



**HAL**  
open science

## La prévention et le dépistage de l'infection par le VIH à l'officine: " PrEP " et autotests

Marine Marseille

### ► To cite this version:

Marine Marseille. La prévention et le dépistage de l'infection par le VIH à l'officine: " PrEP " et autotests. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01914853

**HAL Id: dumas-01914853**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01914853>**

Submitted on 7 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 2 Novembre 2018

PAR

**Marine MARSEILLE**

Née le 13 Septembre 1994 à GAP

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**LA PRÉVENTION ET LE DÉPISTAGE DE L'INFECTION  
PAR LE VIH À L'OFFICINE :  
« PrEP » ET AUTOTESTS**

**JURY :**

Président : Pr Frédérique GRIMALDI,

Toxicologie de l'environnement

Membres : Dr Albert DARQUE,  
Dr Bruno GALLIER,  
Dr Marina SARRASIN,

Praticien Hospitalier  
Pharmacien d'officine  
Pharmacien d'officine

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



## Dédicaces et Remerciements

*À la présidente, Mme Frédérique GRIMALDI, qui me fait l'honneur d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse en ce jour si particulier pour clôturer ces 6 années d'études en pharmacie. Je vous en remercie. Veuillez trouver ici ma reconnaissance envers votre dynamisme dans la transmission de votre savoir et la disponibilité dont vous nous avez fait part tout au long de nos études.*

*À mon directeur de thèse, Mr Albert DARQUE, merci de m'avoir accompagné tout au long de la réalisation de ce travail et merci pour ces nombreuses heures de lecture, relecture, amélioration, rectifications, corrections à tout moment du jour (et de la nuit...). Ce travail de thèse désormais accompli, place aux nouvelles sessions de descentes endiablées en VTT entre Vars et Embrun avec une petite touche de concombre revisité pour ne pas perdre les bonnes habitudes...*

*Aux membres de mon jury, Bruno et Marina, merci d'avoir été des maîtres de stages exemplaires pendant ces 6 années d'études. Merci pour tout le savoir et l'expérience professionnelle que vous m'avez transmis au court de ces nombreuses semaines passées dans vos officines. Merci pour la confiance que vous m'avez aidé à acquérir au comptoir. Cette place au sein de mon jury de thèse que vous me faites l'honneur d'accepter est pour moi la manière de symboliser le rôle que vous avez joué afin de m'accompagner jusqu'ici aujourd'hui.*

*À mes parents,*

*merci maman d'avoir été là depuis le début, de m'avoir soutenu et accompagné depuis cette « Première année de médecine » qui fut l'année de tant de changements dans une vie d'adolescente quittant ses Alpes natales pour aller faire ses études à Marseille... Un énorme MERCI pour avoir supporté mes sautes d'humeurs pendant toutes ces périodes de révisions, de rédaction de mémoire et de thèse et merci d'être là encore aujourd'hui.*

*Merci papa, pour le soutiens, l'éducation que vous m'avez apporté toi et maman, les merveilleux cadeaux (Chipie, Albi...) ainsi que les sacrifices que vous avez fait ces 24 dernières années pour me permettre d'en arriver là aujourd'hui.*

*À ma famille,*

*ma tata (Marie), ma marraine, mes cousines et mes cousins, petites cousines et petits cousins, mon parrain, merci pour votre présence, votre soutien, vos petits plats et provisions que j'emportais avec moi chaque dimanche soir. Ma mamie qui a veillé sur moi pendant ces 6 années de là où elle est.*

*À Amandine,*

*mon binôme de l'espace, mon chameau, mon gros chat, je ne regretterai jamais ce jour de rentrée de L2 ou nous devions constituer nos binômes de TP pour les 5 années à venir... Ce jour qui a littéralement marqué le début de la folie binomiale ! La fidélité à notre place sur l'avant dernier banc en haut de l'amphi ne nous a pas empêché de toujours finir nos TP dans des temps records, peut-être pour retrouver au plus vite la fidèle discocar dans laquelle nous chantions (et chantons toujours) à tue-tête (Despascitoooo nananana.....Puerto Rico !!!) jusqu'à arriver dans nos montagnes pour passer le week-end...*

*À mes amis de Gap,*

*Juju, Kiki, Choco-bon, Jéjé, Nico, Fafa, Marie qui ont toujours répondu présent le week-end pour passer des bons moments autour d'un verre au Beauso, d'un bon barbeuc/pizza/pétanque à Chanteloube ou sur le dancefloor de notre bon vieux fifi !*

*Ma dindasse à qui je disais tout au cours de ces soirées à discuter sur le belve à St Apo sans voir passer le temps et sans jamais avoir le temps de se dire tout ce qu'on avait à se dire*

*Mon Jeck Jeck, à qui je dois une très grande partie de l'entrain ayant conduit à l'écriture de cette thèse, je suis tellement heureuse d'avoir partagé les 6 semaines de ton stage de fin de P1 ! Que cette complicité entre Heckel et Jeckel dure encore pour de nombreuses années...*

*Célia, merci d'avoir été une copilote hors pair pour nos covoit du vendredi et du dimanche soir et une interne au top pendant mon petit séjour à la VP de la Conception !*

*À mes amis de la fac,*

*Sev, Elïsou je pense qu'il est grand temps que je vous remercie d'avoir supporté m'entendre râler sur les bancs des amphïs pendant toutes ces années pharma...*

*La teamPUI : Amandïne, Audresh, Céliouch, Valentinette, Rachelou et Elïsou ; merci au hasard de l'attribution des stages hospitaliers de 5HÛ qui a formé une équipe de co-externes de choc (et merci à Kevinou, Pocket, VB, DV, Galinette d'avoir supporté notre folie pendant les repas à l'internat...).*

*À mes amis du sport,*

*la team Revital de Marseille, merci à Michel et Gino pour leur coaching sportif pendant les semaines de fac, Morgane, Emma, Marion, Laura et tous les autres pour l'esprit d'équipe au cross-fit. Mais surtout un énorme merci à la team Mud Day pour la réelle amitié qui est née dans cette salle de sport, Eugé mon binôme de sport, Fethi, Perrine avec qui nous avons goûté à la folie des courses dans la boue et à tous nos futurs défis boueux encore à venir...*

*Un énorme merci à l'équipe du cross du Fit à Gap, à Juju et Régis pour leur immense soutiens pendant l'écriture de cette thèse (Juju pour la relecture de ce petit pavé et la correction des fautes d'orthographe que je ne voyais plus...^^).*

*À toute l'équipe de la PUI de La Conception, les pharmaciens (Nico, Raphaëlle, Nathalie, Sophie...), les préparateurs : (Chlothilde, Sabine, Patricia...), les internes (Célia, Amélie, Marion, Nourredine, Joris...) avec qui j'ai passé une merveilleuse 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire. Une fois de plus mes remerciements vont à mon directeur de thèse, Albert, qui nous a fait découvrir la vie d'une rétrocession : la vente au public mais SURTOUT les staffs en tout genre (apéro, posters, pizzas et j'en passe).*

*À toute l'équipe de la Pharmacie des Alpes, Marina, Sophie, Cédric, Audrey, Sylvie, Bernard, qui m'ont accueilli à bras ouverts dès la fin de la première année de médecine. Un énorme merci à vous tous pour tout le temps, la patience, la gentillesse mais surtout le savoir et l'expérience que vous m'avez transmis pendant toutes ces saisons d'été passées à vos côtés.*

*À toute l'équipe de la Pharmacie du Grand Morgon, avec qui j'ai partagé 9 formidables mois à la fin de mes années étudiante et au début de ma vie professionnelle.*

*Mes remerciements vont tout droit aux titulaires, Bruno et Sophie, pour la confiance qu'ils m'ont accordé pendant tous ces mois mais également leur expérience professionnelle qu'ils m'ont fait partager.*

*À Anne pour sa gentillesse et sa bonne humeur (« Un peu de vitamine D pour un petit peu de tonus »...).*

*Ma petite Gwen Gwen (« casse la démarche comme Samuel, Samuel Umtittiiiiii !!!!») avec qui j'ai passé une formidable saison d'été.*

*Mais également à Anne-So, la saucisse, pour tous ses conseils et son entrain lors de mon premier stage, ses séances manucures et ses bons desserts.*

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

# Table des matières

Liste des figures .....	17
Liste des tableaux.....	19
Liste des abréviations.....	20
Introduction.....	22
I. L'infection à VIH.....	24
I.1 L'Histoire du VIH .....	24
I.1.1 Découverte et taxonomie [1].....	24
I.1.2 Description virologique et principaux caractères [1].....	25
I.2 Les voies de transmission du VIH .....	27
I.2.1 Transmission par voie sexuelle.....	27
I.2.2 Transmission par voie sanguine.....	28
I.2.3 Transmission mère-enfant.....	28
I.2.4 Les voies de non-transmission .....	29
I.3 L'épidémiologie de l'infection à VIH.....	29
I.3.1 L'épidémiologie dans le monde [5] .....	29
I.3.2 L'épidémiologie en France [6] [7].....	32
I.3.3 L'épidémiologie en Région PACA [7] [8] [9].....	34
I.4 La physiologie de l'infection à VIH.....	36
I.4.1 Cycle de réplication du VIH .....	36
I.4.2 Manifestations cliniques [10].....	39
I.4.3 Cibles thérapeutiques disponibles aujourd'hui [11] .....	42
I.4.4 Stratégie thérapeutique [12].....	52
I.5 Prévention et dépistage de l'infection à VIH : où en sommes-nous aujourd'hui ? .....	55
I.6 Utiliser un traitement pour la prévention de l'infection à VIH ? .....	57
II. Prévention de l'infection à VIH : la PrEP.....	59
II.1 Qu'est-ce que la PrEP ?.....	59

II.1.1	Définition .....	59
II.1.2	L'association Emtricitabine et Ténofovir disoproxil (Truvada®) .....	59
II.1.3	Quelles preuves ? .....	60
II.1.4	Aspects réglementaires et obtention de l'AMM .....	70
II.2	La PrEP en pratique .....	74
II.2.1	Quels sont les patients éligibles ? [34].....	74
II.2.2	Modalités de mise en place d'une PrEP.....	76
II.2.3	Comment se procurer la PrEP ? .....	78
II.2.4	Comment prendre la PrEP ? [41] .....	81
II.2.5	Quels sont les effets indésirables ? .....	83
II.2.6	Quel est le suivi d'un patient sous PrEP ? .....	84
II.2.7	Les mesures préventives associées .....	85
II.2.8	La notion de résistance au traitement .....	87
II.3	Le pharmacien dans la prévention de l'infection à VIH .....	88
II.3.1	La dispensation de la PrEP .....	88
II.3.2	Accompagnement des patients sous PrEP .....	89
II.3.3	Favoriser l'adhésion thérapeutique à la PrEP .....	90
II.4	Retour d'expérience de l'utilisation générale de la PrEP.....	92
II.4.1	Point de vue des autorités de santé : Suivi de l'utilisation du TRUVADA® ou de ses génériques en PrEP [46] .....	92
II.4.2	Point de vue des « PrEPeurs/euses » .....	95
II.4.3	La PrEP dans le circuit officinal .....	96
II.5	Et pour demain, de nouvelles PrEP en développement ?.....	97
II.5.1	Une alternative au Truvada® pour en améliorer le profil de toxicité.....	97
II.5.2	La PrEP topique .....	98
II.5.3	La PrEP injectable .....	102
II.6	Et au-delà de la prévention ? .....	103

III. Dépistage de l'infection par le VIH : place du pharmacien d'officine et des autotests .....	105
III.1 Pourquoi dépister une infection à VIH à l'officine ? .....	105
III.1.1 Opportunités manquées de dépistage [70] .....	105
III.1.2 Recommandations HAS [71] .....	107
III.2 Le pharmacien d'officine dans le dépistage .....	108
III.2.1 Les objectifs du dépistage en officine .....	108
III.2.2 L'argumentaire .....	109
III.2.3 Quelle technique et pour quelle situation : diagnostic vs dépistage .....	110
III.3 Les autotests .....	116
III.3.1 Histoire et généralités des autotests .....	116
III.3.2 Présentation et fonctionnement des autotests .....	120
III.3.3 Conduite à tenir selon le résultat .....	128
III.4 En pratique au comptoir, comment dispenser un autotest ? .....	129
III.4.1 La confidentialité .....	129
III.4.2 La bonne situation pour la réalisation d'un autotest : le dépistage .....	130
III.4.3 La mauvaise situation pour la réalisation d'un autotest : l'urgence .....	130
III.4.4 Le rôle du pharmacien, l'information dans une situation ... ..	131
III.4.5 La gestion des déchets [87] [88] [89] .....	132
III.4.6 L'accompagnement du patient .....	133
III.5 Quelle est la limite du pharmacien d'officine dans le dépistage de l'infection à VIH ?	134
Conclusion .....	136
Bibliographie .....	137
Annexes .....	144
Annexe 1 : Notice du Surecheck® AAZ ou autotestVIH® Mylan (www.autotest-santé.com) .....	145
Annexe 2 : Notice de l'Exacto TestVIH® Biosynex (www.biosynex.com) .....	147



Annexe 3 : Notice de l'INSTI® Autotest de dépistage du VIH ( <a href="http://www.nephrotek.fr">www.nephrotek.fr</a> ) .....	148
Annexe 4 : Plans de prise de la PrEP ( <a href="http://www.aides.org">www.aides.org</a> ) .....	149
Annexe 5 : Tableau vierge du réseau d'accompagnement à remplir par l'officine en fonction de sa position géographique ( <a href="http://www.cespharm.fr">www.cespharm.fr</a> ) .....	152

## **Liste des figures**

Figure 1 : Représentation schématique du VIH-1 .....	26
Figure 2 : Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2017 .....	30
Figure 3 : Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH entre 1990 et 2017 .....	31
Figure 4 : Décès liés au SIDA dans le monde entre 1990 et 2017 .....	31
Figure 5 : Cascade de la prise en charge en France en 2010 et 2013 .....	32
Figure 6 : Évolution du nombre de découvertes de séropositivité VIH depuis 2003 .....	33
Figure 7 : Nombre de découverte de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance, en France, entre 2003 et 2016.....	34
Figure 8 : Taux de découverte de séropositivité VIH (par million d’habitant), par région de domicile, France, 2016.....	35
Figure 9 : Découvertes de séropositivité 2009-2016 dans les Corevih Nouvelle aquitaine, Occitanie, Paca Est et Ouest.....	35
Figure 10 : Cycle de réplication du VIH-1 .....	36
Figure 11 : Évolution de quelques paramètres au cours de l’infection à VIH.....	40
Figure 12 : Évolution de la charge virale et des variants de l’infection à VIH .....	41
Figure 13 : Survenue des infections opportunistes en fonction du nombre de lymphocytes T CD4.....	42
Figure 14 : Inhibiteurs de l’entrée du virus dans un lymphocyte TCD4 .....	42
Figure 15 : Inhibition de la transcriptase inverse virale.....	44
Figure 16 : Inhibition de l’intégration au génome .....	48
Figure 17 : Inhibition de l’assemblage de néo-virus.....	50
Figure 18 : Bilan paraclinique initial d’un adulte infecté par le VIH.....	53
Figure 19 : Les cibles du traitement d’ici à 2020 .....	55
Figure 20 : Estimation de Kaplan-Meier de la probabilité d’acquisition du VIH en fonction du temps.....	61
Figure 21 : Résultats d’efficacité des essais de PrEP à travers le monde.....	71
Figure 22 : Préférences sur les lieux de délivrance de la PrEP.....	80
Figure 23 : Évolution mensuelle du nombre de mises sous PrEP entre janvier 2016 et juillet 2017 .....	93
Figure 24 : Cinétique d’apparition des différents marqueurs du VIH après une infection.....	110

Figure 25 : Cinétique d'apparition des marqueurs virologiques dans l'histoire naturelle de l'infection à VIH .....	111
Figure 26 : Dépistage combiné antigène + anticorps par ELISA 4 <sup>ème</sup> génération .....	113
Figure 27 : Fonctionnement des TROD par immunofiltration et immunochromatographie .....	114
Figure 28 : Conteneur DASTRI.....	133

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Examens biologiques à réaliser pour les patients sous PrEP [35] .....	85
Tableau 2 : Conduite à tenir en cas d'oubli de PrEP .....	92
Tableau 3 : Comparatif des caractéristiques des outils de dépistage de l'infection à VIH.....	115
Tableau 4 : Composition des 3 autotests .....	120
Tableau 5 : Préparation et réalisation du prélèvement avec les 3 autotests .....	123
Tableau 6 : Réalisation du test avec les 3 autotests .....	123
Tableau 7 : Interprétation des 3 autotests .....	124
Tableau 8 : Récapitulatif des caractéristiques majeures des 3 autotests.....	126

## **Liste des abréviations**

ADVIH : Autotests de Dépistage de l'Infection à VIH

AES : Accident d'Exposition au Sang

AIDES : une association française de lutte contre le VIH et les hépatites virales, créée en 1984 et reconnue d'utilité publique depuis 1990.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARV : antirétroviraux

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la réduction des Risques pour les Usagers de Drogues

CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic

Cespharm : Comité d'éducation et de prévention pour la santé à destination des pharmaciens

CNS : Conseil National du SIDA et des Hépatites virales

COREVIH : COordination REgionale de lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CV : Charge Virale

CYP : cytochromes

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DM : Dispositifs Médicaux

DMDIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

EPG : Enquête Press Gay

EPGL : Enquête Press Gay et lesbiennes

FDA : Food and Drug Administration : Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec les Hommes

Idf : Ile-de-France

INI : Inhibiteurs de l'Intégrase

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques (ou nucléotidiques) de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de protéase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PVVIH : Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

PrEP : Prophylaxie PréExposition

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

TPE : traitement post-exposition

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

UDI : Usagers de Drogues Injectables

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **Introduction**

Le VIH est un virus scientifiquement nommé Virus de l'Immunodéficience Humaine et responsable du Syndrome de l'Immunodéficience Acquise que tout le monde connaît sous le nom de SIDA. Cet agent pathogène est responsable d'une symptomatologie non spécifique avec notamment amaigrissement, fièvre, pneumonie, et sarcome de Kaposi entraînant des tumeurs cutanées violacées. Elle est décrite en Amérique majoritairement au sein de la communauté homosexuelle dans les années 1970. Les morts de cette maladie jusque-là inconnue et surnommée « peste gay » ou « syndrome gay » sont nombreux. Des cas similaires sont apparus en France en 1982. L'état des connaissances, notamment sur les voies de transmission, avancent et l'agent causal est décrit en 1983 sous le nom de LAV Lymphadenopathy Associated Virus LAV (nom en lien avec son fonctionnement) par l'équipe de chercheurs dirigée par Luc Montagnier au sein de l'institut Pasteur. Cette découverte, représentant un grand pas en avant dans l'état des connaissances scientifiques, leur a valu l'obtention du prix Nobel de médecine en 2008.

Les avancées en terme de thérapeutiques antirétrovirales furent considérables ces 20 dernières années offrant ainsi la possibilité aux personnes séropositives de bénéficier d'une espérance de vie ramenée à celle de la population non infectée avec une qualité de vie satisfaisante.

Malheureusement de nouvelles personnes contractent le virus chaque année en France et partout dans le monde, malgré les mesures de prévention relayées en masse, contribuant ainsi à l'entretien de l'épidémie. La recrudescence des infections sexuellement transmissibles (IST) et une certaine banalisation de l'infection par le VIH traduit l'essoufflement de l'efficacité de ces mesures préventives et un certain relâchement de la prévention. Ce constat a ainsi poussé à la réflexion les autorités de santé de nombreux pays sur un nouveau type de prophylaxie, qui prend aujourd'hui le nom de PrEP ou Prophylaxie Pré-exposition et qui gagne petit à petit du terrain dans les pratiques. La prévention de l'infection est le meilleur moyen de lutter contre son déploiement en empêchant les individus de la contracter. Cependant, les possibles failles dans les mesures préventives ou leur omission peuvent conduire à l'acquisition du virus.

L'objectif n'est alors plus d'empêcher l'individu de contracter l'agent pathogène mais de le mettre en évidence. On parlera alors de dépistage visant à mettre en route le plus précocement possible un traitement efficace contre le VIH, reconnu aujourd'hui comme

moyen de prévention collective. L'offre de dépistage disponible sur le territoire a elle aussi considérablement évoluée ces dernières années parallèlement à l'évolution des pratiques sexuelles, des thérapeutiques disponibles et de l'épidémiologie de l'infection. Désormais tout le monde doit être un acteur dans la lutte contre le VIH, la mise en évidence du virus n'est aujourd'hui plus limitée à certaines personnes dans les laboratoires de biologie médicale mais peut être proposée à n'importe quel individu dès lors qu'il le souhaite et où il le veut. Ceci est permis par le déploiement, depuis maintenant 3 ans, de dispositifs d'autodépistage encore appelés « autotests ».

Le combat pour l'éradication du VIH est ainsi aujourd'hui axé sur la prévention et le dépistage. Nous développerons dans un premier temps les éléments fondamentaux du VIH afin de comprendre dans un deuxième temps la place de la prévention à travers la PrEP, et dans un troisième temps le dépistage de l'infection à travers les autotests et le rôle que le pharmacien d'officine a à jouer dans chacun de ces enjeux de santé publique.



# **I. L'infection à VIH**

## **I.1 L'Histoire du VIH**

### **I.1.1 Découverte et taxonomie [1]**

Le VIH appartient à la grande famille des rétrovirus. Cette famille abrite trois genres de virus :

- Les oncovirus : associés à des leucémies et des cancers
- Les lentivirus : responsables de maladies à évolution lente. Le VIH fait partie de cette sous-famille
- Les spumavirus qui sont identifiés chez de très nombreux mammifères mais qui ne sont responsables d'aucune pathologie connue à ce jour chez l'Homme ou l'animal.

Il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2.

Trois groupes distincts appelés groupe M, groupe N et groupe O ont été mis en évidence au sein des VIH-1. Le groupe M est le groupe majoritaire et regroupe actuellement 9 sous-types de virus non-recombinants : A, B, C, D, F, J et K. Le sous-type C est le plus répandu au niveau mondial. L'épidémie française est surtout due au sous-type B et à d'autres sous-types appelés CFR qui résultent de phénomènes de recombinaison génétique entre virus chez des patients infectés par différents sous-types de VIH-1. Les VIH des autres sous-types du groupe M sont majoritairement retrouvés au sein de la population d'Afrique sub-Saharienne. De rares isolats de virus des groupes N et O ont également été mis en évidence au sein de cette population.

Les VIH-2 sont eux aussi classés en sous-types distincts : A, B, C, D, E, F et G et sont présents majoritairement en Afrique sub-Saharienne.

L'infection à VIH est une maladie ayant causé énormément de décès par le passé. L'histoire de cette infection prend racine dans le fait que nous partageons presque intégralement (99%) notre génome humain avec une sous espèce de primates africains. Il s'avère que ce singe est porteur du virus de l'immunodéficience simienne SIV, génétiquement identique au VIH-1. La cohabitation Homme/primate sur le continent Africain serait la cause de la primo-infection trans-espèce SIV-HIV en 1921 suite à la contamination d'un chasseur de chimpanzés par sa proie par voie sanguine.

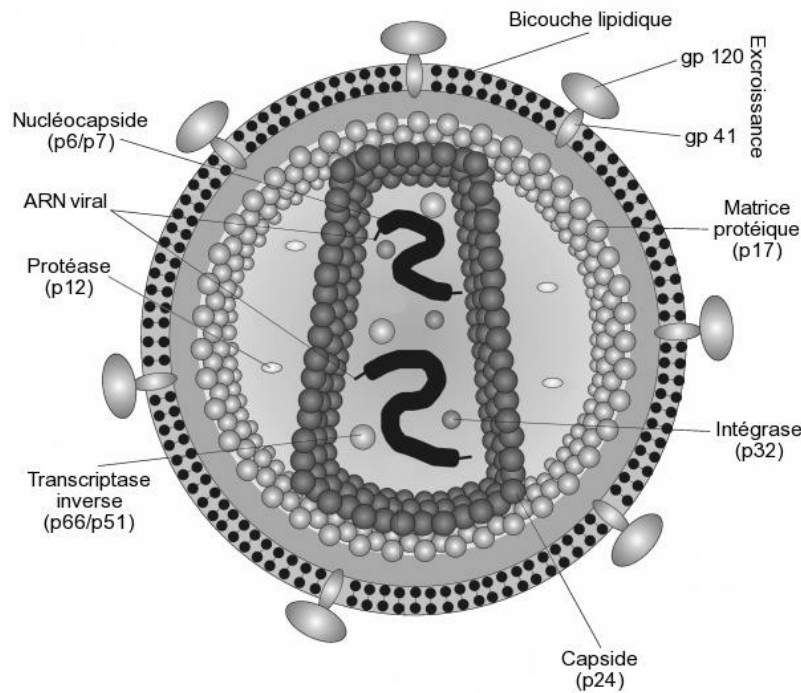
C'est alors le point de départ de la pandémie mondiale. Le Dr Pépin décrit deux amplificateurs de cette épidémie dans son livre « The Origins of AIDS » [2] :

- La première, suite à des transmissions iatrogènes via des aiguilles contaminées et réutilisées d'un patient à un autre par les soignants à cause d'un manque de moyens et par ignorance lors de campagnes massives de lutte contre les maladies tropicales en Afrique à partir des années 1920.
- La seconde, suite à l'exploitation, par les pays occidentaux, des richesses africaines ayant entraîné successivement colonisation, urbanisation massive de ville (telle que Léopoldville devenue Kinshasa, aujourd'hui reconnue épicode de la pandémie), débarquement massif de travailleurs masculins inversant la balance hommes/femmes dans les villes, faisant exploser la prostitution féminine et ainsi la transmission du VIH par voie sexuelle.

Cette maladie fut longtemps et toujours caractérisée de « maladie de drogués » [3] ou que « cancer gay » [4] de par sa découverte initiale chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) et les usagers de drogue injectable (UDI) mais les personnes hétérosexuelles sont également concernées par l'infection qui a été beaucoup médiatisée dans les années 80 car beaucoup d'artistes en étaient atteints. Aujourd'hui c'est une maladie chronique avec une espérance de vie identique à celle de la population non infectée sous traitement au long cours.

### **I.1.2 Description virologique et principaux caractères [1]**

Comme tous les rétrovirus, le VIH est constitué d'une enveloppe externe, d'une nucléocapside qui contient le matériel génétique du virus. Il se présente sous la forme d'une particule sphérique d'environ 100 nm observable en microscopie électronique (Figure 1).



<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-sida-vaincre-vih-1696/page/4/>

### Figure 1 : Représentation schématique du VIH-1

L'enveloppe est originaire de la double membrane phospholipidique de la cellule ayant produit les virions et dans laquelle viennent s'insérer des glycoprotéines d'enveloppe : la gp120 (glycoprotéine externe) et la gp41 (glycoprotéine transmembranaire) pour le VIH-1. Ces glycoprotéines sont spécifiques de chaque type de virus (les glycoprotéines d'enveloppe du VIH-2 étant la gp105 et la gp36).

Une matrice de protéines p17 tapisse la couche interne de l'enveloppe et protège la zone dans laquelle baigne la protéase, enzyme jouant un rôle clé dans l'assemblage des néovirus.

La capside protéique est majoritairement constituée de protéines p24. Elle contient la nucléocapside, le génome viral à ARN et le matériel génétique nécessaire à la réplication du virus à savoir la transcriptase inverse RT, l'intégrase et diverses protéines régulatrices (Vif, Nef, Vpu, Vpr). Capside et nucléocapside sont de forme hélicoïdale.

Le génome des rétrovirus est constitué de deux brins d'ARN simple brin. Chaque brin est constitué entre autres de 3 gènes : gag, pol et env qui codent respectivement pour les protéines internes du virion (capside, nucléocapside, matrice), les enzymes nécessaires à

la réplication (transcriptase inverse, intégrase) et les protéines de surface des néo-virus (glycoprotéines d'enveloppe).

Les protéines de la matrice (p17), de la capside (p24) et de la nucléocapside (p7-p9) proviennent de précurseurs protéiques Pr160 gag-pol, Pr55 gag, Pr40 gag et sont codées par le gène gag (« Group Antigen »).

Les protéines à activité enzymatique intervenant lors de la réplication du virus dérivent d'un précurseur Pr160 gag-pol et sont codées par le gène pol. Il s'agit de la transcriptase inverse, de l'intégrase et de la protéase.

Les glycoprotéines gp120 et gp41 du VIH-1 dérivent quant à elles du précurseur Gpr160 env, lui-même codé par le gène env. Ces protéines de l'enveloppe jouent un rôle important dans la reconnaissance des cellules hôtes par le virus et dans l'effet pathogène des VIH-1.

Des gènes supplémentaires se trouvent entre ces trois principaux gènes et codent pour des protéines de régulation de l'expression virale qui peuvent altérer le fonctionnement des cellules infectées par le virus.

## **I.2 Les voies de transmission du VIH**

### **I.2.1 Transmission par voie sexuelle**

La transmission par voie sexuelle au travers des sécrétions génitales lors de rapports sexuels non protégés représente la voie majeure de contamination. Le virus a la possibilité de passer d'un individu à un autre au cours d'un rapport par sa présence dans le liquide séminal, le sperme et les sécrétions cervico-vaginales du sujet infecté.

La transmission hétérosexuelle est majoritaire sur l'ensemble de la population sexuellement contaminée. Le rapport Morlat de 2013 établit une gradation du risque de contracter le VIH en fonction de la pratique sexuelle :

- Rapport anal réceptif : 0,5 à 3%
- Rapport vaginal réceptif : 0,05 à 0,15%
- Rapport insertif : 0,03 à 0,06%
- Fellation : 0,01%. Le risque est faible.

Constatons ainsi que le risque de contracter le VIH est majoré si les rapports sexuels ont lieu par voie anale, si le sujet est réceptif et de manière évidente en cas de d'infections/lésions anales ou vaginales associées, de rapports pendant les règles ou de saignements au cours du rapport.

### **I.2.2 Transmission par voie sanguine**

La transmission du VIH par voie sanguine (et autres liquides biologiques contenant du sang) est la deuxième voie de transmission du virus. Le risque de contracter le VIH suite à une exposition sanguine s'élève à 0,3%, il concerne principalement :

- Les usagers de drogues intraveineuses à travers les échanges de seringues au moment des injections
- Le risque de transmission est écarté par l'usage de matériel à usage unique lors de leur utilisation : aiguilles à tatouer, matériel d'injection, etc.
- Les hémophiles et les transfusés ne sont plus aujourd'hui exposés du fait des mesures de quarantaine, sécurisation des produits dérivés du sang
- Les sujets à risque d'exposition en milieu professionnel : les professionnels de santé en milieu de soins et en laboratoires qui sont victimes d'accidents d'expositions au sang (AES). Le risque est variable en fonction des circonstances de l'accident (type d'aiguille, profondeur de piqûre, intraveineuse ou intra musculaire, temps de contact...) et de la source (clinique de l'individu contaminant, de sa charge virale, ses traitements...).

De rares cas anecdotiques de transmission ont été rapportés lors de bagarres ou de sport violents suite à l'usage d'aiguilles contaminées ou de morsures profondes avec saignements.

### **I.2.3 Transmission mère-enfant**

La transmission d'une mère porteuse à son enfant est stabilisée en France entre 1 et 2% si la mère bénéficie d'un traitement préventif et entre 15 à 20% dans le cas contraire. Elle peut avoir lieu :

- Pendant la grossesse dans 20% des cas.
- Au moment de la délivrance, lors de l'accouchement dans 40% des cas.
- Lors de l'allaitement en post natal dans 40% des cas.

Il est à noter que différents facteurs sont associés à la transmission in-utéro et péri-partum du VIH-1 :

- Maternels : charge virale élevée, taux de lymphocytes T CD4 bas, stade clinique de la maladie avancé
- Obstétricaux : rupture prématurée des membranes, césarienne
- Fœtaux : petit poids de naissance, prématuré, gémellité.

#### **I.2.4 Les voies de non-transmission**

Pour défaire un certain nombre d'idées reçues, le virus est en quantité trop faible pour se transmettre par la salive, les larmes, la sueur ou l'urine. De même il ne se transmet pas par les gestes de la vie quotidienne tels que les poignées de mains, les caresses ou les baisers. Il ne se transmet pas plus par les piqûres d'insectes, l'utilisation d'équipements publics (piscines, douches, toilettes...) ou le partage d'objets de la vie courante (couverts, verres...). Nous nous devons en tant que professionnels de santé, de connaître les voies de transmission et de NON-transmission afin de lutter contre ces idées reçues et/ou informer les personnes dans l'ignorance.

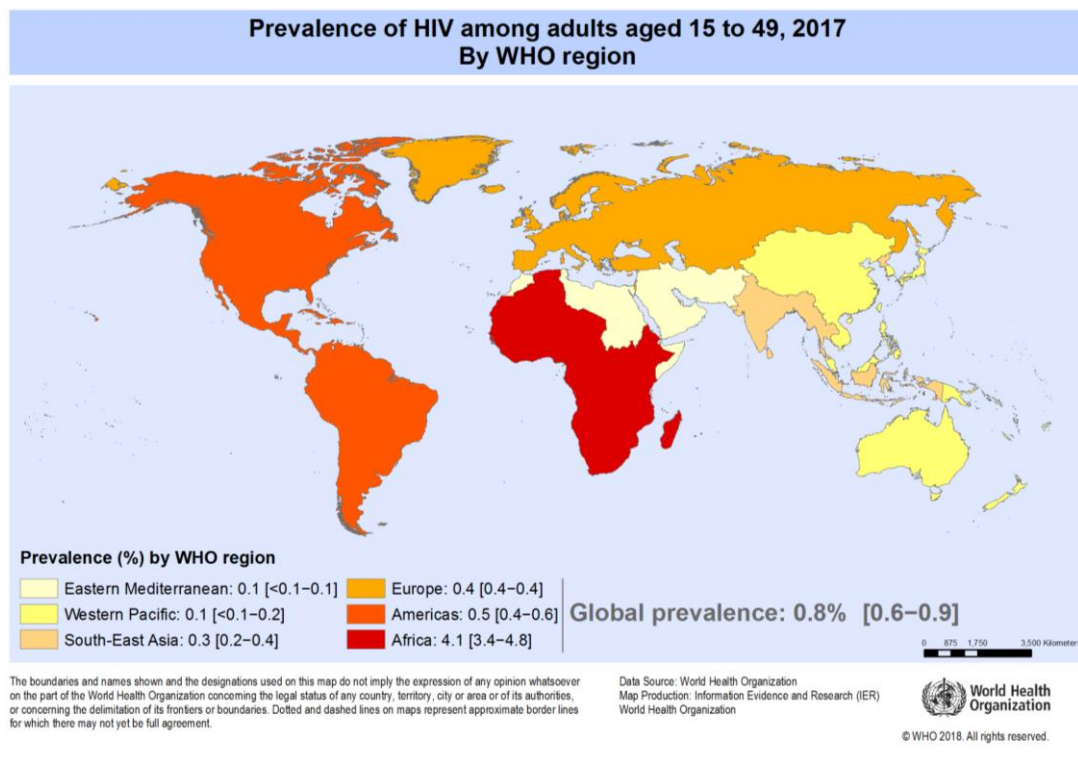
Il est tout de même nécessaire de faire connaître son statut virologique lors de soins dentaires ou d'actes impliquant la manipulation d'instruments médicaux piquants ou coupants pour que les professionnels potentiellement exposés à un risque puissent mettre en œuvre les mesures préventives adéquates tout en respectant l'aspect déontologique du secret professionnel.

### **I.3 L'épidémiologie de l'infection à VIH**

#### **I.3.1 L'épidémiologie dans le monde [5]**

Selon les dernières données de l'ONUSIDA extraites de la fiche d'information en date de juillet 2018, il y avait en 2017, 36,9 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde (Figure 2). Parmi ces individus :

- 35,1 millions sont des adultes
- 1,8 millions sont des enfants de moins de 15ans

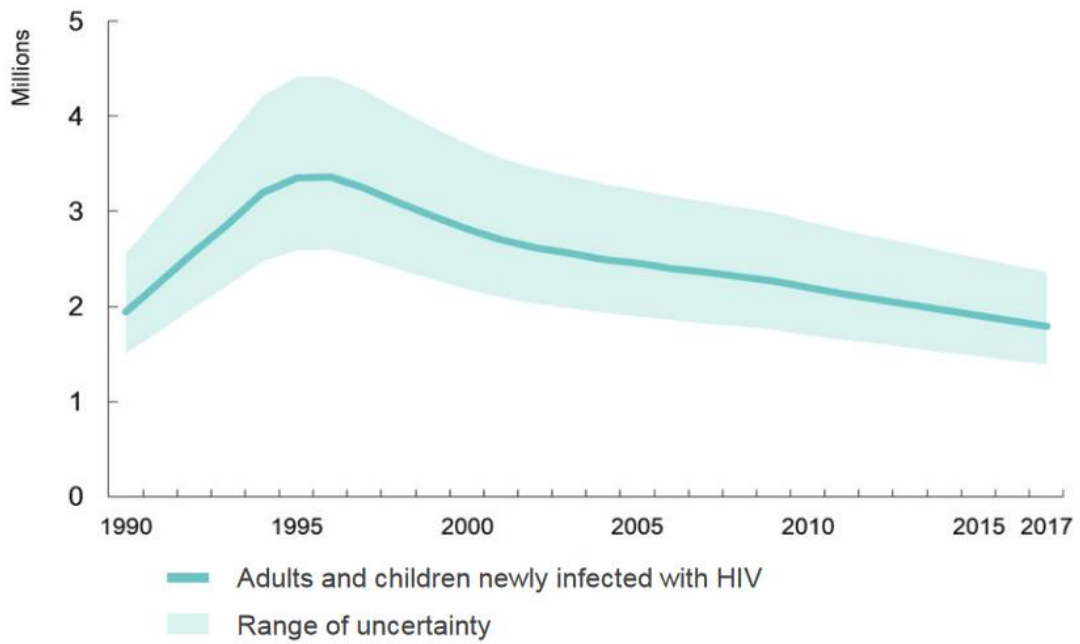


**Figure 2 : Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2017**

Parmi les 36,9 millions de personnes séropositives au VIH dans le monde, 21,7 millions bénéficient d'un traitement antirétroviral, selon la fiche d'information de juillet 2018, contre 17,1 millions en 2010. En 2017, la part des individus ayant accès à un traitement antirétroviral s'élève à 75%, dont :

- 59% des adultes de plus de 15 ans
- 52% des enfants de moins de 15 ans
- 80% des femmes enceintes vivant avec le VIH, de manière à prévenir la transmission du virus à leurs bébés.

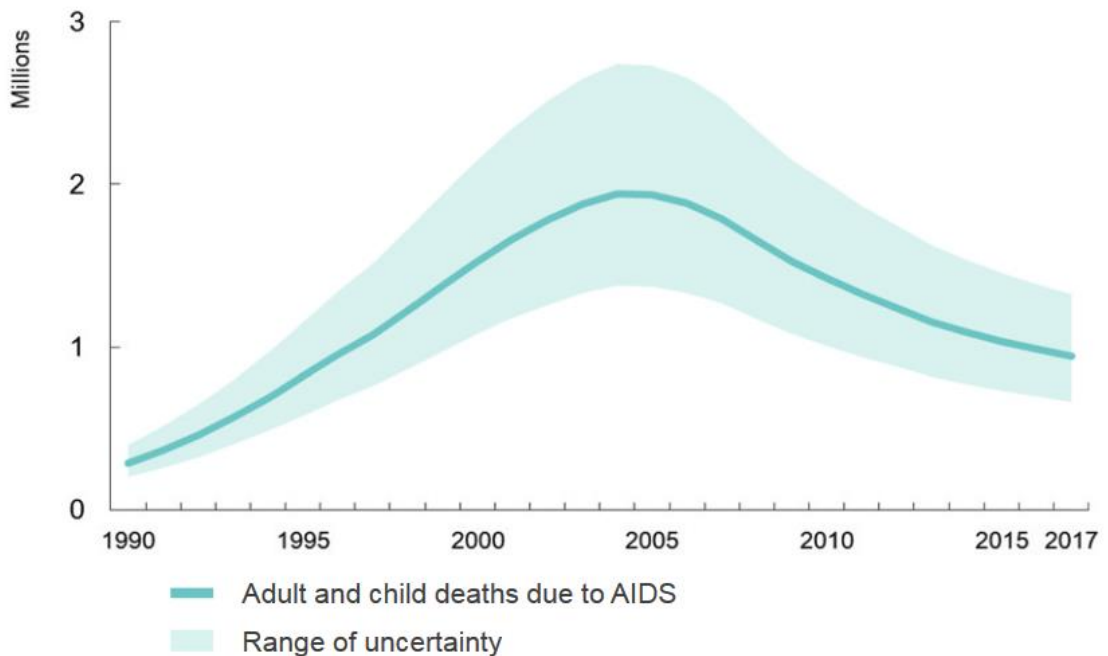
1,8 millions de personnes ont été infectées par le VIH dans le monde en 2017 mais le nombre de nouvelles infections annuelles chez les adultes a diminué de 16% depuis 2010 où il était de 1,9 millions (Figure 3). Chez les enfants de moins de 15 ans, ce nombre de nouvelles infections a également diminué puisqu'il est en 2017 de 180 000 nouvelles infections contre environ 300 000 en 2010.



*Source : UNAIDS 2018 estimates*

**Figure 3 : Adultes et enfants nouvellement infectés par le VIH entre 1990 et 2017**

Enfin, les décès liés au SIDA ont été réduits de moitié depuis le niveau le plus élevé de 2005 (1,9 millions) puisqu'ils s'élèvent en 2017 à 940 000 morts sur l'année (Figure 4).



*Source : UNAIDS 2018 estimates*

**Figure 4 : Décès liés au SIDA dans le monde entre 1990 et 2017**



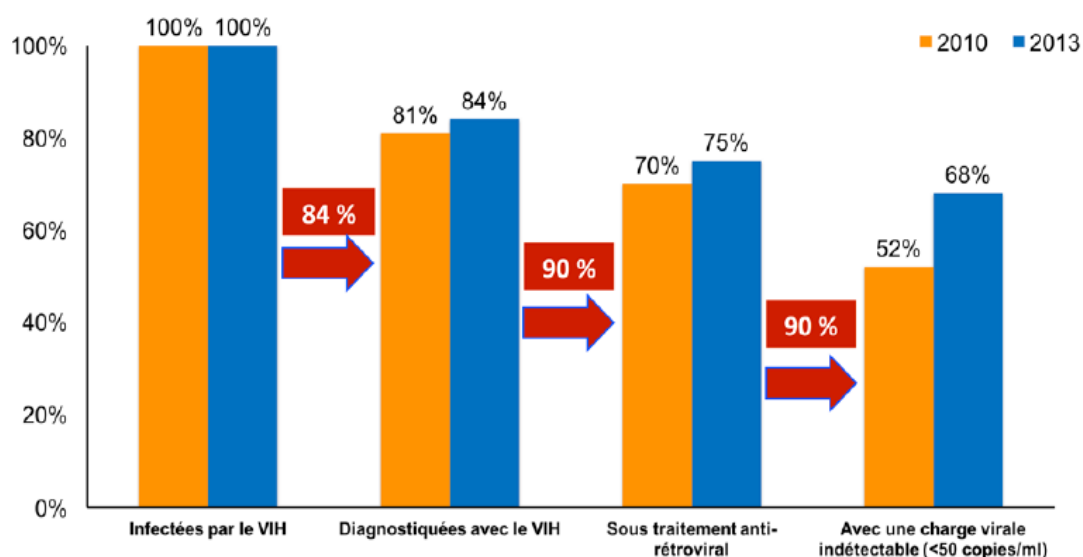
### I.3.2 L'épidémiologie en France [6] [7]

*Attention : Les données de 2015 et 2016 ne sont pas encore consolidées et doivent être interprétées avec prudence du fait des changements des modalités de déclaration.*

La prise en charge de l'infection à VIH évolue. On estime à 153 400 le nombre de personnes vivant avec le VIH en France en 2013. Parmi eux, 84% ont connaissance de leur infection par le virus et donc 16% l'ignorent. Il est également avéré qu'au sein des 75% de patients sous traitement antirétroviral, 68% ont une charge virale contrôlée avec un nombre de copies inférieur à 50 par millilitre. Ces deux derniers paramètres témoignent d'une progression dans la prise en charge de l'infection à VIH puisqu'ils présentent une augmentation depuis 2010.

Parmi les 84% des personnes vivant avec le VIH et connaissant leur infection (Figure 5) :

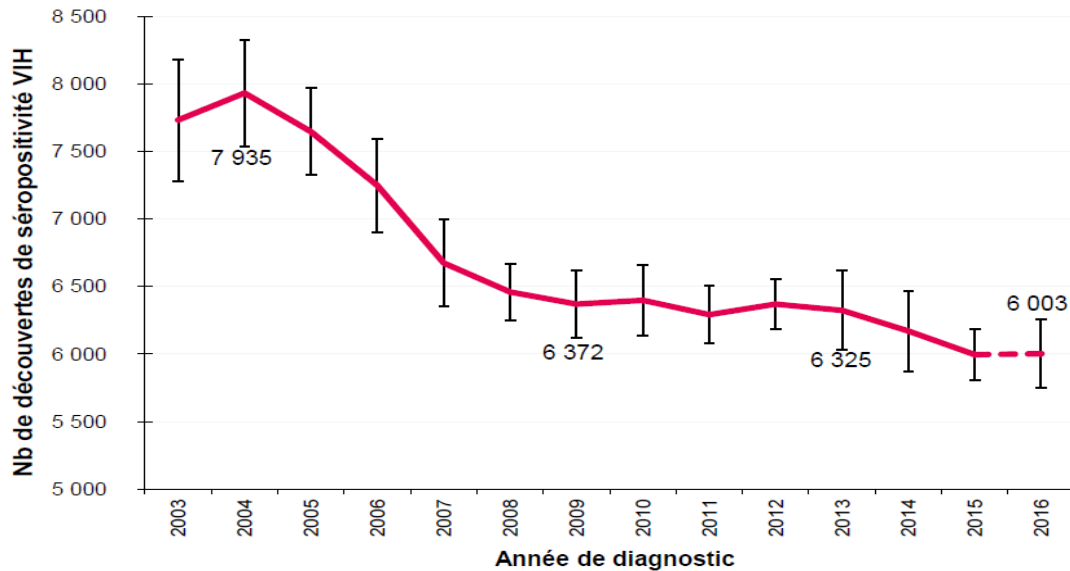
- 90% sont sous traitement antirétroviral avec une charge virale contrôlée dans 90% des cas
- 49 000 personnes vivent avec le VIH avec une charge virale non contrôlée et la moitié d'entre eux ignore leur séropositivité



Source : rapport Morlat, chapitre Épidémiologie de l'infection à VIH en France

**Figure 5 : Cascade de la prise en charge en France en 2010 et 2013**

Chaque année, le 1<sup>er</sup> décembre, à l'occasion de la « Journée mondiale de lutte contre le Sida », Santé Publique France produit des données actualisées concernant les infections sexuellement transmissibles dont l'infection par le VIH entre autre.



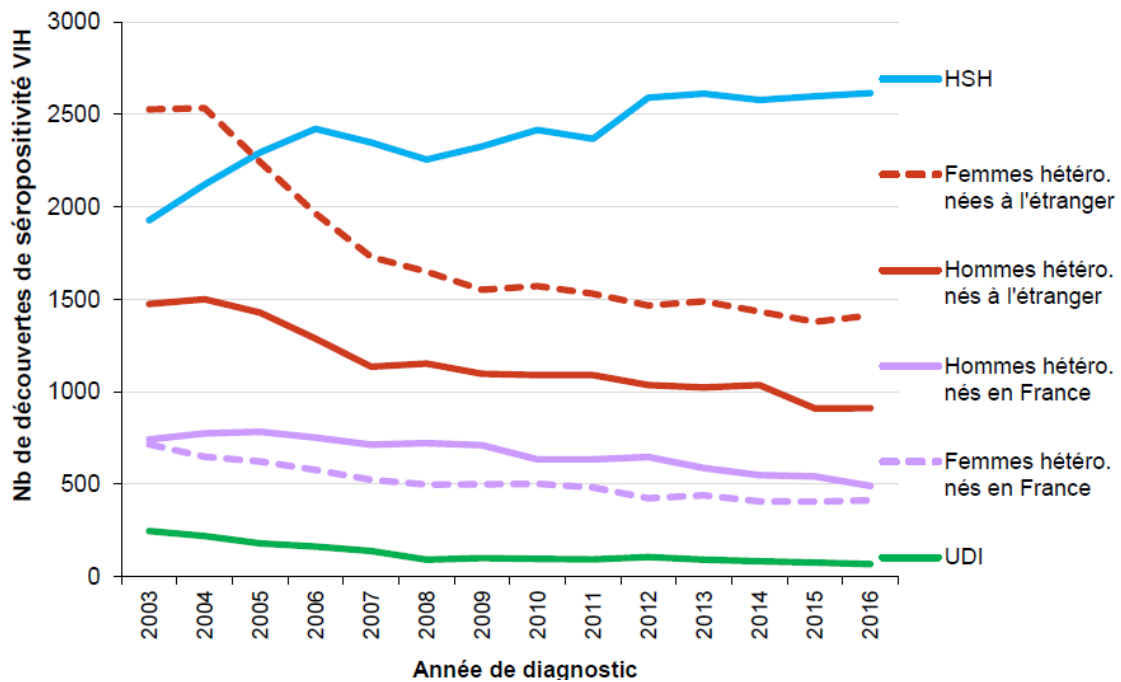
Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/06/2017, SP France

**Figure 6 : Évolution du nombre de découvertes de séropositivité VIH depuis 2003**

Le nombre de découvertes de séropositivité en 2016 en France est estimé à 6003 (soit une diminution de 5% par rapport aux 6325 de 2013) (Figure 6) :

- 3200 ont été faites chez les hétérosexuels : 9% de moins qu'en 2013 surtout chez les hommes qu'ils soient nés en France ou à l'étranger (Figure 7)
- 2600 ont été faites chez HSH, ce qui reste stable par rapports aux donnés de 2013 (Figure 7)

Les HSH et les hétérosexuels nés à l'étranger représentent les deux groupes les plus touchés par les diagnostics de séropositivité en 2016 avec respectivement 44% et 39% des découvertes. Elles sont respectivement de 15% et 1% chez les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogues injectables (UDI).



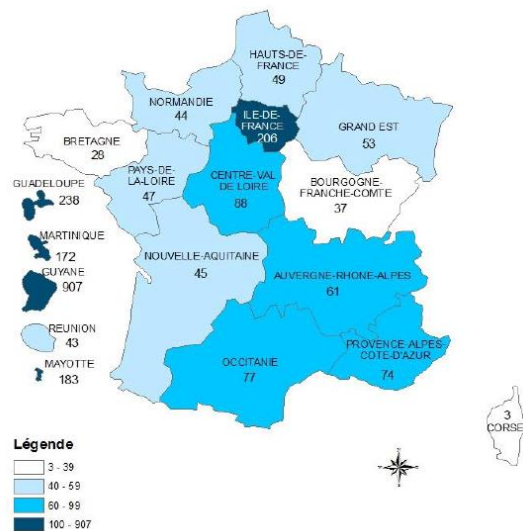
Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/06/2017, SP France

**Figure 7 : Nombre de découverte de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance, en France, entre 2003 et 2016**

### **I.3.3 L'épidémiologie en Région PACA [7] [8] [9]**

*Attention : Les données de 2015 et de 2016 ne sont pas encore consolidées et doivent être interprétées avec prudence du fait des changements des modalités de déclaration.*

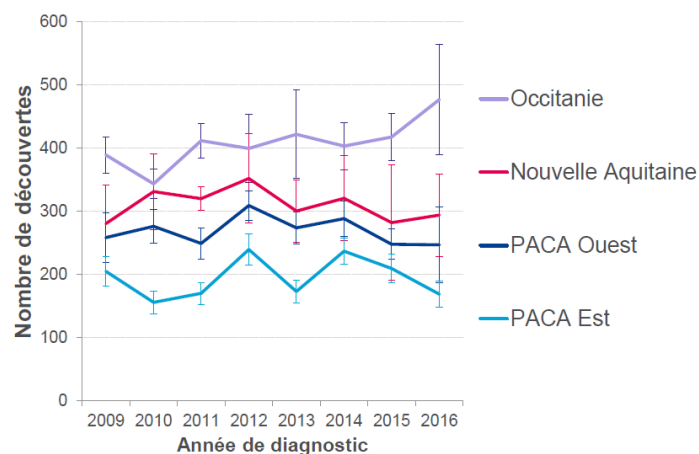
En métropole, l'épidémiologie en région fait état de 4 foyers épidémiologiques principaux hors Ile-de-France : le Centre-Val de Loire, l'Occitanie, Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et Auvergne-Rhône-Alpes (Figure 8).



Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/06/2017, Sp France

**Figure 8 : Taux de découverte de séropositivité VIH (par million d'habitant), par région de domicile, France, 2016**

Parmi les 6003 nouvelles découvertes d'infection à VIH en 2016, 6% ont été faites en région PACA. Cela représente 374 nouvelles personnes infectées dans la région soit 74 pour un million d'habitants ce qui place PACA à la troisième place des régions françaises les plus touchées par les nouvelles infections en 2016 (Figure 9).



Source : Dépistage du VIH, découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de sida, 2009-2016. France entière et Corevih, SP France

**Figure 9 : Découvertes de séropositivité 2009-2016 dans les Corevih Nouvelle Aquitaine, Occitanie, Paca Est et Ouest**

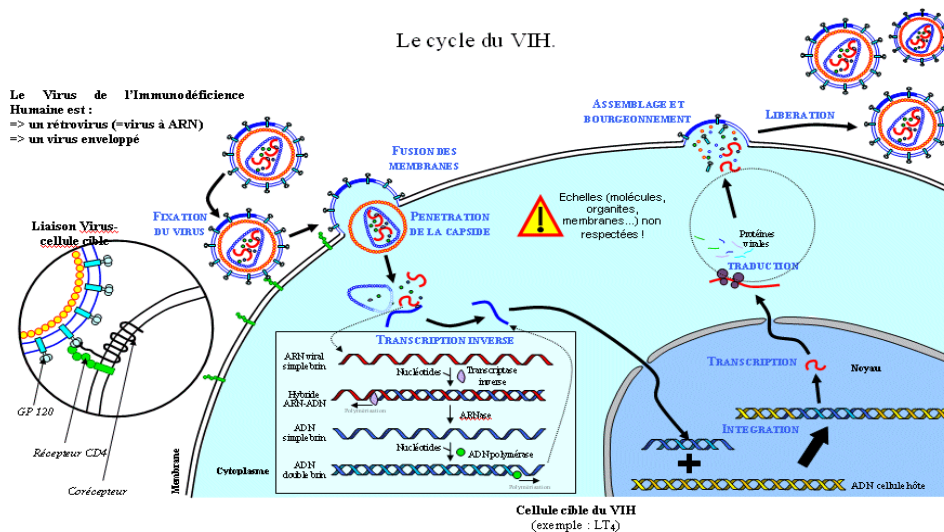
Le taux de découvertes de séropositivité est en baisse depuis 2013. Il concerne, de même qu'à l'échelon national ou international, majoritairement les HSH et les hétérosexuels. En 2016, l'incidence était de 124 par million d'habitant dans les Alpes-Maritimes et de 81 par million d'habitant dans les Bouches-du-Rhône.

La répartition géographique de l'épidémie cachée (personnes infectées et non diagnostiquées) en région est superposable à celle des nouvelles infections en 2013. Parmi les 24 700 personnes ignorant leur séropositivité en France, 1700 d'entre elles résident en PACA avec une concentration dans les Bouches-du-Rhône (800 personnes) et dans les Alpes-Maritimes (600 personnes). Cette forte concentration de l'épidémie dans un nombre réduit de régions offre l'opportunité d'intensifier les programmes de prévention et de dépistage déjà mis en œuvre. Nous, pharmaciens d'officine, avons un rôle à jouer dans ces deux domaines.

## I.4 La physiologie de l'infection à VIH

### I.4.1 Cycle de réplication du VIH

La réplication du VIH se fait dans les cellules de nombreux tissus et liquides biologiques de l'organisme. Huit étapes clés constituent le cycle de réplication du VIH (Figure 10) : reconnaissance et fixation du virus, fusion, décapsidation et transcription inverse, transport et intégration, transcription et traduction, assemblage, bourgeonnement et pour finir, libération et maturation du nouveau virus.



[http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/gif/cycl\\_vih\\_seb.gif](http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/gif/cycl_vih_seb.gif)

Figure 10 : Cycle de réplication du VIH-1

- Reconnaissance et fixation du virus [1]

Cette étape repose sur la reconnaissance par la gp120, ancrée dans l'enveloppe virale, d'un récepteur sur la cellule cible : le récepteur CD4 (une grande affinité du domaine V1 de ce récepteur pour la partie C-terminale de la gp120 a été montrée). Dans un second temps un changement conformationnel de la gp120 permet la reconnaissance d'autres molécules de surface cellulaire : les corécepteurs. Il en existe deux sortes :

- Le CXCR4, exprimé par de nombreuses cellules, en particulier les lymphocytes T. Il est reconnu uniquement par les VIH-1 qui se répliquent dans les lignées lymphocytaires T
- Le CCR5, exprimé surtout par les macrophages et les lymphocytes T mémoires. Il est reconnu par les VIH-1 qui se répliquent dans les lignées lymphocytaires et monocytaires (monocytes et macrophages).

Une nomenclature est ainsi définie selon le tropisme des VIH pour leurs cellules cibles :

- Virus X4 : utilisation du CXCR4 : virus lymphocytotrope
- Virus R5 : utilisation du CCR5 : virus monocytotrope
- Virus R5X4 : utilisation du CCR5 et/ou du CXCR4 : virus à double tropisme

La connaissance de ce tropisme est importante pour la mise en route de certaines thérapeutiques antirétrovirales.

- Fusion

Un arrimage de la glycoprotéine gp41 de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire hôte et une modification de sa structure suite à l'interaction avec le corécepteur permet la fusion membrane virale - membrane cellulaire, la création d'un pore dans la membrane de la cellule cible puis la libération de la capsid virale dans le cytoplasme de cette dernière.

- Décapsidation et transcription inverse

La décapsidation libère le contenu génomique du virus dans le cytoplasme cellulaire. L'ARN viral simple brin est rétro-transcrit en ADN simple brin par la transcriptase inverse puis polymérisé en ADN pro-viral double brin. La transcriptase inverse est une

enzyme peu fidèle conduisant à des erreurs de copie et ainsi au phénomène de variabilité génétique du VIH.

- Transport et intégration

Cet ADN pro-viral double brin nouvellement formé est ensuite transporté jusqu'au noyau de la cellule hôte grâce à son association à des protéines telles que la protéine de la matrice qui possède un signal de localisation nucléaire. Une deuxième enzyme clé incorpore l'ADN pro-viral à l'ADN cellulaire : il s'agit de l'intégrase. À ce niveau le virus est alors présent à l'état latent (provirus) dans la cellule infectée qui peut le transmettre à la descendance et rester silencieux pendant une période plus ou moins longue (phase de latence).

- Transcription et traduction

La phase de transcription répond à deux nécessités, la première étant la synthèse d'ARN génomique qui sera associé aux protéines gag et incorporé dans les particules virales et la seconde étant la synthèse d'ARN messagers spécifiques de chaque grand groupe de protéines virales. L'expression de l'ARN viral est régulée par des facteurs viraux (facteurs de transcription) et cellulaires (directement liés au fonctionnement normal de la machinerie cellulaire de la cellule infectée).

L'ARN génomique issu des gènes gag et pol est traduit au niveau des ribosomes pour produire les précurseurs protéiques gag et pol ainsi que les génomes de nouveaux virus.

La synthèse des protéines virales dépend d'ARN messagers spécifiques codant pour des précurseurs spécifiques qui donneront, après maturation, des protéines spécifiques (protéines de la matrice, de la capsid, de la nucléocapsid et à activité enzymatique telles que la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase). La protéine env est clivée en gp120 et gp41 par une protéase cellulaire. Ces glycoprotéines vont ensuite aller s'implanter dans la membrane de la cellule hôte.

- Assemblage, encapsidation et morphogénèse

Le polypeptide gag-pol se lie à l'ARN viral et initie l'assemblage de la protéine gag dans une nucléocapsid qui bourgeonne à partir de la membrane plasmique. Il y a formation de la nucléocapsid hélicoïdale qui protège le nucléoïde, lui-même constitué des 2 molécules d'ARN simple brin et des protéines de structure internes.

- Bourgeoisement

L'interaction entre cette structure nouvellement formée et la membrane plasmique de la cellule infectée (où sont insérées les glycoprotéines virales) induit la formation du bourgeon viral.

- Libération et maturation

La lyse cellulaire provoque la libération des nouveaux virions. Les protéines virales sont initialement produites sous forme de précurseurs: elles ne sont pas fonctionnelles mais ont la capacité de s'assembler à la surface de la cellule infectée, ce qui donne lieu au bourgeoisement et à la production de particules virales immatures. La protéase effectue un découpage des différentes protéines à partir de sites bien précis, les sites de clivage. Il s'ensuit un réassemblage de la particule virale, spontanément par l'intermédiaire de domaines d'interaction spécifique portés par les protéines structurales. Le virus devient infectieux.

## **I.4.2 Manifestations cliniques [10]**

### **I.4.2.1 Évolution sans traitement**

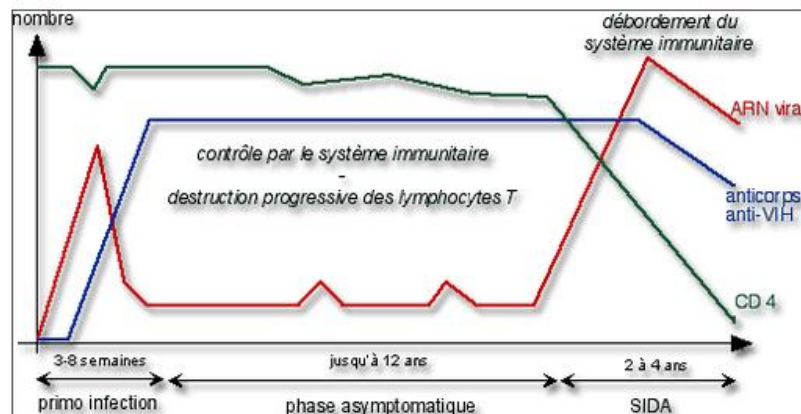
L'infection d'un lymphocyte T CD4 par un VIH a lieu selon un mécanisme « clé-serrure », la clé gp120 du virus ouvrant la serrure CD4 du lymphocyte ou du macrophage. Les conséquences de cette infection sont doubles (Figure 11) :

- La destruction d'une très grande quantité de VIH chaque jour suivant l'infection par le déclenchement d'une réponse immunitaire corrélée à une grosse production quotidienne de nouveaux VIH par sa réplication : effet plateau des quantités d'ARN plasmatiques en VIH.
- La destruction d'une grande quantité de lymphocytes T CD4 chaque jour suite à leur infection par le virus corrélée à une production importante de nouveaux lymphocytes par l'organisme jusqu'à un certain épuisement de cette production : compensation des pertes puis baisse lente des lymphocytes T CD4 circulants.

Le diagnostic et le suivi de la prise en charge de l'infection se fait essentiellement autour de la notion de sang périphérique mais le virus est diffusé dans tout l'organisme d'un individu infecté. Les sites « profonds » de l'organisme tels que les ganglions profonds, les tissus lymphoïdes et le système nerveux central sont appréciés du virus



pour sa reproduction car ils sont difficilement atteints par les médicaments actuels : on parle d'archivage et de compartimentage du virus. La constitution de ces cellules réservoirs est précoce au cours de l'infection avec une décroissance lente des stocks sous traitement. En effet, certains lymphocytes ont la particularité d'avoir un état de quiescence avec une demi-vie d'au moins 6 mois. Ces lymphocytes au repos conservent ainsi avec eux l'ADN du virus pendant toute la durée de leur vie.



Source : <http://planet-vie.ens.fr/article/1463/virus-sida>

**Figure 11 : Évolution de quelques paramètres au cours de l'infection à VIH**

#### **I.4.2.2 Primo-infection**

La primo-infection correspond à l'invasion du virus dans l'organisme pendant une période de 3 à 8 semaines se situant juste après la contamination par le VIH et au cours de laquelle le nombre de virus augmente fortement puis diminue rapidement grâce à la réponse immunitaire. L'augmentation de la virémie est corrélée à une lymphopénie T transitoire rapidement compensée par une augmentation rapide des lymphocytes T CD8 mémoire en 4 à 6 semaines et une remontée des CD4 sur plusieurs mois (Figure 12).

La clinique de cette phase est peu spécifique à l'infection à VIH avec de la fièvre, des adénopathies, des douleurs musculaires et articulaires, des éruptions cutanées sur le tronc et le visage, des ulcérations buccales ou génitales, des manifestations digestives ou encore une dysphagie douloureuse.

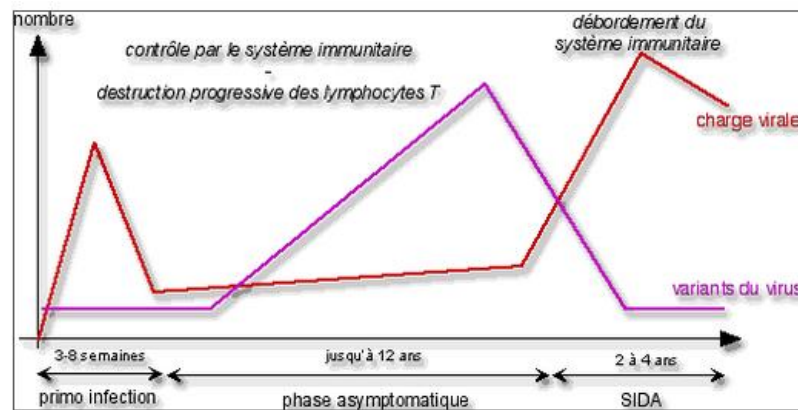
#### **I.4.2.3 Infection chronique**

Elle correspond à la phase asymptomatique de la maladie avec une clinique absente ou seulement marquée d'adénopathies et à l'inverse avec une biologie très active liée à la multiplication du virus. La durée de cette phase varie de 2 mois à 10 ans en fonction de

l'état général du patient et des résistances de son système immunitaire. Sur le plan biologique (Figure 12) :

- Des anticorps anti-VIH apparaissent dans le sang : ils définissent la séropositivité de l'individu, peuvent bloquer la pénétration du VIH dans les cellules saines par fixation sur certaines protéines virales mais n'entraîneront cependant pas la mort des cellules déjà infectées
- Des lymphocytes T cytotoxiques apparaissent dans le sang : ils sont eux dirigés contre les cellules déjà infectées. C'est la mémoire immunitaire qui se met en route.

Au cours de cette phase, le système immunitaire de l'individu combat l'infection en maintenant constant le nombre de virus mais en épuisant petit à petit les taux de CD4. Le nombre de variants dû aux mutations augmente fortement.



Source : <http://planet-vie.ens.fr/article/1463/virus-sida>

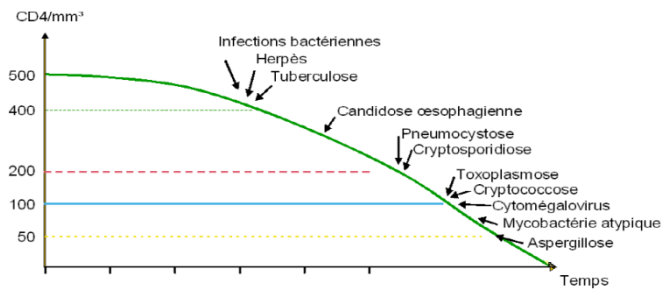
### Figure 12 : Évolution de la charge virale et des variants de l'infection à VIH

Une symptomatologie mineure peut apparaître 10 à 12 ans après la contamination : amaigrissement rapide, herpès extensif, sinusites ou infections pulmonaires inhabituelles, diarrhée persistante. La charge virale augmente parallèlement à la chute du taux de lymphocytes CD4.

#### I.4.2.4 Stade SIDA

Il s'agit de la phase symptomatique majeure de la maladie caractérisée par un système immunitaire débordé : le nombre de virus augmente fortement avec une déplétion profonde de l'immunité cellulaire (moins de 200 lymphocytes T CD4/mm<sup>3</sup>) avec comme conséquence directe la survenue d'infections opportunistes (candidoses, herpès, zona, tuberculose, pneumocystose, toxoplasmose...) et de proliférations cellulaires

malignes responsables de syndromes tumoraux (sarcome de Kaposi, lymphome B...) (Figure 13).

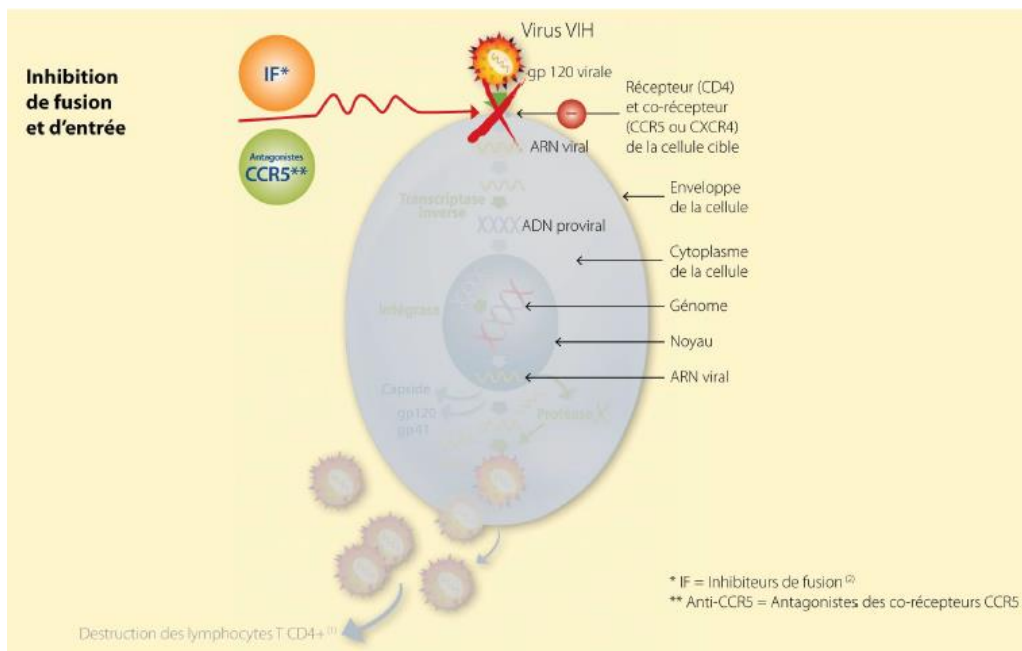


**Figure 13 : Survenue des infections opportunistes en fonction du nombre de lymphocytes T CD4**

**I.4.3 Cibles thérapeutiques disponibles aujourd’hui [11]**

Les cibles des traitements aujourd’hui disponibles sur le marché sont en lien direct avec le cycle de réplication du VIH. Ils sont virustatiques et n’entraînent donc pas la mort du virus ce qui justifie qu’aujourd’hui nous ne guérissons pas du SIDA.

**I.4.3.1 Inhibition de l’entrée**



**Figure 14 : Inhibiteurs de l’entrée du virus dans un lymphocyte TCD4**

◆ **Inhibiteur de fusion (Figure 14)**

Molécule : Enfuvirtide (T20 ou ENF) FUZEON®

Mécanisme d'action : cette molécule inhibe le réarrangement structural du complexe antigène/récepteur CD4 perturbant la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible (lymphocyte T CD4) : le virus ne pénètre pas dans la cellule cible, on parle donc de non infection.

Forme galénique disponible : flacon (poudre + eau ppi) + seringues montées.

Posologie : 2 injections sous-cutanée par jour.

Effets indésirables fréquents : réactions au site d'injection, surtout la première semaine mais ne nécessitant l'arrêt du traitement que dans 3% des cas, telles que des douleurs, gênes, induration et/ou érythème, nodules et kystes, prurit, ecchymoses.

Conseils de bon usage au comptoir : lors de la reconstitution, ne jamais secouer le flacon ou le renverser de manière à éviter la formation d'un excès mousseux mais le tapoter doucement avec le doigt pour déclencher la dissolution de la poudre puis le laisser reposer jusqu'à dissolution complète du principe actif (45min). Une fois la solution reconstituée, elle peut être conservée au maximum 24h au réfrigérateur pour une injection dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou de l'abdomen.

Alimentation : pas de contrainte alimentaire

#### ◆ Inhibiteur des corécepteurs (Figure 14)

Molécule : Maraviroc (MVC) CELSENTRI®

Mécanisme d'action : cette molécule est un antagoniste du corécepteur CCR5 humain empêchant ainsi sa liaison entre le récepteur CD4 et la glycoprotéine 120 virale des virus à tropisme CCR5. Le processus d'entrée du virus est perturbé, il ne peut donc pas pénétrer dans la cellule cible, nous parlons également de non-infection.

Forme galénique disponible : comprimés pelliculés.

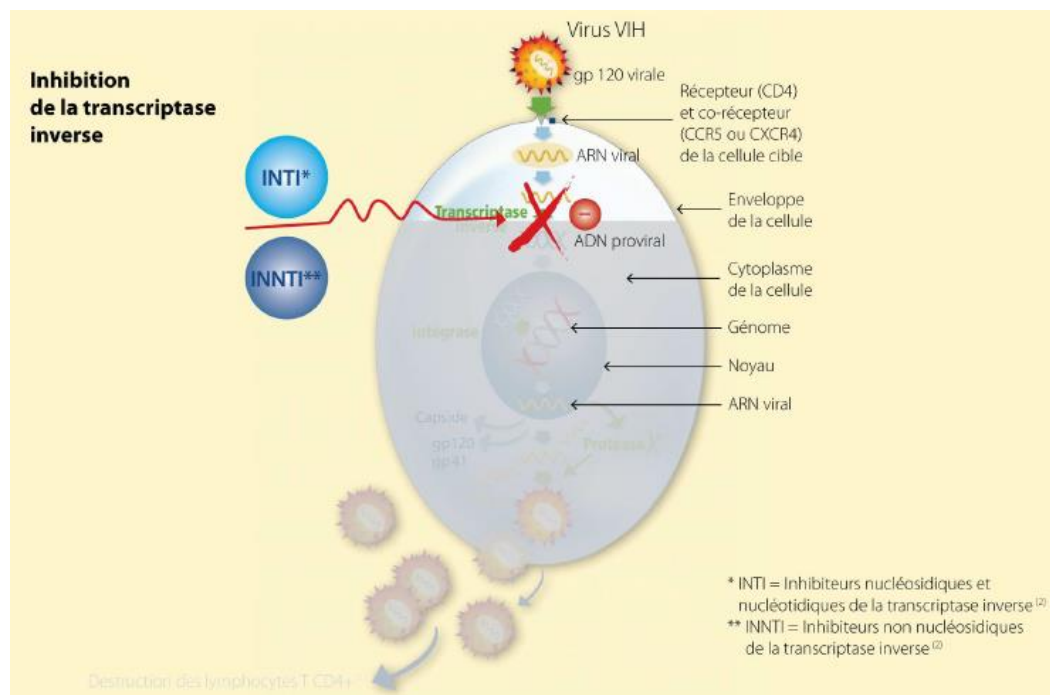
Posologie : 2 prises par jour avec un dosage variable selon les autres ARV co-prescrits.

Effets indésirables fréquents : peu d'effets marqués. Cependant asthénie, anorexie, dépression, insomnies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, rash, élévation des transaminases, anémie ont été rapportés dans 1 à 10% des cas.

Conseils de bon usage au comptoir : compte tenu du tropisme CCR5 de ce traitement, il est toujours bon de s'assurer de la réalisation d'un test de génotropisme confirmant que la souche virale utilise uniquement le corécepteur CCR5 et écartant les souches à tropisme CXCR4 ou à double tropisme de ce de traitement ARV. Les souches à tropisme CCR5 sont prédominantes dans les infections au VIH.

Alimentation : pas de contraintes alimentaires

### **I.4.3.2 Inhibition de la Transcriptase Inverse**



**Figure 15 : Inhibition de la transcriptase inverse virale**

#### **◆ INTI (Figure 15)**

##### Molécules :

- Emtricitabine (FTC) EMTRIVA® ou générique
- Lamivudine (3TC) EPIVIR® ou générique
- Zidovudine (ZDV) RETROVIR® ou générique
- Ténofovir disoproxil (TDF) VIREAD® ou générique
- Abacavir (ABC) ZIAGEN® ou générique
- Ténofovir alafénamide (TAF) : actuellement disponible seulement en association

Mécanisme d'action : ces molécules agissent après phosphorylation intracellulaire des nucléosides donnant des nucléotides. Ceux-ci entrent en compétition avec les

nucléotides naturels au niveau de la transcriptase inverse, s'incorporent dans la chaîne d'ADN proviral en formation et entraînent :

- Un arrêt de la synthèse d'ADN proviral
- La formation d'un ADN incomplet incapable de s'intégrer à l'ADN humain de la cellule hôte

Chaque molécule cible spécifiquement une base qu'elle soit purique ou pyrimidique :

- Adénine ciblée par : Ténofovir disoproxil, Ténofovir alafénamide
- Guanine ciblée par : Abacavir
- Cytosine ciblée par : Emtricitabine, Lamivudine
- Thymidine ciblée par : Zidovudine

Formes galéniques disponibles :

- comprimés : Lamivudine, Abacavir
- gélules : Zidovudine, Emtricitabine
- solution buvable : Zidovudine, Lamivudine, Emtricitabine, Abacavir
- injectable : Zidovudine

Posologie : la fréquence des prises varie de 1 à 2 fois par jour en fonction des molécules. Il existe des associations à doses fixes de 2 INTI pour diminuer le nombre de comprimés et favoriser l'observance des patients. Parmi ces associations disponibles sur le marché, il existe :

- Abacavir + Lamivudine : KIVEXA® ou générique
- Emtricitabine + Ténofovir alafénamide : DESCOVY®
- Emtricitabine + Ténofovir disoproxil : TRUVADA® ou générique
- Abacavir + Lamivudine + Zidovudine : TRIZIVIR® ou générique
- Lamivudine + Zidovudine : COMBIVIR® ou générique

Effets indésirables fréquents : parmi les effets indésirables non spécifiques les plus fréquents, nous pouvons noter céphalées, nausées, douleurs abdominales, asthénie, éruptions cutanées. Des effets indésirables non négligeables et propres à certaines molécules sont à noter :

- Toxicité rénale du Ténofovir disoproxil

- Hypersensibilité de l'Abacavir reliée à HLA-B\*5701. Il faut s'assurer que le patient est NON porteur de ce gène avant la mise en place d'un traitement contenant de l'Abacavir
- Toxicité hématologique de la zidovudine.

Conseils de bon usage au comptoir : ils seront en lien avec la toxicité des molécules. Nous adopterons un discours rassurant sur le risque de survenue de réactions d'hypersensibilité dans les 6 premières semaines de traitement se manifestant par de la fièvre et/ou éruptions cutanées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dyspnées, œdèmes voire réaction anaphylactique justifiant dans ce cas un arrêt immédiat et définitif du traitement par Abacavir.

Un traitement par Ténofovir disoproxil justifiera un suivi rapproché de la fonction rénale (avant traitement puis mensuellement pendant la première année de traitement et tous les 3 mois au-delà) avec adaptation ou arrêt éventuel du traitement selon la clairance de la créatinine. Nous reviendrons de manière plus détaillée sur les effets secondaires d'un traitement par Emtricitabine + Ténofovir disoproxil un peu plus loin dans ce travail.

Un traitement par zidovudine justifiera quant à lui un suivi hématologique régulier tous les 15 jours pendant 3 mois après la mise en route du traitement puis tous les mois en raison des risques d'anémie et de neutropénie nécessitant souvent l'arrêt du traitement. Cette molécule est délaissée au profit d'autres alternatives avec un meilleur profil de tolérance. Elle ne demeure quasiment que dans la prévention de la transmission materno-fœtale.

Alimentation : pas de contrainte alimentaire bien que l'absorption du Ténofovir disoproxil soit meilleure au cours d'un repas.

#### ◆ INNTI (Figure 15)

Molécules :

- Rilpivirine (RPV) EDURANT®,
- Etravirine (ETV) INTELENCE®,
- Efavirenz (EFV) SUSTIVA® ou générique
- Névirapine (NVP) VIRAMUNE® ou générique

Mécanisme d'action : ces molécules se fixent directement sur le site actif de la transcriptase inverse du VIH-1 mais sont inactives sur le VIH-2. Elles entraînent un blocage de l'enzyme et empêchent ainsi la synthèse d'ADN proviral.

Formes galéniques disponibles :

- comprimés : Rilpivirine, Névirapine, Etravirine, Efavirenz
- gélules : Efavirenz
- solution buvable : Névirapine, Efavirenz

Posologie : Rilpivirine, Névirapine et Efavirenz nécessitent une prise par jour alors que l'Etravirine en nécessite deux. L'instauration d'un traitement par Névirapine se fait avec augmentation progressive des doses jusqu'à la dose maximale. Il existe aussi pour cette catégorie de molécules, des associations à dose fixe en une prise par jour :

- Ténofovir alafénamide + Emtricitabine + Rilpivirine : ODEFSEY®
- Ténofovir disoproxil + Emtricitabine + Rilpivirine : EVIPLERA®
- Ténofovir disoproxil + Emtricitabine + Efavirenz : ATRIPLA® ou générique

Effets indésirables fréquents : des réactions cutanées sévères peuvent survenir sous INNTI. Ces molécules peuvent également être responsables d'une modification du bilan hépatique, d'une modification du bilan lipidique avec modification de la répartition des graisses et dans une moindre mesure, de céphalées, nausées, insomnies, anxiété, asthénie, dépression... L'Efavirenz est responsable d'effets secondaires neuropsychiques marqués : cauchemars, somnolence, vertiges, insomnies, fatigue, troubles de la concentration.

Conseils de bon usage au comptoir : Cette classe d'ARV présente une forte potentialité de mutation en cas de baisse de la pression antivirale et de l'existence de résistances croisées. Ceci entraînant l'inefficacité de la classe toute entière en cas de résistance à l'un de ses représentants. Il importe donc de s'assurer d'une bonne adhésion au traitement pour cette classe particulièrement.

Il sera bon d'informer les patients sur la potentielle survenue des effets secondaires précédemment cités. Les effets cutanés surviennent en général en début de traitement pour ensuite disparaître et ne nécessitent l'arrêt du traitement que dans les cas les plus graves (Steven-Johnson, Lyell). Les effets hépatiques justifient un suivi régulier. La modification de la répartition des graisses devra être surveillée et des solutions pourront



être proposées aux patients (alimentation équilibrée, chirurgie, vêtements rembourrés...).

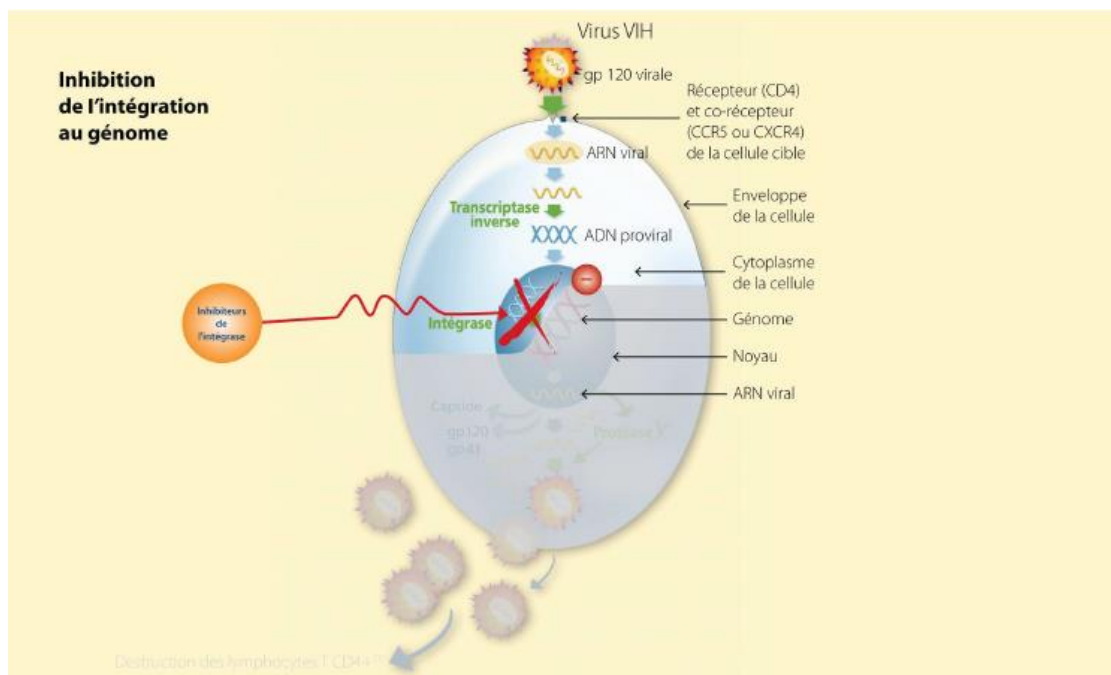
Ces molécules présentent également des propriétés inductrices enzymatiques ou sont substrats des cytochromes P450 nécessitant une vigilance quant aux co-médications.

Il est ainsi important de considérer l'ensemble des prescriptions des patients au moment des délivrances et d'être particulièrement vigilant vis-à-vis de l'automédication.

Alimentation : ces molécules présentent des contraintes alimentaires pour optimiser leurs effets :

- Prise au cours d'un repas riche en graisses : Rilpivirine, Étravirine
- Prise à jeun ou avec un repas léger : Éfavirenz (une prise le soir au coucher limite les effets indésirables neuropsychiques tels que la fatigue, la somnolence)
- Pas de contrainte alimentaire : Névirapine

#### **I.4.3.3 Inhibition de l'intégration au génome : inhibiteurs de l'intégrase INI**



**Figure 16 : Inhibition de l'intégration au génome**

Molécules :

- Raltégravir (RAL) ISENTRESS®,
- Dolutégravir (DTG) TIVICAY®,
- Elvitégravir (EVG) disponible en association à doses fixes et boosté par du cobicistat

Mécanisme d'action : ces molécules agissent en bloquant l'intégrase virale du VIH-1 et du VIH-2 par fixation directe sur l'enzyme entraînant ainsi un arrêt de l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN de la cellule hôte.

Formes galéniques disponibles : comprimés

Posologie : La demi-vie d'élimination de 9h du Raltégravir justifie une posologie à 2 prises par jour. La posologie du Dolutégravir varie de 50 mg 1 à 2 fois par jour. L'Elvitégravir est disponible en associations à doses fixes :

- Ténofovir alafénamide + Emtricitabine + Elvitégravir + Cobicistat GENVOYA®
- Ténofovir disoproxil + Emtricitabine + Elvitégravir + Cobicistat STRIBILD®

Le Cobicistat joue le rôle de booster de l'Elvitégravir afin de minimiser son métabolisme par les CYP. La fréquence des prises se monte à une par jour.

Le Dolutégravir est aussi disponible en association en une prise par jour:

- Abacavir + Lamivudine + Dolutégravir TRIUMEQ®
- Rilpivirine + Dolutégravir JULUCA®

Effets indésirables fréquents : ces molécules présentent dans l'ensemble un profil de tolérance satisfaisant. Des effets secondaires non spécifiques peuvent néanmoins survenir tels que des nausées, vomissements, céphalées, vertiges, insomnies, rêves anormaux, troubles dépressifs, diarrhées, flatulences.

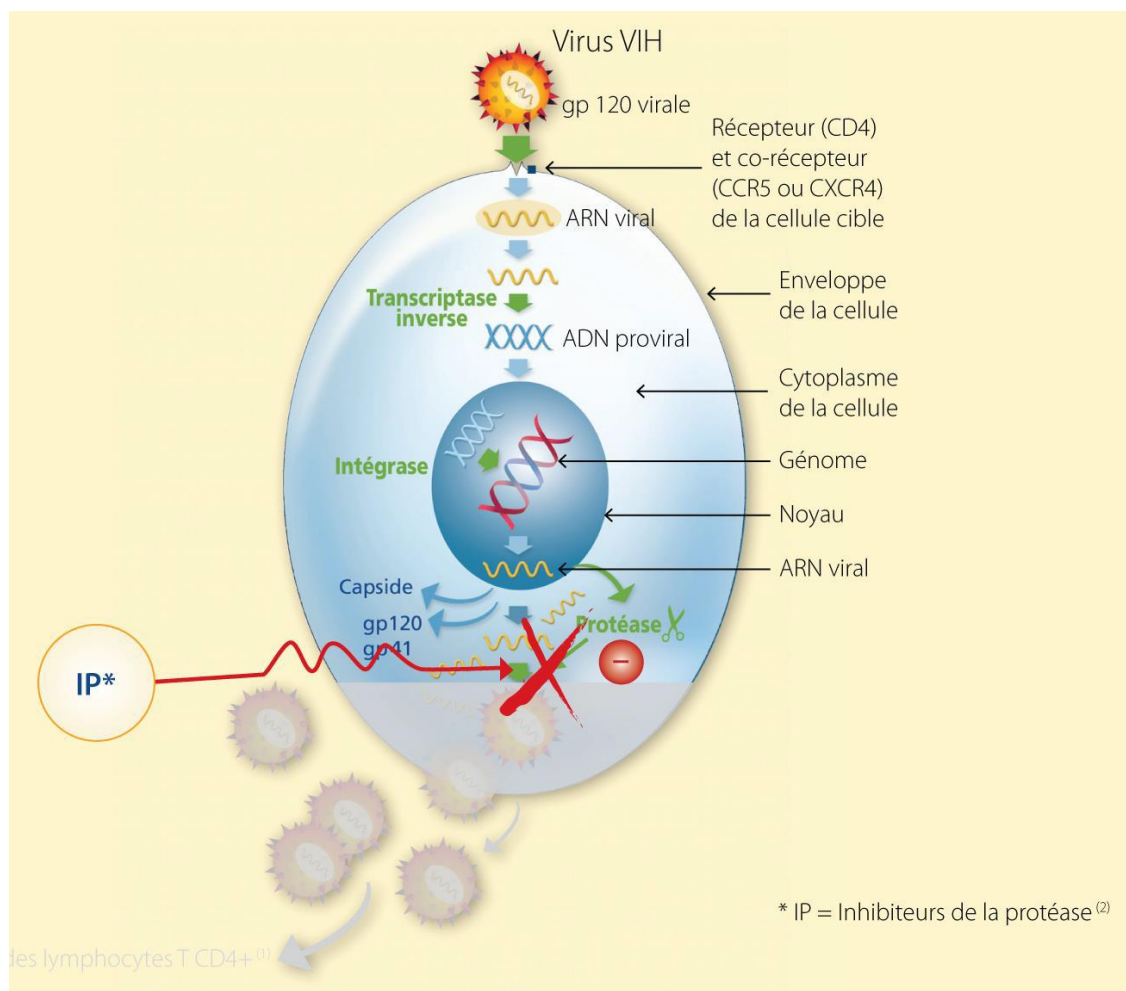
Une large étude observationnelle africaine a mis en évidence une incidence d'anomalies de fermeture du tube neural supérieure à celle attendue chez des enfants nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du Dolutégravir et débutée avant la conception. Suite à ce signal de pharmacovigilance et dans l'attente des résultats des investigations en cours, l'ANSM a émis de nouvelles recommandations parmi lesquelles celle de poursuivre une contraception durant tout le traitement.

Conseils de bon usage au comptoir : les conseils seront essentiellement et en lien avec les co-médications du patient. En effet une vigilance toute particulière se justifiera en cas d'association de ces ARV à des traitements modulant le métabolisme du :

- Raltégravir par l'UGT 1A1
- Elvitégravir par le CYP 3A4
- Dolutégravir par l'UGT 1A1 et le CYP 3A4.

Alimentation : pas de contrainte alimentaire. Seules les spécialités contenant de l'Eltégravir doivent être prises avec un repas riche en graisse.

#### I.4.3.4 Inhibition de l'assemblage de néo-virus : Inhibiteurs de Protéase IP



**Figure 17 : Inhibition de l'assemblage de néo-virus**

Molécules :

- Darunavir (DRV) PREZISTA®,
- Atazanavir (ATV) REYATAZ®,
- Fosamprénavir (FPV) TELZIR®,
- Tipranavir (TPV) APTIVUS®,
- Ritonavir (RTV) NORVIR® non utilisé comme IP mais comme inhibiteur enzymatique à faible dose
- Lopinavir (LPV) disponible en association à doses fixes seulement dans la spécialité KALETRA®

Mécanisme d'action : ces molécules agissent en se fixant sur la protéase virale entraînant une déformation et un blocage de l'enzyme. Les étapes du cycle du virus en aval seront donc bloquées avec :

- Arrêt de la maturation des précurseurs protéiques en protéines actives
- Arrêt de l'assemblage de provirus
- Formation d'un virus immature non infectant

Formes galéniques disponibles :

- comprimés : Darunavir, Fosamprénavir, Lopinavir + Ritonavir
- gélules : Atazanavir
- capsules : Tipranavir
- solution buvable : Darunavir, Fosamprénavir, Tipranavir, Lopinavir + Ritonavir

Posologie : les inhibiteurs de protéases présentent la particularité d'être fortement métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

Ils peuvent être pris 1 (Darunavir ou Atazanavir) à 2 fois par jour en association systématique avec un inhibiteur puissant du 3A4, le Ritonavir, le but étant de bloquer la métabolisation des IP et ainsi de prolonger l'activité pharmacologique des ARV donnés en association.

Effets indésirables fréquents :

- Des effets secondaires communs aux anti-protéases : lipodystrophies, troubles du métabolisme lipido-glucidique, atteintes musculaires

- Des effets secondaires non spécifiques mais majorés par l'effet inhibiteur du Ritonavir : troubles gastro-intestinaux avec diarrhées, nausées, vomissements, flatulences... et troubles cutanés avec prurit, sécheresse, éruptions

Conseils de bon usage au comptoir : les IP étant fortement métabolisés au niveau hépatique, il faut être vigilant quant à toutes les co-médications du patient modulant ou étant substrats des cytochromes (antiépileptiques, antifongiques...) de manière à ne pas surdoser le patient ou à l'inverse entrainer un échappement thérapeutique. Les troubles digestifs et les lipodystrophies pouvant altérer de façon majeure la qualité de vie des patients, le pharmacien d'officine se doit d'être à leur écoute et dispenser des conseils simples :

- Privilégier une alimentation équilibrée avec une bonne hydratation et limiter l'excès de fibres alimentaires pour améliorer la tolérance digestive, un traitement symptomatique pouvant être associés en cas de trouble majeur.
- Informer sur l'existence de solutions en cas de modification de la répartition des graisses: injections in situ (New-fill®), chirurgie (Coleman)...

Alimentation : la prise des IP simultanément avec un repas riche en graisse en améliorera leur absorption et la tolérance digestive.

#### **I.4.4 Stratégie thérapeutique [12]**

Après diagnostic, il est recommandé d'initier un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH et ce quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris si ce nombre est  $> 500/\text{mm}^3$ , que l'on soit dans un contexte de primo-infection symptomatique, asymptomatique révélée à l'occasion d'un dépistage, qu'ils s'agisse de patients avec une charge virale faible (copie  $< 1000/\text{mL}$ ), de patients très immunodéprimés ( $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ ) sans infection opportuniste identifiée, de patients présentant une infection opportuniste ou une complication liée au VIH ou de patients atteints de cancers.

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PVVIH après réalisation d'un bilan paraclinique directement en lien avec les effets secondaires potentiels des traitements, leurs spécificités, la maladie en elle-même ainsi que les coinfections potentielles (Figure 18).

<p>Sérologie VIH : un test ELISA de 4<sup>e</sup> génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2</p> <p>Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8</p> <p>Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)</p> <p>Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1</p> <p>Recherche de l'allèle HLA-B*5701</p> <p>Hémogramme avec plaquettes</p> <p>Transaminases, <math>\gamma</math>GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée</p> <p>Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI</p> <p>Phosphorémie à jeun</p> <p>Glycémie à jeun</p> <p>Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides</p> <p>Recherche d'une protéinurie [bandelette urinaire] ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie</p> <p>Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale C</p> <p>Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]</p> <p>Sérologie de la syphilis</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose</p> <p>test IGRA [Quantiféron ou T-spot TB] pour le dépistage de la tuberculose latente</p>
<p>Chez les femmes : consultation gynécologique avec cytologie cervicovaginale</p>
<p>Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et/ou pathologie cervicale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus.</li> <li>- prélèvements PCR à la recherche d'IST (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et/ou pharyngé selon circonstances (absence de remboursement début 2018 du test gonocoque)</li> </ul>
<p>Chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- radio thoracique</li> </ul>
<p>Si CD4 &lt;100/ mm<sup>3</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dosage de l'antigène cryptocoque et sérologie CMV (si positive: PCR CMV et fond d'œil )</li> </ul>

*Source : Rapport Morlat sur la prise en charge des PVVIH, Chapitre Initiation d'un premier traitement ARV, avril 2018*

### **Figure 18 : Bilan paraclinique initial d'un adulte infecté par le VIH**

Les objectifs de la mise en route d'un premier traitement ARV sont multiples :

- Succès immunologique en restaurant et maintenant un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : ce taux minimal permettant de ramener la mortalité des personnes vivant avec le VIH à un niveau comparable à celui des personnes non infectées, selon les résultats de plusieurs études cliniques.
- Succès virologique : diminuer la quantité de virus en amenant la charge virale plasmatique à un nombre de copies < 50/mL : ce seuil utilisé en routine clinique est un bon marqueur prédictif de l'efficacité thérapeutique.
- Succès clinique en diminuant la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH tout en assurant la meilleure tolérance possible vis-à-vis des molécules utilisées tant au niveau des manifestations cliniques que biologiques.

La somme de ces 3 succès est la base de l'objectif global de la mise en traitement qui est une mise en santé des patients, la préservation de la qualité de vie tout en réduisant le risque de transmission du VIH.

Le choix du premier traitement ARV se fera parmi plus 20 molécules réparties dans 6 classes médicamenteuses précédemment détaillées. En 2018, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3<sup>ème</sup> agent. Ce 3<sup>ème</sup> agent étant dans la majeure partie des cas un INNTI, un INI ou un IP boosté par le Ritonavir ; les inhibiteurs d'entrée étant surtout utilisés en situation d'échec thérapeutique aux classes précédentes.

La décision de la stratégie retenue est individualisée avec le patient qui se doit de pouvoir participer au choix de son traitement, l'objectif étant un niveau maximal d'adhésion au traitement afin que le patient œuvre activement dans sa prise en charge. Les paramètres entrant en compte dans la décision sont :

- Le niveau de charge virale < ou > à 100 000 copies/mL
- La tolérance attendue au traitement
- Les facilités de prise en fonction du rythme de vie du patient
- Les interactions médicamenteuses attendues avec les autres traitements potentiels
- Les comorbidités : cardiovasculaires, rénales, hépatiques, addictions, troubles psychiatriques, tuberculose
- Les résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique
- Les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures
- Les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B\*5701
- Le coût du traitement (variant de 400 à 1000€ par mois selon la stratégie retenue).

Il n'y a pas de traitement « miracle », la réponse thérapeutique est propre à chaque patient et implique un suivi régulier de :

- La charge virale, qui constitue le marqueur de l'efficacité virologique. Elle évalue la réplication du virus dans le sang en estimant sa quantité en ARN plasmatique et le seuil de détection actuel est fixé à 50 copies/mL.
- Taux de CD4, qui constitue le marqueur de l'efficacité immunologique. Il évalue la quantité de lymphocytes T CD4 dans le sang en estimant la quantité de cellules par mm<sup>3</sup>. Pour un individu sain ce taux doit se situer autour de 700 cellules/mm<sup>3</sup>

(500 à 1500 cellules/mm<sup>3</sup>) et limite le risque de maladies opportunistes s'il dépasse 200 cellules/mm<sup>3</sup>.

Le premier traitement ARV est prescrit en milieu hospitalier par un infectiologue au titre d'une affection longue durée (ALD) et doit permettre de rendre la CV inférieure à 50 copies /mL en 6 mois avec des mesures de CV à M1, M3 et M6. Ensuite le taux de CD4 conditionne la fréquence des bilans viro-immunologiques :

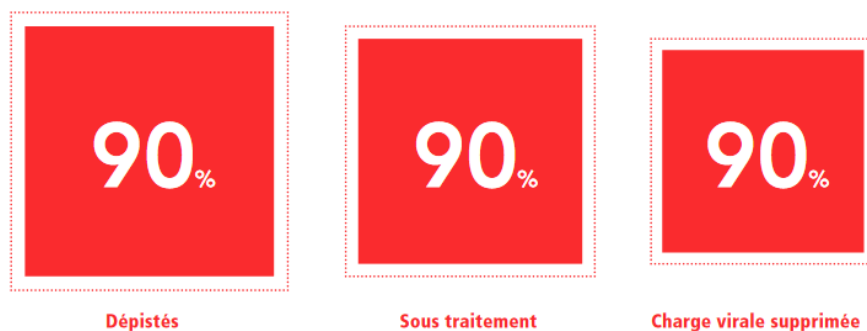
- Tous les 6 mois si le taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>
- Tous les 3 à 4 mois si le taux de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>

La prescription initiale hospitalière peut être faite pour une durée de 6 mois avec renouvellement possible par le médecin traitant et consultation hospitalière obligatoire une fois par an et pour tout changement de traitement.

Rappelons que ces traitements ne permettent en aucun cas de guérir de l'infection au VIH mais d'en contrôler l'évolution. L'observance en conditionne le succès tout en limitant les risques d'échec et de résistances.

### **I.5 Prévention et dépistage de l'infection à VIH : où en sommes-nous aujourd'hui ?**

Dans le cadre de la lutte contre l'épidémie liée au VIH, l'ONUSIDA a fixé des objectifs à atteindre d'ici 2020 : les 90-90-90 ou encore 90% des PVVIH devront être diagnostiqués, 90% des personnes diagnostiqués devront être sous traitement ARV et 90% des personnes sous traitement ARV devront avoir une charge virale contrôlée (< 50copies/mL) (Figure 19).



*Source : [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_fr.pdf)*

**Figure 19 : Les cibles du traitement d'ici à 2020**



Selon un communiqué de presse de juillet 2018, ONUSIDA alerte que les progrès ralentissent et que le temps est compté pour atteindre les 90-90-90 à l'échelle mondiale. 6 pays ont déjà atteint ces objectifs. La France est en bonne voie puisque les deux derniers 90 ont été atteints en 2013. La lutte contre cette épidémie cachée peut être définie comme étant LE cheval de bataille dans l'éradication du virus car les personnes combinant l'ignorance de leur statut sérologique et les pratiques sexuelles à risque sont les plus à même de véhiculer l'infection. Limiter l'évolution de l'épidémie passe avant toute chose par une limitation de la contamination. C'est à ce niveau qu'intervient la notion de prévention.

84% des PVVIH sont diagnostiqués en France, l'objectif des 90% n'est donc pas atteint : au moins 6% des PVVIH en France sont encore à dépister. Se pose alors la question des moyens en place pour dépister une infection à VIH. Il repose principalement sur l'offre de soins, les acteurs et leur organisation territoriale :

- professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé et en ville (incluant ainsi le pharmacien d'officine) ainsi que des laboratoires de biologie médicale publics et privés qui sont habilités à réaliser des sérologies VIH
- structures associatives habilités par l'ARS à réaliser des Test Rapides d'Orientation Diagnostique TROD
- structures spécialisées dans le dépistage : les Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic CeGIDD.

L'objectif aujourd'hui est d'accroître l'accessibilité à l'offre en ciblant les personnes les plus vulnérables et les plus exposées : HSH, hommes ou femmes hétérosexuels nés en Afrique subsaharienne et dans les territoires français d'Amérique et les usagers de drogues injectables (UDI). En 2015 :

- 5,35 millions de sérologies VIH ont été réalisées dans les laboratoires de biologie médicale dont les  $\frac{3}{4}$  sont réalisées en ville
- 62 200 TROD ont été réalisés dans les associations de santé
- Depuis leur commercialisation en septembre 2015, il se vend environ 5000 à 8000 autotests de dépistage par trimestre.

Ces chiffres et surtout leur rendement sont à améliorer compte tenu du nombre de personnes ignorant encore leur statut virologique.

Limiter l'évolution de l'épidémie passe incontestablement par une amélioration du dépistage afin d'éviter un diagnostic tardif constituant une perte de chance d'une part pour l'individu en terme de morbi-mortalité et d'autre part pour la collectivité en entretenant l'épidémie cachée de PVVIH.

### **I.6 Utiliser un traitement pour la prévention de l'infection à VIH ?**

Historiquement le traitement d'une personne atteinte par le VIH était basé sur le taux de lymphocytes T CD4. Ce taux devait être suffisamment abaissé pour déclencher l'initiation d'un traitement ARV (taux avoisinant les 200 à 300 cellules/mm<sup>3</sup>). La raison était principalement la tolérance aux traitements. En effet les premières trithérapies ARV entraînaient des effets secondaires responsables de défauts d'observance par détérioration de la qualité de vie des patients. Ce manque d'adhésion avait pour conséquence de contribuer au développement de souches virales résistantes aux traitements utilisés. De plus, les propriétés pharmacocinétiques des premières molécules utilisées leur conféraient une faible rémanence dans l'organisme nécessitant donc la prise de comprimés à intervalles rapprochés pour maintenir une charge virale indétectable. Cette fréquence de prises conduit aussi à des défaut d'observance liés à une trop grande contrainte de prise et donc à la sélection de mutants du VIH résistants aux traitements.

Les défauts de ces premiers traitements ont été améliorés par l'arrivée massive de nouveaux ARV sur le marché depuis les années 1990/2000 (IP, INNTI, INI...) ce qui permet aujourd'hui d'initier des traitements rapides et efficaces sans problèmes majeurs de tolérance ni contraintes importantes de prise et ainsi limiter l'envahissement des cellules immunitaires et en particulier la production des cellules mémoires.

Actuellement qui dit « infection à VIH » dit « traitement » et donc trithérapie (avec des évolutions dans le temps possibles vers l'allègement thérapeutique selon le dernier rapport Morlat [13] mentionnant entre autre le passage de la trithérapie à une bithérapie). Mais qui dit « infection à VIH » dit aussi « prévention » ! Et « prévention » fait appel à un ensemble de bonnes pratiques connues depuis plusieurs décennies passant par le préservatif, la prévention des IST par la vaccination (contre le papillomavirus, le virus de l'hépatite B ou celui de l'hépatite C...), la réduction des risques de contamination pour les UDI à travers l'utilisation de matériel d'injection

stérile et à usage unique... Désormais la prévention passe aussi par un traitement, qui prend le nom de « Prophylaxie préexposition ou PrEP »...

## **II. Prévention de l'infection à VIH : la PrEP**

### **II.1 Qu'est-ce que la PrEP ?**

#### **II.1.1 Définition**

La PrEP signifie littéralement Prophylaxie Pré-Exposition ou encore:

- Prophylaxie : prévention
- Pré : avant
- Exposition : contact avec le VIH.

Il s'agit d'un nouveau moyen de prévention de l'infection par le VIH, pour une personne non infectée mais jugée à haut risque de le contracter, basé sur la prise de molécules déjà utilisées dans le traitement de l'infection.

Cette approche est un outil complémentaire de la stratégie de la HAS relative à la prévention de l'infection par le VIH et reposant sur plusieurs points [14] :

- Le matériel de prévention : préservatif masculin ou féminin, gel spermicide...
- Le dépistage du VIH, comme nous le verrons un peu plus loin, et des autres IST ainsi que leur prise en charge spécifique
- Les informations sur les pratiques sexuelles et leurs risques
- Les traitements médicamenteux disponibles : traitement post-exposition TPE, traitement des personnes séropositives visant à maintenir une charge virale indétectable afin de réduire le risque de transmission de l'infection à une personne séronégative.
- L'utilisation de matériel à usage unique disponible en pharmacie lors de l'administration de drogues par voie systémique.

L'efficacité de la PrEP dans la stratégie de réduction des risques de transmission du VIH a été évaluée et confirmée par plusieurs essais cliniques ce qui permet à l'OMS d'en faire une recommandation d'usage pour les personnes à risque élevé de contraction de l'infection [15].

#### **II.1.2 L'association Emtricitabine et Ténofovir disoproxil (Truvada®)**

Une association à doses fixes de 2 molécules antirétrovirales est désormais utilisée à titre préventif de l'infection à VIH : Emtricitabine et Ténofovir disoproxil contenus

dans la spécialité Truvada® ainsi que les médicaments génériques correspondants. Il s'agit d'une association de 2 INTI visant à bloquer la réplication virale en agissant avant sa mise en route par une action sur la première étape du cycle de réplication du matériel génétique du virus : la rétro transcription de l'ARN simple brin en ADN double brin. La multiplication virale étant bloquée par les ARV présents dans l'organisme, le VIH ne peut infecter les cellules humaines.

La spécialité Truvada® a fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation entre début janvier 2016 et le 28 février 2017 par l'ANSM dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les personnes âgées de plus de 18 ans et à haut risque d'acquisition du VIH en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée. Le 18 août 2016, une extension d'indication a été accordée à la spécialité par la commission européenne dans l'indication suivante : « Truvada®, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination » [16]. Le 5 février 2018, une extension de cette indication a été accordée par la commission européenne pour les adolescents âgés de 12 ans et pesant au moins 25 kg.

Seront considérés dans cette partie la spécialité Truvada® ainsi que les spécialités génériques bénéficiant de l'indication dans la PrEP.

### **II.1.3 Quelles preuves ?**

#### **II.1.3.1 À l'échelle internationale : étude IPrEX**

L'étude IPrEX (*Preexposure Prophylaxis Initiative*) est une étude de phase III menée en double aveugle sur une population d'hommes (ou de femmes transgenres) de plus de 18 ans non infectés par le VIH, ayant des relations sexuelles non protégées avec des hommes et donc considérés comme présentant à haut risque d'acquisition du VIH.

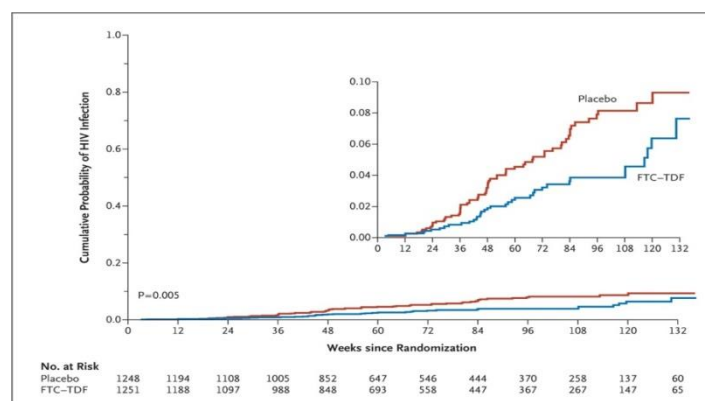
L'étude menée sur 11 sites répartis dans 6 pays (États-Unis, Thaïlande, Brésil, Pérou, Équateur et Afrique du Sud) avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'association antirétrovirale Emtricitabine/Ténofovir disoproxil contenue dans le Truvada®, prise en continu une fois par jour du 10 juillet 2007 au 17 décembre 2009, par rapport à un placebo pour prévenir une infection par le VIH.

Les sujets participèrent toutes les 4 semaines à des visites d'études pour la mise à disposition et le comptage des comprimés et des conseils associés sur l'observance ainsi que la réalisation d'une sérologie VIH. Dans le cadre du « counseling » individualisé, chaque participant recevait des mesures de prévention de santé sexuelle et le traitement de potentielles infections le cas échéant. Le counseling est défini par la HAS comme une « *information, conseil personnalisé, visant à aider une personne à prendre une décision, résoudre des problèmes, faire face à une crise nécessitant de sa part une série de changements auxquels elle ne se sent pas forcément préparée. Dans le champ de la santé et du dépistage de l'infection par le VIH, le counseling ou information conseil personnalisée se pratique en individuel ou en groupe. Il doit être pratiqué par des professionnels ou des pairs ayant bénéficié d'une formation minimale à la conduite d'entretien et à la thématique de santé nécessitant l'acquisition par un usager ou un patient de savoirs et de compétences spécifiques* ».

Les participants aux diverses caractéristiques ethniques, sociodémographiques et relatives aux facteurs de risques sexuels d'acquisition du VIH étaient homogènement répartis au sein des deux groupes d'étude.

Le nombre de séroconversions VIH dans chaque bras d'étude a été suivi et mis en parallèle avec l'évaluation du niveau d'observance de chaque sujet calculé par suivi de la dispensation et du retour des comprimés considérés comme étant pris.

Des estimations de la probabilité d'acquérir le VIH dans le bras placebo versus Truvada® au cours du temps ont été faites (Figure 20) :



Source : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1011205>

**Figure 20 : Estimation de Kaplan-Meier de la probabilité d'acquisition du VIH en fonction du temps**

On observe que cette probabilité est bien inférieure dans le bras Truvada® par rapport aux sujets recevant le placebo.

Sur les 2499 sujets qui ont été inclus dans l'étude et répartis dans les deux bras d'étude, 100 ont été infectés par le VIH : 36 dans le groupe recevant l'association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil et 64 dans le groupe recevant le placebo. Soit une diminution de 44% de l'incidence du risque d'acquisition du VIH grâce à un traitement prophylactique [17]. Des analyses d'efficacité ont également été réalisées dans chaque sous-groupe à risque et montrent une plus grande efficacité de la PrEP (58%) chez les sujets ayant déclaré avoir déjà eu des rapports anaux réceptifs non protégés [17]. L'efficacité de la prophylaxie est également meilleure chez les sujets ayant pris plus de 90% de leurs comprimés d'ARV avec une réduction de 73% de l'incidence d'infection par le VIH.

Cette étude met également en évidence le lien de cause à effet entre observance conduisant à une concentration en médicament décelable et efficacité de la prophylaxie. Ainsi un niveau de médicament décelable par rapport à un taux non décelable entraîne une réduction du risque d'infection par le VIH de 92% chez les sujets recevant le Truvada® et de 95% chez les sujets ayant déclaré avoir eu des rapports anaux réceptifs non protégés.

En termes d'innocuité liée à l'utilisation du Truvada®, 43 événements indésirables liés à la créatinine ont été rapportés dont 26 dans le groupe Emtricitabine/Ténofovir disoproxil [17]. Dans tous les cas la normalisation de la créatininémie fut effective après l'arrêt du médicament à l'étude. Des nausées modérées ont été rapportées, majoritairement dans le bras Truvada®.

D'une manière générale, la sensibilisation et la prévention de l'infection au VIH à travers des actions quotidiennes de prise de médicaments ARV a permis de réduire les comportements sexuels à risque, rapports anaux réceptifs non protégés notamment, parallèlement à une hausse de l'utilisation du préservatif.

### **II.1.3.2 À l'échelle Européenne : étude PROUD**

L'étude *PROUD* est une étude pilote randomisée en ouvert visant à évaluer l'utilisation de la PrEP en pratique clinique courante, à la différence des essais randomisés contre placebo tel qu'*IPrEX*, par l'évaluation de l'efficacité du médicament en terme d'effet

net de la réduction de l'incidence de l'infection à VIH sous prophylaxie par Truvada®, d'observance et d'effets sur les comportements sexuels entre le 29 novembre 2012 et le 30 avril 2014.

L'étude a été menée dans 13 cliniques de santé du Royaume-Uni sur des hommes (ou des transgenres) d'au moins 18 ans séronégatifs pour le VIH sur les 4 semaines minimum précédant l'inclusion dans l'essai et attestant avoir eu des relations anales non protégées au cours des 90 derniers jours et donc à risque d'acquisition du VIH.

L'essai en ouvert répartissait au hasard les participants dans 2 groupes : un groupe immédiat recevant la PrEP dès la visite d'inscription et un groupe différé recevant le médicament 1 an après la visite d'inscription. Le schéma posologique de PrEP était basé sur la prise d'un comprimé quotidien de Truvada® initialement pour une durée d'un mois avec visite de contrôle à l'issue puis pour 90 jours avec visites de contrôle tous les 3 mois (visites incluant test de dépistage du VIH et des IST). Les mêmes procédures ont été initiées dans le groupe différé mais un rapport d'analyses intermédiaire a alerté le comité de pilotage sur le risque accru d'acquisition du VIH dans ce groupe recommandant ainsi la proposition de la PrEP à tous les sujets de ce groupe n'y ayant pas encore eu recours.

544 participants ont été inclus et répartis dans les 2 groupes de l'étude : 275 dans le groupe immédiat et 269 dans le groupe différé. 3 nouvelles infections sur 275 ont été rapportées dans le groupe immédiat et 20 sur 269 dans le groupe différé : l'incidence de l'acquisition du VIH est donc significativement plus faible dans le groupe immédiat par rapport au groupe différé en représentant une réduction d'incidence de 86% grâce à la PrEP[18].

Le suivi de la tolérance au traitement dans le groupe immédiat a rapporté 28 épisodes d'effets indésirables dont seulement 13 considérés comme liés au médicament de l'étude [18]. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, céphalées et douleurs articulaires sans atteinte osseuse ce qui confirme l'innocuité du médicament.

L'analyse des concentrations en médicament dans le plasma des patients confirme la prise du traitement en raison du taux décelé. En revanche l'observance du traitement n'a pas forcément mis en évidence d'amélioration en terme de comportements sexuels



puisque le recueil de 534 questionnaires (271 dans le groupe immédiat et 263 dans le groupe différé) révèle qu'une plus grande proportion de sujets sous PrEP immédiate que sous PrEP différée a déclaré avoir eu recours à des pratiques sexuelles anales avec 10 partenaires ou plus sans préservatifs [18]. Les participants rapportent également une hausse du nombre d'IST mais sans différence notable entre les groupes et 36% des sujets du groupe différé ont eu recours à un TPE [18].

Une étude en ouvert permet d'apprécier les effets de la PrEP dans les conditions réelles d'utilisation même s'il est plus probable de rencontrer des biais dans ce type d'essai (en terme d'évaluation d'observance et des comportements sexuels par exemple).

### **II.1.3.3 À l'échelle Française : étude IPERGAY**

L'étude *IPERGAY* (*Intervention Préventive de l'Exposition des Risques avec les Gays*) est une étude randomisée en double aveugle, médicament contre placebo, de l'efficacité de la combinaison antirétrovirale Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans la PrEP au VIH-1 chez les sujets de sexe féminin transgenres ou masculins et ayant des rapports sexuels avec les hommes susceptibles d'être à haut risque de contraction du VIH (haut risque étant défini dans cette étude par des antécédents de rapports anaux non protégés avec 2 partenaires au cours des 6 derniers mois).

Au cours de cette étude menée du 22 février 2012 au 23 octobre 2014 sur 7 sites d'étude (6 en France et 1 au Canada), les participants étaient amenés à prendre une dose de charge de 2 comprimés d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil à dose fixe ou le placebo 24h à 2h avant le rapport supposé puis une deuxième prise de 1 comprimé 24h après la dose de charge et une troisième prise de 1 comprimé 24h plus tard. La poursuite de la période d'activité sexuelle nécessite la prise d'un comprimé par jour à heures fixe et 2 prises espacées de 24h après le dernier rapport.

Un suivi et un counseling rapproché de chaque participant était effectué tout au long de l'étude avec analyse de l'observance, de la tolérance, suivi sérologique et mise à disposition d'un service complet de prévention comprenant conseils de santé sexuelle, préservatifs, gels et dépistage des IST notamment.

Parmi les 400 personnes, dont 199 incluses dans le groupe recevant le Truvada® et 201 dans le groupe recevant le placebo, suivies sur la durée de l'étude : 16 ont été infectées par le VIH [19]. Parmi ces infections, 14 se sont produites dans le bras placebo contre

seulement 2 dans le bras Truvada® ce qui représente une réduction relative de l'incidence du risque de l'infection par le VIH sous Emtricitabine/Ténofovir disoproxil de 86% [19].

En terme de tolérance, l'étude souligne un bon profil de sécurité d'emploi. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont cohérents avec les études précédemment détaillées : les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) surviennent majoritairement dans le groupe recevant le Truvada® (14% versus 5% sous placebo) [19]. Il en est de même pour les effets indésirables rénaux avec une hausse de la créatininémie également plus marquée dans le groupe sous Truvada® (35 participants contre 20 dans le groupe placebo).

L'observance était évaluée d'une part par suivi du nombre de comprimés non utilisés à chaque visite et d'autre part par mesure des concentrations plasmatiques en médicament avec des seuils limites de détection. Enfin des entretiens structurés par ordinateur d'auto-évaluation de la PrEP permettaient d'apprécier l'adhésion des participants au traitement en définissant trois niveaux d'observance du schéma posologique au cours de la période d'étude :

- 43% des participants prenaient le médicament correctement (selon le schéma posologique précédemment énoncé), 29% le prenaient à une dose sous optimale et 28% ne le prenaient pas ou prenaient un placebo [19].
- Les taux plasmatiques détectés en Emtricitabine et Ténofovir disoproxil mesurés sur les échantillons des 113 premiers sujets inscrits étaient respectivement de 82 et 86% [19].

Le counseling individualisé n'a pas mis en évidence d'évolution des pratiques sexuelles non protégées que ce soit dans un groupe d'étude ou l'autre avec une absence de désinhibition en termes de nombre de partenaires, du nombre de rapports, du nombre de rapports anaux non protégés et du nombre d'IST.

De plus aucun participant ayant présenté une séroconversion VIH après son inclusion dans l'étude n'a présenté de mutation de résistance du virus au Ténofovir disoproxil ou à l'Emtricitabine [19].

La réduction de l'incidence de l'acquisition du VIH mise en évidence dans cette étude figure parmi les plus élevées de toutes les études associant bonne tolérance et bonne

observance potentiellement améliorée par un schéma de prise non continue de l'association antirétrovirale. L'ensemble de ces résultats encourageants a ainsi conduit à l'arrêt prématuré du protocole de l'étude de manière à faire bénéficier chaque participant de la PrEP par Truvada®.

#### **II.1.3.4 Dans une zone de forte endémie : étude Partners PrEP**

L'étude *Partners PrEP (Partners Preexposure)* est une étude randomisée de phase III menée en double aveugle versus placebo sur l'utilisation de Ténofovir seul ou de l'association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil en traitement préventif de l'infection par le VIH.

Elle fut menée entre juillet 2008 et novembre 2010 au sein de 9 sites du Kenya ou en Ouganda sur des hommes et des femmes hétérosexuels ayant des partenaires sérodiscordants au VIH-1. L'appréciation de l'efficacité (effet net sur le statut sérologique, la tolérance, l'observance, les pratiques sexuelles) était évaluée après répartition au hasard des partenaires séronégatifs du couple dans 3 groupes :

- 1 groupe recevant une dose de Ténofovir seul
- 1 groupe recevant une dose de l'association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil
- 1 groupe recevant une dose de placebo.

Chaque participant a reçu, au moment de son inclusion, un service complet de prévention des risques liés aux pratiques sexuelles (dépistage du VIH et des IST, conseils, proposition de vaccination). Des visites mensuelles étaient prévues pour la remise du traitement, la collecte des médicaments inutilisés (pour le suivi de l'adhésion), la mise à disposition de conseils, le suivi de la tolérance et des comportements sexuels.

Le statut sérologique du partenaire séronégatif des 4747 couples inclus fut suivi au cours de l'étude : 96 participants ont été révélés séropositifs au VIH au cours de l'étude [20] :

- 14 l'étaient avant leur inclusion
- 17 sur 1584 ont eu lieu dans le groupe sous Ténofovir seul
- 13 sur 1579 dans le bras recevant l'association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil
- 52 sur 1584 dans le bras placebo

La réduction relative du risque d'acquisition du VIH par rapport au placebo est ainsi de 67% sous Ténofovir seul et de 75% sous Emtricitabine/Ténofovir disoproxil [20].

Le suivi de la tolérance des 2 médicaments étudiés met une nouvelle fois en évidence un profil de sécurité d'emploi certain à titre préventif de l'acquisition du VIH puisque la modeste hausse des effets gastro-intestinaux et la fatigue sous traitement est similaire dans les 2 groupes et plus particulièrement marquée au cours du premier mois de traitement [20]. De plus les anomalies du bilan rénal, hématologique ou du métabolisme osseux sont globalement similaires dans les deux groupes sous médicament ARV. Enfin sur les 96 séroconversions révélées, 8 des 14 effectives avant la randomisation ont conduit à la sélection de VIH-1 mutants et résistants aux médicaments à l'étude, d'où l'importance d'améliorer la reconnaissance des signes précoces d'infection aiguë par le VIH [20] afin d'éviter ce phénomène.

L'adhésion d'un patient à son traitement est souvent favorisée par un sentiment de confiance, sentiment renforcé par le soutien du partenaire et les entretiens approfondis proposés par les équipes pour optimiser l'observance. Le Ténofovir était détecté dans 82% des échantillons de patients sélectionnés [20], preuve d'adhésion élevée au traitement et permettant d'assurer une réduction du risque relatif d'acquisition du VIH-1 de plus de 85% [20]. L'analyse de l'observance par le nombre de comprimés retournés peut être biaisée dans la mesure où des comprimés non pris peuvent ne pas être retournés lors des visites pour le comptage.

Enfin le suivi des comportements sexuels au cours de l'étude a mis en évidence une diminution similaire du nombre de rapports avec le partenaire séropositif au VIH-1 le mois précédent l'entretien dans chaque groupe [20]. Les proportions d'IST et de relations avec des partenaires externes étaient également similaires entre les deux groupes.

En plus de l'efficacité de l'association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans la PrEP au VIH, cette étude met en évidence le rôle du Ténofovir seul à visée préventive d'acquérir le VIH. Cependant l'innocuité de son utilisation dans l'indication « prévention » doit encore être documentée en raison des toxicités rénales et osseuses connues.

### **II.1.3.5 Autres études**

#### **II.1.3.5.1 TDF2**

L'essai *TDF2* est une étude de phase III menée sur 1219 jeunes hétérosexuels au Botswana, randomisée en double aveugle pour comparer les séroconversions VIH sous prophylaxie par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil à un placebo. 599 sujets étaient dans le bras placebo et 601 dans le bras test avec respectivement 4% et 1,5% de séroconversions dans chaque bras. Soit une réduction du risque de l'incidence d'infection par le VIH de 62% [21].

Le profil de tolérance du Truvada® mis en évidence dans cette étude est globalement similaire à celui rapporté dans les études précédentes. Les troubles digestifs (nausées et vomissements) et les vertiges sont plus fréquemment rapportés chez les sujets sous Truvada® [22]. Une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) est rapportée chez les participants sous Truvada® et un individu a développé des mutations de résistance au médicament liées à une infection VIH non diagnostiquée lors de l'inscription [22].

#### **II.1.3.5.2 FEM-PrEP**

Cette étude de phase III a été menée sur des femmes dans des pays du continent Africain où l'épidémie est omniprésente : Kenya, Afrique du Sud et Tanzanie. Elle a mis en évidence une réduction de l'incidence d'acquisition du VIH de seulement 6% sous prophylaxie par association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil par rapport au placebo [21]. En effet des infections par le VIH sont survenues chez 33 des 1024 femmes du groupe Truvada® et 35 des 1032 femmes du groupe placebo [23].

La tolérance au médicament est toujours similaire à celle révélée par les autres études [23]. Le seul point d'appel dans cette étude, où la prophylaxie ne semble pas réduire les taux d'infection par le virus, et ayant par conséquent conduit à son arrêt est la très faible adhésion à la prise des comprimés (des preuves de l'utilisation des comprimés ont été retrouvées chez moins de 40% des femmes du groupe sous Truvada® [23]).

#### **II.1.3.5.3 VOICE**

L'étude *VOICE* (*Vaginal and Oral Intervention to Control Epidemic*) est un essai randomisé de phase IIb visant à comparer l'effet préventif d'un traitement quotidien par fumarate de Ténofovir disoproxil seul ou en association à l'Emtricitabine ou par gel topique à 1% de Ténofovir à un placebo.

Elle a été menée sur une population féminine en Afrique du Sud, au Zimbabwe et en Ouganda. Parmi les 5029 inscrites, des infections par le VIH se sont produites chez 312 d'entre elles [24]. L'efficacité dans la réduction du risque d'acquisition du VIH était de :

- - 49% avec le fumarate de Ténofovir disoproxil seul [24]
- - 4,4% avec l'association Emtricitabine/Ténofovir [24]
- 14,5% avec le gel topique [24]

Soit aucune réduction du risque d'infection par le VIH mise en évidence dans cette étude voire une augmentation en dehors de l'utilisation du gel.

Le profil de tolérance est là aussi semblable avec celui des autres études : des élévations de la créatininémie ont été rapportées plus fréquemment sous Emtricitabine/Ténofovir disoproxil par rapport au placebo [24].

Le Ténofovir était détecté dans une faible proportion d'échantillons [24] attestant d'une faible adhésion des sujets au médicament de l'étude.

### **II.1.3.6 Études en cours dans la PrEP**

#### **II.1.3.6.1 GS-US-412-2055 [21]**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association à doses fixes d'Emtricitabine/Ténofovir alafénamide par suivi de l'incidence des séroconversions sous un régime préventif basé sur la prise quotidienne de l'association des deux molécules chez les hommes et les femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes à haut risque de transmission du VIH-1. 5000 sujets seront potentiellement inclus avec des résultats prévus pour 2019.

#### **II.1.3.6.2 PREVENIR [21]**

*PREVENIR* est une étude de l'agence autonome de l'Inserm ANRS destinée à suivre la mise en place d'une stratégie de prévention basée sur la PrEP par Truvada® chez 3000 sujets à haut risque d'infection par le VIH en Ile-de-France. Les résultats finaux prévus pour fin 2020 suivront l'incidence du VIH chez les HSH en Ile-de-France. Nous aborderons néanmoins les premiers résultats de cette étude un peu plus loin dans ce travail.

## **II.1.4 Aspects réglementaires et obtention de l'AMM**

### **II.1.4.1 Argumentaire**

Le Truvada® est développé par le laboratoire GILEAD et bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis le 21 février 2005 pour la prise en charge des patients infectés par le VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux. Grâce notamment aux études précédemment détaillées, l'association d'Emtricitabine et de Ténofovir disoproxil bénéficie, sur le territoire américain, d'une indication supplémentaire à visée prophylactique grâce l'extension de son AMM en juillet 2012 par la FDA dans la PrEP. L'influence à l'échelle mondiale des décisions prises sur le continent américain suscite dans ce contexte un débat important autour de la PrEP de par sa médiatisation soudaine. L'OMS invite ainsi par la suite l'ensemble des états à engager des politiques de prévention de l'infection par le VIH incluant cette offre innovante afin de produire des résultats en conditions réelles d'utilisation.

C'est en juillet 2014 au moment de la conférence mondiale sur le VIH à Melbourne que l'OMS se prononce officiellement sur la place de la PrEP dans la stratégie de prévention de l'infection par le VIH en l'adoptant comme outil additionnel à l'arsenal déjà connu de prévention pour les HSH [25].

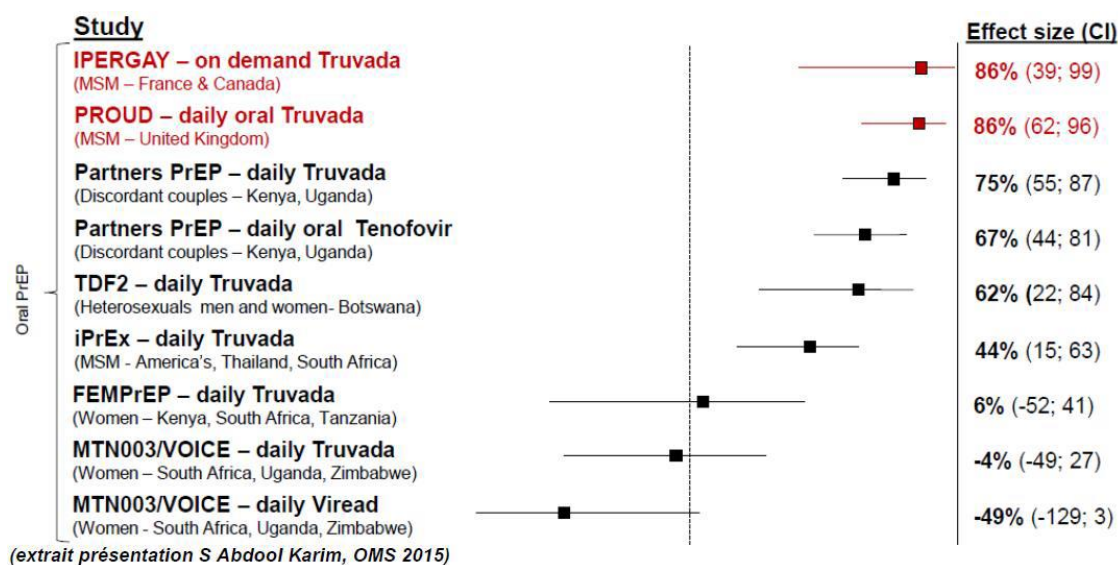
Un an plus tard, après recueil de preuves d'efficacité et d'acceptabilité de la PrEP, l'OMS élargit ses recommandations en préconisant cette nouvelle mesure de prévention chez les populations à haut risque d'acquisition du VIH, toujours en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée et dans l'objectif de l'ONUSIDA de l'éradication de l'épidémie d'ici 2030.

En France, suite à ces recommandations, le CNS statue sur la PrEP en précisant qu'une telle offre devra s'adresser aux populations jugées les plus à risque à savoir les HSH et les individus à risque accru de contamination ou à grande difficulté de prévention par les techniques courantes. À la fin de l'été 2015, le groupe d'experts français sur la prise en charge du VIH coordonné par le professeur Morlat statue sur l'utilité de la PrEP dans les groupes concernés [26]. Après analyse du rapport bénéfices/risques, l'ANSM se prononce en faveur de la mise en place d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation pour le Truvada® dans le cadre de la PrEP [27] et l'arrêté sera publié au journal officiel le 31 décembre 2015[28]. Cette RTU deviendra effective le 4 Janvier 2016 pour une durée de 1 an. Le 28 février 2018 marquera la fin de la RTU du

Truvada® pour la PrEP en France compte tenu des preuves recueillies par les études visant à refléter l'utilisation du Truvada® en pratique courante. L'utilisation de la spécialité et de ses génériques pour la PrEP dans le cadre de l'AMM débuta ainsi le 1<sup>er</sup> mars 2017.

### II.1.4.2 Bénéfices

De nombreuses études présentées précédemment ont prouvé l'efficacité de la PrEP à titre préventif de l'infection par le VIH (Figure 21). Même si deux d'entre elles (*FEM-PrEP et VOICE*) présentent des résultats décevants, le reste des études témoigne des bénéfices de cette association d'antirétroviraux dans la lutte contre l'acquisition du VIH sous réserve d'une observance optimale du traitement.



**Figure 21 : Résultats d'efficacité des essais de PrEP à travers le monde**

Après l'autorisation de son utilisation aux États-Unis en prophylaxie de l'infection par le VIH, l'analyse des prescriptions de Truvada® en PrEP réalisées entre janvier 2012 et mars 2014 révélèrent l'initiation de ce traitement chez 3253 personnes [29]. Les utilisateurs sont jeunes, globalement autant des hommes (58%) que des femmes (42%) et 89% ont plus de 25ans. Parmi les prescripteurs, 5 spécialités ressortent majoritairement : spécialiste de médecine interne (19%), médecin de famille (18%), infectiologue (11%), adjoints aux médecins (10%) et infirmiers praticiens (10%).

En France, environ un an après son lancement en mai 2017, l'étude *PREVENIR* publie ces premiers résultats lors d'une communication à la 22<sup>ème</sup> conférence internationale sur le SIDA/VIH d'Amsterdam fin juillet 2018. Cette étude sous le contrôle de praticiens



hospitaliers parisiens a pour objectif d'évaluer l'impact du déploiement de la PrEP sur l'épidémie causée par le VIH dans la région Ile-de-France ainsi que l'accompagnement personnalisé apporté par le corps médical. Actuellement, 1435 volontaires séronégatifs présentant un haut risque d'infection par le VIH (HSH pour le moment) ont été inclus. Parmi eux, 44% [30] prennent la PrEP quotidiennement et 53% [30] l'utilisent à la demande selon l'activité sexuelle. Aucune séroconversion [30] n'a été identifiée à ce jour, preuve supplémentaire d'efficacité, et il n'y a eu aucun arrêt d'étude lié à la survenue d'un évènement indésirable [30], preuve supplémentaire de bonne tolérance.

#### ***II.1.4.3 Risques***

Les risques de l'utilisation du Truvada® en Prophylaxie pré-exposition peuvent être évoqués en termes d'effets secondaires à la prise du médicament. L'ensemble des études détaillées précédemment mettent en évidence un bon profil de tolérance général du Truvada® dans le cadre de la PrEP. Des troubles gastro-intestinaux à titre de nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales sont fréquemment rapportés mais, avec une prise en charge symptomatique, n'entraînent en général pas d'arrêt du traitement.

- ***Toxicité rénale***

L'Emtricitabine et le Ténofovir disoproxil étant tous deux éliminés au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, des cas d'atteintes rénales telles qu'une insuffisance rénale, une augmentation de la créatininémie, une hypophosphatémie ou une tubulopathie proximale (y compris le syndrome de Fanconi) ont été rapportés lors du traitement d'une infection par le VIH [21]. Les atteintes rénales avec une clairance de la créatinine < 60 mL/mn ayant été très peu étudiées lors des essais, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier de la fonction rénale chez les patients sous Truvada® et d'autant plus s'ils sont amenés à co-administrer des médicaments ayant des effets rénaux pour pouvoir adapter le traitement à la situation clinique selon les précautions d'emploi du médicament [21].

Truvada® n'ayant pas été étudié dans le cadre de la PrEP chez les patients avec une clairance <60 mL/mn, son utilisation n'est par conséquent pas recommandée dans cette situation et un suivi rapproché de la fonction rénale et des phosphates sériques conjointement à la kaliémie, la glycémie, la glycosurie est de rigueur avec comme finalité possible l'arrêt du traitement [21].

- Toxicité osseuse

Dans une étude menée dans le cadre de la PrEP sur 498 hommes, des variations de densité minérale osseuse (DMO) allant de -0,4% à -1,0% sur les os de la hanche, du col du fémur, du rachis et du trochanter à la semaine 24 de l'étude chez les sujets sous Truvada® par rapport à ceux sous placebo ont été rapportées [21]. Une consultation appropriée est recommandée en cas de manifestations cliniques.

- Hausse des pratiques sexuelles à risque

Le dernier risque lié à l'utilisation du Truvada® en PrEP est le sentiment d'invincibilité qu'il peut procurer aux individus sous traitement. Le phénomène de désinhibition sexuelle lié à l'effet protecteur du médicament peut se manifester par une hausse du nombre de partenaires, une moindre utilisation du préservatif, la pratique de rapports sexuels plus à risque de transmission, de plus en plus dans un contexte récréatif et avec une fréquence plus élevée. C'est une des préoccupations majeures des personnes conduisant les études et également de beaucoup de professionnels de santé ou de citoyens qui ne sont pas directement exposés au risque d'acquisition du VIH mais qui manifestent des craintes liées à la hausse redoutée des IST sous PrEP.

La PrEP a fait ses preuves dans la réduction de l'incidence de l'infection par le VIH chez les sujets à haut risque d'acquisition du virus : les HSH notamment. En septembre 2016, des chercheurs américains ont publié une méta-analyse réalisée à partir de tous les essais réalisés dans le cadre de la PrEP et d'études de cohorte chez les HSH, montrant une hausse significative du risque de contracter une IST dans cette population [31]. En effet, il est supposé une multiplication du risque par 25,3 pour la gonorrhée, par 11,2 pour l'infection à chlamydia et par 44,6 pour la syphilis au cours d'une PrEP [31]. Les chercheurs de Los Angeles reconnaissent tout de même l'existence de biais dans leur étude notamment sur l'hétérogénéité des populations analysées mais d'autres études sont en faveur de leurs résultats :

- Une à Boston révélant un risque d'IST multiplié par 3,4 sous PrEP [31]
- Une à San Francisco révélant le délaissement du préservatif par les HSH responsable in fine d'une hausse des IST [31].

Une autre étude menée dans le cadre de la PrEP souligne qu'un dépistage tous les 6 mois des IST serait responsable d'un retard de diagnostic augmentant ainsi la morbidité

lié à leur développement [32]. Les recommandations actuelles d'un suivi trimestriel des sujets sous PrEP permet d'optimiser la sécurité de son usage [33].

## **II.2 La PrEP en pratique**

### **II.2.1 Quels sont les patients éligibles ? [34]**

Conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mise à jour en 2018 des spécialités à base d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil sous forme de comprimés pelliculés à savoir Truvada® et ses génériques, précisant que leur utilisation associée à des pratiques sexuelles à moindre risque est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et adolescents à haut risque de contamination, les patients pouvant prétendre à l'éligibilité d'une mise sous PrEP sont les suivants :

- Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères cités ci-après :
- Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires différents dans les 6 derniers mois
- Épisodes d'infections sexuellement transmissibles dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, Chlamydia, primo-infection hépatite B ou C)
- Plusieurs recours à un TPE dans les 12 derniers mois
- Usage de drogues psychoactives (cocaïne, GHB, MDMA...) lors des rapports sexuels.
- Autres personnes en situation de haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :
- Sujets en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés
- Sujets en situation de vulnérabilité s'exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence VIH élevée :
  - Sujets originaires de régions à forte prévalence pour le VIH
  - Sujets ayant des partenaires sexuels multiples
  - Sujets usager de drogues injectables
- Sujets ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération vaginale ou anale, IST associée, saignement
- Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Le préservatif est la prévention ancestrale contre les IST dont tout le monde a connaissance. Dans une société où les gestes de chacun visent sans cesse à aller à l'encontre des règles tout en voulant de plus en plus renouer avec un mode de vie proche de l'état sauvage, cette barrière mécanique contre les infections sexuellement transmissibles est souvent apparentée à un « tue l'amour ». En effet la nature veut que les rapports sexuels entre les Humains laissent libre cours à toute forme de plaisir sans entrave quelconque. C'est donc tout naturellement que le préservatif tend à être volontairement oublié au fil des rapports dans un couple pérenne. Cette omission peut n'avoir aucune conséquence dans un couple sans antécédents d'infection sexuelle. Elle peut en revanche prendre une tout autre tournure si l'un des deux partenaires est séropositif au VIH notamment. Les traitements antirétroviraux permettent aux séropositifs de vivre comme n'importe quel autre individu en rendant le virus invisible dans le sang de la personne infectée. Cette « invisibilité » peut ainsi conduire les sujets infectés, mais parfaitement contrôlés par les traitements, à l'oubli progressif de toutes les mesures de prévention associées au traitement exposant ainsi directement leur partenaire séronégatif à une potentielle infection par le VIH en cas de rebond virologique.

Dans les clubs échangistes ou autres lieux de pratiques récréatives, les mesures de prévention sont claires, connues et appliquées dans la mesure où le risque est omniprésent de par la multitude de personnes les fréquentant.

Dans un couple, le passage à des rapports sans préservatifs au-delà du plaisir que cela peut procurer peut aussi être une mesure pour préserver un couple. C'est dans ce cas que la PrEP prend tout son sens. Elle offre la possibilité au couple dont l'un des partenaires est séropositif de s'affranchir du préservatif tout en maintenant une protection du partenaire sain. C'est une mesure de prévention à part entière. Elle permet de combler un trou dans le système de prévention. Dans cette configuration elle peut aussi être vue comme un soutien du sujet séronégatif qui accompagnera son partenaire séropositif dans la prise de son traitement chronique ARV par la prise au long cours d'un médicament à visée préventive : c'est comme une avancée à deux dans le couple et dans la vie avec la maladie tout en contribuant à la réduction des risques de transmission.

## **II.2.2 Modalités de mise en place d'une PrEP**

La mise en route d'une PrEP par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil se fait en trois temps. Chaque temps requiert une consultation avec le médecin prescripteur qui sera tenu d'évaluer successivement une série de critères définissant l'éligibilité ou non du patient à une mise sous PrEP.

L'ensemble des critères à évaluer est disponible dans une « Check-list pour le médecin prescripteur » [35] diffusée par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil sous l'autorité de l'ANSM, dont le laboratoire GILEAD détenteur de l'AMM du Truvada®, et disponible en accès direct sur le site de l'ANSM [36].

La première consultation est une consultation d'information avant la prescription de la PrEP et doit comprendre :

- La recherche de signes cliniques d'une primo-infection au VIH
- L'évaluation du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle pour le sujet non infecté et une incitation lors de l'entretien à l'absence de rapports sexuels non protégés
- La prescription d'un test de dépistage du VIH ELISA de 4<sup>ème</sup> génération combinant la recherche des anticorps humains et des antigènes viraux (détaillé plus loin dans ce travail)
- Un test de recherche du virus de l'hépatite B et la recommandation d'une vaccination anti-hépatite B le cas échéant
- La réalisation d'un bilan rénal par estimation de la clairance de la créatinine visant à déceler une insuffisance rénale pouvant impacter la décision d'une mise sous PrEP compte tenu du profil pharmacocinétique et de tolérance de l'association des molécules
- Le dépistage des infections sexuellement transmissibles dont notamment la syphilis et la gonorrhée
- Une grossesse doit être recherchée chez les femmes en âge de procréer, elles doivent être mises en garde des risques d'une grossesse sous Emtricitabine/Ténofovir disoproxil et une mise sous contraception efficace doit être conseillée le cas échéant.

La date du prochain rendez-vous, des examens de suivis et de dépistage doivent être fixés avec le patient et renseignés dans la « Carte de rappel des prises et des rendez-

vous » [37] diffusée par les laboratoires commercialisant le médicament et remise au patient.

Au moment de la deuxième consultation, le patient doit avoir réalisé l'ensemble des tests recommandés lors de la première consultation et revenir avec ses résultats. Le médecin prescripteur doit quant à lui :

- S'assurer du résultat négatif de la sérologie VIH.
- Effectuer une nouvelle recherche de signes cliniques évocateurs d'une primo-infection et s'assurer de l'absence d'exposition récente (<1mois) au VIH, ce qui décalerait la prescription d'une PrEP d'un mois au moins le temps de la confirmation du statut sérologique du patient, compte tenu de l'existence d'une fenêtre de séroconversion.
- Analyser les bilans dépistant les IST ainsi que les infections par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C.
- Apprécier le bilan rénal compte tenu du profil de tolérance du traitement (développé dans une partie ultérieure).
- La prise en charge des femmes en âge de procréer et sans contraception est identique à celle de la première consultation.

La finalité de cette deuxième consultation étant la mise en place de la PrEP, le prescripteur doit remettre à son patient la brochure « Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil pour réduire les risques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) »[38]. Le patient sera à nouveau sensibilisé aux comportements sexuels visant à réduire les risques de transmission (détaillés dans une partie spécifique aux mesures générales de prévention des transmissions) et qui plus est pendant la période d'initiation de la PrEP, le temps d'obtenir une activité protectrice optimale. La deuxième consultation se termine par la réalisation de la prescription et le renseignement de la date de la troisième consultation.

Cette troisième consultation du programme d'initiation de la PrEP a lieu un mois après la seconde afin d'apprécier et de consolider la prescription. Plusieurs notions sont là aussi à évaluer :

- Réalisation d'un test de dépistage du VIH-1 afin de confirmer l'absence de séroconversion

- Appréciation de l'observance du traitement
- Appréciation de la tolérance et gestion des effets indésirables potentiels (détaillés dans une partie ultérieure).

À l'issue de cette consultation, le patient peut repartir dans un circuit de soin non hospitalier avec :

- Obtention de son traitement dans les officines de ville
- Renouvellement des prescriptions d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans l'indication PrEP par le médecin généraliste. À cet effet le prescripteur initial doit remettre à son patient un courrier de liaison destiné au médecin généraliste afin d'assurer la continuité du suivi du sujet et lui permettre d'effectuer les renouvellements sous réserve d'un suivi biologique trimestriel. La date du prochain rendez-vous de suivi sera renseignée conjointement aux dates des examens biologiques de suivi.

### **II.2.3 Comment se procurer la PrEP ?**

#### **II.2.3.1 Prescription et lieux où la PrEP est disponible**

Comme nous l'avons vu précédemment, l'association Emtricitabine/Ténofovir disoproxil appartient à la classe des ARV, la prescription de la PrEP doit donc être initiée par un praticien expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH, à savoir :

- Des médecins exerçant dans des services hospitaliers d'infectiologie ou de médecine interne en charge des infections au VIH
- Des médecins exerçant en CeGIDD.

Ces derniers réalisent lors de l'initiation de la PrEP une PIH donnant droit à la délivrance du médicament en nom de spécialité de référence : Truvada® ou en spécialité générique sous réserve qu'elle bénéficie de l'indication dans la Prophylaxie Pré-Exposition au VIH. Cette première PIH est faite pour une durée de 1 mois puis renouvelable pour une durée de 3 mois conjointement aux examens de suivi.

L'acte de dispensation d'une PrEP peut avoir lieu :

- En pharmacie hospitalière
- En pharmacie de ville

sous réserve du respect des conditions de prescription : prescription initiale hospitalière, PIH, annuelle avec renouvellement possible par le médecin traitant tous les 3 mois (de manière à assurer le suivi clinique et biologique du patient) pendant la période de validité de la PIH.

En pratique il est possible que la pharmacie n'ait pas le médicament en stock, il suffit de le commander pour le recevoir le jour même ou le lendemain grâce à l'approvisionnement en flux tendu des officines de ville via les grossistes répartiteurs.

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2016, le médicament peut aussi être dispensé dans les CeGIDD.

### **II.2.3.2 Enquête Flash PrEP en France et les lieux préférés pour se procurer la PrEP**

L'enquête *Flash PrEP* [39] conduite par l'association AIDES au printemps 2014 a eu pour mission d'évaluer en France le niveau de connaissance de la prophylaxie pré-exposition ainsi que l'intérêt et l'intention d'y avoir recours au moment de sa mise à disposition.

Le recueil d'informations sociodémographiques, comportementales et sur des pratiques de prévention a été basé sur un questionnaire proposé en version papier aux personnes venant se faire dépister au sein de l'association entre le 31 mars et le 13 avril 2014 mais également relayé via les réseaux sociaux et les sites partenaires pendant le mois de mai 2014.

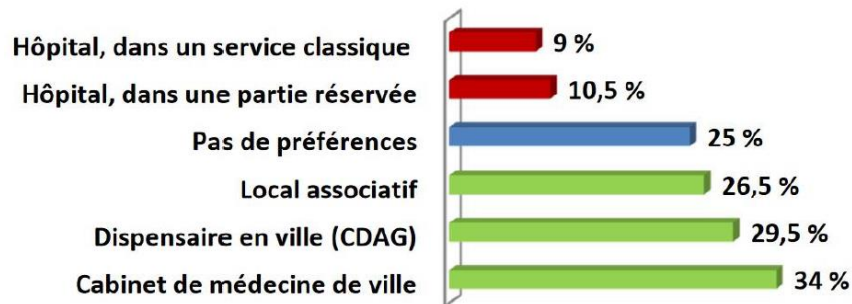
Parmi les 3024 personnes ayant répondu à l'enquête :

- Plus de la moitié (65,1%) sont des hommes et 47,5% se déclarent HSH.
- 33,6% ont attesté connaître l'existence de la PrEP avant d'avoir répondu au questionnaire
- 4,5% ont déjà utilisé la PrEP « sauvage » (utilisation d'un ARV à titre préventif hors essais et hors recommandations)
- 49,6% se révèlent « très » ou « assez » intéressés pour utiliser la PrEP comme moyen de prévention. 26,2% d'entre eux déclarent avoir l'intention d'entrer dans



l'offre globale de prévention « sans hésiter » et 60,2% « auraient besoin de plus d'informations » avant.

Les personnes intéressées étaient invitées à donner leurs préférences sur le lieu de délivrance du Truvada® (Figure 22).



*Source : <http://paca.lecrips.net/spip.php?article476>*

### **Figure 22 : Préférences sur les lieux de délivrance de la PrEP**

Il en ressort que la délivrance hospitalière, qu'elle soit faite en service spécialisé ou en service classique est la moins souhaitée par les personnes interrogées. La délivrance dans un cabinet de médecine de ville, un dispensaire ou un local associatif intéresse en revanche respectivement plus d'un quart des répondants. La préférence de dispensation en pharmacie de ville n'a pas été évaluée par cette enquête puisqu'elle n'était pas encore autorisée au moment de la réalisation de l'étude. Nous pouvons cependant supposer qu'elle peut faire partie des lieux de préférence compte tenu de son statut de service de proximité.

#### **II.2.3.3 L'enquête Flash ! PrEP in Europe**

L'enquête *Flash ! PrEP in Europe* [40] conduite aussi par l'association AIDES entre le 15 juin 2016 et le 15 juillet 2016 simultanément dans 12 pays européens a elle aussi eu pour objectif d'apprécier l'état des connaissances et l'intérêt de l'utilisation actuelle de la PrEP en Europe. Les participants ont également été recueillis via les réseaux sociaux ou par des annonces directes et les premiers résultats ont été publiés le 26 juillet 2017 lors de la conférence internationale de Paris sur le VIH.

Près de 16 000 personnes ont répondu à l'enquête :

- 92% sont des hommes et 70% d'entre eux sont Allemands

- 55% des sujets ayant des pratiques à risque connaissent la PrEP et 73% d'entre eux se disent prêts à l'utiliser

Un manque d'harmonisation des pratiques européennes en matière d'information, d'accès au traitement, de prix, de remboursement serait à l'origine d'un faible recours à la PrEP pour le moment : 8% des sujets déclarant des pratiques à risque ont eu recours à la PrEP dont la moitié dans le cadre d'études.

#### **II.2.4 Comment prendre la PrEP ? [41]**

Deux schémas posologiques sont possibles pour prendre le médicament dans le cadre de la PrEP :

- Un schéma en « prise continue »
- Un schéma en « prise à la demande ».

La PrEP en « prise continue » implique la prise quotidienne d'un comprimé d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil. Même si le délai après avoir débuté le traitement pour que la protection soit efficace n'est pas connu [21], il est important d'avoir en tête qu'au moins 7 jours après la prise du premier comprimé sont nécessaires pour bénéficier d'une protection optimale [41] et ce quel que soit le type de rapport (anal ou vaginal, insertif ou réceptif). De plus la protection optimale est garantie si la prise du médicament se fait correctement. Des conseils de bon usage peuvent ainsi être dispensés :

- Prise concomitante du comprimé avec un repas, ou à défaut au moins un en-cas
- Prise journalière à heures fixe de manière à établir à un rituel de prise.

La PrEP en « prise à la demande » permet à son utilisateur de bénéficier d'une totale liberté de prise puisqu'elle dépend du désir de rapport et de la volonté de le protéger ou non. L'AMM des spécialités à base d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil ne mentionne pas un schéma posologique « à la demande ». Cependant, libre à chacun de prendre la PrEP comme bon lui semble. Dans un schéma « à la demande » il convient d'anticiper d'au moins 2 heures son rapport pour pouvoir le protéger par une série de 3 prises de comprimés :

- La première : 2 comprimés d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil en une prise entre 24h et 2h avant l'heure du rapport

- La deuxième : 1 comprimé d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil 24h après la première prise à plus ou moins 2h près
- La troisième : 1 comprimé d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil 24h après la seconde prise à plus ou moins 2h près.

L'objectif de ce schéma posologique est de limiter les contraintes de prise d'un traitement chronique en prenant la PrEP uniquement sur de courtes périodes et de l'arrêter pendant les périodes de moindre activité sexuelle. L'AMM ne mentionnant pas ce cas de figure, la prescription devra être faite selon un mode de prise en continu et libre au patient de la prendre « à la demande ».

#### Cas particuliers :

- Si le sujet est amené à avoir d'autres rapports après les 24h suivant la première prise de comprimés, il doit continuer à prendre 1 comprimé par jour pendant la période des rapports :
  - à heure fixe
  - en mangeant.
- Si le sujet reprend une activité sexuelle moins de 7 jours après la prise du dernier comprimé, la première prise du schéma « à la demande » nécessitera seulement 1 et non 2 comprimés.
- Si le sujet reprend une activité sexuelle plus de 7 jours après la prise du dernier comprimé, la première prise du schéma « à la demande » nécessite les 2 comprimés.
- La prise incomplète des comprimés expose à des risques d'infection par le VIH lors du rapport à cause de concentrations circulantes en ARV trop faibles : on peut alors se retrouver dans une situation d'urgence nécessitant un TPE. Une orientation vers le service des urgences, le CeGIDD ou le service hospitalier réalisant des consultations VIH le plus proche est de rigueur.

Dans tous les cas, l'arrêt d'un schéma de prise « à la demande » doit se faire par les deux prises d'un comprimé espacées de 24h.

En cas de doute sur la prise de la PrEP, le sujet peut se référer à la brochure d'information lui ayant été remise au cours de la deuxième consultation d'initiation du traitement et disponible en accès direct sur le site de l'ANSM ou sur le site [prep-info.fr](http://prep-info.fr).

### **II.2.5 Quels sont les effets indésirables ?**

Le profil de sécurité d'emploi de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil est principalement caractérisé par une toxicité rénale associée au Ténofovir disoproxil [21]. Cette toxicité est marquée par des cas rapportés d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris le syndrome de Fanconi). Afin de limiter les effets de ce médicament :

- Une évaluation régulière de la fonction rénale (créatinine, clairance de la créatinine, phosphatémie) dans le cadre du suivi biologique trimestriel peut conduire à l'arrêt du médicament.
- L'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques ou d'AINS dans un contexte d'automédication doit aussi être limitée.

Des anomalies osseuses peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale et doivent justifier une consultation médicale. Elle révélera une potentielle diminution de la densité minérale osseuse pouvant favoriser la survenue de fractures spontanées. La balance bénéfices/risques en termes de risques osseux doit particulièrement être pondérée chez l'adolescent.

D'autres effets indésirables mais avec un profil de gravité moindre ont été rapportés [21] au cours des études chez des populations de patients :

- Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements
- Troubles généraux : céphalées, vertiges, insomnies, fatigue, rêves anormaux
- Affections de la peau : rash, éruptions, prurit, dyschromie par hyperpigmentation cutanée
- Manifestations allergiques : angioœdème, urticaire
- Manifestations osseuses : ostéomalacie avec diminution de la densité minérale osseuse pouvant favoriser dans de rares cas la survenue de fractures
- Modifications du bilan biologique : neutropénie, anémie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, augmentation des transaminases et de la bilirubine, acidose lactique.

La survenue de ces effets doit être anticipée par un suivi clinique et biologique en accord avec les recommandations énoncées précédemment.

Toute survenue d'un effet indésirable chez un patient sous PrEP doit faire l'objet d'une déclaration d'effet indésirable au Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV le plus proche.

### **II.2.6 Quel est le suivi d'un patient sous PrEP ?**

Un patient sous PrEP doit être suivi autant sur le plan clinique que sur le plan biologique. En effet tout symptôme évocateur d'une primo-infection par le VIH doit immédiatement être signalé au corps médical : état grippal avec fièvre réfractaire, fatigue, ganglions, éruption cutanée, nausées et vomissements... et des investigations plus poussées seront mises en œuvre.

Le suivi biologique s'assure de l'efficacité de la PrEP et de sa tolérance. Comme nous l'avons déjà mentionné, il doit être réalisé au minimum selon une fréquence trimestrielle. L'efficacité prophylactique est ainsi confirmée par :

- Une sérologie VIH négative
- Un suivi du dépistage des IST au moins annuelle et en cas de symptomatologie évocatrice.

La tolérance au traitement est appréciée par l'interrogatoire du patient et par la réalisation de dosages de :

- La créatininémie et de la clairance de la créatinine estimée en raison du profil de tolérance rénal
- Les phosphates sériques en raison du profil de tolérance rénal et osseux du traitement.

Des examens de surveillance sont également à réaliser en raison de la toxicité potentielle des molécules :

- Une grossesse éventuelle doit être recherchée tous les trois mois en raison des effets éventuels sur le rein et les os du bébé en cas d'exposition prolongée même si les études menées jusqu'à présent n'ont pas mis en évidence de toxicité de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil sur la reproduction. Une grossesse survenant sous PrEP doit néanmoins être signalée au Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV le plus proche.

- Une sérologie VHB (et VHC) en raison du risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt de la prise du traitement chez le sujet infecté par le VHB (ou le VHC).

L'ensemble des examens biologiques de suivi à réaliser tous les 3 mois sont résumés dans le tableau 1 :

Examens biologiques	Avant initiation de l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil dans la PrEP	Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum)
Créatinémie	X	X*
Clairance créatinine estimée	X	X*
Phosphates sériques	X	X*
Sérologie VIH	X	X
Sérologie VHB	X	**
Sérologie VHC	X	**
Dépistage des IST	X	**
Recherche d'une grossesse	X	X

\* Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

\*\* Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique

### Tableau 1 : Examens biologiques à réaliser pour les patients sous PrEP [35]

L'absence de résultats alarmants aux examens biologiques trimestriels donne droit au renouvellement de la prescription de la PrEP. Dans le cas contraire, une sérologie VIH révélant une séroconversion conduira à une procédure de « Déclaration d'une séroconversion au cours d'un traitement par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans le cadre d'une Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) » par le médecin sur un formulaire CERFA ou sur la nouvelle application sécurisée e-DO.

#### II.2.7 Les mesures préventives associées

Bien qu'il ait été prouvé que l'efficacité d'un traitement ARV pris au long cours réduise le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, une absence totale de risque ne peut être garantie [21]. L'application des mesures générales de prévention des transmissions a donc son rôle à jouer. Nous retrouvons parmi ces outils :

- L'utilisation combinée de préservatifs internes ou externes avec des tailles et des textures adaptées, avec ou sans latex et de gels lubrifiants réduisant le risque d'exposition au VIH par rupture du préservatif
- La connaissance du statut sérologique de son/sa partenaire avant le rapport est recommandée avec une réflexion possible sur le dépistage orienté (soit par autotest, test rapide ou directement en laboratoire)

- La sensibilisation sur les pratiques à risques : le rapport anal réceptif étant le plus à risque de contracter le VIH
- Un traitement VIH chez une personne séropositive avec une charge virale contrôlée et indétectable depuis plus de 6 mois est considéré comme une méthode préventive de l'infection pour le ou la partenaire
- L'usage de drogues dans un contexte récréatif est marqué par le développement de nouvelles pratiques : le chemsex (défini textuellement comme la consommation de substances chimiques pendant un rapport sexuel) ou le slam (correspondant à l'usage de substances psychoactives pendant un rapport sexuel chez les HSH). Limiter ces pratiques paraît être le meilleur moyen préventif mais peut s'avérer difficile sachant que chacun est libre de ses actes. Limiter le risque de transmission sanguine est quand même possible par l'utilisation de matériel d'injection à usage unique (Stéribox® disponible en officine).

Toute situation ayant potentiellement représenté un risque de contracter le VIH peut être prise en charge par un TPE sous réserve d'agir rapidement (dans les 48h au maximum). Quoi qu'il en soit choisir la PrEP, le préservatif ou toute autre méthode est une décision personnelle qui doit permettre l'épanouissement de la personne en la préservant de l'infection par le VIH.

De plus la PrEP, au même titre qu'un TPE, ne protégera pas le sujet des autres IST de par le mécanisme d'action antirétroviral du médicament. Le dépistage des autres infections virales (telles que les hépatites A, B ou C ou les condylomes à papillomavirus) et bactériennes ou parasitaires (gonorrhée, syphilis, chlamydia...) doit être régulier notamment quand les partenaires sont nombreux ou que les partenaires en question ne sont pas à jour de leur dépistage. Une attention toute particulière doit être portée au dépistage des coïnfections au VIH par les virus des hépatites B et C. En effet, il existe un risque d'exacerbation aiguë des hépatites à l'arrêt des traitements par Emtricitabine/Ténofovir disoproxil chez les sujets infectés par les VHB ou VHC. L'immunisation des sujets traités doit être contrôlée et une vaccination proposée le cas échéant.

La PrEP n'a également aucun rôle préventif des grossesses non désirées : c'est pourquoi le suivi d'une personne sous PrEP doit être renforcé et individualisé par la recherche

régulière d'une potentielle grossesse et la proposition d'une contraception efficace si besoin.

### **II.2.8 La notion de résistance au traitement**

Dans le cadre de la stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH-1, le Truvada® (ainsi que toutes les spécialités à base d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil bénéficiant de l'indication dans le cadre de la PrEP) doit être utilisé pour réduire les risques d'acquisition du VIH uniquement chez les individus dont le statut sérologique VIH est confirmé négatif.

Comme détaillé précédemment, le suivi clinique et biologique des individus sous PrEP doit permettre de confirmer le statut sérologique tout au long de la prophylaxie afin de pouvoir continuer la prise du médicament. Chez les individus séropositifs au VIH-1 ou au statut virologique inconnu, le Truvada® seul dans le cadre de la PrEP est contre-indiqué.

Des études in-vitro ont défini des résistances du VIH-1 présentant des mutations M184I et M184V à un traitement par Emtricitabine ainsi que des résistances du VIH-1 avec une mutation K65R à un traitement par Ténofovir disoproxil.

Les études menées in-vivo dans le cadre de la PrEP (*iPrEX* et *Partners PrEP*) ont analysé des échantillons de plasma d'individus non infectés par le VIH pour les variants de substitutions d'acides aminés du VIH-1 notamment les mutations M184I, M184V et K65R. Aucun variant du VIH exprimant ces mutations n'a été détecté au moment de la séroconversion chez les individus qui ont été infectés après leur inclusion dans ces études. En revanche, chez les sujets présentant une primo-infection non dépistée lors de l'inclusion dans les essais :

- 3 sujets avec des mutations M184I et M184V du VIH ont été mis en évidence au cours de l'étude *iPrEX*
- 1 sujet avec une mutation K65R du VIH et 1 sujet avec une mutation M184V du VIH ont été révélés au cours de l'étude *Partners PrEP*.

Les mises en évidence de ces mutations et des profils de résistance aux ARV associés justifient l'importance d'être en mesure de détecter précocement une séroconversion en cours de traitement pour adapter au mieux la prise en charge selon les recommandations en vigueur et limiter dans la mesure du possible l'émergence de résistances aux ARV.



Notons tout de même que la survenue de mutations de résistances sous PrEP est rare et due à une primo-infection non décelée préalablement à la mise sous PrEP lorsqu'elles sont identifiées.

## **II.3 Le pharmacien dans la prévention de l'infection à VIH**

### **II.3.1 La dispensation de la PrEP**

Ce nouveau concept de PrEP est pour l'instant très controversé. Les avis à son sujet sont divers et variés. Certains jugent absolument aberrant de mettre à la charge du système de soin la prévention des risques liés aux pratiques sexuelles de certains individus alors que d'autres basent leurs réflexions sur les problèmes de santé publiques auxquels nous, professionnels de santé et membres de la population, sommes directement exposés et les moyens, qu'ils soient innovants ou plus anciens pour y remédier.

Actuellement les faits sont là, comme nous l'avons détaillé dans l'épidémiologie de l'infection, le VIH est encore omniprésent, les personnes infectées vivent et vivront avec jusqu'à la fin de leurs jours grâce aux traitements disponibles. L'enjeu est de stopper sa dissémination en empêchant les individus sains de le contracter. La PrEP a fait ses preuves dans de nombreuses études comme nous l'avons vu précédemment et l'argument sur le coût d'une PrEP (346,93€ pour un conditionnement mensuel de Truvada® [42] et 176,70€ pour un conditionnement mensuel en spécialité générique [43]) sur la durée de l'activité sexuelle à risque (quelques années) ne peut être considéré comme recevable. En effet la prise quotidienne de Truvada® ou de son générique sur une dizaine d'années est toujours moins onéreuse que la prise en charge en ALD d'un patient atteint par le VIH. En effet, le traitement pour une PrEP est basé sur la prise d'un comprimé sur une durée limitée alors qu'une trithérapie pour un patient séropositif implique la prise de minimum 2 comprimés (si un des deux médicaments est une association à doses fixes) jusqu'au décès du patient donc pendant 10, 20, 30, 40, 50 ans ou plus, soit un coût mensuel variant de 400 à 1000€ selon la stratégie retenue pour une trithérapie anti-VIH en spécialité princeps.

L'infection à VIH est certes un problème de société car très stigmatisée mais c'est avant tout un problème de santé. Le soin doit être neutre : le soignant est là pour soigner et non pour projeter sa perception de la société sur les soins. Le point de vue moral ne doit en aucun cas entrer en compte au moment de la dispensation d'une PrEP. Nous nous devons, en tant que professionnels de santé, d'exercer l'art de notre profession dans le

respect des règles de déontologie en plaçant le patient au centre de l'acte de dispensation et en l'accompagnant activement dans la gestion de son traitement comme nous le faisons depuis toujours pour les patients que nous accompagnons dans la prise en charge de leur diabète ou de leur hypertension artérielle par exemple.

### **II.3.2 Accompagnement des patients sous PrEP**

L'accompagnement des patients sous traitement n'est pas spécifique à la PrEP. Accompagner un patient a pour objectif de l'aider à se familiariser avec son médicament en établissant un lien avec l'équipe soignante, que l'on soit dans le traitement d'une pathologie (représentant aujourd'hui la majeure partie des mises sous traitement chronique) ou la prévention comme ici dans le cadre de la PrEP.

L'accompagnement développera un climat de confiance autour du patient et son équipe soignante qui pourra ainsi aider l'individu à adapter au mieux la prise du médicament à sa vie quotidienne et ses pratiques sexuelles pour prendre en charge sa santé sexuelle dans sa globalité.

Les accompagnateurs PrEP doivent être formés aux entretiens de santé sexuelle au cours desquels ils échangeront avec les « PrEPeurs » et « PrEPeuses » sur leur vie sexuelle en écoutant avec empathie, en se gardant de tout jugement et en s'appuyant sur leur propre expérience personnelle et professionnelle acquise lors des entretiens passés.

Ces entretiens sont basés sur le volontariat par sollicitation de militants d'associations formées (AIDES, Avenir...) et sont strictement confidentiels. Ils peuvent :

- Être proposés, dès la première consultation d'initiation et au moment de chaque rendez-vous, par l'équipe soignante
- Être sollicités à tout moment par l'individu sous prophylaxie pour répondre à toute sorte de questionnements.

Le statut de professionnel de santé de proximité du pharmacien d'officine lui permet d'établir un lien de confiance d'une part par la mise à disposition de conseils de bon usage du médicament (modalités de prise, suivi, gestion des effets indésirables) mais également par l'orientation des patients vers des structures diverses œuvrant dans le cadre de l'accompagnement :

- Services hospitaliers et CeGIDD pour les consultations PrEP dont les adresses sont accessibles sur [www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org) et sur [www.prep-info.fr](http://www.prep-info.fr)
- Associations de lutte contre le VIH (AIDES ou Sida Info Service) pour l'accompagnement des patients.
- La Coordination Régionale de lutte contre l'infection à VIH (COREVIH) qui répertorie en région l'ensemble des contacts utiles de la prise en charge de l'infection à VIH pour répondre aux demandes spécifiques de tous les patients.
- Des groupes d'échange et de parole en ligne spécialement dédiés aux « PrEPeurs » et « PrEPeuses » : groupe « PrEP'Dial » sur Facebook ou le site [www.seronet.info](http://www.seronet.info) qui permettent échanges, informations, soutien entre patients sous prophylaxie contre le VIH.

Nous ne sommes pas seuls à œuvrer dans le relationnel avec nos patients. À cet effet, nous pouvons remettre à notre/nos patient(s) utilisateur(s) de PrEP un document rempli avec les coordonnées du réseau d'accompagnement dans la prise en charge de l'infection par le VIH au niveau local et mis à disposition du pharmacien d'officine par le Cespharm (disponible en annexe).

### **II.3.3 Favoriser l'adhésion thérapeutique à la PrEP**

#### **II.3.3.1 Observance : patients connectés et applications**

Toutes les études réalisées pour justifier l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans le cadre la PrEP le montrent : la clé de l'efficacité de la protection d'une infection par le VIH est la prise correcte du médicament, qu'il soit administré selon les recommandations de l'AMM (« prise continue ») ou hors AMM (« prise à la demande »). On peut alors parler d'observance, définie par des chercheurs comme le degré d'application des prescriptions médicales par le malade : posologies, nombre de prises quotidiennes, horaires de prises, durée du traitement et recommandations corrélées [44]. La protection optimale de la contamination par le VIH étant assurée par un taux constant de médicaments ARV dans la circulation circulante, l'ensemble des professionnels de santé a son rôle à jouer dans la mise à disposition de conseils et d'outils concourant à assurer la prise de la totalité des comprimés du médicament.

Les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil mettent à disposition un document intitulé « Carte de rappel de rappel des prises et des rendez-vous » [37], cette carte doit être remise au patient au moment de la

première consultation de mise en route d'une PrEP comme nous l'avons vu. Il convient alors de sensibiliser le patient au remplissage de celle-ci tout au long de son traitement pour ne pas oublier ses comprimés.

Cependant puisque nous évoluons désormais dans une ère numérique, de nouveaux moyens d'aide à l'observance ont été développés.

- Les patients les « moins connectés » peuvent se contenter de mettre un rappel sur leur calendrier de prise qu'ils utilisent habituellement : téléphone portable ou ordinateur.
- Les patients les « plus connectés » peuvent utiliser des applications sur leur smartphone spécialement conçues pour l'observance de la PrEP :
- AT-PrEP développée par l'association Actions Traitements : cette application joue le rôle d'un coach dans l'observance de la PrEP grâce à un dispositif de rappel des prises adaptable au schéma continu ou à la demande, un journal de bord pour le rappel des consultations de suivi et des examens biologiques, une réglette d'interactions médicamenteuses et des conseils pratiques. Cette application est conçue spécifiquement pour les PrEPeurs/PrEPeuses.
- Medisafe® : cette application joue le rôle d'aide à la gestion de la prise de médicaments avec le rappel de l'heure de prise, le suivi du stock de comprimés restants, et un historique de prise afin de cibler la date de la dernière prise de PrEP (moins ou plus de 7 jours par exemple) et adapter le nombre de comprimés à reprendre. Cette application n'est en revanche pas spécifique d'une PrEP, d'autres applications similaires à celle-ci sont donc disponibles sur l'App Store et Google play.

### **II.3.3.2 Conduite à tenir en cas d'oubli**

Même avec des outils d'aide à l'observance, il peut arriver qu'une prise soit oubliée. Comme nous l'avons vu auparavant, l'efficacité d'une PrEP est assurée par le maintien des concentrations en médicaments à un niveau stable dans le sang circulant ; c'est pour cela qu'une prise quotidienne à heure fixe est recommandée par l'AMM du médicament. Cependant une tolérance de +/- 2 heures par rapport à l'heure de prise fixée est acceptée en cas d'oubli (ou de désir de décalage de prise).

Dans une situation d'oubli de prise, plusieurs cas de figure peuvent se présenter [45], elles sont mentionnées avec leur conduite à tenir dans le tableau 2 :

	Prise du comprimé oublié	Consultation hospitalière dans les 48h pour mise sous TPE	Reprise d'un protocole de PrEP dans un <u>contexte d'initiation</u> conformément à la prescription initiée par le médecin
Oubli AVEC rapport à risque avant ou après l'oubli	Non	Oui	Oui
Oubli SANS rapport à risque avant ou après l'oubli	Non	Non	Oui
Oubli de prise de la veille	Non	Non	Oui

**Tableau 2 : Conduite à tenir en cas d'oubli de PrEP**

## **II.4 Retour d'expérience de l'utilisation générale de la PrEP**

### **II.4.1 Point de vue des autorités de santé : Suivi de l'utilisation du TRUVADA® ou de ses génériques en PrEP [46]**

#### **II.4.1.1 Contexte de l'étude**

Compte tenu de l'autorisation du remboursement du Truvada® dans le cadre de la RTU puis de l'extension de son AMM pour une utilisation en PrEP, l'ANSM a réalisé une étude de suivi des personnes sous PrEP au VIH par Truvada®, dans le but de compléter les bilans périodiques demandés par l'ANSM au laboratoire GILEAD commercialisant la spécialité. Les données médico-administratives françaises recueillies sont venues s'ajouter aux données fournies par GILEAD sur le nombre de personnes traitées, leurs caractéristiques et les schémas posologiques, pour évaluer le déploiement de la PrEP pendant la période de la RTU ainsi qu'au début de l'utilisation du Truvada® et de ses génériques dans le cadre de l'extension de l'AMM : de janvier 2016 à juillet 2017.

#### **II.4.1.2 Objectifs de l'étude**

L'exposition au Truvada® et ses génériques dans le cadre de la PrEP a été analysé entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 juillet 2017 par recueil de données sur :

- L'évolution du nombre de mises sous PrEP pendant la RTU puis au début de l'utilisation conformément à l'extension d'AMM
- Les caractères sociodémographiques des sujets traités (sexe, âge, région d'affiliation et régime d'affiliation) et des spécialités des médecins initiateurs du traitement.

Les sujets inclus devaient être non infectés par le VIH (conformément aux recommandations d'utilisation) et avoir bénéficié d'un premier remboursement de Truvada® ou d'un de ses génériques sans association à d'autres ARV sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 juillet 2017.

Les sujets en ALD VIH ou ayant été remboursés pour d'autres ARV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et la date de première délivrance du Truvada® n'ont pas été inclus dans cette étude.

#### ***II.4.1.3 Premiers résultats sur l'utilisation courante de la PrEP***

Les données ont été recueillies auprès du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) donnant accès à des informations individualisées et anonymes sur le remboursement des dépenses de santé de plus de 99% des résidents français [46].

5362 personnes ont initié une PrEP conformément aux critères d'inclusion entre janvier 2016 et juillet 2017 : 3536 pendant la période de la RTU et 1816 au début de l'AMM (Figure 23).



**Figure 23 : Évolution mensuelle du nombre de mises sous PrEP entre janvier 2016 et juillet 2017**

L'effectif de personnes initiant une PrEP par Truvada® ou générique est en constante hausse. Parmi les résultats de l'étude, nous pouvons noter :

- Age moyen d'initiation : 38,2 ans

- Sexe : 97,5% d'hommes
- Bénéficiaires d'une CMU-C : 7,3%
- Région d'affiliation :
- 49% en Ile-de-France
- 10,5% en Auvergne-Rhône-Alpes
- 9,9% en PACA

Soit 70% des initiations de PrEP françaises concentrées dans ces trois régions.

- Le prescripteur initiant la PrEP était hospitalier dans 92,2% des cas.

#### **II.4.1.4 Premières conclusions sur l'utilisation de la PrEP**

Le nombre de personnes mises sous PrEP entre janvier 2016 et juillet 2017 a été en constante hausse régulière et modérée chaque mois. Les régions françaises où la mise en place de la PrEP a été la plus marquée sont superposables avec les zones de forte concentration de l'épidémie VIH.

La quasi-totalité des mises sous PrEP concerne les sujets masculins. Comme mentionné dans le compte rendu de l'étude de l'ANSM : « En s'appuyant sur les données collectées sur l'orientation sexuelle et les comportements à risque dans le cadre de la RTU, il paraît raisonnable de faire l'hypothèse que les hommes initiant la PrEP sont principalement des HSH »[46]. Ainsi la part des 5000 HSH ayant initié une PrEP est à mettre en balance avec la part des HSH à haut risque d'exposition au VIH.

La comparaison entre les résultats des enquêtes EPG de 2004 et EPGL de 2011 met en évidence une hausse des comportements sexuels à risque avec le passage de 33% en 2004 à 38% en 2011 des HSH ayant un rapport avec pénétration anale non protégé avec des partenaires occasionnels dans les 12 derniers mois.

Les conséquences de cette hausse de prise de risque doivent ainsi pouvoir être limitées par des mesures préventives telles que la PrEP. Bien que l'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU depuis janvier 2016 a permis d'éviter de nombreuses contaminations, un récent rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) dénonce 1600 à 4000 contaminations par le VIH dues à une mise trop tardive du Truvada® à titre préventif sur le marché [47]. Deux explications sont apportées à ce retard :

- Un délai anormalement long de 35 mois entre le début de l'instruction de la RTU dans le cadre de la PrEP et l'adoption effective de la mesure.
- L'influence paralysante des associations de lutte contre le SIDA qui prônaient jusque-là la prévention de l'infection à VIH par l'utilisation du préservatif.

#### **II.4.2 Point de vue des « PrEPeurs/euses »**

Comme nous l'avons vu précédemment, déjà plus de 5000 personnes ont initié une PrEP. Conformément aux recommandations de suivi, chaque individu sous PrEP peut bénéficier d'un accompagnement personnalisé encore appelé « counseling » sous forme de consultations volontaires comme c'est le cas par exemple à l'hôpital *Pompidou* dans le service du Docteur Buisson à Paris où des témoignages d'utilisateurs ont pu être recueillis [48].

Un homme de 39 ans utilise aujourd'hui la PrEP à la demande car il est en quête de nouvelles pratiques sexuelles sans préservatif notamment dans un contexte récréatif (chemsex...). Selon lui avec la PrEP, il n'y a « quasiment aucun risque d'attraper le VIH ». Il ajoute que même « si elle n'évite pas d'attraper des IST, le suivi tous les trois mois permettra de les traiter rapidement ».

Le témoignage d'un homme de 32 ans au tempérament visiblement assez vulnérable utilise la PrEP en continu depuis son arrivée dans la capitale pour se sentir sexuellement plus en confiance. Il a ressenti les effets secondaires du médicament sans altération de sa vie quotidienne et n'est pas mécontent de la quantité d'exams à réaliser qui permettent selon lui « de savoir où on en est » et de « se sentir encadré et bénéficier d'un meilleur suivi qu'avant ».

Le troisième témoignage est celui d'un jeune homme de 19 ans qui prend la PrEP en continu après prise de conscience que « personne est à l'abri » suite à la découverte de la séropositivité de son père médecin. Ce dernier, ayant grandi en Afrique, voit la PrEP comme « une sorte de bouclier contre les ravages du Sida là-bas » (en Afrique) et comme une « solution pour endiguer l'épidémie » dans un pays (la France) ou selon lui « les gens sont inconscients et se désintéressent du Sida ».

L'immense majorité des utilisateurs de la PrEP sont des hommes à la vie sexuelle rarement calme et paisible aboutissant ainsi très souvent au « désautomatisme » complet de l'utilisation du préservatif. Les détracteurs de cette prophylaxie fondent leur



argumentaire sur son coût ainsi que la barrière poreuse qu'elle constitue vis-à-vis des IST. Les défenseurs de la PrEP répondent en justifiant que traiter une personne contaminée par le VIH à vie coûte encore plus cher (étant donné de la chronicité du traitement) et que le suivi rapproché des personnes sous PrEP permet de dépister activement les IST et de les traiter en conséquence.

#### **II.4.3 La PrEP dans le circuit officinal**

Le seul traitement disponible aujourd'hui pour prévenir une infection par le VIH est le Truvada® (et ses génériques) puisqu'il est le seul à avoir fait l'objet d'études conduisant à une RTU puis une extension d'AMM à visée prophylactique.

Les témoignages des utilisateurs [48] laissent percevoir un désir certain d'accompagnement et de conseils, qui sont parmi les nombreuses missions de santé publiques que se doit d'accomplir le pharmacien d'officine parallèlement à la délivrance du médicament.

En février 2018, l'association Actions Traitements a fait part de son inquiétude relayée par APMnews [49] sur des erreurs rapportées de délivrance de génériques de PrEP en officine lors desquelles le Truvada® a été remplacé par :

- Du Ténofovir seul
- De l'Abacavir
- Du Darunavir

Ces erreurs posent problème car d'une part aucune preuve de leur efficacité à titre préventif de l'infection à VIH n'a été démontrée et d'autre part certaines molécules possèdent un profil de tolérance bien particulier justifiant des tests préalables à leur mise en route (test génotypique pour éviter une réaction d'hypersensibilité sous abacavir). Ce communiqué ne se veut en aucun cas alarmant puisque les erreurs ont été corrigées dans un délai maximum de 3 jours et sans « conséquences graves » selon AIDES. De plus 7 erreurs de dispensation rapidement corrigées pour 6000 à 7000 [49] personnes sous PrEP en France actuellement n'est pas alarmant.

La communication est ainsi toujours un principe de rigueur :

- Entre patient et pharmacien : les patients en général formés sont en mesure de reconnaître un traitement (boîte, nom...) qu'ils n'ont jamais vu et ainsi éviter une erreur.
- Entre pharmacien et prescripteur : dans le but de confirmer le traitement suite à des difficultés de lecture d'une prescription manuscrite notamment.
- Entre pharmacien et organismes formateurs : les avancées dans la prise en charge du VIH sont, d'une manière générale, récentes dans le système de soin. Il est important d'insister sur la formation des professionnels de santé aux nouvelles thérapeutiques disponibles après leur entrée en exercice afin de toujours être formé et pouvoir optimiser au mieux la prise en charge du patient. Des guides à destination du pharmacien d'officine sont développés et diffusés par le Cespharm [50].

Quoi qu'il en soit l'erreur est humaine. Les erreurs de dispensation peuvent survenir pour n'importe quel autre traitement et sont très rarement imputables à un défaut de connaissance des professionnels de santé.

## **II.5 Et pour demain, de nouvelles PrEP en développement ?**

### **II.5.1 Une alternative au Truvada® pour en améliorer le profil de toxicité**

Descovy® est une nouvelle spécialité à visée antirétrovirale associant deux INTI : Emtricitabine et Ténofovir alafénamide. Ce médicament est produit par le laboratoire GILEAD® et bénéficie d'une AMM depuis avril 2016 dans le traitement en deuxième intention de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents. Au moment de la rédaction de ce dossier, le médicament n'est pas commercialisé en France faute d'accord entre le laboratoire et les autorités compétentes sur son prix [51].

L'avis de la commission de transparence de la HAS en date de juin 2017 au sujet de ce médicament précise qu'il est une alternative au traitement de l'infection par le Truvada® et chez les patients présentant des troubles rénaux ou osseux[52]. Un essai sur l'utilisation du Descovy® dans le cadre de la PrEP est en cours sous la direction du laboratoire GILEAD détenteur de l'AMM : l'étude *Discover* [53].

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en double aveugle dont le but est d'apprécier l'innocuité de la prise de Descovy® une fois par jour dans le cadre de la

PrEP chez les hommes et les femmes transgenres séropositifs au VIH-1 et à haut risque d'acquisition sexuelle du VIH.

L'objectif principal de l'étude sera de suivre les séroconversions éventuelles chez les sujets inclus bénéficiant d'une prévention quotidienne de l'infection par Descovy® par rapport au Truvada® sur une durée d'exposition d'au moins 96 jours. L'utilisation de Ténofovir alafénamide par rapport au Ténofovir disoproxil vise à améliorer la tolérance rénale et osseuse du Truvada® [53]. 5400 sujets sont inclus sur une période allant de septembre 2017 à septembre 2020 dans le monde (Canada, États-Unis et France entre autre avec des sites à Paris, Marseille ou Nice) et les premiers résultats sont prévus pour fin 2018 avec :

- L'incidence des infections par le VIH sous Descovy® par rapport au Truvada®
- L'effet sur la densité minérale osseuse par rapport au Truvada®
- La tolérance rénale du Descovy® par rapport au Truvada®
- L'incidence des effets indésirables et des toxicités sous Descovy®.

La toxicité réduite sur le rein et les os du Ténofovir alafénamide procurerait ainsi un intérêt certain pour les utilisateurs de PrEP ayant des problèmes rénaux et osseux...

## **II.5.2 La PrEP topique**

À côté de la PrEP telle que nous l'avons présentée jusqu'à maintenant se développent des formes topiques. Ces formes ont pour vocation d'être utilisées directement au niveau des zones anatomiques intervenant lors des rapports : la voie vaginale ou la voie rectale. Elles présentent un avantage certain pour les femmes par rapport au fait qu'elles peuvent se protéger d'une infection potentielle sans avoir à imposer le port du préservatif à leur partenaire. Les femmes « vulnérables » sont particulièrement ciblées par ce type de prophylaxie. Plusieurs formes sont à l'étude et dans différents essais.

### **II.5.2.1 Le gel vaginal**

Les premiers gels vaginaux testés n'étaient pas à base d'ARV mais d'un composé appelé nonoxynol-9 présenté comme ayant des propriétés microbicides pour réduire les IST. Plusieurs essais comparatifs randomisés ont été menés à cet effet mais aucun n'a mis en évidence une réduction significative du risque de contracter une IST [54]. Ces mêmes études mettent même en avant une augmentation du risque de lésions génitales [54] (irritations, ulcérations) sous nonoxynol-9 laissant ainsi la porte ouverte aux agents

pathogènes tels que le VIH. L'OMS déconseille par conséquent l'utilisation de ce produit dans la prévention des IST [54].

La seconde génération de topiques par voie vaginale faisant l'objet d'investigations dans le cadre de la PrEP est à base d'ARV : le Ténofovir dosé à 1% et présenté sous forme de gel. La stratégie thérapeutique sur 24h de l'utilisation de ce gel repose sur l'insertion vaginale d'une dose de gel dans les 12h précédant le rapport sexuel et d'une deuxième dose dès que possible dans les 12h suivant le rapport avec un maximum de 2 doses par 24h [55].

L'étude *CAPRISA 004* randomisée en double aveugle menée par le Centre de recherche sur le SIDA en Afrique du Sud a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de ce gel versus placebo chez 889 femmes âgées de 18 à 40 ans, sexuellement actives et non infectées par le VIH. Elles ont été également réparties dans les deux groupes de l'étude. Les résultats montrent que la transmission du VIH est réduite de 39% sous Ténofovir topique à 1% par rapport au placebo et que les femmes qui adhèrent à plus de 80% au traitement étaient protégées à hauteur de 54% d'une infection par le VIH [55].

L'étude *VOICE* précédemment évoquée et comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un gel et de deux formes orales à des placebos de même présentation galénique a été rapidement interrompue suite à l'obtention de résultats difficilement interprétables liés à une très faible adhésion des patientes à leur traitement [24].

#### **II.5.2.2 Le gel rectal**

La PrEP topique est également une piste de réflexion pour les sujets de sexe masculin. En effet elle présente l'avantage de réduire la contrainte liée à la prise quotidienne d'un comprimé par l'application d'une forme locale à visée prophylactique d'ARV.

Le même gel à 1% de Ténofovir que celui testé dans l'étude *CAPRISA* a été testé mais rapidement abandonné par voie rectale en raison des effets indésirables de diarrhée et crampes rapportés par les utilisateurs. Ces effets ont été imputés à la quantité de glycérine présente dans la formulation du gel rectal. Un nouveau gel a donc été mis au point avec une teneur moindre en glycérine. L'étude *MTN 007* comparant sur 7 jours la tolérance au gel vaginal à 1% de Ténofovir à teneur réduite en glycérine chez des hommes et des femmes par rapport à un placebo a révélé une bonne acceptation (87%) en termes d'effets secondaires du gel à base de Ténofovir par rapport à l'acceptation

sous placebo (93%) [56] . Une seconde étude *MNT 017* menée sur 195 HSH répartis dans des groupes assignés à recevoir différents schémas posologiques de gel de Ténofovir à teneur réduite en glycérine a mis en évidence un bon profil de tolérance corrélé à une forte adhésion au traitement [57]. Les études menées sur les topiques rectaux ont toutes engendré des signes d'inflammation locale de la muqueuse rectale pouvant potentiellement accroître le passage systémique du VIH lors d'un rapport avec un partenaire séropositif. Cela n'a pas été démontré pour le moment.

La forme topique vaginale a actuellement fourni le plus de preuves dans la réduction du risque d'acquisition du VIH en application préventive mais est toujours à l'essai pour peut-être être approuvée un jour...

### **II.5.2.3 L'anneau vaginal**

Cette forme de prophylaxie contre le VIH se présente sous la forme d'un anneau composé d'un polymère souple à matrice de silicone. Son fonctionnement est basé sur le même mode d'action que l'anneau vaginal contraceptif Nuvaring® disponible sur le marché. En effet il est imprégné d'un INNTI, la Dapivirine, destinée à être libérée directement au niveau vaginal sur une période d'un mois. L'objectif de ce dispositif est de permettre aux femmes de prévenir une potentielle infection par le VIH en se protégeant de façon discrète par la présence constante, au niveau de l'une des principales zones de transmission du virus, d'un ARV luttant contre le VIH [58]. Plusieurs études ont été menées dans le monde sur l'utilisation de cet anneau à visée prophylactique.

L'étude *ASPIRE (A Study to Prevent Infection with a Ring for Extended Use)* est une étude de phase III, randomisée menée en double aveugle sur le continent africain (Malawi, Afrique du Sud, Ouganda et Zimbabwe) pour évaluer l'incidence d'une infection par le VIH sous prophylaxie par anneau antirétroviral à la Dapivirine versus placebo sur une population de 2629 femmes âgées de 18 à 40 ans, séronégatives au VIH et sexuellement actives. Elles ont été également réparties entre les deux groupes d'étude. Les résultats révèlent 168 infections par le VIH-1 : 71 dans le groupe Dapivirine et 97 dans le groupe placebo soit une incidence d'infection par le virus inférieure de 27% dans le groupe Dapivirine par rapport au placebo. Une analyse qui excluait deux sites d'étude avec des patientes peu observantes conclut à une incidence d'infection par le virus dans le groupe Dapivirine inférieure de 37%. Là encore

l'adhésion au traitement va de pair avec son efficacité. Il a également été démontré que l'incidence de l'infection par le VIH-1 était réduite de 61% chez les femmes de plus de 25 ans contre seulement 10% pour les femmes de moins de 25 ans [59]. L'hypothèse de la plus grande vulnérabilité des voies génitales des jeunes femmes est celle émise pour expliquer cette différence.

« *The Ring Study* » est une étude de phase III randomisée menée en double aveugle sur une population de 1959 femmes africaines de 18 à 40 ans, séronégatives et sexuellement actives afin d'évaluer l'efficacité de la prévention de l'infection par le VIH-1 par un anneau vaginal contenant 25mg de Dapivirine, changé toutes les 4 semaines sur une période d'au moins 24 mois, versus un placebo. Les résultats de cette étude menée en Afrique du Sud et en Ouganda révélèrent une incidence de l'infection par le VIH-1 plus faible de 31% dans le groupe Dapivirine contre le groupe placebo. À la différence de la précédente étude, celle-ci ne met pas en évidence de différence significative en termes de protection contre le VIH chez les femmes de plus de 21 ans par rapport à celles de moins de 21 ans. Des mutations de résistances aux INNTI et des effets indésirables graves ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe Dapivirine tout en restant dans une proportion faible par rapport à l'effectif des sujets inclus [60].

*DREAM* est un essai de suivi continu de phase IIIb destiné à évaluer l'innocuité continue et l'adhérence à l'utilisation de l'anneau de Dapivirine chez les femmes toujours séronégatives à l'issue de l'étude « *The Ring Study* ». Sur les 900 femmes incluses en septembre 2017, seulement 4% des anneaux retournés (versus 17% dans l'étude « *The Ring Study* ») avaient un taux résiduel de Dapivirine révélant une non-observance de l'utilisation des dispositifs et seulement 11 évènements indésirables, tous sans lien avec l'anneau vaginal, ont été signalés. Cette étude révèle un bon profil de sécurité d'emploi du dispositif et une adhésion au traitement plus élevée que dans l'étude précédente. Même si l'efficacité n'est pas évaluée par comparaison à un placebo, l'incidence de l'infection par le VIH-1 est inférieure de 54% au taux supposé en absence de Dapivirine [61].

*HOPE* est un essai de phase IIIb en ouvert pour évaluer l'innocuité continue et l'adhérence à l'utilisation continue d'un anneau vaginal à la Dapivirine chez 1299 femmes séronégatives à l'issue de l'étude *ASPIRE*. Le dispositif a permis dans cette étude la réduction de 53,6% du risque d'incidence de l'infection par le VIH par rapport

au taux calculé de nouvelles infections sans anneau. Au moment de la rédaction de ce travail, l'essai est encore en cours, les résultats finaux sont prévus pour décembre 2018 [62].

### **II.5.3 La PrEP injectable**

Après la voie orale et la voie locale directe au niveau de la zone concernée, l'utilisation de médicaments ARV est envisagée par voie systémique pour plusieurs raisons. En effet comme tout traitement par injection, les schémas posologiques sont souvent simplifiés par rapport à des prises orales quotidiennes. De plus la multiplicité des prises orales conduit souvent à des défauts d'observance ce qui peut entraîner des mutations de résistance du VIH posant ainsi problème en cas d'oubli de prises de comprimés de PrEP dans la mesure où les molécules utilisées à titre préventif de l'infection le sont aussi à visée curative. Enfin les deux molécules faisant l'objet d'essais aujourd'hui dans prophylaxie préexposition au VIH utilisent une nouvelle technologie : les nano-transporteurs. Ils permettent de transporter de petites quantités de médicaments, réduisant ainsi leur toxicité et permettent le passage plus aisé des muqueuses et des tissus afin d'assurer une plus grande disponibilité de la molécule au niveau du site d'action souhaité ou même des réservoirs de l'infection par le VIH étant difficiles d'accès [63]. Ces deux agents sous forme injectable sont :

- Le Cabotégravir commercialisé sous forme injectable à longue durée d'action par le laboratoire Glaxo SmithKline : GSK 1265744
- La Rilpivirine commercialisé sous forme injectable à longue durée d'action par le laboratoire Janssen : TMC 278 LA

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité préventive de l'infection par le VIH de ces deux agents.

Pour ce qui est du GSK 744 LA : Cabotégravir :

- L'étude de phase IIa *HPTN-077* randomisée en double aveugle est destinée à évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'acceptabilité de l'agent injecté contre placebo chez 176 hommes et femmes de 18 à 65ans, séronégatifs pour le VIH et présentant un risque d'infection par le virus. Le protocole prévoit l'administration quotidienne par voie orale d'un comprimé de Cabotégravir à 30mg (ou placebo) sur 4 semaines avec arrêt d'une semaine avant l'injection de l'agent

étudié pour évaluer sa tolérance avant injection systémique mensuelle de l'agent à l'essai à 800 mg, une fois tous les 3 mois pendant 6 mois [64].

- L'étude *ECLAIR* est une étude de phase IIa destinée à évaluer l'innocuité et l'acceptabilité de cet agent et de déterminer la dose. La population incluse possède les mêmes critères que dans la précédente étude. Le schéma posologique est aussi le même. 126 personnes ont été incluses, le principal effet indésirable rapporté est la réaction au site d'injection, la prophylaxie injectable est bien acceptée par les individus. Cependant le schéma posologique ne semble pas optimal : une injection à 600 mg toutes les 6 semaines est une piste de réflexion pour les chercheurs [65].
- Une troisième étude *HPTN 083* de phase IIb et III randomisée, en double aveugle est menée sur des HSH et des femmes transgenres tous séronégatifs pour le VIH afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du Cabotégravir injectable en PrEP par rapport au Truvada® sur une période de 4 ans et demi [66].

#### Pour ce qui est du TMC 278 LA : Rilpivirine

- L'étude *MWRI 01* est une étude de phase I réalisée sur 36 volontaires de 18 à 45 ans, destinée à évaluer l'innocuité, l'acceptabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du TMC 278 LA avec deux schémas posologiques : une injection à 600 mg et deux injections à 600 mg espacées d'une heure [67].
- L'étude *HPTN 076* est une étude de phase II en double aveugle réalisée sur 132 femmes séronégatives entre 18 et 45 ans pour évaluer la sécurité et la tolérance de la Rilpivirine injectable à longue durée d'action. Le protocole prévoit un mois de prise orale de Rilpivirine à 25 mg pour apprécier la tolérance à la molécule avant de passer à une injection à 1200 mg toutes les 8 semaines pendant dix mois [68].

Lors de la conférence internationale du Sida en juillet 2017, les chercheurs ont annoncé la suspension du développement de la Rilpivirine longue durée d'action pour la prévention de l'infection par le VIH [69].

## **II.6 Et au-delà de la prévention ?**

Le pharmacien a un rôle à jouer dans le suivi des patients sous traitement, que ce traitement soit à visée curative (accompagnement du patient atteint par le VIH) ou à visée préventive (accompagnement du patient sous prophylaxie préexposition au VIH). Ce sont les rôles que l'on peut qualifier de traditionnels du pharmacien d'officine. Aujourd'hui, dans un contexte de dérégulation réglementaire, la profession du



pharmacien d'officine est en pleine mutation. Les changements s'opèrent déjà depuis plusieurs années avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques dans le cadre de l'asthme ou du suivi des patients sous AVK. L'acte de dispensation va désormais au-delà de la simple délivrance du médicament.

Certes le pharmacien s'inscrit en aval du diagnostic d'une pathologie avec la mise à disposition des thérapeutiques curatives et le suivi de ses patients tous les mois et nous venons de voir qu'il a aussi un rôle à jouer en amont du diagnostic avec la mise à disposition de moyens de prévention de la maladie ; mais le pharmacien a également aujourd'hui sa place à part entière dans le dépistage. Il est possible que des failles soient présentes dans l'effet des mesures de prévention individuelles des risques de transmission du VIH (port du préservatif combiné à l'utilisation de la PrEP lors de rapports à risques de transmission, trithérapie antirétrovirale contrôlant la réplication virale pour limiter les risques de transmission). Dans ce cas des mesures de prévention collectives doivent être réfléchies. Elles sont destinées à cibler la population générale et celle potentiellement exposée au VIH mais toujours en invitant à la réflexion l'individu à l'origine de cette possible transmission sur ce qu'il va désormais pouvoir mettre en œuvre à son niveau pour limiter la transmission du virus qu'il a contracté.

En effet, nous pharmaciens, pouvons participer aux missions de santé publique en promouvant activement le dépistage d'une infection à VIH au moyen des dispositifs dont nous disposons à l'officine depuis quelques années : les autotests. Il s'agira toujours d'une dispensation car elle implique un acte de vente mais avec une valeur ajoutée puisqu'elle suscite une mise à disposition d'informations et un accompagnement du patient au-delà de la vente du dispositif.

### **III. Dépistage de l'infection par le VIH : place du pharmacien d'officine et des autotests**

#### **III.1 Pourquoi dépister une infection à VIH à l'officine ?**

Parmi les 153 400 personnes vivant avec le VIH, 24 700 l'ignorent. La part de l'épidémie cachée représente ainsi 15% de l'épidémie en France et est à l'origine de 60% des transmissions en raison de l'ignorance par les sujets infectés de leur statut virologique. C'est sur cette population que doivent s'axer les moyens déployés en matière de dépistage pour, d'une part initier un traitement ARV le plus précocement possible et ainsi optimiser l'espérance de vie des patients et d'autre part stopper le déploiement de l'épidémie afin d'atteindre les objectifs de l'ONUSIDA de 2020 et *in fine* parvenir à une éradication totale du virus d'ici 2030.

L'officine est un lieu privilégié pour concourir au dépistage de l'infection. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé avec des compétences reconnues, sa répartition territoriale étendue, ses larges amplitudes horaires permettent de garantir un accès facilité à la population. Il demeure parmi les professionnels de santé les plus fréquentés et est ainsi un acteur clé dans les démarches de prévention et d'éducation à la santé. Il a la chance d'avoir à disposition des outils de prévention et dépistage et a la capacité de répondre sans rendez-vous à une demande d'information de ses patients en relayant les messages de santé publique.

##### **III.1.1 Opportunités manquées de dépistage [70]**

Les faits rapportent qu'en France 1/3 des patients infectés par le VIH est diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. Une étude a été menée entre juin 2009 et octobre 2010 dans 69 centres ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida) sur des adultes vivant en France depuis plus d'un an et diagnostiqués avec une infection par le VIH moins de 6 mois auparavant.

Des informations sur les caractéristiques des patients au moment du diagnostic et sur l'histoire du VIH 3 ans avant le diagnostic ont été recueillies. La proposition d'un test de dépistage de l'infection à VIH par le professionnel de santé lors du premier contact avec un patient précisant qu'il est HSH ou avec une symptomatologie pouvant conduire à la révélation d'une infection par le VIH et de façon plus générale à toute personne

jugée à risque pour contracter une infection par le VIH (UDI, HSH, hétérosexuels, migrants d'Afrique subsaharienne et de zones d'endémie) a ensuite été analysée.

Le diagnostic tardif d'une infection à VIH compromet considérablement les bienfaits des traitements ARV pouvant être mis en œuvre. 1008 patients nouvellement diagnostiqués ont ainsi été analysés, la majorité étant des hommes (793).

- 308 (soit 31%) avaient un taux de CD4<200/mm<sup>3</sup>
- 162 (soit 16%) en étaient déjà au stade SIDA avec potentiellement des infections opportunistes
- 862 (soit 81%) faisaient partie des populations jugées les plus à risque de contracter une infection à VIH
- 325 (soit 16%) n'ont jamais été dépistés pour le VIH. 18% des HSH n'ont jamais été testés, il en est de même pour 45% des migrants d'Afrique subsaharienne ainsi que 44% des hétérosexuels et 57% des patients ayant déclaré ne pas appartenir à un groupe à risque.
- 994 (soit 99%) ont eu une visite médicale dans les 3 ans précédant la date du diagnostic et 90% ont consulté un médecin généraliste au moins une fois par an au cours de ces 3 ans.

Chez les 821 patients appartenant à des groupes à haut risque de contraction de l'infection, 530 (soit 53%) sont des HSH. Parmi ces 530 HSH, 191 déclarent n'avoir eu aucun problème lié au VIH et au moins un contact avec un établissement de santé dans les 3 années antérieures au diagnostic. Au cours de ce contact 91 (soit 48%) ont déclaré appartenir à un groupe à risque élevé et seulement 41 ont reçu une proposition de test de dépistage soit une occasion manquée pour 150 autres.

Chez les 588 patients présentant des affections liées au VIH, 364 ont consulté les 3 dernières années précédant le diagnostic et un test de dépistage a été proposé à seulement 65 d'entre eux soit une occasion manquée pour 299 autres.

79% de l'ensemble des HSH qui ont consulté un fournisseur de soins de santé n'ont pas reçu de proposition de test de dépistage du VIH, il en est de même pour 82% des patients qui ont cherché des soins pour d'éventuelles affections liées au VIH (fièvre persistante, atteintes cutanées, infections pulmonaires...)

Cette étude met aussi en évidence la difficulté d'identifier les personnes à haut risque d'être séropositives au VIH et la difficulté de proposer un test de dépistage. Les obstacles au dépistage chez le fournisseur de soins de santé comprennent un manque de formation au dépistage et un manque de confiance en soi pour la personne amenée à proposer le test.

Le taux d'occasions manquées de dépistage étant conséquent et l'identification de populations à risques auxquelles proposer des tests étant insuffisante, un dépistage systématique en particulier dans les zones géographiques à haute prévalence devrait être envisagé. Il est également important de former le corps médical en conséquence.

### **III.1.2 Recommandations HAS [71]**

Selon sa dernière réévaluation de stratégie de dépistage en date de mars 2017, l'HAS recommande que la priorité soit accordée au dépistage de l'infection à VIH chez les populations jugées les plus à risque d'exposition : les HSH, les personnes hétérosexuelles originaires de zones à forte prévalence de l'infection (Afrique subsaharienne et Caraïbes notamment) et les UDI. La fréquence des dépistages devra être renforcée dans ces populations, à savoir :

- Tous les 3 mois chez les HSH
- Tous les ans chez les UDI
- Tous les ans chez les personnes originaires de zones à forte prévalence

En 2009, la HAS recommandait en Guyane (forte zone d'endémie) la proposition d'un dépistage annuel à l'ensemble de la population générale volontaire dans le cadre des services de soins primaires et du recours aux soins hospitaliers, cette recommandation est encore maintenue aujourd'hui.

Dans l'optique de diagnostiquer des personnes qui ignorent leur séropositivité et ainsi réduire l'épidémie cachée, l'HAS recommande la proposition d'un test de dépistage de l'infection à VIH au moins une fois entre 15 et 70 ans. Il s'agit là d'une approche complémentaire au dépistage au sein des populations les plus à risque d'exposition et elle doit être orientée en fonction de l'incidence de l'infection et de la prévalence de l'infection non diagnostiquée qui est plus élevée dans certaines régions de France : Ile-de-France (Idf), PACA, départements français d'Amérique ainsi que chez les hommes qui ont de manière générale moins recours au système de soins que les femmes. Les

professionnels de santé sont ainsi amenés à saisir toutes les occasions se présentant à eux pour proposer une action de dépistage et en rappeler l'intérêt.

Un test de dépistage doit par ailleurs être systématiquement proposé dans certaines circonstances :

- Diagnostic d'une infection sexuellement transmissible (IST), d'une tuberculose, d'une hépatite B, d'une hépatite C, d'une grossesse ou après un viol
- Projet de grossesse, prescription d'une contraception ou d'une interruption volontaire de grossesse (cette démarche concerne aussi bien la femme que son partenaire, la raison de l'interruption pouvant être motivée par la sérologie de ce dernier) ou lors d'une incarcération.

Enfin, la HAS rappelle que toute démarche individuelle et volontaire de recours au dépistage de l'infection à VIH doit être encouragée et facilitée. Dans cette optique, elle considère que la proposition d'un dépistage d'une infection au virus de l'hépatite B ou C peut être conjointe à celle de l'infection par le VIH en promouvant l'évaluation d'une approche globale de santé sexuelle. Le dépistage s'insère dans une démarche préventive globale impliquant le relai de messages et d'informations claires et adaptées à tout public au sujet des divers moyens de prévention (préservatif, traitements à visée préventive, prise en charge générale selon le contexte...).

## **III.2 Le pharmacien d'officine dans le dépistage**

### **III.2.1 Les objectifs du dépistage en officine**

Dépister une infection à VIH en officine est un des maillons permettant de démarrer le suivi d'un patient vivant avec le virus et l'ignorant. Depuis septembre 2015, le pharmacien d'officine a la possibilité de réaliser cela grâce à la mise sur le marché du premier autotest de diagnostic de l'infection à VIH (ADVIH). Les objectifs de l'officinal en matière d'autotests vont découler les uns des autres, en effet il devra être en mesure d'accompagner une demande de dépistage du VIH en expliquant et en montrant au patient le mode de fonctionnement du dispositif qu'il va mettre à sa disposition. Il devra appréhender une situation potentiellement à risque en orientant le patient vers des structures de soins si nécessaire en fonction du contexte de la demande. L'écoute, l'empathie, la déontologie seront des principes de rigueur à respecter lors de la dispensation.

### **III.2.2 L'argumentaire**

Comme pour toute nouvelle innovation y compris l'arrivée sur le marché des ADVIH et leur utilisation, les avis divergent.

#### **III.2.2.1 Les « pour »**

Les défenseurs des autotests en officine insistent sur l'enjeu important des 20 à 30 000 personnes s'ignorant séropositives en France. Le service de proximité banalise le dépistage et permet de toucher plus facilement des personnes potentiellement réticentes au dépistage ou à l'inverse des personnes ouvertes au dépistage mais ayant difficilement accès à un centre d'information et de dépistage anonyme et gratuit CeGGID. Les résultats obtenus sont fiables :

- Les autotests disposent du marquage CE, obtenu suite à une procédure d'évaluation de conformité
- Ils sont globalement sensibles à 100% et spécifiques à 99,8%.

L'utilisation des dispositifs est simple et adaptée à un public de différents niveaux intellectuels. Ils garantissent la liberté d'être le seul à connaître son statut sérologique et ainsi décider librement de la conduite à tenir et vers qui se tourner suite à l'obtention du résultat.

#### **III.2.2.2 Les « contre »**

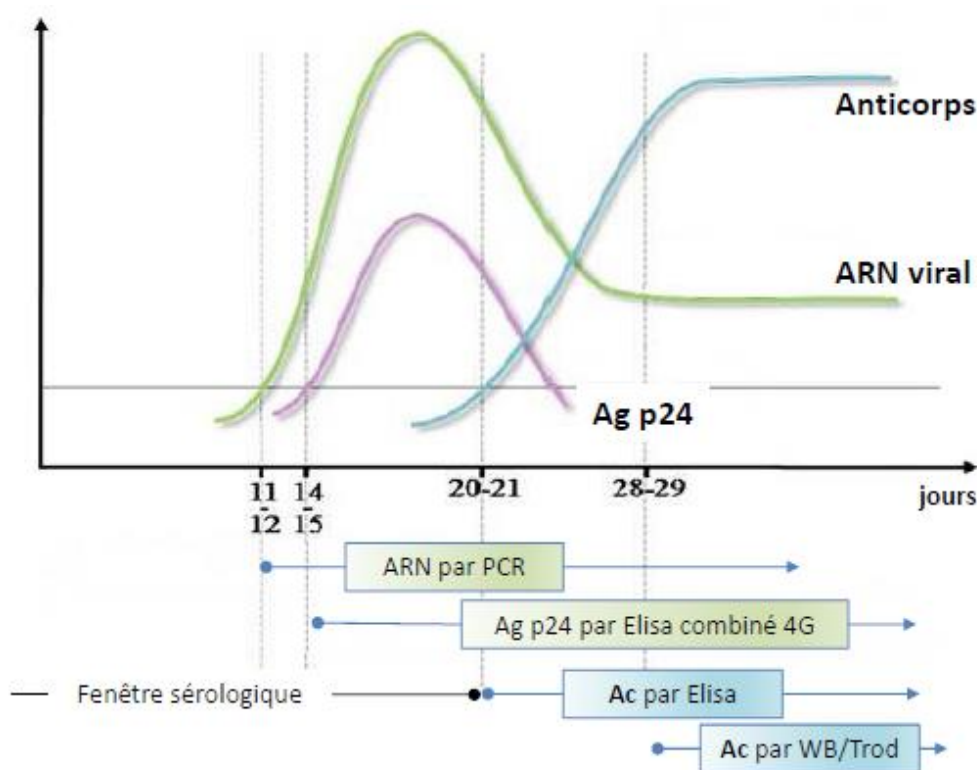
À l'inverse, les opposants aux autotests en officine ne les considéreront pas comme une solution au dépistage, un résultat positif pouvant conduire à une forme de déni et de rupture avec le système de soin. Leur coût variant de 20 à 30€ peut également représenter un frein au déploiement de cette stratégie de dépistage surtout qu'il pourra potentiellement être multiplié par 2 si le patient souhaite confirmer le résultat du premier test. Quoi qu'il en soit un autotest positif doit être confirmé par un test de dépistage conventionnel ce qui biaise l'argument d'autonomie de dépistage.

Vient également sur le tapis le problème de la confidentialité lié au stigmatisme de la maladie au moment de la dispensation, problème pouvant être résolu par les utilisateurs en se tournant vers l'achat d'autotests sur internet mais par conséquent sans garantie de qualité. En effet ce type de vente n'empruntant pas le circuit de dispensation sécurisé du médicament expose les utilisateurs à des risques de non-qualité (absence de marquage CE) ou même de contrefaçons.

### III.2.3 Quelle technique et pour quelle situation : diagnostic vs dépistage

#### III.2.3.1 Que recherche-t-on pour confirmer une infection à VIH

Les examens pouvant être pratiqués pour rechercher une infection à VIH se font sur sang périphérique (sérum ou plasma), leur choix sera conditionné par la cinétique de l'infection.



**Figure 24 : Cinétique d'apparition des différents marqueurs du VIH après une infection**

Comme lors de toute infection par un corps étranger, l'organisme déclenche une réponse immunitaire pour combattre l'infection et éliminer l'agent pathogène. La destruction du pathogène va nécessiter une collaboration entre ce que l'on appelle l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée se met en place rapidement (quelques minutes à quelques heures suivant la pénétration du pathogène dans l'organisme) via l'activation de phagocytes et cellules NK (naturellement tueuses) et ne possède pas de mémoire immunitaire.

L'immunité adaptative se met en place plus lentement (quelques jours à quelques semaines après l'infection) avec activation de nombreuses cellules du système immunitaire :

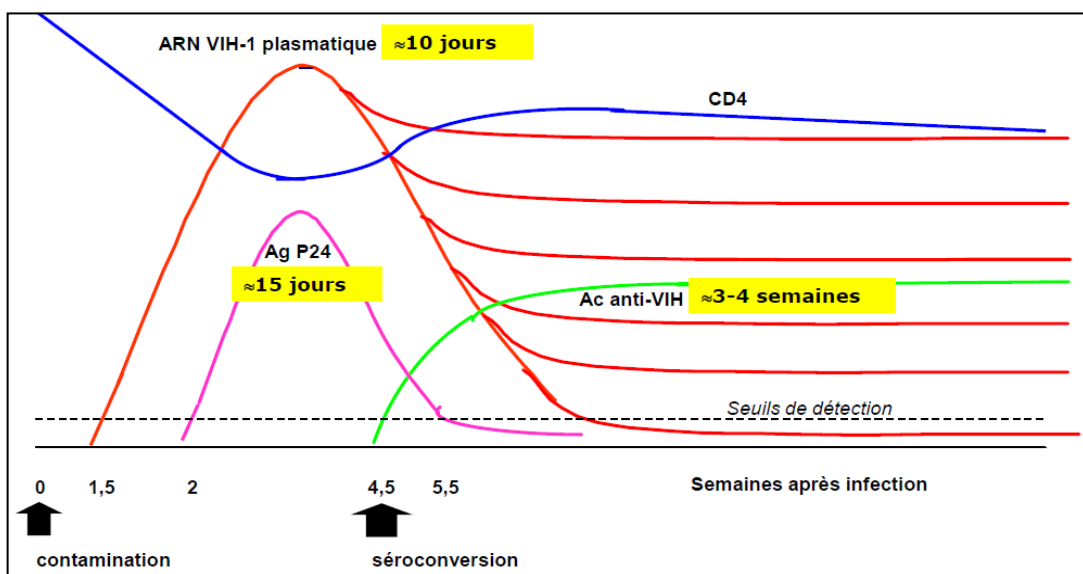
- L'immunité humorale passera par l'activation de lymphocytes B sécréteurs d'anticorps
- L'immunité cellulaire passe par l'activation de lymphocytes T CD4 après présentation d'antigènes viraux qui vont réguler l'inflammation, la réponse immunitaire et l'activation des lymphocytes via sécrétion de cytokines ; et des lymphocytes T CD8 cytotoxiques ciblant des cellules exprimant l'antigène viral entraînant ainsi leur destruction.

Les techniques de diagnostic utilisées aujourd'hui permettent de détecter à la fois des éléments de la réponse immunitaire de l'individu infecté et des éléments de l'agent infectant à savoir le virus du VIH (Figure 27).

Le diagnostic indirect détectera des éléments produits en réponse à l'infection par le VIH : anticorps anti-VIH.

Le diagnostic direct détectera des éléments propres du virus : protéines virales (protéine p24 de la capsid) ou le génome viral (génome sous forme d'ARN quand le virus est libre dans le plasma ou sous forme d'ADN récupéré par centrifugation dans les cellules infectées).

Le choix d'une technique ou d'une autre sera impacté par le délai d'apparition des molécules dosées (Figure 28).



**Figure 25 : Cinétique d'apparition des marqueurs virologiques dans l'histoire naturelle de l'infection à VIH**



- La détection du génome ARN viral plasmatique par PCR est possible environ 10 jours après l'infection. Cette technique couteuse est donc uniquement utilisée chez les patients pour lesquels on suspecte grandement une infection.
- La détection des antigènes viraux circulants (particules virales et protéines virales libres) est possible environ 15 jours après l'infection. Cette technique d'antigénémie p24 détecte l'antigène p24, protéine de la capsid virale par réaction antigène-anticorps avec des anticorps captant spécifiquement cet antigène.
- La détection des anticorps anti-VIH dans le sang nécessite une séroconversion (encore appelée fenêtre sérologique) correspondant au délai de mise en place de la réponse immunitaire adaptative avec production des premiers anticorps en 3 à 4 semaines. Les tests utilisés seront des tests basés sur des réactions immuno-enzymatiques type ELISA détectant des anticorps spécifiques ou des tests de dépistage combinés anticorps + antigène détectant conjointement antigène p24 et anticorps anti-VIH.

Un test de confirmation sera nécessaire quelle que soit la technique utilisée.

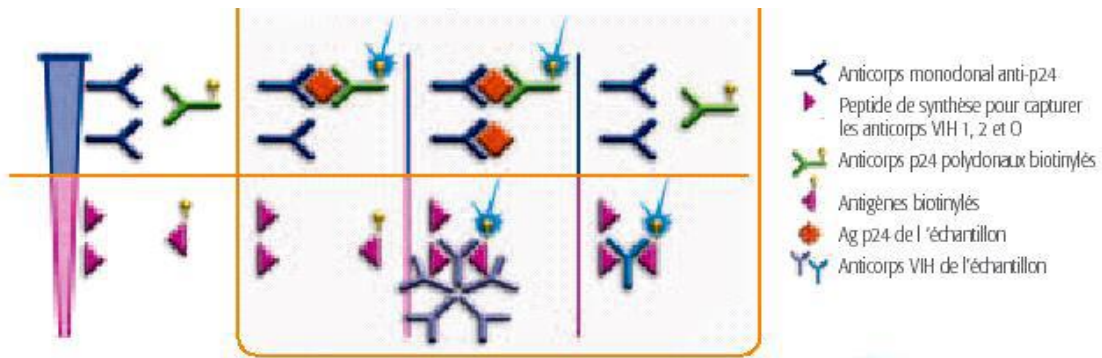
### **III.2.3.2 Quels outils sont à disposition aujourd'hui ?**

Les tests les plus couramment utilisés sont ceux détectant les anticorps.

#### **III.2.3.2.1 ELISA 4<sup>ème</sup> génération**

Ce test est basé sur des réactions enzymatiques utilisant d'une part des peptides viraux de synthèse et d'autre part des anticorps monoclonaux anti-p24 tous deux fixés au fond d'un puits (Figure 29). Après ajout de l'échantillon sanguin :

- Les peptides de synthèse capteront selon un « empilement en sandwich » les anticorps anti-VIH de l'échantillon dans un premier temps puis des antigènes radiomarqués.
- Les anticorps monoclonaux capteront, eux aussi selon un « empilement en sandwich », les antigènes p24 de l'échantillon dans un premier temps puis des anticorps p24 polyclonaux radiomarqués.



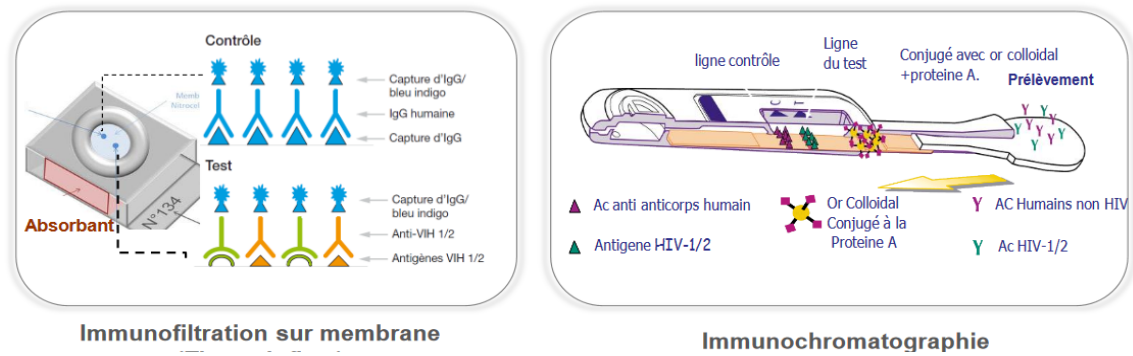
**Figure 26 : Dépistage combiné antigène + anticorps par ELISA 4<sup>ème</sup> génération**

Cette double détection réalisée dans un laboratoire de biologie médicale constitue le dépistage combiné antigène + anticorps de l'infection à VIH et devra être confirmé, en cas de résultat positif, par la réalisation d'un Western-Blot matérialisant la position de la protéine dosée sous la forme d'une bande colorée.

#### III.2.3.2.2 Les TROD

Le principe de fonctionnement d'un TROD est le même qu'un ELISA sauf que la technique est de type immunochromatographique par migration de sang. L'échantillon prélevé porteur d'anticorps humains et potentiellement d'anticorps anti-VIH sera déposé dans un puits et va, par migration latérale, rencontrer et entraîner des protéines couplées à de l'or colloïdal dans un premier temps puis dans un second temps rencontrer une ligne d'antigènes spécifiques du VIH sur lesquels pourront potentiellement se fixer les anticorps anti-VIH de l'échantillon (ligne du test) et dans un troisième temps des anticorps anti-anticorps humains fixant les anticorps humains de l'échantillon (ligne contrôle).

La technique peut aussi être de type immunofiltration sur membrane ou l'ensemble des réactions se fait au sein d'un même puits après dépôt successif de l'échantillon à analyser dans un premier temps puis des deux solutions dans un second temps : l'une visant à s'assurer du bon fonctionnement du TROD (contrôle avec immunoglobulines humaines IgG dirigées contre des captures d'IgG fixées dans le puits et des captures d'IgG bleu indigo révélantes de la réaction capture d'IgG- IgG) et l'autre révélant une potentielle infection à VIH (test avec des captures d'IgG bleu indigo révélantes de la réaction entre antigènes VIH recombinants fixés au fond du puits et anticorps anti-VIH de l'échantillon) (Figure 30).



[http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/diaporamas/2013/trod-vih-s-fafi-kremer\\_sfls-2013.pdf](http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/diaporamas/2013/trod-vih-s-fafi-kremer_sfls-2013.pdf)

**Figure 27 : Fonctionnement des TROD par immunofiltration et immuno-chromatographie**

La réalisation de ces TROD peut se faire par un personnel salarié ou bénévole, exerçant ou intervenant dans un établissement ou service médico-social impliqué dans la prévention sanitaire ou la réduction des risques et des dommages associés à la consommation de substances psychoactives [71].

### III.2.3.2.3 Les ADVIH

Ces autotests fonctionnent de la même manière que les TROD basés sur le principe de dépistage par immuno-chromatographie ou immunofiltration. La seule différence avec les dispositifs présentés précédemment réside dans les modalités de réalisation : le prélèvement, la manipulation et la lecture du résultat du test sont directement effectués par l'intéressé et non par une tierce personne.

### III.2.3.2.4 Récapitulatif des outils de dépistage

	Elisa 4 <sup>ème</sup> génération	TROD	ADVIH
Délai de sensibilité post-exposition	2 mois	3 mois minimum	3 mois minimum
Détection	Anticorps anti-VIH + Antigène p24	Anticorps anti-VIH	Anticorps anti-VIH
Lieu de réalisation	Laboratoire de biologie médicale	Établissement ou service médico-social	Au domicile de façon autonome
Prélèvement	Sang total (prélèvement)	Sang total (capillaire), fluide gingival, sérum et plasma	Sang total (capillaire) ou fluide gingival
Délai de lecture du résultat	Quelques jours	30 minutes maximum	20 minutes maximum
Personne habilitée à lire le résultat	Professionnel	Professionnel ou personne formée	Patient lui-même
Interprétation si résultat <u>négatif</u>	Non infection si aucun comportement à risque dans les <b>6 dernières semaines</b> (fenêtre sérologique)	Non infection si aucun comportement à risque dans les <b>3 derniers mois</b> (fenêtre sérologique)	Non infection si aucun comportement à risque dans les <b>3 derniers mois</b> (fenêtre sérologique)
Interprétation si résultat <u>positif</u>	Confirmation par Western-Blot	Confirmation par ELISA 4 <sup>ème</sup> génération	Confirmation par ELISA 4 <sup>ème</sup> génération
Prix	14,04€ ou remboursé sur prescription médicale	Gratuit en CeGIDD	Entre 25 et 28€ à la charge de l'utilisateur

**Tableau 3 : Comparatif des caractéristiques des outils de dépistage de l'infection à VIH**

### **III.3 Les autotests**

#### **III.3.1 Histoire et généralités des autotests**

##### **III.3.1.1 Histoire[72] et définition**

Les autotests sont destinés par le fabricant à une utilisation par des profanes dans un environnement domestique. Ils constituent des éléments d'orientation diagnostique et ne se substituent en aucun cas au diagnostic établi au moyen d'un examen de biologie médicale. Le premier test (rapide) d'orientation diagnostique fit son apparition en 1940 sous le nom de Clinitest®. Il était destiné à la mise en évidence d'hyperglycémies chez des patients diabétiques par détection de sucres dans les urines en utilisant un système de tubes à essai et de comprimés spéciaux. S'en suivent, entre 1940 et 1960, la commercialisation de divers systèmes de bandelettes réactives visant à détecter des corps cétoniques (Ketostix®), du glucose (Clinistix®), des protéines (Albustix®) dans les urines.

En 1964, le premier test de dépistage d'hyperglycémie par système de bandelettes sur sang total fit son apparition sur le marché sous le nom de Destrostix® et le premier autotest en 1971. Il s'agissait d'un test de grossesse permettant à une femme de savoir assez tôt si elle était enceinte au moyen du dosage des  $\beta$ -hCG dans son urine mélangée à de l'eau distillée et à un réactif spécifique au sein d'un tube à essai. Le tout devait poser au moins deux heures avant une interprétation au moyen d'un miroir fixé sous le tube à essai. [73]

Entre 1974 et 1981 furent développés les premiers glucomètres permettant de donner une valeur approximative du taux de sucre dans le sang par dosage réalisé sur une goutte de sang capillaire.

1985 est une date clé dans l'histoire du dépistage de l'infection par le VIH avec la commercialisation des premiers tests de dépistage du virus. Depuis cette date l'offre de dépistage de l'infection se diversifie énormément afin d'arriver aux objectifs de l'ONUSIDA. Aujourd'hui, il existe quatre façons de faire un dépistage VIH/IST :

- Un test dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale remboursé sur ordonnance médicale

- Un test dans un CeGIDD gratuit, anonyme et sans rendez-vous
- Un TROD dans une structure associative ou médicale
- Un autotest pour un test réalisé par soi-même dans les conditions que l'on veut : moyen de dépistage ayant pris tout son sens avec la commercialisation du premier autotest VIH® par le laboratoire AAZ en septembre 2015.

Les autotests d'une manière générale peuvent appartenir à deux groupes : les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Les DM sont définis par la directive européenne 93/42/CEE [74], modifiée par la directive européenne 2007/47/CE :

*« On entend, par DM, tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »*

Les DM sont divisés en 4 groupes selon le niveau de risque potentiel lié à son utilisation pour le patient. L'évaluation du risque prend en compte sa durée d'utilisation, son invasivité, son utilisation à caractère unique ou non, son utilisation à visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps visée par ce DM :

- Classe I : faible degré de risque (ex : bandes de contention)
- Classe II a : risque moyen (ex : agrafes cutanées)
- Classe II b : risque potentiel élevé (ex : pompe à perfusion)
- Classe III : risque potentiel très sérieux (ex : stent coronaire)

Les autotests relevant de la définition des dispositifs médicaux appartiennent à la classe IIa (comme les autotests donnant des indications de température corporelle : thermomètres) [75].

Les DMDIV sont définis par la directive européenne 98/79/CE comme étant « un produit ou un instrument destiné par son fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information,

*notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur anomalie congénitale.* » [76]

Les autotests de dépistage de l'infection à VIH se présentent sous forme de kits prêts à l'emploi dont la mise sur le marché et les conditions de dispensation sont rigoureusement encadrées.

### **III.3.1.2 Cadre réglementaire et marquage CE**

Contrairement aux procédures classiques de mise sur le marché d'un médicament, celle d'un DMDIV (au même titre que celle d'un DM) ne relève pas d'une autorisation de mise sur le marché AMM mais est subordonnée à un marquage appelé CE [77]. Celui-ci est directement sous la responsabilité du fabricant du DMDIV, en l'occurrence ici l'autotest de dépistage de l'infection à VIH, qui pour pouvoir apposer ce marquage sur son produit, doit impérativement le soumettre à une procédure d'évaluation de conformité aux Exigences Essentielles EE décrites dans les directives européennes



précédemment citées. L'obtention du marquage CE est symbolisée sur l'emballage du dispositif par un logo caractéristique (présenté ci-contre) après accord d'un organisme notificateur européen spécialisé. L'examen du dossier est basé sur l'analyse des modalités de conception, de sécurité de production entre autres, directement en lien avec le système qualité qui le produit. En fonction du risque associé à l'utilisation du dispositif, la conformité aux Exigences Essentielles de santé et de sécurité peut être attestée par le fabricant seul (majorité des DM de classe I). Quoi qu'il en soit le marquage CE constitue une garantie de qualité pour l'utilisateur et de libre circulation de produits sûrs dans l'union européenne.

La surveillance des DM et des DMDIV est assurée par une collaboration entre le fabricant lui-même, l'ANSM et les utilisateurs. Au même titre que la gestion des risques d'effets indésirables liés aux médicaments par la pharmacovigilance, l'évaluation des incidents et des risques d'incident de fonctionnement est assurée par le système de matériovigilance.

L'article L. 4211-1 du code de la santé publique précise que la vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public, à l'exception des tests destinés au diagnostic de la grossesse ainsi que les tests d'ovulation sont réservées aux pharmaciens[78]. Cette directive englobe ainsi la dispensation des autotests de dépistage de l'infection à VIH.

### **III.3.1.3 Quelques chiffres**

Le marché des autotests est un marché très convoité puisqu'il connaît une progression de 6,13% entre avril 2011 et mars 2012 avec plus de 4,9 millions d'unités vendues, son chiffre d'affaire de 37,25 millions d'euros connaît une hausse de 2,1% sur un an. Le bilan en France deux ans après la commercialisation du premier autotest VIH le 15 septembre 2015 fait état :

- Du référencement de 240 000 AutotestVIH® sur plus de 11 000 pharmacies [79]
- D'un nombre moyen de 7 500 autotests vendus par mois sur 2017 soit une hausse de 7% par rapport à 2016 [79]
- D'un prix de vente unitaire variant de 25 à 28€ dans les officines
- D'un prix de vente unitaire variant de 20 à 24€ lors d'achats en ligne (achat hors du circuit sécurisé des médicaments et des produits de santé garanti dans les officines exposant ainsi à des failles relatives à la conformité du marquage CE du dispositif).

Une enquête conduite en France entre septembre 2015 et septembre 2016 sur 1 584 utilisateurs d'un autotest [80] révèle que :

- 40% ont effectué un dépistage pour la première fois
- 55% ne se seraient pas fait dépister si l'autotest n'avait pas été disponible en pharmacie
- 25% ont acheté plus d'un test, soit pour se retester plus tard soit pour leur partenaire.

L'offre de dépistage d'une manière générale tend à se développer. Les dernières données publiées dans un bulletin épidémiologique hebdomadaire le 28 novembre 2017 sont en faveur de ceci et confirment que les dispositifs de dépistage sont complémentaires les uns des autres [81]. En 2016 :

- 5,4 millions de sérologies VIH ont été réalisées par les laboratoires de biologie médicale
- 56 300 TROD ont été réalisés dans des structures associatives
- 74 650 autotests ont été vendus en pharmacie : 24 000 personnes sont encore à diagnostiquer en France.

Aujourd'hui 3 autotest de dépistage de l'infection par le VIH sont disponibles sur le marché français et accessibles en officine de ville, le pharmacien d'officine a donc un rôle de santé publique à jouer. 41 pays ont adopté des politiques en faveur de l'autotest
















du VIH [82] et beaucoup d'autres pays en élaborent actuellement. L'OMS recommande l'autodépistage du VIH au moyen des autotests dans le cadre de la cible 90-90-90 des Nations Unies [83].

### III.3.2 Présentation et fonctionnement des autotests

L'« AutotestVIH® », l'« Exacto Test HIV® » et l'« Insti® Test Rapide VIH 1/2 » sont les trois test d'auto-dépistage disponibles aujourd'hui sur le marché français. Ils sont respectivement commercialisés par les laboratoires Mylan, Biosynex et Nephrotek.

Nous allons, ici, détailler les modalités pratiques de chaque test afin que le pharmacien puisse informer et accompagner au mieux le patient au moment de la dispensation.

#### III.3.2.1 Composition du kit

AutotestVIH® Mylan	Exacto TestHIV® Biosynex	Insti® Test Rapide VIH1/2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sachet blanc :</u></li> <li>- Autopiqueur </li> <li>- Colonne réactionnelle dosette de diluant </li> <li>- Pansement </li> <li>- Dessiccant (à jeter)</li> <li>• <u>Support :</u> pour la colonne réactionnelle </li> <li>• Lingette désinfectante </li> <li>• Compresse </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sachet blanc :</u></li> <li>- Cassette réactionnelle </li> <li>- Dessiccant (à jeter)</li> <li>• <u>Sachet transparent :</u></li> <li>- Autopiqueur </li> <li>- Prélève-goutte </li> <li>• Flacon de diluant </li> <li>• Lingette d'alcool </li> <li>• Pansement</li> <li>• Compresse </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sachet unitaire :</u></li> <li>- Membrane réactionnelle</li> <li>- 1 flacon de diluant ①</li> <li>- 1 flacon de solution colorante ②</li> <li>- 1 flacon de solution clarifiante ③</li> <li>- Lingette d'alcool</li> <li>- Autopiqueur</li> <li>- Pipette de recueil </li> </ul>

**Tableau 4 : Composition des 3 autotests**

Chaque kit comprend une notice explicative et imagée présentée en annexe de ce travail.

### **III.3.2.2 Étapes préalables à la réalisation des tests et conseils**

Afin de s'assurer que le patient réalisera son test dans de bonnes conditions il est important de lui donner quelques conseils préalables :

① Lire la notice du test acheté dans son intégralité afin de s'informer de la procédure dans sa globalité.

② S'assurer d'être en possession d'un minuteur, seul appareil n'étant pas fourni dans le kit d'auto-dépistage.

③ Contrôler l'intégrité du kit par rapport à la liste des dispositifs fournis dans chaque kit et présente en début de notice.

④ Se laver les mains à l'eau chaude avec du savon (éviter les solutions hydro-alcooliques pouvant laisser des traces d'alcool au niveau de la zone de prélèvement et ainsi fausser le résultat) puis les sécher méticuleusement.

⑤ Il est également possible de laisser pendre la main le long du corps pendant 1 ou 2 minutes pour faire affluer le sang, nous pouvons également conseiller :

- De piquer sur la main droite pour un gaucher
- De piquer sur la main gauche pour un droitier.

**III.3.2.3 Préparation des dispositifs de recueil de prélèvement et réalisation du prélèvement**

<b>AutotestVIH® Mylan</b>	<b>Exacto TestHIV® Biosynex</b>	<b>Insti® Test Rapide VIH1/2</b>
<p>① Ouvrir le sachet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positionner le support sur une surface plane</li> <li>- Retirer la dosette de diluant du test et l'enfoncer au fond du support.</li> </ul>	<p>① Ouvrir le sachet blanc opaque : sortir la cassette réactionnelle et la positionner sur une surface plane.</p>	<p>① Préparer les accessoires de prélèvement, les flacons nécessaires à la réalisation du test.</p>
<p>② Utiliser la lingette fournie pour nettoyer le doigt* de prélèvement choisi et laisser sécher à l'air libre.</p>	<p>② Utiliser la lingette fournie pour nettoyer le doigt et essuyer l'excédent d'alcool avec la compresse.</p>	<p>② Nettoyer le doigt au moyen de la lingette alcoolisée et le laisser sécher à l'air libre.</p>
<p>③ Enlever le capuchon de l'auto-piqueur, placer la zone rouge percée de ce dernier sur la zone cutanée préparée et enfoncer fermement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.</p>	<p>③ Enlever le capuchon de l'auto-piqueur, placer la zone bleue percée de ce dernier sur la zone cutanée préparée et enfoncer fermement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.</p>	<p>③ Enlever le capuchon de l'auto-piqueur, placer la zone percée de ce dernier sur la zone préparée et déclencher la pique.</p>
<p>④ Presser le bout du doigt pour former une goutte de sang, l'essuyer avec la compresse**, en reformer une nouvelle*** et la prélever avec la pointe de l'auto-piqueur en la remplissant totalement.</p>	<p>④ Presser le bout du doigt pour former une goutte de sang** : elle doit être suffisamment grosse pour ensuite la prélever avec le prélève-goutte en le remplissant totalement.</p>	<p>④ Presser fermement le doigt pour former une grosse goutte de sang** et la prélever avec la pipette en la plaçant de façon tangentielle au doigt et en la remplissant jusqu'au trait noir.</p>

\* : le conseil concernant l'essuyage du doigt avec la lingette imprégnée d'alcool dépendra de l'enseignement reçu de chacun, les uns conseilleront l'usage de la compresse pour des raisons d'asepsie et les autres la déconseilleront pour des raisons d'interprétation des résultats pouvant être modifiée.

\*\* : au moment de presser le doigt pour former la goutte de sang, il sera bon de préciser au patient de ne pas appuyer trop fort afin de limiter l'intrusion de liquide interstitiel dans la goutte de sang pouvant ainsi modifier l'interprétation du test.

\*\*\* : la réalisation du prélèvement sur une deuxième goutte de sang devra être appréciée en fonction du profil de chaque patient tenant compte de la quantité de sang disponible.

**Tableau 5 : Préparation et réalisation du prélèvement avec les 3 autotests**

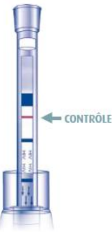
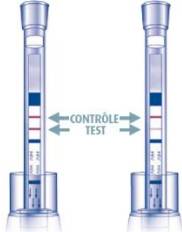

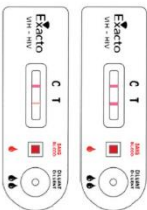

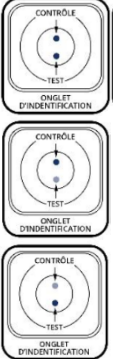
***III.3.2.4 Réalisation du test***

<b>AutotestVIH® Mylan</b>	<b>Exacto TestHIV® Biosynex</b>	<b>Insti® Test Rapide VIH1/2</b>
Maintenir la pointe du test vers le bas et l'enfoncer dans le support contenant la dosette de diluant préalablement préparé : 3 « clics » doivent être entendus. Il faut ensuite surveiller l'apparition d'une trainée rose dans la minute (l'apparition de cette trainée rose permet de garantir un bon enfoncement, dans le cas contraire, ré-enfoncer le test).	Déposer la goutte de sang immédiatement dans le puits carré « sang » en s'assurant que le fond du puits soit totalement rouge (un fond de puits totalement rouge confirme que la goutte de sang est correctement déposée).  Il faut ensuite déposer 2 gouttes de diluant dans le puits rond « diluant ».	Déposer le sang prélevé dans le flacon ❶ et homogénéiser 2 fois par retournement. Sortir la membrane de son sachet et enchaîner les étapes suivantes sans pause :  - Verser le flacon ❶ sur la membrane et laisser absorber pendant 30 secondes.  - Homogénéiser le flacon ❷, le verser sur la membrane et laisser absorber pendant 20 secondes.  - Terminer par verser le flacon ❸.
À ce moment, noter l'heure et attendre <u>15 mn</u> pour pouvoir lire le résultat.	À ce moment, noter l'heure et attendre <u>10 mn</u> pour pouvoir lire le résultat.	À ce moment, noter l'heure et lire <u>immédiatement</u> le résultat.
<b>Ne pas lire le résultat du test au-delà de 20 mn après le début de la réaction.</b>		<b>Ne pas lire le résultat au-delà de 5 mn après sa réalisation.</b>

**Tableau 6 : Réalisation du test avec les 3 autotests**

### III.3.2.5 Interprétation

Le moment de la lecture du résultat est sûrement l'étape la plus délicate de la réalisation des tests, il conviendra au pharmacien d'adopter un discours rassurant insistant sur le caractère probabiliste de l'infection et orientant le patient au cas par cas en fonction du contexte.

<b>AutotestVIH® Mylan</b>		<b>Exacto TestHIV® Biosynex</b>		<b>Insti® Test Rapide VIH1/2</b>	
<u>Autotest négatif</u>	<u>Autotest positif</u>	<u>Autotest négatif</u>	<u>Autotest positif</u>	<u>Autotest négatif</u>	<u>Autotest positif</u>
					

**Tableau 7 : Interprétation des 3 autotests**

Un autotest dont le résultat ne correspond à aucun des résultats présentés ci-dessus, c'est-à-dire qu'aucune réaction ne s'est produite (aucune bande ou aucun point) ou que seule une réaction dans la zone test s'est produite (bande test ou point test), doit être considéré comme invalide. En effet, dans ces cas de figure le test n'a pas fonctionné et aucune conclusion sur le statut sérologique du patient n'est alors applicable. Le pharmacien pourra alors conseiller la réalisation d'un nouvel autotest ou l'orientation médicale dans le cas où des résultats invalides sont répétitifs. Il conviendra aussi de s'assurer que le test a été réalisé selon les instructions présentes dans le kit, qu'il n'était pas endommagé et que les conditions de conservation étaient conformes aux recommandations.

### III.3.2.6 Tableau comparatif des 3 autotests sur le marché

	AutotestVIH® Mylan	Exacto TestHIV® Biosynex	Insti® Test Rapide VIH1/2
<b>Disponibilité</b>	Officine Internet	Officine Internet	Officine Internet
<b>Prix</b>	Officine : 25-28€ (prix public conseillé) Internet <sup>(1)</sup> : à partir de 19€	Officine : 10€ (prix public conseillé) Internet <sup>(1)</sup> : à partir de 9€	Officine : 28€ (prix public conseillé) Internet <sup>(1)</sup> : à partir de 16€
<b>Délai d'obtention du résultat</b>	15 minutes (maximum 20 minutes)	10 minutes (maximum 20minutes)	Immédiatement (maximum 5 minutes)
<b>Composition du kit</b>	6 éléments + 1 notice d'utilisation	7 éléments + 1 notice d'utilisation	8 éléments + 1 mode d'emploi + 1 carte de ressources + 1 livret sur l'autotest
<b>Dimension du kit*</b>	Longueur = 17,5 cm Largeur = 7,5 cm Hauteur = 3 cm	Longueur = 19 cm Largeur = 10 cm Hauteur = 4 cm	Longueur = 21 cm Largeur = 11 cm Hauteur = 3,5 cm
<b>Sensibilité**</b>	100% <sup>(2)</sup>	100% <sup>(5)</sup>	100% <sup>(8)</sup>
<b>Spécificité***</b>	99,8% <sup>(3)</sup>	100% <sup>(5)</sup>	99,5% <sup>(9)</sup>
<b>Praticabilité****</b>	99,2% <sup>(4)</sup> obtiennent un résultat interprétable	97,8% <sup>(6)</sup> obtiennent un résultat interprétable	97% <sup>(10)</sup> des tests réalisés fournissent un résultat interprétable
<b>Reproductibilité*****</b>	98,1% <sup>(4)</sup> sont interprétés correctement 100% des autotests positifs sont bien interprétés	98% <sup>(7)</sup> sont interprétés correctement	100% <sup>(11)</sup> sont interprétés correctement

<b>Après lecture du résultat, orientation patient ?</b>	<b>du quelle du</b> Lien direct vers Sida Info Service. Orientation médicale si positif. Conseil de prévention des risques de transmission si positif.	Lien direct vers Sida Info Service. Orientation médicale ou vers un centre de dépistage. Conseil de prévention des risques de transmission si positif.	Lien direct vers Sida Info Service. Orientation médicale si positif.
<b>Interférences</b>	L'examen d'échantillons de patients contenant des substances ou présentant des pathologies susceptibles d'atténuer les résultats de ce test n'a mis en évidence aucune interférence notable.		L'examen d'échantillons de patients présentant des conditions médicales potentiellement perturbatrices et d'échantillons avec des substances potentiellement interférentes a révélé un échantillon faiblement positif lors du test mais non confirmé.

**Tableau 8 : Récapitulatif des caractéristiques majeures des 3 autotests**

\* : Au plus l'emballage du test est imposant au plus il pourra potentiellement poser des problèmes de discrétion.

\*\* : La mesure de la sensibilité diagnostique des autotests détermine leur capacité à détecter la présence d'anticorps anti-VIH et donc les patients réellement infectés.

\*\*\* : La mesure de la spécificité diagnostique des autotests détermine leur capacité à détecter des patients qui ne sont pas infectés par le VIH.

\*\*\*\* : La praticabilité d'un test évalue l'aspect pratique du test à travers sa capacité à produire un résultat interprétable.

\*\*\*\*\* : La reproductibilité d'un autotest détermine la capacité des utilisateurs à interpréter correctement les résultats de ce dernier.

<sup>(1)</sup> : <https://www.unooc.fr> : comparateur de prix des médicaments.

<sup>(2)</sup> : étude réalisée sur 503 personnes provenant des États-Unis et d'Europe.

- <sup>(3)</sup> : étude réalisée sur 2051 personnes provenant des États-Unis et d'Europe.
- <sup>(4)</sup> : étude de praticabilité de cet autotest par des personnes profanes révélant les résultats ci-dessus.
- <sup>(5)</sup> : HIV Self Test Exacto®, a Finger-Stick Whole Blood HIV1/2 Exhibit a very high Sensitivity and Specificity in both HIV infected known patients and HIV negative individuals, 2016. CHR Orleans. T.PRAZUCK et al.
- <sup>(6)</sup> : HIV Self Test Exacto®, a Finger-Stick Whole Blood HIV1/2 Exhibit a very high Sensitivity and Specificity in both HIV infected known patients and HIV negative individuals, 2016. CHR Orléans. T.PRAZUCK et al.
- <sup>(7)</sup> : étude de praticabilité de cet autotest menée sur une population de profanes révélant les résultats ci-dessus.
- <sup>(8)</sup> : étude menée sur 517 sujets inexpérimentés et identifiant 517 vrais séropositifs pour le VIH donc une sensibilité de 517/517 soit 100%.
- <sup>(9)</sup> : étude menée sur 1408 sujets à risque faible ou inconnu et à risque élevé et identifiant : 1386 négatives pour le VIH avec un dosage comparateur approuvé, 1376 négatives à l'autotest et 4 non valides donc une spécificité de 1376/1382 soit 99,5%.
- <sup>(10)</sup> : Les résultats d'une étude française comparant sensibilité et praticabilité de 6 tests rapides VIH sur 200 échantillons de sang capillaire, menée sur demande de l'AFSSAPS à l'hôpital Saint-Louis de Paris révèlent pour l'Insti-VIH : 192 positifs et 2 négatifs dont une séroconversion, 4 douteux, 2 ininterprétables soit une praticabilité de 97%.
- <sup>(11)</sup> : Reproductibilité évaluée sur la réalisation de 405 tests dans 3 centres d'analyse utilisant 3 lots de test Insti sur 3 jours différents avec 9 utilisateurs et 405 résultats ont été correctement interprétés.



### **III.3.3 Conduite à tenir selon le résultat**

#### **III.3.3.1 Résultat négatif**

Quel que soit l'autotest réalisé, un résultat négatif sera matérialisé par :

- Une absence de marquage au niveau de la zone « test »
- Un marquage au niveau de la zone « contrôle », qu'il s'agisse d'un trait ou d'un point selon le test utilisé. Ce dernier permet de garantir que le test a bien fonctionné en indiquant le résultat d'une réaction couplant des anticorps humains à des protéines révélatrices marquées.

Un résultat d'autotest négatif témoignera d'une séronégativité probable sous réserve que la réalisation du test ne soit pas faite dans la fenêtre de séroconversion. En effet, comme détaillé précédemment dans la cinétique d'apparition des marqueurs témoignant d'une infection par le VIH, les anticorps anti-VIH1 et 2 commencent à apparaître dans la circulation générale en 3 à 4 semaines après l'infection. Leur détection dans le sang au moyen des autotests en vente libre supposera qu'ils y soient présents en quantité suffisante. Ils sont détectables après 6 semaines dans 80% des cas : dans une étude menée au Canada sur 100 personnes, 95 d'entre elles ont été testées positives dans les 34 jours suivant l'infection. Suivant les individus, ce délai de détectabilité peut être augmenté à 12 semaines [84]. C'est pourquoi d'une manière générale un délai de 3 mois entre la date de prise de risque et celle de la réalisation du test est nécessaire afin de s'assurer que le système immunitaire de chaque individu aura eu le temps de produire les anticorps et ainsi garantir une sensibilité optimale. Dans le cas contraire, un nouveau test devra être envisagé, ce délai de 3 mois étant écoulé.

#### **III.3.3.2 Résultat positif**

Quel que soit l'autotest réalisé, un résultat positif sera matérialisé par la présence de deux traits ou deux points en fonction du test choisi :

- Un marquage au niveau de la zone « contrôle » attestant du bon fonctionnement du test.
- Un marquage au niveau de la zone « test » mettant lui en évidence la présence d'anticorps anti-VIH1 et 2 dans l'échantillon de sang testé par couplage avec des antigènes viraux présents au niveau de cette zone.

Un résultat positif à un autotest de dépistage d'une infection à VIH témoignera d'une séropositivité probable. Il est important que le pharmacien insiste sur le caractère probabiliste de ce résultat (bien que les études attestent d'une sensibilité de 100% des kits) qui va nécessiter une confirmation par un test de laboratoire de 4<sup>ème</sup> génération combinant la détection des anticorps dirigés contre le VIH et les antigènes de surface du virus.

Compte tenu du potentiel risque de transmission dont le patient peut faire part il sera tenu de se protéger pour ainsi protéger les autres individus de l'infection dont il est potentiellement atteint.

### **III.4 En pratique au comptoir, comment dispenser un autotest ?**

Simulons une mise en situation au comptoir d'une officine avec une personne qui se présente en demandant qu'on lui vende un autotest pour le SIDA.

#### **III.4.1 La confidentialité**

Même si les mentalités à l'égard de cette maladie surnommée par le passé « le cancer homosexuel » ont beaucoup changé ces dernières décennies, être atteint du VIH reste encore aujourd'hui stigmatisé. C'est pourquoi le pharmacien devra adopter une attitude adéquate à la situation en proposant éventuellement une discussion à l'écart du reste de la patientèle de l'officine au moment de la dispensation, pourquoi pas dans un espace dédié aux entretiens pharmaceutiques si l'officine en est équipée, afin de pouvoir échanger ouvertement avec le demandeur de l'autotest et prendre le temps de transmettre toutes les informations importantes. Ceci pourra permettre à la personne de ne pas vouloir fuir la situation par peur du jugement des autres personnes entendant sa demande et étant seul avec un membre du corps médical tenu, par ses obligations déontologiques, au secret professionnel.

L'exercice officinal en milieu urbain expose à plus d'anonymat lié aux nombreuses officines implantées et donc à la facilité de pouvoir en changer pour se procurer un autotest et ainsi éviter tout jugement. Par expérience, l'exercice en milieu rural ne garantit pas une telle facilité pour les utilisateurs, les officines sont beaucoup plus éparpillées sur le territoire et la patientèle a souvent la particularité de bien se connaître mettant souvent en péril le principe de confidentialité requis au comptoir au moment de toute dispensation.

### **III.4.2 La bonne situation pour la réalisation d'un autotest : le dépistage**

Des personnes aux profils variés peuvent être demandeuses d'un dépistage d'une infection à VIH :

- Une prise de risque sexuelle datant de la veille
- Un accident d'exposition au sang
- Un simple désir de contrôle de son statut sérologique
- Un désir de contrôle d'un test réalisé auparavant
- Un coursier honorant la demande d'un proche n'osant pas venir de lui-même ou même une personne demandant un test pour elle et justifiant sa demande par le fait qu'elle soit pour quelqu'un d'autre.

Il reviendra alors au pharmacien de poser les bonnes questions afin d'obtenir les réponses lui permettant de décider si oui ou non la vente d'un autotest est adaptée à la situation se présentant à lui, la décision étant directement en lien avec la fenêtre de séroconversion des trois mois entre l'exposition potentielle et la réalisation du test. Le contrôle de son propre statut sérologique, la confirmation d'un précédent test (sous réserve du respect des conditions de réalisation du premier test), la demande d'une tierce personne (sous réserve de la connaissance par cette dernière des conditions de réalisation du test) sont les situations pouvant faire l'objet d'une dispensation d'autotest.

### **III.4.3 La mauvaise situation pour la réalisation d'un autotest : l'urgence**

Les situations qui vont relever de l'urgence peuvent se classer selon deux cas de figure :

- Une prise de risque sexuelle datant de « la soirée d'hier » : rupture ou oubli de préservatif avec un partenaire dont on ignore le statut sérologique ou dont la séropositivité est avérée
- Un accident d'exposition au sang (ou à un à un liquide biologique) dans un contexte professionnel ou récréatif (partage ou réutilisation de seringue dans le cadre d'une consommation de drogues injectables).

Dans ces deux cas, le paramètre « temps » est très important : il faut agir dans les heures suivant la prise de risque pour une prophylaxie post exposition à mettre en place au maximum dans des structures appropriées durant les premières 48 heures.

### **III.4.4 Le rôle du pharmacien, l'information dans une situation...**

#### **III.4.4.1 ... de dépistage**

Même si les principes de réalisation d'un autotest coulent de source chez les professionnels de santé, il n'en est pas forcément de même chez les utilisateurs. C'est pourquoi il reviendra au pharmacien de mettre à disposition toutes les explications nécessaires à la bonne réalisation du test qu'il envisage de dispenser à son patient.

L'expérience professionnelle dont nous disposons aujourd'hui au fil de notre cursus met en évidence le libre choix fait par les officines de référencer spécifiquement un autotest plus qu'un autre. Liberté ainsi faite à chacun d'entre nous de décider d'avoir un test de démonstration dont nous nous servirons dans un espace dédié, pour respecter le principe de confidentialité, avec le patient afin de lui montrer les modalités pratiques de réalisation du test. Le patient sera ainsi formé pour se tester chez lui en réalisant les bons gestes et ainsi assurer l'obtention d'un résultat interprétable.

#### **III.4.4.2 ... d'urgence**

Le pharmacien devra ici s'abstenir de la délivrance d'un kit de dépistage dans la mesure du possible et se contenter, après recueil d'informations et questionnement adéquat, d'orienter son patient et l'informer dans la mesure du possible de ce qu'il va devoir faire par la suite. L'orientation vers le service des URGENCES le plus proche est la conduite à tenir [85] :

- Il est recommandé de se présenter avec son/sa partenaire en cas de prise de risque sexuelle : un traitement post-exposition sera probablement initié mais sa prolongation ne se sera peut-être pas nécessaire. Si la séropositivité du/de la partenaire est connue, ce dernier devra se munir de ses derniers bilans biologiques ainsi que de ses prescriptions médicamenteuses de manière à ce que le corps médical ait en main l'ensemble des facteurs pouvant impacter la prise en charge.
- Dans le cas d'un accident d'exposition au sang AES : il est recommandé de laver abondamment la plaie sans faire saigner, de s'informer dans la mesure du possible sur le statut sérologique de la source de la contamination et de noter l'heure de survenue de l'évènement.

Pendant les heures qui suivent la contamination par le VIH, le virus va infecter les cellules immunitaires cibles pouvant être qualifiées de « périphériques ». Ces cellules

ainsi infectées migrent vers les ganglions lymphatiques les plus proches et là commence alors un processus de dissémination massive du virus à l'organisme par l'ensemble des ganglions qui constituent le réservoir profond du VIH.

C'est pour cela que si la prise de risque doit conduire à une décision médicale de TPE visant à bloquer la dissémination du virus et à empêcher sa dissémination, celle-ci doit être prise rapidement, un blocage précoce permettant de réduire de façon importante le risque de transmission du virus. Le dernier rapport Morlat [86] recommande ainsi, si décision de TPE, une mise en route dans les 4 h suivant la prise de risque et au maximum dans les 48 heures d'un traitement sous forme d'une trithérapie associant 2 INTI et un 3<sup>ème</sup> agent, la Rilpivirine (INNTI) étant recommandé comme choix préférentiel. Deux cas de figures sont possibles :

- Une mise en route de TPE sur décision médicale des urgences pour 4 jours avec réévaluation à l'issue des 4 jours de traitement par un médecin référent pour le VIH et potentielle prolongation du traitement pendant 24 jours.
- Une mise en route de TPE pour 28 jours d'emblée par décision du médecin référent VIH s'il le juge nécessaire.

Un suivi biologique devra être effectué après le TPE :

- Un premier dépistage 1 mois après la fin du mois de trithérapie
- Un second dépistage 3 mois après la fin du mois de trithérapie afin de pouvoir évaluer une éventuelle production d'anticorps anti-VIH et ainsi statuer définitivement sur le statut sérologique du patient sous réserve qu'il n'y ait pas eu de nouvelle prise de risque intermédiaire.

Le rapport Morlat indique aussi que la mise en route d'un TPE est réservée à certaines situations jugées bien à risque de transmission du VIH, elle n'est donc pas systématique. L'empathie et le discours apaisant de l'ensemble du corps médical depuis le début de la prise en charge à l'officine jusqu'à la sortie du service des urgences est de rigueur face aux craintes, justifiées, à l'égard de la médiatisation de la pathologie dont est responsable le virus.

#### **III.4.5 La gestion des déchets [87] [88] [89]**

Les autopiqueurs contenus dans chacun des kits d'auto-dépistage sont sécurisés grâce à une aiguille rétractable et sont à usage unique. Ils entrent par définition dans la catégorie

des matériaux piquants ou coupants soumis à la réglementation des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux DASRI, dès leur utilisation, qu'ils aient été en contact ou non avec un produit biologique. L'enlèvement et le traitement des DASRI perforants produits par les patients en auto-surveillance ou par les utilisateurs des autotests de diagnostic est prévu par une société agréée, DASTRI, dans le respect du cahier des charges figurant en annexe de l'arrêté du 5 septembre 2016 [90]. Une liste de 22 pathologies fixée par arrêté ministériel [91] précise les pathologies concernées par la filière d'élimination DASTRI : l'infection à VIH en fait partie. Selon la législation ainsi en vigueur sur le territoire français le pharmacien d'officine est tenu de remettre gratuitement à son patient, parallèlement à la dispensation du kit de dépistage, un conteneur DASTRI jaune à couvercle vert dans lequel ce dernier introduira son autopiqueur usagé une fois le test réalisé. Le conteneur DASTRI sera ensuite rapporté par le patient dans un point de collecte du réseau DASTRI dont la liste est directement disponible sur le site de l'organisme collecteur [www.dastri.fr/nous-collectons/](http://www.dastri.fr/nous-collectons/).

Les autres éléments des kits, autopiqueurs ainsi mis à part, ne présentant pas de caractère tranchant ou perforant à risque infectieux, peuvent ainsi être éliminés par la voie d'élimination classique des déchets ménagers.



<https://www.dastri.fr/espace-dedie-pharmacie/>

**Figure 28 : Conteneur DASTRI**

#### **III.4.6 L'accompagnement du patient**

L'esprit de chacun pouvant être perturbé suivant le résultat obtenu, nous pouvons par exemple proposer à notre patient de prendre une photo de son test au moment de la

lecture du résultat et de revenir l'interpréter avec nous à l'écart du reste de la patientèle de l'officine. Cela permettra, d'une part d'éviter les erreurs d'interprétation par un double contrôle, et d'autre part de ne pas laisser notre patient seul devant un résultat révélant une séropositivité probable. Dans tous les cas nous serons en mesure d'apporter aide et soutien à notre patient et notre discours se voudra rassurant en cas séropositivité probable. Les traitements antirétroviraux permettent aujourd'hui de vivre avec le virus et longtemps si le traitement est initié rapidement après l'infection, sans altérer de façon majeure la qualité de vie de chacun. Nous pourrons enfin orienter notre patient vers les structures environnantes spécialisées dans le VIH pour l'accompagner dans la suite de sa prise en charge :

- Sida Info Service : disponible par téléphone de façon anonyme 24h/24 au 0800840800 et via son site internet [www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org)
- CeGIDD disponibles en région
- Centre de planning familial le plus proche
- Service hospitalier proposant des consultations VIH
- URGENCES les plus proches proposant un traitement post-exposition TPE au VIH
- Pharmacie hospitalière spécialisée dans les traitements ARV et TPE
- COREVIH
- CAARUD le plus proche.

### **III.5 Quelle est la limite du pharmacien d'officine dans le dépistage de l'infection à VIH ?**

En France, l'offre de dépistage du VIH est diversifiée, plusieurs possibilités s'offrent aux personnes demandeuses :

- Les CEGIDD
- Les laboratoires de biologie médicale
- Les organismes associatifs habilités
- Le lieu de son choix

La réalisation d'un test de dépistage sur le lieu de son choix est possible grâce aux dispositifs de dépistage que nous, pharmaciens, proposons dans nos officines et que nous avons détaillé précédemment. Ces dispositifs présentent un avantage certain dans le contexte de leur réalisation, les individus pouvant ainsi se tester librement où ils le veulent. L'expérience que j'ai pu avoir dans le milieu professionnel reflète souvent un

sentiment certain de gêne lors d'une demande d'autotest de dépistage du VIH, un désir de discrétion, une fuite de la personne demandeuse qui veut rapidement ressortir de la pharmacie avec son dispositif emballé dans un paquet et le désir d'anonymat. Les demandes d'autotest pour le VIH n'émanent en général pas de notre patientèle habituelle, mais de personnes n'ayant pas pour habitude de venir dans notre officine. Il peut être par conséquent difficile d'accompagner cette dispensation d'autotest du début à la fin si la personne demandeuse est gênée par rapport à sa demande en lien avec une pathologie très médiatisée. De plus même si la personne s'avère être à l'écoute, notre accompagnement dans son dépistage se limitera à des explications et des conseils pratiques pour la réalisation du test.

En effet de plus en plus de textes officiels sortent en matière de dépistage mais nous n'avons jamais été explicitement autorisés à réaliser des tests sur des individus en officine afin de ne pas switcher l'exercice des laboratoires de biologie médicale. Nous avons cependant notre place dans ce domaine en termes de proximité avec la population et pouvons donc diversifier notre offre de dépistage en proposant à notre patient la réalisation conjointe de son autotest. Nous pouvons aménager un endroit à cet effet, à l'abri des regards, dans la pharmacie. Nous nous placerons ainsi en tant qu'aidant de la tierce personne. Cette dernière réalisera de façon autonome son test, nous l'aiderons à réaliser les gestes si besoin, nous pourrons instaurer un dialogue sur les pratiques sexuelles, les mesures de prévention durant la réalisation du test et l'aideront à l'interprétation du résultat afin d'éviter les erreurs de lecture.

C'est à peu de choses près le principe d'un TROD puisqu'il sous-entend la présence d'un professionnel de santé mais en respectant le principe d'autonomie d'un autotest. Ce type de pratique est une piste intéressante à exploiter car elle diversifierait l'exercice officinal tout en respectant l'offre de dépistage proposé dans les autres structures.



## **Conclusion**

Aujourd'hui la profession du pharmacien d'officine est en pleine mutation. Le 12<sup>ème</sup> Avenant à la Convention Pharmaceutique signé le 21 Novembre 2017 témoigne officiellement de la place du pharmacien d'officine dans le processus de pharmacie clinique à travers la mission qui lui est octroyé de concourir à part entière dans l'optimisation de la prise en charge de sa patientèle par la réalisation de bilans de médication. Cette notion fait directement référence au processus de soin en considérant le patient dans sa globalité, à savoir le patient et tout ce qui gravite autour de sa maladie (professionnels de santé, famille, médicaments...).

En matière de lutte contre le VIH, nous avons aussi la possibilité d'influer sur ce que va devenir notre profession. Les avancées scientifiques telles que la PrEP et les autotests nous offrent la possibilité de faire un pas en avant dans la lutte contre le VIH en allant vers la proposition de dépistage. Aujourd'hui des expériences sont menées sur la proposition d'une offre de dépistage conjointe Virus de l'Immunodéficience Humaine et Virus des Hépatite B et C en officine de ville pour peut-être aboutir un jour à un changement profond de la profession officinale avec l'insertion du « pharmacien dans le dépistage » plus en amont dans le parcours de soin par rapport à la place qu'il y occupe actuellement.

Le pharmacien peut être un émetteur efficace des messages de prévention et de dépistage ce qui confère une véritable valeur ajoutée à la profession. Le concept d'entretien individualisé permet d'instaurer un climat de confiance au cours du dépistage par un accompagnement personnalisé et des échanges permettant d'inviter à une réflexion sur les prises de risques et les modalités de prévention existantes. Le pharmacien doit œuvrer dans l'art de son exercice professionnel en considérant le patient dans sa globalité indépendamment de tout jugement moral.

## **Bibliographie**

- [1] P.-M. Girard, C. Katlama, et G. Pialoux, Éd., « Virologie fondamentale de l'infection VIH », in *VIH*, Rueil-Malmaison, France: Doin, 2011, p. 3-12.
- [2] L. Dupont, « Le côté historique du VIH-SIDA : 1921-1981 », *Hinnovic*, 17-nov-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.hinnovic.org/le-cote-historique-du-vih-sida-1921-1981-partie-1-de-2/>. [Consulté le: 17-sept-2018].
- [3] R. Vallet, « Le sida est toujours une “maladie de pédés” », *Hétéroclite*, 01-avr-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.heteroclite.org/2015/04/le-sida-cette-maladie-de-pedes-20150>. [Consulté le: 19-sept-2018].
- [4] C. Genton, *Positif*. JC Lattès, 2018.
- [5] ONUSIDA, « Fiche d'information Juillet 2018 - Statistiques mondiales sur le VIH en 2017 ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf). [Consulté le: 05-oct-2018].
- [6] A. Blanc *et al.*, « Epidémiologie de l'infection à VIH en France - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>. [Consulté le: 10-juill-2018].
- [7] F. Lot, « Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 28 novembre 2017. » [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-et-les-IST-bacteriennes.-Point-epidemiologique-du-28-novembre-2017>. [Consulté le: 19-déc-2017].
- [8] CRIPS PACA, « Repères épidémiologiques 1er décembre 2016 ». [En ligne]. Disponible sur: [http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/Reperes\\_epidemiologiques\\_1er\\_decembre\\_2016.pdf](http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/Reperes_epidemiologiques_1er_decembre_2016.pdf). [Consulté le: 09-juill-2018].
- [9] P. Malfait, « Bulletin de veille sanitaire - CIRE PACA Corse ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2017-11/BVS25\\_1.pdf](https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2017-11/BVS25_1.pdf). [Consulté le: 10-juill-2018].
- [10] P. Fener et C. Criton, « Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme ». [En ligne]. Disponible sur: <http://sidasciences.inist.fr/IMG/pdf/sympetcompversionfinale.pdf>. [Consulté le: 12-juill-2018].
- [11] P. Dorosz, D. Vital Durand, et C. Le Jeune, *Guide pratique des médicaments*. Paris, France: Maloine, 2018.
- [12] A. Blanc *et al.*, « Initiation d'un premier traitement antirétroviral - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts », 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>. [Consulté le: 15-juill-2018].
- [13] A. Blanc *et al.*, « Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH », 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>. [Consulté le: 15-juill-2018].
- [14] HAS (Haute Autorité de Santé), « La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par TRUVADA ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.has->

- sante.fr/portail/jcms/c\_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-truvada. [Consulté le: 23-août-2018].
- [15] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « OMS, Policy brief - WHO expands recommendation on oral PrEP, novembre 2015 ». [En ligne]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/197906/WHO\\_HIV\\_2015.48\\_eng.pdf;jsessionid=5C0BCEC0D5484CC470E8E20F6C46DC56?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/197906/WHO_HIV_2015.48_eng.pdf;jsessionid=5C0BCEC0D5484CC470E8E20F6C46DC56?sequence=1). [Consulté le: 25-août-2018].
- [16] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), « Truvada dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH : fin de la Recommandation Temporaire d'Utilisation - Point d'information ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-exposition-PrEP-au-VIH-fin-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-Point-d-information>. [Consulté le: 23-sept-2018].
- [17] R. M. Grant *et al.*, « Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men », *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, n° 27, p. 2587-2599, déc. 2010.
- [18] S. McCormack *et al.*, « Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 387, n° 10013, p. 53-60, janv. 2016.
- [19] J.-M. Molina *et al.*, « On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection », *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, n° 23, p. 2237-2246, déc. 2015.
- [20] J. M. Baeten *et al.*, « Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 5, p. 399-410, août 2012.
- [21] EMA (European Medicines Agency), « Résumé des caractéristiques du produit - TRUVADA 200mg/245mg ». [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69481664#>. [Consulté le: 02-sept-2018].
- [22] M. C. Thigpen *et al.*, « Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 5, p. 423-434, août 2012.
- [23] L. Van Damme *et al.*, « Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 5, p. 411-422, août 2012.
- [24] J. M. Marrazzo *et al.*, « Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 6, p. 509-518, févr. 2015.
- [25] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « WHO | Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/keypopulations/en/>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [26] J. Bressy, « Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts », *Conseil national du sida et des hépatites virales*, 30-mai-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [27] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), « L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH - Point d'information ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S->

- informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-de-Truvada-dans-la-prophylaxie-pre-exposition-au-VIH-Point-d-information. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [28] M. Touraine, M. Sapin, et C. Eckert, *Arrêté du 28 décembre 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale*. 2015, p. 2.
- [29] C. Flash *et al.*, « Two years of Truvada for pre-exposure prophylaxis utilization in the US », *J. Int. AIDS Soc.*, vol. 17, p. 19730, nov. 2014.
- [30] ANRS, « 1er résultats de l'étude ANRS Prevenir | ANRS ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.anrs.fr/fr/actualites/519/1er-resultats-de-letude-anrs-prevenir>. [Consulté le: 09-sept-2018].
- [31] APMnews, « PrEP au VIH: la méta-analyse suggérant un risque très élevé d'IST contestée ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/0/301228/prep-au-vih-la-meta-analyse-suggerant-un-risque-tres-eleve-d-ist-contestee>. [Consulté le: 10-sept-2018].
- [32] J. L. Marcus *et al.*, « Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation », *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999*, vol. 73, n° 5, p. 540-546, déc. 2016.
- [33] AIDES, « Guide de l'accompagnement PrEP- Avril 2016 », *AIDES*. [En ligne]. Disponible sur: [http://prep-info.fr/wp-content/uploads/2016/05/Guide-de-l'accompagnement-PrEP\\_Avril-2016\\_-1.pdf](http://prep-info.fr/wp-content/uploads/2016/05/Guide-de-l'accompagnement-PrEP_Avril-2016_-1.pdf). [Consulté le: 02-sept-2018].
- [34] GILEAD, « Brochure d'information sur la Prophylaxie Pré-Exposition au VIH pour le professionnel de santé ». GILEAD.
- [35] GILEAD, « Check-list pour le médecin prescripteur ». GILEAD.
- [36] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), « Emtricitabine - Ténofovir disoproxil ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Emtricitabine-Tenofovir-disoproxil2>. [Consulté le: 25-août-2018].
- [37] GILEAD, « Carte de rappel des prises et des rendez-vous - Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans l'indication PrEP ». GILEAD.
- [38] GILEAD, « Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil pour réduire les risques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ». GILEAD.
- [39] D. Rojas-Castro, « Que nous montre l'enquête Flash PrEP ? | Seronet ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.seronet.info/article/que-nous-montre-lenquete-flash-prep-70900>. [Consulté le: 04-sept-2018].
- [40] AIDES, « Flash ! PrEP in Europe : premiers résultats ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.aides.org/FlashPrEPinEurope>. [Consulté le: 07-oct-2018].
- [41] AIDES, « La PrEP mode d'emploi ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc\\_telechargement/aides\\_guide\\_prep\\_2018\\_fr.pdf](https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc_telechargement/aides_guide_prep_2018_fr.pdf). [Consulté le: 02-sept-2018].
- [42] VIDAL, « TRUVADA 200 mg/245 mg cp pellic - Prescription / délivrance / prise en charge », *La base de données en ligne des prescripteurs libéraux*. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/truvada-69657-prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/truvada-69657-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm). [Consulté le: 23-sept-2018].
- [43] ANSM, HAS, et UNCAM, « Liste des médicaments du groupe générique : Emtricitabine 200 mg + Ténofovir disoproxil (fumarate de) équivalant à Ténofovir disoproxil 245 mg - Emtricitabine 200 mg + Ténofovir disoproxil (succinate de)

- équivalant à Tenofovir disoproxil 245 mg - Emtricitabine 200 mg + Tenofovir disoproxil (phosphate de) équivalant à Tenofovir disoproxil 245 mg - TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé », *Base de données publique des médicaments*. [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/afficheGroupeGene.php?idGrp=1371>. [Consulté le: 23-sept-2018].
- [44] A. Sarradon, M. Egrot, M.-A. Blanc, et M. Faure, « Approche anthropologique des déterminants de l'observance dans le traitement de l'hypertension artérielle », *Prat. Organ. Soins*, vol. 39, n° 1, p. 3-12, 2008.
- [45] Prep info, « J'utilise de la PrEP », *PrEP info*. [En ligne]. Disponible sur: <http://prep-info.fr/utilisateurs>. [Consulté le: 02-sept-2018].
- [46] S. Billioti de Gage et R. Dray-Spira, « Utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques entre janvier 2016 et juillet 2017 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-la-prophylaxie-pre-exposition-PrEP-au-VIH-par-Truvada-ou-generiques-entre-janvier-2016-et-juillet-2017-Point-d-information>. [Consulté le: 04-sept-2018].
- [47] P. Benkimoun, « L'IGAS dénonce les retards de la prévention contre le sida ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/07/09/1-igas-denonce-les-retards-de-la-prevention-contre-le-sida\\_5328166\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/07/09/1-igas-denonce-les-retards-de-la-prevention-contre-le-sida_5328166_1651302.html). [Consulté le: 05-sept-2018].
- [48] M. Ottavi, « La Prep, une pilule pour jouir sans entraves ? », *Libération.fr*, 30-nov-2017. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.liberation.fr/france/2017/11/30/la-prep-une-pilule-pour-jouir-sans-entraves\\_1613718](http://www.liberation.fr/france/2017/11/30/la-prep-une-pilule-pour-jouir-sans-entraves_1613718). [Consulté le: 05-sept-2018].
- [49] APMnews, « VIH : plusieurs cas recensés d'erreurs de délivrances d'antirétroviraux pour la PrEP », 12-juill-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com>. [Consulté le: 11-août-2018].
- [50] AIDES et Cespharm, « La PrEP : Accompagner sa dispensation en officine ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/PrEP-Accompagner-sa-dispensation-brochure>. [Consulté le: 16-juill-2018].
- [51] M. Brancourt, « Descovy, oui mais non ! | Seronet », *Seronet - L'info en +*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.seronet.info/article/descovy-oui-mais-non-82510>. [Consulté le: 11-sept-2018].
- [52] HAS (Haute Autorité de Santé), « DESCOVY (emtricitabine, ténofovir alafenamide), association d'antirétroviraux ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2774120/fr/descovy-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2774120/fr/descovy-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux). [Consulté le: 11-sept-2018].
- [53] U.S. National Library of Medicine, « Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842086>. [Consulté le: 11-sept-2018].
- [54] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « Le nonoxynol-9 dans la prévention de la contamination vaginale d'une IST d'une femme par un homme | RHL ». [En ligne]. Disponible sur: <https://extranet.who.int/rhl/fr/topics/sexually-transmitted-infections-4>. [Consulté le: 12-sept-2018].

- [55] C. McConville, P. Boyd, et I. Major, « Efficacy of Tenofovir 1% Vaginal Gel in Reducing the Risk of HIV-1 and HSV-2 Infection », *Clin. Med. Insights Womens Health*, vol. 7, p. 1-8, févr. 2014.
- [56] I. McGowan *et al.*, « A phase 1 randomized, double blind, placebo controlled rectal safety and acceptability study of tenofovir 1% gel (MTN-007) », *PLoS One*, vol. 8, n° 4, p. e60147, 2013.
- [57] R. D. Cranston *et al.*, « MTN-017: A Rectal Phase 2 Extended Safety and Acceptability Study of Tenofovir Reduced-Glycerin 1% Gel », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 64, n° 5, p. 614-620, mars 2017.
- [58] IPM (International Partnership For Microbicides), « Dapivirine Ring ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ipmglobal.org/our-work/our-products/dapivirine-ring>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [59] J. M. Baeten *et al.*, « Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 22, p. 2121-2132, déc. 2016.
- [60] A. Nel *et al.*, « Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 22, p. 2133-2143, déc. 2016.
- [61] Conference on Retroviruses et and Opportunistic Infections, « HIV Incidence and Adherence in DREAM -An Open-Label Trial of Dapivirine Vaginal Ring - 2016 / 2018 ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.natap.org/2018/CROI/croi\\_84.htm](http://www.natap.org/2018/CROI/croi_84.htm). [Consulté le: 12-sept-2018].
- [62] K. Bettayeb, « Deux nouvelles études en faveur de l'anneau vaginal | Transversal : VIH et sida aujourd'hui ». [En ligne]. Disponible sur: <https://transversalmag.fr/articles/784-Deux-nouvelles-etudes-en-faveur-de-l-anneau-vaginal>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [63] O. Donnars, « Les nanotechnologies s'invitent dans le VIH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://presse.sidaction.org/communiqu/5905/Les-nanotechnologies-s-invitent-dans-VIH>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [64] HPTN (The HIV Prevention Trials Network), « HPTN 077 - A Phase IIa Safety, Tolerability and Acceptability Study of an Investigational Injectable HIV Integrase Inhibitor, GSK1265744, for PrEP in HIV Uninfected Men and Women ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hptn.org/research/studies/hptn077>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [65] G. Cairns, « Long-acting PrEP injection tolerable and acceptable for male volunteers, but dose adjustment needed ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.aidsmap.com/Long-acting-PrEP-injection-tolerable-and-acceptable-for-male-volunteers-but-dose-adjustment-needed/page/3039277>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [66] HPTN (The HIV Prevention Trials Network), « HPTN 083 - A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women who have Sex with Men ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hptn.org/research/studies/hptn083>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [67] U.S. National Library of Medicine, « A Study to Evaluate Safety, Acceptability, Pharmacokinetics, and ex Vivo Pharmacodynamics of TMC278 Long Acting Formulation in HIV-1 Seronegative Participants - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656018>. [Consulté le: 10-oct-2018].

- [68] U.S. National Library of Medicine, « Phase II Safety and Acceptability of an Investigational Injectable Product, TMC278LA, for Pre-Exposure Prophylaxis - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165202>. [Consulté le: 10-oct-2018].
- [69] AIDSinfo, « Rilpivirine LA (HIV prevention) Clinical Trials, Side Effects », *AIDSinfo*. [En ligne]. Disponible sur: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/581/rilpivirine-la--hiv-prevention/0/patient>. [Consulté le: 12-sept-2018].
- [70] K. Champenois *et al.*, « Missed opportunities for HIV testing in newly-HIV-diagnosed patients, a cross sectional study », *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, n° 1, déc. 2013.
- [71] HAS (Haute Autorité de Santé), « Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France », 2017. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation\\_de\\_la\\_strategie\\_depistage\\_vih\\_-\\_synthese\\_conclusions\\_reco.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_vih_-_synthese_conclusions_reco.pdf). [Consulté le: 25-juill-2018].
- [72] E. Bigot-Corbel et L. Bermont, « TROD et autotests - Pourquoi et comment les enseigner dans le cursus pharmacie », p. 42.
- [73] Agathe, « Le test de grossesse ». [En ligne]. Disponible sur: <http://lestroislycennes.e-monsite.com/pages/i-le-test-de-grossesse.html>. [Consulté le: 06-août-2018].
- [74] « Directive 93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ». [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=FR>. [Consulté le: 06-août-2018].
- [75] F. Houvain, « Home-test ou autotests spécifiques de l'officine : un marché en plein développement », Thèse d'exercice, Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie, 2014.
- [76] « Directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ». [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0079&from=FR>. [Consulté le: 06-août-2018].
- [77] ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), « Mise sur le marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMIA/DMDIV) ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/(offset)/1). [Consulté le: 06-août-2018].
- [78] Direction de l'information légale et administrative, *Code de la santé publique - Article L4211-1*, vol. L4211-1. 2014.
- [79] J.-M. M., « Autotest de dépistage du VIH : le bilan à 2 ans », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2018, n° 500, p. 6, mars 2018.
- [80] T. Martin, « Les autotests du VIH disponibles en Belgique », *Plate-Forme Prévention Sida*, 23-nov-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://preventionsida.org/2016/11/les-autotests-du-vih-disponibles-en-belgique/>. [Consulté le: 06-août-2018].
- [81] V. Lemoine, M. Humez, et C. Bessarion, « Santé publique France - Journée mondiale de lutte contre le sida. Lancement d'une campagne de prévention pour valoriser l'offre de dépistage. » [En ligne]. Disponible sur:


- <https://www.santepubliquefrance.fr/Accueil-Presses/Tous-les-communiqués/Journee-mondiale-de-lutte-contre-le-sida.-Lancement-d-une-campagne-de-prevention-pour-valoriser-l-offre-de-depistage>. [Consulté le: 06-août-2018].
- [82] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « Autotest du VIH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/topics/self-testing/fr/>. [Consulté le: 02-sept-2018].
- [83] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « Services de dépistage du VIH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/vct/who-recommends-hiv-self-testing/fr/>.
- [84] L. Tooley, « Déceler l'infection par le VIH plus tôt : l'amélioration des techniques de dépistage du VIH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/pdm/automne-2010/deceler-infection-vih-plus-tot-amelioration-techniques-depistage-vih>. [Consulté le: 14-août-2018].
- [85] CRIPS Ile-de-France, « Le traitement post-exposition au VIH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.lecrips-idf.net/miscellaneous/decryptage-traitement-post-exposition-vih.htm>. [Consulté le: 15-août-2018].
- [86] A. Blanc *et al.*, « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) chez l'adulte et l'enfant (septembre 2017) », p. 32, 2017.
- [87] AAZ, « autotest VIH® ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.autotest-sante.com/fr/autotest-VIH-par-AAZ-139.html>. [Consulté le: 15-août-2018].
- [88] Biosynex, « Autotest vih & sida, test vih pharmacie : depistage sida & vih », *Autotests & Automesure / Exacto by BIOSYNEX*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.exacto.fr/>. [Consulté le: 15-août-2018].
- [89] DASTRI, « Dastri ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>. [Consulté le: 15-août-2018].
- [90] M. Mortureux, B. Vallet, et B. Delsol, « Arrêté du 5 septembre 2016 relatif à la procédure d'agrément et portant cahier des charges des éco-organismes de la filière des déchets d'activités à risques infectieux (DASRI) perforants ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.dastri.fr/wp-content/uploads/2017/01/CDC\\_agrement\\_2017-2022.pdf](https://www.dastri.fr/wp-content/uploads/2017/01/CDC_agrement_2017-2022.pdf). [Consulté le: 15-août-2018].
- [91] S. Delaporte et L. Michel, « Arrêté du 23 août 2011 fixant, en application de l'article R. 1335-8-1 du code de la santé publique, la liste des pathologies conduisant pour les patients en autotraitement à la production DASRI perforants ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.dastri.fr/wp-content/uploads/2013/01/Arrete\\_DASRI\\_pathologies.pdf](https://www.dastri.fr/wp-content/uploads/2013/01/Arrete_DASRI_pathologies.pdf). [Consulté le: 15-août-2018].



## **Annexes**

## Annexe 1 : Notice du Surecheck® AAZ ou autotestVIH® Mylan (www.autotest-santé.com)


**FR**



**NOTICE D'UTILISATION**

- autotest VIH® est un autotest de dépistage du VIH (virus responsable du SIDA) sur un prélèvement de sang obtenu au bout du doigt.
- Cet autotest est **fiable pour détecter une infection au VIH datant de plus de 3 mois**.
- autotest VIH® est un dispositif de diagnostic in vitro à usage unique.
- autotest VIH® est destiné à un usage par des profanes dans un cadre privé.
- Le temps nécessaire pour réaliser l'autotest est d'environ 5 minutes et le temps d'attente avant la lecture est de 15 minutes.
- Assurez-vous de disposer d'un minuteur.
- Lisez attentivement et complètement la notice d'utilisation avant de commencer le test.


**CONTENU DU KIT**



AAZ.AXDP-F (20151028) Notice d'utilisation autotest VIH®  
 Cette notice d'utilisation est disponible en plusieurs langues sur www.autotest-sante.com


**ÉTAPE 1**

- Positionnez le support **G** sur une surface plane sans vibrations.
- Retirez la dosette de diluant **C** située sur la partie haute de l'autotest **D**.
- Introduisez-la avec votre doigt au fond du support **G**.




**ÉTAPE 2 (LES ÉTAPES 2 ET 3 DOIVENT SE FAIRE DE FAÇON CONTINUE)**

- Lavez-vous les mains de préférence à l'eau chaude et séchez-les.
- Ouvrez les sachets contenant la lingette désinfectante **H** et la compresse **I**.
- Nettoyez le bout du doigt avec la lingette désinfectante **H** et attendez que votre doigt sèche.
- Prenez l'autopiqueur **D** et enlevez son capuchon transparent. Appliquez sa face rouge sur votre doigt et appuyez fortement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.



**ÉTAPE 2 (suite)**


- Pressez délicatement le bout de votre doigt pour former une première grosse goutte de sang. Essuyez-la à l'aide de la compresse **I**.
- Pressez à nouveau délicatement, sans trop appuyer, le bout du doigt pour former une nouvelle grosse goutte de sang.
- Mettez l'autotest **D** pointe vers le bas en contact avec la goutte de sang comme indiqué ci-dessous (angle de 90°) jusqu'à ce que la pointe de l'autotest soit remplie de sang.



**ÉTAPE 3**

- Munissez-vous à nouveau du support **G** contenant la dosette de diluant **C**. Positionnez-le sur une surface plane sans vibrations.
- Prenez votre autotest **D** en main pointe vers le bas. Introduisez-le fortement dans le support **G** afin de percer la dosette de diluant **C**.

**ENFONCEZ TRÈS FORT VOUS CONSTATEZ 3 CRANS DE RÉSISTANCE**



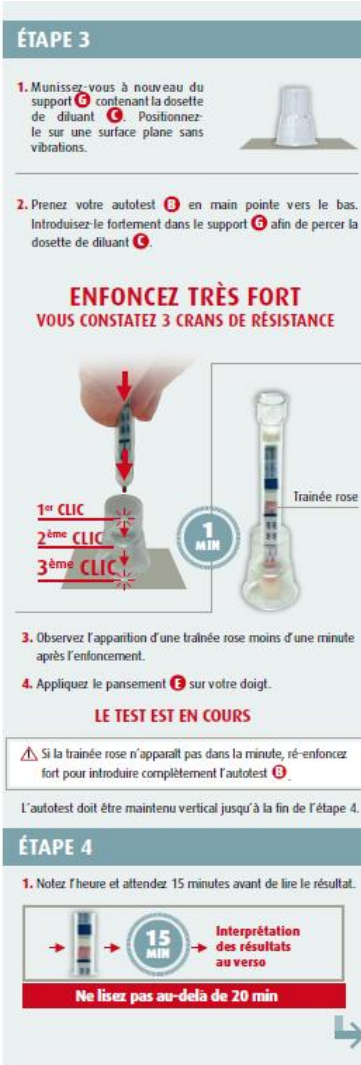
**LE TEST EST EN COURS**

⚠ Si la trainée rose n'apparaît pas dans la minute, ré-enfoncez fort pour introduire complètement l'autotest **D**.

L'autotest doit être maintenu vertical jusqu'à la fin de l'étape 4.

**ÉTAPE 4**

- Notez l'heure et attendez 15 minutes avant de lire le résultat.



**Ne lisez pas au-delà de 20 min**

## ÉTAPE 5 : LECTURE DU RÉSULTAT DE L'AUTOTEST

### AUTOTEST NÉGATIF

Si votre autotest correspond au cas présenté ci-dessous, votre résultat est négatif.

1 bande présente : la bande contrôle.  
La bande peut être claire ou foncée.



**VOTRE AUTOTEST EST NÉGATIF**  
**VOUS ÊTES PROBABLEMENT SÉRONÉGATIF**

**autotest VIH® est un test fiable, toutefois :**

**Dans le cas d'un résultat négatif, il est important de s'assurer que vous n'êtes pas dans la fenêtre sérologique (en séroconversion\*) et de consulter un médecin.**

Si dans les 3 derniers mois, vous identifiez une possibilité de contamination au VIH, vous ne pouvez affirmer que vous êtes séronégatif à ce jour. Vous devez refaire l'autotest 3 mois après votre dernier risque d'exposition au VIH.

\* La séroconversion désigne la période nécessaire à l'apparition des anticorps en quantité suffisante afin qu'on puisse les détecter.

Si votre autotest ne correspond à aucun des cas présentés ici, le résultat est invalide (aucune bande ou la seule bande test), votre test n'a pas fonctionné. Vous ne pouvez rien conclure. Vous devez refaire un autre test. En cas d'autotests invalides répétés, veuillez consulter votre médecin.

Les autotest usagés peuvent être considérés par vos autorités locales comme des déchets médicaux. Afin de réduire le risque de blessure avec les dispositifs usagés, respectez les recommandations locales pour leur élimination. Adressez-vous à votre pharmacien. Plus d'informations sur [www.autotest-sante.com](http://www.autotest-sante.com)

### AUTOTEST POSITIF

Si votre autotest correspond à l'un des cas présentés ci-dessous, votre résultat est positif.

2 bandes présentes : la bande contrôle et la bande test.  
L'une des 2 bandes peut être plus claire ou plus foncée que l'autre.



**VOTRE AUTOTEST EST POSITIF**  
**VOUS ÊTES PROBABLEMENT SÉROPOSITIF**

- 1. CONSULTEZ UN MÉDECIN**, dès que possible et expliquez-lui que vous venez d'obtenir un résultat d'autotest VIH positif.
- 2. VOUS DEVEZ FAIRE UN TEST DE CONFIRMATION EN LABORATOIRE POUR VÉRIFIER VOTRE RÉSULTAT D'AUTOTEST.**
- 3. PROTÉGEZ-VOUS ET PROTÉGEZ LES AUTRES.**

**Jusqu'au résultat de votre test de confirmation, évitez toute activité qui pourrait transmettre le VIH à d'autres personnes.**

- > Besoin de soutien et d'orientation ?
- > Besoin d'aide pour réaliser ou interpréter votre autotest ?
- > Des questions liées au VIH ou aux autres infections dites sexuellement transmissibles ?

**7/7**  
**24h/24**  
**GRATUIT**  
**CONFIDENTIEL**  
**ANONYME**

**Sida Info Service.org**  
**0 800 840 800**  
Appel confidentiel, anonyme et gratuit

### PRINCIPE ET PERFORMANCES

**autotest VIH® est un test immunochromatographique consistant à détecter dans le sang humain les anticorps produits après une infection par le virus du VIH.** L'apparition de la bande contrôle permet de vérifier le bon fonctionnement du test.

**Sensibilité\*** : la sensibilité de cet autotest a été évaluée à 100 % avec un intervalle de confiance s'étendant de 99,1 % à 100 %. Toutes les personnes séropositives de l'étude ont été correctement détectées. Il n'y a pas eu de faux négatifs\*\* reconnus.

**Spécificité\*** : la spécificité de cet autotest a été évaluée à 99,8 % avec un intervalle de confiance s'étendant de 99,5 % à 100 %. 0,2 % des personnes séronégatives ont été incorrectement détectées, soit 0,2% de faux positifs\*\*\*.

**Fiabilité** : l'étude de praticabilité de cet autotest par des personnes profanes a montré que plus de 99,2 % des participants ayant manipulé cet autotest obtiennent un résultat interprétable et plus de 98,1 % des autotests sont interprétés correctement. Les autotests positifs sont interprétés correctement dans 100 % des cas.

**Interférence** : l'examen d'échantillons contenant des substances ou présentant des pathologies susceptibles d'altérer les résultats de ce test n'a mis en évidence aucune interférence notable.

Le détail des études ayant conduit aux résultats mentionnés ci-dessus est disponible sur demande sur [www.autotest-sante.com](http://www.autotest-sante.com)

\* Études réalisées sur 503 personnes (sensibilité) et 2051 personnes (spécificité) provenant des États-Unis et de l'Union Européenne.

\*\* Faux négatif : un échantillon connu positif pour le marqueur cible et classé négativement de façon erronée par le dispositif.

\*\*\* Faux positif : un échantillon connu négatif pour le marqueur cible et classé positivement de façon erronée par le dispositif.

### PRÉCAUTIONS ET MISES EN GARDE

- L'autotest est uniquement destiné à l'autodiagnostic du VIH pour un usage privé, il ne peut en aucun cas être utilisé pour un autre diagnostic ou un autre usage.
- L'autotest ne doit être utilisé qu'avec du sang capillaire fraîchement prélevé selon la technique indiquée et ne doit pas être utilisé sur du sérum ou du plasma.
- Conservez l'autotest dans son emballage d'origine, dans un endroit frais et sec entre 8° C et 30° C à l'abri des rayons du soleil.
- L'autotest est à usage unique, il doit être réalisé entre 18° C et 30° C, ne le réutilisez en aucun cas.
- N'ouvrez l'emballage qu'au moment où vous êtes prêt à effectuer le test.
- L'autotest n'est pas destiné au suivi thérapeutique de patients recevant une thérapie antirétrovirale.
- L'utilisateur de l'autotest ne doit pas prendre de décision médicale sans consulter d'abord son médecin, que le résultat soit positif ou négatif.
- Il peut exister des résultats faux positifs (0,2% selon l'étude de spécificité) ou faux négatifs dans les cas suivants : exposition supposée au VIH

- dans les 3 mois précédents la réalisation du test (fenêtre sérologique), dans les situations d'immunodépression profonde ou d'infection par un variant rare et pour les personnes séropositives sous traitement antirétroviral.
- Une conservation en dehors des conditions indiquées ou le non-respect des limites d'utilisation peuvent entraîner des résultats erronés.
- Ne pas utiliser l'autotest si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- Ne pas utiliser l'autotest après la date de péremption.
- Si la notice ou les instructions d'utilisation ne vous paraissent pas claires, contactez immédiatement Sida Info Service au 0 800 840 800 (24h/24 et 7j/7).
- Conservez l'autotest et ses accessoires hors de portée des enfants, les composants inclus dans le test peuvent présenter un danger en cas d'ingestion et peuvent provoquer des irritations.
- autotest VIH® est un moyen complémentaire de dépistage du VIH parmi d'autres possibilités existantes, autotest VIH® ne dépiste que l'infection à VIH et pas les autres maladies sexuellement transmissibles.
- AAZ-LMB décline toute responsabilité liée à l'utilisation, la distribution ou la dispensation de l'autotest VIH® ou de ses éléments en dehors des indications et limites d'utilisation mentionnées dans la notice d'utilisation en vigueur.

Des informations complémentaires et une vidéo de démonstration sont disponibles sur [www.autotest-sante.com](http://www.autotest-sante.com)

Fabriqué par AAZ-LMB  
Sogahb 217 - 94654 Itangy Cedex - France

CE 0459

FABRIQUÉ EN FRANCE

Légende des symboles :

📖 : lire attentivement la notice d'utilisation

⊗ : ne pas réutiliser

🏠 : dispositif médical de diagnostic in vitro

📅 : date de péremption

CE : marquage CE

🌡️ : à conserver entre +8 et +30° C

⚠️ : Attention! Risques de réinfection : Contient de l'acide de sodium (0,2%). Ne pas en cas d'ingestion. Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique. Ne pas laisser sécher sur la peau. Ne pas utiliser si le produit est en contact avec les yeux, la peau ou les vêtements. Recueillir le produit répandu.



Sous licence Chembio. Notice d'utilisation autotest VIH® - AAZ-09-F (20151028) Notice d'utilisation autotest VIH® - Cette notice d'utilisation est disponible en plusieurs langues sur [www.autotest-sante.com](http://www.autotest-sante.com)

## Annexe 2 : Notice de l'Exacto Test VIH® Biosynex (www.biosynex.com)

**TEST HIV**  
Test destiné à l'auto-diagnostic

# Exacto

EXACTO® TEST HIV est un autotest de dépistage de l'infection par le VIH (VIH 1 ou VIH 2), virus responsable du SIDA (syndrome de l'immuno-déficience acquise). Le test est constitué d'antigènes capables de détecter les anticorps dirigés contre le virus responsable du SIDA (VIH 1 ou VIH 2). Il doit être utilisé au moins trois mois après le dernier risque d'exposition pour donner un résultat fiable.

**COMPOSITION DU KIT**

Le réf. 855164 contient un sachet permettant de faire un autotest. Le réf. 855169 contient deux sachets, chaque sachet permet de faire un autotest.

### CONSEILS POUR LE PRÉLÈVEMENT

Lavez-vous préalablement les mains à l'eau chaude et séchez-les convenablement. L'eau chaude a pour effet d'améliorer la circulation à l'avant-bras des doigts. Vous pouvez laisser votre main pendre environ une minute le long de votre corps afin que le sang y afflue en plus grande quantité. Il est recommandé de piquer la main gauche pour un droitier et la main droite pour un gaucher. Piquez de préférence l'extrémité du doigt sur le côté: c'est là qu'il y a le plus de sang et la sensibilité y est moindre. Évitez les zones où la peau serait plus épaisse, donc plus difficile à piquer. Il peut arriver qu'une goutte ne se forme pas tout de suite. Dans ce cas, vous devez attendre un peu et vous masser légèrement le doigt, de la base jusqu'à la zone piquée. Si le caré rouge n'est pas bien rempli de sang (étape 12), vous pouvez reformer de nouveau une nouvelle goutte de sang, la prélever à l'aide du même préleve-goutte et la déposer de nouveau dans le caré « SANG ».

Si vous avez des questions concernant la réalisation et l'interprétation du test ou si vous souhaitez des informations concernant le virus responsable du SIDA, les modes de transmission du virus ou les lieux de dépistage :

**WWW.SIDA-INFO-SERVICE.ORG**  
SIDA INFO SERVICE : 0 800 840 840 (24h/24 ; 7 J/7)

**PRÉLÈVEMENT**

1. Veuillez lire la notice dans son intégralité. Munissez-vous d'une montre ou d'un chronomètre (sauf matériel non fourni).
2. Lavez vous les mains au savon et à l'eau chaude, puis séchez-les avant de passer à l'étape suivante.
3. Sortez sous les éléments de la boîte, posez-les sur une surface plane et propre et identifiez chaque élément du kit (voir composition à gauche, compter 7 éléments).
4. Ouvrez la pochette A et sortez la cassette B. Utilisez le test dans l'heure.
5. Sortez la lingette d'alcool E de son étui et désinfectez le bout du doigt choisi pour le prélèvement.
6. Sortez la compresse F de son étui et essuyez les traces d'alcool.
7. Retirez le capuchon de l'autopiqueur G.
8. Appliquez l'autopiqueur G sur le bout du doigt. Déclenchez-le en appuyant fermement sur l'autre extrémité.
9. Pressez le bout du doigt afin de former une grosse goutte de sang pour le prélèvement.
10. Posez la partie ovale du préleve-goutte D sur la goutte de sang pour la remplir totalement.
11. Déposez immédiatement la goutte de sang dans le puits caré SANG dans la cassette B.
12. Vérifiez que le fond du puits caré SANG est complètement rouge avant de passer à l'étape suivante (ceci confirme que la goutte de sang a été correctement déposée).
13. Dévissez le bouchon du flacon de diluant C. Déposez deux gouttes dans le puits rond DILUANT de la cassette B.
14. Déclenchez le chronomètre ou notez l'heure du dépôt. Attendez 10 minutes pour lire le résultat. Ne pas lire au-delà de 20 minutes. Pendant ce temps, vous pouvez mettre le panserment H.

**RÉALISATION**

**INTERPRÉTATION**

FR

**NEGATIF**

**SÉRONÉGATIVITÉ PROBABLE**

Si absence de bande Test T et présence uniquement de la bande Contrôle C (qui indique que le test s'est déroulé correctement).

- Un résultat NEGATIF peut apparaître chez une personne contaminée, infectée de moins de 3 mois.
- Vous ne pouvez pas affirmer être séronégatif si vous identifiez une prise de risque durant les 3 derniers mois précédant la réalisation de cet autotest de dépistage du VIH.

**POSITIF**

**SÉROPOSITIVITÉ PROBABLE**

Si présence de bande Test T (plus ou moins intense), et présence de la bande Contrôle C (qui indique que le test s'est déroulé correctement).

- Un résultat POSITIF doit être confirmé par un test de laboratoire. Pour cela consultez votre médecin ou rendez-vous dans un centre de dépistage.
- En attendant la confirmation de votre résultat, utilisez des préservatifs pour vous protéger et protéger les autres.

**POSEZ VOTRE TEST ICI**

• Aucune bande, ou seule la bande Test T est visible : EXACTO® TEST HIV est alors INVALIDE. Vous devez effectuer un nouveau test.  
 • Pour éliminer votre test et ses composants, veuillez vous référer aux règles en vigueur sur votre territoire. Pour plus d'informations demandez conseil à votre pharmacien ou consultez le site [www.exacto.fr](http://www.exacto.fr).

**PERFORMANCES**

EXACTO® TEST HIV a fait l'objet d'évaluations cliniques. Une corrélation de 99,9% entre EXACTO® TEST HIV et un test de laboratoire ELISA a été observée.

- Une étude clinique réalisée en milieu hospitalier sur sang capillaire a montré que EXACTO® TEST HIV présente une sensibilité de 100% et une spécificité de 100%.
- Une étude de praticabilité menée sur une population de profanes a montré que 97,8% des participants ont obtenu un résultat correct et interprétable.
- Une étude sur la lecture et l'interprétation du test a confirmé que 98% des différents types de résultats ont été interprétés correctement. EXACTO® TEST HIV peut dans de rares situations cliniques donner des résultats erronés.

\* HIV Self Test Exacto®, a Single-Step HIV-1/2 Rapid Test with Sensitivity and Specificity in both HIV-1 infected and HIV-2 negative individuals, 2014. CMC Diagnostics TORONTO, CANADA.

**MISE EN GARDE**

- Ce test ne doit pas être congelé, il doit être conservé dans un endroit sec entre 2°C et 30°C.
- Sortir la cassette test du sachet hermétique et l'utiliser dans l'heure.
- Il doit être utilisé à une température comprise entre 15°C et 30°C.
- Ce test doit être utilisé immédiatement après recueil du prélèvement de sang capillaire prélevé au bout du doigt.
- Ce test est à usage unique.
- S'assurer que le fond du puits caré SANG est complètement rouge avant de déposer le diluant dans le puits rond DILUANT.
- Tenir l'autotest et ses composants hors de portée des enfants ; le diluant peut présenter un danger en cas d'ingestion et l'autopiqueur un risque de blessure.
- Ce test est destiné à un dépistage chez des personnes ignorant leur statut sérologique et ne doit pas être utilisé pour le suivi des traitements antirétroviraux chez des patients séropositifs en cours de traitement. Pour les personnes ayant un traitement PEP (prophylaxie pré-exposition), il existe un risque de résultat faussement négatif. Un suivi médical avec dépistage régulier est donc recommandé.
- Des résultats négatifs peuvent apparaître chez des personnes contaminées, infectées moins de trois mois avant la réalisation du test. Si vous pensez avoir été exposé à un risque de contamination au cours des trois derniers mois, vous devez consulter votre médecin pour réaliser un laboratoire ou un test ELISA de 4<sup>e</sup> génération ou refaire un autotest trois mois après cette dernière prise de risque. Durant cette période, utilisez des préservatifs pour vous protéger et protéger les autres.
- Un résultat positif doit être immédiatement confirmé par une analyse en laboratoire. Consultez votre médecin.
- Le diagnostic d'infection par le virus VIH ne peut être réalisé que par le médecin sur la base d'examen biologique réalisé en laboratoire d'analyses médicales. EXACTO® TEST HIV n'est qu'un outil complémentaire destiné à favoriser le dépistage de l'infection à VIH.
- EXACTO® TEST HIV ne permet pas de détecter d'autres infections (accuellement transmissibles ou autres).

Des résultats erronés peuvent être obtenus :

- Si le test n'est pas utilisé selon les instructions de la notice.
- Si le sachet aluminium est endommagé ou si le test n'est pas réalisé immédiatement après l'ouverture du sachet aluminium.
- Si les conditions de conservation ne sont pas respectées ou si le test est réalisé après la date de péremption figurant sur le sachet aluminium.

# Annexe 3 : Notice de l'INSTI® Autotest de dépistage du VIH (www.nephrotek.fr)

**INSTI®**  
HIV SELF TEST  
AUTOTEST DE DÉPISTAGE DU VIH

**LIVRET SUR L'AUTOTEST**  
Lire ce mode d'emploi en intégralité avant de procéder au test

« Faites une pause pour votre santé »

**CONTENU DE LA TROUSSE INSTI®**

- A. FLACONS 1, 2, 3**
- B. SACHET DU DISPOSITIF À MEMBRANE**  
CONTIENT LE DISPOSITIF À MEMBRANE  
Le point de contrôle essou du test n'apparaît qu'une fois le test effectué.
- C. TROUSSE DE PRÉLÈVEMENT SANGUIN**  
LANCETTE Série à usage unique, utilisée pour prélever du sang. STERILE ET CE 0050  
PIPETTE Utilisée pour prélever du sang  
PANSERMENT ADHÉSIF
- D. POCHE POUR LA MISE AU REBUT**
- E. INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION DU LIVRET SUR L'AUTOTEST**

**AVANT DE COMMENCER**

- Vidéo de formation disponible sur [www.INSTI-HIVSelfTest.com](http://www.INSTI-HIVSelfTest.com)
- Utilisez une zone bien éclairée
- Utilisez une surface propre et plane
- Lavez-vous et séchez-vous les mains
- Facultatif : Mouchoirs en papier pour les déversements

**PRÉPARATION**

**A. Ouvrez le sachet du DISPOSITIF À MEMBRANE.** Placez le dispositif à membrane dans le portoir.

**B. Placez le FLACON 1 dans le portoir rouge. RETIREZ LE CAPUCHON et déposez-le à côté.**

**AVERTISSEMENT :** Le Flacon 1 contient un liquide. Manipulez-le avec soin.

**ÉTAPE 1 - PRÉLÈVEMENT SANGUIN**

Consultez le mode d'emploi pour une assistance.

**A. FROTTEZ-VOUS LES MAINS ET LE DOIGT** pour augmenter le débit sanguin.

**B. Tournez et tirez** l'extrémité de la lancette. Jetez l'extrémité.

**C. Placez la lancette sur le côté** du bout du doigt. Appuyez **FERMEMENT** jusqu'à ce que vous entendiez un clic.

**D. Frottez le doigt** pour obtenir une **GROSSE** goutte de sang.

**E. Placez l'extrémité de la pipette EN POSITION INCLINÉE** dans la goutte de sang. Aspirez le sang jusqu'à la ligne noire.

**F. Insérez immédiatement** la pipette dans le Flacon 1 et pincez la pipette pour y déposer le sang.

**REBOUCHEZ le Flacon 1.** Couvrez le trou d'aération.

**G. Appliquez le panserment adhésif.**

**AVERTISSEMENT :** Ne pincez pas le bout de la pipette. Ne couvrez pas le trou d'aération.

**AVERTISSEMENT :** En cas de difficulté pour prélever du sang, veuillez vous reporter aux Questions fréquemment posées dans le mode d'emploi.

**ÉTAPE 2 - TEST**

**FLACON 1 AGITEZ 4 FOIS**

**FLACON 2 AGITEZ 4 FOIS**

**FLACON 3**

**A. AGITEZ 4 fois et VERSEZ** tout le liquide. Attendez jusqu'à ce que le liquide disparaisse.

**B. AGITEZ 4 fois et VERSEZ** tout le liquide. Attendez jusqu'à ce que le liquide disparaisse.

**C. Sans agiter, VERSEZ** tout le liquide. Attendez jusqu'à ce que le liquide disparaisse.

**AVERTISSEMENT :** Si le point que vous devez regarder disparaît, retirez doucement le Flacon 2 pour en extraire tout le liquide.

**AVERTISSEMENT :** En cas de déversement, poursuivez le test.

**ÉTAPE 3 - GUIDE DES RÉSULTATS**

Lisez les résultats immédiatement et **SOUS 5 MINUTES.**

**NÉGATIF**  
Votre résultat de test est négatif.

**POSITIF**  
Votre résultat de test est positif. Vous êtes probablement séropositif/séropositive. Les résultats positifs **DOIVENT** être confirmés par un médecin.

**NON VALIDE**  
Votre test n'a pas fonctionné correctement.

**Il se peut que les points de contrôle et du test ne soient pas tous les deux bleu foncé ; un point peut être plus clair que l'autre. Dans de rares cas, un anneau pâle peut apparaître au niveau du point du test ; ceci constitue un résultat positif et vous êtes probablement séropositif/séropositive.**

**VOTRE RÉSULTAT**

**Résultat négatif**  
Comme avec de nombreux tests, de faux résultats sont possibles. Pour réduire le risque de faux résultats, assurez-vous de suivre les instructions et utilisez le test correctement. Si vous obtenez un résultat négatif, mais que vous avez effectué une activité à risque d'infection par le VIH au cours des 3 derniers mois, il se peut que vous soyez dans ce qu'on appelle la « fenêtre sérologique » et il est recommandé que vous répétiez le test ultérieurement.

**Résultat positif**  
Consultez un médecin dès que possible et informez ce dernier que vous avez effectué un autotest de dépistage du VIH. Tous les résultats positifs doivent être confirmés par une analyse en laboratoire. Pour en savoir plus, consultez le site [www.INSTI-HIVSelfTest.com](http://www.INSTI-HIVSelfTest.com)

**Qu'arrive-t-il après un résultat positif ?**  
La séropositivité ne signifie pas que vous avez le SIDA. Avec un diagnostic et un traitement précoces, il est peu probable que vous développiez le SIDA.

**MISE AU REBUT**

Une poche scellable en plastique est incluse avec votre test. Lorsque vous avez terminé votre test, remplacez tous les éléments dans la boîte, y compris la lancette de sécurité et les mouchoirs en papier. Placez la boîte dans le sac et fermez le hermétiquement. Vous pouvez ensuite mettre discrètement la poche au rebut avec vos déchets ménagers. Cet article n'est pas recyclable. Éliminez en respectant les réglementations locales.

**bioLytical®**  
Fabriqué par  
bioLytical Laboratories Inc.  
1108 - 13233 Commerce Parkway,  
Richmond, BC V6V 2X7 Canada  
Téléphone : +1 604 204 6784  
Fax : +1 604 248 8399  
[www.bioLytical.com](http://www.bioLytical.com)

**EC/REP**  
Mandatado e agré:  
EMERCO EMBOD  
Prinnsengracht 20, 2014 AP,  
La Haye, Pays-Bas

**CE 0543**

©Copyright 2017  
Tous droits réservés.  
51-1106C-13-avril-2017

Consulter le mode d'emploi

**RESSOURCES CARTE**

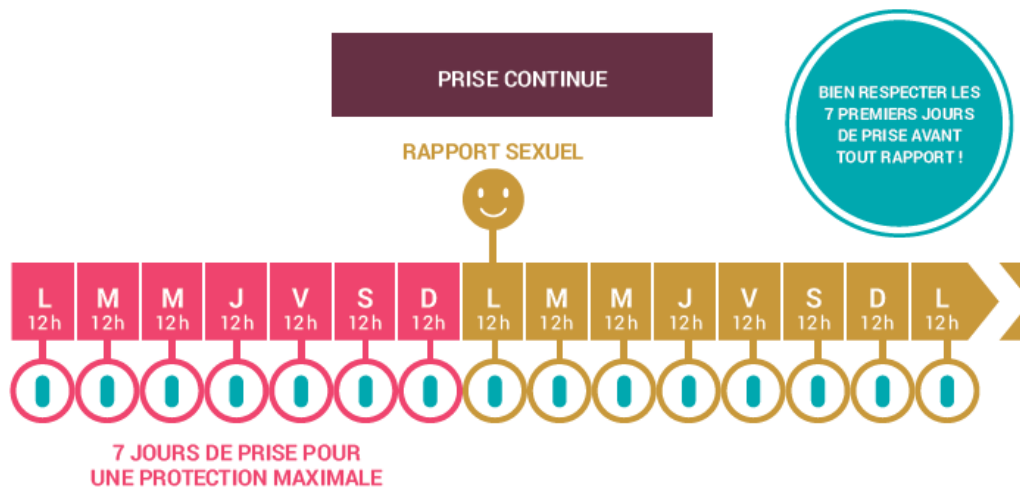
**FRANCE**  
☎ 0 800 840 800  
Appel gratuit, confidentiel et anonyme ou SIDA Info Service.  
🌐 [WWW.SIDA-INFO-SERVICE.ORG](http://WWW.SIDA-INFO-SERVICE.ORG)  
Association lutte contre le VIH/SIDA et pour la santé sexuelle

**BELGIQUE**  
☎ 0 800 20 130  
Appel gratuit, confidentiel et anonyme 7 jours sur de 18h à 21h.  
🌐 [WWW.AIDEINFOSIDA.BE](http://WWW.AIDEINFOSIDA.BE)  
Aide Info Sida soutient les personnes séropositives, leur famille et amis.

**LUXEMBOURG**  
☎ 2795 4511  
HIV Beolung Croix-Rouge. Appel sont confidentiel et anonyme. Lundi à Dimanche 7.00 et 22.00  
🌐 [WWW.CROIX-ROUGE-LU](http://WWW.CROIX-ROUGE-LU)  
🌐 [WWW.AIDS.LU](http://WWW.AIDS.LU)  
☎ 49 10 40 - 40  
Jugend-An Drogenhilf. Lundi -Vendredi 9.00 - 13.00 et 14.00-18.00 (consultations sur rendez-vous)

[www.INSTI-autotest.com](http://www.INSTI-autotest.com) / +1 604 204 6784

## Annexe 4 : Plans de prise de la PrEP (www.aides.org)

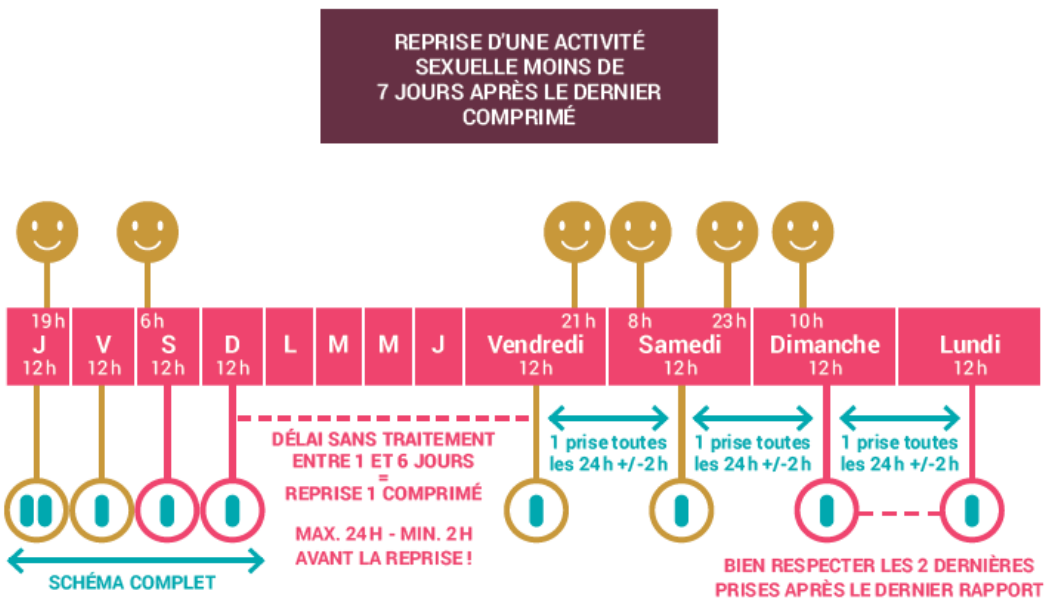
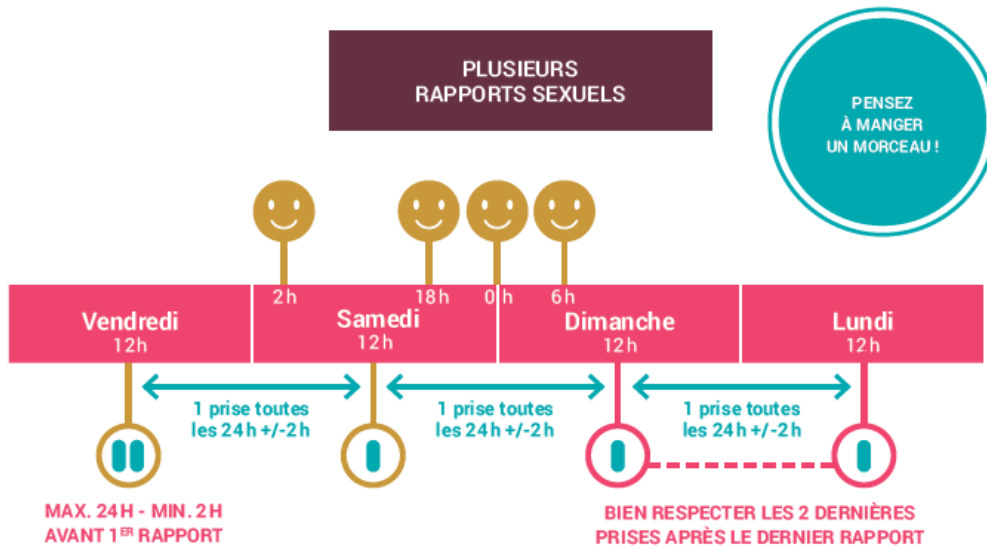


Si vous désirez arrêter de prendre la PrEP en continu, l'OMS recommande de continuer à prendre un comprimé par jour pendant sept jours après le dernier rapport sexuel.

16



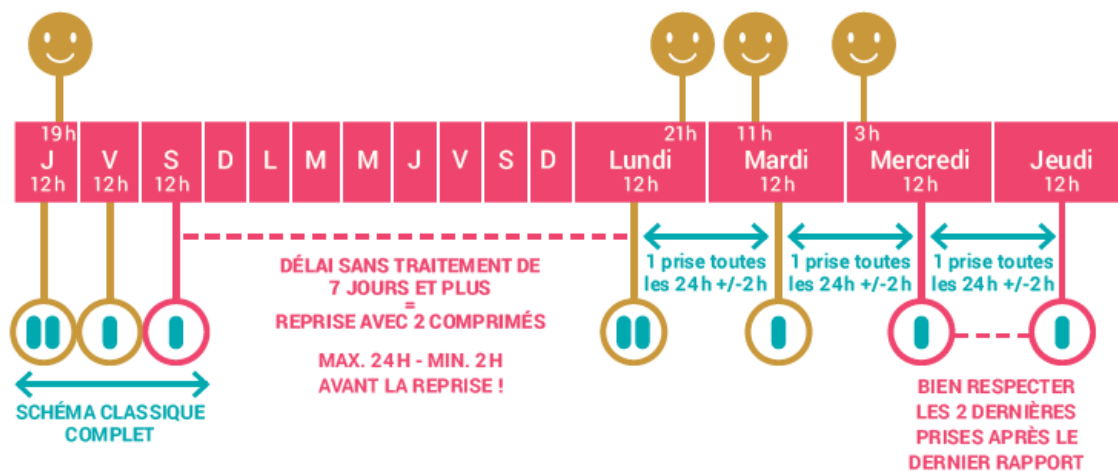
Si vous avez d'autres rapports sexuels, au-delà de 24 heures après la prise de démarrage, continuez à prendre un comprimé d'emtricitabine/ténofovir disoproxil par jour (même heure, à deux heures près), et n'oubliez pas que pour arrêter un schéma de prise à la demande, il faut toujours deux prises, espacées de 24 heures après le dernier rapport sexuel.



**ATTENTION**

Pour une efficacité élevée, ne jamais oublier un comprimé.

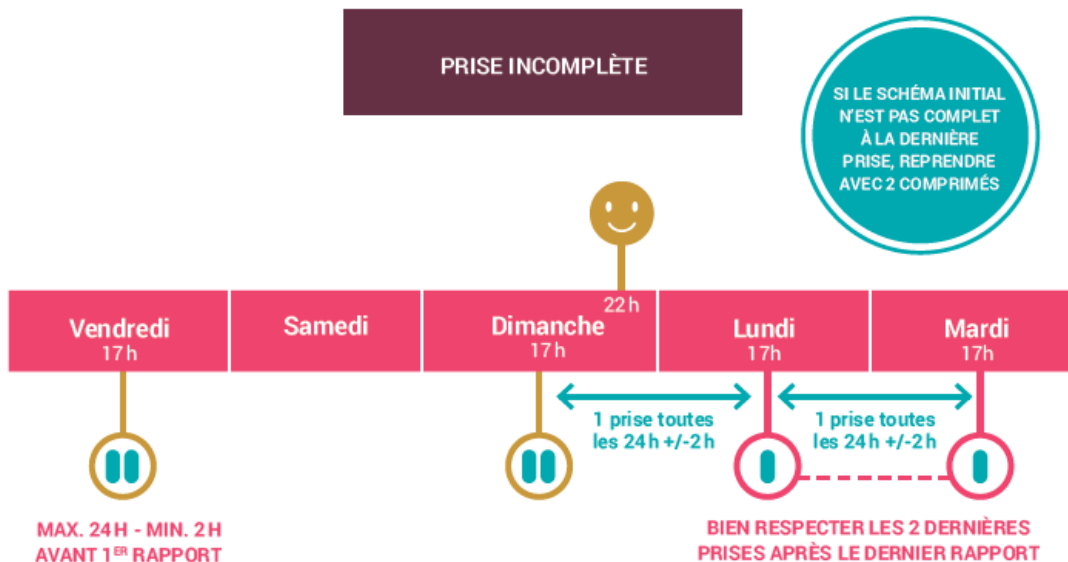
REPRISE D'UNE ACTIVITÉ  
SEXUELLE 7 JOURS APRÈS  
LE DERNIER COMPRIMÉ



**Attention**

Attention la prise d'un ou deux comprimés isolés lors de cette pause (schéma initial interrompu) ne compte pas dans le calcul des plus ou moins sept jours.

PRISE INCOMPLÈTE





**Annexe 5 : Tableau vierge du réseau d'accompagnement à remplir par l'officine en fonction de sa position géographique ([www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr))**

**Réseau d'accompagnement  
dépistage et prise en charge du VIH**



Structure	Coordonnées	Jours et heures d'ouverture
Corevih		
Cegidd (anciens CDAG et Ciddist)		
Centre de planification et d'éducation familiale le plus proche		
Caarud le plus proche		
Laboratoire de biologie médicale		
Médecin libéral-e impliqué-e dans la prise en charge du VIH		
Service hospitalier proposant des consultations VIH		
Urgences les plus proches proposant un traitement post-exposition au VIH		
Pharmacie hospitalière proposant des traitements antirétroviraux et post-exposition au VIH		
Réseau ville-hôpital VIH/ hépatites		
Association(s) de lutte contre le VIH et les hépatites		





## SERMENT DE GAZEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



# LA PRÉVENTION ET LE DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIH À L'OFFICINE : « PrEP » ET AUTOTESTS

Thèse soutenue le 2 Novembre 2018  
Par Marine MARSEILLE

## RÉSUMÉ

Le VIH est responsable d'une pathologie répandue à l'échelle mondiale : le SIDA. Les décès suite à une infection par cet agent pathogène furent nombreux par le passé. Bien que la prise en charge de cette maladie ait considérablement évolué ces dernières années, de nos jours encore, chaque année, chaque mois, chaque jour, de nouvelles personnes contractent ce virus ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique. Les autorités responsables multiplient les initiatives dans la stratégie de lutte contre le VIH/SIDA dans l'objectif d'une éradication future du virus.

Une nouvelle approche préventive de l'acquisition du VIH a été développée : la « PrEP » ou Prophylaxie Pré-exposition. Elle est basée sur la prise, par les sujets non infectés et à risque de contamination, d'un traitement antirétroviral pour limiter le risque de transmission du virus. Nous détaillerons donc ce concept de PrEP depuis les études cliniques préalables à l'obtention de son AMM qui ont été réalisées jusqu'à son utilisation aujourd'hui en pratique courante avec le rôle que le pharmacien d'officine aura à jouer dans cette approche préventive.

La prévention n'étant malheureusement pas toujours efficace, des infections surviennent. L'enjeu est de les dépister le plus précocement possible pour limiter la morbi-mortalité de la maladie. Le dépistage de cette pathologie est pratiqué depuis longtemps en laboratoire entre autre mais une nouvelle approche encouragée par les autorités de santé, et basée sur le dépistage autonome, se développe depuis quelques années. Cette technique repose sur l'utilisation d'un kit, appelé autotest, par un individu exprimant des doutes sur son statut sérologique. Aujourd'hui il en existe trois, ils sont disponibles dans les officines de ville ce qui confère au pharmacien, au même titre que dans la stratégie de PrEP, un rôle d'information, d'explication, de conseils et d'accompagnement du patient s'inscrivant dans une démarche évolutive des pratiques de santé assurées par les professionnels de la pharmacie.

**MOTS CLÉS :** VIH, prévention, Prophylaxie Pré-exposition (PrEP), dépistage, autotests, accompagnement, patient, pharmacien