



HAL
open science

Mise en place d'une opération de dépistage combiné VIH / VHC dans les officines de la ville de Marseille

Élisa Marchetti

► **To cite this version:**

Élisa Marchetti. Mise en place d'une opération de dépistage combiné VIH / VHC dans les officines de la ville de Marseille. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01971564

HAL Id: dumas-01971564

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01971564>

Submitted on 7 Jan 2019

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 21 Décembre 2018

PAR

Élisa MARCHETTI

Née le 07 Avril 1993 à LA CIOTAT (13)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**DÉPISTAGE COMBINÉ VIH / VHC DANS LES
OFFICINES DE LA VILLE DE MARSEILLE**

JURY :

<u>Président</u> :	Professeur Frédérique GRIMALDI	Toxicologie de l'environnement
<u>Membres</u> :	Docteur Albert DARQUE Docteur Bernard BOTELLA Docteur Stéphanie ADONTA Docteur Patrick RAIMOND	Praticien Hospitalier (Directeur de thèse) Pharmacien d'officine 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 CRYPTOLOGAMIE, 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 CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER 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

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Frédérique GRIMALDI,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse qui clôture 6 années d'études. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Albert DARQUE, mon directeur de thèse,

Pour m'avoir confié ce travail tout en sachant que tout se jouerait à la dernière minute. Merci pour la confiance accordée lorsque la mienne me fait défaut. J'étais loin d'imaginer en choisissant mon stage d'externat à la rétrocession de l'importance que celui-ci jouerait dans ma vie professionnelle. Cette thèse signe la fin de mes études, mais j'espère que la collaboration entre la ville et l'hôpital continuera longtemps autour de jolis projets comme celui-ci, mais aussi dans le cadre des sorties VTT de l'extrême ou encore de l'exercice de l'art de la mixologie...

À Monsieur le Docteur Bernard BOTELLA,

Pour m'avoir accueillie dans sa pharmacie pendant toutes mes études. Merci pour tout le savoir et l'expérience professionnelle transmis pendant ces années. Ta présence au sein de ce jury symbolise le rôle que toi, Jean-Pierre et toute votre équipe a joué pour faire de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui (c'est-à-dire avec un fort penchant pour le champagne... ☺). Quel que soit l'endroit où j'exercerais, je serais toujours un pharmacien « made in Pharmacie de l'Aurore ».

À Madame le Docteur Stéphanie ADONTA,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour participer activement à la campagne de dépistage (une pensée émue pour les doigts charcutés de ton mari cobaye !!). Travailler avec toi pendant mes études m'a permis de savoir quel genre de pharmacien je voulais être. Merci de m'avoir transmis ton savoir et ton expérience, tu as énormément contribué à la confiance que j'ai pu acquérir derrière un comptoir. Au plaisir de travailler de nouveau à tes côtés un jour.

À Monsieur le Docteur Patrick RAIMOND,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Je connais votre intérêt et votre motivation pour le projet, et j'espère que vous trouverez le travail rendu à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

À l'ensemble des personnes qui participent de près ou de loin à l'aventure Pharmatrod®, particulièrement Albert et Philippe, qui ont imaginé ce beau projet ; aux représentants de chez Abbvie, Sophie, Armelle, Guillaume, qui suivent et soutiennent le projet avec beaucoup d'intérêt ; mais aussi à l'ensemble des pharmaciens qui ont répondu présent pour devenir des TRODeurs ; aux syndicats de pharmaciens qui ont permis de recruter tous ces volontaires ultra motivés ; aux médecins qui ont accepté de transmettre leur savoir avec bienveillance lors des soirées de formation et aux associations de patients qui sont là pour nous transmettre leur expérience de terrain : Merci !

À ma famille, qui me soutient depuis toujours.

Tout d'abord merci à mes parents. Vous êtes derrière moi depuis le début de mes études, et en réalité depuis bien plus que ça. Vous m'avez soutenu malgré mon caractère de « rabinée » depuis la première année et c'est à vous que je dédie ce travail. Du rabâchage des textes de la P1 jusqu'aux dernières relectures de cette thèse, vous aurez contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci pour tout votre amour et votre bienveillance, aucun mot ne saurait exprimer à quel point je suis chanceuse et reconnaissante de vous avoir dans ma vie, mais surtout comme parents.

À ma grand-mère, pour avoir contribué à ma réussite. Tu me soutiens depuis toujours, et je suis ravie de te dédier cette thèse. Pour tous les « mercredis des gagas » passés ensemble, merci.

À mon grand frère Justin, à la fois mon tyran et mon héros, et à sa femme Audrey, pour m'avoir tracé la voie de la P1, et pour ton regard bienveillant malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui. Tu m'as suffisamment harcelé de message pendant des mois, et finalement cette thèse a pu être écrite grâce à ton cadeau, alors je compte sur toi pour la lire jusqu'au bout ;))

À toute l'équipe de la Pharmacie de l'Aurore, pour m'avoir accueillie pendant toutes mes études et pour m'avoir transmis votre savoir. Ces 6 ans parmi vous sont passés à toute allure ! Merci à chacun d'entre vous pour ce que vous m'avez apporté, que ce soit dans le travail ou dans la vie. J'ai trouvé avec vous plus que des collègues de travail, des amis. Au plaisir de venir faire des remplacements à vos côtés et de venir trouver des excuses pour ouvrir une bouteille de champagne ☺. Une mention spéciale pour la Team Pharma, ses soirées et son excursion en Espagne, on recommence quand vous voulez !

À mes amis les plus proches, Ingrid, Erik et Yoan, aka Lilly, Marshall et Ted, pour tous les bons moments passés ensemble depuis quelques années déjà. À toutes nos sorties, nos soirées Rose Thé, Sham, Glam, passées et à venir. Je me sens chanceuse de pouvoir compter sur vous dans tous les moments de ma vie.

À mes amies de la fac et à la team PUI, pour les bons moments passés ensemble, sur les bancs des amphis (pas trop souvent quand même... ☺), en TP, et en stage. Aujourd'hui nous sommes toutes dispatchées un peu partout en France et même dans le monde pour certaine, mais je n'oublie rien des bons moments passés ensemble.

A toutes les personnes présentes pour ce jour spécial. Amis, famille, si vous êtes là aujourd'hui ce n'est pas sans raison. Il y a des moments dont on se souvient toute une vie, et nul doute que vous faites partie pour moi de l'un d'entre eux. Merci.

Et enfin à Pierre, bientôt 10 ans que l'on se connaît et que l'on traverse les différents épisodes de nos vies jamais bien loin l'un de l'autre. Cette thèse est aussi pour toi. Merci de faire partie de ma vie aujourd'hui et d'être là pour écrire tous les prochains épisodes de notre vie ensemble.

« 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. »

Liste des abréviations :

AAD :	Antiviraux à Action Directe
ADVIH :	Autotest de Dépistage au VIH
AES :	Accident d'Exposition au Sang
AFEF :	Association Française pour l'Étude du Foie
ALD :	Affection de Longue Durée
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
APHM :	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ARNS :	Agence Nationale de Recherche sur le Sida
ARV :	Antirétroviraux
BDF :	Régime de sécurité sociale de Banque de France
CAMIEG :	Caisse d'assurance maladie des industries électriques et gazières
CeGIDD :	Centre gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CNAMTS :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNMSS :	Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale
CRIPS :	Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida
CRPCEN :	Caisse de Retraite et de Prévoyance des Clercs et Employés de Notaires
CSAPA :	Centre De Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CV :	Charge virale
DASRI :	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
FSPF :	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
HAS :	Haute Autorité de Santé
HSH :	Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
IdF :	Ile de France
IF :	Inhibiteur de Fusion
IFN:	Interféron
INI :	Inhibiteurs de l'intégrase
INNTI :	inhibiteurs non nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
Inserm :	Institut national de la santé et de la recherche médicale

INTI :	Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse
IP :	Inhibiteur de la Protéase
IP/r :	Inhibiteur de la Protéase boosté par le ritonavir
IST :	Infection Sexuellement Transmissible
LGBT :	Lesbienne Gay Bi Trans
NANBH :	Hépatite non-A non-B
NFS :	Numération Formule Sanguine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA :	Organisation Nationale
PACA :	Provence Alpes Côte d'azur
PPE :	Prophylaxie PostExposition
PrEP :	Prophylaxie PréExposition
PVVIH :	Personne vivant avec le VIH
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTU :	Recommandation temporaire d'utilisation
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TasP :	Treatment as Prevention pour Traitement comme prévention
TROD :	Test Rapide d'Orientation Diagnostic
UDI :	Usagers de Drogues Injectables
URPS :	Union Régionale des Professions de Santé Pharmaciens
USMP :	Unités Sanitaires en Milieu Pénitentiaire
USPO :	Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine
VHA :	Virus de l'hépatite A
VHB :	Virus de l'hépatite B
VHC :	Virus de l'hépatite C
VIH :	Virus de l'immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1 L'HÉPATITE VIRALE C CHRONIQUE.....	3
1.1 Histoire et caractéristiques du VHC.....	3
1.1.1 Découverte de l'agent responsable de la maladie	3
1.1.2 Classification du VHC.....	3
1.1.3 Description des particules virales.....	4
1.1.4 Cycle de réplication du virus	5
1.1.5 Variabilité génétique.....	10
1.2 Épidémiologie de l'infection au VHC.....	13
1.2.1 À l'échelle mondiale	13
1.2.2 En France.....	14
1.2.3 En région PACA.....	16
1.3 Les modes de transmission du VHC.....	17
1.3.1 Transmission par exposition sanguine	17
1.3.2 Transmission par défaut des conditions d'asepsie.....	18
1.3.3 Transmission par voie sexuelle.....	18
1.3.4 Transmission materno-fœtale.....	19
1.4 Physiopathologie de l'infection au VHC.....	19
1.4.1 Hépatite C aiguë	20
1.4.2 Hépatite C chronique	20
1.4.3 Manifestations extra-hépatiques	21
1.4.4 Bilan initial.....	21
1.5 Stratégie de prise en charge de l'infection au VHC.....	22
1.5.1 Prévention.....	22
1.5.2 Recommandations de dépistage	23
1.5.3 Stratégies thérapeutiques médicamenteuses.....	24
2 L'INFECTION AU VIH.....	28
2.1 Histoire et caractéristiques du VIH	28
2.1.1 Découverte de l'agent pathogène.....	28
2.1.2 Classification du virus.....	28
2.1.3 Description du virus	29
2.1.4 Cycle de réplication viral	30
2.2 Épidémiologie de l'infection au VIH.....	33
2.2.1 Au niveau mondial	33
2.2.2 En France.....	35
2.2.3 En région PACA.....	37

2.3	<i>Les modes de transmission du VIH</i>	39
2.3.1	La transmission par voie sexuelle.....	39
2.3.2	La transmission par voie sanguine.....	39
2.3.3	La transmission verticale.....	39
2.4	<i>Physiopathologie de l'infection au VIH</i>	40
2.4.1	Primo infection au VIH.....	40
2.4.2	Phase de latence silencieuse.....	41
2.4.3	Stade avancé et SIDA.....	41
2.5	<i>Stratégies de prise en charge de l'infection au VIH</i>	41
2.5.1	Prévention.....	42
2.5.2	Les thérapies antirétrovirales.....	44
3	LE DÉPISTAGE COMBINÉ VIH/VHC EN OFFICINE	51
3.1	<i>Objectifs nationaux et mondiaux de dépistage</i>	51
3.1.1	Recommandations de dépistage à l'échelle mondiale.....	51
3.1.2	En France.....	53
3.1.3	Offre de dépistage actuelle.....	55
3.2	<i>Innover pour atteindre l'épidémie cachée</i>	55
3.2.1	Comment atteindre ces personnes ?.....	56
3.2.2	Pourquoi le pharmacien d'officine ?.....	56
3.2.3	Vers la mise en place d'un dépistage en officine.....	57
3.2.4	Les TROD.....	58
3.2.5	Les outils à disposition.....	61
3.2.6	L'entretien de dépistage.....	70
3.3	<i>Le projet Pharmatrod®</i>	75
3.3.1	Organisation et participants.....	75
3.3.2	Mise en place du volet « officine » :.....	76
3.3.3	Le suivi de l'opération.....	78
	CONCLUSION	80
	BIBLIOGRAPHIE	81

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Structure du VHC.....	4
Figure 2: Organisation génomique du VHC.....	5
Figure 3: Cycle de vie du virus de l'hépatite C	6
Figure 4: Étapes précoces du cycle cellulaire.....	8
Figure 5: Arbre phylogénétique des virus de l'hépatite C	11
Figure 6: Répartition mondiale des génotypes du VHC	12
Figure 7: Nombre d'ALD au 31 décembre 2016 pour une hépatite chronique	15
Figure 8: Cascade des soins de l'hépatite C en 2018	16
Figure 9: Nombre de tests anticorps anti-VHC confirmés positifs en 2016.....	17
Figure 10: Évolution naturelle de l'infection au VHC	19
Figure 11: Structure du VIH	30
Figure 12 : Cycle de réplication du VIH.....	31
Figure 13: Prévalence du VIH dans le monde	34
Figure 14: Nombre de découverte de séropositivité au VIH depuis 2003.....	35
Figure 15: Découvertes de séropositivité par mode de contamination et par lieu de naissance	36
Figure 16: Cascade de la prise en charge du VIH.....	37
Figure 17:- Taux de découvertes de séropositivité VIH en 2015	38
Figure 18: Les antirétroviraux et leurs cibles du cycle cellulaire	49
Figure 19: Le test TOYO-VHC®	61
Figure 20 : Principe de l'immunochromatographie.....	63
Figure 21: Le test Insti VIH-1/VIH-2®	65
Figure 22 : Principe de l'immunofiltration.....	67
Figure 23: Répartition des pharmacies volontaires pour la campagne Pharmatrod®....	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les molécules du traitement de l'hépatite C	25
Tableau 2: Les molécules disponibles dans la thérapie contre le VIH	50
Tableau 3: Données techniques du test TOYO-VHC® :.....	62
Tableau 4: Données techniques du test Insti VIH-1/VIH-2® :	66

INTRODUCTION

L'hépatite virale C chronique et l'infection au VIH représentent à ce jour un problème de santé publique majeur du fait de leur gravité et du grand nombre de personnes atteintes à travers le monde. Ces deux pathologies infectieuses ont pour point commun d'évoluer silencieusement pendant une période plus ou moins longue, se diffusant ainsi à travers la population par le biais de personnes qui ne se savent pas porteuses du virus. On parle dans ce cas d'épidémie cachée. Toutes ces personnes échappent à un parcours de soin qui leur permettrait de bénéficier d'un traitement. En effet, ces dernières années ont vu apparaître de nouvelles thérapies innovantes pour ces deux maladies. Pour le virus de l'hépatite C, la révolution s'est faite à travers la mise sur le marché des Antiviraux à Action Directe (AAD) qui permettent aujourd'hui à un patient de guérir totalement de l'infection en seulement huit semaines. Concernant le VIH, s'il n'est toujours pas possible d'en guérir à l'heure actuelle, les traitements disponibles permettent aux patients qui en bénéficient de vivre une vie quasi-normale grâce à une charge virale tellement contrôlée que le virus ne peut plus être transmis. Dépister ces deux pathologies à des stades précoces, avant même que des manifestations cliniques n'aient le temps d'apparaître, constitue une chance supplémentaire pour le patient.

Mais pour pouvoir donner accès à ces traitements, il faut découvrir qui sont ces patients, et c'est ainsi que l'enjeu du dépistage individuel se révèle. Le dépistage de maladies infectieuses représente également un intérêt à un niveau collectif, car un individu qui ne connaît pas son statut sérologique et qui n'a pas conscience des risques de contamination va contribuer à propager l'infection autour de lui sans le savoir.

Il existe plusieurs façons de se faire dépister en France. Parmi celles-ci on retrouve le milieu associatif qui va chercher les malades au cœur même des populations où la prévalence est la plus forte, à savoir chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes pour le VIH, et chez les usagers de drogues injectables ou inhalées pour le VHC. Mais il demeure crucial de mettre en avant une offre de dépistage complémentaire, s'adressant à une population sans conduite à risque connue et qui ignore avoir pris des risques au cours de sa vie.

Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé proche des patients, accessible tous les jours sans rendez-vous et présent sur tout le territoire national apparaît être le parfait interlocuteur pour mettre en place une campagne de dépistage de ces

maladies, puisqu'il avait déjà été associé auparavant au dépistage de pathologies telles que le diabète ou l'angine à streptocoque. Le métier d'officinal est en pleine mutation, et il est important de saisir l'opportunité de s'impliquer dans la prise en charge de maladies graves, en prenant place en amont dans le parcours de soin des malades et pas seulement au moment de la dispensation de l'ordonnance.

Le dépistage permet également de simplifier le parcours de soin au bénéfice du patient, en lui proposant un acte qui ne prendra que quelques minutes de son temps mais qui pourra potentiellement avoir un impact important sur sa santé. Le bénéfice pour la société n'est pas négligeable non plus puisque cette démarche « d'aller vers » la population générale permet de proposer un dépistage à tout un chacun, sans distinction préalable des habitudes de vie et atteindre les personnes qui, malgré qu'elles entrent chaque jour dans une pharmacie, échappent pour certaines à une offre de dépistage.

Par anticipation, le service Rétrocession de l'AP-HM proposait des actions de dépistage dans ses locaux depuis 2017 et a souhaité étendre cette offre à une plus vaste population en y faisant participer ses collègues officinaux. C'est ainsi qu'est née l'opération Pharmatrod® basée sur une participation volontaire d'officinaux recevant gratuitement des tests pour en proposer la réalisation à leurs patients au sein même de l'officine. De nombreuses questions à la fois juridiques, pratiques et organisationnelles se sont faites jour lors de l'organisation de cette opération innovante et sans précédent en France sur le même sujet. La résolution des diverses interrogations portées par les participants a permis le démarrage de cette démarche de lien hôpital-ville d'un genre nouveau puisqu'il intègre également une association de patients (SOS Hépatites Paca). Les pharmaciens intéressés par l'expérimentation ont pu suivre une formation sur la mise en pratique du dépistage dans leurs officines par une équipe de praticiens hospitaliers spécialisés assurant l'apport de connaissances sur ces maladies infectieuses, la conduite d'un entretien, l'annonce des résultats aux patients, ainsi que sur la manipulation des outils permettant un dépistage rapide et fiable (les TROD). La législation a également évolué dans ce sens puisque depuis début octobre, un arrêté du journal officiel de la république autorise et définit pour mission au pharmacien officinal de participer au dépistage des maladies infectieuses. C'est le rationnel, la genèse et l'organisation de ce qui pourrait représenter un nouveau jalon dans le métier de pharmacien officinal que nous voulons décrire dans ce document.

1 L'HÉPATITE VIRALE C CHRONIQUE

1.1 Histoire et caractéristiques du VHC

1.1.1 Découverte de l'agent responsable de la maladie

La découverte du virus s'est faite en plusieurs étapes successives :

- Dans les années 70, en mettant au point des tests sérologiques pour la détection des virus de l'hépatite A ou B (VHA ou VHB) chez les patients atteints d'hépatite, l'équipe de Feinstone a découvert que certains patients étaient séronégatifs pour le VHA et le VHB. Ils en déduisirent l'existence d'un agent pathogène inconnu pouvant causer des hépatites non A non B (NANBH). [1]

- En 1978, Alter et son équipe sont parvenus à infecter des primates à partir des sérums de patients ayant une hépatite NANBH. Mais à ce moment-là, aucune technique classique ne permet l'isolement d'antigènes, ou de particules infectieuses. [2]

- Dix ans plus tard, Choo et son équipe ont réussi à produire une banque d'expression d'ADNc, à partir du sérum de ces chimpanzés infectés, puis ont criblé cette banque avec des sérums de patients atteints de NANBH. C'est ce procédé qui a permis d'identifier les caractéristiques moléculaires de l'agent causal des NANBH, que nous appelons aujourd'hui le virus de l'hépatite C. Grâce au dépistage de chaque don de sang, la transmission du VHC par transfusion sanguine a été éliminée depuis les années 90. [3]

1.1.2 Classification du VHC

Il appartient au genre Hepacivirus, qui fait partie de la famille des Flaviviridae et qui comporte l'ensemble de ses variants. On retrouve également dans cette famille les Flavivirus, comprenant les virus de la fièvre jaune, de la dengue ou de l'encéphalite japonaise, les Pestivirus, responsables de pathologies animales et les virus des hépatites G.

L'homme et le chimpanzé sont apparemment les seules espèces sensibles à l'infection par le virus de l'hépatite C. [4]

1.1.3 Description des particules virales

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, difficilement visualisé en microscopie électronique. Le génome viral est constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9600 paires de bases comportant trois régions : deux régions non codantes très conservées aux extrémités 5' et 3' encadrant une région codante d'environ 3000 acides aminés, codant pour les protéines virales. Cette polyprotéine virale subit une maturation des régions structurales et non structurales par des protéases cellulaires et virales de manière co- et post-traductionnelle. [5]

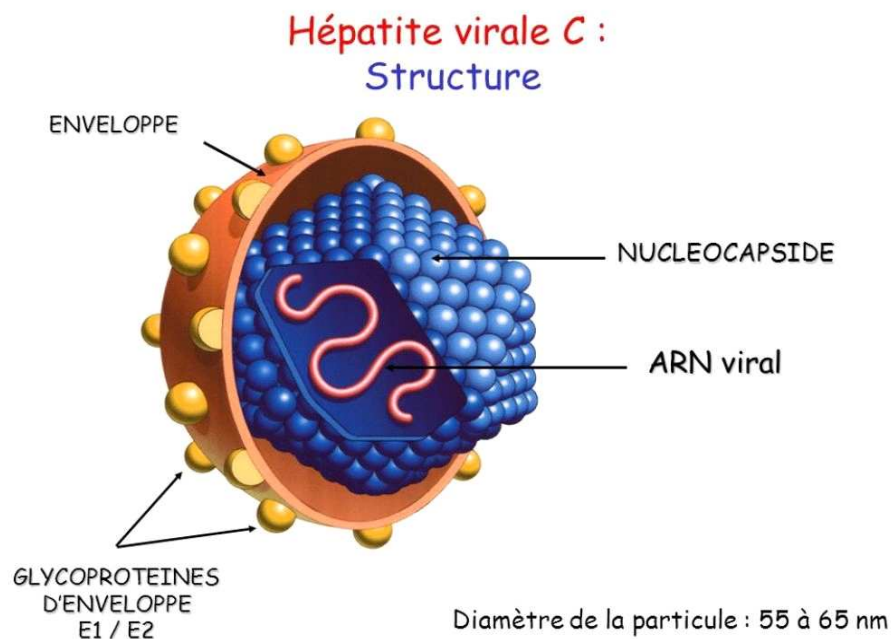


Figure 1: Structure du VHC

Le génome est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents.

Les protéines structurales comprennent la capsidie ainsi que les protéines de l'enveloppe E1 et E2.

Les protéines non structurales sont constituées de la viroporine p7, des protéases NS2 et NS3-4A, de l'hélicase NS3, des protéines NS4B et NS5A ainsi que de la polymérase NS5B. NS4B est une protéine membranaire intégrale qui joue un rôle central dans

l'établissement du complexe de réplication virale. NS5A est une phosphoprotéine impliquée dans la réplication et la production de particules virales. [5]

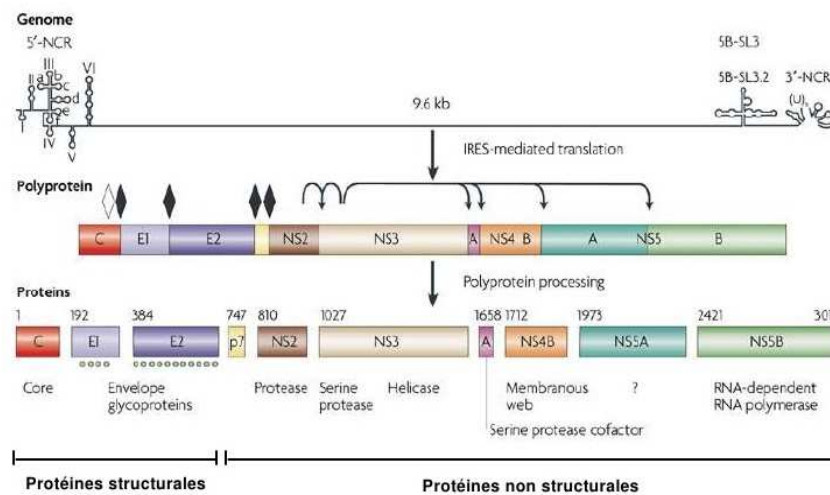


Figure 2: Organisation génomique du VHC
(Source : Moradpour et al., *Nature Review Microbiology*, 2007, 5 :453-463)

1.1.4 Cycle de réplication du virus

Le cycle de réplication du VHC a pu être étudié à la suite de la mise au point d'un modèle cellulaire permettant de reproduire un cycle infectieux complet du virus à partir de l'utilisation d'une souche particulière de VHC (souche JFH-1 de génotype 2a, JFH-1, pour Japanese Fulminant Hepatitis 1) isolée d'un patient atteint d'une hépatite C fulminante, forme clinique exceptionnelle dans les hépatites C. En effet, cette souche possède des propriétés biologiques particulières, la rendant très compétente pour la réplication et la production de virions en système cellulaire. [6]

Ce modèle de culture cellulaire du VHC avec la souche JFH-1 a donc permis l'étude des étapes du cycle viral encore mal connues et la confirmation des données précédemment établies à partir d'autres modèles.

Le cycle de vie du VHC, schématisé dans la figure 3, comprend les étapes suivantes :

- (a) interaction avec une série de récepteurs et internalisation dans l'hépatocyte
- (b) libération du génome viral dans le cytoplasme
- (c) traduction et maturation de la polyprotéine

(d) réplication de l'ARN viral dans le complexe de réplication

(e) assemblage des nouvelles particules virales

(f) libération des virions

Chacune des étapes du cycle a été poursuivie comme cible des nouvelles stratégies antivirales. [7]

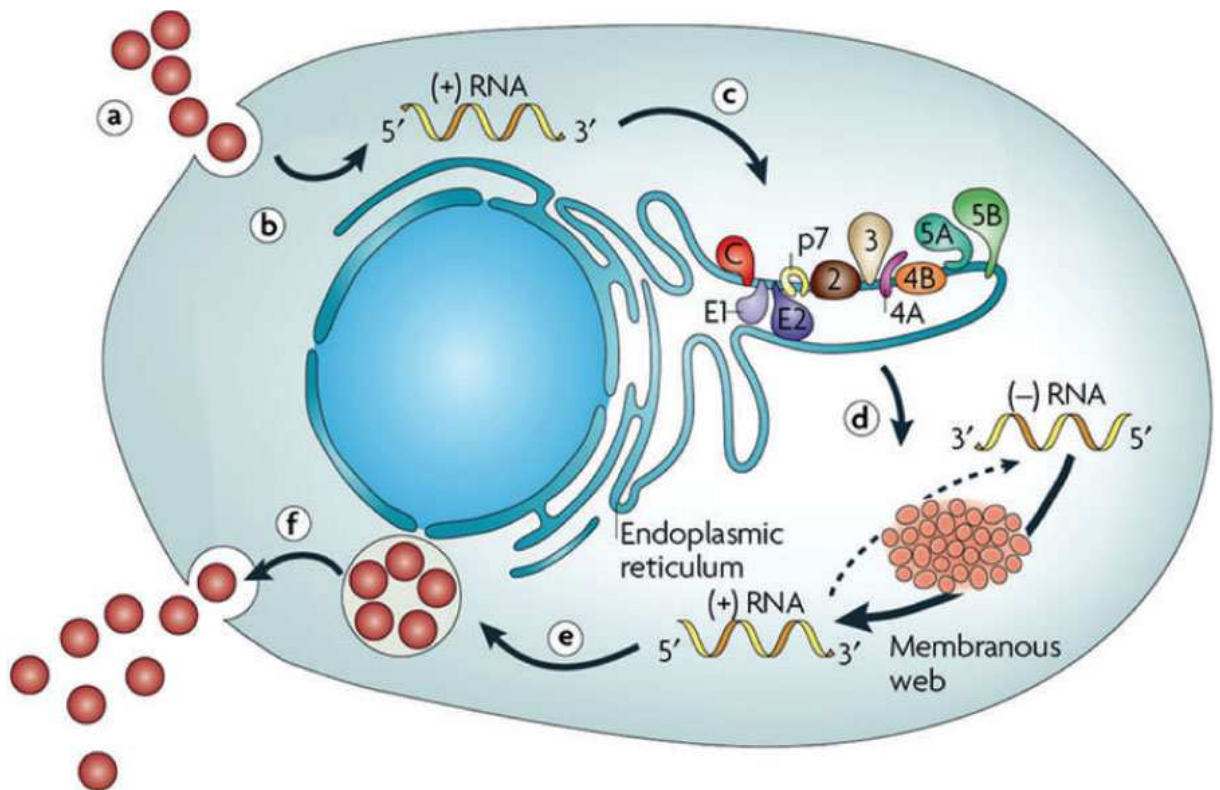


Figure 3: Cycle de vie du virus de l'hépatite C
(Source : D Moradpour, B Müllhaupt, Rev Med Suisse 2015 ; volume 11. 896-901)

1.1.4.1 Fixation et entrée

La fixation et l'entrée du virus dans la cellule cible sont rendues possibles par des protéines de surface du virus et des molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur.

Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E1 et E2, localisées à la surface cellulaire du virus jouent un rôle important dans l'entrée du virus qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire après fusion. En effet, la mise en évidence d'anticorps anti-E2 capables de bloquer ce processus a révélé qu'une région hypervariable 1 (HRV1), située à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2, participerait à la fixation

de la particule virale à sa cellule cible. En revanche, le rôle de la glycoprotéine d'enveloppe E1 reste peu connu. Elle serait impliquée dans le processus de fusion des membranes suivant la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire.

D'autres molécules de surface cellulaire semblent jouer un rôle dans le complexe du récepteur, parmi elles :

- Les glycosaminoglycanes (GAGs), exprimées sur toute la surface cellulaire, semblent servir de site initial d'attachement du virus avant le transfert vers des molécules de surface de plus grande affinité.
- La molécule CD81 se trouvant à la surface de nombreux types cellulaires comme les hépatocytes et les lymphocytes B, semble capable de fixer spécifiquement la glycoprotéine d'enveloppe E2 in vitro.
- Le scavenger receptor B de type 1 (SR-B1), ligand naturel des lipoprotéines de haute densité (HDL), interagit avec la région hypervariable 1 de la glycoprotéine d'enveloppe E2.
- La claudin-1, molécule impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires et fortement exprimée au niveau du foie, interviendrait plus tard dans le processus d'entrée

Il existe probablement d'autres facteurs d'entrée du VHC spécifiques des hépatocytes, car d'autres lignées de cellules exprimant CD81 et SR-B1 ne sont pas sensibles à l'infection.

La fusion entre les membranes virales et cellulaires se fait au niveau des endosomes tardifs à pH acides après attachement et entrée virale par endocytose sous l'influence de la clathrine.

L'acidité du pH permettrait un changement de conformation des glycoprotéines d'enveloppe provoquant l'exposition du (ou des) peptide(s) de fusion. Ainsi, après la fusion des membranes, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée, libérant ainsi les brins d'ARN génomique de polarité positive qui serviront :

- d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales
 - de matrice pour la réplication afin de produire de nouveaux ARN génomiques
- [8][9]

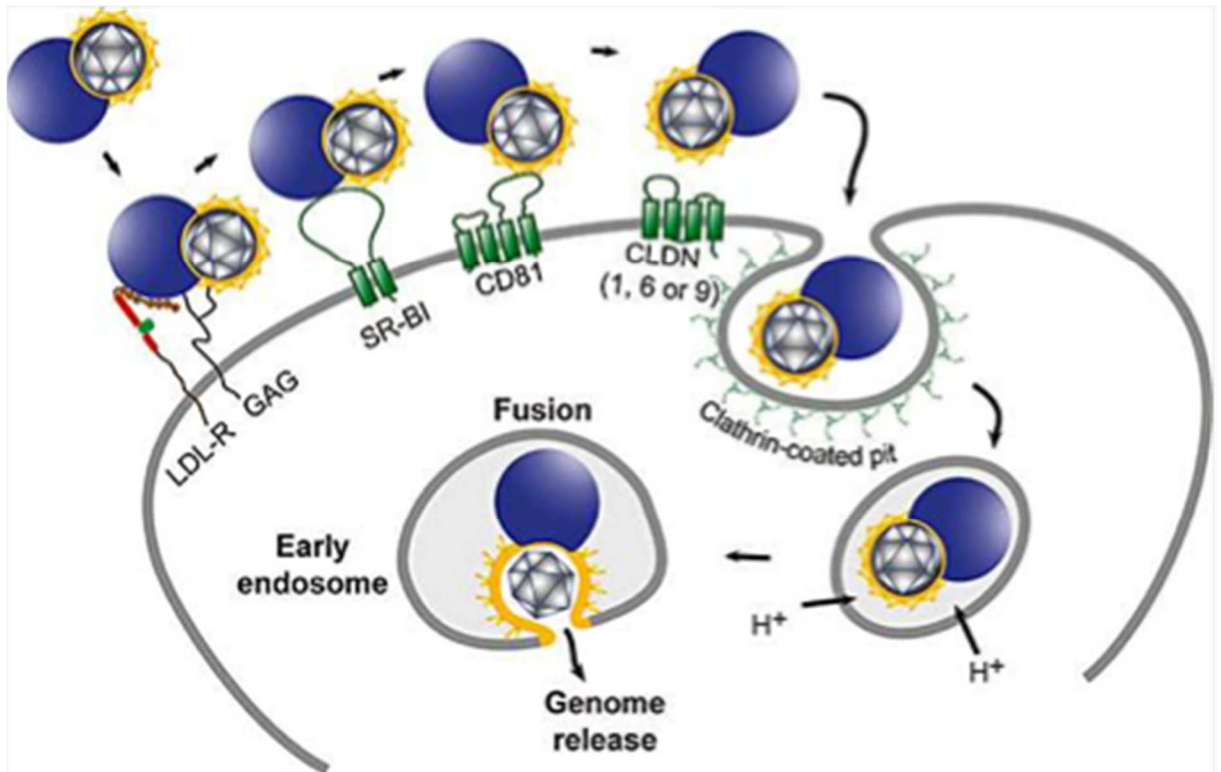


Figure 4: Étapes précoces du cycle cellulaire

Dubuisson et al., 2008

1.1.4.2 Traduction

Une fois dans le cytoplasme, le génome du virus est mis à la disposition de la machinerie cellulaire. L'initiation de la traduction du cadre de lecture ouvert du VHC se fait grâce au site interne d'entrée du ribosome (IRES), qui se situe dans la région 5'NC du génome viral. Les sous unités 40s des ribosomes vont venir se fixer au contact du codon initiateur inclus dans sa structure. Il existe différentes protéines cellulaires, capables d'interagir spécifiquement avec l'IRES du VHC et qui pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction. Par exemple c'est le cas de la polypyrimidine tract-binding protein (PTB) de l'auto-antigène La et de la protéine hnRNP L. Par ailleurs, cet auto-antigène La semble jouer un rôle protecteur contre la dégradation des ARN viraux par les ARNases cellulaires. Un rôle régulateur de la traduction du cadre de lecture ouvert est joué par la région X conservée de la région 3'NC du génome viral par l'intermédiaire de la fixation de la PTB qui faciliterait l'interaction avec la région 5'NC.

Ce cadre de lecture ouvert contient 9024 à 9111 nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction conduit à la production d'une polyprotéine virale unique qui sera ensuite

acheminée vers la membrane du réticulum endoplasmique, où des peptidases cellulaires assurent le clivage de celle-ci pour donner naissance aux différentes protéines virales :

- Structurales : protéines de capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2`
- Non structurales : p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B

Les protéines non structurales sont quant à elles clivées par deux protéases virales :

- La protéase auto-catalytique NS2-NS3 permet le clivage entre les protéines NS2 et NS3.
- La sérine protéase NS3 s'associe à son cofacteur NS4A et permet le clivage de toutes les jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B.

1.1.4.3 Réplication

La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B) qui s'assemble avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) et des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. Cette ARN polymérase synthétise un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome viral, qui servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales. [9]

1.1.4.4 Assemblage et excrétion

Les virions produits lors de l'étape précédente sont ensuite secrétés dans le milieu extracellulaire après assemblage.

Les étapes tardives du cycle viral du VHC sont encore mal connues. L'assemblage se déroule à l'intérieur du réticulum endoplasmique et est probablement déclenché par l'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid. Cette interaction va permettre la formation de la nucléocapsid par des processus qui ne sont pas encore élucidés. En effet, aucun signal d'encapsidation n'a été identifié à ce jour. Il semblerait que les virions se forment par bourgeonnement dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi, puis qu'ils soient secrétés par un mécanisme d'exocytose. [9][10]

1.1.5 Variabilité génétique

Le génome du virus de l'hépatite C présente une importante variabilité qui s'explique par une importante production virale, s'élevant à environ 10^{12} virions par jour et par le manque de fidélité de l'ARN polymérase virale lors de cette réplication. En effet, on considère que l'ARN polymérase fait en moyenne 10^{-4} à 10^{-5} erreurs par nucléotide copié, ce qui correspond à environ une erreur par copie du génome. Du fait de l'absence d'activité correctrice 3'-5' exonucléase, elle ne peut pas corriger ses erreurs. Ainsi on observe une accumulation des mutations au fil des différents cycles de réplication. [11]

Les erreurs les plus fréquentes portent sur les régions du génome codant pour les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, qui sont les protéines directement soumises aux pressions immunitaires de l'hôte, alors que la région 5'NC et l'extrémité terminale de la région 3'NC, qui jouent quant à elles un rôle dans la réplication et la traduction, sont relativement préservées.

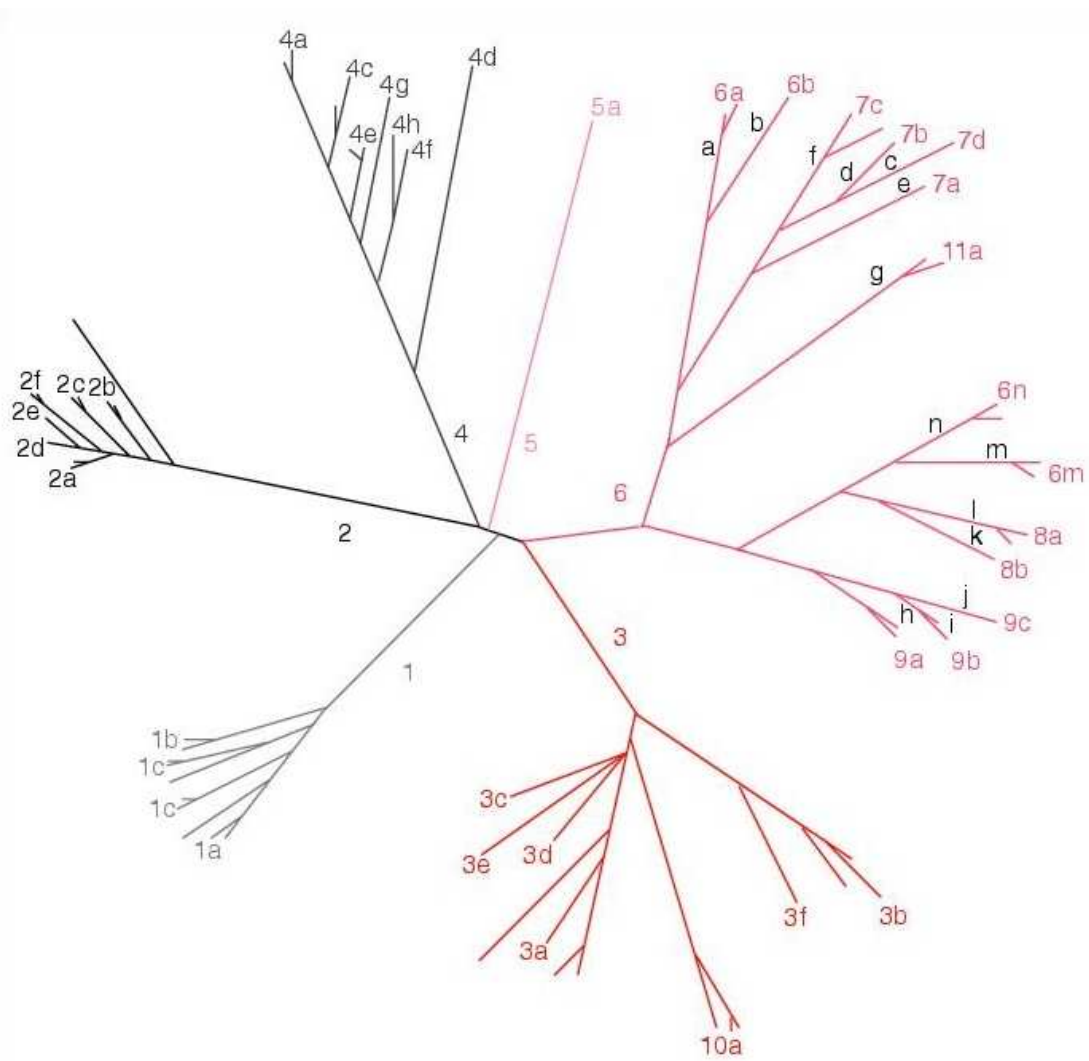


Figure 5: Arbre phylogénétique des virus de l'hépatite C
 (Source : Simmonds, J. Hepatol, 1999).

Le VHC se répartit en 6 génotypes voire plus selon les auteurs, et en plusieurs sous-types. Les génotypes diffèrent entre eux de 30% à 35% au niveau de leurs séquences nucléotidiques. Pour un même génotype, on distingue différents sous-types (désignés par des lettres a, b, c...) présentant un taux de variation de 20% en moyenne. On considère que les virus appartiennent au même génotype et au même sous-type si leurs séquences sont similaires d'au moins 90%. Pour une similarité de séquence autour de 80%, on considère qu'ils appartiennent au même génotype mais à des sous-types différents. Enfin, ils sont considérés comme appartenant à des génotypes différents si leurs séquences montrent moins de 70% d'homologie. [12] Chez un même individu, on retrouve également une grande hétérogénéité génétique se traduisant par l'existence de quasi-espèces [13].

Les génotypes se différencient également dans la réponse aux traitements et la progression de la maladie. Le génotypage du virus était jusqu'à il y a quelques années une partie importante de la prise en charge puisque décisive dans le choix du traitement. Aujourd'hui, les nouveaux traitements disponibles sur le marché rendent le génotypage superflu. À titre d'exemple, les patients infectés par un génotype 1 répondaient moins bien au traitement par interféron que ceux infectés par le génotype 2 ou 3. [14]

On observe une répartition géographique des différents génotypes du VHC. Cette distribution inégale des génotypes est déterminée à la fois par l'ancienneté de l'apparition de chaque génotype, les mouvements des populations et les différents modes de contamination. Les génotypes 1, 2 et 3 du VHC semblent avoir une distribution mondiale, mais leur prévalence relative varie d'une région géographique à l'autre. [15]

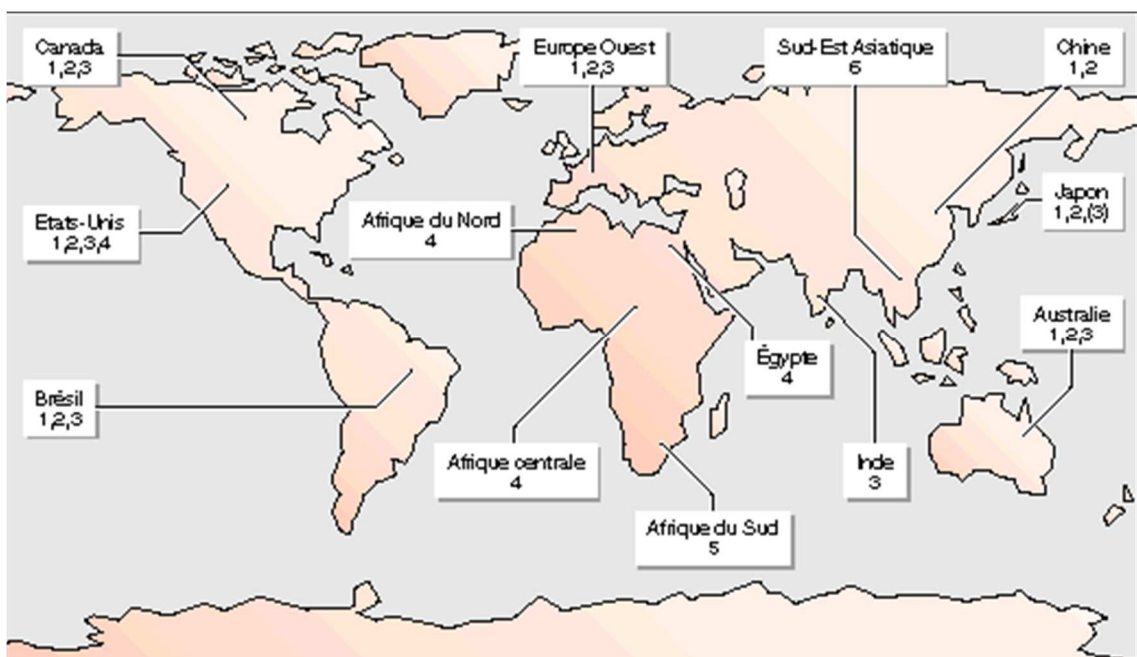


Figure 6: Répartition mondiale des génotypes du VHC

(Source : P Halfon, G Cartouzou, M Bourlière « Les génotypes du virus de l'hépatite C : quels intérêts en pratique ? » 1999)

- En Europe de l'Ouest, on retrouve plus fréquemment les génotypes 1b, 3a, 1a, 2a/2c, avec une prédominance du génotype 1b en Europe du Sud.
- En Amérique du Nord, les génotypes les plus fréquents sont les 1a et 1b et en Amérique du Sud sont les 1a, 1b et 3a.
- Au Japon et en Chine, le génotype 1b représente respectivement 67 % à 75 % des infections VHC. Cette prévalence peut aller jusqu'à 90 % dans le sud de la Chine,

alors que le sous-type 2a est très fréquent dans le nord de la Chine. En Asie du Sud-Est, les génotypes les plus fréquemment observés sont 1a, 1b, 3a, et 3b.

- En Afrique, le génotype 4 est fréquemment observé en Afrique de l'Est (Égypte), alors que de nouveaux sous-types 1 ou 2 ont été décrits en Afrique de l'Ouest. En Afrique du Sud, le génotype 5 est le plus souvent observé.

En France, la répartition des génotypes est très dépendante des populations étudiées :

- Le génotype 1b est prédominant (40 à 50% des infectés) et correspond à une contamination chez les transfusés sanguins et à des sujets de plus de 50 ans.
- Les génotypes 3a (22% des infectés) et 1a (16% des infectés) sont observés chez les toxicomanes et les sujets de moins de 40 ans dans 25% des cas.
- Le génotype 2a/2c représente 11 % des cas
- Les génotypes 4 (4 %) et les génotypes 5 ou 6 (1 %) sont les plus rares.

La diminution de la contamination transfusionnelle et l'augmentation de la contamination par toxicomanie a entraîné une modification de la répartition des génotypes avec une diminution du génotype 1b à la faveur d'une augmentation du génotype 3a. [16].

1.2 Épidémiologie de l'infection au VHC

Le virus de l'hépatite C est transmis par le sang contaminé, soit par contact direct, soit par l'intermédiaire d'un objet lui-même contaminé. Il représente un problème de santé publique majeur du fait de la gravité potentielle de l'infection qui évolue en l'absence de traitement vers une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire, du nombre important de personnes infectées et du coût engendré par leur prise en charge. Néanmoins, depuis l'arrivée sur le marché des nouveaux traitements antiviraux d'action directe (AAD), l'hépatite C est une maladie dont on guérit, et c'est pourquoi il est important de savoir qui sont les personnes qui en sont atteintes pour pouvoir les soigner.

1.2.1 À l'échelle mondiale

Dans son dernier rapport mondial sur les hépatites en 2015, l'OMS estime à 71 millions le nombre de personnes vivant avec une hépatite C chronique dans le monde, ce qui représente 1% de la population mondiale. Parmi eux, 2,3 millions sont co-infectés par le VIH. [17]

Le VHC touche tous les pays du monde, mais on observe d'importantes variations de prévalence. Cette variation se retrouve au sein même de chaque pays. Le pourtour de la méditerranée semble toutefois être la zone la plus touchée, de même que le continent européen.

En 2015, 1,34 millions de personnes sont décédées d'une hépatite virale dans le monde. Les traitements restent encore difficilement accessibles dans le monde, et le diagnostic est insuffisant. En effet, seulement 14 millions des infectés au VHC ont été diagnostiqués, et seulement 7,4% d'entre eux ont eu accès à un traitement.

Parmi les 5,5 millions de personnes qui ont reçu un traitement en 2015, seulement la moitié d'entre eux a pu obtenir les plus récents.

1.2.2 En France

D'après les dernières données épidémiologiques de santé publique en France [18][19], le nombre de cas d'hépatite C dans la population générale tend à diminuer.

- On estime à 344 500, soit 0,75% de la population générale métropolitaine, le nombre de personnes entre 18 et 80 ans ayant été infectées par le VHC pour l'année 2011 (sujets anticorps anti-VHC positifs).

- Le nombre de personnes ayant une infection chronique par le VHC (sujets ARN VHC positifs) représente 0,42% de cette même population, soit 192 700 personnes.

À titre de comparaison, pour l'année 2004 le nombre de personnes porteuses d'anticorps anti-VHC était de 367 000 et le nombre d'infectés chroniques de 232 000. Toutefois, du fait des différentes méthodologies utilisées, les comparaisons entre ces chiffres doivent rester prudentes.

Concernant l'activité de dépistage en France, en 2016, le nombre de tests confirmés positifs pour les anticorps anti-VHC en France était estimé à 30 229 soit 45 pour 100 000 habitants, des chiffres en baisse par rapport aux années précédentes (46/100 000 habitants en 2010 et 49/100 000 habitants en 2013). [20]

Si l'on observe les chiffres de l'Assurance Maladie, en 2016, le nombre de personnes en Affection de Longue Durée (ALD) pour une hépatite chronique C en France était de 79 300 personnes, ce qui correspond, rapporté à la population totale, à 119/100 000

habitants, avec des taux deux fois plus élevés en métropole (120/100 000 habitants) que dans les départements et régions d'outre-mer (52/100 000 habitants). [18]

En métropole, les régions Corse (228/100 000 habitants), PACA (185/100 000 habitants), Ile-de-France (161/100 000 habitants) et Occitanie (156/100 000habitants) sont celles où les taux sont les plus élevés. Les données historiques disponibles (données régime général, sections locales mutualistes, BDF, CAMIEG, CNMSS, CRPCEN) montrent, entre 2013 et 2016, une diminution annuelle comprise entre 3% et 6% et une diminution de 12,5 % sur l'ensemble de la période alors que le nombre de personne en ALD était en augmentation les années précédentes. Entre 2013 et 2016, cette diminution est de 43% chez les personnes âgées de 20 à 49 ans. [18]

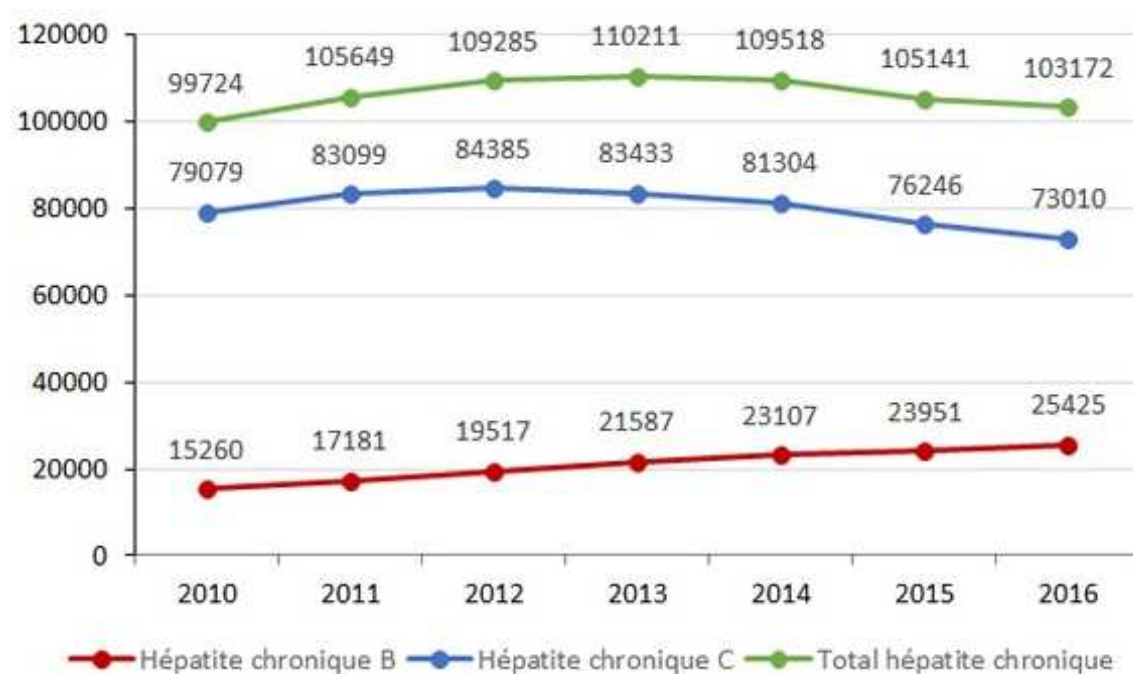


Figure 7: Nombre d'ALD au 31 décembre 2016 pour une hépatite chronique
 (Source : données du régime général, des sections locales mutualiste, BDF, CAMIEG, CAVIMAC, CNMSS, CRPCEN, RG, SLM France entière)

On peut expliquer en partie ces diminutions par l'arrivée récente sur le marché des traitements par antiviraux à action directe (AAD) qui permettent aujourd'hui la guérison de plus de 97% des patients. Ces traitements révolutionnaires sont disponibles en France depuis 2014 pour les patients en stade avancé, et depuis 2016 pour les patients asymptomatiques.

Pour l'année 2016, on estimait qu'un traitement par les inhibiteurs de protéase de première génération avait été initié chez 28 000 patients (selon la CNAMTS). Un

traitement par AAD a été initié chez 11 600 personnes en 2014 et 7 000 au cours du premier semestre 2015. Or, le nombre de patients qui restaient encore à traiter pouvait être estimé entre 150 000 et 160 000. Plus important, il était estimé en 2014 qu'environ 75 000 n'avaient pas encore été dépistés, soit autant de personnes qui pourraient être guéries et qui ignorent pourtant être contaminées. [21]

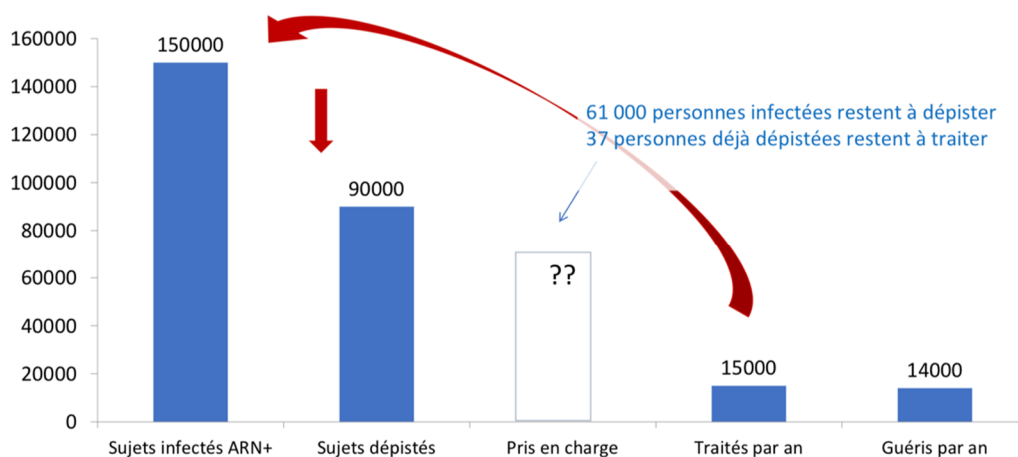


Figure 8: Cascade des soins de l'hépatite C en 2018

(Source : modélisation Public Health expertise, données DGOS 2015 et extrapolation des données 2011, BEH 2016)

Si l'on observe la cascade des soins du VHC, on remarque effectivement que sur la totalité des personnes infectées, seule une partie sera dépistée. Au sein de ces personnes dépistées, un certain nombre de ces patients échappera encore au parcours de soins sans bénéficier d'un traitement pourtant très efficace.

En 2011, le nombre de décès associés au VHC était de 3618, ce qui correspond à un taux de mortalité de 6,1 pour 100 000 habitants. Le nombre de décès directement imputables au VHC était de 2646, soit un taux de mortalité de 4,5 pour 100 000 habitants.

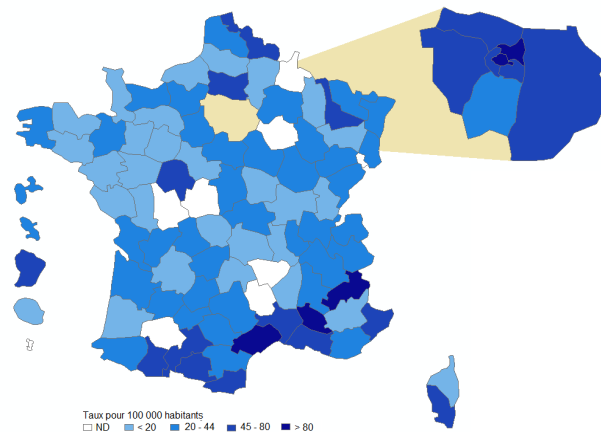
Dans 95% des cas, au moment du décès, la maladie était au stade de la cirrhose. Le carcinome hépatocellulaire sur cirrhose était présent dans 33% de ces décès. [18]

1.2.3 En région PACA

La région PACA fait partie en métropole des régions où l'hépatite C est la plus représentée avec, en 2016, 185 personnes en ALD pour 100 000 habitants. [18]

On observe le plus grand nombre de tests confirmés positifs en Ile de France (95/100 000 habitants), plus particulièrement à Paris (212/100 000 habitants) et en Seine Saint Denis

(133/100 000 habitants) ainsi qu'en région Provence Alpes Côte d'Azur (61/100 000 habitants) avec une prédominance dans les Hautes-Alpes (93/100 000 habitants) et le Vaucluse (85/100 000 habitants). [20]



*Figure 9: Nombre de tests anticorps anti-VHC confirmés positifs en 2016
(Source : étude LaboHep 2016)*

1.3 Les modes de transmission du VHC

La transmission du VHC est exclusivement sanguine, par le contact direct ou indirect d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté. [20][22]

1.3.1 Transmission par exposition sanguine

Mode de transmission le plus répandu, elle intervient dans plusieurs situations :

- Lors de l'usage de drogue par voie veineuse ou intranasale avec partage du matériel d'injection (seringue, cuiller, filtre, eau, coton, tampon), de la voie nasale (partage de la paille), ou en cas de blessures aux mains lors de la préparation du crack.
- Lors de la transfusion de sang ou de produits dérivés du sang. Ce mode de transmission a été un important facteur de contamination jusqu'en 1991. Il est quasi nul grâce aux mesures de dépistage des donneurs de sang (dépistage obligatoire du VHC) et à l'utilisation de matériel à usage unique
- En cas d'accident d'exposition au sang (AES). Ce risque concerne le personnel de santé ou toute personne, en cas de piqûre avec une aiguille ou une coupure avec un objet tranchant parsemé du sang d'une personne contaminée par le VHC. Le risque réside aussi dans la projection sur une plaie, une peau lésée ou une

muqueuse de sang d'une personne contaminée par le VHC. Le risque moyen de transmission après exposition percutanée au sang d'un patient infecté se situe entre 0,5 et 3 %

1.3.2 **Transmission par défaut des conditions d'asepsie**

Un certain nombre d'infections peuvent être causées par un séjour à l'hôpital et/ou à des actes médicaux invasifs. Tout matériel médical ou non médical pouvant être en contact avec le sang, réutilisable et mal stérilisé, peut transmettre le VHC, d'où l'obligation d'utiliser un matériel à usage unique.

De même, la transmission du VHC est possible si les conditions d'hygiène réglementaires ne sont pas respectées lors de :

- Soins dentaires,
- Séances d'acupuncture si les aiguilles ne sont pas jetables, ou de la mésothérapie si le matériel n'est pas à usage unique,
- Rasage chez un barbier, tatouages, piercing, percement d'oreilles et dermatographie.

1.3.3 **Transmission par voie sexuelle**

La transmission sexuelle du VHC est quasi nulle. Le risque de transmission existe en cas de présence de sang pendant les rapports sexuels :

- Rapports sexuels pouvant provoquer des saignements ou des traumatismes : pénétrations anales non protégées, viol...
- Rapports sexuels, non protégés, pendant les règles avec une femme porteuse du virus de l'hépatite C.

Plusieurs facteurs semblent accroître notablement le risque de transmission lors de rapports sexuels non protégés :

- La séropositivité pour le VIH,
- La présence d'une IST

1.3.4 Transmission materno-fœtale

Pour le VHC, le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 5-6% en France et dépend du niveau de la charge virale (CV) de la mère. Ce risque est multiplié par 2 à 3 en cas de co-infection VIH-VHC. Il n'existe pas de contre-indications à l'allaitement. Les études sur le sujet ont démontré que l'ARN du VHC était indétectable dans le lait maternel.

1.4 Physiopathologie de l'infection au VHC

L'hépatite C est une maladie progressive, avec une phase aiguë qui évolue vers une hépatite chronique, et qui à long terme peut conduire à la cirrhose et à l'hépatocarcinome. C'est cette hépatite chronique qui pose un problème de santé publique car les personnes qui en sont atteintes l'ignorent et continuent de propager l'infection sans le savoir.

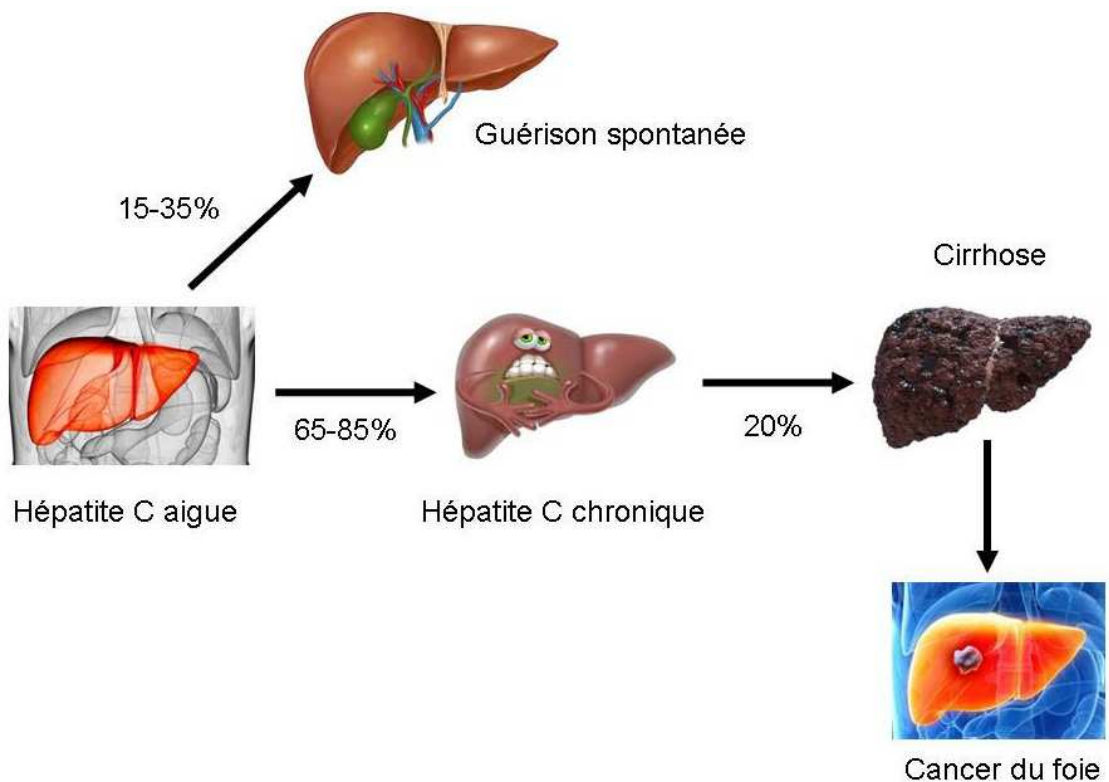


Figure 10: Évolution naturelle de l'infection au VHC
(Source : <http://www.cegid.fr/VHC.htm>)

1.4.1 Hépatite C aiguë

La phase aiguë est caractérisée par :

- Une virémie positive, soit la détection d'ARN VHC dans le sang du patient
- Une sérologie négative

L'hépatite C aiguë est asymptomatique dans la majorité des cas, mais environ 20% des patients vont développer des symptômes caractéristiques d'une hépatite (nausée, ictère, vomissement, anorexie). La période d'incubation est courte et dure de 4 à 12 semaines. Elle est suivie d'une élévation des transaminases (ALAT). On observe que dans 15 à 35% des cas, l'hépatite aiguë guérit spontanément du fait d'une réponse immunitaire efficace qui s'est mise en place et l'infection est résolutive en moins de six mois. Toutefois, le passage à la chronicité s'observe dans près de 80% des cas. [23]

1.4.2 Hépatite C chronique

L'hépatite C chronique est définie par la persistance de l'ARN viral au-delà de six mois avec une élévation des ALAT et l'apparition de signes histologiques. Cette infection chronique restera asymptomatique dans la majorité des cas, mais la plupart des porteurs chroniques présentent des anomalies histologiques, observées lors de biopsies du foie. La réalisation d'une biopsie permet d'établir la gravité de l'atteinte du tissu hépatique mais on lui préfère des méthodes non invasives.

Dans 20% des cas, le patient va progressivement tendre vers une cirrhose, sur une période de 20 ans en moyenne, avec un développement possible, dans 4% des cas, en carcinome hépatocellulaire (HCC). [23][24]

Le passage à la phase chronique est dépendant de plusieurs facteurs :

- Le sexe,
- L'âge au moment de l'infection,
- L'existence d'une co-infection VIH ou VHB.
- La consommation d'alcool

Les sujets porteurs d'une infection VHC ont un risque de 20% à 30% plus élevé de présenter un diabète de type 2 et cela d'autant plus qu'ils sont obèses ou atteints d'une

fibrose sévère. Ces troubles métaboliques associés à l'infection VHC seraient liés à une action directe du virus C sur les voies de signalisation de l'insuline, et sont par ailleurs susceptibles d'influencer l'histoire naturelle de l'infection VHC. Ainsi, l'obésité et l'insulinorésistance sont associées à une progression plus rapide de la fibrose en cas d'infection VHC. De même, le diabète et l'insulinorésistance sont des facteurs de mauvais pronostics à certaines thérapies antivirales. [25]

1.4.3 Manifestations extra-hépatiques

De nombreuses manifestations extra-hépatiques, souvent d'origine immunologique, ont été rapportées dans l'histoire naturelle du VHC.

Le syndrome le plus couramment associé à l'infection par le VHC est la cryoglobulinémie, présente chez 19% à 50% des patients ayant une hépatite C chronique (chiffres variant selon les études) Cette maladie se caractérise par la formation de cryoglobulines, immunoglobulines (Ig) anormales qui précipitent à une température inférieure à 37°C, pouvant toucher la peau, les reins et le système nerveux. Ces cryoprécipités contiennent de grandes quantités d'antigènes VHC et/ou des anticorps anti-VHC.

L'infection par le VHC est également associée à des lymphomes, des troubles dermatologiques tels que la porphyrie cutanée tardive, lichen plan et des troubles de la thyroïde, hypothyroïdie en général. [26]

1.4.4 Bilan initial

Selon les recommandations de l'AFEF [27], lors du diagnostic (charge virale du VHC détectable), le médecin doit évaluer les comorbidités : consommation d'alcool, surpoids ou obésité, diabète, syndrome métabolique, co-infection VHB et/ou VIH ou bien insuffisance rénale sévère, afin d'orienter le patient vers un parcours de soin spécialisé si besoin. En effet, afin de simplifier le parcours de soin et toucher un maximum de patient, il n'est plus nécessaire de consulter obligatoirement un spécialiste pour bénéficier d'un traitement. Ce parcours simplifié doit pouvoir être réalisé au plus proche du lieu de vie du patient ou dans un lieu où le patient est déjà suivi (CSAPA, USMP, maison de santé pluridisciplinaire, cabinets médicaux...) et les médecins généralistes doivent pouvoir prescrire les agents antiviraux directs.

Le bilan sanguin initial doit comprendre : NFS plaquettes, bilan hépatique, bilan rénal. La recherche du génotype n'est plus nécessaire avec l'utilisation des molécules pangénotypiques. L'infection par le VHC pouvant évoluer vers une maladie hépatique sévère avec risque de cirrhose et de ses complications (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire), les méthodes permettant d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique sont non-invasives : élasticité hépatique (Fibroscan®), et tests sanguins (Fibrotest® et Fibromètre®).

Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants :

- FibroScan® < 10 kPa
- Ou Fibrotest® ≤ 0,58
- Ou Fibromètre® ≤ 0,786

En cas de suspicion de maladie hépatique sévère, il faut envoyer le patient dans un parcours de soin spécialisé.

1.5 Stratégie de prise en charge de l'infection au VHC

1.5.1 Prévention

À ce jour il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Afin d'éviter la contamination, il convient donc de veiller à éviter toute exposition par voie sanguine et éviter les rapports sexuels traumatiques qui peuvent être à l'origine d'une hépatite C, bien que ce mode de transmission reste minoritaire.

Les principaux moyens de prévention sont :

- Des règles d'asepsie strictes lors des soins médicaux et dentaires
- La réduction des risques chez les usagers de drogues : pas d'échange de matériel entre toxicomanes (seringues, pailles de sniff, pipes à crack, cotons), utilisation de kits stériles d'injection à usage unique, traitements de substitution.
- L'utilisation d'aiguilles neuves, à usage unique et jetables et désinfection et stérilisation de tout le matériel lors des tatouages, piercings et séances d'acupuncture
- Pas de partage d'objets de toilette (rasoir, brosse à dent, coupe-ongles etc.)

1.5.2 Recommandations de dépistage

L'efficacité quasi totale et la très bonne tolérance des AAD actuellement disponibles sur le marché entraînent la nécessité de renforcer le dépistage de l'hépatite C afin qu'un maximum de personnes puisse bénéficier de ces traitements novateurs.

En décembre 2016, la Haute Autorité de Santé concluait que « *le dépistage ciblé en fonction des facteurs de risque présente des limites et contribue à la persistance d'une épidémie cachée de l'infection VHC* ». Cela justifie la mise en place d'un dépistage universel qui a pour but de diagnostiquer au plus vite l'ensemble des patients infectés par le VHC qui s'ignorent et de leur faire bénéficier d'un traitement avec comme autre avantage d'éviter toute stigmatisation. [28]

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour effectuer le dépistage :

- La sérologie virale par prélèvement sanguin standard, en laboratoire d'analyse médicale
- Le TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique)

Lorsque le résultat d'une sérologie virale ou d'un TROD est positif, une charge virale du VHC doit être prescrite. Pour que le dépistage universel soit efficace, l'ensemble des méthodes disponibles doit être remboursé à 100 % par la sécurité sociale et il est essentiel que l'ensemble des professionnels de santé puisse effectuer ou au moins conseiller le dépistage.

Le dépistage universel de l'hépatite C est une étape indispensable pour espérer une élimination du VHC en France avant 2025. En effet, l'amélioration du dépistage et de l'accès aux traitements fait partie des objectifs de la stratégie nationale de santé 2018-2022, et le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie est nécessaire pour atteindre cet objectif. [27]

L'AFEF recommande ainsi :

- Le dépistage de chaque adulte au moins une fois dans sa vie
- Le dépistage combiné du VHB, du VHC et du VIH
- Le remboursement à 100% de tous les tests de dépistage par la sécurité sociale

1.5.3 Stratégies thérapeutiques médicamenteuses

Selon les recommandations de l'AFEF, l'objectif d'un traitement médicamenteux est d'obtenir le plus rapidement possible l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. Un objectif satisfaisant pour l'élimination est défini par une diminution de 90% des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65%. De son côté, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé ce même objectif pour 2030. [17][27]

Il est donc évident que pour atteindre cet objectif d'élimination virale avant 2025, plusieurs mesures simultanées doivent être mises en place autour de deux axes majeurs :

- Le traitement universel
- Le dépistage universel

Les nouveaux antiviraux représentent une véritable avancée car ils sont très efficaces, avec un taux de guérison de près de 98%, exposent à moins d'effets indésirables et sont pris moins longtemps, puisque la guérison est obtenue après un traitement allant de 8 à 16 semaines. [28]

Le développement de molécules pangénotypiques a bouleversé la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C. En vue de l'élimination virale en France, l'AFEF préconise également dans ses dernières recommandations de mars 2018 de simplifier le parcours de soin, de favoriser une prise en charge de proximité avec des schémas thérapeutiques simples, efficaces et bien tolérés et de limiter le recours aux Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP).

La suppression du caractère obligatoire des RCP n'exclut pas la poursuite d'une collaboration avec les centres experts, les praticiens et les structures en charge des patients. Le recours aux RCP doit être poursuivi pour les cas les plus complexes, comme par exemple en cas de co-infection avec le VHB, d'insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ ou dialyse, de cirrhose décompensée, de transplantation d'organe, de carcinome hépatocellulaire, ou bien d'échec d'un précédent traitement par agent antiviral direct

Actuellement, les 3 principales classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B. [29]

Classes thérapeutiques	Molécules
Inhibiteurs de protéase NS3/4A	Paritaprevir/ritonavir* Grazoprevir Voxilaprevir Glecaprevir
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir * Ledipasvir Ombitasvir * Elbasvir Velpatasvir Pibrentasvir
Inhibiteurs de NS5B Nucléosidiques ou nucléotidiques Non-nucléosidiques	Sofosbuvir Dasabuvir*

* arrêt de commercialisation

Tableau 1: Les molécules du traitement de l'hépatite C

1.5.3.1 Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A, les «-prévir»

La protéase NS3-4A est une molécule essentielle à la réplication virale. La liaison des inhibiteurs au site catalytique empêche la libération des protéines non structurales fonctionnelles. Les premiers représentants de cette classe étaient le télaprévir et le bocéprévir. Aujourd'hui ce sont des molécules de 2ème génération qui sont utilisées, possédant un spectre d'action plus large sur les génotypes :

- Grazoprevir
- Voxilaprevir
- Glecaprevir

1.5.3.2 Inhibiteurs NS5A, les «-asvir»

Les inhibiteurs NS5A agissent sur deux aspects du cycle du virus : ils bloquent la réplication et inhibent l'assemblage des particules virales. Ils vont ainsi permettre une rapide décroissance de la réplication virale dès les premiers jours de traitement.

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir

- Elbasvir
- Velpatasvir
- Pibrentasvir

1.5.3.3 Inhibiteurs de la polymérase NS5B, les «-buvir»

On distingue deux classes d'inhibiteurs de l'ARN-polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC qui agissent après une activation intracellulaire comme des substrats inhibiteurs, conduisant à un arrêt de la synthèse de la chaîne d'ARN viral. Du fait de ce mécanisme d'action, ils présentent une activité pangénotypique et une barrière élevée aux résistances. Il s'agit d'analogues nucléosidiques (par exemple : méricitabine) ou nucléotidiques (par exemple : sofosbuvir).

Les inhibiteurs non nucléosidiques se fixent sur l'un des quatre sites allostériques de la polymérase et en modifient la conformation enzymatique. C'est le cas du dasabuvir. Cette première génération, active contre le génotype 1, présente une faible barrière aux résistances.

- Sofosbuvir
- Dasabuvir

❖ **Recommandations de l'AFEF :**

Les médicaments pouvant être prescrits sont ceux qui ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il faut privilégier les stratégies thérapeutiques qui répondent aux critères suivants :

- Efficacité en termes de réponse virologique soutenue supérieure à 95 %,
- Tolérance (avec un niveau de preuve élevé)
- Facilité d'utilisation (une prise quotidienne pendant une durée courte de traitement, c'est à dire inférieure ou égale à 12 semaines et sans ribavirine).

Ces stratégies peuvent être utilisées chez les patients mono-infectés VHC et chez les patients co-infectés VHC-VIH en prenant en compte les interactions médicamenteuses.

Deux options sont disponibles quel que soit le génotype du VHC :

- Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines
- Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®) pendant 8 à 16 semaines

Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines permet d'obtenir une Réponse Virale Soutenue (RVS) > 95% quel que soit le génotype et la fibrose hépatique.

Le traitement par Maviret® pendant 8 à 12 semaines (selon la sévérité de la maladie hépatique) permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype sauf, chez les patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine, infectés par un VHC de génotype 3, chez lesquels 16 semaines sont nécessaires pour atteindre l'objectif de RVS > 95%.

Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après la fin du traitement. Si la charge virale du VHC est indétectable, le patient est considéré en réponse virologique soutenue, c'est à dire guéri. Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique.

La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection. Chez ces patients, une recherche régulière de la charge virale du VHC doit être proposée.

Les patients ayant des comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et une éducation pour la santé adaptée doit leur être proposée. [27]

2 L'INFECTION AU VIH

2.1 Histoire et caractéristiques du VIH

2.1.1 Découverte de l'agent pathogène

L'émergence des VIH tient son origine de la transmission d'un lentivirus simien, le SIV (Simian Immunodeficiency Virus) à l'homme par plusieurs franchissements de la barrière d'espèce. Il existe deux sérotypes connus du VIH qui proviennent chacun d'une branche simienne distincte. Le VIH-1 est originaire des chimpanzés et gorilles d'Afrique équatoriale de l'Ouest, tandis que le VIH-2 provient des mangabeys enfumés d'Afrique de l'Ouest. Le virus serait passé à l'homme par contact sanguin entre les hommes et les singes chassés pour leur chair. Ces virus n'ont cependant pas tous la même histoire virologique et épidémiologique. En effet, certains se sont restreints à quelques cas d'infections humaines, tandis que le VIH-1 a vécu une propagation à l'échelle mondiale et provoqué une pandémie. Découvert en 1983, il touche aujourd'hui plus de 33 millions de personnes dans le monde. [30] L'épidémie mondiale tient son origine de deux phénomènes :

- Les transmissions iatrogènes à partir de matériel médical (aiguilles) contaminées qui étaient réutilisées d'un patient à l'autre lors de campagnes massives de lutte contre les maladies tropicales en Afrique à partir des années 1920 à cause d'un manque de moyens et par ignorance des soignants
- L'exploitation par les pays occidentaux des richesses africaines conduisant aux colonisations, expansion massive des villes, débarquement massif de travailleurs masculins. Ceci a inversé la balance hommes/femmes dans les villes, faisant exploser la prostitution féminine et ainsi la transmission du VIH par voie sexuelle. [31]

2.1.2 Classification du virus

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) fait partie de la famille des Rétrovirus, qui sont caractérisés par la présence d'une enzyme, la transcriptase inverse, qui traduit leur génome ARN en ADN, capable d'être intégré au génome de la cellule hôte. [32]

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient au sous-groupe des Lentivirus.

Deux sérotypes sont actuellement connus :

- Virus de l'immunodéficience humaine 1 de répartition mondiale,
- Virus de l'immunodéficience humaine 2, surtout présent en Afrique de l'Ouest.

Vus en microscopie électronique, ces deux virus sont identiques. Il existe pourtant plus de 50 % de différences entre leurs matériels génétiques.

Sur la base des distances génétiques retrouvées dans des études virologiques, les VIH-1 ont été classés en trois groupes. Le groupe le plus important (groupe M) est lui-même subdivisé en sous-types :

- Le groupe M (Major), majoritaire, comprend 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) ; le sous-type européen et américain est le sous-type B. On définit également des recombinaisons dans des pays où plusieurs sous-types sont présents AC, AE, etc....
- Le groupe O (Outlier), découvert au Cameroun et au Gabon, est beaucoup plus rare
- Le groupe N (Non-M Non-O), découvert au Cameroun, est lui aussi rare

2.1.3 Description du virus

Le VIH comprend trois parties :

- L'enveloppe, composée de glycoprotéines appelées gp120 et gp41
- La matrice, constituée de la protéine virale p17
- Le noyau est protégé par une capsid (protéine p24).

Il contient d'autres protéines, le matériel génétique : deux brins d'ARN identiques et les trois enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

Comme pour les autres rétrovirus, on détermine 3 gènes principaux qui constituent la molécule d'ARN des VIH :

- Le gène gag code pour les protéines de la capsid et du core (p13, p18, p24),
- Le gène pol code pour les enzymes : transcriptase inverse, intégrase et protéase,
- Le gène env code pour les protéines d'enveloppe (gp 41, gp 120, gp 160).

Il existe également d'autres gènes (tat, rev) ayant un rôle révélateur, et d'autres dont les rôles sont moins connus (vif, nef, vpr et vpx)

Au cours de l'évolution, on a observé une importante variabilité génétique des virus, liée en partie aux erreurs que commet la transcriptase inverse au décours de la transcription ARN-ADN. Cette variabilité est également induite par la réponse immune qui peut sélectionner certains types de virus.

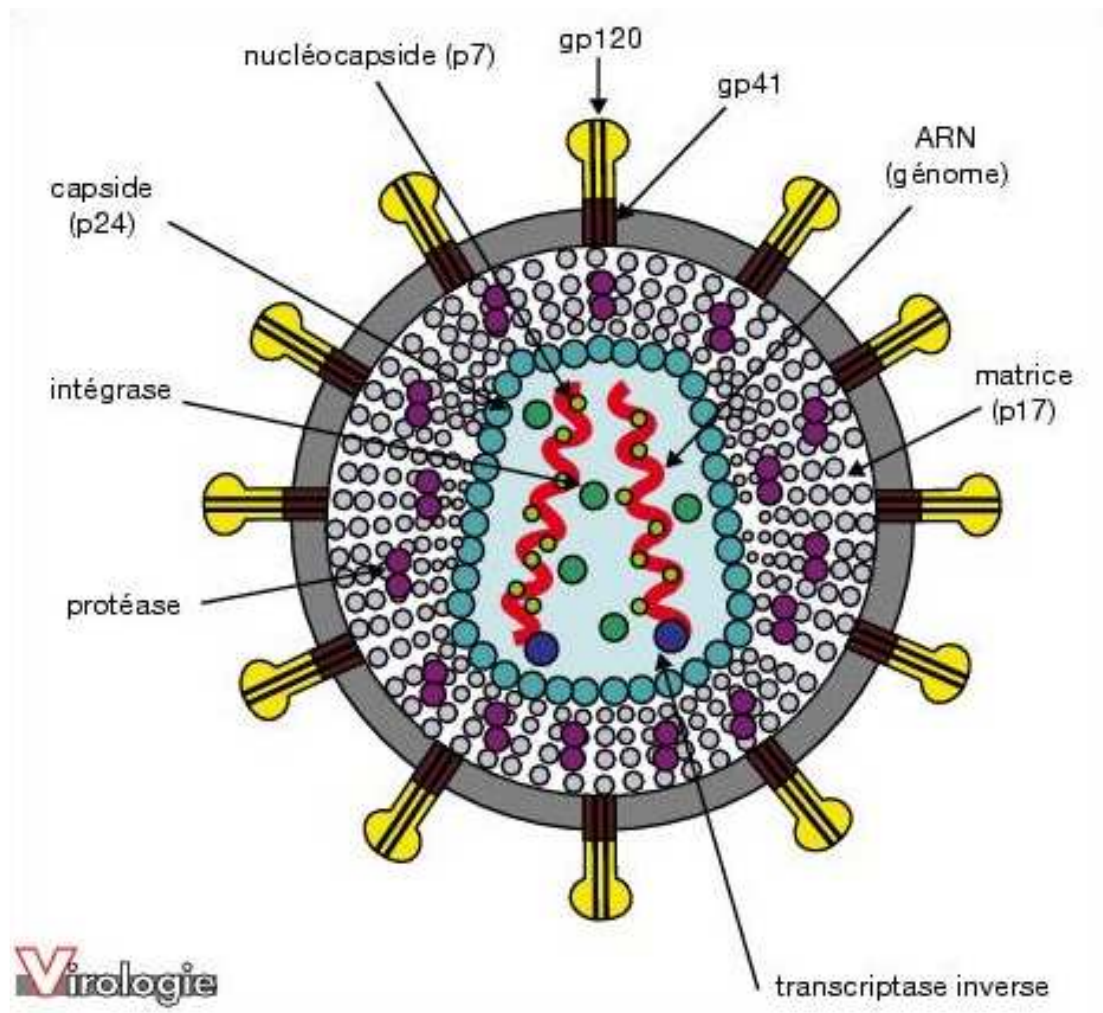


Figure 11: Structure du VIH

(Source : https://www.jle.com/en/revues/vir/e-docs/mutations_au_niveau_des_sites_de_clivage_de_gag_et_du_changement_de_cadre_de_lecture_gag_pol_du_vih_1_et_reponse_virologique_284791/article.phtml?tab=images)

2.1.4 Cycle de réplication viral

Les cellules infectées par le VIH expriment toutes à leur surface la molécule CD4. Ce récepteur présente en effet une haute affinité pour la molécule gp120. Le VIH est un micro-organisme réduit à sa plus simple expression. Pour se multiplier il pénètre dans une cellule et utilise le matériel de la cellule pour sa propre survie. Sa cible privilégiée est le lymphocyte T CD4+ ou TCD4, mais les monocytes-macrophages, les cellules

folliculaires dendritiques, les cellules de Langerhans cutanées et les cellules de la microglie cérébrale qui expriment ce récepteur, peuvent être contaminées.

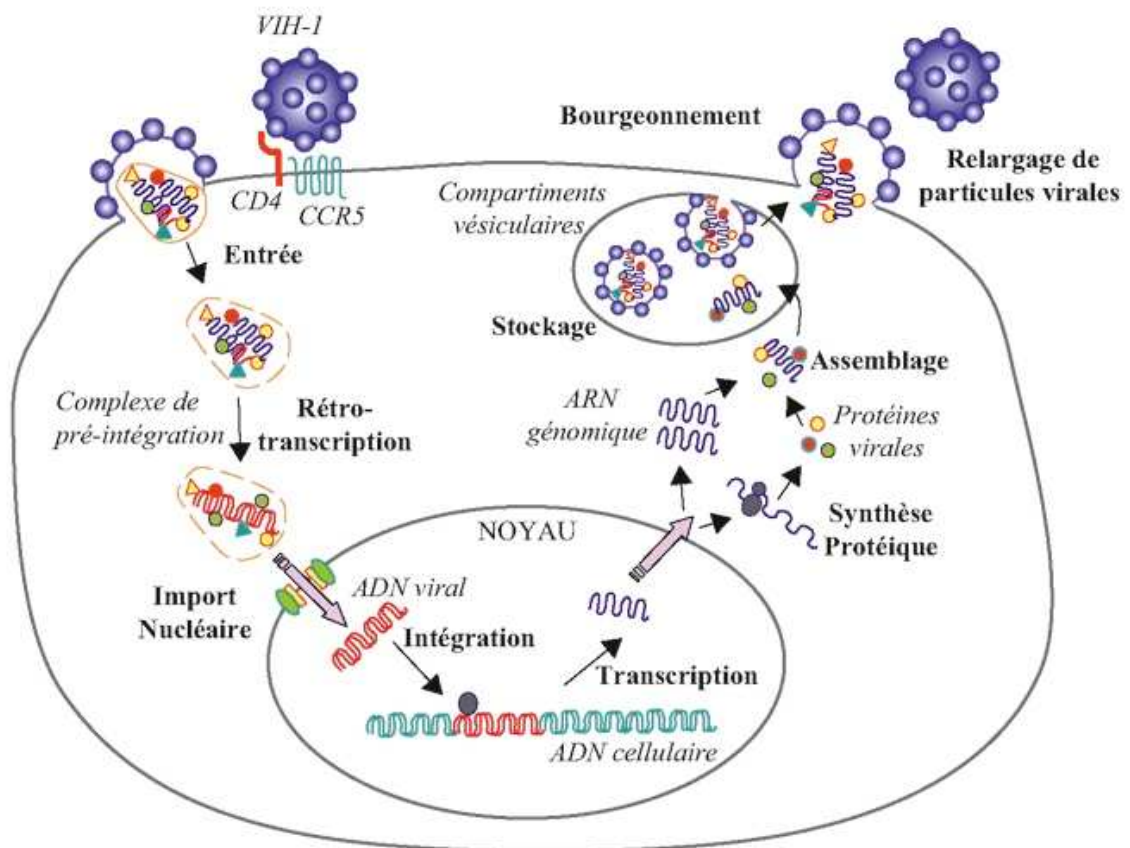


Figure 12 : Cycle de réplication du VIH
 (Source : https://www.jle.com/en/revues/vir/e-docs/les_interactions_complexes_entre_le_virus_de_limmunodeficiency_humaine_et_les_macrophages_288623/article.phtml?tab=images)

Le cycle se déroule en plusieurs étapes qui sont essentielles pour comprendre à la fois la physiopathologie et les traitements que l'on peut opposer à l'infection à virus de l'immunodéficience humaine. :

2.1.4.1 Reconnaissance et fixation du virus sur les cellules cibles

Dans un premier temps, la protéine gp120, ancrée dans l'enveloppe du VIH, va se fixer sur le domaine V1 du récepteur CD4, présent sur la membrane de surface de la cellule cible. Elle change alors de conformation et s'attache à un second récepteur. Il peut s'agir du corécepteur CCR5, exprimé par les macrophages et les lymphocytes T mémoires ou du CXCR4, que l'on retrouve principalement sur les lymphocytes T.

2.1.4.2 Fusion des membranes et décapsidation :

Les membranes du VIH et de la cellule fusionnent ensuite grâce à la fixation de la glycoprotéine gp41, permettant à la capsid du VIH de pénétrer alors dans la cellule où elle se désagrège, en libérant les deux brins d'ARN et les enzymes : on parle de décapsidation.

2.1.4.3 Transcription inverse :

Cette étape du cycle de réplication est caractéristique des rétrovirus. L'enzyme virale, la transcriptase inverse, traduit le brin d'ARN viral en ADN puis le duplique pour aboutir à un ADN proviral double-brin, qui ressemble à la double hélice de l'ADN humain. Cette synthèse est contrôlée par les gènes tat et rev.

Cette transcriptase inverse a la particularité de commettre beaucoup d'erreurs de traduction. C'est ce qui explique la très grande variabilité génétique du VIH.

2.1.4.4 Intégration :

Cet ADN proviral va ensuite être transporté jusqu'au noyau de la cellule hôte. Une deuxième enzyme, l'intégrase, va alors intégrer le double brin d'ARN proviral à l'ADN du noyau cellulaire. C'est cette étape qui est à l'origine des réservoirs de virus qui peuvent rester silencieux pendant une phase de latence plus ou moins longue, mais qui à ce jour empêche l'élimination totale du virus et donc sa guérison.

Une fois son génome intégré à celui de la cellule cible, il va pouvoir fabriquer diverses protéines composant le virus en utilisant l'appareillage cellulaire (réticulum endoplasmique et ribosomes).

2.1.4.5 Transcription et traduction :

Une fois intégré, le provirus sert de matrice pour la transcription des ARNm viraux qui seront pour certains traduits en protéines et pour d'autres encapsidés pour devenir le génome des nouvelles particules virales. L'expression de l'ARN viral est sous l'influence de facteurs propres au virus mais aussi 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'ARNm spécifiques codant pour des

précurseurs qui donneront, après une étape de maturation, les protéines de la matrice, de la capsid, de la nucléocapsid et des enzymes telles que la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

2.1.4.6 Assemblage :

La troisième enzyme, la protéase, découpe les longues chaînes produites pour former les différentes protéines composant le VIH. 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.

Des interactions entre le polypeptide gag-pol et l'ARN vont ensuite permettre l'assemblage d'une structure globulaire, comprenant les 2 molécules d'ARN simple brin et des protéines de structure internes.

2.1.4.7 Bourgeoisement :

Cette structure globulaire sort de la cellule infectée en emportant un morceau du revêtement cellulaire.

2.1.4.8 Maturation :

Ces particules issues du bourgeoisement sont encore immatures. La dernière étape de maturation, essentielle, aboutit à la formation de la capsid et du noyau. Elle rend les virions capables d'infecter d'autres cellules.

2.2 Épidémiologie de l'infection au VIH

2.2.1 Au niveau mondial

Dans sa dernière fiche d'information pour la journée mondiale du SIDA, l'ONUSIDA déclarait pour l'année 2017 que 36,9 millions de personnes vivaient dans le monde avec le VIH [33]. Parmi elles, seulement 21,7 millions (soit 59%) avaient accès à un traitement antirétroviral, ce qui représente toutefois une augmentation de 2,3 millions par rapport à 2016 et de 8 millions par rapport à 2010.

Il faut noter que seulement 75% des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) connaissaient leur séropositivité en 2017, la part de personnes ignorant être porteurs du virus s'élevant

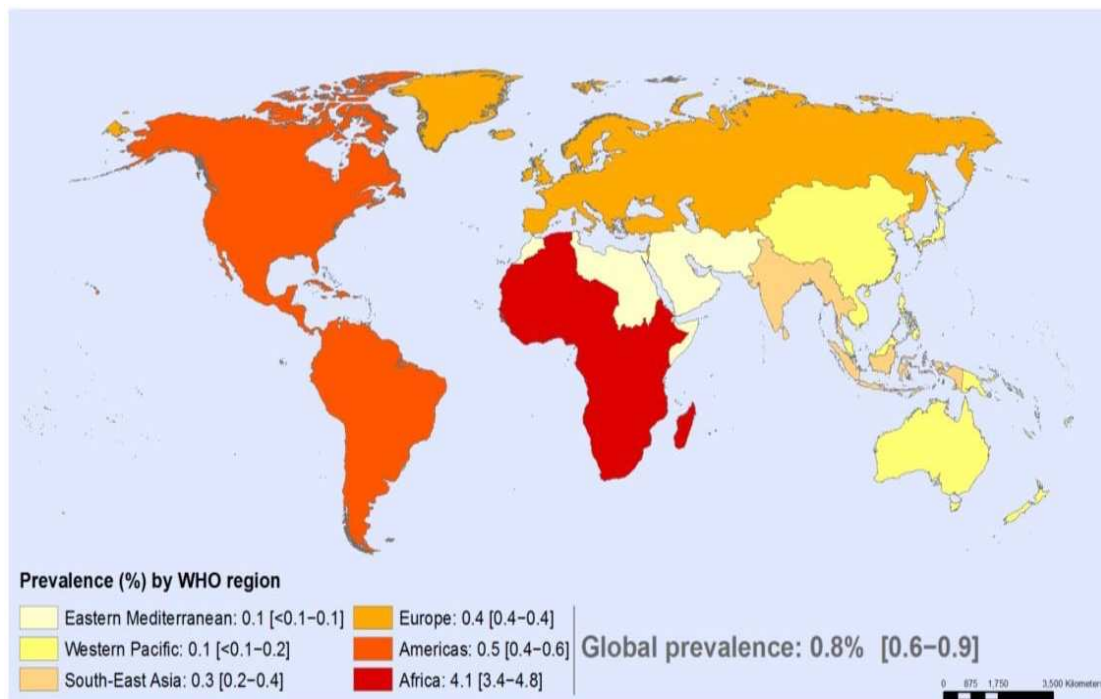
à 9,4 millions. Ainsi, le VIH contamine toujours, et on estime à 1,8 million le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH en 2017.

Concernant l'accès aux soins, parmi les PVVIH :

- 5,1 millions sont des adultes et 59% ont eu accès à un traitement
- 1,8 million sont des enfants de moins de 15 ans et 52% avait accès à un traitement

On observe une disparité de sexe puisque 65% des femmes adultes ont eu accès à un traitement contre seulement 53% des hommes. 80% des femmes enceintes séropositives ont eu accès en 2017 à un traitement antirétroviral pour prévenir le risque de transmission materno-fœtale.

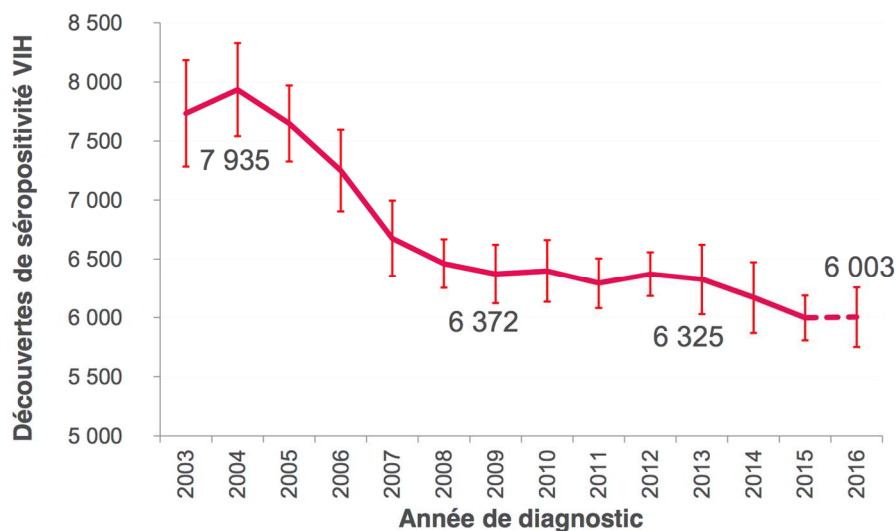
Malgré des chiffres encourageants, il faut garder en mémoire que l'épidémie de VIH tue toujours, puisque 940 000 personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2017 dans le monde.



*Figure 13: Prévalence du VIH dans le monde
(Source : OMS)*

2.2.2 En France

Selon les chiffres du dernier bilan épidémiologique de Santé Publique France, pour l'année 2016, le nombre de découvertes de séropositivité VIH avait été estimé à 6 003, soit une diminution de 5% par rapport à 2013 [34][35][36]. Ce nombre n'a pas encore pu être estimé pour l'année 2017, notamment en raison d'une sous-déclaration et d'une augmentation du nombre de données manquantes.



*Figure 14: Nombre de découverte de séropositivité au VIH depuis 2003
(Source : Santé publique France, 2017)*

Il est néanmoins possible de décrire les personnes ayant découvert leur séropositivité entre janvier 2017 et septembre 2018 à partir des données brutes :

- 66% des découvertes de séropositivité concernent des hommes
- 14% des découvertes sont représentées par des personnes de moins de 25 ans
- 22% concernent des personnes de plus de 50 ans

Les HSH et les hétérosexuels nés à l'étranger (les 3/4 natifs d'un pays d'Afrique subsaharienne) restent les deux groupes les plus atteints et représentent respectivement 45% et 38% des découvertes en 2017-2018. Les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogues injectables (UDI) représentent respectivement 15% et 1%. ;

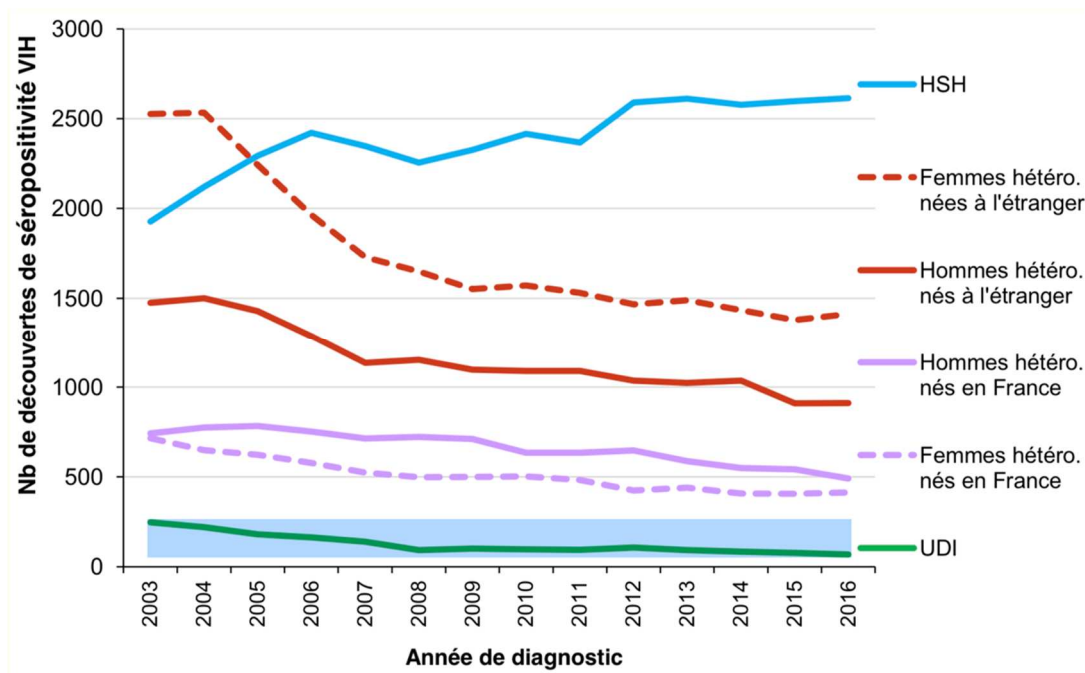


Figure 15: Découvertes de séropositivité par mode de contamination et par lieu de naissance
(Source : Santé publique France, 2017)

Alors qu'une infection dépistée et traitée précocement permet aux personnes vivant avec le VIH de bénéficier d'une qualité de vie comparable à celle de la population générale, parmi les personnes diagnostiquées :

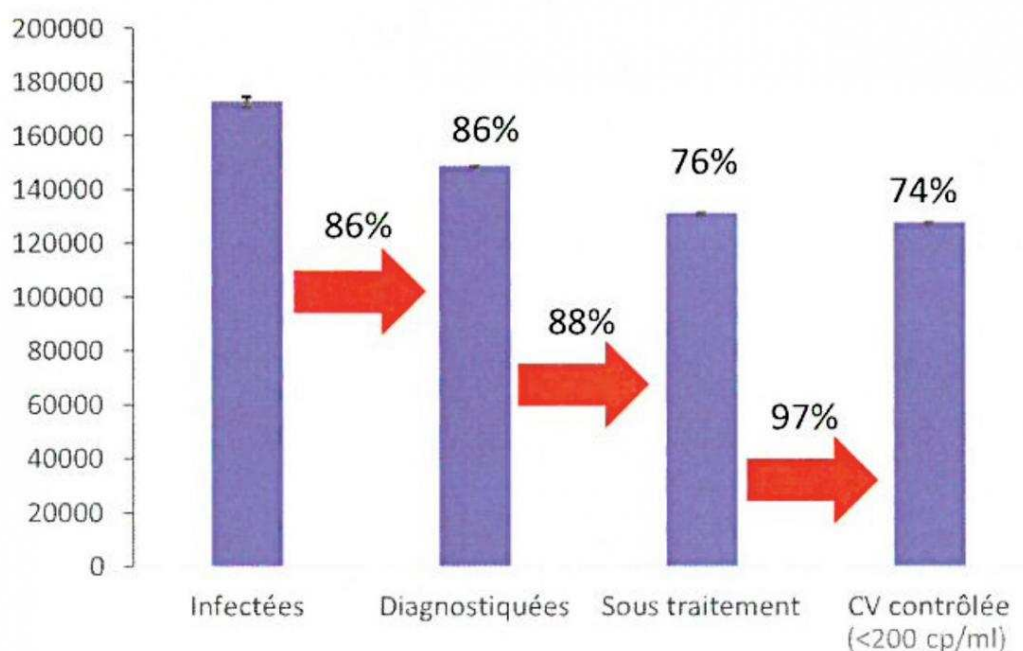
- 37% l'ont été à un stade précoce de la maladie
- 28% à un stade avancé.

Selon les populations observées, le pourcentage de diagnostics à un stade avancé est différent :

- Chez les UDI, 46% des diagnostics effectués sur la période étudiée (2017/2018) l'ont été à un stade avancé.
- Chez les hétérosexuels, il existe un gradient selon le sexe et le lieu de naissance :
 - 42% des hommes nés à l'étranger et 35% pour ceux nés en France,
 - 31% des femmes nées à l'étranger et 18% pour celles nées en France.
- Chez les HSH, cette proportion est de 18%.

En 2017, 49% des découvertes de séropositivité concernaient des personnes déclarant n'avoir jamais été testées auparavant. Dans les populations où le dépistage doit être réalisé régulièrement, HSH et hétérosexuels nés à l'étranger, cette proportion est respectivement de 22% et de 62%.

172700 (170800-174500) personnes vivant avec le VIH



*Figure 16: Cascade de la prise en charge du VIH en 2016
(Source : <http://vih.org/dossier/vihsida-en-france-en-2018>)*

L'étude de la cascade de la prise en charge du VIH en France démontre l'importance de poursuivre et améliorer les stratégies de dépistage afin de permettre l'accès au traitement au plus grand nombre de personnes atteintes. L'épidémie cachée reste donc importante, autour de 25 000 PVVIH non diagnostiquées. Elle est concentrée chez les hommes (70%) et dans deux populations : les HSH (40%) et les personnes hétérosexuelles d'origine étrangère (migrants originaires d'Afrique subsaharienne pour la plupart) (40%). [37]

2.2.3 En région PACA

Rapporté à la population, le nombre de découvertes de séropositivité est de 89 par million d'habitants en 2015. Ce taux est largement supérieur en Guyane, puis en Guadeloupe, Martinique et Ile-de-France. En dehors de l'Ile-de-France, les 2 régions de métropole ayant les taux les plus élevés sont la Provence-Alpes-Côte d'Azur et le Centre-Val de Loire. [38]

Selon les derniers chiffres du CRIPS PACA, la répartition géographique des personnes ignorant leur séropositivité est similaire à la répartition géographique des nouvelles

infections, avec pour 2013, sur les 24 800 personnes qui ignoraient leur séropositivité, plus de 50% vivant dans trois régions : IdF (42%), PACA (6%) et Rhône- Alpes (6%).

Les données de la cartographie régionale soulignent la persistance d'une épidémie toujours très active en Provence-Alpes-Côte d'Azur où le nombre de nouvelles infections continue à augmenter alors qu'il est stable en IdF. La région PACA concentrait ainsi 7% des nouvelles contaminations en 2013.

Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes constituent le groupe majoritaire depuis 2008 parmi les nouvelles séropositivités déclarées en PACA. En 2015, 56% des nouvelles déclarations de séropositivité étaient liées à des contaminations par relations homosexuelles. [39]

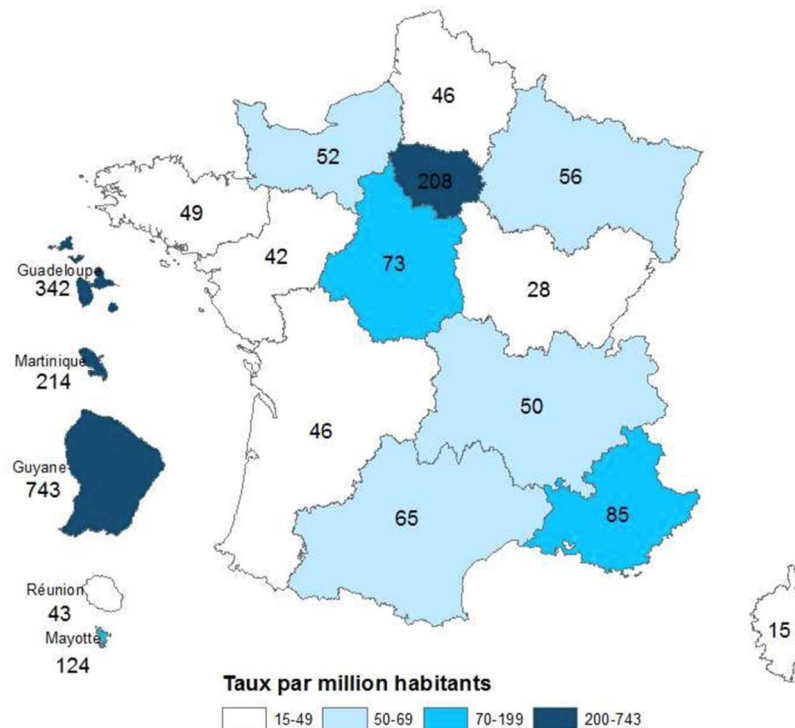


Figure 17:- Taux de découvertes de séropositivité VIH en 2015
 (Source : Santé publique France <http://vih.org/20161129/chiffres-2016-du-vih-en-france/138787>)

2.3 Les modes de transmission du VIH

Le risque de transmission à un tiers existe dès le stade précoce de l'infection et persiste toute la vie du porteur du virus. Ce risque devient cependant très faible si la charge virale, c'est-à-dire le nombre de copies du virus retrouvé dans un millilitre de sang, est bien contrôlé. Il existe 3 modes de contamination

2.3.1 La transmission par voie sexuelle

La voie sexuelle représente plus de 98 % des contaminations, via le sperme et les sécrétions vaginales. La transmission hétérosexuelle est majoritaire sur l'ensemble de la population sexuellement contaminée. Le risque de transmission du virus est compris entre 0,1 % et 3 % et dépend du type de rapport. Une gradation du risque de contamination a pu être établie en fonction du type de pratique et est donnée dans le rapport Morlat de 2013 : de 0,5 à 3% pour un rapport anal réceptif, 0,05 à 0,15% pour un rapport vaginal réceptif, 0,03 à 0,06% pour un rapport anal insertif. Pour une fellation, le risque est quasi nul (0,01%). Le risque de transmission est augmenté par une lésion génitale, un saignement, ou encore la présence d'autres infections sexuellement transmissibles (IST).

2.3.2 La transmission par voie sanguine

Avant 1985, le risque existait par transfusion sanguine. Aujourd'hui ce risque est nul grâce au dépistage obligatoire de l'ensemble des dons. Il concerne principalement les usagers de drogues injectables qui s'échangent du matériel, notamment les seringues, et les accidents d'exposition au sang chez les soignants. 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...). Il y a toutefois une réduction du risque avec le traitement antirétroviral préventif post-exposition).

2.3.3 La transmission verticale

Les données de l'Enquête périnatale française sur le VIH montrent que le risque de transmission est proche de zéro lorsqu'un traitement antirétroviral a été débuté avant la grossesse et que la charge virale de la mère est inférieure à 50 copies/ml lors de l'accouchement. Le risque de transmission d'une femme enceinte séropositive sous traitement à son enfant est aujourd'hui de 0,3 % en France. [40]

En l'absence de traitement, la transmission peut se faire

- Au cours de la grossesse in utero (35 %),
- Pendant l'accouchement (15 %)
- Lors de l'allaitement (15 %).

Quel que soit le mode de contamination, la présence d'une autre IST (syphilis, herpès, chlamydie, gonorrhée, une vaginite bactérienne...) constitue un facteur de risque augmente le risque de contracter l'infection par le VIH aux personnes exposées.

2.4 Physiopathologie de l'infection au VIH

La pathogenèse de l'infection par le VIH repose sur deux mécanismes :

- La formation de réservoirs cellulaires du virus
- L'immunosuppression.

Lorsque le virus pénètre à l'intérieur des cellules cibles, il s'intègre à leur génome et constitue des réservoirs viraux. Ces cellules cibles du VIH sont disséminées dans tout l'organisme par le biais des monocytes, macrophages et des cellules dendritiques, et particulièrement au niveau des muqueuses (cellules de Langerhans), des ganglions, de la rate, de la moelle osseuse et du thymus (principalement les lymphocytes T CD4+), au niveau du sang (lymphocytes T CD4+ et monocytes/macrophages) ainsi qu'au niveau du cerveau, dans les cellules microgliales.

2.4.1 Primo infection au VIH

Lors de la primo-infection, le virus se réplique dans les cellules cibles (en majorité dans les lymphocytes T CD4+) avant de diffuser dans l'ensemble de l'organisme. Cette phase correspond à l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques qui surviennent dans les 2 à 6 semaines après la contamination. Elle est symptomatique dans 40 à 90 % des cas mais les signes cliniques sont non spécifiques et évoluent vers une guérison spontanée (syndrome pseudo-grippal, syndrome mononucléosique, éruption cutanée, hépatite anictérique, atteinte neurologique...). Un pic d'ARN viral circulant est observé à ce moment-là, associé à une diminution des lymphocytes T CD4+.

2.4.2 Phase de latence silencieuse

Des réservoirs viraux vont ensuite se former car le virus intègre le génome des cellules cibles. C'est par ce mécanisme qu'il va pouvoir échapper à la reconnaissance du système immunitaire de l'hôte et se répliquer en constituant des réservoirs. On parle alors de phase de latence clinique qui va en moyenne durer 10 ans. Elle est le plus souvent asymptomatique, mais il existe d'importantes variations interindividuelles. Parmi les signes cliniques non spécifiques pouvant être présents, on retrouve une altération de l'état général, des adénopathies sans signes généraux, infections fongiques ou virales chroniques ou récidivantes.

2.4.3 Stade avancé et SIDA

Lorsque l'équilibre entre la réplication virale et la réponse immunitaire est rompu, le taux de lymphocytes T CD4+ chute à moins de 200/mm³ et la charge virale plasmatique augmente à nouveau de façon importante jusqu'à être détectable. Il s'agit alors de la phase SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise), qui est la phase symptomatique. L'immunodépression cellulaire profonde est responsable d'infections opportunistes mineures (candidose...) ou majeures (pneumocystose, toxoplasmose, tuberculose, infection à cytomégalovirus...), de cancers (sarcome de Kaposi, lymphome B, cancer du poumon...) et d'atteintes du système nerveux (encéphalite).

À tous les stades de l'infection, le VIH entraîne une activation immunitaire chronique : la réplication virale induit une activation du système immunitaire qui, si elle est délétère pour de nombreux organes, est insuffisante pour neutraliser le virus.

À des stades plus avancés, la destruction des lymphocytes T CD4+ entraîne l'immunosuppression par trois mécanismes : par réplication virale, par apoptose et par diminution de la capacité de production des lymphocytes.

2.5 Stratégies de prise en charge de l'infection au VIH

À ce jour, il n'existe aucun vaccin pour prévenir la transmission du VIH. La prise en charge de l'infection au VIH repose sur deux axes majeurs :

- Les mesures de prévention
- La thérapie antirétrovirale

2.5.1 Prévention

La prévention dans sa globalité relève de plusieurs mesures complémentaires, associant notamment le dépistage, les méthodes de prévention comportementales et individuelles (préservatifs, choix des partenaires et des pratiques sexuelles, matériel stérile pour les consommateurs de drogues injectables) ainsi que des méthodes de préventions médicales et plus récemment médicamenteuses (élimination de la transmission mère- enfant, traitement préventif ARV pour les personnes séronégatives en pré et post-exposition).[41]

2.5.1.1 Le dépistage :

Les bénéfices individuels et collectifs d'un dépistage précoce ont été prouvés, particulièrement sur la morbi-mortalité. Plus le dépistage a lieu à un stade précoce de la maladie et plus il va permettre l'instauration d'un traitement ARV au plus tôt qui réduit le risque de transmission et améliore l'espérance de vie des personnes séropositives. Dans ce contexte, il est donc recommandé de proposer un dépistage à l'ensemble de la population, quelle que soit la notion d'exposition à un risque, au moins une fois au cours de la vie. [41]

Pour la population générale, une attention particulière doit être portée :

- Aux hommes qui représentent la majorité des personnes non diagnostiquées car ils ont moins recours au système de soins.
- Aux personnes résidant dans certaines régions de forte incidence : Ile-de France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Guyane, Guadeloupe et Martinique.

Pour ces populations les plus exposées au risque d'infection, le dépistage doit être proposé de façon plus régulière :

- Tous les 3 mois chez les HSH.
- Tous les ans chez les UDI.
- Tous les ans chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes. [42]

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini cinq principes fondamentaux d'un programme de dépistage, les « 5 C » :

- Le Consentement libre et éclairé du patient,

- La Confidentialité du test, ainsi que des résultats,
- Le Counseling : l'entretien nécessaire avec le patient permettant de connaître les circonstances de sa décision d'effectuer un test, d'évaluer ses connaissances concernant les modes de transmission du VIH, et sa perception du risque),
- Les résultats de test Corrects,
- Le Connexion : la mise en relation entre les services de soins et les traitements [41]

2.5.1.2 L'utilisation du préservatif

L'usage correct et régulier des préservatifs, qu'ils soient masculins ou féminins pendant la pénétration vaginale ou anale protège d'au moins 85 % contre la transmission sexuelle du VIH et d'autres IST. [41]

2.5.1.3 La réduction des risques par consommation de drogues injectables :

Parmi les mesures de prévention chez les usagers de drogues par voie injectable, on peut citer :

- Des programmes de mise à disposition d'aiguilles et de seringues : Stéribox® ...
- Le traitement des dépendances notamment avec les traitements de substitution des opioïdes.
- La distribution de préservatifs.
- L'accès au dépistage du VIH et son traitement.
- La prise en charge des IST, de la tuberculose et de l'hépatite virale. [41]

2.5.1.4 La Prophylaxie PostExposition du VIH (PPE) :

Elle intervient lors d'accident d'exposition au sang, d'un rapport sexuel non protégé ou d'une agression sexuelle et consiste à prendre des ARV dans les 72 heures suivant une exposition au VIH pour prévenir l'infection. Il faut inclure dans la PPE le conseil, les premiers soins, le dépistage du VIH et l'administration d'un traitement ARV pendant 28 jours avec suivi médical. [41]

2.5.1.5 La PrEP :

La Prophylaxie préexposition du VIH par voie orale consiste à prendre quotidiennement un traitement antirétroviral afin de prévenir l'infection par le VIH par voie sexuelle.

Depuis 2015, l'OMS préconise l'utilisation de la PrEP comme moyen de prévention pour les personnes les plus exposées à un risque important d'infection par le VIH, en association avec les autres méthodes préventives.

En France, l'association emtricitabine/ténofovir (Truvada®), déjà utilisée comme traitement antirétroviral chronique, a obtenu une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) en janvier 2016 dans le cadre de la PrEP pour les adultes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Cette RTU a fait suite à deux études montrant une efficacité de la PrEP de 86 % :

- L'étude ANRS IPERGAY (France et Canada, PrEP intermittente en encadrement des rapports à risque) [43]
- L'étude PROUD (Royaume-Uni, PrEP en continu) [44]

En 28 février 2017, l'association emtricitabine/ténofovir a eu une extension de son autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Elle est indiquée chez les adultes à haut risque de contamination (HSH, personnes transgenres...) à la posologie d'un comprimé/jour de façon continue et le traitement doit être initié par un médecin spécialiste hospitalier et/ou exerçant en CeGIDD (Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH). Il pourra ensuite être renouvelé par le médecin généraliste, dans la limite d'un an. Il est nécessaire de procéder à une surveillance de la fonction rénale (toxicité rénale du ténofovir) et un dépistage du VIH (risque de séroconversion sous traitement pouvant être associée à des mutations de résistance du VIH) tous les 3 mois. [45]

2.5.1.6 Le traitement comme prévention ou « Treatment as Prevention » (TasP)

Pour une personne séropositive sous traitement ARV avec une charge virale plasmatique indétectable, le risque de transmission du VIH à son partenaire par voie sexuelle est réduit de 96%. Cette stratégie du TasP a été popularisée en 2008 par le Pr B. Hirschel et la Commission fédérale suisse sur le SIDA. [46]

2.5.2 **Les thérapies antirétrovirales**

Depuis la découverte du SIDA et de sa cause, des dizaines de nouveaux médicaments antirétroviraux ont été mis au point pour traiter le VIH [47]. Les différentes classes de médicaments antirétroviraux agissent contre le VIH de différentes façons, et lorsqu'ils sont combinés, ils sont beaucoup plus efficaces pour contrôler le virus et moins

susceptibles de favoriser la résistance aux médicaments que lorsqu'ils sont administrés séparément. Le traitement combiné comportant au moins trois médicaments antirétroviraux différents est aujourd'hui devenu la norme pour toutes les personnes nouvellement diagnostiquées séropositives au VIH. Le traitement antirétroviral combiné empêche le VIH de se multiplier et peut faire disparaître le virus dans le sang. Il permet ainsi au système immunitaire du patient de récupérer, de vaincre les infections et d'éviter le développement du sida et d'autres effets à long terme de l'infection à VIH. Ainsi, si à ce jour il n'existe pas de thérapie permettant d'éradiquer totalement l'infection de l'organisme de la personne, les traitements disponibles permettent aux PVVIH de mener une vie « normale », avec une espérance de vie similaire à celle d'une personne qui n'est pas contaminée. [48]

L'objectif du traitement antirétroviral est donc de maintenir une charge virale indétectable, c'est-à-dire inférieure à 50 copies/mL et ce afin de restaurer l'immunité, de réduire l'inflammation, d'éviter l'apparition de résistance virale et de réduire la transmission du virus. À ce jour il n'existe pas de traitement curatif ni de vaccin, d'où l'importance de l'adhésion du patient à un traitement qu'il devra prendre à vie.

Actuellement, il est recommandé de démarrer le traitement ARV pour toutes les personnes porteuses du VIH quel que soit le taux de CD4. Une personne séropositive qui suit un schéma thérapeutique ARV efficace peut réduire le risque de transmission du virus au partenaire sexuel indemne jusqu'à 96 %. [41]

Le traitement consiste en une trithérapie ARV associant au choix :

- 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur de protéase boosté (IP/r)
- 2 INTI + 1 inhibiteur non nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse (INNTI)
- 2 INTI + 1 inhibiteur d'intégrase (INI) [49]

Le choix du traitement dépend de la tolérance, de la simplicité de prise, des facteurs de risque cardiovasculaire, des perspectives de procréation, de la présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C, et des potentiels autres traitements.

Son objectif est d'obtenir une CV plasmatique indétectable (< 50 copies/mL) au plus tard 6 mois après le début du traitement. On considère qu'un mois après l'instauration du

traitement, la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/mL et qu'au 3ème mois, la CV doit être < 400 copies/mL. On considère qu'un patient est en échec virologique si sa charge virale est toujours détectable après 12 mois de traitement. Dans ce cas, un test génotypique de résistance au VIH (séquençage de l'ARN viral) et la mesure de la concentration plasmatique des ARV sont réalisés afin de déterminer la cause de l'échec (mutations virales, inobservance, interactions médicamenteuses, dose insuffisante...).

Le premier traitement ARV est prescrit en milieu hospitalier par un infectiologue au titre d'une ALD. 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. Le traitement ARV sera maintenu aussi longtemps qu'il est correctement pris, en l'absence d'interaction médicamenteuse ou de malabsorption. [49]

Le choix du traitement antirétroviral d'un patient tient compte notamment :

- Du niveau de charge virale (< ou > à 100 000 copies/ml),
- De la tolérance attendue du traitement
- De la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- Des interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- Des comorbidités, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose,
- Des résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique,
- Des conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- Des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701,
- Du coût du traitement [49]

Six classes médicamenteuses d'ARV sont actuellement disponibles. Chaque classe agit à un moment du cycle de réplication du virus :

- **Les inhibiteurs de l'entrée du virus :**

Inhibiteur de fusion (IF) :

- Enfuvirtide FUZEON®

Il agit en inhibant 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) et ainsi empêche le virus de pénétrer dans la cellule cible

Inhibiteur des corécepteurs :

- Maraviroc CELSENTRI®

C'est un antagoniste du corécepteur CCR5 humain qui inhibe la liaison entre le récepteur CD4 et la gp120 virale des virus à tropisme CCR5. Le virus ne peut donc pas entrer dans la cellule.

- **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :**

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

⋮

- Emtricitabine EMTRIVA®
- Lamivudine EPIVIR®
- Zidovudine RETROVIR®
- Ténofovir disoproxil VIREAD®
- Abacavir ZIAGEN®
- Ténofovir alafénamide (seulement disponible en association)

Ils agissent après phosphorylation intracellulaire des nucléosides donnant des nucléotides qui vont entrer en compétition avec les nucléotides naturels au niveau de la transcriptase inverse, s'incorporent dans la chaîne d'ADN proviral en formation et provoquent l'arrêt de la synthèse d'ADN proviral et la formation d'un ADN incomplet incapable de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte.

Les inhibiteurs non nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

- Rilpivirine EDURANT®,
- Etravirine INTELENCE®,
- Efavirenz SUSTIVA®
- Névirapine VIRAMUNE®

Ils se fixent directement sur le site actif de la transcriptase inverse du VIH-1 mais sont inactifs sur le VIH-2 et provoquent le blocage de l'enzyme et donc de la synthèse d'ADN proviral.

- **Inhibition de l'intégration au génome :**

Inhibiteurs de l'intégrase INI :

- Raltégravir ISENTRESS®,
- Dolutégravir TIVICAY®,
- Elvitégravir (disponible en association)
- Bictégravir (disponible en association BIKTARVY)

Ils agissent en bloquant l'intégrase virale du VIH-1 et du VIH-2 par fixation directe sur l'enzyme ce qui empêche l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN de la cellule hôte.

- **Inhibition de l'assemblage de virions :**

Inhibiteurs de Protéase (IP) :

- Darunavir PREZISTA®,
- Atazanavir REYATAZ®,
- Fosamprénavir TELZIR®,
- Tipranavir APTIVUS®,
- Ritonavir NORVIR® (utilisé comme inhibiteur enzymatique CYP450)
- Lopinavir (disponible en association) KALETRA®

Ils se fixent sur la protéase virale provoquant le blocage de celle-ci. Les étapes suivantes du cycle du virus seront donc bloquées avec arrêt de la maturation des précurseurs protéiques en protéines actives, arrêt de l'assemblage de provirus et formation d'un virus immature non infectant

MULTIPLICATION DU VIH/HIV-1 DANS LA CELLULE ET ANTIRETROVIRAUX

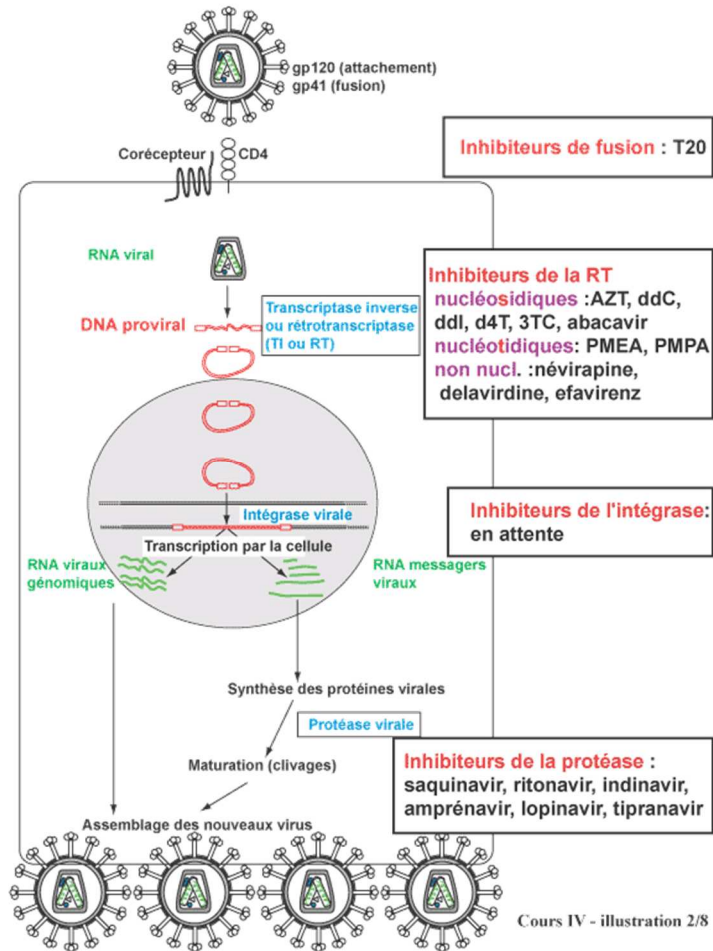


Figure 18: Les antirétroviraux et leurs cibles du cycle cellulaire
 (Source : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.4.2.html>)

Plusieurs associations fixes d'ARV sont également disponibles afin de réduire le nombre de prise par jour et améliorer l'observance des personnes traitées.

Association de quatre molécules :

- Genvoya®, Stribild® : 2 INTI (emtricitabine, ténofovir) + 1 INI (elvitégravir) + 1 inhibiteur de CYP450 3A (cobicistat)

Association de trois molécules :

- Atripla® : 2 INTI (Emtricitabine, Ténofovir) + 1 INNTI (Efavirenz)
- Eviplera®, Odefsey® : 2 INTI (Emtricitabine, Ténofovir) + 1 INNTI (Rilpivirine)
- Triumeq® : 2 INTI (abacavir-lamivudine) + 1 INI (dolutégravir)

Association de deux molécules :

- Kivexa® : 2 INTI (lamivudine-abacavir)

- Truvada® : 2 INTI (emtricitabine-ténofovir)

INTI	INNTI	IP	INI	I-CCR5	IF	Autre
- Abacavir (Ziagen®/Kivexa®/Triumeq®/Trizivir®)	- Éfavirenz (Sustiva®/Atripla®)	- Atazanavir (Reyataz®)	- Dolutégravir (Tivicay®/Triumeq®)	- Maraviroc (Celsentri®)	- Enfuvirtide (Fuzeon®)	- Cobicistat (Genvoya®/Stribild®)
- Emtricitabine (Atripla®/Descovy®/Emtriva®/Eviplera®/Genvoya®/Stribild®/Truvada®)	- Étravirine (Intelence®)	- Darunavir (Prezista®)	- Elvitégravir (Stribild®/Genvoya®)			
- Lamivudine (Epivir®/Zeffix®/Combivir®/Kivexa®)	- Névirapine (Viramune®)	- Fosamprenavir (Telzir®)	- Raltégravir (Isentress®)			
- Zidovudine (Retrovir®/Combivir®/Trizivir®)	- Rilpivirine (Edurant®/Eviplera®)	- Lopinavir (Kaletra®)				
- Ténofovir (Atripla®/Descovy®/Eviplera®/Genvoya®/Stribild®)		- Ritonavir (Norvir®/Kaletra®)				
- Didanosine : (Videx®)		- Tipranavir (Aptivus®)				

Tableau 2: Les molécules disponibles dans la thérapie contre le VIH

3 LE DÉPISTAGE COMBINÉ VIH/VHC EN OFFICINE

L'infection au VIH et l'hépatite virale C chronique représentent deux enjeux de santé publique majeurs qui justifient l'enjeu du dépistage. En effet, ces deux maladies chroniques ont le point commun d'être des pathologies infectieuses, ce qui implique qu'ignorer sa séropositivité pose deux problèmes :

- À un niveau individuel : le retard diagnostique constitue une véritable perte de chance de bénéficier d'un traitement. Pour le VIH comme pour le VHC, la découverte de la maladie à un stade tardif plutôt qu'à un stade précoce a des conséquences néfastes sur le pronostic.
- À un niveau collectif : les personnes contaminées qui s'ignorent continuent de propager l'infection autour d'elles

En ce qui concerne le VIH, les modes de contamination pouvant entraîner une infection sont plus connus, et ainsi les personnes qui ont pris un tel risque en sont généralement conscientes. En revanche concernant l'hépatite C, les voies de contamination sont beaucoup moins connues par la population, ce qui implique qu'une large majorité des personnes concernées par l'épidémie cachée n'a même pas conscience d'avoir pris un risque au cours de sa vie.

3.1 Objectifs nationaux et mondiaux de dépistage

3.1.1 Recommandations de dépistage à l'échelle mondiale

En ce qui concerne le VIH, l'OMS a pour objectif de mettre fin à l'épidémie en tant que menace pour la santé publique, au niveau mondial, d'ici à 2030. Cet objectif correspond à la fin des nouvelles contaminations par le VIH, des décès liés à celui-ci et de la discrimination envers les séropositifs. Pour réaliser ce projet, l'OMS poursuit sa stratégie mondiale contre le VIH et demande un renouvellement de l'engagement politique de chaque pays avec des moyens supplémentaires et des innovations techniques. [50] Globalement, la plupart des institutions propres à chaque pays recommande un dépistage au moins une fois par an. [42]

Dans ses recommandations pour la stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH 2016–2021 vers l'élimination du SIDA, l'OMS préconise de :

- Réduire la mortalité liée au VIH et préserver la qualité de vie des séropositifs en établissant des liens entre la prise en charge du VIH et des comorbidités (co-infection à la tuberculose, aux hépatites virales...)
- Renforcer le dépistage et l'accès aux traitements :
 - En favorisant le dépistage dans les structures de proximité et en milieu associatif afin qu'un maximum de personnes puisse connaître son statut sérologique.
 - En améliorant les techniques de dépistage et en ciblant les personnes les plus exposées au risque de transmission ;
 - En permettant à toutes les personnes séropositives d'avoir accès à un traitement durable, notamment pour les nourrissons, les enfants et les populations les plus touchées.
- Renforcer les programmes de prévention :
 - En éliminant la transmission du VIH aux partenaires sexuels, aux UDI séronégatifs et aux nouveau-nés par l'association des thérapies ARV et de prophylaxie pré et post-exposition ;
 - En développant de nouveaux instruments de prévention comme un microbicide topique et un vaccin contre le VIH.
 - En renforçant l'utilisation du préservatif qui reste la méthode privilégiée de prévention
- Éliminer les discriminations :
 - En protégeant les personnes les plus vulnérables et exposées comme les enfants, les femmes, les populations les plus touchées ;
 - En abrogeant les lois et les politiques discriminatoires envers le VIH qui marginalisent et stigmatisent les populations, et qui favorisent les comportements à risques et qui perpétuent les inégalités d'accès aux soins.
- Réduire les coûts de prise en charge en diminuant les prix des principaux médicaments et promouvoir un financement national pour la prise en charge du VIH.
- Favoriser l'innovation en intensifiant la recherche et la mise au point de vaccins et de médicaments pour le traitement et la prévention du VIH. [50]

Parallèlement, l'ONUSIDA a fixé pour objectif d'ici 2020 le plan 90-90-90, c'est-à-dire d'avoir 90 % des personnes vivant avec le VIH diagnostiquées, 90 % de ces personnes diagnostiquées sous traitement ARV et 90 % des personnes avec une CV contrôlée. Ces objectifs sont en passe d'être atteints en France puisqu'en 2013, les estimations étaient : 84% des personnes vivant avec le VIH diagnostiquées, 90% des personnes diagnostiquées sous traitement ARV et 90% des personnes avec une CV contrôlée. Cependant, ces chiffres ne tiennent pas compte des délais de prise en charge qui restent longs. [33][34]

Concernant l'hépatite C, ces vingt dernières années ont vu des progrès majeurs, aussi bien concernant le diagnostic que la prise en charge. Les plus importantes innovations concernent le développement et la mise sur le marché récemment de nouvelles molécules antivirales ciblant la réplication du virus. Elles ont révolutionné la prise en charge de la maladie en permettant la guérison en quelques semaines de plus de 95% des malades atteints de l'hépatite C. Du fait de leur intérêt individuel et collectif, de tels progrès thérapeutiques justifient un renforcement du dépistage, notamment parmi les populations les plus exposées. Grâce à ces nouvelles perspectives, il est possible d'envisager une baisse de la prévalence et des complications associées à l'hépatite C (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, décès d'origine hépatique). [19]

En 2014 lors de l'assemblée mondiale de la santé, l'OMS a présenté un projet mondial d'élimination des hépatites B et C, dans lequel la France s'est engagée avec comme objectif une élimination de l'hépatite C d'ici 2025. L'élimination est définie par une réduction de l'incidence de 90% et de 65% de la mortalité. [17]

3.1.2 En France

Dans le plan « Priorité Prévention » présenté par le comité interministériel pour la santé le 26 mars 2018, il est défini comme objectif d'« Intensifier les actions de prévention et de dépistage à destination des publics les plus exposés pour contribuer à l'élimination du virus de l'hépatite C en France à l'horizon 2025 » [51]

L'élimination de l'hépatite C d'ici 2025 repose sur 3 actions principales :

- Renforcer l'accessibilité aux traitements de l'hépatite C par l'ouverture à de nouveaux prescripteurs en favorisant les réseaux ville-hôpital ;
- Renforcer le dépistage de proximité par test rapide d'orientation diagnostique (TROD) dans une approche combinée du VIH, VHC, VHB ;

- Renforcer la prévention par des actions innovantes « d’aller-vers » pour toucher les publics prioritaires et éloignés du système de santé.

Une étude soutenue par l’ANRS et menée par S. Deuffic-Burban au sein de l’Inserm de l’université Paris Diderot s’est attelée à mettre en avant le coût-efficacité d’une stratégie de dépistage universel de l’hépatite C, associée à un bénéfice sur l’espérance de vie des personnes infectées, par rapport à un dépistage ciblé. Les résultats obtenus grâce à cette étude ont permis de démontrer qu’un dépistage universel est associé à une meilleure espérance de vie en tenant compte de la qualité de vie. De plus, ce dépistage universel se révèle coût-efficace si les patients dépistés pour l’infection par le VHC sont pris en charge et traités rapidement après le diagnostic. En effet, un dépistage universel permet de diagnostiquer des patients à des stades moins avancés, dans des populations qui ne se sentent pas forcément concerné par le VHC et ce qui conduit à une morbidité et mortalité réduites de manière significative car la mise sous traitement est précoce. [19] [52]

Concernant le VIH, la HAS recommande un dépistage orienté vers des populations clés, avec un dépistage :

- Tous les 3 mois chez les HSH
- Une fois par an chez les UDI
- Une fois par an chez les personnes originaires de zones de forte prévalence [42]

Parallèlement à ces mesures, il est recommandé de proposer un dépistage de l’infection au moins une fois au cours de la vie entre 15 et 70 ans, en vue d’essayer de réduire l’épidémie cachée. Dans ce but, l’implication de chaque professionnel de santé est nécessaire à tous les niveaux du parcours de soin pour évoquer la question du dépistage avec un maximum de patients.

La HAS encourage également des démarches individuelles de dépistage, à l’initiative du patient en promouvant l’utilisation des ADVIH et toutes les démarches de dépistage organisé, comme par exemple en milieu associatif ou en CeGIDD. Le dépistage doit s’inscrire dans la démarche globale de prévention. [42]

3.1.3 Offre de dépistage actuelle

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

- L'examen dans un laboratoire de biologie médicale dont les résultats peuvent être fiables 4 à 6 semaines après une prise de risque, voire plus tôt selon les réactifs utilisés. L'examen est pris en charge si effectué suite à prescription ou est à la charge de l'utilisateur si réalisé hors prescription,
- Les CeGIDD, qui dépistent gratuitement et anonymement, en lien avec un laboratoire de biologie médicale
- Les organismes associatifs habilités, qui utilisent les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) lors des différentes interventions et manifestations auxquels ils participent, et qui sont réalisables par des personnes mentionnées dans un arrêté : professionnels de santé, associations dans certaines conditions. Gratuit, ses résultats sont fiables 3 mois après une prise de risque.
- L'autotest en vente dans les officines de pharmacie, réalisé par le patient lui-même, ne peut pas se révéler positif avant 3 mois suite à une prise de risque. [42]

Le nombre de TROD réalisés en 2016 dans le cadre d'actions de « dépistage communautaire » est de 56 300 et touche toujours les populations les plus exposées au VIH (32% d'HSH et 31% de migrants en 2016). Ce nombre a diminué par rapport aux 2 années précédentes (autour de 62 000), mais la proportion de TROD positif reste élevée. En 2016, près de 75 000 autotests ont été vendus en pharmacie, sans possibilité néanmoins de savoir quelle population en a bénéficié. Le nombre de TROD communautaires et de ventes d'autotests reste marginal par rapport à l'activité de dépistage réalisée en laboratoires mais s'adresse à un public différent [38]

3.2 Innover pour atteindre l'épidémie cachée

L'enjeu du dépistage concerne principalement toutes les personnes infectées qui non seulement l'ignorent, mais ignorent également avoir pris un risque au cours de leur vie. À ce jour, en dehors du parcours de soin classique de dépistage qui passe par le médecin et les laboratoires d'analyses biologiques, il existe une offre de dépistage dans les milieux associatifs. Cette offre est importante car elle permet de viser les populations

à plus forte prévalence, particulièrement dans le cadre du VIH et des associations dédiés aux LGBT par exemple, ou bien des associations pour les UDI dans le cadre du VHC.

Mais, si cette offre permet de dépister le plus grand nombre d'infectés au sein même des populations à risque, en revanche, elle n'atteint pas toute la population qui ignore avoir été en contact un jour avec un de ces virus. En effet, ces personnes n'appartiennent pas à ces communautés et ne se sentent pas concernés par de telles opérations. Elles ignorent contribuer à répandre l'épidémie et ignorent la pathologie chronique dont elles sont porteuses.

3.2.1 Comment atteindre ces personnes ?

La difficulté consiste à faire passer un message de santé auprès d'une population non marginalisée qui ne se sent pas concernée ni par les facteurs de risque classiques ni par les messages de prévention/dépistage classique auxquels elle ne prête donc pas attention. Cette population ne présente pas de comportement à risque connu, et a un recours aux soins habituel, ce qui accroît encore davantage son indifférence aux offres de dépistage spécialisées. Un message efficace repose alors sur un caractère répétitif et porté par un professionnel de santé reconnu et identifié. De même, la facilité d'accès à l'offre de dépistage se doit d'être maximale afin de ne pas favoriser la perte de motivations souvent faibles.

Ainsi, avec environ 4 millions de personnes qui poussent la porte d'une pharmacie chaque jour, l'officine est un lieu privilégié pour concourir au dépistage des maladies infectieuses. La France compte plus de 22 000 pharmacies réparties sur tout son territoire.

3.2.2 Pourquoi le pharmacien d'officine ?

Le pharmacien d'officine, avec ses compétences variées et reconnues et ses larges disponibilités apparaît comme le professionnel de santé le plus accessible à toute la population. Il fait partie des professionnels de santé les plus fréquentés et joue un rôle clé dans les démarches de prévention et d'éducation à la santé. Il dispose également d'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.

Dans cette logique, la parution au journal officiel du « décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes » donne aux pharmaciens d'officine une place légitime dans une activité de santé publique indispensable : le dépistage.

En effet, dans l'article 1, il est stipulé que le pharmacien d'officine peut désormais « participer au dépistage des maladies infectieuses et des maladies non transmissibles. » [53]

De plus, le dépistage des maladies infectieuses en officine peut être l'élément déclencheur du suivi des patients qui sont porteurs d'un virus et qui l'ignorent.

Le pharmacien d'officine a vu arriver sur le marché depuis septembre 2015 les premiers autotests de diagnostic de l'infection à VIH (ADVIH). La mise sur le marché d'un tel dispositif, permettant à un patient de réaliser le test seul à son domicile, a mis en avant la question du rôle du pharmacien dispensateur. En effet, il ne s'agit pas d'un acte anodin et doit s'accompagner de quelques conseils au minimum. Il doit être capable d'accompagner une demande de dépistage, non seulement sur le fonctionnement technique du dispositif, mais également de donner toutes les informations nécessaires concernant une situation potentiellement à risque, notamment en ce qui concerne l'orientation du 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.

3.2.3 Vers la mise en place d'un dépistage en officine

C'est ainsi que la réflexion autour du dépistage des maladies infectieuses en officine a commencé. Le professionnel de santé ayant été identifié, il faut maintenant définir les moyens qui vont permettre d'y parvenir.

Pour que le pharmacien soit efficace dans le dépistage, il existe un besoin de formation sur les maladies infectieuses et la nécessité d'avoir d'un outil performant et facile à utiliser, et donnant un résultat rapide : le TROD

3.2.4 Les TROD

- **Définition des TROD**

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) regroupent l'ensemble des dispositifs en kits, utilisables de façon unitaire. Ils permettent de donner un résultat fiable et rapide. Les TROD recherchent la présence des anticorps spécifiques à la pathologie recherchée dans le sérum ou le plasma par prélèvement veineux ou, à partir du sang total par prélèvement capillaire. Ils permettent d'obtenir un résultat en moins de 30 minutes par une lecture visuelle par la personne qui réalise le test. Il existe également des TROD salivaires qui sont réalisés à partir d'un échantillon de fluide cravculaire.

L'objectif des TROD est de développer un dépistage rapide et accompagné dit « hors les murs », c'est-à-dire en dehors des laboratoires d'analyse et des systèmes de soins classiques, au plus proche des lieux et des personnes à risque. Les TROD sont des tests à visée de dépistage et d'orientation diagnostique. Il faut noter qu'ils ne constituent pas un examen de biologie médicale et ne peuvent pas se substituer au diagnostic réalisé par un examen de biologie médicale car en cas de résultat positif, ils doivent obligatoirement être confirmés par les tests de laboratoire (méthode ELISA et WesternBlot)

Toute personne peut en faire la demande et en bénéficier après avoir été correctement informé et avoir donné son consentement libre et éclairé. Ils s'adressent plus particulièrement aux populations les plus exposées au VIH ou les plus isolées du système de soins, en considérant qu'il s'agit de proposer à ces populations un dépistage qui s'intègre dans une démarche complète de prévention, comprenant informations, conseils, distribution de documents et de matériel de prévention ou de réduction des risques, et une orientation éventuelle vers d'autres dépistages...

D'un point de vue réglementaire, depuis la parution au journal officiel du décret no 2018-841 du 3 octobre 2018, le pharmacien d'officine trouve désormais une place dans un parcours de dépistage des maladies infectieuses en ce qui concerne le VIH et le VHC. En effet, jusqu'à présent, le pharmacien d'officine n'était autorisé à réaliser dans un espace de confidentialité que trois TROD :

- Le test capillaire d'évaluation de la glycémie,
- Le test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A

- Le test oro-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe.

Avant cet arrêté, les TROD du VIH et du VHC ne pouvaient être réalisés que par des médecins exerçant en cabinet libéral, dans un établissement/service de santé ou intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative, ou par du personnel médical ou membres d'associations ayant reçu une formation qualifiante, sous l'égide d'un médecin. [54]

- **Principe :**

Les TROD détectent les anticorps grâce à des antigènes de synthèse. Ces antigènes sont fixés au niveau de la zone test sur un support en bande (immunochromatographie) ou en spot (filtration sur membrane). Sur le même support et distinct de la zone test, on retrouve des antigènes différents de ceux recherchés qui sont fixés pour former la bande (ou spot) « contrôle ».

Selon les TROD utilisés, le mode de migration est différent :

- Pour le principe de l'immunochromatographie, on dépose le prélèvement sur le support puis le solvant de migration. Celui-ci va ensuite migrer par capillarité en entraînant avec lui les éventuels anticorps présents et les réactifs de révélation déjà présents dans le TROD. Ce principe est repris dans les tests TOYO VHC que nous développerons par la suite.
- Pour le principe de la filtration sur membrane : le prélèvement, déposé sur le support, est filtré par la membrane sur laquelle on rajoute les réactifs. Ce principe est repris dans les tests INSTI VIH.

Quel que soit le mode de migration, en cas de présence de ceux-ci dans l'échantillon, les anticorps recherchés vont se fixer sur la bande test. Les anticorps de contrôle, non spécifiques de l'infection recherchée, se fixent au niveau de la zone de contrôle. La révélation de la bande contrôle est indispensable pour la validation du test.

- **Avantages :**

L'avantage principal des TROD est leur utilisation sur le terrain qui permet d'accroître l'offre de dépistage en dehors des laboratoires d'analyses médicales en proposant un dépistage aussi bien en milieu associatif que dans des services de soins. Ils peuvent ainsi toucher un plus grand nombre de patients par leur utilisation rapide, notamment des personnes marginalisées, plus difficilement incluses dans un parcours de soin classique.

Ils permettent d'obtenir un résultat rapide en moins de 30 minutes et sont relativement faciles d'emploi et de conservation aisée. Les échantillons nécessaires sont facilement obtenus (prélèvement d'une goutte de sang capillaire, liquide cravicaire...). Les résultats obtenus sont satisfaisants en termes de sensibilité et de spécificité lors de la phase chronique de l'infection, proches de 100%. Ils sont également d'un coût suffisamment abordable pour pouvoir être utilisés en masse auprès des usagers.

- **Inconvénients :**

Les TROD ne sont pas adaptés dans le dépistage des séroconversions récentes. En effet ils ne permettent pas de détecter une infection datant de moins de 3 mois (risque de faux négatif par manque de sensibilité). Ils partagent cet inconvénient avec les tests ELISA classiques qui ont cependant une fenêtre de conversion sérologique plus réduite. Ils ne permettent donc pas de poser un diagnostic et doivent obligatoirement être confirmés par un test ELISA de laboratoire (risque de faux positif par manque de spécificité). Bien que satisfaisants en termes de sensibilité et spécificité, ces tests sont ainsi moins performants que les tests de laboratoire et permettent uniquement une orientation diagnostique. De plus, la performance du TROD dépend de la nature du prélèvement (sensibilité supérieure pour les tests sur sérum/plasma que pour les tests sur sang total) et de l'opérateur (difficulté de manipulation et parfois subjectivité de la lecture du résultat en cas d'indicateurs visuels mal définis). Il peut y avoir un manque de traçabilité, les résultats ne pouvant pas être enregistrés. [55]

- **Résultats et interprétations :**

Le résultat est obtenu en moins de 30 minutes sous la responsabilité de la personne réalisant le TROD. [56] Le résultat est validé si la bande (ou spot) contrôle est présente. En l'absence de ce contrôle, il faut considérer le test comme ininterprétable. Dans ce cas, il faut refaire un TROD ou faire un test en laboratoire.

- Pour un TROD positif, les deux bandes (ou spots) de réactivité seront forcément présentes. La bande contrôle signe que la réaction est valide. La bande test, qui correspond à la liaison spécifique des anticorps du patient aux antigènes de synthèse de l'infection recherché, montre la séropositivité du patient. Un résultat positif doit obligatoirement être confirmé par un test de de laboratoire, ELISA dans le cas du VIH ou charge virale dans le cas du VHC. En cas de résultat positif,

la personne concernée doit être systématiquement orientée vers un médecin, un établissement de santé ou un service de santé.

- En cas de négativité du test, seule la bande contrôle apparait. Dans ce cas, soit le patient n'est pas infecté, soit le test a été réalisé trop précocement par rapport à la prise de risque. En effet, les résultats d'un TROD réalisé moins de 3 mois après la prise de risque ne permettent pas d'affirmer l'absence d'infection. En cas de TROD négatif, la personne doit être informée des limites de l'interprétation du résultat du test du fait de la fenêtre de séroconversion et de la possibilité de réaliser un examen de biologie médicale, notamment en cas de risque récent de contamination. [55]

-

3.2.5 Les outils à disposition

3.2.5.1 Le TROD VHC



Figure 19: Le test TOYO-VHC®

Tableau 3: Données techniques du test TOYO-VHC® :

Nom du produit :	<i>TOYO VHC®</i>
Conditionnement :	<i>Boîte de 40 tests (cassettes) conditionnés individuellement. Référence : THC02-40</i>
Type de diagnostic :	<i>Détection qualitative des anticorps VHC</i>
Nature du prélèvement :	<i>Sang total capillaire, sang veineux, sérum, plasma (60µL)</i>
Technique :	<i>Immunochromatographie</i>
Stockage :	<i>Entre 4°C et 30°C</i>

Contenu du kit : Cassettes, micropipettes de 60µL pour prélèvement capillaire, diluants et mode d'emploi, lancette (pour prélèvement capillaire)

- **Principe :**

Le test anti-VHC est un test d'immunochromatographie rapide qui détecte qualitativement des anticorps générés contre les protéines codées par les séquences conservées des particules virales CORE, NS3, NS4 et NS5 du génome viral dans le sang total, le sérum ou le plasma.

- **Réactifs :**

Les réactifs utilisés sont les antigènes VHC recombinants (CORE, NS3, NS4, NS5), des anticorps monoclonaux anti-VHC et des antigènes VHC recombinants conjugués avec des particules d'or colloïdal.

- **Méthode :**

Le test TOYO anti-VHC utilise une technologie immunochromatographique sur phase solide pour la détection qualitative des anticorps anti-VHC sur sang total, sérum ou plasma. Il s'agit d'un test immunochromatographique à deux sites avec une combinaison d'anticorps monoclonaux et polyclonaux qui va permettre de détecter de façon sélective, avec une sensibilité élevée, les anticorps anti VHC dans un échantillon. Au niveau de la bande T, des antigènes VHC recombinants (CORE, NS3, NS4, NS5) sont fixés tandis que les anticorps anti-VHC monoclonaux sont immobilisés au niveau de la bande C de la membrane de nitrocellulose de la cassette. Les antigènes recombinants conjugués à l'or colloïdal sont déposés et séchés sur le tampon au niveau duquel l'échantillon sera déposé.

- S'il contient des anticorps anti-VHC, ceux-ci vont se lier à ces antigènes recombinants qui constituent la phase mobile et vont migrer ensemble jusqu'à la

zone test. Le complexe ainsi formé se lie aux antigènes recombinants immobilisés et les anticorps anti-VHC qui s'étaient liés aux antigènes recombinants conjugués vont s'immobiliser dans la zone T et les particules colloïdales vont s'accumuler en créant une bande colorée qui indique que le résultat est positif.

- S'il n'y a pas d'anticorps anti-VHC dans l'échantillon, l'échantillon migre jusqu'à la zone T avec les antigènes recombinants conjugués qui sont libres au niveau de la zone de dépôt. Il n'y aura pas de formation de bande colorée au niveau de la zone T puisque les antigènes recombinants fixés de la zone T ne peuvent pas se lier aux antigènes recombinants conjugués libres et le résultat du test est donc négatif.

Indépendamment du contenu en anticorps anti-VHC dans l'échantillon, les antigènes recombinants mobiles conjugués à l'or colloïdal de la zone tampon vont se lier aux anticorps monoclonaux anti-VHC lorsque le liquide va migrer jusqu'à la zone contrôle C créant un dépôt de particules d'or colloïdal qui va produire une bande colorée visible dans la zone C. L'apparition de cette bande est indispensable pour valider le résultat du test, qu'il soit positif ou négatif. Si elle est absente, il faut considérer le test comme ininterprétable.

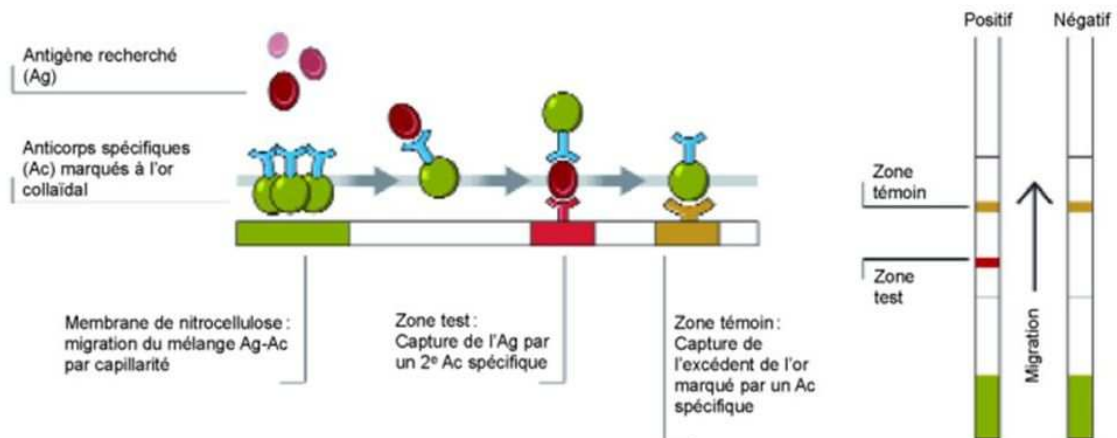


Figure 20 : Principe de l'immunochromatographie

- **Précautions et limites**

Afin de garantir un bon fonctionnement, les dispositifs doivent être conservés dans leur blister scellé jusqu'à utilisation et ils ne doivent pas être utilisés si le blister est ouvert ou endommagé. Ils doivent être conservés à distance de sources de radiation, de lumière directe, d'humidité, de chaleur et stockés à température ambiante entre 4 et 30°C. Les

tests doivent être effectués au plus tard une heure après ouverture des blisters. Ils ne doivent pas être utilisés après la date de péremption. Les dispositifs ne doivent pas être réutilisés (usage unique).

Comme pour toute manipulation d'échantillon potentiellement infectieux, l'opérateur doit porter des gants jetables lors de l'utilisation des kits ou des échantillons et se laver les mains minutieusement avant et après toute manipulation et l'élimination des déchets doit se faire selon les dispositions en vigueur.

Il faut tenir compte du fait que ce test indique seulement la présence ou l'absence d'anticorps anti-VHC dans le prélèvement. Il ne doit pas être utilisé seul pour affirmer le diagnostic d'une infection en cours au VHC et doit être confirmé par une autre méthode.

- **Protocole :**

- Préparer le matériel pour la réalisation du test et le prélèvement des échantillons.
Pour un prélèvement de sang total capillaire au bout du doigt :
- Prélever 60µL au bout du doigt après piqure avec l'auto-piqueur à usage unique, en utilisant la pipette fournie dans le kit :
- Former une grosse goutte de sang au bout du doigt et approcher l'extrémité de la pipette de la goutte tout en la maintenant horizontalement. Ne pas appuyer sur la poire de la pipette ; celle-ci se remplit automatiquement par capillarité.
- Déposer dans le puits l'échantillon et ajouter 1 goutte de diluant.

Le résultat doit être lu à 15 minutes (ne pas lire après 20 minutes ; un résultat après 20 minutes devra être considéré comme invalide)

- **Interprétations des résultats (annexe 2) :**

- Négatif : Une seule bande est visible dans la zone C indiquant l'absence d'anticorps anti-VHC.
- Positif : Deux bandes sont visibles, une dans la zone T et l'autre dans la zone C, indiquant la présence d'anticorps anti-VHC.

Des concentrations faibles d'anticorps VHC peuvent provoquer l'apparition d'une bande de faible intensité dans la zone T. Ce résultat doit être considéré comme positif.

- Invalide : Absence de bande dans les zones T et C ou Seulement une bande dans la zone T ou au milieu de la fenêtre : le test ne peut pas être interprété et doit être recommencé avec un autre dispositif.

L'apparition de la bande contrôle « C » est considérée comme un contrôle interne. Cette bande indique qu'un volume suffisant d'échantillon et de diluant a été délivré et permet de valider le résultat.

- **Performances du test :**

Une étude menée par le Centre national de référence des hépatites B, C et delta a étudié de façon indépendante les performances des différents TROD existants sur sang total capillaire. Les performances du test Toyo® y sont décrites comme satisfaisantes avec une spécificité 98,3 % sur sang total capillaire et une sensibilité de 95,9 %. Cette étude du CNR confirme également la facilité à réaliser et à interpréter les tests. Dans cette étude, la grande majorité des tests étaient interprétables sur sang capillaire : 98,5 % pour le test Toyo® HCV. [57]

3.2.5.2 Le TROD VIH



Figure 21: Le test Insti VIH-1/VIH-2®

Tableau 4: Données techniques du test Insti VIH-1/VIH-2® :

Nom du produit :	<i>INSTI VIH 1/VIH 2®</i>
Conditionnement :	<i>Test unitaire (accessoires inclus) référence : 90-015</i>
Type de diagnostic :	<i>Recherche des anticorps anti VIH 1/2</i>
Nature du prélèvement :	<i>Sang total capillaire ; sang total veineux/EDTA, plasma ; sérum</i>
Technique :	<i>Immunofiltration sur membrane</i>
Antigènes utilisés :	<i>Protéines recombinantes gp 41/gp 36</i>
Conditions de stockage :	<i>Entre 4°C et 30°C</i>
Volume d'échantillon nécessaire :	<i>50µl</i>
Lecture :	<i>Immédiate</i>
Contrôle interne :	<i>Réel contrôle immunologique (protéine A/IgG)</i>

Contenu du kit : Lingette alcoolisée, Lancette stérile à usage unique K C0344, Pipette à usage unique calibrée pour recueillir 50µl.

- **Principe :**

Le test INSTI VIH-1/VIH-2 est un test de diagnostic rapide, à usage unique, destiné à la détection des anticorps anti-VIH-1/VIH-2 dans le sang total humain, le sérum ou le plasma.

- **Réactifs :**

Les réactifs nécessaires à la réalisation du test sont le diluant, la solution colorante et la solution clarifiante, chaque solution étant contenue dans des flacons numérotés de 1 à 3.

Le test biologique INSTI VIH-1/VIH-2 utilise une combinaison de protéines transmembranaires recombinantes du VIH-1 (gp41) et du VIH-2 (gp36). L'utilisation de ces protéines permet de passer outre les problèmes de sensibilité et de spécificité associés aux tests basés sur les lysats viraux ou sur une combinaison d'antigènes core et d'autres protéines virales. La membrane du dispositif est conçue pour filtrer, absorber et retenir l'échantillon testé ainsi que tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test de manière à éviter tout risque de fuite et d'exposition à des liquides potentiellement infectés.

- **Méthode :**

Le test se compose d'une membrane de filtration synthétique positionnée au-dessus d'un matériau absorbant et placée dans une cassette en plastique, le tout constituant le test. La membrane a été spécifiquement traitée avec des protéines recombinantes du VIH-1 et du VIH-2, qui réagissent avec les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 présents dans l'échantillon pour faire apparaître un point coloré sur la membrane. La membrane comprend également un contrôle, témoin de bon fonctionnement du test. Le contrôle consiste en un point traité avec la protéine A capable de se lier aux anticorps IgG normalement présents dans le sang et ses composants. Les anticorps IgG réagissent avec un agent chromatique breveté pour faire apparaître un point coloré sur la membrane, qui témoigne ainsi du bon fonctionnement du test. Si ce point contrôle n'apparaît pas, il faut considérer le test comme invalide.

L'échantillon prélevé (sang, sérum ou plasma) sera déposé dans le flacon de diluant 1 qui va permettre de lyser les globules rouges. Le contenu de ce premier flacon est ensuite versé dans le puits de dépôt de la membrane. Si des anticorps anti-VIH-1/2 sont présents dans l'échantillon, ils vont se lier aux protéines présentes sur la membrane de filtration. L'ajout des deux flacons suivants va permettre la réaction avec les anticorps IgG et faire apparaître d'une part le témoin de contrôle et, d'autre part en cas de présence d'anticorps anti-VIH-1/VIH-2 dans l'échantillon, un second point bleu.

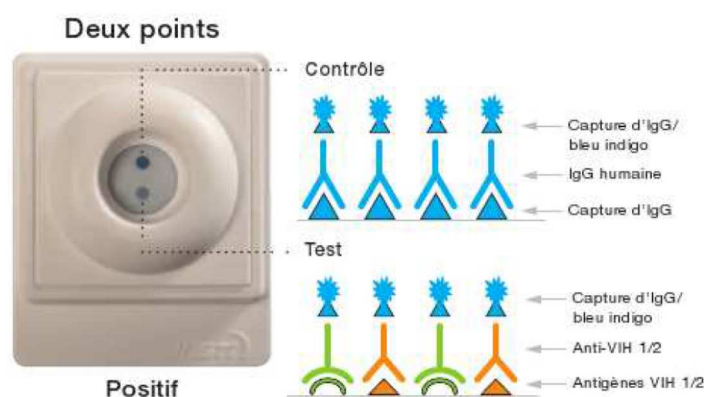


Figure 22 : Principe de l'immunofiltration

- **Précautions et limites :**

Le test INSTI ne doit pas être utilisé si le sachet a été ouvert ou si l'intégrité de l'emballage a été violée. Une fois la pochette en aluminium ouverte le test doit être immédiatement réalisé. Les réactifs provenant de différents lots ne doivent pas être mélangés et il ne faut pas utiliser de réactifs ou de kits dont la date de péremption est dépassée. Un kit correspond à un test et ne doit pas être réutilisé.

Comme pour toute manipulation d'échantillon potentiellement infectieux, l'opérateur doit porter des gants jetables lors de l'utilisation des kits ou des échantillons et se laver les mains minutieusement avant et après toute manipulation et l'élimination des déchets doit se faire selon les dispositions en vigueur.

Le non-respect des volumes recommandés de réactifs et d'échantillon pourrait entraîner une fuite et/ou un débordement des liquides de la membrane.

Les patients qui ont suivi une thérapie antirétrovirale peuvent afficher de faux résultats négatifs au test.

- **Protocole :**

- Préparer les accessoires de prélèvement (lingette, lancette et pipette), le sachet contenant la membrane INSTI, un flacon de diluant, un flacon de solution colorante et un flacon de solution clarifiante.

Afin de prélever une quantité de sang de sang suffisante, il est recommandé de suivre la procédure suivante :

- Masser fermement l'extrémité du doigt et orienter la main vers le sol pour permettre l'afflux de sang au bout du doigt puis nettoyer le bout du doigt avec la lingette alcoolisée.
- Dès que le doigt est sec, placer la lancette contre le bout du doigt et l'actionner. La lancette utilisée doit être jetée dans un container adapté à l'élimination des produits potentiellement infectieux.
- Prendre immédiatement et fermement le bout du doigt pour faire apparaître une grosse goutte de sang puis placer la pipette horizontalement dans la goutte de sang sans exercer aucune pression sur la poire. Le remplissage de la pipette s'effectue automatiquement jusqu'au trait noir (50µl) par capillarité. Si la quantité de sang n'est pas suffisante pour atteindre le trait noir, appuyer fermement sur le bout du

doigt afin qu'une autre grosse goutte de sang apparaisse et y placer de nouveau la pipette horizontalement.

- Positionner la pipette verticalement au-dessus du flacon de diluant et presser la poire pour verser l'échantillon de sang dans le flacon. Replacer le bouchon et mélanger par inversion.
- Le contenu du flacon 1 doit ensuite être entièrement versé dans le puits de dépôt du test et absorbé par la membrane.
- Le flacon 2 contenant la solution colorante doit ensuite être versé entièrement sur la membrane après avoir été homogénéisé.
- La totalité du contenu de la solution clarifiante (flacon 3) doit être versée pour atténuer la couleur de fond et rendre plus distincts les points contrôle et test. Le résultat du test doit être lu immédiatement pendant que la membrane est encore humide. Ne pas lire les résultats plus de 5 minutes après l'ajout de la solution clarifiante.

- **Lecture des résultats (annexe 3):**

- Négatif : Un point bleu, correspondant au témoin de contrôle, doit apparaître sur la membrane. Facile à discerner sur un fond teinté, il permet de valider le bon déroulement du test. Aucun point ne doit apparaître au niveau du « point test » situé sous le « point contrôle ». Un résultat négatif indique qu'aucun anticorps dirigé contre le VIH-1/2 n'a été détecté dans l'échantillon.
- Positif : Deux points bleus faciles à discerner sur un fond teinté indiquent que l'échantillon contient des anticorps dirigés contre le VIH-1/2. Un des points peut apparaître comme plus ou moins foncé, mais ce résultat doit être considéré comme positif. Il est nécessaire de faire confirmer ce résultat par un test utilisant une autre méthode.
- Invalide : Le test est invalide dans l'un des cas suivants :
 - Aucun point n'apparaît sur la membrane
 - Le « point test » est apparu mais pas le point de contrôle
 - La teinte de fond est uniforme sur toute la membrane (volume de l'échantillon trop important)
 - Des petites tâches bleues apparaissent sur la membrane

- Indéterminé : Le test est indéterminé si un cercle légèrement coloré apparaît au niveau du « point test ». Un résultat indéterminé implique de faire réaliser un nouveau test en utilisant une autre méthode.

- **Performances :**

Les résultats d'une étude clinique canadienne pour les laboratoires BioLytical démontrent que :

- La sensibilité relative du test INSTI VIH-1/2 pour une détection précoce des anticorps a également été évaluée sur des patients canadiens avec séroconversion. La sensibilité du test INSTI VIH-1/2 est >99% pour un prélèvement capillaire sur le bout du doigt, pour un prélèvement sur sang total, sur plasma et sur sérum (fourchette de 99,0 à 99,6%). Les résultats invalides et indéterminés n'ont pas été inclus dans l'évaluation.
- La spécificité du test INSTI VIH-1/2 s'est avérée >99,3% (fourchette de 99,3 à 100%) pour un prélèvement capillaire sur le bout du doigt, pour un prélèvement sur sang total, sur plasma et sur sérum.

3.2.6 L'entretien de dépistage

Le dépistage doit se dérouler dans un espace de confidentialité propre, calme, et propice à la discussion, afin de se dérouler dans un climat professionnel et de mise en confiance.

Il se décompose en trois parties :

- L'entretien pré-test
- La pratique du TROD
- L'annonce des résultats

- **L'entretien :**

L'entretien avec le patient avant d'effectuer le TROD va permettre d'informer la personne sur le fonctionnement du test, sur les informations qu'il va donner et sur ses limites. Dans un premier temps, le pharmacien va remettre un document explicatif que le patient doit lire avant de donner son consentement, qui doit être libre et éclairé. Afin de ne pas lever l'anonymat de la personne, elle ne doit pas signer le document de l'accord de dépistage mais simplement le dater et cocher la case correspondante. Il est important de signaler au

patient que ce consentement peut être retiré à tout moment, que ce soit avant de réaliser le test ou avant l'annonce des résultats.

Dans un second temps, le pharmacien va procéder à l'entretien anonyme de dépistage. Au cours de celui-ci, il va poser un certain nombre de questions et laisser s'exprimer la personne. L'objectif à ce stade est de faire le point sur le parcours de vie de la personne, notamment sur ses antécédents sérologiques, ses motivations à se faire dépister, ses pratiques de vie (sexuelles, consommation de drogues...), les risques qu'elle a pu prendre, etc.

Il peut être judicieux lors de cet entretien d'évaluer l'environnement social de la personne qui va être testée, en la questionnant sur le soutien que lui apporterait son entourage en cas de découverte d'une pathologie.

Cet entretien n'a pas pour but d'émettre un jugement moral sur la personne, mais au contraire de faire le point sur ses connaissances actuelles sur le VHC et le VIH et de lui apporter si besoin des informations complémentaires. Il faut garder en tête que certaines questions peuvent paraître intimes voire indiscrètes.

L'évaluation du niveau de risque de la personne reste à l'appréciation de l'opérateur, mais ne doit pas influencer son comportement vis-à-vis de la personne.

La fiche Entretien individuel anonyme permet de donner une trame au pharmacien pour le déroulé de l'entretien, celui-ci reste libre de l'aménager selon son propre ressenti, en l'adaptant à la personne reçue. Cette fiche est conservée par le pharmacien.

A l'issue de cette première étape, le pharmacien pourra proposer à la personne la réalisation d'un ou des deux TROD disponibles selon l'évaluation des besoins ou à la demande de la personne.

- **L'acte de dépistage :**

Après avoir effectué l'entretien préliminaire et avoir reçu le consentement écrit et oral du patient, le pharmacien va procéder à la partie pratique.

Il va ainsi réaliser un seul ou bien les deux TROD mis à disposition. Le mode opératoire est propre à chacun des dispositifs.

La différence à noter entre les deux TROD est que celui pour le VIH donne un résultat instantané tandis que celui pour le VHC donne un résultat après un délai variant de quelques à 15 minutes.

Ainsi, si les deux tests sont réalisés, afin d'optimiser le temps de réaction, il convient de dérouler le test comme suit (annexe 5):

- Après préparation du matériel, commencer par recueillir la goutte de sang pour le test pour le VIH, et déposer celle-ci dans le flacon 1, mélanger, laisser de côté.
- Procéder ensuite au prélèvement de la goutte pour le test du VHC, la déposer dans le puits prévu à cet effet et lancer la migration en ajoutant le réactif.
- Pendant que la migration du test VHC est en cours, récupérer le flacon 1 du test VIH et procéder à la suite du test.
- L'auto piqueur, comme tout déchet à risque infectieux, doit être éliminé par le biais des DASRI.

Il est souhaitable dès lors que les prélèvements sanguins ont été effectués de faire sortir le patient de la pièce et de réaliser les tests seul. En effet, il n'est pas recommandé d'être en présence de la personne lorsque les résultats des tests vont se révéler.

A ce stade, l'opérateur doit compléter la partie traçabilité de la fiche de l'entretien, avec les tests réalisés, le numéro de lot, la date, et les résultats.

- **L'annonce des résultats :**

L'annonce du résultat est la partie la plus délicate pour l'opérateur. Quel que soit le résultat, il est important pour le pharmacien d'être dans une attitude professionnelle, encadrante et rassurante. L'information doit être donnée sans émettre de jugement moral. Une annonce de résultat négatif apparaît plus simple à formuler qu'un résultat positif.

Conduite à tenir en fonction du résultat :

En fonction des différents résultats qu'il est possible d'obtenir, des fiches d'annonces de résultats à remettre au patient ont été créées.

- **Résultat négatif :**

En fonction du TROD utilisé, le résultat négatif sera représenté par :

- Une absence de marquage au niveau de la zone « test »
- Un marquage au niveau du témoin de contrôle qui permet de garantir que le test a bien fonctionné
- Un résultat négatif témoigne d'une séronégativité probable, si l'on considère la fenêtre de séroconversion. En effet, il faut tenir compte du temps nécessaire au système immunitaire d'un individu infecté de développer des anticorps contre le virus. On considère donc en général qu'un délai de 3 mois entre la date du test et la dernière prise de risque pour obtenir un résultat fiable chez tout individu, et que le test est le reflet du statut sérologique de la personne de sa naissance à 3 mois en arrière.

Le résultat négatif doit être rapporté dans la fiche de l'entretien conservée par le pharmacien. Les fiches correspondantes au résultat des tests doivent être remises au patient.

L'annonce du résultat négatif est une bonne nouvelle pour le patient, mais il est toutefois nécessaire d'insister sur l'existence de cette fenêtre sérologique.

➤ **Résultat positif :**

Un TROD positif sera représenté par :

- Un marquage au niveau du témoin de contrôle, attestant du bon déroulement du test.
- Un marquage au niveau de la zone « test » qui met en évidence la présence des anticorps recherchés dans l'échantillon de sang testé par couplage avec des antigènes viraux présents au niveau de cette zone.

Un résultat positif sur un TROD témoigne d'une séropositivité probable. Toutefois, il est important pour l'opérateur qui réalise le test de bien informer le patient sur la nécessité de faire confirmer ce résultat par un test en laboratoire. Il est important d'avoir en main tous les outils permettant d'orienter le patient vers des services compétents pour une prise en charge au plus tôt.

L'annonce du résultat doit bien sûr se faire de façon confidentielle. Le patient doit être orienté vers des services compétents pour sa prise en charge. Dans le cadre de la campagne Pharmatrod®, une liste des principaux services spécialisés dans la prise en charge du VIH et du VHC voisins des pharmacies participantes a été dressée afin de

laisser le choix au patient dans son parcours de soin. À ce stade-là, le pharmacien, en tant que professionnel de santé, peut se proposer pour prendre contact avec le service choisi pour le patient, dans le but de faciliter la démarche pour un patient qui vient d'apprendre sa séropositivité et qui peut se sentir démuni. En faisant ceci, il faut prendre en compte que l'anonymat peut être levé, et le patient doit en être conscient et consentant.

La fiche correspondant au résultat sera remise au patient. Sur celle-ci apparaissent des informations relatives à la conduite à tenir. Celle-ci varie légèrement selon le virus dépisté.

- Pour le VHC, un TROD positif ne signifie pas obligatoirement qu'une infection est en cours. En effet, les anticorps anti VHC persistent après guérison. Il est donc indispensable dans ce cas d'insister sur la nécessité d'effectuer un test de confirmation, notamment une recherche de la charge virale. Le patient peut être orienté chez son médecin traitant pour la confirmation et également pour la prise en charge, ou bien dans un service d'hépatogastroentérologie.
- Pour le VIH, bien que la confirmation par un autre test soit nécessaire, la séropositivité du patient est quasi certaine lors d'un TROD positif. Dans ce cas, le patient doit être orienté vers un service spécialisé d'infectiologie pour une prise en charge rapide.
- Pour une co-infection VIH/VHC, c'est vers un service spécialisé d'infectiologie qu'il faut orienter le patient.

Quelle que soit la pathologie découverte, il faut rassurer le patient en lui expliquant que poser un diagnostic va lui permettre de pouvoir bénéficier au plus tôt d'un traitement. Une hépatite C se soigne aujourd'hui dans 99% des cas avec un traitement de 8 semaines, et, bien qu'il n'existe pas de traitement curatif pour le VIH, il est possible de vivre une vie quasi normale avec un traitement antirétroviral adapté qui maintient une charge virale indétectable.

La fiche de l'entretien doit être remplie avec le résultat et la conduite tenue par le pharmacien, notamment le service vers lequel le patient a été envoyé.

➤ **Résultat indéterminé :**

Pour un TROD dont le résultat est indéterminé, il n'est pas possible de rendre un résultat, ni positif ni négatif. Il se caractérise par l'absence de la bande contrôle qui signe le bon

déroulement du test. Le patient doit être informé qu'aucune conclusion ne peut être tirée du test, et qu'il faut soit en refaire un, soit l'orienter vers son médecin ou un CeGIDD pour un dépistage ultérieur s'il ne souhaite pas recommencer ce jour. La fiche de l'entretien doit être remplie et la fiche d'annonce de résultat correspondante donnée au patient.

3.3 Le projet Pharmatrod®

3.3.1 Organisation et participants

Le projet Pharmatrod® a pour objectif de proposer à la population générale un dépistage combiné VIH/VHC par l'utilisation de TROD. Cette opération, lancée par le service de rétrocession de l'APHM basé au CHU de la Conception se déroule selon 3 volets :

- Une offre de dépistage permanente au sein même du service de rétrocession
- Une opération de dépistage sur une journée, au sein de l'hôpital à l'attention des usagers et du personnel
- Une opération étalée sur une période de 6 mois proposant le dépistage en milieu officinal

En France, le dépistage du VIH et du VHC peut être proposé à tout patient par un professionnel de santé, dans un milieu associatif ou bien réalisé à la demande de la personne. Actuellement, les efforts de prévention se portent vers des populations clés, les plus à risque d'exposition. Rappelons toutefois qu'une épidémie cachée importante existe puisqu'il existe en France plus de 75 000 personnes qui sont porteuses du VHC sans le savoir, et environ 25 000 personnes pour le VIH. C'est pourquoi la campagne de dépistage en officine Pharmatrod a été imaginée afin de proposer un dépistage gratuit et anonyme au plus grand nombre.

- **Le dépistage en service de Rétrocession**

Cette offre de dépistage est destinée aux personnes reçues dans le service de rétrocession, soit environ 80 patients par jour et au personnel hospitalier désireux d'anonymat. Ce projet a démarré expérimentalement en octobre 2017. Basé initialement sur une fréquence mensuelle en partenariat avec l'association Enipse, il a rapidement évolué vers une offre bimensuelle avec l'objectif d'une offre permanente fin 2018, permise par l'implication et la formation d'une partie du personnel du service.

- **Le dépistage à l'échelle d'un Établissement de soins : « Hôpital Conception Sans Hépatite »**

Il s'agit d'une opération se déroulant sur une journée proposée par l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM). En 2018, elle a eu lieu le Jeudi 29 novembre lors de la Journée du patient.

Elle est organisée par le service Rétrocession APHM et la Direction du CHU Conception en partenariat avec le service de Médecine du Travail, l'association SOS hépatites Paca et le Corevih Paca Ouest Corse et avec la participation de l'association Enipse. Elle est soutenue par la Direction de la Communication APHM en relation avec les médias locaux

- **Le dépistage en Officine de ville :**

L'opération a débuté le 26 novembre 2018 et va couvrir une période de 6 mois. Elle est organisée par le service de Rétrocession APHM qui en assure également la coordination, en relation avec les services d'Hépatogastroentérologie, et d'Infectiologie VIH de l'APHM et en partenariat avec le Syndicat Général des Pharmaciens des Bouches du Rhône – FSPF 13, l'USPO Paca, l'URPS Pharmaciens PACA et l'association SOS hépatites Paca. Le laboratoire Abbvie a assuré le support logistique.

3.3.2 Mise en place du volet « officine » :

Le courrier de recrutement et les messages de rappel ont été relayés par les représentants officinaux et le réseau de délégués industriels auprès des quelques 400 officines de la ville de Marseille et sa proche agglomération. Parmi celles-ci, 48 officines se sont portées volontaires.



Figure 23: Répartition des pharmacies volontaires pour la campagne Pharmatrod®

Les officines participantes ont pour mission d’informer, de diffuser, et encourager leurs patients à bénéficier d’une action de dépistage. Les pharmaciens peuvent proposer de réaliser eux même un dépistage combiné du VHC et du VIH en utilisant des TROD.

Les pharmaciens officinaux volontaires pour effectuer des TROD ont été formés au cours d’une soirée de formation. Le choix de ce créneau correspondait à l’horaire où les officinaux sont le plus disponibles. Ils ont été répartis sur 2 soirs au choix, les 20 et 22 novembre.

Ils ont suivi les présentations de plusieurs intervenants pour les former, avec :

- Pour la partie concernant le VHC, le Dr Isabelle PORTAL (Hépto-Gastro-Entérologie, APHM Centre de référence),
- Le Dr Isabelle RAVAUX, (Infectiologie VIH, IHU méditerranée APHM) pour la partie VIH,
- Le Dr Albert DARQUE pour la partie pratique de la réalisation des TROD et le cadre législatif qui permet la réalisation de ceux-ci,
- M. Richard DEWEVER de l’association Enipse pour la partie concernant les entretiens avec les patients et l’annonce des résultats,
- Le Dr Philippe MONGES pour la présentation de toute la logistique autour du projet (documents, participants...)

A l'issue de ces soirées, les pharmaciens volontaires pour l'opération sont partis avec un kit de démarrage comprenant :

- 18 TROD VHC
- 7 TROD VIH
- Une affiche A1 sur le dépistage de l'hépatite C
- Des flyers sur le dépistage de l'hépatite C
- Des documents papiers concernant l'entretien avec le patient, les annonces de résultats, les coordonnées des services vers lesquels envoyer les patients.

Ce matériel a pu leur être fourni gratuitement grâce à un partenariat avec le laboratoire Abbvie qui a soutenu logistiquement cette opération

3.3.3 Le suivi de l'opération

L'opération « dépistage en officine » de la campagne Pharmatrod® a été lancée le 26 novembre 2018 pour une durée de 6 mois. Afin d'évaluer l'impact de ces actions, le suivi des pharmacies participantes est une partie importante de la réussite du projet. Il est organisé en plusieurs parties :

- **Suivi téléphonique** : les pharmaciens seront contactés régulièrement par téléphone afin de faire le point sur le déroulé des tests, et afin de recueillir leurs premières impressions. Ils peuvent également nous contacter si besoin, pour toute question technique ou bien en ce qui concerne le réassort en TROD. Ce contact par téléphone a également pour vocation de maintenir la motivation des participants afin de poursuivre l'opération sur la durée. Il est prévu un contact téléphonique au moins une fois tous les 2 mois.
- **Visite des pharmacies** : la visite des pharmacies participantes à l'opération sera également assurée afin de se rapprocher des professionnels de santé. Il est prévu de passer deux à trois fois dans chaque pharmacie durant toute la durée de l'opération. En fonction des besoins et de la demande, il est possible d'augmenter les visites. Ces visites sont l'occasion de recueillir le ressenti des participants.
- **Questionnaires de satisfaction** : Il est prévu de faire circuler des questionnaires de satisfaction à destination des pharmaciens afin de recueillir leurs sentiments sur le projet, notamment en ce qui concerne la faisabilité des TROD, le contact

avec les patients, les facilités ou difficultés à proposer spontanément le dépistage au comptoir, la satisfaction des patients qui se prêtent au dépistage etc. Ces questionnaires seront distribués à mi-parcours pour un premier bilan, ainsi qu'à l'issue des 6 mois de campagne.

Toutes ces actions ont pour but d'ajuster aux besoins les opérations mises en place. Il est important de rappeler que cette opération est réalisée à titre expérimental, et que les corrections nécessaires se feront au fil de l'eau sur toute sa durée. La motivation des pharmaciens d'officine est un point clé de sa réussite. Un projet innovant comme celui-ci permet de donner au pharmacien une place importante dans une mission de santé publique d'actualité. Toutes les données recueillies donneront lieu à une analyse en vue d'une publication professionnelle.

CONCLUSION

Depuis quelques temps déjà, le pharmacien d'officine cherche à diversifier son exercice par le biais des nouvelles missions qui lui sont confiées. En réalisant des entretiens d'éducation thérapeutique, des bilans de médication partagés ou encore en vaccinant contre la grippe, le pharmacien affirme sa place dans le parcours de soin de ses patients. Si sa vitrine est depuis toujours un moyen de communiquer sur les campagnes de santé publique et de prévention, depuis le décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine, il peut désormais jouer un rôle actif dans le dépistage.

Un projet tel que la campagne Pharmatrod® permet ainsi aux pharmaciens qui le souhaitent de participer à une opération innovante. Celle-ci a officiellement été lancée le 26 novembre 2018, et déjà certaines pharmacies se démarquent par le nombre de TROD qu'elles ont eu l'occasion d'effectuer. La motivation des pharmaciens est telle que plusieurs pharmacies souhaitent rejoindre le projet en cours de route. Il est encourageant de constater que les officinaux ont soif de nouvelles missions, et qu'ils sont prêts à s'investir activement dans des actions de santé publique concernant pourtant des maladies que l'on retrouve surtout à l'hôpital. C'est la toute la richesse de ce projet, qui permet de mettre en relation les pharmaciens de ville et hospitaliers afin d'additionner les forces de chacun. Le pharmacien officinal est le professionnel de santé incontournable pour la réalisation d'une campagne de dépistage universel car il touche l'ensemble de la population

La lutte contre le VIH et contre le VHC sont des sujets d'actualité, et c'est pour cela qu'un projet comme Pharmatrod® se démarque. À peine lancé, déjà d'autres villes sont intéressées et envisagent d'importer et de reproduire le concept. Dès lors, pourquoi ne serait-il pas possible d'imaginer une expérimentation à une échelle nationale ?

À terme, le pharmacien d'officine pourrait alors occuper une place stratégique dans le dépistage. Au même titre qu'un patient entrerait dans une officine pour qu'on lui prenne sa tension artérielle, la pharmacie ne pourrait-elle pas être un lieu de référence accessible à tous pour le dépistage des maladies infectieuses ? Elle remplirait alors plus pleinement son rôle de poste avancé de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SM Feinstone. «Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B» *The New England Journal of Medicine*, 1975: 767- 770.
- [2] HJ Alter, RH Purcell, PV Holland, H Popper. «Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. » *The Lancet*, 1978:459-463
- [3] QL Choo, G Kuo, Ajweiner, LR Overby, DW Bradley, M Houghton. «Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. » *Science*, 1989: 359-362.
- [4] E Gordien. « Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire ». In : DENY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS. 2003 : 13-26.
- [5] JM Pawlotsky. « Le virus de l'hépatite C. » In : Pawlotsky J.M., Dhumeaux.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- [6] T Wakita, T Pietschmann, T Kato, et al. «Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. » *Nature Medicine*, 2005 : 11 : 791-6.
- [7] D Moradpour, Müllhaupt. « Hépatite C: épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic.» *Revue Médicale Suisse*, 2015 : 11: 896-901.
- [8] J Dubuisson, F Helle, L Cocquerel. «Early steps of the hepatitis C virus life cycle.» *Cellular microbiology*, 2008: 10: 821-827.
- [9] JM Pawlotsky. « Hépatite C : virologie. » In : MARCELLIN P. ASSELAH T. *Hépatite Virales*. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 117-128.
- [10] Roingear P, Hourieux C, 2008. «Hepatitis C virus core protein, lipid droplets and steatosis. ». *J Viral Hepat* 15:157-164.
- [11] C Gaudy, A Goudeau. «La diversité du virus de l'hépatite C : méthodes d'étude, implication dans la pathogénèse et la résistance au traitement.» *Virologie*, 2005: 9: 343-55.
- [12] P Simmonds., J.Bukh, C.Combet, et al. «Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. » *Hepatology* 2005; 42 : 962-73.
- [13] M Martell., JI Esteban., et al. «Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. » *J Virol* 1992 ; 66(5): 3225-9.

- [14] P Halfon, G Cartouzou, M Bourliere. « Les génotypes du virus de l'hépatite C : quels intérêts en pratique ? » *Hépatogastro*. 1997 ;4:295-303.
- [15] F Mcomish, PL Yap, BC Dow, E Folett, C Seed, AJ Keller, et al. « Geographical distribution of different hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative study. » *J Clin Microbiol* 1994 ; 4 : 884-92.
- [16] D Durantel., I Vuillermoz. « Virologie. » In : « Hépatites virales B et C. » *Editions John Libbey Eurotext*, 2006 : 125-147.
- [17] OMS (Organisation Mondiale de la Santé), « Global Hepatitis Report » 2017, [En ligne] Disponible sur <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
- [18] SPF (Santé Publique France) « Hépatite C » 2011, Dernière mise à jour le 14/05/2018 en ligne Disponible sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-C/Autres-donnees-epidemiologiques>
- [19] D Dhumeaux (sous la direction de). « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C ». Rapport de recommandations 2016. Sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. Paris : Éditions EDK/EDP Sciences, 2016 [En ligne] Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf
- [20] C Pioche, L Leon , S Vaux , et al. « Dépistage des hépatites B et C en France en 2016, nouvelle édition de l'enquête Labohep », *Santé Publique France, 2018* [En ligne] Disponible sur http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/11/2018_11_1.html
- [21] Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. « The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014 », *PLoS One* 2015
- [22] D.Dhumeaux « Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 ». Paris : ANRS, AFEF; 2014. 527 p.
- [23] NIH (National Institutes of Health) « Consensus Statement on Management of Hepatitis C », *Hepatology*, 2002

- [24] Shepard et al., « Global epidemiology of hepatitis C virus infection », *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5: 558–67
- [25] F Negro, M. Alaei « Hepatitis C virus and type 2 diabetes. » *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1537-47.
- [26] Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. « Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. » *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007 ;16(1):65-73.
- [27] AFEF (Association Française pour l'Étude du Foie) « Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par e virus de l'hépatite C en France », 2018
- [28] HAS (Haute Autorité de Santé) « Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments antiviraux d'action directe (AAD) », 2016
- [29] H Chtioui, T Buclin, D Moradpour. « Nouveaux traitements de l'hépatite C : aspects pharmacologiques et potentiel d'interaction.» *Revue Médicale Suisse*, 2014 : 10: 1600-1606.
- [30] L Etienne, M Peeters, « Origine du VIH, une réussite émergente », *Virologie*, 2010, 14 (3) : 171-84 [En ligne]. Disponible sur : https://www.jle.com/download/vir-285481-origine_du_vih_une_reussite_emergentielle--XAk8EX8AAQEAAHoMOdIAAAAP-a.pdf
- [31] 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/>.
- [32] PM Girard, C Katlama, G Pialoux, Éd., « Virologie fondamentale de l'infection VIH », in *VIH*, Rueil-Malmaison, France : Doin, 2011, p. 3-12.
- [33] 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.
- [34] Santé Publique France, « Infection par le VIH et IST bactériennes » *Bilan épidémiologique* 2017,26/11/2018, [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-26-novembre-2018>

- [35] D Costagliola. « Epidémiologie de l'infection à VIH en France » (juillet 2017). In « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS » [En ligne]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemio.pdf
- [36] C Pioche, et al. « Activité de dépistage du VIH et des hépatites B et C au sein des consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) en France. Bilan de quinze années de surveillance, 2001-2015 » Santé Publique France, 2017 [En ligne]. Disponible sur http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/14-15/2017_14-15_1.html
- [37] A Simon, E Billaud « Dépistage et prévention : les défis du contrôle de l'épidémie de l'infection par le VIH en France » Santé publique France, 2017, [En ligne] Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/29-30/pdf/2017_29-30_0.pdf
- [38] 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.>
- [39] CRIPS PACA, « Repères épidémiologiques 1er décembre 2016 ». [En ligne]. Disponible sur: http://paca.lecrips.net/IMG/pdf/Reperes_epidemiologiques_1er_decembre_2016.pdf.
- [40] P Frange, S Blanche. « VIH et transmission mère–enfant. » *Presse Med.* 2014; 43: 691–697
- [41] Organisation Mondiale de la Santé. VIH/sida. Aide-mémoire [En ligne]. OMS. 2018. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
- [42] Haute Autorité de Santé. « Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. Argumentaire scientifique. » HAS; 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_reco.pdf
- [43] Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 3 déc 2015;373(23):2237-46.

- [44] McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2 janv 2016;387(10013):53-60.
- [45] 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. [Internet]. ANSM. 2017. Disponible sur: <http://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>
- [46] Vernazza P et al., « Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle », *Bulletin des médecins suisses* 89(5):165-169, 2008
- [47] P. Dorosz, D. Vital Durand, et C. Le Jeune, « Guide pratique des médicaments. » Paris, France: Maloine, 2018.
- [48] The antiretroviral therapy cohort collaboration, «Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. », *Lancet HIV* 2017; 4: e349–356
- [49] Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du SIDA, Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts Paris; 2018 févr. [En ligne]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
- [50] Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre le VIH: 2016-2021 [Internet]. OMS; 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/fr/>
- [51] Comité Interministériel pour la Santé « Priorité Prévention : rester en bonne santé tout au long de sa vie » 2018 , [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180326-dossier_de_presse_priorite_prevention.pdf
- [52] Sylvie Deuffic-Burban et al.« Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France », *Journal of Hepatology*, 2018 Oct;69(4):785-792

[53] Ministère des affaires sociales et de la santé, « Décret no 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes », *Journal officiel de la République*, 2018,

[54] Ministère des affaires sociales et de la santé , « Arrêté du 1^{er} août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques », *Journal officiel de la république*, 2016

[55] Gautheret-Dejean A. Actualités sur les tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH : législation, performances, avantages et inconvénients. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 févr 2013;28(1):8-17.

[56] Académie nationale de Pharmacie. Rapport : Autotests-TROD Rôle du pharmacien d'officine [Internet]. 2017 déc. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/avis_propositions/rapports.php

[57] HAS « Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite C » *Recommandations en santé publique*, 2014

ANNEXES

Annexe 1 : Décret du Journal Officiel autorisant le pharmacien à participer au dépistage

5 octobre 2018

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 9 sur 115

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes

NOR : SSAH1820780D

Publics concernés : pharmaciens d'officine ; patients.

Objet : modalités selon lesquelles les pharmaciens d'officine peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain du jour de sa publication.

Notice : le décret précise les modalités selon lesquelles un pharmacien d'officine peut proposer des conseils et prestations dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

Références : les dispositions du code de la santé publique, modifiées par le décret, peuvent être consultées, dans leur rédaction issue de ces modifications, sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment le 8° de son article L. 5125-1-1 A ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. – A la sous-section préliminaire de la section 2 du chapitre V du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique, il est ajouté les articles R. 5125-33-6 et R. 5125-33-7 ainsi rédigés :

« Art. R. 5125-33-6. – Pour l'application du 8° de l'article L. 5125-1-1 A, le pharmacien d'officine peut :

« 1° Mettre en place des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique. Il prévient la iatrogénie médicamenteuse. Il garantit le bon usage des médicaments et le suivi de l'observance en procédant à l'analyse des informations relatives au patient et à l'ensemble de ses traitements. Sauf opposition du patient, les préconisations qui en résultent sont formalisées et transmises au médecin traitant ;

« 2° Mettre en place des actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé définie en application de l'article L. 1411-1-1. Dans ce cadre, il contribue aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique. Il transmet aux différents publics concernés des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public ;

« 3° Participer à des actions d'évaluation en vie réelle des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique en collaboration avec les autorités sanitaires ;

« 4° Participer au dépistage des maladies infectieuses et des maladies non transmissibles ;

« 5° Participer à la coordination des soins en collaboration avec l'ensemble des professionnels concourant à la prise en charge du patient dans le respect de son parcours de soins coordonné par le médecin traitant mentionné à l'article L. 162-5-3 du code de la sécurité sociale.

« Art. R. 5125-33-7. – Pour l'application des dispositions mentionnées à l'article R. 5125-33-6, le pharmacien respecte la confidentialité des échanges avec le patient. Il dispose à cette fin de locaux permettant un accueil individualisé.

« Il se forme et actualise ses connaissances pour la bonne mise en place des actions prévues à l'article R. 5125-33-6.

« Il intègre les informations dans le dossier médical partagé du patient prévu à l'article L. 1111-4 du code de la santé publique. Il assure un retour d'information au médecin traitant avec l'accord du patient. »

Art. 2. – La ministre des solidarités et de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 3 octobre 2018.

EDOUARD PHILIPPE

Par le Premier ministre :

La ministre des solidarités
et de la santé,
AGNÈS BUZYN

Annexe 2 : Notice d'utilisation du TROD Toyo VHC®



Résultats d'une étude présentée au congrès RICAJ 2014 réalisée par l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé!

	ARN viral détecté
TOYO Positif	59
TOYO Négatif	1*

● SENSIBILITÉ : 98,7 %

* échantillon de primo-infection donnant aussi un résultat négatif sur Vidas

† Validation de la fiabilité des résultats (RICAJ) (RICAJ) sur VHC par méthode immuno-enzymologique pour le diagnostic de l'hépatite C. E. Bégin et al. 2014.

Etude réalisée au Centre National de Référence des Hépatites sur 494 échantillons de sang capillaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil

	Anticorps anti-VHC (Vitros Eci anti-HCV test)	
	Positif	Négatif
TOYO Positif	304	3
TOYO Négatif	13 ^a	174 ^b

^a 7 tests non interprétables et 5 individus non testés (quantité insuffisante de sang capillaire)

^b 3 tests non interprétables et 4 individus non testés (quantité insuffisante de sang capillaire)

● SENSIBILITÉ : 96,2 % - SPÉCIFICITÉ : 98,2 %

DECouvrez
NOTRE GAMME
DE TROD

TOYO VHC

Boîte de 40 tests
Ref. : THC02-40



CE-IVD

INSTI™ VIH 1/2

En kit unitaire
Ref. : 90-1015



CE-IVD

INSTI™ Multiplex VIH & Syphilis

En kit unitaire
Ref. : 90-1028



CE-IVD

TOYO - Division Médical de Diagnostic - VHC CE 1434, délivré par Toyo. Contacter le service pour plus d'informations.
INSTI™ VIH / INSTI™ MULTIPLEX / Diagnostic Médical de Diagnostic de VHC CE 0543, délivré par Biolyd Information. Contacter le service pour plus d'informations.
Mars 03/09 - septembre 2016.
Délivré exclusivement par les laboratoires Nephrotek.
Les laboratoires Nephrotek sont certifiés ISO 9001:2008 / 2015

LABORATOIRES NEPHROTEK
FAIRA PLUS POUR LA SANTÉ
Suzanne 122 - 06324 NUNOUS CEDEX, France
Tél : 01 46 87 12 52 - Fax : 01 46 86 28 88
www.nephrotek.fr

TOYO

TROD HÉPATITE C

1

COMPLÉT
40 tests par kit
Accessoires inclus

2

FIABLE
En kit de CNR*
des hépatites

3

PRATIQUE
Possibilité d'un protocole
combiné validé avec le
TROD INSTI™
VIH / SYPHILIS



*CNR : Centre National de Référence

LABORATOIRES NEPHROTEK
FAIRA PLUS POUR LA SANTÉ
www.nephrotek.fr

TOYO

Mode d'emploi

Conseils pour le prélèvement de sang
au bout du doigt

Bras tendu tout le long
du corps (position déclive),
main au niveau de la taille

Prélèvement facilité
par le lavage préalable
des mains à l'eau chaude

Prélèvement



1 Identifier le test TOYO VHC puis désinfecter le doigt (en évitant la pince)



2 Piquer le doigt propre avec l'autopiqueur fourni



3 Former une grosse goutte de sang suspendue



4 Recueillir la goutte de sang suspendue en approchant la pipette horizontalement de la goutte (ne pas appuyer sur la poire de la pipette)



5 Répéter les opérations 3 et 4 jusqu'à ce que le sang ait atteint le trait noir de la pipette

Réalisation du test



1 Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans la zone de dépôt

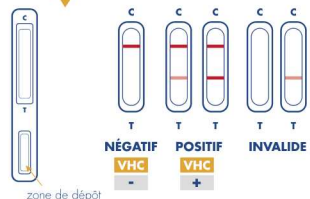


2 Délivrer deux gouttes de diluant dans la zone de dépôt



3 lire après 15 MIN (ne pas lire après 20 minutes)

Interprétation des résultats



Tout test positif doit être confirmé en laboratoire ou en CeGIDD

Annexe 3 : Notice d'utilisation du test Insti VIH®



Rapidité d'utilisation et simplicité d'interprétation



Bras tendu le long du corps (position déclive), main au niveau de la taille Prélèvement facilité par le lavage préalable des mains à l'eau chaude

1 Identifier le test INSTI™
Piquer le **doigt propre** du patient et former une **grosse goutte** de sang suspendue.

2 Recueillir la première goutte de sang avec la pipette **horizontale** sans presser la poire de la pipette.

Former une **nouvelle goutte** de sang suspendue et la recueillir en approchant la pipette **horizontalement** de la goutte.

Répéter l'opération jusqu'à ce que le sang ait atteint le **trait noir** de la pipette.

3 Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans le **flacon 1**.

Refermer le flacon et l'homogénéiser par 2 inversions.

4 Vider le contenu du **flacon 1** dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane.

Homogénéiser par inversion le **flacon 2** puis vider son contenu dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane.

Répéter l'opération précédente pour le **flacon 3** et lire le résultat du test **immédiatement**.

Lecture/Interprétation

Un point

Négatif

Deux points

Positif

Résultats ininterprétables

INVALIDE

Pas de point Contrôle ni de point Test

INDÉTERMINÉ

Point Contrôle avec faible anneau dans la zone Test

Recommandation : tout test ininterprétable doit être répété avec un **nouvel échantillon sanguin** en utilisant un **nouveau test INSTI** et de **nouveaux accessoires**.

Annexe 4 : Prélèvement de la goutte de sang capillaire

Prélèvement des 50 µl

1

Piquer le doigt propre du patient. Main horizontale au niveau de la taille, paume vers le haut, la lancette doit former un angle de 45° avec le doigt du patient.

2

Former une grosse goutte de sang suspendue au bout du doigt. Celle-ci doit être plus épaisse que le diamètre de la pipette.
MAINTENIR LA PIPETTE HORIZONTALE et mettre en contact avec le sang.
NE PAS APPUYER SUR LA POIRE DE LA PIPETTE.

3

Former une nouvelle grosse goutte de sang (si besoin exercer des **pressions répétées** de la base du doigt jusqu'à son extrémité) et approcher la pipette **HORIZONTALEMENT SANS APPUYER**.
Répéter l'opération jusqu'à remplissage complet de la pipette (trait noir).

Annexe 5 : Protocole du dépistage combine VIH/VHC



Mode d'emploi combiné
INSTI™ VIH - TOYO VHC



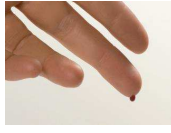
Phase 1 PRÉLÈVEMENT



Désinfecter le doigt du patient



Piquer le doigt propre avec l'autopiqueur fourni



Former une grosse goutte de sang suspendue

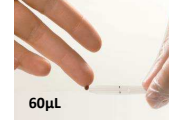


50µL

Recueillir la goutte de sang avec la pipette INSTI tenue horizontalement, jusqu'au trait noir



Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans le flacon 1



60µL

Recueillir la goutte de sang avec la pipette TOYO tenue horizontalement, jusqu'au trait noir

Phase 2 RÉALISATION DES TESTS



Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans la zone de dépôt



Délivrer deux gouttes de diluant dans la zone de dépôt et attendre 15 minutes



Refermer le flacon 1 et l'homogénéiser par des inversions



Vider le contenu du flacon 1 dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane



Homogénéiser par inversion le flacon 2 puis vider son contenu dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane



Répéter l'opération précédente pour le flacon 3 et lire le résultat du test immédiatement

INTERPRÉTATION



VIH
-



VIH
+



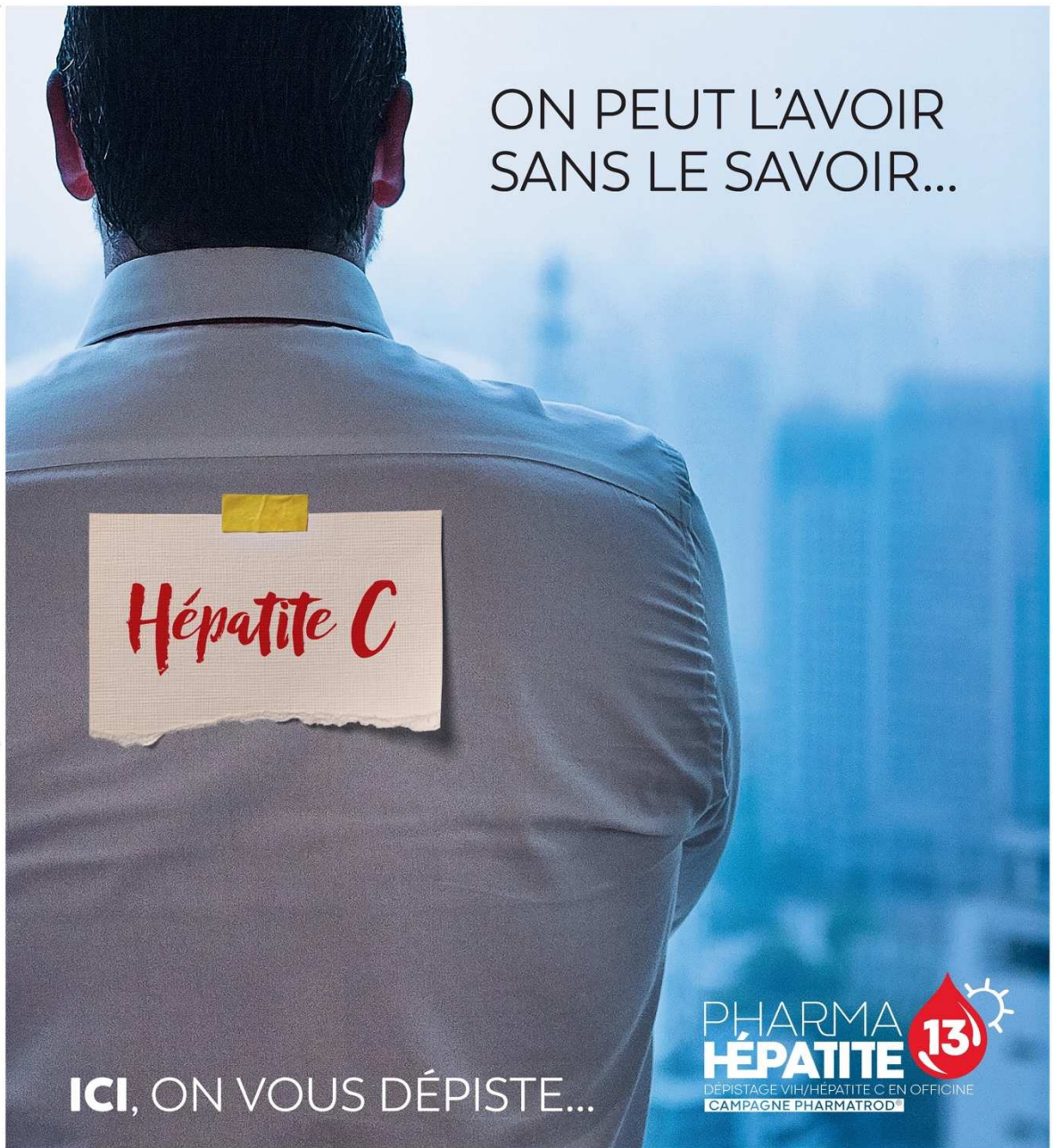
VHC
-



VHC
+

1 piqûre
2 résultats

Annexe 6 : Affiche de promotion du dépistage



ON PEUT L'AVOIR
SANS LE SAVOIR...

Hépatite C

ICI, ON VOUS DÉPISTE...

PHARMA
HÉPATITE 13
DÉPISTAGE VIH/HÉPATITE C EN OFFICINE
CAMPAGNE PHARMATROD

C'EST SIMPLE, RAPIDE, GRATUIT ET CONFIDENTIEL

L'hépatite C est une maladie **silencieuse**, qui à long terme peut avoir des conséquences sérieuses **sur le foie**. Aujourd'hui près **d'une personne sur deux** atteinte ne le sait pas. Pourtant, **prise à temps**, **l'hépatite C se guérit** dans 99% des cas. Ici, votre pharmacien vous **dépiste** et **vous accompagne**.

FAITES LE TEST !



Annexe 7 : Document pour le patient présentant les TROD

Exemplaire à remettre à l'utilisateur



Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) VIH et VH

Principe du TROD

Le TROD est un Test Rapide à Orientation Diagnostique fiable à 99%. Il peut être effectué à n'importe quel moment, que l'on soit à jeun ou pas. Il est réalisé au cours d'un entretien anonyme et confidentiel, à partir d'une goutte de sang recueillie sur le doigt. Cette goutte de sang est mise en contact avec des solutions réactives afin d'établir la présence, ou non, d'anticorps fabriqués par l'organisme contre le virus en cas d'infection. Le résultat est obtenu environ 5 à 15 minutes plus tard selon le TROD effectué.

Limites du TROD

Le TROD n'est pas un test de diagnostic précoce. Si l'exposition au virus et l'infection sont trop récentes, les anticorps n'auront pas encore été fabriqués par l'organisme en quantité suffisante pour être détectés par le TROD. Il ne peut détecter une infection que 3 mois après contact avec le virus.

Le TROD ne permet qu'une orientation diagnostique et ne constitue en aucun cas un diagnostic biologique. En cas de résultat positif, il faut effectuer un test de confirmation avec une prise de sang.

Trois résultats sont possibles

- **Le test est négatif**

Ce résultat signifie que vous n'avez pas d'anticorps contre le VIH ou le VHC et que vous n'avez pas contracté le virus. Le résultat est fiable si vous n'avez pas été exposé(e) depuis moins de 3 mois avant le test.

- **Le test est positif**

Un résultat positif doit toujours être confirmé par un test de dépistage classique (avec prélèvement sanguin), effectué soit en laboratoire sur prescription médicale, soit dans un CeGIDD.

Pour le VIH : Les anticorps détectés indiquent la présence du VIH dans l'organisme. Savoir le plus tôt possible que l'on est porteur du VIH permet d'être mieux suivi(e) et de démarrer des traitements ralentissant voire bloquant l'évolution de l'infection vers la maladie.

Pour le VHC : Les anticorps détectés ne permettent pas de distinguer si l'infection est active ou s'il s'agit d'une ancienne infection guérie. Un examen supplémentaire (appelé PCR) recherchant le virus dans le sang (charge virale) est nécessaire pour savoir si vous êtes toujours porteur d'une hépatite virale C ou si vous en êtes guéri(e). Aujourd'hui, l'infection par le VHC peut être guérie avec des traitements très efficaces et très bien tolérés. Il faut rappeler qu'une personne déjà guérie du VHC peut à nouveau être contaminée car la guérison ne protège pas contre une nouvelle contamination.

- **Le test est non interprétable ou invalide**

Un problème technique a rendu la lecture du test impossible et nécessite de refaire un test, ou d'effectuer directement un test classique de dépistage sur prélèvement sanguin.

Dans tous les cas, vous bénéficierez d'un entretien, avant et après le test, ainsi que de conseils et d'accompagnement.

Se dépister, c'est prendre soin de soi, c'est prendre soin des autres.

Annexe 8 : Accord de dépistage du patient



Accord de dépistage

Exemplaire à conserver

Madame, Monsieur,

Votre pharmacien vous propose la réalisation d'un dépistage du VIH ou VHC confidentiel, anonyme et gratuit.

Ce dépistage s'effectue à l'aide d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD). Nos intervenants sont des professionnels de santé habilités à pratiquer ces TROD et sont également formés aux gestes techniques et à l'accompagnement. Nous effectuons ce dépistage dans un cadre plus large de parcours de soin et de prévention/réduction des risques:

Votre participation doit être libre et volontaire. Avant de prendre votre décision, nous vous remercions de lire attentivement la note d'information ci-jointe afin de comprendre comment ce test est réalisé, les résultats qu'il permet et leur signification.

Principe de déroulement du TROD

Avec seulement une goutte de sang recueillie au bout du doigt, les TROD permettent d'obtenir en quelques minutes un résultat fiable.

- Une personne habilitée, recueille vos attentes et vous explique le déroulement du test. Elle échange avec vous sur les conséquences possibles du résultat.
- Prélèvement d'une goutte de sang au bout de votre doigt.
- Réalisation du test, le résultat est disponible en quelques minutes.
- Le résultat vous est rendu oralement et par écrit.
- La personne vous ayant accueilli(e) reste à votre écoute, pour toute question, une orientation ou un accompagnement.

Je certifie avoir pris connaissance de la note d'information,

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais,

J'accepte librement de participer à cette offre de service dans les conditions précisées dans ce document

Le à

Annexe 9 : Fiche d'entretien individuel

Exemplaire à conserver



ENTRETIEN INDIVIDUEL ANONYME

Date : Par (initiales) : N° chronologique :

Personne accueillie

Genre : Homme Femme Trans FTM Trans MTF NSPP Âge : ans

	Sérologies connues			Antécédents de dépistage						Méthode dépistage			
	Positif	négatif	NSP	jamais	<3mois	3-6 m	6-12 m	1-5 ans	> 5 ans	NSP	labo	Trod	Autotest
VHC													
VIH													
VHB													
Autre													

Motivation du dépistage : Proposition Prise de risque Contrôle occasionnel Symptôme

Parcours de vie

Transfusion ou greffe	Dialysé
En Chirurgie ou Réanimation	Au moins une fois drogue IV ou intranasale
Hémorragie digestive	Incarcération
Accouchement difficile	Partenaire ou entourage atteint(e) par VHC
Maladie grave néonatalogie pédiatrie	Soins en Sud-Est asiatique, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du sud
	Tatouage, piercing, mésothérapie, acupuncture sans aiguille jetables

Sexualité

Hétéro Homo Bisex Nb partenaires/an :

Rapports protégés : toujours souvent occasion non

Baisers - Caresses - Frottements

Fellation - Cunnilingus - Anulingus

Pénétration vaginale Pénétration anale

Pratiques hard (fist-uro-scat)

Substances	non	occasionnel	régulier
Tabac			
Alcool			
Cannabis			
Chemsex			
Slam			
Autre			

Connaissances et apports

VIH et hépatites	Transmission/ Dépistage	Prévention	autres IST
VIH VHC	T. sex. T. sanguine	CAT post risque	Blennorragie / Urétrite
VHA VHB	TMF Allaitement	TPE	Chlamydiae
Séroconversion	Conduites à risque	PreP	Gonocoque
Charge Virale	Sérodifférence partenaire	TASP	Condylomes (HPV)
Traitement		Vaccination	Herpès (HSV)
Alcoolisation	Offres dépistage	Préservatifs	Mycose Parasites
Cancers	TROD	Autres outils prévention	Staphylocoque
Toxicomanie	Autotest VIH		Syphilis

Évaluation du risque : par l'opérateur :/10 par l'utilisateur (autoévaluation) :/10

Contexte et Ressource(s) :

RÉSULTATS : VHC : lot: per: Résultat: Nég. Pos. Indet.
 VIH : lot: per: Résultat: Nég. Pos. Indet.

ORIENTATION post-test :

Hépatologie	Urgences TPE	PrEP, remise préservatifs
Infectiologie	Addicto, psycho	Remise autotest
Dépistage labo, Cegidd	Med traitant	Pas d'orientation

Établissement demandé par l'utilisateur :

Annexe 10 : Fiche pour l'annonce d'un TROD VHC négatif



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est NÉGATIF

Si vous n'avez pas eu de risques d'exposition au VHC dans les trois derniers mois précédant ce test, le résultat négatif signifie que vous n'êtes pas infecté par le VHC.

Si vous avez pu être en contact avec le VHC dans les trois derniers mois précédant ce test, il vous faudra refaire un test trois mois après le dernier contact supposé avec le VHC pour être certain(e) de ne pas être infecté(e).

Vous pouvez revenir effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupepsis.eu/annuaire/>

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Traçabilité : Test TOYO VHC

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

Annexe 11 : Fiche pour l'annonce d'un TROD VHC indéterminé



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est INDÉTERMINÉ

Cela signifie que le test réalisé aujourd'hui **ne peut pas être interprété pour vous donner un résultat, positif ou négatif**, et ne permet pas de savoir si vous êtes, avez été, ou non, infecté par le VHC.

Vous pouvez effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupepsis.eu/annuaire/>

Dans l'attente du résultat de ce test, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger votre entourage.

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYO VHC

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

Annexe 12 : Fiche pour l'annonce d'un TROD VHC positif



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VHC

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VHC datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est POSITIF

Ce résultat de dépistage positif signifie que **vous avez été en contact avec le VHC mais le test doit être confirmé car il ne permet pas de savoir si le virus a été éliminé ou non de votre organisme**. Le test de confirmation s'effectue par une sérologie sur un prélèvement sanguin couplé à un dosage de l'ARN du VHC (charge virale plasmatique) et peut être effectué :

- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant (voir ci-après)
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.groupepis.eu/annuaire/>

Savoir le plus tôt possible sa maladie active au VHC permet d'être mieux suivi(e) et de démarrer des traitements permettant d'éliminer dans presque tous les cas le virus de l'organisme et bloquer l'évolution de l'infection.

Nous vous incitons à réaliser ce test complémentaire et bénéficier d'une prise en charge médicale.

Dans l'attente du résultat de ce test de confirmation, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger votre entourage.

Pour toute information complémentaire sur le VHC ou les hépatites vous pouvez contacter Hépatites Info Service au 0800 845 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.hepatites-info-service.org/>

Tracabilité : Test TOYO VHC

Orientation demandée par l'utilisateur :

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

(étiquette)



À l'attention de votre médecin traitant

Cher(e) ami(e),

Dans le cadre d'une campagne de dépistage anonyme et gratuit portant sur les maladies virales, la personne porteuse de ce document a présenté un **test rapide d'orientation diagnostique (TROD) positif aux anticorps anti-VHC**. Un test de confirmation doit lui être prescrit et elle a désiré être suivie par son médecin traitant. Nous vous remercions de trouver ci-dessous le détail des examens du bilan initial et de l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique à effectuer selon le parcours simplifié recommandé par l'association française pour l'étude du foie (Afef).

Les experts de l'Afef estiment qu'en 2018, une large majorité des sujets restant à dépister en France n'a pas de maladie hépatique sévère et recommandent qu'ils puissent bénéficier d'un parcours simplifié qui répond à un objectif national de santé publique : obtenir l'élimination du VHC avant 2025 sans perte de chance pour le patient. Ce parcours simplifié n'est pas antinomique, mais complémentaire, d'une prise en charge dans un parcours spécialisé car, privilégiant la relation humaine préexistante entre le soignant et le patient, il peut améliorer son parcours de soins.

Extrait Recommandations Afef, Mars 2018 :

PRISE EN CHARGE DANS LE PARCOURS SIMPLIFIÉ

Bilan initial

Charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH
NFS plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire

Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique (en indiquant « hépatite chronique C non traitée »)

- Soit mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®
- Soit Fibrotest®
- Soit Fibromètre®

Traitement

Avant de débiter le traitement

- Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses (www.hep-druginteractions.org ou application smartphone HEP iChart)
- Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement

Traitement par association pangénotypique

- Eplusa® 1 cp par jour pendant 12 semaines
- OU
- Maviret® 3 cp par jour en une prise, avec de la nourriture, pendant 8 semaines

Pendant le traitement (rythme à adapter à chaque patient)

- Interrogatoire sur l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses

Après le traitement

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement

Annexe 13 : Fiche pour l'annonce d'un TROD VIH négatif



Exemplaire à remettre à l'usager

Dépistage VIH

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VIH-1 et le VIH-2 datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est NÉGATIF

Si vous n'avez pas eu de risques d'exposition au VIH dans les trois derniers mois précédant ce test, le résultat négatif signifie que vous n'avez pas été en contact avec le VIH.

Si vous avez pu être en contact avec le VIH dans les trois derniers mois précédant ce test, il vous faudra refaire un test trois mois après le dernier contact supposé avec le VIH pour être certain(e) de ne pas être infecté(e).

Vous pouvez revenir effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.grouperis.eu/annuaire/>

Pour toute information complémentaire sur le VIH ou les IST vous pouvez contacter Sida Info Service au 0800 840 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.sida-info-service.org/>

Tracabilité : Test INSTI VIH

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

Annexe 14 : Fiche pour l'annonce d'un TROD VIH indéterminé



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VIH

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VIH-1 et le VIH-2 datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est INDÉTERMINÉ

Cela signifie que le test réalisé aujourd'hui **ne peut pas être interprété pour vous donner un résultat, positif ou négatif**, et ne permet pas de savoir si vous êtes, ou non, infecté par le VIH.

Vous pouvez effectuer un nouveau test à votre convenance :

- ici même ou dans une pharmacie participant à la Campagne Pharmatrod
- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.grouperis.eu/annuaire/>

Dans l'attente du résultat de ce test, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger vos partenaires.

Pour toute information complémentaire sur le VIH ou les IST vous pouvez contacter Sida Info Service au 0800 840 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.sida-info-service.org/>

Tracabilité : Test INSTI VIH

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

Annexe 15 : Fiche pour l'annonce d'un TROD VIH positif



Exemplaire à remettre à l'utilisateur

Dépistage VIH

Madame, Monsieur,

Vous avez effectué aujourd'hui un test de dépistage de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), dans le cadre des actions de dépistage de la Campagne Pharmatrod.

Ce test rapide d'orientation diagnostique dépiste les infections par le VIH-1 et le VIH-2 datant de **plus de trois mois**.

Le résultat du test est POSITIF

Ce résultat de dépistage positif signifie pour vous une très forte suspicion d'infection par le VIH.

Ce résultat doit être confirmé par un test de diagnostic classique (par prise de sang), effectué soit :

- en laboratoire de ville avec une prescription de votre médecin traitant
- dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic) sans prescription médicale. Vous trouverez l'adresse du centre le plus proche sur : <http://test.grouperis.eu/annuaire/>

Savoir le plus tôt possible sa séropositivité au VIH permet d'être mieux suivi(e) et, si nécessaire, de démarrer des traitements ralentissant voire bloquant l'évolution de l'infection vers la maladie.

Nous vous incitons à réaliser ce test de confirmation et bénéficier d'une prise en charge médicale.

Dans l'attente du résultat de ce test de confirmation, nous vous invitons à prendre les mesures de prévention utiles pour vous protéger et protéger vos partenaires.

Pour toute information complémentaire sur le VIH ou les IST vous pouvez contacter Sida Info Service au 0800 840 800 (appel confidentiel, anonyme et gratuit) ou consulter le site internet <https://www.sida-info-service.org/>

Tracabilité : Test INSTI VIH

Orientation demandée par l'utilisateur :

Lot : Pér. :

Date du test :

Effectué par (Nom et signature) :

(étiquette)

Annexe 16 : Fiche d'étiquette pour l'orientation des patients

Hôpital Européen
6, rue désirée Clary 13331 Marseille
Dr Philibert (VIH) ou Dr Halfon (VHC)
Tel : 04 13 42 70 00

Hôpital Européen
6, rue désirée Clary 13331 Marseille
Dr Philibert (VIH) ou Dr Halfon (VHC)
Tel : 04 13 42 70 00

Hôpital Européen
6, rue désirée Clary 13331 Marseille
Dr Philibert (VIH) ou Dr Halfon (VHC)
Tel : 04 13 42 70 00

IHU (Pr Raoult, AP-HM)
21, Boulevard Jean Moulin 13005
Marseille
Dr I. Ravaux (VIH)
Tel : 0413732021

IHU (Pr Raoult, AP-HM)
21, Boulevard Jean Moulin 13005
Marseille
Dr I. Ravaux (VIH)
Tel : 0413732021

IHU (Pr Raoult, AP-HM)
21, Boulevard Jean Moulin 13005
Marseille
Dr I. Ravaux (VIH)
Tel : 0413732021

CHITS Hôpital Ste Musse
54, rue Ste Claire Deville 83056 Toulon
Dr Lafeuillade, Infectiologie (VIH)
Tel : 0494145084

CHITS Hôpital Ste Musse
54, rue Ste Claire Deville 83056 Toulon
Dr Lafeuillade, Infectiologie (VIH)
Tel : 0494145084

CHITS Hôpital Ste Musse
54, rue Ste Claire Deville 83056 Toulon
Dr Lafeuillade, Infectiologie (VIH)
Tel : 0494145084

Centre Hospitalier de Martigues
(CEGIDD) (VIH)
3 boulevard des Rayettes
Dr Kurzawa (VIH)
Tel 0442432513

Centre Hospitalier de Martigues
(CEGIDD)
3 boulevard des Rayettes
Dr Kurzawa (VIH)
Tel 0442432513

Centre Hospitalier de Martigues
(CEGIDD)
3 boulevard des Rayettes
Dr Kurzawa (VIH)
Tel 0442432513

Centre Hospitalier d'Aix
Avenue des Tamaris 13616 Aix-en-Pce
Docteur Allègre (VIH)
Service de médecine interne
Tel : 0442335046

Centre Hospitalier d'Aix
Avenue des Tamaris 13616 Aix-en-Pce
Docteur Allègre (VIH)
Service de médecine interne
Tel : 0442335046

Centre Hospitalier d'Aix
Avenue des Tamaris 13616 Aix-en-Pce
Docteur Allègre (VIH)
Service de médecine interne
Tel : 0442335046

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital Saint Joseph
26 Bd Louvain 13008 Marseille
Dr Bourlière (VHC)
Service hépato gastro entérologie
Tel 0491806680

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital Saint Joseph
26 Bd Louvain 13008 Marseille
Dr Bourlière (VHC)
Service hépato gastro entérologie
Tel 0491806680

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital Saint Joseph
26 Bd Louvain 13008 Marseille
Dr Bourlière (VHC)
Service hépato gastro entérologie
Tel 0491806680

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital Timone Adulte (Pr Botta, APHM)
278 Rue St-Pierre 13005 Marseille
Dr I. Portal (VHC) Tél. 0491388904
Service D'hépatologie

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital Timone Adulte (Pr Botta, APHM)
278 Rue St-Pierre 13005 Marseille
Dr I. Portal (VHC) Tél. 0491388904
Service D'hépatologie

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital Timone Adulte (Pr Botta, APHM)
278 Rue St-Pierre 13005 Marseille
Dr I. Portal (VHC) Tél. 0491388904
Service D'hépatologie

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital de Hyères
579, rue M. JUIN 83400 Hyeres
Dr Renou, Service d'hépatologie (VHC)
Tel 0494002844

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital de Hyères
579, rue M. JUIN 83400 Hyeres
Dr Renou, Service d'hépatologie (VHC)
Tel 0494002844

Médecin traitant ou CEGIDD (bilan
hépatique) puis spécialiste si souhaité
Hôpital de Hyères
579, rue M. JUIN 83400 Hyeres
Dr Renou, Service d'hépatologie (VHC)
Tel 0494002844

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.

DÉPISTAGE COMBINÉ VIH / VHC DANS LES OFFICINES DE LA VILLE DE MARSEILLE

Thèse soutenue le 21 décembre 2018
Par Élisabeth MARCHETTI

RÉSUMÉ

L'hépatite C chronique et l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) représentent deux enjeux majeurs de santé publique. En France et dans le reste du monde, un grand nombre de personnes sont atteintes par ces deux maladies infectieuses. Mais le principal problème réside dans le fait qu'il existe pour chacune d'entre elles des réservoirs de personnes qui ne savent pas qu'elles sont contaminées ; on parle alors d'épidémie cachée. Ces deux pathologies ont pour point commun d'évoluer silencieusement pendant une période de latence plus ou moins longue.

Pour l'hépatite C, il existe aujourd'hui des traitements qui ont révolutionné la prise en charge de la maladie : en huit semaines, un patient peut être totalement débarrassé du virus.

Concernant le VIH, s'il n'est toujours pas possible de guérir les patients, les traitements disponibles leur permettent de vivre une vie quasi-normale avec une charge virale indétectable. Il est important de développer l'offre de dépistage déjà disponible, les bénéfices étant multiples. À un niveau individuel, dépister les malades à une phase précoce permet au patient de bénéficier d'une prise en charge avant que le virus n'ait eu le temps de causer des dégâts à l'organisme. Sur le plan collectif, s'agissant de pathologies infectieuses, connaître son statut sérologique implique de prendre les mesures de prévention qui s'imposent afin de ne pas contaminer d'autres personnes.

Depuis un arrêté paru début octobre au Journal Officiel de la République, le dépistage des maladies infectieuses fait partie des missions que le pharmacien officinal peut réaliser. Par sa présence sur tout le territoire, ses compétences et par sa disponibilité, il est le professionnel de santé le plus à même de proposer un dépistage universel, en atteignant une partie de la population qui ne se sent pas forcément concernée par ces maladies.

Le projet Pharmatrod® a été imaginé afin de permettre à des pharmaciens volontaires de participer à l'expérimentation d'une campagne de dépistage en officine. Pour donner vie à ce projet, il a fallu organiser la formation des participants sur ces pathologies, sur la conduite d'un entretien de dépistage, et sur l'utilisation en pratique des Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD), qui permettent de donner la sérologie d'un individu en quelques minutes de façon fiable. La campagne a été lancée officiellement le 26 novembre 2018 avec une cinquantaine de pharmacies participantes. La lutte contre le VIH et contre le VHC sont des sujets d'actualité, et c'est pour cela qu'un projet comme Pharmatrod® se démarque. À peine lancé, déjà d'autres villes sont intéressées et envisagent d'importer et de reproduire le concept. À terme, cette pratique pourrait se démocratiser et pourquoi pas entrer dans les pratiques quotidiennes de la pharmacie de ville.

MOTS CLÉS : VHC, VIH, TROD, dépistage, prévention, épidémie cachée, santé publique, officine, pharmacien