séropositifs se voient proposer de faire ce bilan annuel complet, il est entendu que cette stratégie de prévention et de dépistage est particulièrement importante chez les individus présentant des facteurs de risque :

- Patient âgé de plus de 50 ans
- Taux de CD4 inférieur à 500/mm³
- Antécédent d'immunosuppression sévère
- Cirrhose ou précirrhose post hépatique

<p>Chez les sujets exposés au risque d'IST :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérologie syphilis ; • Sérologie VHC [si négativité antérieure], PCR VHC en cas de guérison d'une hépatite C et sérologie VHB incluant le dosage des anticorps anti-HBs ; • Si anti-HBs < 10 mUI/mL, proposer un rappel vaccinal [double dose] contre l'hépatite B. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement ; • Prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydiae, gonocoque) au niveau anal, urétral et pharyngé ; • Consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.
<p>Si CD4 < 100/mm³ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérologie CMV, si sérologie initiale négative ; • Si sérologie CMV positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil tous les 1 à 3 mois ; • Dosage de l'antigène cryptococcique.
<p>Si fumeur (symptomatique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépistage de la BPCO par spirométrie
<p>Si co-infection par les virus des hépatites</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation de la fibrose hépatique par élastométrie ; • Si VHB quel que soit le degré de fibrose: échographie hépatique annuelle pour le dépistage de l'hépatocarcinome ; • Si VHC et fibrose F3/F4 (actif ou guéri) : échographie hépatique et dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 6 mois en dépistage du carcinome hépatocellulaire ; • Si cirrhose : FOGD tous les un à trois ans en dépistage des varices oesophagiennes, en fonction du degré d'élastométrie, du taux de plaquettes et de la taille des VO à la prise en charge initiale. <p>Les PVVIH co-infectés par le VHC doivent bénéficier du programme de surveillance annuelle spécifique post éradication du VHC.</p>

Figure 23: Bilan annuel complémentaire en fonction des populations (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

2.2 B. Traitement Post Exposition (TPE)

2.2.1 Généralités

2.2.1.1 Définition

Le traitement post exposition est un traitement permettant de diminuer considérablement (sans le supprimer) le risque de transmission des virus VIH, lorsqu'il est pris dans les heures suivant l'exposition. C'est un traitement administré dans l'urgence, le délai entre la prise de risque et le début du traitement doit être le plus court possible afin d'assurer une efficacité maximale (34).

Les TPE sont donc distribués au cas par cas à la suite de ce que l'on nomme AES (accident d'exposition au sang). On regroupe sous cet acronyme trois situations (16):

- Les accidents d'exposition sexuelle, lorsque le préservatif se rompt ou lors de rapports non protégés.
- Les accidents d'exposition au sang lors du partage ou de la réutilisation de seringue, le plus souvent pour l'utilisation de drogues injectables.
- Les accidents d'exposition au sang, définis par l'arrêté du 10 juillet 2013 comme : « tout contact avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang et comportant soit une effraction cutanée (piqûre, coupure) soit une projection sur une muqueuse (œil...) ou sur une peau lésée. Sont assimilés à des AES les accidents survenus dans les mêmes circonstances avec d'autres liquides biologiques (tels que liquide céphalorachidien, liquide pleural, sécrétions génitales...) considérés comme potentiellement contaminants même s'ils ne sont pas visiblement souillés de sang » (35). Les victimes de ces derniers sont généralement les professionnels de santé dans le cadre de leur exercice ; mais cela peut également concerner les agents de voiries collectant les déchets, les enfants se piquant accidentellement avec des seringues mal collectées...

Actuellement, les TPE sont fournis dans les hôpitaux (urgences, services spécialisés pour le VIH...) car ils doivent être accessibles à tout moment. On remarque cependant une volonté d'élargir le nombre de structures les distribuant (dans les centres gratuits de dépistage et d'information par exemple) pour faciliter la prise en charge.

On peut noter le cas particulier du TPE mis en place chez l'enfant né d'une mère séropositive au VIH. Ce traitement sera adapté en fonction de la charge virale maternelle au moment de l'accouchement et des différents facteurs de risque de contamination.

2.2.1.2 Évolution du nombre d'AES

La première séroconversion VIH à la suite d'un AES est décrite en 1984 dans *The Lancet*. Elle concerne une infirmière s'étant occupée d'une patiente atteinte du SIDA (36).

En France, on sait que le nombre d'AES est très largement sous estimé car ils ne font pas l'objet d'un dispositif national de surveillance. On peut cependant observer des tendances divergentes en fonction des différentes catégories. On a par exemple pu remarquer une augmentation du nombre de déclaration d'accident d'exposition sexuelle entre 2003 et 2012 (+ 303% au service d'accueil des urgences de l'hôpital Bichat-Claude Bernard), alors que l'on a vu une baisse du taux d'incidence des accidents d'exposition au sang dans un cadre professionnel : 8,7 pour 100 lits d'hospitalisation en 2007 contre 5,7 en 2015 (soit une diminution de 35% en 8 ans) (16).

La survenue d'un AES ne signifie pas systématiquement l'initiation d'un TPE, mais on peut noter que celle ci est plus fréquente après une prise de risque sexuelle qu'après un accident d'exposition au sang. Environ 8% des accidents d'exposition au sang entraînent la mise en place d'un traitement contre 70 à 80% des accidents d'exposition sexuelle.

Actuellement, on estime à 30 000 le nombre d'AES déclarés annuellement par les services de médecine du travail des établissements de santé en France (37).

Le Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants (GERES) et l'Institut de Veille sanitaire rassemblent l'ensemble des informations concernant les séroconversions VIH déclarées suite à un AES professionnel depuis 1991, bien que plusieurs cas documentés soient antérieurs à cette date (38).

Au 31 Décembre 2018, on dénombrait 14 séroconversions documentées chez les professionnels de santé à la suite d'un AES, et 36 infections présumées. La moitié de ces accidents concernent des infirmières (25 sur 50 cas au total), le reste étant

imputé à d'autres professionnels (médecin, dentiste, secouriste, personnel de laboratoire..).

Sur la figure 24, on observe une quasi-disparition de séroconversion depuis les années 2000, d'une part, grâce à la mise en place de TPE, d'autre part, grâce à la diminution de la transmission du virus en appliquant les précautions standards.

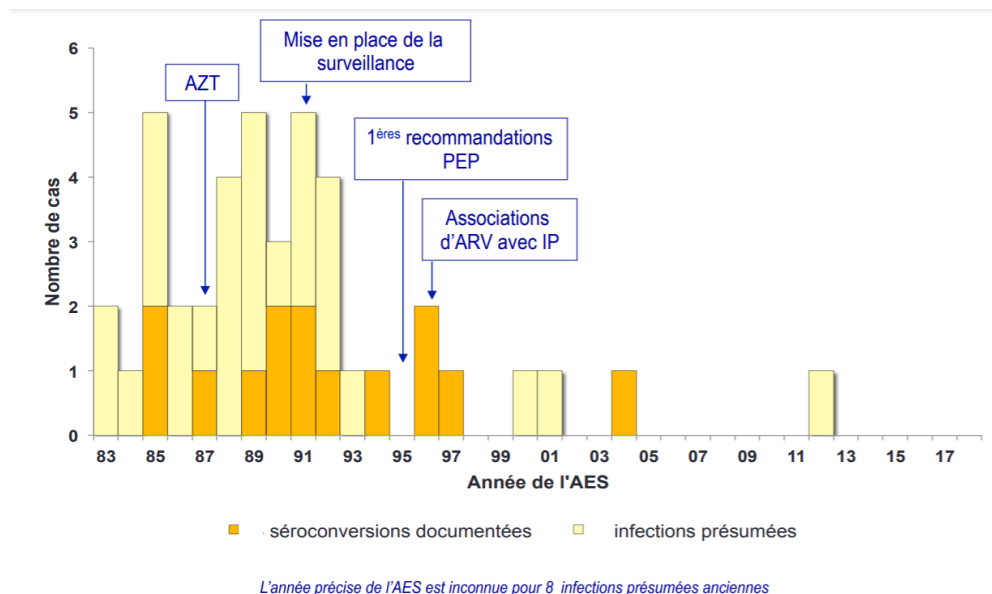


Figure 24: Contaminations professionnelles VIH chez les personnels de santé selon l'année de l'AES (GERES, 31/12/18)

Actuellement, en fonction du nombre de personne infectées et de la fréquence des AES, le risque de transmission est évalué à 0,32% lors d'un accident avec effraction percutanée et à 0,03% après un contact cutanéomuqueux.

2.2.2 Stratégie de prévention

2.2.2.1 Déclaration

Il n'existe pas de procédure centralisée pour la déclaration des AES. Les modalités peuvent donc différer en fonction des établissements.

Il est cependant toujours nécessaire de déclarer l'accident à la médecine du travail lorsque celui-ci se produit dans un cadre professionnel, afin de procéder à une déclaration administrative auprès de la sécurité sociale. Cette déclaration doit être réalisée au maximum dans les 48 heures suivant l'accident.

2.2.2.2 Mesures visant à éviter les AES

- Dans le milieu professionnel

Dans le milieu professionnel, la plupart des AES peuvent être évités grâce à l'application des précautions standard. On appelle précautions standard l'ensemble des recommandations définies par le GERES visant à diminuer le risque d'AES.

Dans ces précautions, on retrouve 7 points principaux (39):

1. Respecter les recommandations en vigueur concernant le lavage et la désinfection des mains, notamment lavage immédiat en cas de contact avec des liquides biologiques potentiellement contaminants.

2. Porter des gants : si risque de contact avec du sang ou tout autre produit d'origine humaine, avec les muqueuses ou la peau lésée d'un patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre et lors de la manipulation de tubes ou de flacons de prélèvements biologiques, linge et matériel souillés ; et systématiquement en cas de lésion cutanée des mains.

Les changer entre deux patients, deux activités.

Certaines situations peuvent nécessiter des précautions complémentaires : port de deux paires de gants notamment pour les opérateurs au bloc opératoire, port de sous-gants résistants aux coupures pour les gestes particulièrement à risque notamment en anatomo-pathologie.

3. Lorsqu'il y a un risque de projection de sang ou de produits biologiques potentiellement contaminants, porter une tenue adaptée (masque chirurgical anti-projection complété par des lunettes ou masque à visière, surblouse...).

4. Utiliser de préférence du matériel à usage unique.

5. Utiliser les dispositifs médicaux de sécurité disponibles. C'est une obligation de la part de l'employeur de mettre ce matériel à disposition. De la même façon, il convient de supprimer l'usage d'objets perforants qui s'avèrent inutiles.

6. Respecter les bonnes pratiques lors de toute manipulation d'instruments piquants ou coupants souillés : ne jamais recapuchonner les aiguilles ; ne pas désadapter à la main les aiguilles des seringues ou des systèmes de prélèvement sous-vide ; jeter immédiatement sans manipulation les aiguilles et autres instruments piquants ou

coupants dans un conteneur adapté (conforme à l'arrêté du 24 novembre 2003 modifié), situé au plus près du soin, dont l'ouverture est facilement accessible et en ne dépassant pas le niveau maximal de remplissage ; en cas d'utilisation de matériel réutilisable, lorsqu'il est souillé, le manipuler avec précaution et en assurer rapidement le traitement approprié.

7. Les prélèvements biologiques, le linge et les instruments souillés par du sang ou des produits biologiques doivent être transportés, y compris à l'intérieur de l'établissement, dans des emballages étanches appropriés, fermés puis traités ou éliminés si nécessaire selon des filières définies.

Certaines situations telles que l'utilisation d'aiguille creuse, les soins d'une plaie profonde, les soins susceptibles d'entraîner des projections (intubation..) ou la charge virale élevée du patient sont plus à risque pour le personnel soignant. Ces derniers doivent alors renforcer leur vigilance lorsque ces situations se présentent.

Il est important de préciser qu'il est du devoir de l'employeur d'organiser un recueil des informations concernant les différents AES ayant lieu dans son établissement ; ainsi que les mesures qui en découlent afin qu'ils ne se reproduisent pas. La prise en charge des AES (de part la médecine du travail) est également de son ressort.

Le VIH n'est pas le seul virus pouvant être transmis lors d'un AES, d'autres précautions telles que la vaccination contre l'hépatite B sont obligatoires dans les établissements de santé afin d'éviter tout risque de contamination.

- Pour les AES résultant de l'usage de drogues injectables

La solution pour diminuer le nombre d'AES résultant de l'usage de drogue injectable est de fournir aux usagers du matériel propre afin d'éviter la ré-utilisation de matériel souillé et les échanges de seringues.

Ce matériel, en plus d'une assistance médicale, est mis à disposition dans des locaux adaptés qui sont les salles de consommation à moindre risque ou « salle de shoot ». Deux structures de ce type ont ouvert en France depuis 2016, l'une se trouve à Paris, l'autre à Strasbourg (40). En plus de fournir du matériel propre, les associations gérant ces locaux s'occupent également de la récupération du matériel usagé afin d'éviter d'autres AES lors de l'élimination des déchets.

Ce matériel peut aussi être distribué sous forme de kit d'injection (Steribox 2® ou Kit +) dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour

usagers de drogues (CARUUD), dans les officines ou dans des distributeurs. Ces kits comprennent deux seringues, des compresses imbibées d'alcool, des stéricups et un préservatif. L'utilisateur est, dans ce cas, responsable de l'élimination du matériel usagé. Deux options se présentent à lui: il peut les ramener en pharmacie ou dans les associations lorsque les déchets ont été collectés dans un conteneur adapté (conteneur DASRI) ; ou les retourner dans un distributeur, en échange d'un jeton (ce jeton permet ensuite de récupérer un nouveau kit).

- Pour les accidents d'exposition sexuelle

La meilleure façon de ne pas être victime d'un accident d'exposition sexuelle est d'utiliser un préservatif lors des rapports. Un accès constant aux préservatifs est mis en place via le biais de distributeurs disponibles 24h/24, 7j/7 dans les lieux publics. Il est également possible de s'en procurer dans de nombreux commerces ainsi qu'en pharmacie.

2.2.2.3 Rôle du pharmacien

Le pharmacien officinal a plusieurs rôles à jouer, autant dans la prévention des AES avec la délivrance des Stéribox® et des préservatifs que durant de la délivrance d'une pilule du lendemain lorsqu'il rappelle les risques d'infections sexuellement transmissibles.

Le pharmacien officinal distribue également des conteneurs DASRI vides et récupère les pleins afin de veiller à la bonne élimination du matériel souillé pour éviter les AES lors du circuit de collecte.

Le rôle du pharmacien hospitalier ne se joue qu'en post exposition, via la délivrance du TPE.

2.2.3 Molécules utilisées

Le choix des molécules se fait de la même manière pour les trois situations nécessitant la mise en place d'un TPE chez l'adulte (accident d'exposition au sang, sexuelle ou usager de drogue injectable) (16).

L'association privilégiée de part son efficacité, sa bonne tolérance et le peu d'interactions médicamenteuses qu'elle provoque est : 2 INTI (tenofovir DF+ emtricitabine) combiné à 3^{ème} agent, qui est dans la majorité des cas un INNTI

(rilpivirine). On retrouve cette association dans la spécialité Eviplera® pour une simplification des prises (et donc une facilité d'observance).

L'utilisation de la rilpivirine présente cependant certaines contraintes (prise au milieu du repas, à ne pas prendre en concomitance avec un anti-H2 ou un inhibiteur de pompe à protons..) et doit être évitée lorsque l'on sait que la personne source possède des résistances à cette molécule. Il est donc fréquent qu'elle soit remplacée, soit par un inhibiteur de protéase (le darunavir le plus souvent), soit par un inhibiteur d'intégrase (le raltégravir).

De manière générale, si la personne source est dans la possibilité de renseigner les médecins sur son historique thérapeutique et ses traitements actuels, alors ces derniers adaptent les molécules utilisées pour le TPE en fonction des possibles résistances.

De même, afin que le traitement soit le plus adapté au patient, les molécules utilisées en première intention diffèrent lorsque le patient victime est insuffisant rénal (le ténofovir DF et l'emtricitabine sont remplacés par la zidovudine et la lamivudine) ou une femme enceinte (l'association recommandée est alors ténofovir DF + emtricitabine + darunavir).

Quelque soit la thérapie mise en place, celle-ci doit être poursuivie pendant 28 jours sans interruption (sauf avis du médecin référent), avec une observance maximale afin de pouvoir bénéficier de la meilleure protection possible.

- Cas spécifique des enfants

On utilise le même schéma de traitement lorsqu'un TPE doit être mis en place chez un enfant : 2 INTI + un troisième agent.

- Chez l'enfant de moins de douze ans, l'association privilégiée d'INTI est zidovudine + lamivudine. Le troisième agent choisi est généralement le raltegravir en raison de sa forme galénique adaptée à la pédiatrie. Les doses seront bien évidemment adaptées au poids de l'enfant.
- Chez l'enfant de plus de douze ans (et de plus de 35kg), les molécules utilisées sont exactement les mêmes que chez l'adulte, bien que la limite d'âge mentionnée dans l'AMM de l'association tenofovir DF + emtricitabine + rilpivirine soit 18 ans. Cette dernière a cependant largement démontré son efficacité et est approuvée par la Food and Drug Administration (la FDA est

l'équivalent de l'ANSM aux Etats Unis) à partir de douze ans. Si le traitement de la personne source est connue (individu faisant parti du même foyer que l'enfant par exemple), un avis au médecin référent de l'individu séropositif est demandé afin d'éviter les résistances.

- Cas spécifique des nourrissons nés d'une mère séropositive

Un TPE est systématiquement mis en place chez les nouveaux nés dont la mère est séropositive au VIH. La situation est cependant étudiée au cas par cas en fonction des différents facteurs de risque afin d'obtenir le traitement le plus adapté (31).

On peut ainsi différencier deux situations différentes, les nouveaux nés dits « à faible risque d'infection » et ceux « à risque élevé ».

Le faible risque de contamination dans le premier cas est possible grâce une grossesse ayant pu aller jusqu'à son terme, à un traitement antirétroviral maternel efficace durant toute la durée de la grossesse, une charge virale inférieure à 400 copies/mL lors de l'accouchement et un accouchement sans complication. Toutes ces conditions doivent impérativement être réunies.

Le TPE alors instauré chez le nourrisson se compose d'une monothérapie de zidovudine durant quatre semaines, mise en place le plus rapidement possible (dans les premières 12 heures de vie). La voie orale est privilégiée lorsque cette dernière est possible avec un dosage de zidovudine à 2mg/kg toutes les 12 heures pendant deux semaines puis à 4mg/kg toutes les 12 heures les deux semaines suivantes. Le poids pris en compte pour l'adaptation des doses est le poids à la naissance de l'enfant. Lorsque la voie orale n'est pas possible, la voie intraveineuse est utilisée (à 1,5mg/kg pendant 15 jours puis 3mg/kg les 15 jours suivants) (figure 25).

L'utilisation de néviparine est également possible, même si elle n'est généralement pas employée en première intention en raison de possibles résistances et de son inactivité sur le VIH-2.

Dans le deuxième cas, le risque élevé de contamination peut être dû à différents facteurs de risques survenant lors de la grossesse, tels qu'un défaut d'observance du traitement antirétroviral, une primo infection, une initiation tardive de traitement, un accouchement prématuré... Une prophylaxie renforcée est recommandée dès lors qu'il n'y a pas eu de prévention de la transmission du virus lors de la grossesse ou si cette prévention n'était pas d'une durée suffisante pour assurer une charge

virale maternelle inférieure à 400 copies/mL lors de l'accouchement. Cette prophylaxie renforcée peut être discutée en cas de facteurs de risque survenant lors de l'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, hémorragie, lésions cutanées chez l'enfant lors de l'extraction...).

Ce renforcement du TPE se traduit par la mise en place d'une trithérapie chez le nouveau né : zidovudine au même schéma que précédemment + lamivudine à 2mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 semaines + nevirapine toutes les 24 heures pendant 15 jours (15mg pour un poids de naissance \geq à 2,5 kg ; 10mg pour un poids \geq à 2kg ; 2mg/kg/jour pour un poids $<$ à 2kg) (figure 25).

Si le virus maternel possède des résistances à la nevirapine, alors cette dernière est remplacée avec précaution par le lopinavir pendant 4 semaines. Le lopinavir est utilisé en deuxième intention en raison de ses nombreux effets indésirables.

Ce schéma global reste pratiquement identique lorsqu'il s'agit d'une naissance prématurée :

Si la naissance ne présente pas d'autres facteurs de risque, alors le nouveau né bénéficie de la même prophylaxie qu'une naissance à faible risque de contamination : zidovudine pendant 4 semaines. Une adaptation sera néanmoins effectuée en raison du faible poids de l'enfant, si celui-ci ne dépasse pas 1kg, alors la première dose ne sera administrée qu'au quatrième jour de vie.

De même, si la naissance prématurée présente d'autres facteurs de risque, alors le schéma suivi sera le même (avec une adaptation des doses) que pour une naissance avec un risque élevé de transmission (figure 25).

Molécule	Formulation		Particularités	Dose /24 h	AMM
Zidovudine Rétrovir®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Poids ≥ 1 000 gr	Per os : 2 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2 pendant 2 semaines IV : 1,5 mg/kg x 2 pendant 2 semaines puis 3 mg/kg x 2 pendant 2 semaines	Naissance
	IV	200 mg/20 mL A diluer dans une solution isotonique glucosée	Poids < 1 000 gr	Per os : 0,5 mg/kg x 2 pendant 4 semaines IV : 0,3 mg/kg x 2 Dosage des concentrations plasmatiques chez le prématuré	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/mL		2 mg/kg x 2	3 mois (FDA naissance)
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/mL Dilution au 1/10 ^e du sirop chez le prématuré	Nouveau-né à terme à risque faible d'infection Dans le cadre d'une prophylaxie renforcée	Poids ≥ 2,5 kg. : 15 mg/jour Poids ≥2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg, : 2 mg/kg/jour Schéma continu : Poids ≥ 2,5 kg. : 15 mg/jour Poids ≥2 et < 2,5 kg : 10 mg/jour Poids < 2 kg, : 2 mg/kg/jour En une prise/j pendant 2 semaines Schéma en 3 prises (renforcement chez le prématuré à risque élevé d'entéropathie) : 2 mg/kg à H0, H48 et J6 La 2 ^e et la 3 ^e dose sont administrées si l'état digestif le permet	Pas de limite d'âge (FDA naissance)
Lopinavir /r Kaletra®	Suspension	80 mg/mL de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	Posologie notifiée en ml et mg/prise et non en mg/kg +++ Poids de 2 à 6 kg : 1 ml x 2 (soit 80 mg dose totale par prise) Dosage des concentrations plasmatiques à J3 et J15	2 ans (FDA 14 j)

Figure 25: Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

2.2.4 Prise en charge du patient

Informé le patient est primordial à la suite d'un AES. Les professionnels de santé sont formés à ces situations mais ce n'est généralement pas le cas des personnes s'adressant aux urgences à la suite d'accident d'exposition sexuelle. Il est donc important de les renseigner sur les modalités des TPE (éventuels effets indésirables

et interactions) ainsi que les précautions à prendre pour éviter que l'accident ne se reproduise (utilisation de préservatif, Steribox®, Prep...).

Une prise en charge rapide et complète est essentielle afin de limiter au maximum le risque de contamination. Elle débute avec la mise en place des premiers soins et se poursuit jusqu'aux derniers contrôles.

Dans tous les cas, un avis médical doit être pris dans l'heure suivant l'accident afin de déterminer la nécessité de l'initiation d'un TPE.

2.2.4.1 Premiers gestes

Certains gestes sont à réaliser immédiatement à la suite d'un accident d'exposition au sang, afin réduire la transmission du virus (41).

Lors de piqûres ou de coupures avec une aiguille ou un objet tranchant souillés, il faut :

- ➔ Ne pas faire saigner la plaie.
- ➔ Nettoyer immédiatement la plaie à l'eau et au savon.
- ➔ Procéder à la désinfection de la plaie en effectuant un bain de la zone lésée à l'aide de Dakin®, de polyvidone iodée (Bétadine®) ou à défaut, d'alcool à 70° pendant au moins cinq minutes.

Lors d'un contact direct entre un liquide biologique possiblement contaminé et une peau lésée, le protocole est le même que celui cité précédemment : ne pas faire saigner, nettoyer, désinfecter.

En cas de projection dans les yeux ou sur une muqueuse, il est nécessaire de rincer abondamment la zone exposée à l'eau claire ou au sérum physiologique pendant au moins cinq minutes.

En cas de projection dans la bouche, on effectue un bain de bouche avec de la Bétadine® verte.

Ces situations interviennent pour la plupart en milieu professionnel. Il est obligatoire de mentionner ces premiers gestes dans toutes les structures pratiquant des soins. Il est d'ailleurs obligatoire de former le personnel pouvant être exposé aux AES.

L'affiche du Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants (GERES), que l'on retrouve dans les locaux des établissements hospitaliers, permet de rendre ces

premiers gestes accessibles à tous et à tout moment (figure 26). Le numéro de téléphone du médecin référent doit être mentionné afin d'apporter une aide rapide si besoin (42).

CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT AVEC EXPOSITION AU SANG OU À DES PRODUITS BIOLOGIQUES
NOTICE À AFFICHER ET À REMETTRE AU PERSONNEL LORS D'UN ACCIDENT

01 PREMIERS SOINS À FAIRE D'URGENCE

PIOÛRES ET BLESSURES

- Ne pas faire saigner.
- Nettoyage immédiat de la zone cutanée lésée à l'eau et au savon puis rinçage.
- Antiseptie avec dérivé chloré (Dakin ou eau de Javel à 2,6% de chlore actif diluée au 1/5), ou à défaut polyvidone iodée en solution dermatique.

CONTACT DIRECT DU LIQUIDE BIOLOGIQUE SUR PEAU LÉSÉE

- Mêmes protocoles de nettoyage et d'antiseptie de la zone atteinte que précédemment.

PROJECTION SUR MUCQUEUSES ET YEUX

- Rincer abondamment à l'eau ou au sérum physiologique (au moins 5 minutes)

02 CONTACTER IMMÉDIATEMENT LE MÉDECIN RÉFÉRENT

QUI ÉVALUE LE RISQUE INFECTIEUX

- Infection VIH (par test rapide VIH), Hépatites B et C, autres infections.

QUI VOUS INFORME DES MESURES À PRENDRE

- Une **prophylaxie** (traitement post-exposition au VIH, immunoglobulines spécifiques anti-VHB +/- vaccination) peut vous être proposée. Elle se fera avec une information préalable sur ses effets et son déroulement. Elle nécessite **votre consentement**. Le traitement doit être **débuté dans les heures qui suivent l'accident** (de préférence dans les 4 heures).

03 CONTACTER ENSUITE LE MÉDECIN DU TRAVAIL

POUR DÉCLARER L'ACCIDENT DU TRAVAIL

- Les modalités pratiques variant d'un établissement à l'autre et d'un régime social à l'autre, s'informer auprès du médecin du travail, du cadre ou du bureau du personnel.

POUR ASSURER UN SUIVI CLINIQUE ET SÉROLOGIQUE ADAPTÉ (VIH, VHC, VHB)

DANS TOUTS LES CAS, ANALYSER LES CIRCONSTANCES DE L'ACCIDENT, AVEC LE MÉDECIN DU TRAVAIL, AFIN D'ÉVITER QU'IL NE SE REPRODUISE.
En l'absence de médecin référent sur le site, vous pouvez contacter la ligne Sida Info Service au 0 800 840 800 pour obtenir les coordonnées du dispositif d'accueil le plus proche.

GERES
GROUPE DÉPARTEMENTAIRE DE LA RECHERCHE ET DE LA PRÉVENTION DES SCIENCES
UFR de médecine Site Bichat - Université Diderot Paris 7
16 rue Henri Huchard - 75890 Paris Cedex 18
Tél. : 01 57 28 78 78 - Fax : 01 57 27 77 01
E-mail : geres@geres.org
Internet : www.geres.org

Cette affiche a été réalisée avec le concours de la :

MNH
331 avenue d'Antibes
45213 Montargis Cedex
Tél. : 02 38 90 72 80 - Fax : 02 38 90 78 53
E-mail : prevention@mnh.fr
Internet : www.mnh-prevention.fr

À COMPLÉTER AVEC LES ÉLÉMENTS LOCAUX (RÉFÉRENCE DU DOCUMENT, COORDONNÉES DU MÉDECIN RÉFÉRENT, ETC)

Figure 26: Conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à des produits biologiques (Affiche GERES)

- Cas spécifique de l'accouchement, lorsque la mère est séropositive.

Après l'accouchement, un bain (avec ou sans solution antiseptique) peut être réalisé chez le nouveau né, bien que l'intérêt de cette pratique ne soit pas démontré.

Si une aspiration du liquide gastrique est pratiquée, celle-ci doit être la moins traumatique possible pour ne pas provoquer de lésions pouvant permettre le passage du virus maternel présent dans les différentes sécrétions.

Un nettoyage oculaire du nourrisson est systématiquement effectué en salle de travail.

2.2.4.2 Mise en place de la trithérapie

- Cas général

La mise en place d'un TPE est décidée après l'évaluation de deux données: Le statut sérologique du patient source (dont les liquides biologiques sont responsables de la possible contamination) et l'évaluation de l'importance de l'exposition (16).

Si le patient source possède une sérologie négative datant de moins de six mois pour le VIH, un TPE n'est généralement pas mis en place. Une surveillance peut cependant s'avérer nécessaire s'il existe un doute sur la possibilité d'une primo-infection

Si le statut sérologique du patient source est inconnu mais accessible, avec accord de ce dernier, il est alors réalisé une sérologie VIH, voir un TROD (pour avoir une indication rapide) afin de déterminer si le patient source est infecté ou pas. S'il n'est pas possible de pratiquer ces tests, un TPE est généralement proposé si la personne source est dite « à risque » (hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, femmes et hommes hétérosexuels nés en Afrique Sub-saharienne et dans les territoires français d'Amérique ainsi que les usagers de drogues intraveineuses).

Si le patient source est connu comme séropositif, alors la mise en place d'un TPE dépend de sa dernière charge virale plasmatique (datée de moins de 6 mois). Un TPE reste cependant recommandé si un doute persiste sur la bonne observance du traitement antirétroviral.

Tout ceci est à nuancer car la mise en place du TPE est aussi fonction de l'importance de l'exposition, elle-même dépendante de la situation.

- Pour les accidents d'exposition sexuelle, la mise en place d'un TPE dépend des pratiques qui sont à l'origine de l'accident. Le rôle du patient durant l'acte (insertif/réceptif) a également une importance dans le risque de contamination. On peut ainsi affirmer qu'un TPE n'est pas nécessaire bien que la charge virale du patient source soit supérieure à 50 copies/mL lors d'une fellation insertive ou réceptive sans éjaculation (figure 27).

	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	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation réceptive avec éjaculation	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation réceptive sans éjaculation ou insertive	TPE non recommandé	TPE non recommandé	TPE non recommandé	TPE non recommandé

* 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 référent 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 27 : Indications de TPE après exposition sexuelle (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

- Pour les accidents d'exposition au sang (chez les professionnels de santé), l'importance de l'exposition dépend du matériel souillé avec lequel l'accident a eu lieu, ainsi que de la profondeur de la plaie. En fonction de cela et de la charge virale du patient source, est décidé de la mise en place ou non d'un TPE (figure 28).

Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source		
	Positif		Inconnu
	CV détectable	CV < 50 copies/ml	
Important : – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE non recommandé*	TPE recommandé
Intermédiaire : – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 mn	TPE recommandé	TPE non recommandé*	TPE non recommandé
Faible : – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures, autres cas	TPE non recommandé		

* 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 référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

Figure 28 : Indications de TPE après exposition au sang (hors partage de matériel d'injection) ou liquide biologique (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

- Pour les accidents d'exposition au sang chez les usagers de drogue, la mise en route d'un TPE dépend essentiellement du matériel partagé (figure 29)

Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source		
	Positif		Inconnu
	CV détectable	CV <50 copies/ml	
Important : – partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé
Faible : – partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	TPE non recommandé		TPE non recommandé

Figure 29 : Indications de TPE après partage de matériel d'injection (usagers de drogues intraveineuses) (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Quelque soit le contexte de l'AES, le VIH n'est pas le seul virus potentiellement transmissible (hépatite B, hépatite C..). D'autres examens et d'autres prises en charge sont donc à envisager à la suite de ceux-ci.

- Enfants

L'initiation d'un TPE chez un enfant est une situation à étudier au cas par cas. Les deux accidents les plus fréquents sont les accidents d'exposition au sang contaminé via des plaies faites avec du matériel souillé (seringues retrouvées dans les parcs..) et les accidents d'exposition sexuelle lors d'une agression. Dans ces deux situations, le statut viral du patient source n'est généralement pas connu au moment de mettre en place le TPE (16).

On considère que le risque est nul ou quasi nul et ne nécessite pas de TPE dès lors que l'on ne constate pas d'effraction cutanée, que la plaie reste superficielle sans saignement ou qu'il n'y pas eu pénétration lors du rapport sexuel. Un suivi spécifique n'est généralement pas poursuivi.

Un risque est dit significatif si la plaie est profonde et que le matériel incriminé a été utilisé récemment (sang frais). Tous les rapports sexuels avec pénétration sont également à risque élevé. Si l'accident a eu lieu plus de 48h avant la venue aux urgences, le TPE s'avère inutile et ne sera pas mis en place. Une surveillance clinique et biologique est effectuée afin d'observer une éventuelle séroconversion. Si le délai de pris en charge est de moins de 48h, un TPE de quatre semaines peut être initié (molécules à définir en fonction de l'âge, du poids et des co-morbidités de l'enfant). Là aussi, on procède à un suivi clinique et biologique.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, si le choix se porte sur la mise en place d'un TPE, celui doit être démarré le plus rapidement possible après l'accident d'exposition (moins de 48h). Cette initiation peut se faire dans un service d'urgence ou dans un service spécialisé. Si le patient n'a pas été vu par un médecin spécialisé en premier lieu, le TPE est réévalué au bout de 24h à 48h par un médecin référent afin de valider ou non la poursuite du traitement. Un changement de molécule peut également être décidé.

- Cas particulier de l'accouchement.

Une perfusion de zidovudine est installée lors de l'accouchement si la charge virale maternelle est supérieure à 50 copies/mL.

Elle est également mise en place lorsque l'accouchement présente des complications susceptibles d'entraîner la transmission du virus maternel à l'enfant.

2.2.4.3 Contrôle biologique

- Chez l'adulte

Pour le VIH, le schéma de contrôle biologique chez l'adulte est quasiment le même dans les trois situations d'AES :

- Une première sérologie a lieu immédiatement après la survenue de l'accident (entre J1 et J4 pour un accident d'exposition sexuelle et entre J1 et J7 pour un accident d'exposition au sang).
- Une deuxième est ensuite effectuée à 6 semaines de la date de l'AES si un TPE a été initié ou en absence de TPE si le sujet source était de statut VIH inconnu ou VIH+ avec une charge virale détectable.
- A la 12^{ème} semaine après l'AES, une sérologie VIH est réalisée : chez les personnes ayant eu un accident d'exposition sexuelle avec mise en place d'un TPE / systématiquement chez les personnes ayant été victime d'un accident d'exposition au sang (TPE ou non ; usager de drogue ou non).

D'autres contrôles sont bien évidemment effectués en fonction des situations et des autres infections susceptibles d'être transmises.

Lorsque ces accidents ont lieu dans un contexte professionnel, le suivi a lieu avec la médecine du travail.

- Chez l'enfant

Le schéma de contrôle biologique est quasiment le même chez l'enfant que chez l'adulte. On retrouve une première sérologie VIH entre J1 et J7, une deuxième systématique à 6 semaines de la date de l'accident, et une troisième à 12 semaines si un TPE a été mis en place.

- Nouveau né d'une mère séropositive au VIH

Lors de la naissance d'un enfant d'une mère séropositive, un bilan clinique et biologique renforcé du nouveau né est requis.

Un dosage d'ARN et/ou d'ADN VIH est réalisé à la naissance puis à 1, 3 et 6 mois de vie. Une sérologie VIH est ensuite effectuée à 18 mois.

L'absence de transmission de la mère à l'enfant est confirmée après deux examens PCR négatifs, dont au moins un après un mois d'arrêt du traitement prophylactique (31).

2.3 La Prophylaxie pré-exposition (Prep)

2.3.1 Généralités

La Prep est une notion relativement récente (recommandation temporaire d'utilisation lancée en 2016), mais elle s'est parfaitement inscrite dans le schéma de prévention du VIH. C'est un outil complémentaire aux stratégies déjà mises en place (43).

2.3.1.1 Définition

La Prep consiste à délivrer un traitement antirétroviral aux personnes séronégatives présentant un risque élevé d'être infectées par le VIH, dans le but d'éviter la contamination.

2.3.1.2 Les chiffres de la Prep

En France, la recommandation d'utilisation temporaire pour la Prep est lancée dès le 1^{er} Janvier 2016, avant d'obtenir une extension d'autorisation de mise sur le marché le 1^{er} Mars 2017. Depuis 2017, Epi-phare, une administration gouvernementale créée par l'ANSM, collecte les informations concernant les délivrances de Prep afin d'observer l'évolution de cette stratégie de prévention au sein des populations (44).

Entre Janvier 2016 et Juin 2020, on dénombre ainsi 32042 initiations à la Prep. Plus de 35% d'entre elles (11590 exactement) ont été commencées entre le 1^{er} Juillet 2019 et le 30 Juin 2020. On note également une augmentation de 57% de ces initiations entre Juin 2019 et Juin 2020. La Prep est donc une stratégie de prévention bien intégrée et adoptée, avec une utilisation croissante entre le premier semestre de 2016 et le premier semestre de 2020. On constate même une croissance record entre la fin de l'année 2019 et le premier semestre de 2020 avec un bond de plus de 50% du nombre d'initiation, et un maximum de 1515 initiations en Février 2020 (figure 30).

Cependant, ce nombre s'écroule en Mars 2020 avec le confinement de la population dû au COVID-19, pour atteindre un minima de 291 initiations en Avril 2020 (soit 5 fois moins qu'en Janvier 2020). Il croît de nouveau à la fin du confinement mais dans des proportions moindres que précédemment ; on comptait 1038 initiations en juin 2020 soit une baisse de 30% par rapport à Janvier 2020.

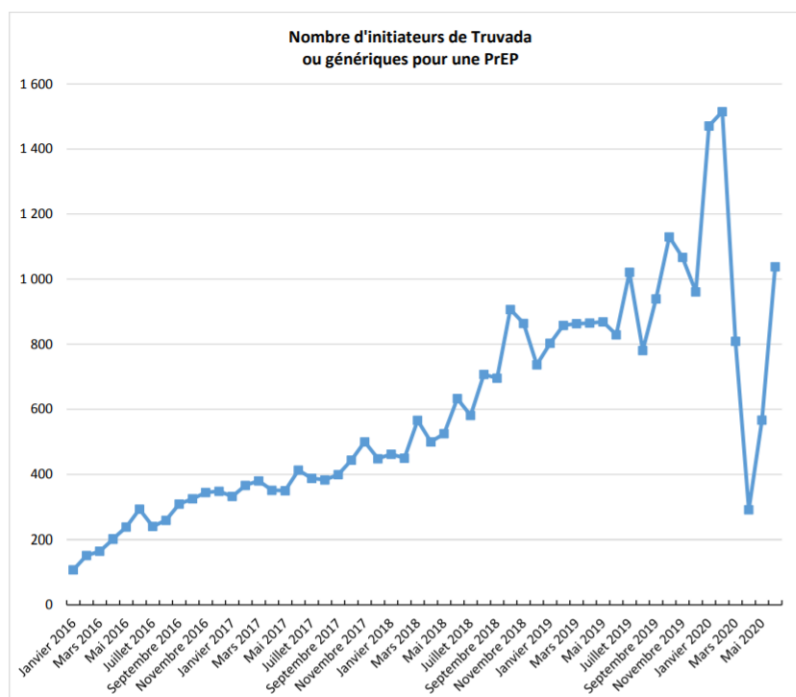


Figure 30: Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2020, par mois (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

On constate également que le nombre d'initiation est très hétérogène en fonction des régions (Figure 31).

Région de résidence	TOTAL	PAR PERIODE					
	N=32 042	2016-17 N=7 737	2018 S1 N=3 136	2018 S2 N=4 492	2019 S1 N=5 087	2019 S2 N=5 899	2020 S1 N=5 691
Auvergne-Rhône-Alpes	3 273 (10,2)	789 (10,2)	283 (9,0)	449 (10,0)	525 (10,3)	660 (11,1)	567 (10,0)
Bourgogne-Franche-Comté	571 (1,8)	109 (1,4)	49 (1,6)	77 (1,7)	120 (2,4)	120 (2,0)	96 (1,7)
Bretagne	906 (2,8)	186 (2,4)	89 (2,8)	122 (2,7)	172 (3,4)	164 (2,8)	173 (3,0)
Centre-Val de Loire	937 (2,9)	173 (2,2)	93 (3,0)	116 (2,6)	148 (2,9)	155 (2,6)	252 (4,4)
Corse	35 (0,1)	11 (0,1)	<10	<10	<10	11 (0,2)	<10
Grand Est	1 273 (4,0)	261 (3,4)	129 (4,1)	186 (4,1)	211 (4,1)	269 (4,6)	217 (3,8)
Hauts-de-France	1 679 (5,2)	345 (4,5)	177 (5,6)	211 (4,7)	347 (6,8)	315 (5,3)	284 (5,0)
Ile-de-France	13 866 (43,3)	3 570 (46,1)	1 434 (45,7)	1 996 (44,4)	2 116 (41,6)	2 402 (40,7)	2 348 (41,3)
Paris	8 688 (27,1)	2 357 (30,5)	909 (29,0)	1 241 (27,6)	1 303 (25,6)	1 428 (24,2)	1 450 (25,5)
Petite Couronne	3 378 (10,5)	784 (10,1)	348 (11,1)	485 (10,8)	525 (10,3)	652 (11,1)	584 (10,3)
Grande Couronne	1 800 (5,6)	429 (5,5)	177 (5,6)	270 (6,0)	288 (5,7)	322 (5,5)	314 (5,5)
Normandie	622 (1,9)	128 (1,7)	58 (1,8)	106 (2,4)	80 (1,6)	117 (2,0)	133 (2,3)
Nouvelle-Aquitaine	1 727 (5,4)	398 (5,1)	147 (4,7)	231 (5,1)	277 (5,4)	336 (5,7)	338 (5,9)
Occitanie	2 344 (7,3)	539 (7,0)	213 (6,8)	322 (7,2)	392 (7,7)	459 (7,8)	419 (7,4)
Pays de la Loire	992 (3,1)	264 (3,4)	94 (3,0)	122 (2,7)	166 (3,3)	174 (2,9)	172 (3,0)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 750 (8,6)	717 (9,3)	242 (7,7)	383 (8,5)	374 (7,4)	517 (8,8)	517 (9,1)
DOM-TOM	453 (1,4)	81 (1,0)	54 (1,7)	71 (1,6)	69 (1,4)	85 (1,4)	93 (1,6)
Région d'affiliation inconnue	614 (1,9)	166 (2,1)	73 (2,3)	95 (2,1)	89 (1,7)	115 (1,9)	76 (1,3)

Note : Le détail des effectifs n'atteignant pas 10 personnes ne peut pas être fourni.

Figure 31: Nombre (%) de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2020 selon la région de résidence, globalement et par période (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

Ainsi, l'île de France comptabilise un total de 13866 initiations en juin 2020, soit plus de 40% de l'ensemble des Prep mises en place sur le territoire français. Cette dernière est largement devant les autres régions puisque la suivante, la région Auvergne Rhône Alpes, ne comptabilise que 10% des initiations. Ces pourcentages sont sensiblement les mêmes au fil des années et reflètent les nombres totaux d'utilisateurs de Prep.

Ce nombre total d'utilisateurs (renouvellement + initiation) est toujours croissant depuis Janvier 2016 malgré un léger fléchissement au premier semestre de 2020 (causé par la baisse du nombre d'initiation en lien avec la crise sanitaire) (Figure 32).

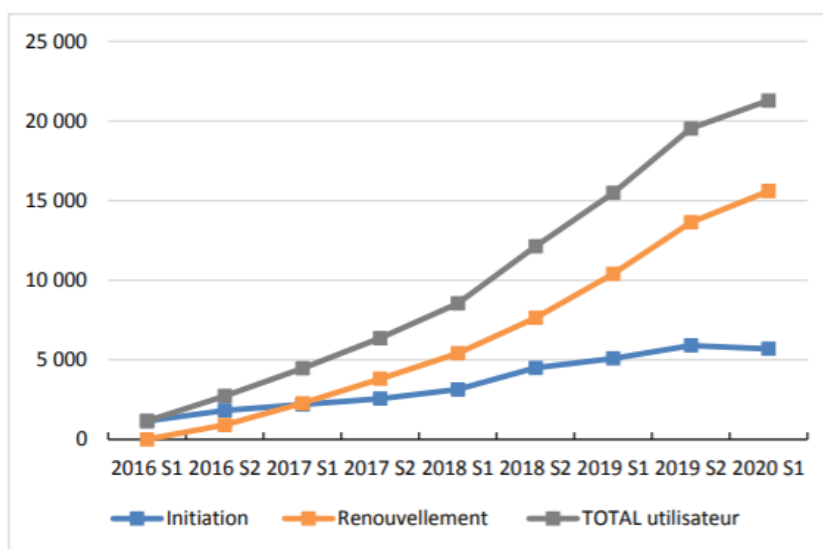


Figure 32: Nombre total d'utilisateur.trice.s d'une PrEP par Truvada® ou génériques (initiation ou renouvellement en France entre le 1er Janvier 2016 et le 30 Juin 2020, par semestre
(Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

Au premier semestre 2020, les personnes renouvelant leur traitement représentent 73% de l'ensemble des personnes bénéficiant de la Prep.

On peut également remarquer que les caractéristiques socio-démographiques des personnes ayant été initiées à la Prep sont sensiblement les mêmes au cours des années (Figure 33). Les hommes représentent 96% des utilisateurs au premier semestre de 2021 et ce, depuis le début de la recommandation temporaire d'utilisation. La moyenne d'âge est d'environ 37 ans, et ce sont pour la grande majorité, des gens ne bénéficiant ni de la CMU (92%), ni de l'AME (98%).

On peut également noter que plus de 70% des utilisateurs habitent dans une ville de plus de 200 000 habitants.

	TOTAL	PAR PERIODE					
	N=32 042	2016-2017 N=7 737	2018 S1 N=3 136	2018 S2 N=4 492	2019 S1 N=5 087	2019 S2 N=5 899	2020 S1 N=5 691
Sexe, n (%) :							
Hommes	31 130 (97,2)	7 541 (97,5)	3 058 (97,5)	4 368 (97,2)	4 942 (97,1)	5 724 (97,0)	5 497 (96,6)
Femmes	912 (2,8)	196 (2,5)	78 (2,5)	124 (2,8)	145 (2,9)	175 (3,0)	194 (3,4)
Catégories d'âge (années), n (%) :							
≤25	5 052 (15,8)	922 (11,9)	517 (16,5)	719 (16,0)	946 (18,6)	1 004 (17,0)	944 (16,6)
26-35	11 532 (36,0)	2 788 (36,0)	1 138 (36,3)	1 670 (37,2)	1 813 (35,6)	2 188 (37,1)	1 935 (34,0)
36-45	8 380 (26,2)	2 402 (31,0)	826 (26,3)	1 142 (25,4)	1 227 (24,1)	1 397 (23,7)	1 386 (24,4)
46-55	5 230 (16,3)	1 271 (16,4)	506 (16,1)	717 (16,0)	791 (15,5)	936 (15,9)	1 009 (17,7)
56-65	1 513 (4,7)	301 (3,9)	127 (4,0)	195 (4,3)	254 (5,0)	295 (5,0)	341 (6,0)
>65	335 (1,0)	53 (0,7)	22 (0,7)	49 (1,1)	56 (1,1)	79 (1,3)	76 (1,3)
Age (années) :							
Moyenne (ET)	37 (11)	37 (10)	36 (11)	36 (11)	36 (11)	36 (11)	37 (12)
Médiane (IQR)	35 (28-44)	36 (29-44)	35 (28-44)	35 (28-44)	34 (27-44)	34 (27-44)	35 (28-46)
CMU-C, n (%) :							
Oui	2 360 (7,4)	539 (7,0)	192 (6,1)	344 (7,7)	410 (8,1)	446 (7,6)	429 (7,5)
Non	29 682 (92,6)	7 198 (93,0)	2 944 (93,9)	4 148 (92,3)	4 677 (91,9)	5 453 (92,4)	5 262 (92,5)
AME, n (%) :							
Oui	358 (1,1)	80 (1,0)	61 (2,0)	64 (1,4)	46 (0,9)	51 (0,9)	56 (1,0)
Non	31 684 (98,9)	7 657 (99,0)	3 075 (98,0)	4 428 (98,6)	5 041 (99,1)	5 848 (99,1)	5 635 (99,0)
Taille de l'unité urbaine de la commune de résidence, n (%) :							
Commune rurale	2 314 (7,2)	490 (6,3)	235 (7,5)	338 (7,5)	419 (8,2)	435 (7,4)	397 (7,0)
2 000 à 9 999 hab.	1 479 (4,6)	300 (3,9)	127 (4,0)	203 (4,5)	277 (5,4)	297 (5,0)	275 (4,8)
10 000 à 49 999 hab.	1 595 (5,0)	378 (4,9)	154 (4,9)	229 (5,1)	273 (5,4)	282 (4,8)	279 (4,9)
50 000 à 199 999 hab.	2 622 (8,2)	554 (7,2)	243 (7,7)	392 (8,7)	455 (8,9)	518 (8,8)	460 (8,1)
≥200 000 hab.	23 020 (71,8)	5 768 (74,6)	2 241 (71,5)	3 197 (71,2)	3 555 (69,9)	4 183 (70,9)	4 076 (71,6)
Non renseigné	1 012 (3,2)	247 (3,2)	136 (4,3)	133 (3,0)	108 (2,1)	184 (3,1)	204 (3,6)

Abréviations : CMU-C : couverture maladie universelle complémentaire ; AME : aide médicale d'état ; ET : écart type ; IQR : intervalle interquartiles ;

Figure 33: Caractéristiques sociodémographiques des personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou générique pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2020, globalement et par période (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

2.3.2 Stratégie de prévention

2.3.2.1 Populations ciblées

La PrEP s'adresse à toutes les personnes de plus de 15 ans dites « à risque » de contracter le VIH, quel que soit leur sexe ou leur orientation sexuelle (26).

Certains comportements permettent d'identifier les personnes les plus sujettes à ce risque :

- Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et/ou les personnes transgenres et présentant au moins un des facteurs de risque suivant:
 - Avoir des rapports sexuels anaux non protégés avec au moins deux partenaires sexuels différents au cours des 6 derniers mois.
 - Avoir souffert d'une infection sexuellement transmissible au cours des douze derniers mois
 - Avoir eu recours plusieurs fois à un traitement post exposition durant l'année passée.

- Pratiquer le chem-sex (utilisation de substances psycho-actives lors des rapports sexuels).
 - o Une initiation de Prep peut être décidée au cas par cas pour d'autres personnes à haut risque d'être contaminées par le VIH :
 - Les travailleurs-ses du sexe.
 - Les personnes originaires de régions à forte prévalence de VIH ou ayant des rapports sexuels non protégés avec des personnes à risque ou originaires de régions à forte prévalence.
 - Les personnes ayant de nombreux partenaires sexuels.
 - Les usagers de drogue injectable.
 - Toutes les autres personnes présentant un haut risque de contamination.

La Prep n'est pas recommandée lors d'un projet de grossesse. Dans ce cas particulier, la Tasp est la stratégie de prévention privilégiée (sauf exceptions).

2.3.2.2 Campagne Prep 4 love

Le 4 Juillet 2018, l'association AIDES lance sa première campagne nationale d'information et de promotion de la Prep, intitulée Prep 4 love (45). Celle-ci est inspirée de la campagne Prep 4 love lancée par la fondation AIDS à Chicago.

Le but de cette opération est d'informer et de sensibiliser le grand public sur l'existence et l'utilisation de la Prep. Au moment du lancement de celle-ci, 97% des usagers étaient des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, l'autre objectif de cette campagne était donc d'informer et d'élargir l'utilisation de la Prep aux autres populations cibles.

Durant l'été 2018, cette campagne a donc permis la diffusion de 3 visuels en noir et blanc de différents couples (homo et hétérosexuels) et du slogan « un comprimé par jour vous protège du VIH » (figure 34). La volonté était clairement d'informer sur la possibilité de cette nouvelle stratégie de prévention pour tous les individus quelque soit leur sexe ou leur sexualité et sur la facilité de prise.

Cette campagne a largement été relayée dans les lieux publics grâce à la mise en place d'affiches dans les grandes villes (transports en commun, lieux de passage...), dans la presse et sur le web via les réseaux sociaux notamment.



Figure 34: L'une des trois affiches de la campagne PrEP 4 love (AIDES ; 2018)

2.3.2.3 Inconvénients de la PrEP

La PrEP réduit considérablement le risque de contamination par le VIH mais ne l'élimine pas complètement. Il est très important que le patient prenne conscience de l'obligation d'une bonne observance pour éviter la contamination.

Les molécules utilisées dans la PrEP ne sont pas anodines et peuvent entraîner des effets indésirables. Le patient doit être averti de ces possibles désagréments et ne doit pas hésiter à contacter un professionnel de santé lorsque ces derniers se manifestent.

Enfin, la PrEP ne protège pas des autres IST (syphilis, chlamydia, herpès, hépatite...). L'usage d'un préservatif reste indispensable lors d'un rapport sexuel avec un partenaire occasionnel.

2.3.2.4 Rôle du pharmacien

La PrEP est délivrée en officine, le pharmacien officinal est donc le premier interlocuteur pour répondre aux interrogations des patients utilisant ou désirant utiliser la PrEP.

Il rappelle les modalités de prise lors de la délivrance et met en garde le patient contre les autres infections sexuellement transmissibles.

Le pharmacien est également un vecteur d'information, il est de son ressort d'informer les patients à haut risque de contracter le VIH de l'existence de la Prep et de les conseiller pour une initiation éventuelle.

2.3.3 Molécules utilisées

La seule association possédant une AMM pour la Prep est la combinaison emtricitabine + ténofovir DF. Il s'agit de la spécialité Truvada®, également commercialisée sous forme générique par les laboratoires Mylan, Biogaran, EG, Krka, Sandoz, Teva et Zentiva.

Dès Janvier 2016, le Truvada® bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation puis d'une extension d'AMM en Mars 2017 dans le cadre de la Prep.

Deux schémas de prises sont actuellement utilisés pour la Prep (26):

- Le premier, qui est la posologie la plus recommandée, est la prise continue et quotidienne d'un comprimé de Truvada® ou générique. Il faut cependant atteindre une concentration maximale de produit dans le sang et dans les muqueuses du patient afin de s'assurer d'une efficacité maximale avant d'avoir des rapports sexuels non protégés. Celle-ci est obtenue au bout de 7 jours chez les hommes ou chez les personnes transgenres ayant des rapports anaux et au bout de 21 jours chez la femme.
Si le patient souhaite arrêter la Prep, il doit poursuivre le traitement 28 jours après le dernier rapport sexuel à risque avant de stopper.
- Un deuxième schéma de prise, appelé « administration à la demande », est autorisé par la Haute Autorité de Santé (en accord avec les recommandations européennes), mais uniquement chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Dans ce cas, le schéma posologique est de deux comprimés simultanément entre 24H et 2H avant le rapport sexuel, puis un comprimé 24H et un deuxième 48H après le rapport.

2.3.4 Prise en charge du patient

2.3.4.1 Mise en place de la bithérapie

Une première consultation est organisée à la demande du patient. Durant celle-ci, des bilans biologique et clinique sont effectués. Le bilan biologique comprend au minimum (26):

- une sérologie VIH (test ELISA de 4^{ème} génération Ag/Ac) réalisée au moins six semaines après le dernier rapport à risque.
- une sérologie hépatite A
- une sérologie hépatite B
- une sérologie hépatite C
- un dépistage d'IST (gonocoque, chlamydia, syphilis, papillomavirus)
- un bilan rénal (créatininémie, clairance de créatinine estimée)
- un dosage de bêta-HCG (recherche de grossesse)

En effet, une sérologie positive au VIH, de même qu'une primo infection, sont des contre-indications formelles à l'initiation d'une Prep en raison des résistances virales qu'elle pourrait engendrer. Les autres contre indications sont : une insuffisance rénale (qui pourrait être aggravée par les ARV), une hypersensibilité à l'un des constituants de la bithérapie et l'allaitement. La présence d'autres infections peut retarder l'initiation ou modifier le schéma de prise de la Prep.

Cette première consultation sert également à déterminer les motivations du patient, à détecter d'éventuelles contre indications et/ou interactions médicamenteuses (ex : contraception orale, médicaments néphrotoxiques..) et à procéder à certaines vaccinations si nécessaires.

Si cette consultation ne révèle aucune contre-indication, alors l'initiation est débutée avec une première prescription de 28 jours.

Une deuxième consultation est programmée 4 semaines après la première, pour vérifier la bonne tolérance et la bonne adhésion au traitement. Un test sérologique de dépistage du VIH est de nouveau réalisé afin de confirmer l'absence de primo-infection. Si le médecin juge la situation satisfaisante, alors la Prep peut être renouvelée pour 3 mois. Les renouvellements peuvent ensuite être prescrits par un

médecin généraliste. Une consultation annuelle chez un médecin spécialiste du VIH reste cependant obligatoire si le patient souhaite poursuivre la Prep à long terme.

Initialement, la Prep ne pouvait être initiée que par un médecin hospitalier pratiquant dans un service spécialisé ou par un médecin exerçant dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic. La plupart des initiations de Prep restaient cependant prescrites par des médecins exerçant à l'hôpital, bien que l'on notait une augmentation des initiations en dehors des établissements hospitaliers (12% au premier semestre de 2019, 17% au premier semestre de 2020). Mais devant un nombre d'initiation décroissant au premier semestre de l'année 2020 et dans une volonté de faciliter l'accès à la Prep, le ministère de la Santé a élargi la possibilité de prescription initiale de la Prep à tous les médecins, et plus particulièrement aux médecins généralistes au 1^{er} Juin 2021 (46). Pour aider ces nouveaux primo prescripteurs, la HAS a mis en place une e-formation ainsi qu'un document (47) permettant de se familiariser au bon usage de la Prep (48) ; (49).

2.3.4.2 Contrôle biologique

La Prep implique une surveillance clinique et biologique trimestrielle réalisable par le médecin généraliste (26). Le bilan biologique comprend systématiquement un bilan rénal, une sérologie VIH ainsi qu'un dosage de bêta-HCG. Ces consultations visent à déceler une primo infection, car le risque de résistances sous bithérapie est élevé avec le VIH, et d'éventuelles contre indications au traitement. Ces rendez-vous trimestriels sont aussi l'occasion d'un accompagnement psycho-affectif et de faire le point sur la santé sexuelle du patient.

Un dépistage des autres infections sexuellement transmissibles ainsi que des sérologies des hépatites A, B et C doivent être effectués au moins une fois par an (et plus fréquemment si le patient présente des symptômes ou en fait la demande).

Si la Prep concerne un adolescent, le suivi doit être plus rapproché (idéalement tous les mois) en raison de la vulnérabilité psychologique et du manque d'observance plus important chez l'adolescent que chez l'adulte.

3 Troisième partie : Rôle du pharmacien dans une prévention constante et en perpétuelle évolution

3.1 Rôle du pharmacien officinal dans la prévention du VIH

3.1.1 Le pharmacien, un professionnel de santé accessible.

3.1.1.1 Maillage officinal

Au 1^{er} Mai 2021, on compte en France un total de 21 061 pharmacies officinales soit une moyenne de trente trois pharmacies pour 100 000 habitants. On considère qu'aujourd'hui 97% de la population métropolitaine possède une officine à moins de dix minutes en voiture de son domicile (50).

Un réseau de proximité aussi étendu permet d'instaurer un climat de confiance entre le patient et son pharmacien et d'assurer sans problème la continuité des soins.

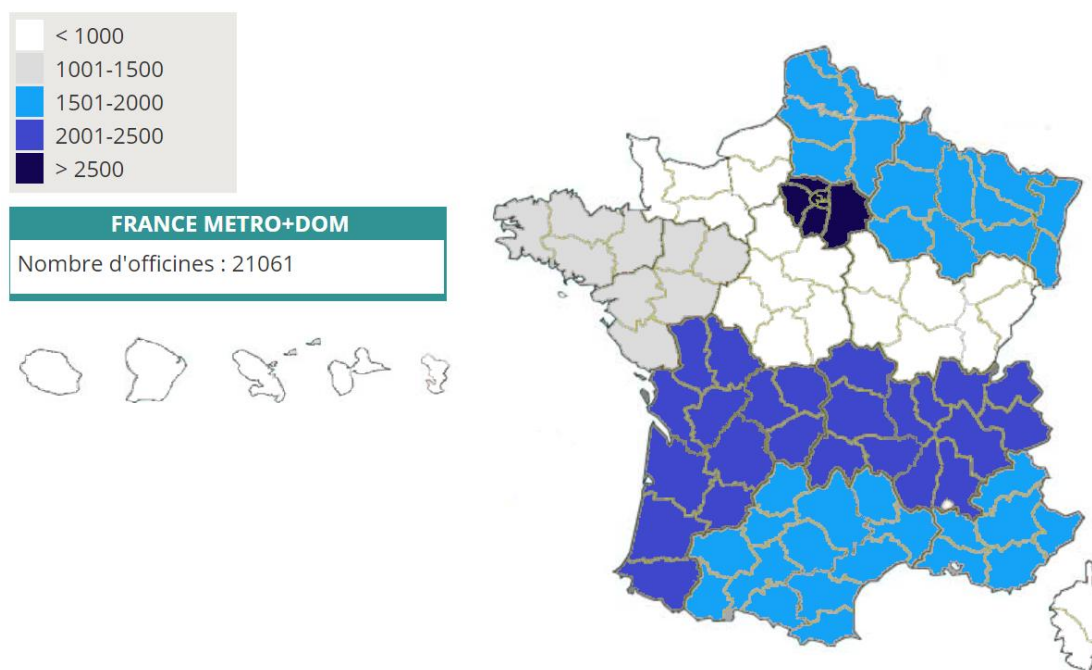


Figure 35 : Nombre de pharmacie par région au 1er Mai 2021
(Ordre national des pharmaciens ; 2021)

Pour permettre une certaine équité dans la répartition géographique des officines, l'installation d'une nouvelle pharmacie dépend du nombre d'habitant. Ainsi, une officine est libre de s'installer dans une commune de plus de 2500 habitants si aucune autre pharmacie n'est installée (à l'exception de la Guyane, de la Moselle et

de l'Alsace ou ce nombre est fixé à 3500 habitants). Pour les communes dont le nombre d'habitants est supérieur à 2500 habitants, une nouvelle officine peut être implantée toutes les tranches de 4500 habitants. Les chiffres alors pris en compte sont ceux du dernier recensement effectué dans la commune.

3.1.1.2 Disponibilité

Le pharmacien est un professionnel de santé disponible dans le sens où il n'est pas nécessaire de prendre rendez-vous pour venir à l'officine, que ce soit pour une question ou une délivrance de traitement. De plus, des pharmacies de garde permettent d'assurer une permanence des soins en dehors des heures habituelles d'ouverture, les week-ends et les jours fériés. Ces tours de garde sont attribués par les organismes représentatifs de la profession dans le département, et sont effectués en compensation d'une indemnité d'astreinte et d'honoraires pour chaque ordonnance délivrée (variables en fonction de la situation) (51).

Situation	Taux
Indemnité d'astreinte	190 €
Honoraires de garde la nuit de 20h à 8h	8 €
Honoraires de garde les dimanches et jours fériés de 8h à 20h	5 €
Honoraires de garde les jours, en dehors des jours et heures normaux d'ouverture de 8h à 20h	2 €

Figure 36 : Valorisation des indemnités versées aux pharmaciens
(Ameli ; Dispositions applicables au 1^{er} janvier 2019)

Il est important que cette disponibilité soit la plus large possible car le pharmacien est le professionnel de santé le plus amené à être en contact avec le patient en raison de la délivrance mensuelle des différents médicaments (Tasp, Prep...). Il est donc un maillon important de la prise en charge du patient et le trait d'union entre ce dernier et le médecin.

Le maillage officinal est important dans ce sens car il permet une répartition géographique des pharmacies afin que celles-ci soit disséminées sur l'entièreté du territoire français. Les patients peuvent ainsi bénéficier d'une continuité des soins grâce aux officines à proximité.

3.1.2 Rôle de santé publique

3.1.2.1 Définition de Santé Publique

En tant que professionnel de santé, le pharmacien participe activement aux différentes missions de Santé Publique. Ces missions peuvent être très diversifiées car un état de « bonne santé » est dépendant de nombreux besoins (nutritionnels, sanitaires, éducatifs, sociaux..), il est donc important de prendre en compte les différents facteurs pouvant influencer celle-ci. L'OMS présente d'ailleurs la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en l'absence d'une maladie ou d'une infirmité » (52).

C'est donc toujours avec cet aspect multidimensionnel que l'OMS définit la santé publique comme « la science et l'art de prévenir les maladies, de prolonger la vie et d'améliorer la santé physique et mentale à un niveau individuel et collectif. Le champ d'action de la santé publique inclut tous les systèmes de promotion de la santé, de prévention des maladies, de lutte contre la maladie (médecine et soins) et de réadaptation » (52). La santé publique introduit donc une notion de collectivité et par conséquent la promotion de la santé à grande échelle.

Il est donc important que le pharmacien intègre la notion de santé collective, ainsi que ses dimensions sociale et sociétale pour répondre au mieux aux missions qui lui sont confiées.

3.1.2.2 Missions du pharmacien

Les missions du pharmacien dans ce contexte de prévention du VIH sont nombreuses. En tant que professionnel de santé accessible, il est d'abord un vecteur important d'informations, de manière personnelle (patient venant directement à l'officine pour une information ou un conseil) ou de manière plus collective avec les journées de prévention/dépistage mais également avec les messages qu'il décide de véhiculer à l'aide de supports informatifs dans l'officine (Affiche, flyers..).

Il est important de rappeler que le pharmacien, comme tous les autres professionnels de santé, est dans l'obligation de se tenir informé des nouvelles pratiques de son art ainsi que des nouveautés pharmaceutiques afin de parfaire continuellement sa formation initiale. Cette actualisation continue des connaissances permet une prise

en charge optimale des patients. Pour ce faire, de nombreuses formations sont disponibles, en ligne ou dispensées par les universités. (53)

Dans le cadre plus classique du métier officinal, l'une des missions principales, est la délivrance des antirétroviraux aux patients séropositifs (ALD n°7) ainsi qu'aux individus à risque utilisant la Prep.

En plus de la délivrance des molécules antirétrovirales, les officines sont aussi un lieu de distribution des différents dispositifs médicaux permettant la protection vis-à-vis du VIH lors de rapports sexuels. On retrouve notamment les préservatifs féminins et masculins.

Le pharmacien doit également s'assurer de la disponibilité et de l'accessibilité :

- Des différents traitements antirétroviraux

Il assure une accessibilité maximale avec la mise en place du tiers payant dans les officines afin de ne pas limiter la prise en charge des patients. En effet, les traitements antirétroviraux étant relativement chers, l'avancement des frais pourrait être un frein à la bonne observance.

Pour la disponibilité, il est important que le pharmacien s'assure de la continuité des soins en s'approvisionnant régulièrement auprès des grossistes.

- Des dispositifs médicaux

De même que pour les molécules antirétrovirales, certains dispositifs médicaux sont désormais remboursés par la sécurité sociale lorsqu'ils sont prescrits (marque de préservatifs EDEN®). Mais même sans prescription, la volonté de rendre accessible les préservatifs au maximum de personnes reste une priorité. C'est dans ce sens qu'en 2007 l'association Croix verte et Ruban rouge lance, en collaboration avec le présentateur Christophe Dechavanne, la boîte de préservatifs « Sortez couverts », soit 12 préservatifs masculins pour 2€.

Pour garantir la disponibilité de ces dispositifs, il est important que le pharmacien fasse des réassorts fréquents auprès des différents laboratoires les proposant (Polidis «sortez couvert®» ; Majorelle «Eden®» ; LifeStyles Healthcare « Manix®», «Skyn®»...). De plus, un distributeur de préservatifs est généralement mis à disposition à l'extérieur de la pharmacie afin que ces derniers soient accessibles durant les heures de fermeture de l'officine.

Enfin, le pharmacien possède un véritable rôle d'accompagnement dans la délivrance des antirétroviraux tant pour la Tasp que pour la Prep. Il est le professionnel de santé le plus accessible pour répondre rapidement aux différentes interrogations du patient (effets indésirables des traitements, désir d'enfant...) et peut être un réel soutien dans le parcours de soin (suivi de l'observance et des rendez-vous médicaux). Il peut aussi être amené à faire le lien entre le patient et son médecin.

3.1.2.3 Délivrance des tests de dépistage rapide

Devant l'appréhension de réaliser un test de sérologique en laboratoire ou en centre spécialisé, il est désormais possible de se procurer un autotest de dépistage rapide en pharmacie. Ces tests sont réalisés par les patients eux-mêmes, les résultats sont donc dépendants de la bonne compréhension du dispositif par le patient (voir paragraphe 1.1.4.1 Dépistage rapide : TROD, autotest).

Le rôle du pharmacien dans ce cas est de donner des instructions claires sur l'utilisation du test afin que celui-ci soit effectué correctement, de rappeler leurs limites (prise de risque récente) ainsi que la conduite à tenir en cas de résultat positif.

3.1.3 Cas particulier des TPE

3.1.3.1 Traitement hospitalier

Aujourd'hui, cette situation ne concerne que les pharmaciens hospitaliers car la distribution du TPE ne se fait que dans le cadre hospitalier. Dans ce cas particulier, le rôle du pharmacien est essentiellement la dispensation en bonne et due forme de la trithérapie. Il peut cependant avoir un rôle d'information en diffusant les règles à respecter pour minimiser les risques ou la bonne conduite à tenir en cas de TPE dans les différents services de soins.

3.2 Une prévention continue et innovante

3.2.1 Une prévention auprès du grand public

Le VIH continuant de faire des victimes à travers le monde (dont plusieurs milliers de nouveaux cas en France chaque année), il reste indispensable de continuer les campagnes de prévention et d'information auprès du grand public afin d'endiguer l'épidémie. Au fil du temps, ces campagnes ont su se diversifier afin de toucher le plus grand nombre.

3.2.1.1 Etats des connaissances actuelles

Régulièrement, en France, de nombreux sondages sont réalisés afin de faire un état des lieux des connaissances sur le VIH auprès de la population générale. Ces sondages permettent par la suite d'axer plus précisément les campagnes de prévention sur certains points.

En Octobre 2017, à la demande de l'association AIDES, l'institut de sondage CSA a réalisé un sondage auprès de 1000 français de plus de 18 ans (54). De ce sondage, sous prétexte d'une peur de la contamination, il ressortait des personnes interrogées une appréhension à fréquenter des personnes séropositives. Pour commencer, 21% des parents ayant des enfants scolarisés présentaient une réticence au fait que l'enseignant de leurs enfants soit séropositif. On note également que 16% des personnes interrogées avec un emploi exprimaient une gêne quant à avoir un collègue séropositif (ce pourcentage s'élevait à 30% chez les jeunes de 18 à 24 ans). Pour finir, 10% des personnes sondées éprouaient un embarras à fréquenter le même cabinet médical qu'une personne séropositive

Mais le sondage le plus pertinent concernant les connaissances des jeunes sur le VIH est le sondage annuel réalisé tous les mois de Mars par les organismes de l'Institut Français d'Opinion Publique et BILENDI en partenariat avec le Sidaction (55). En 2021, le sondage recrute 1002 personnes âgées de 15 à 24 ans pour répondre aux différents questionnaires (56).

Et pour cette dernière année, le constat est sans appel, on observe une baisse des connaissances sur le VIH auprès des jeunes français. D'ailleurs, 33% d'entre eux s'estiment mal informés et présentent une certaine méfiance vis-à-vis des

informations trouvées sur internet, même sur les sites spécialisés. Cependant, cela n'empêche pas les conduites à risque, 12% des personnes interrogées affirment avoir eu au moins un comportement à risque lors des 12 derniers mois.

Ce sondage permet de soulever un autre problème, celui des préjugés qui persistent sur la transmission du virus.

- 24% des interrogés pensent pouvoir être contaminés en embrassant une personne séropositive.
- 18% estiment que boire dans le même verre qu'une personne infectée présente un risque.
- 18% d'entre eux croient au risque de contamination lors d'un contact avec la transpiration d'une personne séropositive.
- 23% pensent que le fait de s'asseoir sur un siège de toilettes publiques présente un risque.
- 10% des jeunes questionnés supposent qu'une poignée de main peut être un moyen de contamination.
- 64% affirment que même sous traitement, un rapport sexuel avec une personne séropositive présente un haut risque de contamination.

Les moyens de prévenir l'infection ne sont pas en reste puisque de nombreuses idées reçues ont été recueillies lors du sondage. En effet, 21% des personnes interrogées présument que la pilule contraceptive classique empêche la transmission du virus (ce taux atteint 20% pour la contraception d'urgence). Le taux de personne pensant que la prise de paracétamol permet d'éviter la contamination après un rapport à risque est de 14%. Enfin, 10% des sondés estiment que le préservatif masculin n'est pas une mesure efficace pour éviter la transmission du virus.

Concernant l'utilisation des traitements antirétroviraux comme moyen de protection, 37% des individus questionnés connaissent le TPE, 31% la Tasp et 27% la Prep.

Devant la persistance des préjugés, la baisse de vigilance et la méconnaissance de la population vis-à-vis du VIH, les deux choses à craindre sont bien évidemment un risque de contamination accru mais aussi un risque de discrimination envers les personnes séropositives. D'où l'importance de continuer les campagnes auprès du grand public.

3.2.1.2 Une communication diversifiée

Toujours dans une optique de toucher le maximum de personne, la communication autour du VIH s'est grandement diversifiée au fil des années.

- Journée mondiale de lutte contre le sida

La journée mondiale de lutte contre le sida a lieu tous les ans, le 1^{er} Décembre (57). Elle fut mise en place par l'OMS pour la première fois en 1988 à la suite du sommet des ministres de la Santé.

Ces journées sont l'occasion pour les institutions et les gouvernements d'informer les populations sur les chiffres du VIH mais aussi d'organiser des événements de sensibilisation. Elles permettent également d'apporter un soutien aux personnes touchées par le VIH et de commémorer les personnes décédées du SIDA.

Afin que les journées ne soient pas redondantes, chaque année aborde un thème différent (prévention, population ciblée, inégalités face à la maladie ou à l'accès des traitements..), permettant de s'interroger sur un aspect plus spécifique du VIH.

- Campagnes de santé publique

L'agence nationale de santé publique est un établissement public placé sous la tutelle du ministère de la santé. Elle est le résultat de la fusion de différents organismes et a pour but d'avertir, de prévenir et d'informer aussi bien le grand public que le gouvernement sur les problèmes de santé publique (58).

La première campagne d'information de santé publique est lancée en 1987 : « Le sida ne passera pas par moi », depuis de nombreuses lui ont succédées. Depuis 2002, c'est désormais l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) qui se charge des stratégies de communication de l'organisme, grâce aux lancements des différentes campagnes de prévention (59). On peut notamment citer les spots relayés par les réseaux sociaux et la télévision faisant la promotion du préservatif, de la Tasp, de la Prep et du TPE en 2019 (60), et plus dernièrement la campagne d'information de 2020 intitulée « Vivre avec le VIH, c'est d'abord vivre » pour lutter contre les idées reçues et les discriminations (Figure 37) (61).



Figure 37 : Visuel de la campagne « Vivre avec le VIH, c'est d'abord vivre »
(Santé Public France ; 2020)

- AIDES

Créée en 1984, l'association AIDES prend à cœur la prévention, l'information, la lutte contre les discriminations ainsi que le soutien des personnes contaminées par le VIH. Elle n'hésite pas à interpeller les pouvoirs publics pour lutter contre inégalités sociales d'accès à la santé.

L'association possède plus de 70 locaux à travers toute la France où il est possible de se faire dépister et où sont régulièrement mis en place des ateliers d'éducation thérapeutique, des rencontres avec des professionnels de santé et des séances d'accompagnement pour les individus les plus fragiles. De nombreuses missions sont également réalisées à l'extérieur de leurs locaux, notamment auprès des populations les plus à risque (62).

En plus de ces missions, l'association AIDES dirige une campagne de sensibilisation annuelle. Tous les ans, un nouveau thème est abordé et un visuel différent est utilisé (63).

- En 2010 par exemple, la campagne se présente sous forme de spot publicitaire télévisuel et fait la promotion de l'utilisation du préservatif masculin.

- En 2012, un mini film est diffusé sur les réseaux sociaux pour inciter au dépistage.
- En 2015, une campagne d'affichage est lancée auprès du grand public. Celle-ci a pour but de débanaliser le virus et de rappeler que ce dernier fait toujours des victimes (Figure 38).



Figure 38 : Campagne de sensibilisation (AIDES, 2015)

- En 2016, l'association lance deux campagnes majeures. La première est intitulée « Homophobiol ». Sur un ton parodique elle fait la promotion, par le biais d'affiches et de spots vidéos publicitaires, d'un médicament luttant contre l'homophobie. La deuxième se nomme « Révélation ». Pour cette dernière, qui se veut plus informative, les affiches scandent « Les séropositifs sous traitement ont beaucoup de choses à nous transmettre. Mais pas le virus du sida », pour faire intégrer au plus grand nombre qu'une personne séropositive sous traitement n'est plus contagieuse et lutter contre les discriminations envers les personnes séropositives.
- En 2018, lancement de la campagne « Prep4Love » avec des affiches et des vidéos largement diffusées sur les réseaux sociaux pour informer et faire la promotion de la Prep.
- En 2019, les causes choisies par l'association sont l'incitation au dépistage, la facilitation d'accès aux traitements pour les populations marginalisées et la lutte contre l'homophobie (avec la vente de pansements aux couleurs du

drapeau gay). Une quatrième campagne ayant pour but d'interpeller les pouvoirs publics, devait également être diffusée dans les transports (en vue de la conférence de reconstitution du Fonds mondial de la lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme le 10 Octobre 2019 à Lyon) ; avant d'être interdite par l'Autorité de Régulation Professionnelle de la Publicité. Elle fut cependant diffusée grâce à l'affichage libre et relayée sur les réseaux sociaux.



Figure 39 : L'un des visuels de la campagne « Lookingforemanuel » (AIDES ; 2019)

- L'année 2020 fut une année particulière, conséquence des confinements et déconfinements successifs. Une occasion pour l'association d'inaugurer « La fête de l'amour », premier événement 100% digital ayant pour but de sensibiliser le public et de faire un appel aux dons. Cette année marque également le lancement de la campagne digitale « Pourtant je m'appelle » sur les réseaux sociaux, pour lutter contre toutes les formes de discriminations liées au VIH.
- En 2021, AIDES inaugure le premier guide de prévention Instagram en collaboration avec 6 artistes engagés dans la lutte contre le VIH.

En multipliant les thèmes de ses campagnes, l'association AIDES souhaite interpeller la population sur toutes les problématiques liées au VIH. L'utilisation de nombreux supports et plus particulièrement des réseaux sociaux ces dernières années démontre une volonté d'élargir le champ des personnes habituellement

touchées par les différentes campagnes de sensibilisation (notamment les plus jeunes).

- Le Sidaction

Le 17 Février 1994, plusieurs associations de lutte contre le sida (Artistes contre le sida, Act-up Paris, Aides fédération...) s'unissent pour former l'association « Ensemble contre le sida » afin de sensibiliser le public et de lever des dons pour la recherche (64). Dans ce sens, le 7 Avril est lancé le premier Sidaction, grâce aux grandes chaînes de télévision qui offrent le temps d'une soirée, un programme unique. L'événement permet de récolter l'équivalent de 45 millions d'euros.

Pour le deuxième Sidaction (1995), les grands médias (radio et télévision) s'accordent pour offrir des temps publicitaires.

En 1998, les grandes chaînes s'unissent pour programmer une émission courant d'une chaîne à l'autre tout au long de la soirée. La chanson « Sa raison d'être » composée par Pascal Obispo devient l'hymne de l'association.

L'année 2000 marque la création d'un événement qui sera reconduit les 3 années suivantes. Il s'agit de « 48h contre le Sida ». Durant le weekend du 2 au 4 Juin, de nombreux reportages, témoignages et incitations aux dons sont diffusés sur TF1. La même année, le magazine trimestriel TRANSVERSAL, rassemblant l'ensemble des actualités de lutte contre le VIH, est lancé.

Le 21 Janvier 2003 est inauguré le premier dîner de la mode contre le sida en association avec la Fédération Française de la Haute Couture et du Prêt à Porter. Ce dîner devient un rendez vous annuel.

En 2004, on note plusieurs événements : Un Sidaction télévisuel multichaînes semblable à celui de 1994, la sortie d'un album « 10 ans ensemble » pour lequel on note la participation de plus de 60 artistes, ainsi qu'un concert. Les bénéfices sont reversés à la recherche contre le VIH.

En 2005, Ensemble contre le sida prend tout simplement le nom Sidaction. Il s'agit également de l'année de lancement de la campagne de sensibilisation « Pour la vie » en association avec le Ministère de l'Education Nationale.

L'année 2009 signe le lancement du Concours VIH pocket. Il s'agit d'un concours vidéo amateur dont le sujet doit être le VIH (abordé sous différents angles :

prévention, dépistage, traitement, préjugé...). Les courts métrages finalistes sont utilisés à des fins pédagogiques. L'événement est reconduit en 2013.

Le Sidaction fête ses 20 ans en 2014. Lancement d'un nouvel album, Pascal Obispo réunit 120 artistes, animateurs et célébrités.

2019, 25 ans après la première mobilisation des chaînes télévisées, ces dernières s'unissent de nouveau afin de diffuser la même séquence simultanément.

Toujours dans la volonté de toucher le public le plus large possible, un événement gaming diffusé sur Twitch est mis en place lors de l'événement du Sidaction 2021 (65).

Les exemples cités ici ne sont que les événements « majeurs » lancés à l'occasion des grandes campagnes d'information du Sidaction. Des centaines d'autres mobilisations (rassemblements, campagnes dans les écoles, calendriers, ventes en tout genre...) sont lancées tous les ans sous la tutelle du Sidaction.

Le Sidaction est l'exemple même de l'évolution des campagnes d'information et de prévention, en diversifiant les supports et les moyens de communication afin d'impacter au maximum la population.

- Solidarité Sida

Solidarité Sida est une association créée en 1992 par Luc Barruet et Eric Elzière, et dont le but est de lever des fonds à l'aide d'événements culturels (66). L'organisation et la production des différents événements de l'association a permis de participer aux financements de plus de 2000 programmes d'aide aux malades et de prévention à travers le monde. L'association Solidarité Sida ne lance pas elle-même de programmes mais s'associe à de nombreuses autres associations pour les aider dans leurs missions.

L'organisation des différents événements repose sur la volonté et la disponibilité de jeunes bénévoles, les événements s'adressant généralement à un public jeune.

Le point majeur de communication de Solidarité Sida est le festival Solidays lancé en 1999. Il s'agit d'un festival musical réunissant plusieurs milliers de personnes (228 000 personnes en 2019 à l'hippodrome de Longchamp) durant plusieurs jours sous le signe de la solidarité. Les bénéfices dégagés par la vente des places sont

reversés aux différents programmes associés à Solidarité Sida. Le festival a lieu tous les ans, excepté ces deux dernières années en raison du contexte sanitaire.

Au-delà du côté « levée de fonds » de l'événement, celui s'inscrit dans une véritable volonté de prévention et d'information grâce à l'installation de différents stands à thèmes lors des jours de festivités. Les festivaliers sont alors libres de circuler entre les différents espaces, aussi bien artistiques (body painting, expositions..) qu'informatifs (Médecin du Monde, Sida Info Service..).

3.2.2 De nouveaux moyens de prévention ?

3.2.2.1 Bilan des recherches actuelles

Devant la persistance de l'épidémie, les recherches sur le VIH restent d'actualité. Régulièrement, de nouvelles molécules sont mises sur le marché et d'autres rentrent dans différentes phases d'essai. Ces recherches ne seraient pas possibles sans les dons récoltés via les levées de fonds organisées par les différentes associations (Sidaction, ...).

Parmi les dernières molécules mises sur le marché, on peut mentionner :

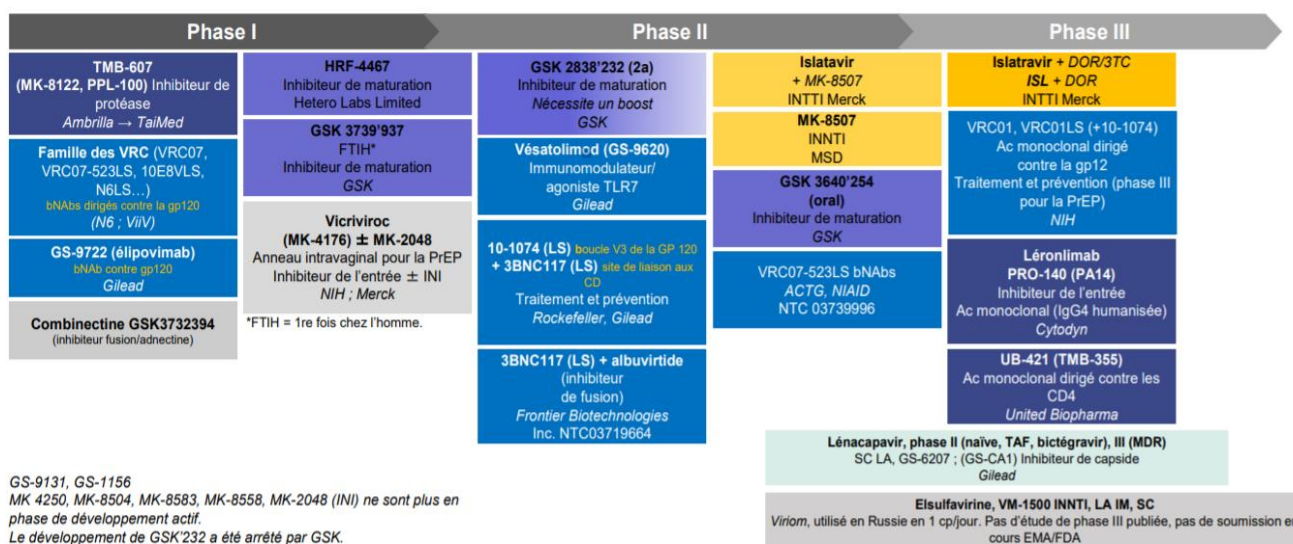
- La Doravirine, commercialisée par le laboratoire MSD en 2019 dans le cadre d'un traitement contre le VIH-1. La doravirine est un INNTI de deuxième intention. Elle doit être associée à deux INTI afin d'éviter les résistances. On retrouve la doravirine dans deux spécialités, le PIFELTRO® et le DELSTRIGO®. Dans ce dernier elle est combinée à la lamivudine et au ténofovir disoproxil (67).
- Le Fostémavir (RUKOBIA®). Le RUKOBIA® est un inhibiteur de l'attachement, il est le premier et seul représentant de sa classe pharmaceutique. Cette molécule n'est utilisée qu'en association à d'autres antirétroviraux, en dernier recours chez les patients contaminés par un VIH-1 multi résistant et pour qui il n'est plus possible d'obtenir une suppression de la charge virale. Commercialisé par le laboratoire Viiv Healthcare, il a obtenu son AMM en le 4 Février 2021 sous forme de comprimé à libération prolongée en prises bi-journalière (68).

- L'ibalizumab (TROGARZO®) présente les mêmes indications que RUKOBIA® et doit également être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux, bien qu'il s'agisse cette fois d'un anticorps monoclonal humanisé s'administrant par voie intraveineuse toutes les deux semaines. Son autorisation de mise sur le marché a été obtenue le 26 Septembre 2019, il est commercialisé par le laboratoire Thératechnologies (69).

- Point sur les différentes molécules en essai :

Début 2021, on compte 7 molécules en phase I de développement (phase d'étude de la cinétique et de la toxicité), 8 molécules en phase II (détermination de la dose minimale efficace et observation d'éventuels effets indésirables), 4 molécules en phase III (évaluation de l'efficacité) et 2 molécules en phase II/III.

Traitements ARV chez l'adulte en cours de développement



GS-9131, GS-1156
MK 4250, MK-8504, MK-8583, MK-8558, MK-2048 (INI) ne sont plus en phase de développement actif.
Le développement de GSK'232 a été arrêté par GSK.

Figure 40 : Traitements antirétroviraux chez l'adulte en cours de développement (Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes ; 2021)

De nouvelles pistes sont explorées avec ces recherches. On observe par exemple de nouvelles classes thérapeutiques comme des inhibiteurs de maturation mais aussi l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou la mise au point de nouveaux dispositifs (anneau intra vaginal pour le Vicriviroc). Les molécules développées se tournent aussi bien vers le traitement que vers la prévention.

Un certains nombres de recherches ont également pris fin en 2021 suite à des résultats peu concluants.

Parmi les molécules les plus innovantes actuellement en essai, on trouve :

- Lénacavir (Laboratoire Gilead)

Actuellement en phase d'étude II/III, le lénacavir est un puissant inhibiteur de capsid du VIH-1 agissant à plusieurs moments du cycle de réplication du virus, il s'agit de la première molécule de cette nouvelle classe thérapeutique.

La particularité de ce dernier est de posséder une demi vie extrêmement longue. Ainsi, après une injection sous cutanée de Lénacavir, les concentrations du produit dans le sang restent optimales durant 26 semaines, ce qui permet de ne l'administrer que tous les 6 mois (la forme orale nécessite quant à elle une prise hebdomadaire). Il s'agit donc d'un agent de longue durée.

Le produit est d'autant plus intéressant qu'il est efficace chez les patients en situation d'échec thérapeutique présentant des résistances à plusieurs classes thérapeutiques, mais également car il peut aussi bien être utilisé en thérapeutique qu'en prévention (70).

- L'Islatravir (Laboratoire Merck)

Il s'agit là également d'une nouvelle classe antirétrovirale. L'islatravir est inhibiteur nucléosidique de la translocation de la transcriptase inverse. Il est actif sur le VIH-1. La molécule est actuellement en essai de phase III dans un cadre thérapeutique (en association avec la lamivudine et la doravirine) et en phase II pour la Prep (71). La posologie de l'islatravir est différente en fonction de son indication, il s'agit d'une prise orale journalière en cas de traitement, alors qu'il suffit d'une prise orale hebdomadaire dans un cadre de prophylaxie. La piste d'un implant est également envisagée pour la Prep, le dispositif serait alors efficace durant un an (72).

- Vicriviroc (Laboratoire Merck)

Actuellement en phase I, le vicriviroc est une molécule innovante par son mode d'administration. En effet, dans le cadre de la Prep, celui-ci pourrait être utilisé sous la forme d'anneau vaginal. En tant qu'antagoniste du CCR5, le vicriviroc est un inhibiteur d'entrée.

- L'association rilpivirine/cabotégravir (Laboratoire Viiv Healthcare).

Plusieurs études ont démontré l'efficacité d'une injection en intramusculaire de l'association rilpivirine et cabotégravir sur le long terme (injection mensuelle) chez les

patients avec une charge virale indétectable depuis au moins 6 mois. Cela permettrait d'avoir une meilleure observance chez les patients ayant des problèmes de déglutition ou pour qui la prise de comprimés journalière est un frein.

La spécialité combinant les deux molécules (CABENUVA®) possède une AMM depuis 2020 au Canada et depuis Janvier 2021 aux Etats-Unis (73).

3.2.2.2 Développement de vaccins

La production d'un vaccin anti-VIH est une stratégie qui a été évoquée dès 1994 car le vaccin représente la solution de prévention ultime pour endiguer l'épidémie. Cependant, malgré de nombreux candidats et d'essais, il semble qu'aucun vaccin ne soit sur le point d'être mis sur le marché dans les années qui viennent.

La difficulté de développer un vaccin anti VIH vient des propriétés du VIH lui-même. En effet, il est compliqué de mettre au point un vaccin ciblant une des protéines du VIH car il existe de nombreux types et sous types du virus. De plus, ces derniers mutent très rapidement (dû à l'inexactitude de la transcriptase inverse). On ne sait donc pas quelle protéine cibler pour que le vaccin soit efficace. Il faut également rappeler qu'une fois le VIH intégré dans le génome cellulaire, celui-ci devient inaccessible tant aux différentes molécules thérapeutiques qu'aux anticorps produits par un éventuel vaccin. La dernière difficulté repose sur le fait que le VIH ne stimule pas de réponse immunitaire suffisante pour être éliminé, la réaction immunitaire à induire à l'aide du vaccin reste donc inconnue.

Deux essais prometteurs (Uhambo et Imbokodo) menés par Johnson & Johnson's ont malheureusement pris fin en 2021 devant les résultats peu satisfaisants obtenus.

Mais les recherches continuent, le laboratoire Moderna (en collaboration avec l'International AIDS Vaccine Initiative) annonçait d'ailleurs durant l'été 2021 le lancement d'essais cliniques de phase I pour deux vaccins à ARN messenger contre le VIH (74).

3.2.2.3 Situations particulières

Le VIH reste un virus complexe, et de nombreuses interrogations persistent.

Certaines personnes contaminées par le virus semblent par exemple maîtriser l'infection sans l'aide de traitement, on les appelle les « contrôleurs du VIH ». Ces

personnes asymptomatiques, infectées depuis au moins 5 ans et possédant une charge virale inférieure à 400cp/mL, représentent moins de 0,5% des individus contaminés par le VIH. Plusieurs mécanismes immunitaires participeraient à cette résistance mais aucun d'entre eux n'a formellement été identifié bien que trois d'entre eux semblent être impliqués.

Dès 2006, les chercheurs mettent en évidence chez des contrôleurs du VIH, une mutation, la mutation delta 32, du gène codant pour le co-récepteur CCR5 permettant l'entrée du VIH dans la cellule. Alors qu'une copie de cette mutation semble ne pas empêcher l'infection mais ralentit sa progression, l'homozygotie semble pour sa part entraîner une vraie résistance à la contamination en empêchant tout simplement l'entrée du virus dans la cellule (75) ; (76).

Plus récemment, une différence de comportement des lymphocytes T CD8+ a été mise en évidence entre les individus contrôleurs et les non contrôleurs lors d'un contact avec le virus. Cette divergence serait en partie due à une maturation et à un métabolisme plus spécifique chez les contrôleurs, qui permettraient de produire plus rapidement des molécules antivirales et donc d'engendrer une réponse immunitaire plus rapide et plus adaptée (77).

Les LT CD4+ semblent eux aussi jouer un rôle dans ce contrôle de l'infection. Chez les contrôleurs, ces cellules possèdent des récepteurs TCR publics particulièrement sensibles à un antigène spécifique du VIH (le peptide Gag293). Le système immunitaire du patient est alors constamment en état d'alerte, ce qui lui permet de déclencher une réponse antivirale plus rapide que les patients non contrôleurs lors d'un contact avec le VIH (78).

En plus de cette faculté de certains patients à contrôler l'infection, on peut mentionner un autre cas particulier, celui de l'unique cas de guérison de VIH. Le patient, Timothy Ray-Brown, est contaminé en 1995. Alors mis sous AZT puis sous trithérapie, le «patient de Berlin» (lieu où il habitait à l'époque) parvient à obtenir une charge virale indétectable et un taux de LT CD4 normal. En 2006, suite au diagnostic d'une leucémie myéloïde aiguë, il doit subir une greffe de moelle osseuse. Le médecin de monsieur Ray-Brown décide alors de choisir un donneur possédant la mutation CCR5 delta 32 des LT CD4, qui semblent conférer une résistance au virus du VIH. Suite à cette première transplantation, la virémie du patient devient indétectable malgré l'arrêt de la trithérapie. Une deuxième transplantation (du même

donneur) a lieu un an plus tard en raison d'une récurrence de la leucémie. A 3,5 ans de la première transplantation, plusieurs examens ont permis d'observer que le patient bénéficiait d'un taux de LT CD4 normal, que les LT CD4 du donneur avaient colonisés la muqueuse intestinale du receveur et que les cellules réservoirs viraux de l'hôte avaient disparues. De même, la recherche d'ADN et d'ARN viral s'est avérée négative.

La bonne reconstitution immunitaire et l'absence de rebond viral suite à l'arrêt de tous les traitements de monsieur Ray-Brown ont conduit les scientifiques à se rendre à l'évidence que le patient était guéri du VIH (79).

Ces différents cas de figure sont largement étudiés par la communauté scientifique et permettent d'envisager le meilleur à plus ou moins long terme dans la quête de guérison du VIH.

Conclusion

Tous les jours, de nouvelles personnes sont contaminées par le VIH, mais les connaissances actuelles permettent désormais une prise en charge complète et optimale des individus séropositifs. L'infection reste cependant un sujet tabou, en raison des modes de contamination et des populations à risque, rendant encore parfois difficile l'accès aux soins.

Le sujet est d'autant plus sensible qu'aucun traitement à ce jour ne permet d'éliminer entièrement le virus de l'organisme, la prévention reste donc une stratégie primordiale pour endiguer l'épidémie. Celle-ci s'est d'ailleurs largement diversifiée au cours des dernières années et à su se réinventer en utilisant notamment de nouveaux vecteurs d'information pour sensibiliser le plus grand nombre.

En plus des campagnes d'informations et des différents dispositifs médicaux, les antirétroviraux ont désormais une place majeure dans la prévention du VIH. Les connaissances du grand public à propos de ces nouveaux moyens de prévention restent néanmoins très restreintes, leur promotion doit donc rester une priorité dans les différentes stratégies de prévention. Cette méconnaissance, en plus d'entraîner un risque accru de contamination, entretient la persistance des préjugés et des discriminations dont sont victimes les personnes séropositives ; Ce qui rend l'importance de ces campagnes d'autant plus grande. La communication et la bienveillance sont donc les deux mots d'ordre à privilégier dans la prévention du VIH.

Le pharmacien a un réel rôle de santé publique dans cette prévention. Il est le professionnel de santé le plus à même de répondre aux interrogations des patients de part ses connaissances, son accessibilité et sa disponibilité. Il est également un important vecteur d'informations dans les campagnes de prévention. De plus, les pharmaciens officinaux sont amenés à régulièrement être en contact avec leurs patients utilisant des antirétroviraux, notamment via les délivrances mensuelles pour la Tasp et la Prep, faisant d'eux le trait d'union entre le patient et son médecin. Ils participent activement à l'adhésion au traitement et à sa bonne observance, et font parti intégrante du suivi médical du patient.

Malgré les difficultés rencontrées, la fin du VIH reste cependant un espoir toujours permis grâce à une recherche active et toujours plus innovante. De nouveaux traitements et moyens de prévention sont continuellement en essai pour améliorer la qualité de vie des patients séropositifs et un jour mettre fin à l'épidémie. De nombreux scientifiques sont constamment en quête de la possible mise sur le marché d'un vaccin contre VIH.

Liste des figures

Figure 1 : Données mondiale sur le VIH (ONUSIDA, 2019)

Figure 2 : Répartition en millions de la population vivant avec le VIH en 2018 (ONUSIDA, 2019)

Figure 3 : Couverture régionale du traitement du VIH en 2018 (ONUSIDA, 2019)

Figure 4 : nombre de découverte de séropositivité VIH, France, 2010-2018 (Santé publique France, DO VIH, 2019)

Figure 5 : Taux de découverte de séropositivité par région (par million d'habitants), France 2018 (Santé publique France, DO VIH, 2019)

Figure 6 : Distribution des nouvelles infections VIH (entre 15 et 49 ans) dans le monde par groupe de population en 2018 (ONUSIDA, 2019)

Figure 7 : Les 3 phases de l'évolution de l'infection VIH (Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic, Thèse de Djomangan Adama Ouattara, 2006)

Figure 8 : Structure du VIH (Futura-science, 2015)

Figure 9 : Réplication du VIH (Cours magistral Université Lille 2, Pr Anne Goffard, 2020)

Figure 10 : Les différents résultats des TROD (Notice autotest VIH Exacto®, BIOSYNEX)

Figure 11 : Signes, symptômes et pathologies évocatrices et pour lesquelles un test de dépistage doit être systématiquement demandé (HAS)

Figure 12 : Action des INTI/INtTI

Figure 13 : Action des INNTI

Figure 14 : Action des IP

Figure 15 : Action de l'inhibiteur de fusion

Figure 16 : Action de l'inhibiteur d'entrée

Figure 17 : Action des inhibiteurs d'intégrase

Figure 19: Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 20: Bilan clinique annuel de synthèse d'une personne vivant avec le VIH (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 21: Bilan annuel chez les PVVIH : Dépistage des cancers (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 22: Bilan annuel biologique de synthèse d'une personne vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 23: Bilan annuel complémentaire en fonction des populations (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 24: Contaminations professionnelles VIH chez les personnels de santé selon l'année de l'AES (GERES, 31/12/18)

Figure 25: Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 26: Conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à des produits biologiques (Affiche GERES)

Figure 27 : Indications de TPE après exposition sexuelle (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 28 : Indications de TPE après exposition au sang (hors partage de matériel d'injection) ou liquide biologique (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 29 : Indications de TPE après partage de matériel d'injection (usagers de drogues intraveineuses) (Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport Morlat, ANRS, 2018)

Figure 30: Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2020, par mois (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

Figure 31: Nombre (%) de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2020 selon la région de résidence, globalement et par période (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

Figure 32: Nombre total d'utilisateur.trice.s d'une PrEP par Truvada® ou génériques (initiation ou renouvellement en France entre le 1er Janvier 2016 et le 30 Juin 2020, par semestre (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

Figure 33: Caractéristiques sociodémographiques des personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou générique pour une PrEP entre le 1er janvier 2016 et le 30 juin 2020, globalement et par période (Système National des Données de Santé; Epi-phare ; Juin 2020)

Figure 34: L'une des trois affiches de la campagne Prep 4 love (AIDES ; 2018)

Figure 35 : Nombre de pharmacie par région au 1er Mai 2021 (Ordre national des pharmaciens ; 2021)

Figure 36 : Valorisation des indemnités versées aux pharmaciens (Ameli ; Dispositions applicables au 1^{er} janvier 2019)

Figure 37 : Visuel de la campagne « Vivre avec le VIH, c'est d'abord vivre » (Santé Public France ; 2020)

Figure 38 : Campagne de sensibilisation (AIDES, 2015)

Figure 39 : L'un des visuels de la campagne « Lookingforemanuel » (AIDES ; 2019)

Figure 40 : Traitements antirétroviraux chez l'adulte en cours de développement (Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes ; 2021)

Bibliographie

1. Fiche d'information 2019 — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
2. Iliffe J. The African AIDS Epidemic: A History. Ohio University Press; 2005. 262 p.
3. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 3 juill 1981;30(25):305-8.
4. Seytre B. Histoire de la recherche sur le Sida. FeniXX; 1995. 156 p.
5. Chrono VIH - version texte. Sidaction. Disponible sur: <https://sidaction.org/chrono-vih-version-texte-0>
6. Sida / VIH. Institut Pasteur. 2016. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sida-vih>
7. UNAIDS_FactSheet_fr.pdf. Disponible sur: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
8. BSP_Nat_Surveillance_VIH2018.pdf.
9. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016;18.
10. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. Rev Med Virol. juill 2013;23(4):221-40.
11. Sida et VIH. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sida-et-vih>
12. Gerbouin O, Grellet J. Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie. Actual Pharm. mars 2017;56(564):1-2.
13. Plus de la moitié des nouvelles infections au VIH dans le monde ont touché les populations clés et leurs partenaires sexuels. Disponible sur: https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/featurestories/2019/november/20191105_key-populations
14. Centre for Infectious Disease Prevention and Control (Canada), Public Health Agency of Canada. Risque de transmission du VIH: sommaire des données scientifiques. [Internet]. Ottawa, Ont.: Agence de santé publique du Canada; 2013. Disponible sur: <https://www.deslibris.ca/ID/237895>
15. Cas de contamination post-transfusionnelle par le VIH - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cas-de-contamination-post-transfusionnelle-par-le-VIH>

16. 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.
17. Ouattara DA. Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic. :166.
18. Autotests de dépistage du VIH [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1768844/fr/autotests-de-depistage-du-vih
19. 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. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000022320859/>
20. La gratuité du dépistage du test du VIH est généralisée depuis le 1er janvier 2022. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15491>
21. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;27.
22. experts-vih_prevention-depistage.pdf.
23. 55.pdf. Disponible sur: <http://revue.ummt0.dz/index.php/campus/article/viewFile/105/55>
24. Masson E. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/74405/article/inhibiteurs-non-nucleosidiques-de-la-transcriptase>
25. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bull Médecins Suisses. 30 janv 2008;89(05):165-9.
26. 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.
27. Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marincovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. sept 2005;40(1):96-101.
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018;27.
33. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». 2018;57.
34. Le traitement post-exposition au VIH | TPE | Crips Ile-de-France. Disponible sur: <https://www.lecrips-idf.net/miscellaneous/decryptage-traitement-post-exposition-vih.htm>
35. Arrêté du 10 juillet 2013 relatif à la prévention des risques biologiques auxquels sont soumis certains travailleurs susceptibles d'être en contact avec des objets perforants.
36. Needlestick transmission of HTLV-III from a patient infected in Africa. Lancet Lond Engl. 15 déc 1984;2(8416):1376-7.
37. Impact des mesures de prévention – GERES. Disponible sur: <https://www.geres.org/aes-et-prevention/impact-des-mesures-de-prevention/>
38. Épidémiologie du risque infectieux – GERES. Disponible sur: <https://www.geres.org/aes-et-risques/epidemiologie-du-risque-infectieux/>
39. AES et prévention – GERES. Disponible sur: <https://www.geres.org/aes-et-prevention/>
40. Jauffret-Roustide M. Les salles de consommation à moindre risque. Esprit. 14 nov 2016;Novembre(11):115-23.
41. Que faire en cas d'AES – GERES. Disponible sur: <https://www.geres.org/que-faire-en-cas-daes/>
42. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DGS/SP2/PP2/DGOS/PF2/DSS/1C/DGT/CT2/2019/45 du 25 février 2019 relative aux recommandations de prise en charge des accidents d'exposition au sang et aux liquides biologiques (AES) survenant dans un environnement professionnel et des accidents d'exposition sexuelle. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44696>
43. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par ténofovir disoproxil/emtricitabine (TRUVADA® et ses génériques). Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-tenofovir-disoproxil/emtricitabine-truvada-et-ses-generiques
44. de GAGE SB, Le-Tri T, Dray-Spira R. Etude réalisée par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE. :45.

45. AIDES lance Prep 4 Love, la première campagne nationale d'information et de promotion de la Prep. Disponible sur: <http://www.aides.org/communiquer/aides-lance-prep-4-love-la-premiere-campagne-nationale-dinformation-et-de-promotion-de>
46. A D, A D. Olivier Véran annonce la simplification de l'accès à la Prophylaxie pré exposition (PrEP) au VIH : une avancée supplémentaire pour lutter contre l'épidémie de VIH. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/olivier-veran-annonce-la-simplification-de-l-acces-a-la-prophylaxie-pre>
47. Laëtitia G. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire. 2021;17.
48. VIH : la primoprescription de la PrEP autorisée en ville à compter du 1er juin 2021. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27189-vih-la-primoprescription-de-la-prep-autorisee-en-ville-a-compter-du-1er-juin-2021.html>
49. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire. Haute Autorité de Santé. 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
50. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté - Communications - Ordre National des Pharmaciens. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
51. Rémunération des gardes et urgences pharmaceutiques. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/facturation-remuneration/remuneration-gardes-urgences-pharmaceutiques/remuneration-gardes-urgences-pharmaceutiques>
52. Larousse É. santé publique - LAROUSSE. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/sant%C3%A9_publicue/90008
53. Le développement professionnel continu (DPC) - Nos missions - Ordre National des Pharmaciens. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/L-examen-de-la-capacite-a-exercer-la-pharmacie/Le-developpement-professionnel-continu-DPC>
54. Les Français-es et les personnes séropositives : le sondage qui rassure autant qu'il inquiète. Disponible sur: <http://www.aides.org/communiquer/les-francais-es-et-les-personnes-seropositives-le-sondage-qui-rassure-autant-quil>
55. Sondage Ifop-Bilendi : les jeunes, l'information et la prévention du sida. Disponible sur: <https://presse.sidaction.org/communiquer/169199/Sondage-Ifop-Bilendi-jeunes-l-information-prevention-du-sida>

56. Les jeunes, l'information et la prévention du sida. IFOP. Disponible sur: <https://www.ifop.com/publication/les-jeunes-linformation-et-la-prevention-du-sida-4/>
57. Nations U. Journée mondiale du sida | Nations Unies. United Nations. United Nations; Disponible sur: <https://www.un.org/fr/observances/world-aids-day>
58. Qui sommes nous ? Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous>
59. SPF. Leçons tirées de 20 ans de campagnes de lutte contre le sida. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/lecons-tirees-de-20-ans-de-campagnes-de-lutte-contre-le-sida>
60. VIH/sida. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida>
61. Vivre avec le VIH c'est d'abord vivre - Nouvelle campagne contre les discriminations liées à la séropositivité VIH. 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>
62. AIDES en France. Disponible sur: <http://www.aides.org/dossier/aides-en-france>
63. Les campagnes de communication. Disponible sur: <http://www.aides.org/les-campagnes-de-communication>
64. Notre histoire. Sidaction. Disponible sur: <https://www.sidaction.org/notre-histoire>
65. Sidaction 2021 : 4 479 159 euros de promesses de dons au profit de la lutte contre le sida. Disponible sur: <https://presse.sidaction.org/communiqu/208568/Sidaction-2021-4-479-159-euros-de-promesses-de-dons-au-profit-de-lutte-contre-sida>
66. Solidarité Sida. Solidays. Disponible sur: <https://www.solidays.org/festival/solidarite-sida/>
67. VIH1 : doravirine, nouvel antiviral formulé seul (PIFELTRO) ou en association (DELSTRIGO). VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23876-vih-1-doravirine-nouvel-antiviral-formule-seul-pifeltro-ou-en-association-delstrigo.html>
68. RUKOBIA 600 mg cp LP. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rukobia-600-mg-cp-lp-222196.html>
69. TROGARZO (ibalizumab). Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184445/fr/trogarzo-ibalizumab
70. Efficacité virologique importante du lénacapavir en injectable tous les 6 mois, chez des patients très largement prétraités et infectés par des virus multirésistants. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/croi/2021/ej/efficacite-virologique-importante-lenacapavir-injectable-tous-6-mois-chez-patients-tres-largement-pretraites-infectes-par-virus-multiresistants>

71. APMnews - Baisse de la charge virale avec une dose d'islatravir chez des patients VIH+ naïfs de traitement (phase I). Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/345558/baisse-de-la-charge-virale-avec-une-dose-d-islatravir-chez-des-patients-vih-plus-naifs-de-traitement-%28phase%C2%A0i%29>
72. Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. *Curr Opin HIV Aids*. janv 2020;15(1):27-32.
73. VOCABRIA (cabotégravir). Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263063/fr/vocabria-cabotegravir
74. 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. clinicaltrials.gov; 2021 août. Report No.: NCT05001373. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05001373>
75. Trearichi EM, Tumbarello M, Donati K de G, Tamburrini E, Cauda R, Brahe C, et al. Partial protective effect of CCR5-Delta 32 heterozygosity in a cohort of heterosexual Italian HIV-1 exposed uninfected individuals. *AIDS Res Ther*. 25 sept 2006;3(1):22.
76. APMnews - La mutation delta-32 dans CCR5 qui protège contre le VIH serait apparue sous la pression d'épidémies de « peste hémorragique ». Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/144025/la-mutation-delta-32-dans-ccr5-qui-protege-contre-le-vih-serait-apparue-sous-la-pression-d-epidemies-de-peste-hemorragique>
77. Contrôle du VIH : les lymphocytes T CD8+ décryptés | ANRS. Disponible sur: <https://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/342/contrôle-du-vih-les-lymphocytes-t-cd8-decryptés>
78. Cordonnier MN. Sida : du nouveau sur la piste des contrôleurs du VIH. [Pourlascience.fr](https://www.pourlascience.fr). Pour la Science. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/immunologie/https://www.pourlascience.fr/sd/immunologie/sida-du-nouveau-sur-la-piste-des-contrôleurs-du-vih-14178.php>
79. VIH : vers la guérison ? *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-312/vih-vers-la-guerison>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : EVERAERE Marine

INE : 0904011900F

Date, heure et lieu de soutenance :

Le Jeudi 28 Avril 2022 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre 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: GOFFARD

Prénom : ANNE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable:

Je certifie que la thèse provisoire de Mlle EVERAERE Marine Ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 19/03/22

Signature :



Avis du président du jury

Nom: GOFFARD

Prénom : ANNE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable:

Date : 19/03/22

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le

B. BERTIN

Le Doyen

D. ALLORÉ



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées

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

Nom : EVERAERE

Prénom : Marine

Titre de la thèse : Utilisation des antirétroviraux dans la prévention du VIH ; rôle du pharmacien

Mots-clés :

Virus de l'immunodéficience humaine ; Prévention ; Traitement comme prévention (Tasp) ; Traitement Post Exposition (TPE), Prophylaxie Pré Exposition (Prep) ; Prise en charge individualisée ; Rôle du pharmacien ; Santé publique.

Résumé : Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est, depuis les années 80, un problème de santé publique majeur. Il est toujours impossible de « guérir » du VIH mais les avancés scientifiques ont permis une amélioration considérable de la qualité de vie des gens contaminés, transformant la maladie meurtrière qu'était le syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA) en pathologie chronique. Les recherches ne se limitent d'ailleurs plus aux « traitements » mais s'orientent aussi désormais vers la prophylaxie. C'est ainsi qu'au fil des années, certaines molécules, au départ utilisées pour diminuer la charge virale des personnes séropositives, ont commencé à jouer un réel rôle dans la prévention. On a ainsi pu observer l'apparition de nouvelles stratégies telles que la prophylaxie pré-exposition (Prep) et le traitement comme prévention (Tasp) pour endiguer l'épidémie. Et bien que le VIH reste un sujet sensible, la prévention le concernant ne cesse de se diversifier et de se réinventer afin de toucher le public le plus large possible et plus particulièrement de sensibiliser les plus jeunes. Le pharmacien tient un rôle essentiel dans cette prévention car il est un élément indispensable dans la distribution des médicaments mais il est également un acteur majeur de la diffusion de l'information.

Membres du jury :

Président :

Professeur **GOFFARD Anne**, Professeur des Universités; Praticien hospitalier

Directeur, Conseiller de these:

Professeur **GOFFARD Anne**, Professeur des Universités; Praticien hospitalier

Asseseurs:

Madame **STANDAERT Annie**, Maître de conférences à la faculté de Lille

Monsieur **ECHINARD Lionel**, Docteur en Pharmacie