Nouvelle indication du Truvada® dans la prophylaxie pré-exposition au VIH et rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs

Camille Arquinet

▶ **To cite this version:**

Camille Arquinet. Nouvelle indication du Truvada® dans la prophylaxie pré-exposition au VIH et rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02459073

HAL Id: dumas-02459073

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459073

Submitted on 29 Jan 2020

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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE **U.F.R de Pharmacie**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 04 mars 2019
Par Arquinet Camille

TITRE : NOUVELLE INDICATION DU TRUVADA® DANS LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION AU VIH ET RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DES PATIENTS SÉROPOSITIFS

JURY

Président : M. DUVERLIE Gilles, Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV

Membres :

M. BROCHOT Etienne, Directeur de thèse, Maître de conférences à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV

Mme AUBLANT Stéphanie, Pharmacienne adjointe à Lamorlaye

Thèse n°

Remerciements

Aux membres du jury,

A mon président de thèse,

M. Gilles DUVERLIE

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse

Pour vos enseignements, votre écoute,

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

M. Etienne BROCHOT

Pour avoir accepté la direction de cette thèse

Pour votre disponibilité, vos conseils, vos connaissances partagées,

Pour votre professionnalisme et pour votre gentillesse,

Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance.

A ma juge,

Mme Stéphanie AUBLANT

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Pour l'attention que vous avez portée à ce travail,

Pour votre bonne humeur et votre grande gentillesse,

Pour votre service au sein de la profession officinale.

Toutes et tous, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A ma famille,

A ma sœur jumelle, Manon ARQUINET, sans qui je ne serai sans doute pas arrivée jusque-là aujourd'hui. Nous avons choisi le même parcours professionnel, parcouru ces années si dure soit-elle ensemble main dans la main avec le même objectif. Et quel bonheur de voir notre réussite ensemble après tant d'efforts et de sacrifices. Merci d'avoir toujours été présente, de tes encouragements, de ta patience, de ta gentillesse, de ta force, de ta volonté, de ta détermination, de ton écoute, de ton soutien, de ton amour, d'avoir cru en moi. En nous !

A mon frère, Rémi ARQUINET, pour ta compréhension durant ces années, ta patience, ton humour, ta joie de vivre, ta présence, ton amour.

A mes parents,

M. Eric ARQUINET, pour ton soutien inconditionné, tes encouragements, ta patience, ta force, ton courage, ta présence, tes sacrifices, ton immense gentillesse, ton amour, ton éducation irréprochable, à tes bons petits plats, à tes bonnes nuit bon courage lors de nos révisions et à tes messages de soutien avant nos épreuves.

Mme LEORIER-PUJOL Nathalie, pour ta compréhension, ton soutien, tes sacrifices, ton amour, ta présence, ta patience, tes appels téléphoniques, tes repas conviviaux à la maison, ta joie de vivre et ton éducation irréprochable.

Rien n'aurait été possible sans vous !

A mon beau père, M. LEORIER Hervé, pour ton humour, ta gentillesse, ton soutien, ta présence et ta bonne humeur.

A ma belle-mère, Mme PRUGNOT Chrystele, pour ta patience, ta compréhension, tes encouragements, ta présence et tes innovations culinaires.

A mes grands-parents, M. et Mme ARQUINET Serge et Pierrette ainsi que M. et Mme PUJOL Michel et Michelle, pour votre soutien, vos encouragements, votre patience, vos sacrifices, votre amour démesuré, votre sagesse et votre implication dans notre éducation que vous avez parfaitement réussi.

A ma tante, Mme ARQUINET Sandrine, pour ta présence, ton soutien, tes encouragements, pour nous avoir donné envie de devenir pharmacienne.

A mon oncle, M. ARQUINET Franck, de ton soutien et ta compréhension.

A ma tante, Mme DAUMALLE Mireille, de ton soutien, tes encouragements, ta joie de vivre, ton aide précieuse durant ses années et de ton amour.

A mes cousins et cousines, M. DAUMALLE Titouan, Mlle DAUMALLE Pauline, M. ARQUINET Julian et M. ARQUINET Killian.

A mon tonton, M. AVISSE Sébastien, pour ton soutien et ton humour.

A mon tonton, M. DAUMALLE Didier, pour ton soutien, ta présence et de ton aide.

A mes amis,

M. AMMOUR Yacine et Mlle AMMOUR Anissa, pour votre amitié fidèle depuis la maternelle, pour votre soutien, votre présence, vos encouragements, votre patience pour ces soirées manquées pour les révisions, pour votre joie de vivre, votre humour, pour ces moments incroyables partagés en votre présence qui sont uniques et resterons gravés dans ma

mémoire. Et bien d'autres merveilleux moments sont à vivre avec vous. Merci de faire partie de ceux sur qui nous pouvons toujours compter.

Mlle AUZERAL Céline, pour ta grande amitié, ta présence, ton soutien, tes encouragements, ta patience, ton humour, ta bonne humeur et tous ces moments passés auprès de toi depuis toutes ces années !

M. BOULANGER Mathieu, pour ton soutien, tes encouragements, ta présence, ta patience pour ces soirées manquées, ton humour, pour ton immense amitié qui dure depuis notre jeune âge, ces moments inoubliables partagés ensemble et qui ne sont pas près de s'arrêter.

Mlle CREUNET Claire, pour cette merveilleuse rencontre en 2ème année de pharmacie, pour ton sourire quotidien, ton soutien, ton écoute, ton aide, ta présence, ta joie de vivre, tu es devenue une véritable amie. Merci pour tous ces moments uniques passés à tes côtés !

Mlle DUCHESNE Mathilde, pour cette belle rencontre à la fac, pour ton soutien, ton amitié, ta bonne humeur.

Mlle BOISSIERE Hélène, pour cette rencontre en 2ème année de pharmacie, de ton soutien, tes encouragements, ton immense croyance en nous, de ton aide lors des travaux pratiques.

Mlle BOYER Camille, pour cette incroyable rencontre, de ton soutien, de tes encouragements, de ton aide précieuse.

A Nina, Clotilde, Orée, Anne-Laure, Cyril, Jonathan, Ségolène, Adrien, et **Rayan** pour tous ces moments ensemble que nous avons partagés.

A mon ancienne équipe officinale qui m'a vu grandir,

Mme FRYDA GUILLOTIN Anne-Valérie, merci de m'avoir accompagné pendant tous mes stages officinaux ainsi de m'avoir apporté toutes l'expérience professionnelle dont j'avais besoin en travaillant au sein de votre équipe. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

Jennifer, la première pharmacienne qui m'avait suivi et prise en charge, merci de m'avoir apporté tes connaissances précieuses et ton soutien.

Cécile, Lucie et Catherine, pour vos connaissances, votre partage d'expériences professionnelles, votre soutien et votre gentillesse.

Stéphanie, ma steph, je te suis éternellement reconnaissante pour ton soutien inconditionnel, ta gentillesse, ton cœur en or, ta présence ainsi que de m'avoir encouragé jusqu'au bout ! Tu es une femme forte et extraordinaire.

A Elodie, Ophélie, Nathalie, Annabelle, Joëlle, Aurélie et Cindy

A mon équipe officinale,

A mes patrons, M. BRAL et Mme BRAL, merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine, d'avoir cru en moi et de me faire confiance, je m'efforce chaque jour de m'appliquer dans mon exercice afin de ne pas vous faire regretter votre choix. Je vous en suis reconnaissante de m'avoir offert un poste et m'oblige à vous le montrer tous les jours.

A mes collègues, Stéphanie, Victor, Elodie, Mélanie, Laurie, Bernadette et **Marianne,** merci de votre bonne humeur, de votre sympathie, de m'avoir accueillie, de me faire confiance et de ses bons moments partagés avec vous.

A Emilia, pour son sourire, sa présence et sa bonne humeur

Enfin à mon tendre amour, M. GILLET Michel,

Qui m'accompagne depuis le 6 août 2017, merci d'avoir cru en nous, de m'avoir montré que tu pouvais être là pendant mes études, être patient, m'attendre plusieurs semaines durant mes révisions. Merci d'avoir été là, de m'avoir soutenu, de ta force, de tes efforts, de ton amour. Je n'oublierai jamais ces moments difficiles où tu as été présent ce fut une belle preuve d'amour pour moi. Merci de faire partie de ma vie, de faire mon bonheur au quotidien, de tout l'amour que tu me portes, d'avoir tout quitté pour moi. Ma réussite aujourd'hui et aussi en partie grâce à toi. J'espère avoir trouvé les mots justes pour te remercier mais je te serai reconnaissante toute ma vie. Et j'espère dès aujourd'hui profiter de ces moments manqués et le plus longtemps possible à tes côtés.

Sommaire

Introduction 13
I) Généralités sur la pathologie 15
I.1) Historique et épidémiologie 15
I.1.1) L'histoire naturelle 15
I.1.2) La naissance officielle des termes VIH/SIDA 15
I.1.3) Epidémiologie au niveau mondial 16
I.1.3.1) Données épidémiologiques en 2016 16
I.1.3.2) Disparités géographiques 16
I.1.3.3) L'objectif 90-90-90 16
I.1.4) Epidémiologie en France 17
I.2) Modalités de transmission 18
I.2.1) Transmission par voie sexuelle 18
I.2.2) Transmission par voie sanguine 19
I.2.3) Transmission mère-enfant (TME) 19
I.3) Physiopathologie 20
I.3.1) Description du virus 20
I.3.2) Cycle de réplication 22
I.3.3) Evolution clinique 23
I.3.3.1) La primo-infection 24
I.3.3.2) La phase asymptomatique 25
I.3.3.3) La phase symptomatique ou SIDA 25
I.4) Dépistage et diagnostic biologique de l'infection au VIH 25
I.4.1) Marqueurs biologiques recherchés en pratique courante 25
I.4.2) Tests de dépistage par méthodes indirectes 26
I.4.3) Tests de dépistage par méthodes directes 29
I.5) Les moyens préventifs 30
I.5.1) Définition 30
I.5.2) Le préservatif 30
I.5.3) Le dépistage 30
I.5.4) Les traitements antirétroviraux 31
I.5.4.1) Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) 32
I.5.4.2) Le traitement comme prévention (TasP) 33
I.5.4.3) Traitement post-exposition (TPE) 34

I.5.4.4) La prophylaxie pré-exposition (PrEP) 35
I.6) Les traitements 35
I.6.1) Stratégie thérapeutique 35
I.6.2) Effets indésirables 38
II) La nouvelle indication du Truvada® en PrEP au VIH 38
II.1) Rappel du contexte 38
II.1.1) Présentation du médicament 38
II.1.2) La RTU du Truvada® en janvier 2016 40
II.1.3) L'extension d'AMM en mars 2017 42
II.2) Utilisation du Truvada® en PrEP 43
II.2.1) Qu'est-ce que la PrEP ? 43
II.2.2) Place de la PrEP dans la stratégie de prévention 44
II.2.3) Population cible 44
II.2.4) La prescription 45
II.2.5) Modalité d'administration 46
II.2.6) Efficacité 47
II.2.7) Effets indésirables 49
II.2.8) Contre-indications et interactions médicamenteuses 50
II.2.9) Modalités de suivi 51
II.2.10) Conservation 53
II.2.11) La prise en charge 53
II.3) Etudes principales réalisées sur le Truvada® pour l'indication en PrEP au VIH 54
II.3.1) Description des études 54
II.3.1.1) IPrEX 55
II.3.1.2) PARTNERS 61
II.3.1.3) TDF2 65
II.3.1.4) PROUD 69
II.3.1.5) IPERGAY 72
II.3.2) Conclusions des études 75
II.3.2.1) Efficacité 75
II.3.2.2) Les risques 76
II.3.2.3) Les enjeux économiques 77
II.3.2.4) Les polémiques et perceptions sociales 80
III) Rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs 82

III.1) Les nouvelles missions du pharmacien d'officine 82
III.1.1) Les soins de premier recours 83
III.1.1.1) La prévention 83
III.1.1.2) Le dépistage 84
III.1.1.3) La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique 86
III.1.1.3.1) Bon usage des antirétroviraux 86
III.1.1.3.2) Prévenir les résistances et importance de l'observance 87
III.1.1.3.3) Informer sur les effets indésirables 89
III.1.1.3.4) Interactions entre les antirétroviraux et les traitements associés 90
III.1.2) Education thérapeutique et actions d'accompagnement de patients 91
III.1.2.1) L'éducation thérapeutique du patient 91
III.1.2.1.1) Qu'est-ce que l'ETP ? 91
III.1.2.1.2) A quel moment proposer l'ETP ? 92
III.1.2.1.3) Les grandes étapes de l'ETP 94
III.1.2.1.4) Les acteurs de l'ETP 95
III.1.2.1.5) Spécificités du pharmacien dans l'ETP 96
III.1.2.2) Les entretiens pharmaceutiques 98
III.1.2.2.1) Définition 98
III.1.2.2.2) Quels patients concernés ? 98
III.1.2.2.3) Déroulement des entretiens pharmaceutiques 98
III.1.2.2.4) Les entretiens pharmaceutiques dans l'avenir 99
Conclusion 99

Liste des abréviations

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SIV : Virus d'Immunodéficience Simienne

GRID : Gay Related Immune Deficiency

UDI : Utilisateurs de Drogues Injectables

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise (en français) et **AIDS** : Acquired Immune Deficiency Syndrome (en anglais)

OMD : Objectif du Millénaire pour le Développement

InVS : Institut de Veille Sanitaire

HSH : Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes

CNR : Centre National de Référence

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

TME : Transmission mère-enfant

AES : Accident d'Exposition au Sang

AZT : Azidothymidine

TI : Transcriptase Inverse

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

LT : Lymphocyte T

Ac : Anticorps

Ag : Antigènes

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

WB : Western Blot

IB : Immunoblots

PCR : Polymerase Chain Reaction

ARV : Antirétroviral/Antirétroviraux

IST : Infection Sexuellement Transmissible

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

CDAG : Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit

CIDDIST : Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles

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

PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition

PTME : Prévention de la transmission mère-enfant

TasP : Le traitement comme prévention

TPE : Traitement post-exposition

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SAU : Services d'Accueil et d'Urgences

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques / Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de la Protéase

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INI : Inhibiteurs de l'Intégrase

IF : inhibiteurs de la fusion

DCI : Dénomination Commune Internationale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

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

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMO : Densité Minérale Osseuse

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

VHB : Virus de l'Hépatite B

TDS : Travailleur du sexe/Travailleuse du sexe

FTC-TDF : Emtricitabine-ténofovir disoproxil fumarate

VHC : Virus de l'Hépatite C

QALY : Années de vie ajustées en fonction de la qualité

HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires

ARS : Agence Régionale de Santé

ADVIH : Autotests de Dépistage de l'infection par le VIH

ETP : Education Thérapeutique du Patient

NFS : Numération de la Formule Sanguine

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

IPDE5 : Inhibiteur de la Phosphodiestérase 5

TSO : Traitements de Substitution aux Opiacés

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

CSP : Code de la Santé Publique

IO : Infections Opportunistes

CV : Charge Virale

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVK : Anti Vitamine K

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par année de diagnostic..... 17
Figure 2 : Structure du VIH 21
Figure 3 : Organisation du génome et expression des gènes du VIH 22
Figure 4 : Le cycle de réplication du VIH 23
Figure 5 : Evolution de paramètres du système immunitaire lors de l'infection par le VIH 24
Figure 6 : Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'infection au VIH 26
Figure 7 : Schéma du test ELISA mixte combiné 27
Figure 8 : Schéma représentant différents résultats sérologiques au VIH par le test Western Blot 28
Figure 9 : Algorithme de dépistage de l'infection VIH 29
Figure 10 : Moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant..... 32
Figure 11 : Photographie du produit Truvada® 40
Figure 12 : Schéma récapitulatif des conditions requises pour la prescription de la PrEP au VIH..... 54
Figure 13 : Diagramme des inclusions et résultats de l'essai IPrEX..... 57
Figure 14 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'essai IPrEX 58
Figure 15 : Analyse cas-témoins de l'infection à VIH et du médicament détectable..... 59
Figure 16 : Comparaison de la détection de médicament par le niveau d'adhérence 60
Figure 17 : Nombre de participant avec une IST selon la visite d'étude et le groupe d'étude attribué 60
Figure 18 : La probabilité cumulée d'acquisition du VIH-1 par bras d'étude..... 63
Figure 19 : Estimations de Kaplan-Meier du délai avant l'infection par le VIH..... 67
Figure 20 : Niveaux plasmatique de ténofovir (A) et d'emtricitabine (B) par statut d'infection au VIH68
Figure 21 : Nombre de partenaires sexuels anaux auto-déclarés au cours des 90 derniers jours 72
Figure 22 : Récapitulatif des études incluses sur l'efficacité de la prophylaxie orale avant exposition au VIH 75
Figure 23 : Représentation du budget de prise en charge du VIH y compris la prophylaxie pour la PrEP et post-exposition..... 78
Figure 24 : Impact épidémiologique, les années de vie ajustées sur la qualité et le coût de la PrEP chez les HSH au Royaume-Uni sur un horizon de 80 ans (2016-2096)..... 79
Figure 25 : Présentation d'un Stéribox..... 84
Figure 26 : Mode d'utilisation de l'autotest de dépistage du VIH..... 85
Figure 27 : Conseils pharmaceutiques lors de situations particulières sous traitement ARV..... 87
Figure 28 : Développement du phénomène de résistance aux traitements ARV..... 88
Figure 29 : Exemple de différentes séances d'ETP sur le VIH 94
Figure 30 : Prise en charge pluridisciplinaire de la personne vivant avec le VIH 96

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents antirétroviraux disponibles rangés selon leurs classes médicamenteuses . 36
Tableau 2 : Les effets indésirables associés aux composants individuels de Truvada® 39
Tableau 3 : Dates d'autorisations de Truvada® dans la PrEP dans différents pays..... 42
Tableau 4 : Différence entre le régime RTU et le régime de l'AMM pour la spécialité Truvada® 43
Tableau 5 : Descriptif des principales études cliniques consacrées à la PrEP 48
Tableau 6 : Récapitulatif des modalités pratiques d'initiation et de suivi 52
Tableau 7 : Les différentes toxicités des antirétroviraux et conseil du pharmacien aux patients..... 89

Introduction

Le syndrome d'immunodéficience acquise, ou sida, est dû à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui détruit les défenses immunitaires. C'est en 1981 que les premiers cas sont déclarés et que l'alerte est donnée sur cette nouvelle épidémie.

En 2017, près de 37 millions de personnes vivaient avec le virus et 940 000 sont mortes du sida. Si cette infection ne peut être éradiquée, elle peut être contrôlée efficacement par l'association de plusieurs traitements antirétroviraux appelés multithérapies. Différentes approches préventives et curatives permettent de réduire les risques de transmission du virus, en attendant un traitement qui permettra enfin de guérir définitivement les personnes infectées.

En effet, la prévention de l'infection par le VIH reste un problème majeur de santé publique. L'utilisation du préservatif reste la pierre angulaire de la prévention, mais les interventions biomédicales telles que la circoncision masculine et l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH représentent des stratégies de prévention supplémentaires. Parmi les interventions les plus prometteuses figure la prophylaxie pré-exposition (PrEP), qui consiste à administrer des antirétroviraux aux personnes séronégatives pour le VIH avant leur exposition potentielle au virus. Ce sont les résultats concluants des essais PARTNERS PrEP, PROUD, IPERGAY, IprEX et TDF2 qui ont démontré l'intérêt de la mise en place d'une offre de PrEP intégrée à un dispositif complet d'accompagnement en santé sexuelle, pour les personnes les plus exposées au risque de contracter le VIH. L'observance au protocole proposé étant la clé de la réussite de cette stratégie de prévention. Le médicament utilisé dans la plupart des essais de PrEP est le Truvada®, combinaison de deux antirétroviraux hautement actifs contre le VIH, déjà connus pour leur efficacité dans le traitement des personnes vivant avec le VIH. En France, en 2016 le Truvada® a pu être prescrit et remboursé au travers d'une recommandation temporaire d'utilisation et depuis mars 2017 un médecin spécialiste peut le prescrire dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché pour son indication en PrEP.

Le pharmacien en tant qu'acteur à part entière dans la promotion de la santé et dans la stratégie de réduction des risques, occupe une place privilégiée dans la prévention de la santé sexuelle auprès de la population. En effet la PrEP s'intègre dans cette stratégie de prévention diversifiée de la santé sexuelle au même titre que la dispensation de la pilule du lendemain, les préservatifs, les autotests VIH, le dépistage des IST. Ainsi à travers les nouvelles missions confiées au pharmacien d'officine, il voit son pouvoir s'élargir dans la prise en charge des patients que ce soit dans les soins de premier recours ou à la participation de l'éducation thérapeutique du patient et les actions

d'accompagnement de patients. Les patients séropositifs ne représentent pas une partie importante de la patientèle officinale c'est pourquoi il m'a semblé important de rappeler les différents points essentiels où le pharmacien joue un rôle majeur dans la prise en charge et le suivi des patients séropositifs mais aussi en amont de la maladie. Une mise à jour régulière de leurs connaissances spécifiques vis-à-vis du VIH et des traitements est essentielle afin de garantir une prise en charge optimale du patient. Permettant aux pharmaciens de conseiller sur le bon usage des antirétroviraux, lutter contre les résistances antirétrovirales, s'assurer de la bonne observance thérapeutique du patient, donner des informations sur les effets indésirables et détecter les interactions médicamenteuses.

C'est au cours de mon stage de 5ème année hospitalo-universitaire dans le service de pathologies infectieuses et tropicales que j'ai finalisé mon sujet de thèse, me dirigeant déjà sur le sujet du VIH c'est en partageant des idées avec l'équipe du service que la nouvelle indication du Truvada® en PrEP m'a paru un sujet intéressant à découvrir et à développer sous forme d'une synthèse.

M'intéressant beaucoup à l'histoire du VIH, ma curiosité fut attirée sur le nouveau moyen préventif de la PrEP au VIH qui est un sujet au cœur de l'actualité et que j'ai voulu étudier. De plus, développer le rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs me paraissait incontournable car c'est une pathologie qui touche encore 153 000 personnes en France dont 25 000 personnes sont séropositives sans le savoir. D'où l'importance du rôle préventif, diagnostic et d'accompagnement confié aux pharmaciens.

L'objectif est donc ici de réaliser une synthèse sur la pathologie liée au VIH, la nouvelle indication du Truvada® en pré-exposition au VIH et le rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs.

Dans un premier temps nous allons faire un rappel sur la pathologie, son histoire, son impact épidémiologique, ses modes de transmission, sa physiopathologie, son dépistage, son diagnostic, les moyens préventifs et les traitements actuels. Dans un second temps nous décrirons la nouvelle indication du Truvada® en PrEP, en resituant le contexte de cette mise en place, son utilisation en PrEP, pour quelle population cible, ses conditions de prescriptions, ses modalités d'administration, ses effets indésirables et les études principales ayant contribuées à l'indication du Truvada® en PrEP au VIH. Pour finir nous aborderons le rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs à travers ses nouvelles missions dont les soins de premier recours, l'éducation thérapeutique du patient et les entretiens pharmaceutiques.

I) Généralités sur la pathologie

I.1) Historique et épidémiologie

I.1.1) L'histoire naturelle

Les Hommes partagent à 99% le même génome que celui d'un des grands primates africain, une sous espèce du chimpanzé appelée *Pan Troglodytes troglodytes*. Ce singe d'Afrique centrale est porteur du virus de l'immunodéficience simienne (SIVcpz) qui est génétiquement identique au VIH-1 un des deux types du VIH. Il a été estimé en 1921 selon Docteur Pépin, que 1,35 million d'humains étaient en contact avec les chimpanzés Pan t. troglodytes et qu'au cours de cette même année se serait produite la 1ère infection trans-espèce SIV-HIV survenue lorsqu'un chasseur de chimpanzé aurait été contaminé de sang à sang par sa proie. De nombreux facteurs interviennent ensuite dans sa propagation. Les bouleversements liés aux migrations, à l'urbanisation massive, aux pratiques de médecine de masse, les aiguilles non stériles sont autant de cofacteurs à l'origine de la diffusion épidémique actuelle (Hinnovic.org 2015; Sciences et avenir 2015).

I.1.2) La naissance officielle des termes VIH/SIDA

C'est le 5 juin 1981 que les Centers for Disease Control d'Atlanta rapportent quelques cas d'une forme rare de pneumonie à Pneumocystis carinii et de sarcomes de Kaposi qui touche spécifiquement des jeunes hommes homosexuels. Ces deux maladies ont pour particularité d'affecter les personnes immunodéprimées. On sait très peu de chose de la maladie qu'on dénomme « gay syndrome », Gay Related Immune Deficiency (GRID). À la fin de cette même année, on sait que la maladie provoque une immunodéficience et qu'elle se transmet par voie sexuelle et sanguine. De plus elle ne touche pas seulement les homosexuels mais également les utilisateurs de drogues injectables (UDI) et les personnes transfusées ce qui laisse croire que l'agent infectieux est un virus. Le nom de AIDS (SIDA en français) est utilisé pour la première fois par le scientifique Bruce Voeller. En mai 1983, l'équipe de Jean-Claude Chermann de l'Institut Pasteur décrit pour la première fois le virus responsable de la maladie qu'on nomme « Lymphadenopathy Associated Virus » ou LAV (futur VIH-1). Après quelques mois de recherches, les chercheurs démontrent le lien de causalité entre ce virus et la maladie. Puis c'est en 1986 que la communauté scientifique adopte le nom de VIH (Maison du parc 2015; Catie 2016; Wikipédia 2017b).

I.1.3) Epidémiologie au niveau mondial

I.1.3.1) Données épidémiologiques en 2016

Le monde a dépassé les cibles relatives au sida du 6ème Objectif du Millénaire pour le Développement (OMD), soit enrayer et inverser la propagation du VIH, et de plus en plus de pays sont sur la voie de l'accélération visant à mettre fin à l'épidémie de sida d'ici à 2030 dans le cadre des objectifs de développement durable. Récemment en 2016, il a été recueilli 36,7 millions de personnes dans le monde vivant avec le VIH dont 1,8 million de personnes ont été infectées durant cette même année. Depuis 2010, les nouvelles infections par le VIH chez les adultes ont diminué d'environ 11%. Durant l'année 2016 parmi les personnes contaminées 19,5 millions accédaient à un traitement antirétroviral contre seulement 7,7 millions en 2010. Il a été observé une diminution du nombre de personnes décédées suite à des maladies liées au sida étant de 1 million en 2016 alors qu'il était de 1,9 million en 2005 (ONUSIDA 2015, 2017b; OMS 2017b).

I.1.3.2) Disparités géographiques

Cependant le VIH touche différemment les populations, il existe des inégalités dans le monde. En effet, en Afrique orientale et australe au cours de l'année 2016 on compte 19,4 millions de personnes vivant avec le VIH et représente 43% du total mondial des nouvelles infections. On estime que 11,7 millions de personnes ont eu accès au traitement antirétroviral et 420 000 personnes sont mortes de maladies liées au sida. Alors qu'en Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord au cours de l'année 2016 on compte 2,1 millions de personnes vivant avec le VIH et 73 000 nouvelles infections. On estime que 1,7 millions de personnes ont eu accès au traitement antirétroviral et 18 000 personnes sont mortes de maladies liées au sida (ONUSIDA 2017b).

I.1.3.3) L'objectif 90-90-90

Accélérer la riposte au sida dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pourrait éviter 28 millions de nouvelles infections et 21 millions de décès liés au sida entre 2015 et 2030 permettant d'économiser 24 milliards de dollars par an de coûts de traitement supplémentaires pour le VIH. Pour ce faire l'ONUSIDA a élaboré une approche d'accélération pour atteindre un ensemble de cibles d'ici 2020, ces cibles sont : 90% de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut VIH, 90% des personnes qui connaissent leur séropositivité au VIH ont accès au traitement, et 90% des personnes sous traitement ont une charge virale supprimée. Elles comprennent également la réduction des nouvelles infections à VIH de 75%, la réalisation de zéro discrimination, un accroissement de la diversité des investissements, des mécanismes de prestation, des partenariats

innovants pour faire en sorte que personne de soit laissé pour compte. Le coût mondial annuel pour réaliser les cibles atteindra un pic de 31,1 milliards de dollars en 2020. Les données montrent que des progrès remarquables ont été réalisés dans l'atteinte des objectifs 90–90–90. Plus de deux tiers de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH, environ 70% connaissaient leur statut sérologique en 2016. Parmi elles, 77% avaient accès au traitement antirétroviral et 82% avaient supprimé leur charge virale. Plusieurs pays, villes et communautés, dans différents contextes, ont déjà atteint les objectifs 90–90–90, ce qui prouve que la réalisation mondiale des trois 90 d'ici 2020 est à la fois réalisable et accessible si l'on s'attaque avec détermination aux lacunes de la cascade du dépistage et du traitement du VIH. Seul un véritable partenariat combinant l'énergie, le savoir-faire et l'engagement des communautés, des gouvernements, des fournisseurs de soins de santé, de l'industrie privée et d'autres acteurs essentiels permettra au monde de franchir une étape majeure sur la voie de notre destination finale d'un monde sans épidémie de sida (ONUSIDA 2017a).

I.1.4) Epidémiologie en France

La surveillance des diagnostics d'infection par le VIH et de sida en France repose sur la déclaration obligatoire coordonnée par l'InVS et sur la surveillance virologique, réalisée par le CNR du VIH au CHU de Tours. Le bilan de l'ensemble des déclarations parvenues à l'InVS dénombre près de 6 600 personnes qui ont découvert leur séropositivité VIH en 2014. Les proportions les plus élevées été notifiées en Guyane, Guadeloupe, Ile de France et Martinique. Le nombre de découvertes s'est stabilisé depuis 2007 en France (Cazein 2016; InVS 2016; Vih.org 2016a) (Figure 1).

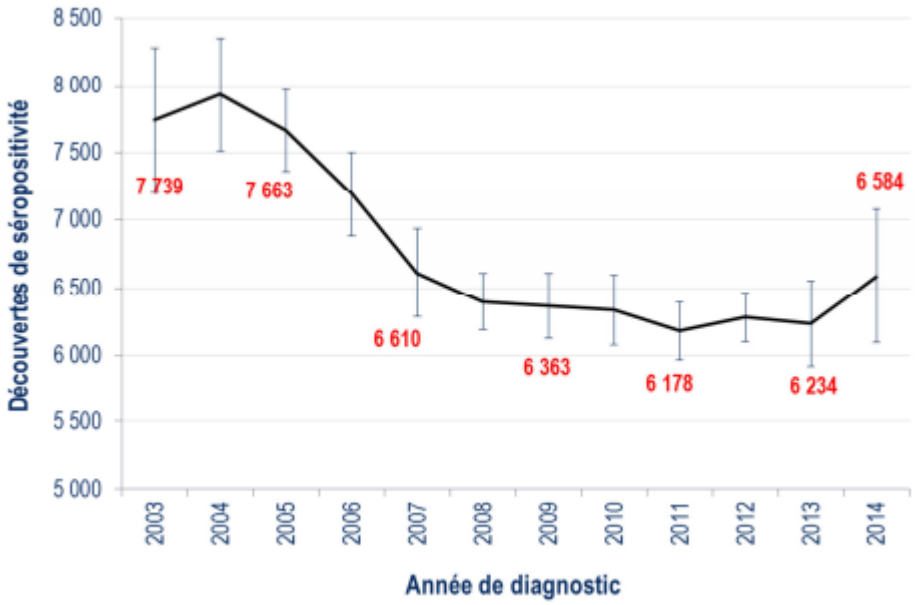


Figure 1 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par année de diagnostic
Source : (InVS 2016)

Le nombre de test positif au VIH continue de baisser chez les hétérosexuels sur les années récentes que ce soit des femmes ou des hommes en retour le nombre ne diminue pas chez les HSH qui représentent 43% des découvertes et se stabilise chez les UDI. Parmi les HSH, le nombre de diagnostics est stable chez ceux nés en France, mais la proportion d'HSH nés à l'étranger diagnostiquée est en augmentation. Les jeunes HSH sont aussi touchés, avec 15% des découvertes chez les 15-24 ans contre 8% chez les hétérosexuels dont le chiffre est en baisse. L'activité de dépistage de l'ensemble des laboratoires de biologie médicale est estimée à 5,35 millions de sérologies VIH en 2015. Cette acte de dépistage a augmenté entre 2010 et 2011 et s'est stabilisé en 2012-2013 pour ré-augmenter entre 2013 et 2015. Mais parmi 153 000 français atteints du sida, 25 000 personnes ignorent qu'elles sont séropositives. Le dépistage reste l'un des outils majeurs de la prévention différenciée du VIH, d'où l'importance de la réévaluation de la stratégie de dépistage, dans un contexte qui a évolué en termes de nouveaux outils et de nouveaux lieux de dépistage (Ouest-France 2017).

I.2) Modalités de transmission

Le VIH peut se transmettre par le contact étroit et non protégé avec certains liquides biologiques d'un sujet infecté : le sang, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales. Le risque de transmission à un tiers existe dès le stade précoce de l'infection et persiste toute la vie du porteur du virus. Toutefois, ce risque devient très faible si la charge virale est contrôlée (Inserm 2014).

I.2.1) Transmission par voie sexuelle

Tout rapport sexuel avec une personne infectée par le VIH est à risque potentiel de transmission du virus que ce soit des rapports hétérosexuels, homosexuels ou oro-génitaux. Un seul contact peut suffire à transmettre la maladie. Le rapport non protégé le plus à risque est le rapport anal réceptif c'est-à-dire une pénétration anale par un partenaire séropositif dont le risque est estimé entre 5 et 8 pour mille lors de chaque rapport. Pour un rapport vaginal non protégé le risque est à environ 1 pour mille lors de chaque rapport et pour un rapport oral non protégé, le risque est entre 0,1 et 0,4 pour mille pour une fellation réceptive et moitié moins pour une fellation insertive. Il existe des facteurs augmentant le risque de transmission : le rapport anal, une lésion génitale, un saignement, la co-existence d'une IST, une quantité de virus importante dans les sécrétions génitales corrélée à une charge virale plasmatique élevée.
La transmission sexuelle du VIH est considérablement réduite si l'infection du partenaire est contrôlée par un traitement antirétroviral, le risque infectieux étant corrélé à la charge virale.

Comme nous montre plusieurs études la majorité des transmissions ont lieu en l'absence de traitement antirétroviral soit 182 sur 186 infections observées, 3 ont lieu durant les 6 premiers mois de traitement c'est-à-dire avant que la charge viral ne soit réduite puis la 4ème infection est arrivée durant les 12 premiers mois de traitement sans que l'étude ne détermine clairement si l'infection a été contractée avant ou après que la charge virale du partenaire ne devienne indétectable. Beaucoup de chercheurs se posent la question suivante : quel est le risque de transmission du VIH lorsque la charge virale est indétectable et qu'aucun préservatif n'est utilisé ? L'étude Partner n'a pas pu écarter la possibilité que les relations anales réceptives comportent toujours un risque plus élevé que les autres activités sexuelles lorsque la charge virale est indétectable. C'est un constat malheureux, mais on peut espérer que l'analyse intégrale permettra d'écarter cette possibilité cela permettra aux chercheurs de conclure avec plus de confiance que le « vrai » risque est plus proche de zéro (SidaSciences 2009; Catie 2014; Vih.org 2015; ECN.pilly 2016).

I.2.2) Transmission par voie sanguine

Actuellement lors de transfusion sanguine ou de transplantation le risque est quasi nul depuis les sérologies obligatoires et l'utilisation des tests moléculaires pour le dépistage lors des dons du sang et d'organes. En ce qui concerne le partage de matériel d'injection contaminé par du sang, une baisse très importante de l'infection par le VIH a été établie chez les usagers de drogues intraveineuses suite aux mesures de prévention, dont la mise à disposition de matériel à usage unique. Lors d'AES le risque est faible mais varie selon le stade clinique de la personne source, de sa charge virale plasmatique, de la sévérité de l'exposition au sang et du port ou non de gants (ECN.pilly 2016).

I.2.3) Transmission mère-enfant (TME)

La TME peut avoir lieu au cours d'une grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement. Les facteurs augmentant le risque de TME sont le terme gestationnel à l'accouchement dont le risque est plus élevé pour les grands prématurés que pour les enfants nés à terme, une charge virale plasmatique élevée chez la mère (> 10 000 copies/mL) et la durée des antirétroviraux pendant la grossesse. Grâce au traitement de la mère et de l'enfant la transmission du VIH a fortement diminuée au cours de ces dernières années pour se stabiliser autour de 1% en France en 2002 chez les mères séropositives lorsque la charge virale proche de l'accouchement était indétectable (< 400 copies/mL). Les risques d'infection sont les plus importants pendant l'accouchement par voie basse jusqu'à 40 % de risque chez la mère séropositive avec une virémie

détectable mais la pratique éventuelle d'une césarienne peut ramener le risque de transmission à 1 %. Le risque au cours de l'allaitement est quant à lui estimé à 25 % en absence de tout traitement de la mère et/ou de l'enfant il est donc contre-indiqué. Une prise en charge adaptée et précoce de la grossesse afin de pouvoir prendre toutes les décisions nécessaires au bon moment est indispensable. Deux situations peuvent se présenter :

- La femme est sous traitement anti-rétroviral pour son infection VIH : l'objectif est de maintenir un traitement efficace tout au long de la grossesse, c'est-à-dire une charge virale indétectable chez la maman, tout en limitant au mieux les éventuels effets toxiques pour l'enfant.

- La femme n'est pas traitée pour son infection VIH : quel que soit le mode d'accouchement, une perfusion d'AZT sera faite chez la mère pendant toute la durée de la naissance pour protéger l'enfant d'une éventuelle contamination pendant cette période. Après la naissance un traitement par AZT sirop sera débuté chez l'enfant, dans les 8 premières heures de vie et pour une durée de 6 semaines, là encore pour le protéger d'une éventuelle infection par le VIH. Ce traitement doit être administré toutes les 6 heures et sans être mélangé au biberon. Il sera donné par les puéricultrices dans les 1er jours suivant la naissance, puis par les parents avant le retour à la maison qui se fait dans les délais normaux après un accouchement ou une césarienne, il n'y a aucune raison de garder l'enfant hospitalisé (Warszawski et al. 2008; Raffi 2012; Inserm 2014; ECN.pilly 2016).

I.3) Physiopathologie

I.3.1) Description du virus

Le VIH appartient à la famille des Retroviridae, à la sous famille des Orthoretrovirinae et au genre Lentivirus. Les rétrovirus ont la particularité d'être composé d'un génome à ARN monocaténaire et non d'un ADN. L'ARN viral est rétro-transcrit en ADN grâce à une enzyme la transcriptase inverse (TI) puis l'ADN viral est intégré dans le génome de l'hôte grâce à une enzyme virale appelée l'intégrase. L'information génétique virale se trouve ainsi intégrée définitivement dans le génome cellulaire, d'où elle sera exprimée, comme celle des gènes cellulaires, par l'appareil de transcription de la cellule.

Il comporte de l'extérieur vers l'intérieur, une enveloppe dont la bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique et se trouve hérissée de spicules glycoprotéiques. Celles-ci comportent une partie interne, la gp41 ou glycoprotéine transmembranaire et une partie externe, la gp120 ou glycoprotéine de fixation (Figure 2). La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une matrice protéique faite de la p17. La capside virale en forme de cône tronqué est faite de p24. A l'intérieur se trouve l'ARN entouré de la protéine de nucléocapside. La TI qui intervient en début de cycle est à l'intérieur de la capside, associée à d'autres enzymes, une intégrase nécessaire à l'intégration de

l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire, et à une protéase qui permet de cliver les protéines synthétisées en protéines fonctionnelles indispensable pour faire de nouveaux virus. Ces enzymes sont des cibles potentielles pour les antirétroviraux. L'ARN viral se trouve en deux exemplaires identiques.

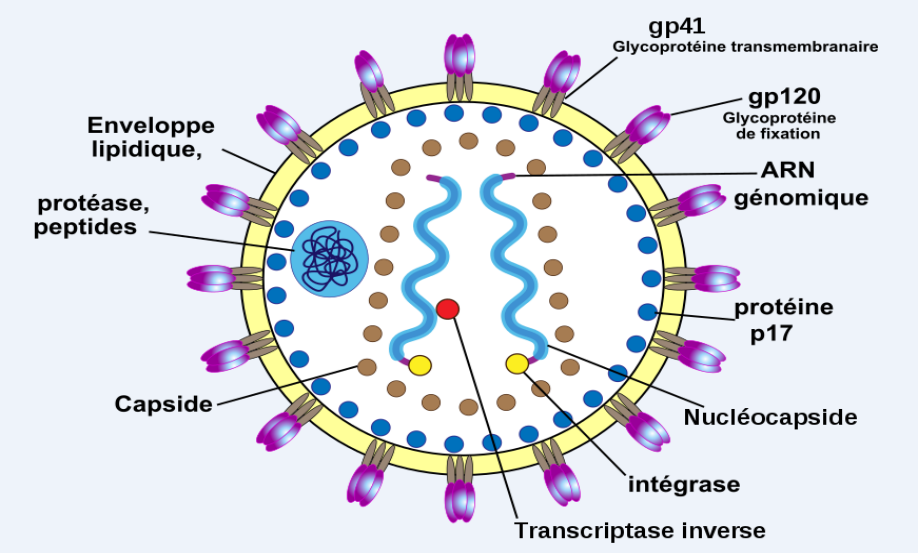


Figure 2 : Structure du VIH
Source : (Seroposition 2011)

Le génome viral comporte les gènes de structure : gag, pol et env (Figure 3)

- gag code pour les protéines de la nucléocapside, de la capside et de la matrice
- pol code la transcriptase inverse, les protéases virales et l'intégrase
- env code pour les protéines de l'enveloppe gp120 et gp41

Le clivage des précurseurs polypeptidiques gag et gag-pol est réalisé par les protéases virales alors que celui du précurseur polypeptidique env l'est par des protéases cellulaires.

Le génome viral possède aussi 6 gènes codant pour des protéines régulatrices importantes dans l'accomplissement de la réplication, de la transcription, de l'export des ARN viraux du noyau (Futura Santé; Furelaud, Pavie 2002; Albrecht 2016; Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie 2016; Wikipédia 2017b).

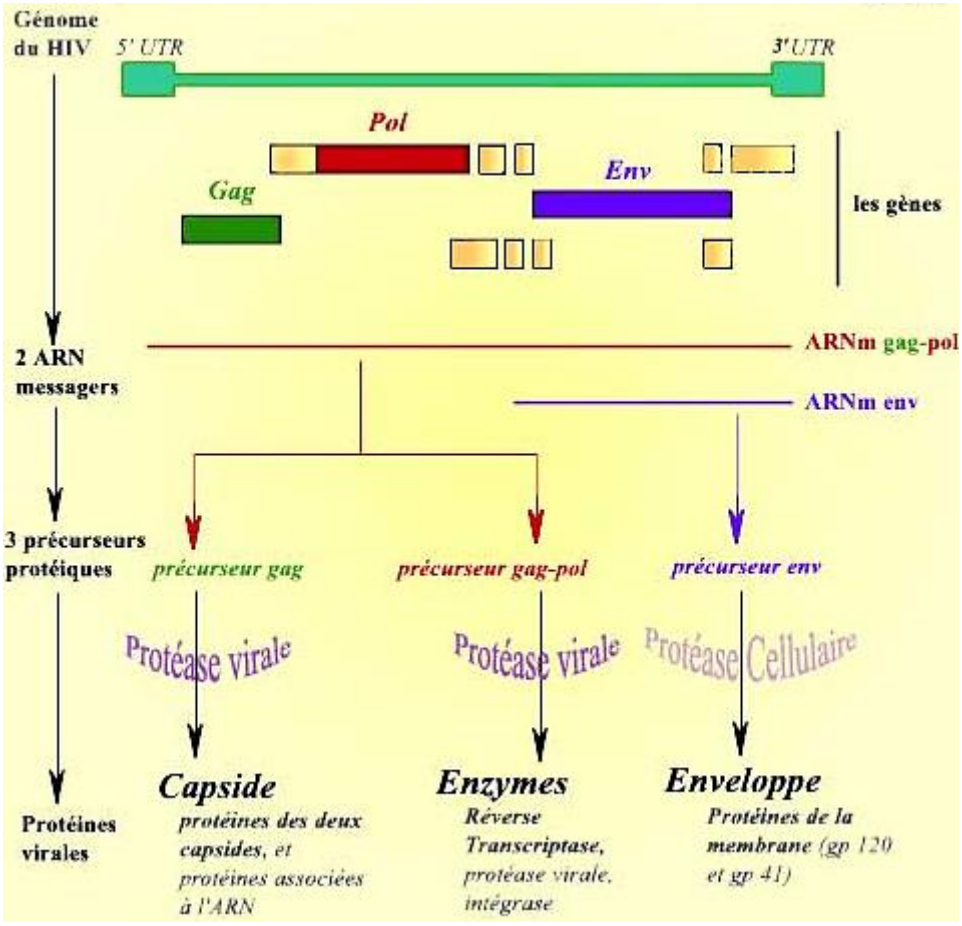


Figure 3 : Organisation du génome et expression des gènes du VIH
Source : (Furelaud, Pavie 2002)

I.3.2) Cycle de réplication

Les cibles du VIH sont les cellules exprimant spécifiquement à leur surface le récepteur CD4. Les lymphocytes T CD4+, dont le rôle est prédominant au sein du système immunitaire, sont donc préférentiellement visés.

Le cycle de réplication du VIH peut se décomposer en 8 étapes (Figure 4) :

1) L'attachement : C'est une interaction très forte entre la gp120 virale et le récepteur cellulaire CD4. De plus, l'attachement du VIH exige, à côté du récepteur CD4, un corécepteur. C'est une molécule protéique insérée dans la membrane cytoplasmique, les plus connues sont CCR5 et CXCR4.

2) Pénétration : Les 2 membranes du virus et du lymphocyte fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside du virus dans le cytoplasme

3) Décapsidation : Le génome viral est libéré de la capside dans le cytoplasme cellulaire

4) Transcription inverse et intégration : Grâce à la transcriptase inverse virale, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte grâce à l'intégrase. Il est ensuite transcrit en ARN

5) Traduction : Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en 3 précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus

6) Assemblage : Les protéines virales et l'ARN viral sont associés pour reformer des virus sans la membrane. Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte

7) Bourgeonnement : Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte qui contient uniquement les protéines membranaires virales

8) Libération : Les nouveaux virus sont libérés dans l'organisme. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T CD4 (Furelaud, Pavie 2002; Bailey 2014; Inserm 2014; Albrecht 2016; Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie 2016)

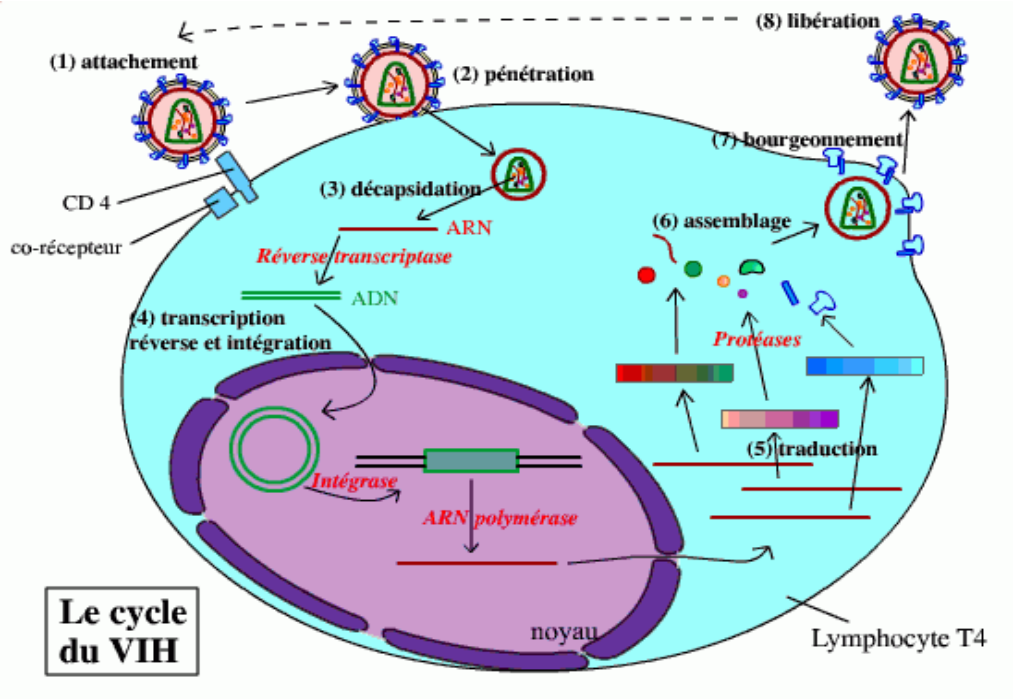


Figure 4 : Le cycle de réplication du VIH
Source : (Ghdiri 2017)

I.3.3) Evolution clinique

L'infection par le VIH, en l'absence de traitement, évolue progressivement. Elle se déroule en 3 phases distinctes : la primo-infection, la phase asymptomatique et le SIDA (Figure 5) (Albrecht 2016; ECN.pilly 2016; Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie 2016; BioTop 2017)

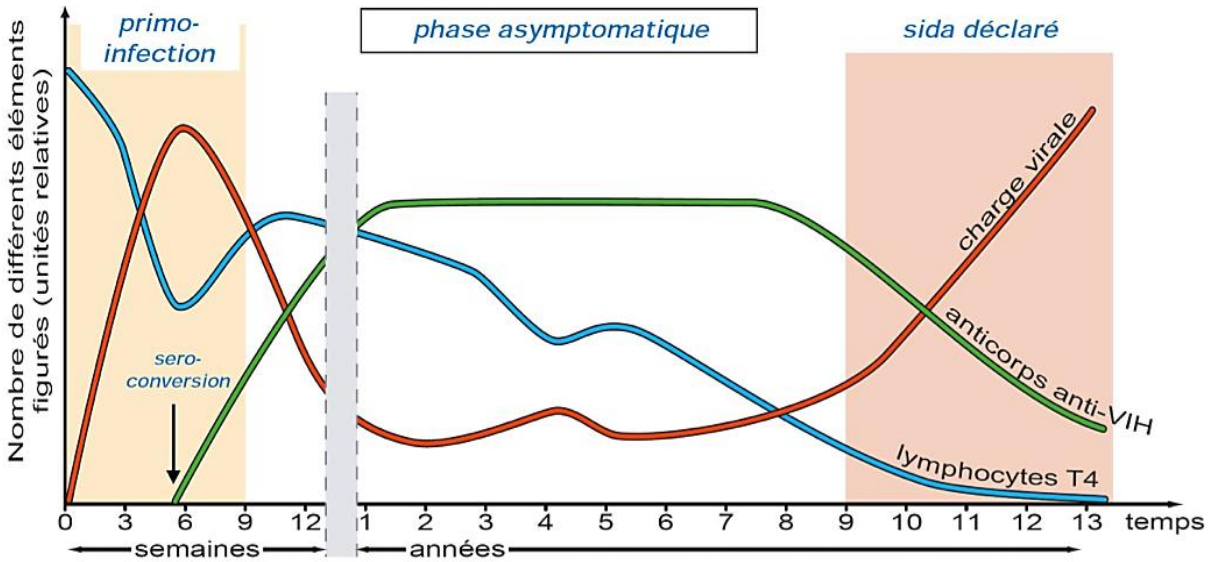


Figure 5 : Evolution de paramètres du système immunitaire lors de l'infection par le VIH
Source : (Blog du CNLS sénégal 2014)

I.3.3.1) La primo-infection

Elle correspond à la période d'invasion virale survenant dans les 10 à 12 jours (extrêmes : 5-30 jours) après l'infection, pendant lesquelles les réponses immunes antivirales apparaissent, la réplication virale est intense et le réservoir viral se constitue. Au départ on a beaucoup de virus, les LT CD4 diminuent fortement puis la charge virale baisse car les 1er anticorps apparaissent mais ne sont pas efficace (Figure 5)

Cliniquement la primo-infection se traduit par une phase asymptomatique 1 fois sur 2 et les symptômes ne sont pas spécifiques. Un syndrome viral aigu persistant est le plus souvent décrit. Le patient peut présenter de la fièvre, des myalgies et des arthralgies et une poly-adénopathie (cervicale, axillaire et inguinale). Des manifestations cutanéomuqueuses (angines, pharyngites, ulcérations orales ou génitales) et digestives (diarrhées) sont fréquemment associées. Plus rarement peuvent survenir des symptômes neurologiques (méningo-encéphalite, méningite lymphocytaire). Un syndrome mononucléosique peut être aussi le signe d'une primo-infection à VIH. La plupart de ces symptômes disparait progressivement, les adénopathies peuvent néanmoins subsister plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Au niveau biologique le syndrome de primo-infection s'accompagne d'anomalies hématologiques par ordre de fréquence de survenue : thrombopénie, leucopénie, neutropénie. Une hyperlymphocytose, typique d'un syndrome mononucléosique ou une lymphopénie précoce peuvent être mises en évidence. Des anomalies hépatiques, marquant une cytolyse hépatique asymptomatique et

anictérique, révélée par une élévation modérée des transaminases peuvent également survenir. Elles disparaissent en quelques semaines.

I.3.3.2) La phase asymptomatique

Sa durée est très variable selon les sujets et dépend de plusieurs facteurs, dont l'état général et les résistances du système immunitaire. Elle peut durer de 1 à 8 ans, parfois plus de 10 ans.
Ce n'est pas une période d'infection virale latente : le taux de lymphocytes T CD4+ sanguins ne retrouve pas son niveau initial et, si la charge virale a généralement disparu, il existe une véritable réplication virale à l'état d'équilibre avec une persistance de lymphocytes sanguins circulants infectés (Figure 5). D'ailleurs, durant cette phase d'infection cliniquement asymptomatique ou avec de rare cas de polyadénopathies, en l'absence de traitement antirétroviral, la transmission du virus est toujours possible. Les signes biologiques sont inconstants : leuco-neutropénie, thrombopénie, anémie.

I.3.3.3) La phase symptomatique ou SIDA

L'ultime phase de l'infection par le VIH est le SIDA. Il est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes ou de cancers (sarcome de Kaposi, lymphomes B, cancers anogénitaux et du col utérin) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Ces pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³. La charge virale sanguine est à nouveau élevée, les LT CD4 diminuent et les anticorps anti-VIH également, on entre dans une phase de multiplication virale incontrôlée (Figure 5). Dans tous les cas, la restauration immunitaire, passant par un traitement antirétroviral efficace est fondamentale pour le contrôle de ces maladies. Un patient qui a une infection opportuniste le classant au stade SIDA y restera définitivement même si le taux de LT CD4 remonte sous traitement. Cela traduit le fait qu'en dépit d'une augmentation du nombre de LT CD4, les fonctions immunitaires de ces cellules sont définitivement altérées.

I.4) Dépistage et diagnostic biologique de l'infection au VIH

I.4.1) Marqueurs biologiques recherchés en pratique courante

A partir d'un prélèvement sanguin les marqueurs biologiques recherchés sont :
- Les anticorps anti-VIH (Ac anti-VIH) recherchés par des techniques de dépistage et de confirmation du test
- L'antigène p24 (Ag p24) recherché par des techniques immuno-enzymatiques (ELISA)

- L'ARN du VIH (ARN-VIH) recherché par des techniques de biologie moléculaire

La recherche de l'ADN pro-viral et l'isolement du virus par culture ne sont pas des examens courants et ne sont réalisés que dans les laboratoires équipés pour de telles analyses.

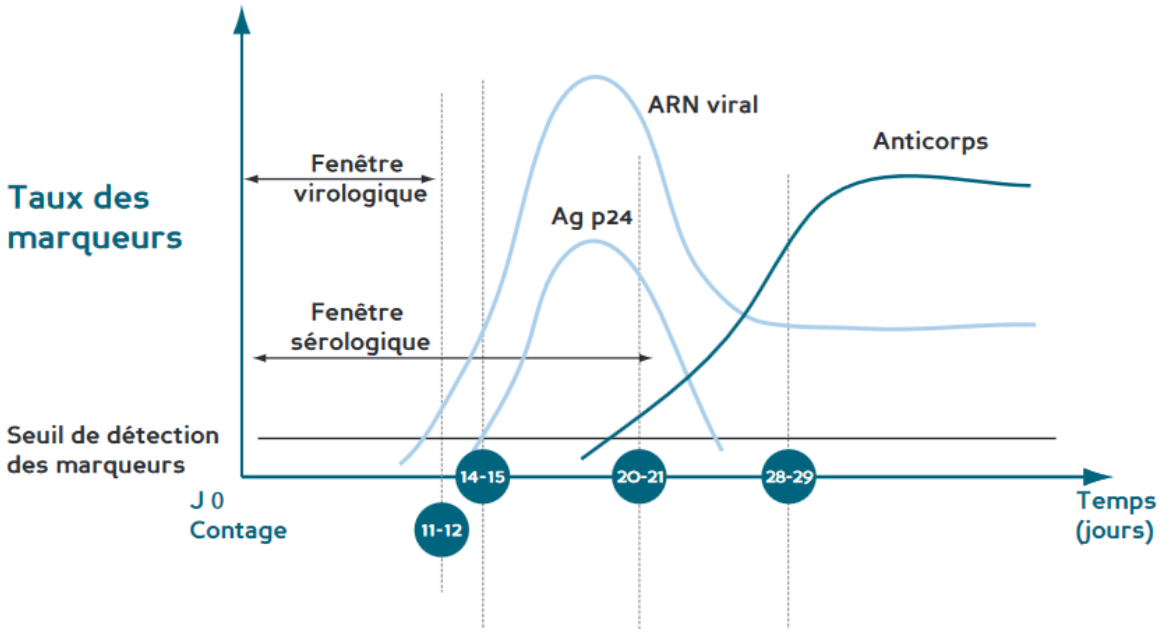


Figure 6 : Cinétique des marqueurs biologiques au cours de l'infection au VIH
Source : http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module3.pdf

Le 1er marqueur à apparaître dans le sang est l'ARN viral il est détectable dès le 10ème jour après la contamination. Sa quantification est appelé charge virale. Ensuite apparaît en 2ème l'Ag p24 du VIH détectable environ 15 jours après la contamination, au moment de la primo-infection et persiste 1 à 2 semaines avant de se négativer. En 3ème apparait les Ac anti-VIH détectables en moyenne 22 à 26 jours après la contamination (Figure 6).

La période entre le contage et l'apparition des premiers marqueurs viraux est appelée fenêtre virologique. La fenêtre sérologique caractérise quant à elle la période entre le contage et l'apparition des 1er Ac anti-VIH (ANAES 2000; ECN.pilly 2016).

I.4.2) Tests de dépistage par méthodes indirectes

Les tests indirects, ou sérologiques, visent à détecter dans le sang les Ac produits par le système immunitaire contre les Ag du virus.

Lors d'un dépistage le test de référence est le test ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) mixte, combiné, à lecture objective permettant la détection des anticorps anti-HIV-1 et 2 et de l'antigène p24 du HIV-1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du HIV-1 de deux unités

internationales par millilitre. Le test ELISA combiné permet un délai raccourci à 6 semaines entre la date d'exposition supposée au VIH et la date du dépistage par rapport au test ELISA simple qui lui ne détecte que les Ac anti-VIH qui peuvent apparaître plus tardivement par rapport à l'Ag p24.

Le test ELISA consiste à déposer sur une plaque recouverte de l'Ag du VIH (= peptides du VIH) un échantillon de sang de la personne testée, puis révéler par coloration à l'aide d'une réaction enzymatique la réaction antigène-anticorps se produisant en cas de présence d'anticorps anti-VIH. Dans le test ELISA combiné sont rajouté les Ac anti p24 sur la plaque afin de détecter les Ag p24 s'ils sont présents (Figure 7).

Ce test à une sensibilité optimale pour éviter les faux négatifs et ainsi ne pas passer à côté d'un cas de séropositivité

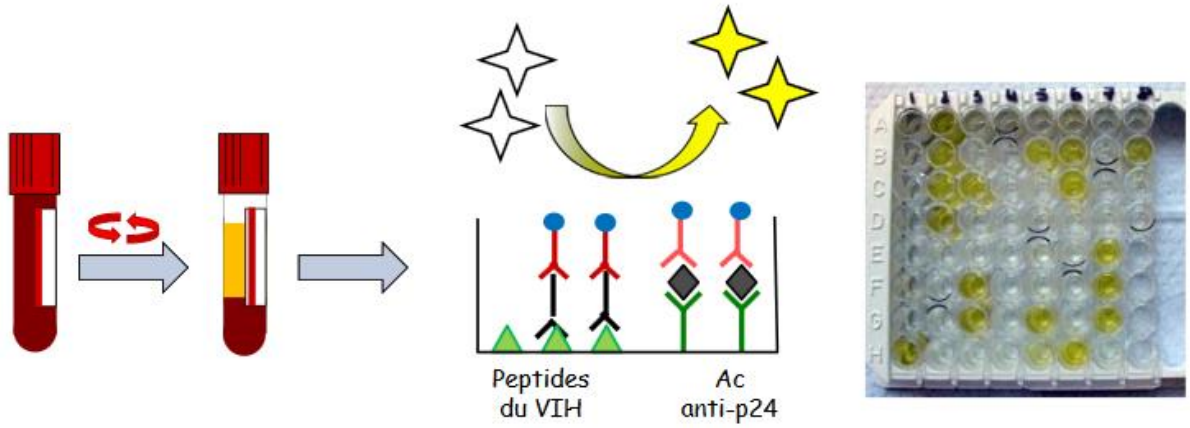


Figure 7 : Schéma du test ELISA mixte combiné
Source : (Descamps 2015)

- Si le test est négatif cela signifie qu'il y a absence de séroconversion vis-à-vis du VIH et donc absence d'infection VIH, sauf dans le cas d'une exposition datant de moins de 6 semaines. Dans ce cas, il faut répéter le test de dépistage 6 semaines plus tard.

- Si le test est positif, un test de confirmation appelé Western Blot (WB) doit être réalisé, la technique des immunoblots (IB) d'apparition plus récente est moins répandue.

Ce test ayant une bonne spécificité vise à savoir si les anticorps détectés sont bien liés à une infection par le VIH-1.

Sur la bandelette de Western Blot, différentes protéines constitutives du virus seront reconnues par des Ac spécifiques anti-VIH1 ou anti-VIH2. Elles forment des bandes situées en des endroits particuliers de la bandelette, qui sont révélées par une réaction immuno-enzymatique (Figure 8).

Le Western Blot peut être difficile à interpréter quand il fournit un résultat indéterminé, pouvant correspondre soit à une séroconversion récente, soit à une infection par un variant du VIH, soit à une

réaction croisée avec un autre rétrovirus. Et si le Western Blot revient positif il est obligatoire de valider la positivité du test de dépistage sur un second prélèvement avant de poser le diagnostic d'infection VIH. Ce 2ème prélèvement permet d'éliminer une éventuelle erreur d'identité. L'infection VIH n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif et que des résultats concordants sont obtenus sur un second prélèvement sanguin. Si le test Western Blot est négatif l'infection VIH est exclu ou une primo-infection est en cours, alors d'autres examens seront nécessaires à réaliser comme la recherche de l'ARN viral (Figure 9).

Le résultat du dépistage doit être rendu avec l'accord de la personne, de manière confidentielle, par un médecin ou un biologiste si le dépistage a été demandé directement dans un laboratoire d'analyse médicale sans ordonnance, au cours d'une consultation spécifique. Un résultat négatif doit être accompagné d'informations sur la prévention du VIH, un résultat positif implique de débuter la prise en charge et le suivi du patient ainsi qu'une déclaration obligatoire (ANAES 2000; Champenois 2009; HAS 2009; Descamps 2015; ECN.pilly 2016; Wikipédia 2017a).

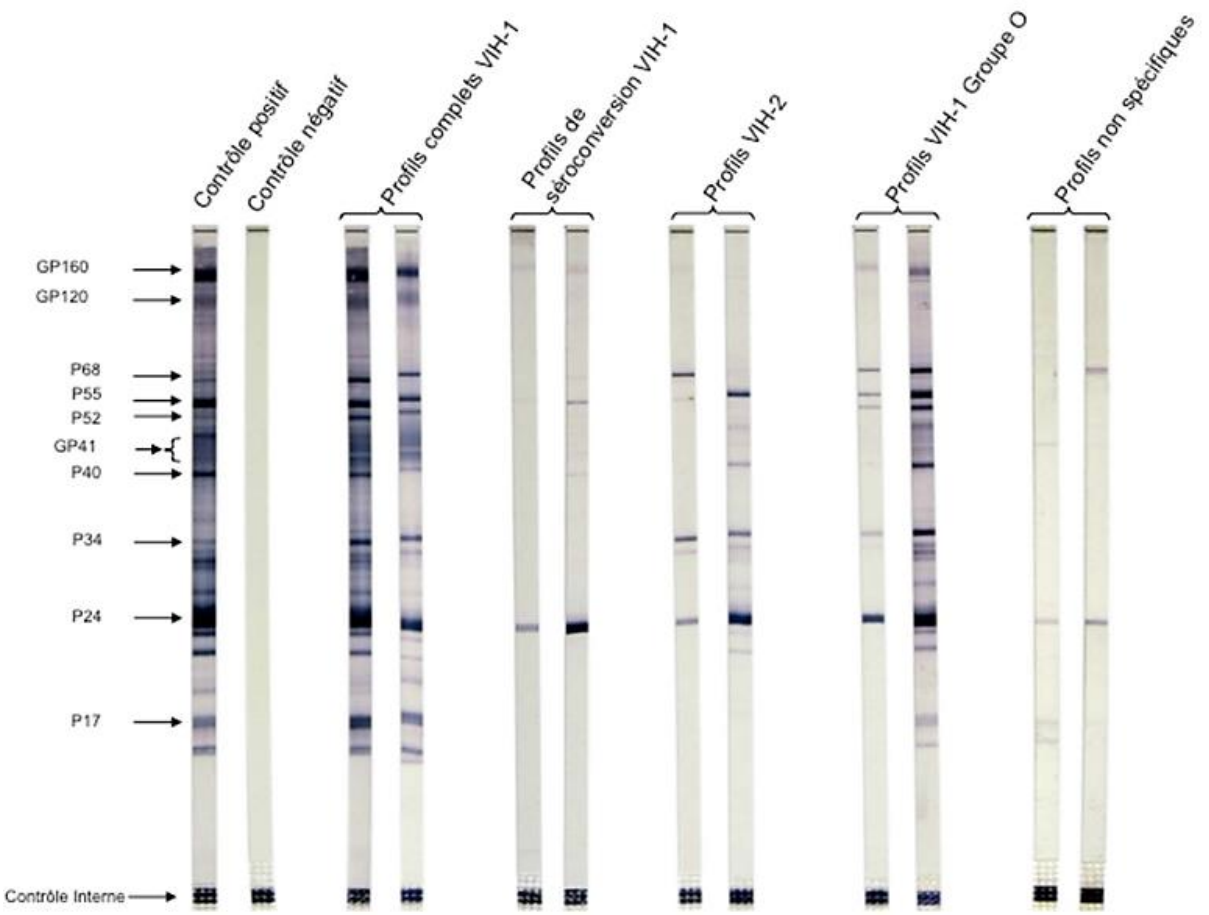


Figure 8 : Schéma représentant différents résultats sérologiques au VIH par le test Western Blot
Source : (Descamps 2015)

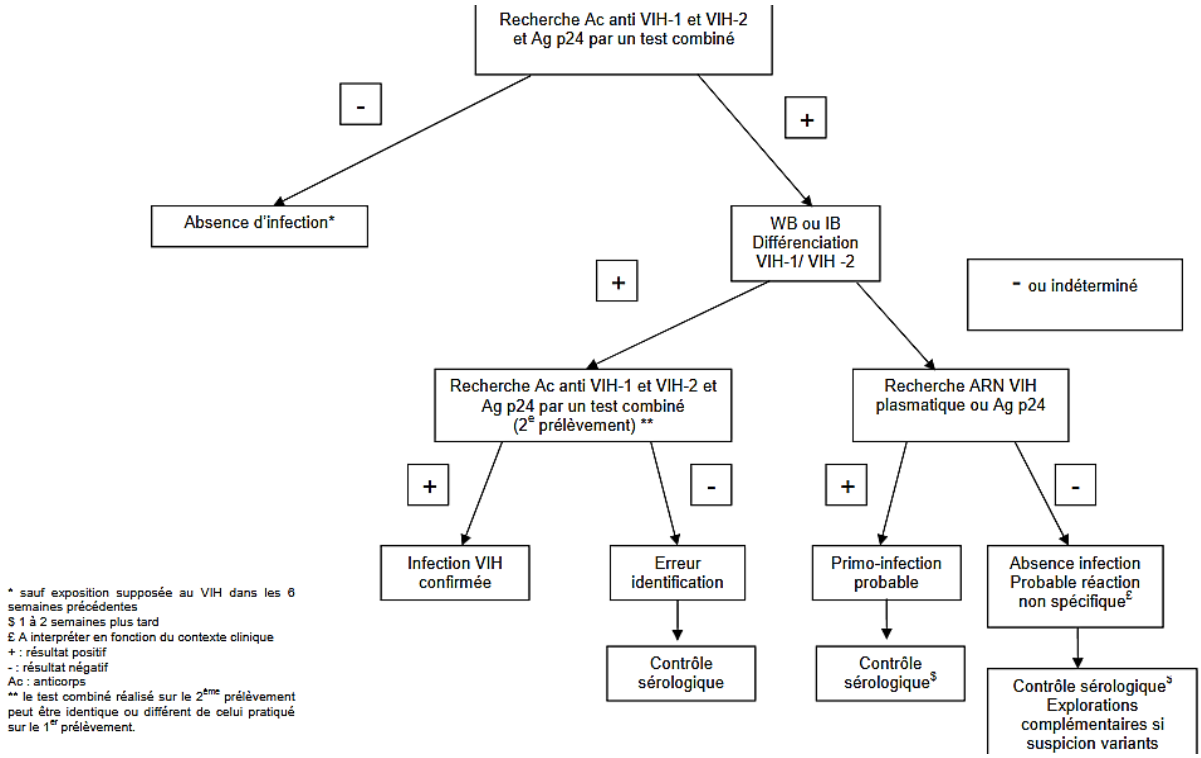


Figure 9 : Algorithme de dépistage de l'infection VIH
Source : (HAS 2009)

I.4.3) Tests de dépistage par méthodes directes

Les tests directs reposent sur la mise en évidence du virus avec l'un de ses composants qui se fait soit par :

- La quantification virale qui consiste à mesurer l'ARN du virus circulant dans le sang ou l'ADN du virus intégré dans ses cellules cibles. Elle fait appel à une technique de biologie moléculaire d'amplification génique appelée PCR (Polymerase Chain Reaction). La quantité d'ARN viral correspond à la charge virale et constitue un critère de suivi important du traitement antirétroviral (ARV). C'est la seule technique permettant de faire le diagnostic de l'infection VIH chez les enfants exposés avant l'âge de 18 mois ou en cas de primo-infection avant que les Ac ne soient détectables.

- La culture virale consiste à mettre en présence des lymphocytes de sujet infecté avec des lymphocytes d'un sujet non infecté, et à détecter les particules virales produites par les lymphocytes sains contaminés par les lymphocytes infectés. C'est une technique très coûteuse, longue, qui nécessite une charge de travail importante. Elle n'est jamais utilisée en pratique courante car elle est réservée à des laboratoires de recherches spécialisées disposant en particulier de locaux conformes aux normes de sécurité imposées par ce type d'activités.

- La recherche de l'Ag p24 fait appel à des tests ELISA « sandwich » dits tests combinés capables de détecter l'Ag p24 en même temps que les Ac anti-VIH (cf partie I.4.2)

I.5) Les moyens préventifs

Actuellement, on parle de prévention combinée. C'est la possibilité de combiner le port du préservatif pour se protéger et protéger les autres, avec le dépistage pour savoir si on est infecté et les traitements pour éviter la transmission du VIH, et ce en fonction de sa situation personnelle (Plate-Forme Prévention Sida 2017)

I.5.1) Définition

La prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités. Sont classiquement distinguées la prévention primaire qui agit en amont de la maladie (exemple : vaccination et action sur les facteurs de risque), la prévention secondaire qui agit à un stade précoce de son évolution (exemple : dépistages), et la prévention tertiaire qui agit sur les complications et les risques de récidive (HAS 2006).

I.5.2) Le préservatif

Promouvoir et combiner de nouvelles méthodes de prévention efficaces n'a pas pour objectif de se substituer au préservatif masculin ou féminin, qui reste l'outil de prévention à privilégier, pour se protéger contre les IST et le VIH. Attention, prendre une contraception comme la pilule, spermicides, ou un dispositif intra-utérin ne protège pas des IST. Favoriser l'accessibilité du préservatif et sa gratuité, et continuer à promouvoir son utilisation auprès de tous les publics est essentiel. Comme nous montre le programme «Cuidate» pour adolescents en Espagne qui a eu une incidence positive sur l'utilisation du préservatif, ses résultats soulignent l'importance de cibler les connaissances sur le VIH et les IST, à promouvoir le préservatif, l'intention d'utilisation et de son utilisation constante (Bourdillon 2017; Morales et al. 2017; Plate-Forme Prévention Sida 2017).

I.5.3) Le dépistage

Depuis que des traitements ARV efficaces sont disponibles, la connaissance de son statut sérologique le plus tôt possible présente un intérêt individuel et collectif. Au niveau individuel, pour pouvoir être pris en charge médicalement le plus tôt possible si l'on est porteur du VIH et conserver une espérance et une qualité de vie équivalente à n'importe qui. Au point de vue collectif, car une personne se sachant porteuse du VIH va adapter ses pratiques pour limiter la transmission.

La diversification de l'offre de dépistage est un enjeu crucial pour permettre à chacun d'accéder à la connaissance de son statut. Depuis le 1er janvier 2016, les CDAG et les CIDDIST ont été remplacés par un nouveau type de structure, le CeGIDD des infections par le VIH, des hépatites virales et des IST, qui permet aux personnes de faire des tests anonymes, confidentiels et gratuits. Les tests en laboratoires sont possibles avec une prescription médicale du médecin généraliste.

Le dépistage de l'infection par le VIH est envisageable via plusieurs tests : les tests de dépistage sanguin réalisés en laboratoire (cf partie I.4.2). Puis les évolutions technologiques de ces dernières années ont considérablement simplifié les techniques de dépistage pour permettre à n'importe quel intervenant de santé, moyennant une formation assez simple, de réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), c'est le dépistage démédicalisé. Ces techniques simplifiées permettent de réaliser un dépistage « délocalisé », c'est-à-dire hors du milieu médical, ce qui crée de nouvelle possibilité pour connaitre son statut sérologique notamment avec l'arrivée des autotests VIH en officine (cf partie III.1.1.2)

Le dépistage cible les populations à risque notamment les Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, les migrants d'Afrique subsaharienne, population des départements français d'Amérique et des autres Caraïbes, les usagers de drogues intraveineuses, population en situation de précarité et prostitution. Il est aussi ciblé selon les circonstances, devant toute situation à risque ou tout symptôme clinique et/ou biologique évocateur de primo-infection ou d'infection VIH avancée, suspicion ou diagnostic d'IST ou d'hépatite C, suspicion ou diagnostic de tuberculose, projet de grossesse et grossesse, interruption volontaire de grossesse, première prescription d'une contraception, viol, entrée en détention ou en cours d'incarcération et dons de sang et d'organes.

La diversification de l'offre de dépistage est importante pour toucher des publics qui sont éloignés des dispositifs de santé. La prévention combinée s'inscrit dans ce concept d'une offre plurielle et diversifiée de dépistage (Vih.org 2010; HAS 2015; Tabourin 2015; ECN.pilly 2016; AIDES 2017; Bourdillon 2017).

I.5.4) Les traitements antirétroviraux

On distingue quatre types d'usage préventif des ARV, dont trois sont aujourd'hui solidement validés et le quatrième, en prophylaxie pré-exposition (PrEP) mise à disposition depuis janvier 2016 en France

I.5.4.1) Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)

Le dépistage de l'infection à VIH chez les femmes enceintes est fondamental car il constitue le point de départ de toute démarche de PTME. L'idéal est un dépistage précoce, proposé dès la première consultation prénatale, répété en cours de grossesse s'il est négatif. Si aucun dépistage n'a eu lieu pendant la grossesse il n'est jamais trop tard pour le réaliser au moment de l'accouchement, à ce stade il est encore possible de décider d'un traitement préventif pour l'enfant. Chez la femme enceinte séropositive au VIH, la transmission mère-enfant peut avoir lieu pendant la grossesse, le travail et l'accouchement et l'allaitement maternel. Même si le risque de transmission n'est pas le même à toutes les étapes, les facteurs qui augmentent le risque sont la charge virale maternelle élevée, la durée d'exposition de l'enfant au virus et pendant l'accouchement. En résumé toutes les situations qui accroissent le contact du bébé avec le sang ou les liquides biologiques de la mère (Figure 10).

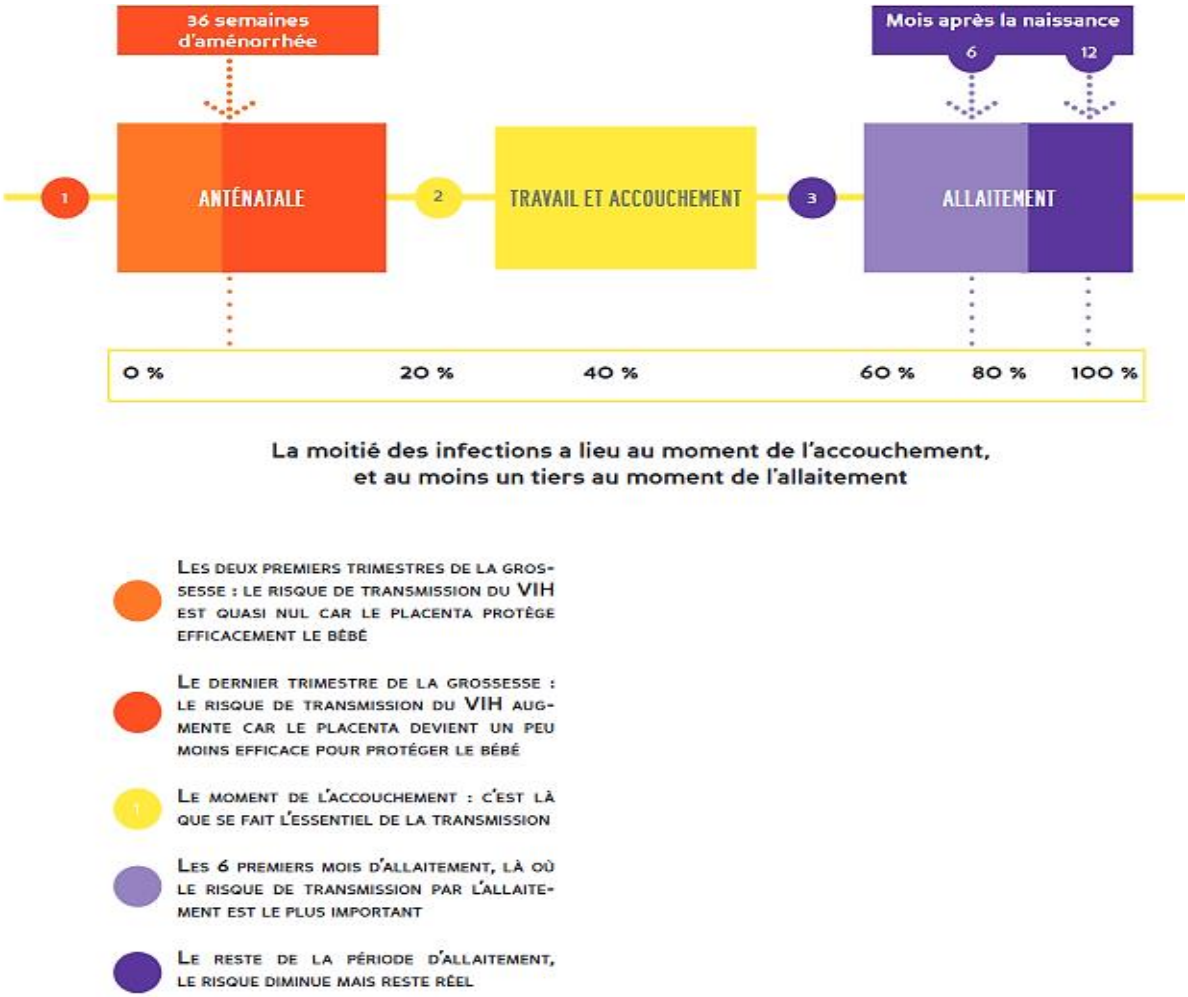


Figure 10 : Moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant
Source : (pathexo.fr 2011)

Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH doivent recevoir un traitement ARV, dont le moment d'introduction dépend du stade clinique et du taux de lymphocytes CD4, sans dépasser 14 semaines de grossesse. Le traitement ARV de choix pour la PTME pendant la grossesse est une trithérapie, choisie en fonction des recommandations nationales. En 2016, 76% des femmes enceintes vivant avec le VIH dans le monde ont reçu un traitement ARV soit une augmentation de 47% depuis 2010. Une césarienne doit être programmée à 38 semaines d'aménorrhée si la charge virale de la femme est supérieure à 5 000 copies/mL en fin de grossesse ou si la femme enceinte n'a reçu aucun traitement ARV préventif durant la grossesse. En cas d'allaitement maternel, celui-ci doit toujours être protégé par un traitement ARV chez la mère et /ou préventif chez l'enfant. Le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez l'enfant né de mère séropositive est essentiel pour pouvoir mettre en place rapidement un traitement ARV et ainsi assurer son avenir (pathexo.fr 2011; OMS 2017b).

I.5.4.2) Le traitement comme prévention (TasP)

Le TasP ou Treatment as Prevention en anglais, désigne la capacité du traitement ARV chez une personne infectée à prévenir la transmission du virus à autrui. La recommandation d'initiation d'un traitement ARV reposait auparavant sur le nombre de CD4 en fixant à 500/mm³ le seuil où celui-ci était indiqué. Or depuis 2013, en France selon l'OMS le traitement doit être recommandé pour tous, quelques soit le taux de CD4. Le TasP consiste à traiter avec des ARV toutes les personnes diagnostiquées positives pour le VIH, quel que soit leur état clinique, pour non seulement améliorer leur qualité de vie mais aussi diminuer le risque de transmission virale lors de rapport sexuel non protégé. En effet les ARV réduisent la concentration de virus dans les sécrétions génitales et dans le sang rendant la charge virale indétectable.

Un essai clinique randomisé HPTN 52 a montré une réduction de 96% du risque de transmission du VIH avec un traitement ARV chez les couples sérodiscordants (c'est-à-dire une personne est séropositive et l'autre séronégative) ainsi qu'une réduction de 41% du risque de survenue d'évènements cliniques liés au VIH. L'étude PARTNER inclus des personnes séropositives sous traitement ARV avec une charge virale < 200 copies/mL ayant des rapports sexuels non protégés, cette étude comprend des couples d'HSH ce qui va permettre de répondre à la question si la transmission du VIH avec un traitement ARV est également proche de zéro chez les HSH. Une absence de transmission au sein de couples sérodiscordants dont le partenaire séropositif avait une charge virale indétectable (<200) à l'inclusion a été démontrée. Toutefois certaines conditions doivent être réunies pour affirmer que le risque de transmission du VIH lors de rapports sexuels est très faible pour les sérodiscordants : la charge virale est indétectable depuis au moins 6 mois, la

personne séropositive prend ses médicaments ARV en respectant fidèlement les prescriptions, la personne séropositive fait mesurer sa charge virale régulièrement et aucun des partenaires n'a d'IST. Bien que le TasP soit efficace il ne permet pas d'éliminer le risque de transmission, les nouvelles connaissances démontrent que les personnes séropositives ayant une charge virale indétectable et leurs partenaires peuvent s'inquiéter un peu moins de la transmission, surtout s'ils utilisent aussi des préservatifs. Etant donné que les préservatifs ne sont pas toujours infaillibles, une charge virale indétectable peut ajouter une autre couche de protection en cas de rupture ou de glissement. Certaines personnes choisissent même de ne plus se servir de préservatifs mais cette décision est importante et doit être prise en pleine connaissance des risques et discutée avec son partenaire.
Mais dans la réalité, l'effet TasP en population est limité par le retard au dépistage et à la mise au traitement. En 2012 il a été estimé en France que 56% des personnes infectées par le VIH bénéficient de l'effet TasP, c'est-à-dire sont sous traitement ARV et atteignent l'objectif de suppression virologique. Avec cette proportion de personnes traitées avec succès il existe un effet TasP qui contribue à ralentir la croissance voire à stabiliser le nombre de nouvelles contaminations mais demeure insuffisant pour le réduire. Des études montrent qu'il faudrait parvenir à traiter avec succès 75% des personnes infectées pour inverser la courbe. Pour parvenir à cet objectif il faut améliorer le dépistage des personnes qui ignorent leur infection afin de réduire le temps d'accès à la prise en charge et au traitement et par là améliorer les performances du TasP (CNS 2012; Cohen et al. 2012; Catie 2013; Ohayon 2015; Bettayeb 2016; Vih.org 2016b; AIDES 2017; Boucher 2017)

I.5.4.3) Traitement post-exposition (TPE)

Le TPE consiste à bloquer le processus infectieux en exposant le virus aux ARV le plus tôt possible après une éventuelle exposition au VIH. L'initiation de la trithérapie ou de la multithérapie doit être faite de préférence dans les 4 heures, au plus tard dans les 48 heures et sera prise pendant 4 semaines.

Le TPE est justifié en cas de rupture ou d'absence de préservatif lors d'un rapport sexuel, en cas de partage de matériel d'injection de drogue par voie intraveineuse ou d'une exposition professionnelle au VIH dans un centre de soins de santé. Il est donc important de connaître précisément la sérologie des deux partenaires. Le problème peut aussi se poser en cas de risque entre deux personnes séropositives pour le VIH. Il est essentiel que les personnes à risques doivent connaître l'existence du TPE et savoir comment y avoir accès. C'est un traitement d'urgence et donc disponible dans les SAU ouverts 24 heures sur 24, après consultation d'un médecin aux urgences ou d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'infection par le VIH. En cas de risque entre deux personnes séropositives,

il faut contacter par téléphone le médecin traitant VIH pour un avis. Toute personne qui reçoit un TPE sera testé pour le VIH car le traitement sert à prévenir de la pathologie mais ne le traite pas. Si le résultat du test est positif le traitement pourrait être arrêté ou être remplacé pour la multithérapie ARV pour traiter l'infection. Le patient sous traitement peut ressentir des effets secondaires comme fatigue, nausées, diarrhées qui peuvent le pousser à arrêter les médicaments, ce qui réduit la capacité de ces derniers de prévenir l'infection VIH et augmente le risque d'infection par une souche de virus résistante aux médicaments. L'observance thérapeutique est donc essentielle au succès du TPE même s'il n'est pas efficace à 100% (Davey et al. 2010; CNS 2012; ENIPSE 2016; AIDES 2017; Sida Info Service.org 2017).

I.5.4.4) La prophylaxie pré-exposition (PrEP)

Le principe de la PrEP est d'anticiper une possible exposition au virus en démarrant la prise d'ARV en amont de l'exposition : ainsi l'exposition au virus si elle a lieu est encadrée par des prises d'ARV. La PrEP s'adresse à toutes les personnes n'utilisant pas systématiquement le préservatif lors de leurs rapports sexuels et qui sont à haut risque de contracter le VIH. Ce traitement prophylactique s'inscrit dans le cadre de la prévention primaire (cf partie II) (CNS 2012; AIDES 2017).

I.6) Les traitements

I.6.1) Stratégie thérapeutique

Selon l'OMS, il est recommandé de commencer rapidement le traitement antirétroviral pour toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 soit dans les 7 jours suivant un diagnostic positif, dans la mesure où il n'y a pas de contre-indications. Il sera mis en route le jour-même où les patients sont prêts à le commencer. Cette initiation rapide au traitement vise à réduire la perte de vue des personnes entre le dépistage et l'initiation au traitement et d'améliorer les issues cliniques. Cela s'applique à toutes les personnes vivant avec le VIH, dans toutes les tranches d'âges, et elle est particulièrement importante pour celles qui ont une très faible numération des CD4 et donc un risque accru de mourir. Selon des données cette initiation rapide au traitement antirétroviral augmente le nombre de personnes qui commencent leur traitement, réduit la mortalité et pourrait faire d'avantage baisser la transmission mère-enfant et aux partenaires séronégatif. L'objectif d'un traitement antirétroviral est d'obtenir et de maintenir une charge virale plasmatique < 50 copies d'ARN VIH-1/mL pour ralentir la progression de la maladie, minimiser la réplication virale et éviter les mutations puis tendre vers un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ permettant d'avoir une mortalité comparable à celle de la population générale (OMS 2017a)

Il existe actuellement 6 classes médicamenteuses contenant plusieurs spécialités (Tableau 1)

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

- inhibiteurs de la protéase (IP)

- inhibiteurs de l'intégrase (INI)

- inhibiteurs de la fusion (IF)

- antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

L'initiation thérapeutique repose sur une trithérapie soit une association de 2 INTI avec un 3ème agent appartenant à la classe des IP ou des INNTI ou un inhibiteur de l'intégrase (boostés par le ritonavir). L'association de plusieurs classes médicamenteuses permet d'éviter la sélection de virus mutants-résistants (pathexo; Bressy 2018)

Tableau 1 : Les différents antirétroviraux disponibles rangés selon leurs classes médicamenteuses

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Princeps	**DCI**	**Posologie chez l'adulte**
Ziagen®	Abacavir	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j
Emtriva®	Emtricitabine	200 mg x 1/j
Videx®	Didanosine	Si ≥ 60 kg : 400 mg x 1/j Si < 60 kg : 250 mg x 1/j
Epivir®	Lamivudine	150 mg x 2/j ou 300 mg x 1/j
Rétrovir®	Zidovudine	300 mg x 2/j
Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Viread®	Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	300 mg x 1/j Au cours d'un repas
Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	10 mg ou 25 mg
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Sustiva®	Efavirenz	600 mg x 1/j Au coucher
Intelence®	Etravirine	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j
Viramune®	Névirapine	200 mg x 1/j pendant 14 jours Puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400 mg x 1/j
Edurant®	Rilpivirine	25 mg x 1/j Au cours d'un repas
Inhibiteurs de la protéase (IP)		
Reyataz®/Norvir®	Atazanavir/ritonavir	300/100 mg x 1/j ou 400 mg x 1/j (sans ritonavir) Au cours d'un repas
Prezista®/Norvir®	Darunavir/ritonavir	Patient naïf : 800/100 mg x 1/j Patient prétraité : 600/100 mg x 2/j Au cours d'un repas
Telzir®/Norvir®	Fosamprénavir/ritonavir	700/100 mg x 2/j

		Au cours d'un repas
Kaletra®	Lopinavir/ritonavir	400/100 mg x 2/j Au cours d'un repas
Invirase®/Norvir®	Saquinavir/ritonavir	1000/100 mg x 2/j Au cours d'un repas
Aptivus®/Norvir®	Tipranavir/ritonavir	500/200 mg x 2/j Au cours d'un repas
Inhibiteur de fusion (IF)		
Fuzéon®	Enfuvirtide	90 mg x 2/j SC
Inhibiteur de CCR5		
Celsentri®	Maraviroc	150 à 600 mg x 2/j
Inhibiteur de l'intégrase (INI)		
Isentress®	Raltegravir	400 mg x 2/j ou 2x600 mg x1/j
Tivicay®	Dolutegravir	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1/j Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50 mg x 2/j
Présentations combinées		
Combivir®	Zidovudine + lamivudine	1 cp x 2/j
Trizivir®	Zidovudine + lamivudine + abacavir	1 cp x 2/j
Kivexa®	Abacavir + lamivudine	1 cp /j
Truvada®	Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF) + emtricitabine	1 cp /j
Descovy®	Emtricitabine + Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	1 cp /j
Atripta®	Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF) + emtricitabine + efavirenz	1 cp /j
Eviplera®	Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF) + emtricitabine + rilpivirine	1 cp /j Au cours d'un repas
Odefsey®	Ténofovir alafenamide fumarate (TAF) + emtricitabine + rilpivirine	1 cp /j Au cours d'un repas
Triumeq®	Abacavir + lamivudine + dolutegravir	1 cp /j
Stribild®	Elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	1 cp /j
Genvoya®	Elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	1 cp /j

I.6.2) Effets indésirables

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, les ARV peuvent provoquer des effets secondaires. Chaque personne réagit différemment à la prise d'un nouveau médicament et il en est de même pour les traitements anti-VIH.

Les principaux effets secondaires des ARV varient en fonction du moment de leur survenue par rapport au début du traitement :

- Survenue précoce (avant 1 mois de traitement) : Rash cutanés surtout avec la névirapine, réaction allergique (abacavir), troubles neuropsychiques (efavirenz), troubles digestifs : nausées, diarrhées avec tous mais surtout les IP

- Survenue tardive (au-delà de 1 mois de traitement) : Lipodystrophies avec les INTI et IP, acidose lactique avec les INTI

- Survenue précoce et/ou tardive : Hépatites surtout avec la névirapine, neuropathie périphérique, anémie et neutropénie surtout avec la zidovudine, colique néphrétique avec atazanavir, hyperlipidémies avec les IP, INTI et efavirenz (pathexo).

II) La nouvelle indication du Truvada® en PrEP au VIH

II.1) Rappel du contexte

II.1.1) Présentation du médicament

Le Truvada® est une association fixe d'emtricitabine à 200 milligrammes classé dans les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et le ténofovir disoproxil fumarate à 245 milligrammes classé dans les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse.

Il est indiqué depuis 2005 dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte et chez l'adolescent présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de 1ère intention. Il est également indiqué depuis le 1er mars 2017 dans la PrEP du VIH chez l'adulte en France (ANSM 2018b).

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Le Truvada® présente des effets indésirables classés selon leurs fréquences d'apparition (Tableau 2)

Tableau 2 : Les effets indésirables associés aux composants individuels de Truvada®

Molécules	Fréquence d'apparition	Effets indésirables
Emtricitabine	Très fréquent	Céphalées, diarrhée, nausées, élévation de la créatine kinase
	Fréquent	Neutropénie, réaction allergique, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, insomnie, rêve anormaux, vertiges, élévation de l'amylase y compris l'amylase pancréatique, élévation des lipases sériques, vomissement, douleurs abdominales, dyspepsie, augmentation des ASAT/ALAT, hyperbilirubinémie, éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, rash, prurit, urticaire, dyschromie cutanée, douleur, asthénie
	Peu fréquent	Anémie, angioedème
Ténofovir disoproxil fumarate	Très fréquent	Hypophosphatémie, vertiges, diarrhée, vomissement, nausées, rash
	Fréquent	Céphalées, douleurs abdominales, distension abdominales, flatulences, augmentation des transaminases, asthénie
	Peu fréquent	Hypokaliémie, pancréatite, rhabdomyolyse, faiblesse musculaire, augmentation de la créatinine, protéinurie, tubulopathie rénale proximale y compris syndrome de Fanconi
	Rare	Acidose lactique, stéatose hépatique, hépatite, angioedème, ostéomalacie, myopathie, insuffisance rénale (aiguë et chronique), nécrose tubulaire aiguë, néphrite, diabète insipide néphrogénique

Figure 11 : Photographie du produit Truvada®
Source : (J.Bryan 2016)

II.1.2) La RTU du Truvada® en janvier 2016

Tout d'abord une RTU est établie par l'ANSM et à son initiative, en vue d'encadrer et de sécuriser une pratique de prescription hors AMM qui a cours sur le territoire national et qui est susceptible d'exposer les patients à des risques. Une RTU est établie par l'ANSM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée. La RTU repose sur l'évaluation par l'ANSM d'une présomption de rapport bénéfice/risque favorable. La RTU est accordée pour une durée de 3 ans renouvelable.

Le protocole d'utilisation thérapeutique de la RTU propose un cadre à l'utilisation hors AMM du médicament en préconisant notamment une posologie, une durée de traitement, une population cible. Le prescripteur est tenu de porter sur l'ordonnance « prescription sous recommandation temporaire d'utilisation ». Cette mention permet notamment le contrôle de la prescription par le pharmacien dispensateur ainsi que le contrôle pharmaceutique, ce qui n'est pas possible en cas de prescription hors AMM et qui constitue une préoccupation pour les autorités françaises. La RTU est assortie de l'obligation pour le laboratoire de mettre en place un suivi des patients traités portant sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation hors AMM concernée pour permettre à l'Agence de réviser la présomption de rapport bénéfice/risque sur lequel la RTU est fondée, et le cas échéant de la suspendre ou de la retirer sans délai (Ministère des Solidarités et de la Santé 2017).

C'est par un courrier en date du 24 janvier 2013, que M. Bruno Spire, président de AIDES une association française de lutte contre le VIH/sida et les hépatites virales, sollicitait le directeur général de l'ANSM concernant l'instruction d'une procédure de RTU pour la spécialité pharmaceutique

Truvada® dans la PrEP de l'infection par le VIH. Le président de l'association AIDES justifiait cette demande sur le fondement des 3 éléments suivants :

- un besoin thérapeutique préventif actuellement pour certaines personnes très exposées au VIH, besoin non couvert par l'AMM actuelle du Truvada®

- Un rapport bénéfice/risque favorable à l'usage du Truvada® dans une indication préventive comme démontré dans plusieurs études scientifiques internationales publiées ces dernières années

- L'extension d'indication accordée récemment par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et la diffusion depuis quelques mois de recommandations favorables à l'usage de la PrEP qui exposent les personnes concernées par cette nouvelle indication à obtenir des prescriptions de Truvada® hors AMM sans bénéficier d'un encadrement adapté

Le 25 novembre 2015, soit 34 mois après la demande initiale de RTU par l'association AIDES, le directeur général de l'ANSM lui a donné une suite favorable. Le remboursement par l'assurance maladie d'une RTU étant fonction de la prise en charge du médicament au titre de l'indication de son AMM, et Truvada® étant remboursé à 100% par l'assurance maladie en primo-inscription, sa prise en charge dans la PrEP a été assuré dans les mêmes conditions. Suite à la parution au Journal Officiel de la République Française, le 31 décembre 2015, de l'arrêté relatif à la prise en charge de Truvada® dans le cadre de sa RTU, le dispositif est devenu effectif à compter du 4 janvier 2016 en France (Duhamel and Morelle 2018).

La France devient ainsi le 4ème pays au monde à avoir instauré la PrEP et le 1er pays européen qui lui confère une place de nation pionnière (Tableau 3)

Tableau 3 : Dates d'autorisations de Truvada® dans la PrEP dans différents pays
Source : (Duhamel and Morelle 2018)

Pays	Date d'autorisation
USA	Juillet 2012
Afrique du Sud	Novembre 2015
Kenya	Novembre 2015
France	Janvier 2016 (RTU)
Canada	Février 2016
Pérou	Mars 2016
Thaïlande	Août 2016
Tanzanie	Décembre 2016
Malawi	Février 2017
Zimbabwe	Mars 2017
Ecosse	Mars 2017
Zambie	Avril 2017
Brésil	Mai 2017
Chili	Mai 2017
Belgique	Juin 2017
Angleterre	Juillet 2017
Grèce	Juillet 2017
Israël	Juillet 2017
Pays-Bas	Juillet 2017

II.1.3) L'extension d'AMM en mars 2017

Le laboratoire Gilead a déposé officiellement une demande d'extension d'AMM auprès de l'agence européenne, l'EMA, le 1er février 2016. Une réponse favorable à cette requête a été apportée le 21 juillet 2016 et rendue publique le lendemain, la décision officielle de l'EMA ayant été prise et rendue publique le 18 août de cette même année.

Ainsi par décision du directeur de l'ANSM la date de fin de la RTU de Truvada® dans la PrEP a été fixée au 28 février 2017, le régime d'AMM prenant le relais à compter du lendemain le 1er mars 2017.

Dans le cadre de cette extension d'AMM :

- Truvada®, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination, selon un schéma posologique en continu soit de 1 comprimé par jour

- Le traitement sera initié par un médecin spécialiste hospitalier et/ou exerçant en CeGIDD. Il pourra être renouvelé par le médecin généraliste, dans la limite d'un an, comme c'est actuellement le cas dans le traitement de l'infection par le VIH (ANSM 2017; Duhamel et Morelle 2018).

Tableau 4 : Différence entre le régime RTU et le régime de l'AMM pour la spécialité Truvada®
Source : (Duhamel and Morelle 2018)

RTU	AMM
Schéma d'administration	
- Continu - Discontinu	- Continu
Conditions de prescription et de délivrance	
- Prescription limitée aux médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH	- Prescription par les médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH - Renouvellement par les médecins généralistes
- Primo-prescription limité à un mois	- Pas de restriction en primo-inscription
Suivi des patients	
- Suivi exhaustif trimestriel des patients inclus	- Pas de suivi des patients

II.2) Utilisation du Truvada® en PrEP

II.2.1) Qu'est-ce que la PrEP ?

La PrEP est une nouvelle méthode de prévention qui propose un médicament contre l'infection par le VIH à une personne non infectée par le VIH.

Elle s'adresse à des hommes et des femmes exposés par leurs pratiques à un haut risque de contacter le VIH. Cette prévention a pour but de réduire le risque d'être infecté.

La PrEP réduit le risque d'infection par le VIH mais ne l'élimine pas et à la différence du préservatif, ne prévient pas les autres IST, telles que : la syphilis, la gonococcie, les infections à chlamydia, l'herpès génital. Par ailleurs, la PrEP ne prévient pas les autres infections transmissibles par le sang comme l'hépatite C.

Le PrEP est un outil complémentaire de la stratégie de prévention de l'infection par le VIH. Cette stratégie diversifiée repose sur :

- Le matériel de prévention : préservatif masculin ou féminin, digue dentaire, gel lubrifiant
- Le dépistage du VIH et des autres IST et leur traitement
- Les conseils sur les pratiques sexuelles
- Les traitements médicamenteux : traitement post-exposition, traitement des personnes séropositives pour réduire le risque de transmission à un partenaire séronégatif
- L'utilisation de matériel à usage unique lors de la consommation de drogues

Démarrer une PrEP implique une consultation par un médecin expérimenté qui permet d'évaluer le niveau de risque de contracter le VIH et les éventuelles contre-indications à la prescription du médicament. Elle doit s'inscrire dans une démarche de santé sexuelle globale et être accompagnée de conseils et de soutien (HAS 2017b).

II.2.2) Place de la PrEP dans la stratégie de prévention

Construite et centrée, dans un 1er temps sur l'usage du préservatif, la prévention de l'infection par le VIH, la recherche du vaccin contre le VIH ayant donné des résultats jusqu'ici décevants, s'est vue ensuite progressivement complétée par l'utilisation des ARV sous le mode PrEP, progressivement apparue comme moyen supplémentaire de limiter la propagation de la pandémie en diminuant le nombre de nouvelles contaminations.

Or comme le rappelle l'ANSM l'utilisation du Truvada® dans la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle comprenant également la promotion de l'usage du préservatif, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres IST, la connaissance du statut virologique VIH du/des partenaires, le recours au TasP chez les partenaires séropositif et le recours à la prophylaxie post-exposition (ANSM 2018b; Duhamel et Morelle 2018).

II.2.3) Population cible

La PrEP est actuellement recommandée chez tous les adultes exposés à un haut risque de contracter le VIH.

Les populations exposées à un haut risque sont, notamment :

Les Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ou personnes transgenres répondant à au moins un des critères suivants :

- Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois
- Episodes d'IST dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, infection à Chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C)
- Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition dans les 12 derniers mois
- Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone) lors des rapports sexuels

Au cas par cas, les personnes dans les situations suivantes :

- Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés
- Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe de prévalence du VIH élevée : sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH, sujet ayant des partenaires sexuels multiples, sujet usager de drogues injectables

- Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement
- Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle (HAS 2017b; Gilead 2018b).

II.2.4) La prescription

L'instauration de la PrEP recommande un suivi particulier des sujets traités et vise à s'assurer de la bonne observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement.
Par conséquent, seul un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH, exerçant à l'hôpital ou dans un CeGIDD peut faire la première prescription de la PrEP.
L'initiation du traitement se déroule en 3 étapes :
- 1ère consultation d'information préalable à la prescription de la PrEP
- 2ème consultation pour établir la prescription un mois plus tard avec une sérologie VIH négative, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'exposition récente au VIH (< à 1 mois) qui inciterait à décaler la prescription avec un nouveau contrôle de la sérologie VIH. Lors de cette consultation le médecin remet au patient la brochure « Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) » (cf annexe 1)
- 3ème consultation un mois plus tard afin de consolider la prescription en vérifiant l'observance et évaluer la compréhension du sujet quant à la nécessité de l'observance au traitement pour qu'il soit efficace. L'informer sur les méthodes de prévention VIH et lui remettre un courrier de liaison (cf annexe 2) destiné au médecin généraliste s'il est envisagé un renouvellement de la prescription par un médecin généraliste.

Le renouvellement de l'ordonnance peut être réalisé par tout médecin, en ville ou à l'hôpital, dans le cadre du suivi trimestriel (statut VIH, IST, grossesse et effets indésirables). Pour garantir la continuité du suivi du sujet par le médecin généraliste, le courrier de liaison ainsi que la fiche de déclaration de séroconversion est à fournir au médecin généraliste afin qu'il dispose de toutes les informations et documents nécessaires pour le renouvellement de la prescription.
La prescription doit être refaite chaque année à l'hôpital ou en CeGIDD (HAS 2017b; Gilead 2018b).

II.2.5) Modalité d'administration

Dans la PrEP, Truvada® doit être utilisé uniquement chez les personnes dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH est négatif selon un test ELISA de 4ème génération. Ce test est fiable dès 6 semaines après la dernière prise de risque.

Le schéma de prévention par Truvada® validé par l'AMM est le suivant :

- **Prise continue = 1 comprimé par jour**

En cas de prise continue le traitement est réputé efficace après 7 jours de prise chez les hommes et 21 jours chez les femmes. Il doit être poursuivi jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.

Il existe un schéma alternatif avec Truvada® hors AMM :

- **Prise discontinue** (ce schéma ne doit pas être utilisé chez les hommes infectés par le virus de l'hépatite B). Ce schéma n'a été étudié que chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

1ère prise : 2 comprimés à prendre en même temps entre 2h et 24h avant le rapport sexuel,

2ème prise : 1 comprimé à prendre environ 24h (+/- 2h) après la 1ère prise,

3ème prise : 1 comprimé à prendre environ 24h (+/- 2h) après la 2ème prise

En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel

Ce schéma d'administration discontinu n'a pas été repris dans l'AMM car Gilead n'a pas implémenté les données de l'essai IPERGAY dans le dossier d'évaluation de l'EMA. Or ces études chargées d'évaluer l'efficacité de la PrEP au VIH chez les homosexuels lors d'une prise par voie orale en discontinu ont montré une efficacité de 97%.

Il est recommandé de prendre Truvada® à heure fixe et avec des aliments pour faciliter l'absorption et limiter les effets indésirables digestifs.

L'efficacité de la PrEP n'est optimale que si les schémas de prise sont respectés. Une prise oubliée ou décalée expose au risque d'infection par le VIH.

Différentes situations se présentent en cas d'oubli :

Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle est habituellement pris le comprimé, prendre le comprimé, de préférence avec de la nourriture dès que possible. Puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle

Si l'oubli est ≥ 12 heures après l'heure à laquelle est pris habituellement le comprimé, ne pas prendre la dose oubliée. Attendre et prendre la dose suivante de préférence avec de la nourriture à l'heure habituelle

En cas de vomissements après la prise :

Si vomissements < 1 heure après avoir pris le comprimé, prendre un autre comprimé

Si vomissements > 1 heure après avoir pris le comprimé, pas besoin de prendre un autre comprimé (HAS 2017b; Molina et al. 2017; Duhamel et Morelle 2018; Gilead 2018c).

II.2.6) Efficacité

C'est en juillet 2012, aux Etats-Unis que la FDA a validé l'extension d'indication du Truvada®, en prise quotidienne continue dans la PrEP pour les adultes non infectés par le VIH mais à haut risque d'acquérir l'infection par voie sexuelle.

La validation de l'indication PrEP par la FDA a principalement reposé sur l'analyse de deux essais cliniques, l'essai iPrEX (PrEP chez les HSH en Amérique du Sud, Afrique du Sud, Thaïlande et Etats-Unis) et PARTNERS (PrEP chez les couples hétérosexuels sérodifférents en Afrique). Ces deux études montrent une réduction du risque d'infection par le VIH de 44% pour iPrEX et 75% pour PARNERS. A la suite de ces publications une série d'études ont été conduites comme TDF2 (PrEP chez les hommes et femmes hétérosexuels en Botswana), IPERGAY (PrEP chez les HSH en France et Québec) et PROUD (PrEP chez les HSH en Angleterre) montrant également une réduction du risque d'infection par le VIH respectivement de 62%, 86% et 86% (Tableau 5) (Grant et al. 2010; Baeten et al. 2012; Thigpen et al. 2012; Molina et al. 2015; McCormack et al. 2016).

Tableau 5 : Descriptif des principales études cliniques consacrées à la PrEP
Source : (Duhamel et Morelle 2018)

Essai	[Année d'inclusion – Année d'arrêt]	Population (sujets inclus)	Pays	Intervention	Taux de réduction d'acquisition du VIH [IC]
CAPRISA 004	[2007 – 2010]	Femmes (n=889)	Afrique du Sud	▪ Gel microbicide de ténofovir avant et après rapport sexuel	39 % [6-60]
IPrEX	[2007 – 2009]	HSH et transsexuels (n=2 499)	Pérou, Equateur, Brésil, USA, Thaïlande, Afrique du Sud	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	44 % [15-63]
PARTNERS PrEP	[2008 – 2010]	Couples hétérosexuels sérodiscordants (n=4 747)	Afrique	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	75 % [55-87]
				▪ Prise quotidienne de ténofovir	67 % [44-81]
TDF 2	[2007 – 2011]	Hommes et femmes hétérosexuels (n=1 219)	Botswana	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	62 % [22-83]
Fem PrEP	[2009 - 2011]	Femmes (n=2 120)	Afrique	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	Insuffisance d'efficacité
Voice	[2009 – 2011]	Femmes (n=5 029)	Afrique	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	Insuffisance d'efficacité
				▪ Prise quotidienne de ténofovir	
				▪ Gel microbicide de ténofovir avant et après rapport sexuel	
PROUD	[2012 – 2014]	HSH (n=544)	Angleterre	▪ Prise quotidienne de TRUVADA®	86 % [64-96]
IPERGAY	[2012 – 2014]	HSH (n=414)	France – Québec	▪ Prise intermittente de TRUVADA®	86 % [40-98]

Il a été notamment constaté dans les études iPrEX et PARTNERS que l'adhésion à la PrEP est importante pour les avantages de la prévention du VIH-1. En effet dans l'essai iPrEX la protection globale contre le VIH était de 44% mais après la prise en compte de l'observance elle est de 92% et à 90% dans l'essai PARTNERS. Pour que la PrEP soit efficace il est donc important de n'oublier aucune prise du médicament. L'oubli de doses peut augmenter le risque de contracter le VIH et pourrait conduire à une résistance aux médicaments en cas d'infection par le VIH.

La PrEP n'est donc pas efficace à 100% dans la prévention d'acquisition du VIH et doit être utilisée dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle sans risque à savoir :

- L'utilisation systématique et correcte de préservatifs qui permet également de prévenir la transmission d'autres IST
- S'informer et se faire aider pour réduire les comportements sexuels à risque qui peuvent exposer à un risque encore plus grand d'être infecté par le VIH
- Connaître sa sérologie VIH
- Des tests de dépistage réguliers du VIH et des autres IST pouvant faciliter la transmission du VIH

- Le recours à la TasP chez le(s) partenaire(s) séropositif(s) pour le VIH
- Le recours au traitement post-exposition si nécessaire (Baeten et al. 2012; ANSM 2015; Gilead 2018c)

II.2.7) Effets indésirables

Comme tous les médicaments, le Truvada® peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques dans l'indication PrEP sont : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, étourdissements, fatigue, neutropénie, élévation de la créatinine, céphalées et arthralgies (Grant et al. 2010; Baeten et al. 2012; Thigpen et al. 2012; Molina et al. 2015; McCormack et al. 2016; Gilead 2018c).

Plus rarement le Truvada® peut être responsable d'effets indésirables graves relatifs notamment, à des troubles rénaux et des troubles osseux.
Avant et pendant la prise du médicament le médecin demandera des analyses sanguines pour évaluer la fonction rénale. Comme le Truvada® n'a pas été étudié chez les sujets non infectés par le VIH-1 ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. Plusieurs études ont montrées un impact du traitement sur le débit de filtration glomérulaire (DFG). Une étude a conclu que la faible réduction du DFG associé à la PrEP s'est inversée quelques semaines après l'arrêt du traitement. Une autre étude au cours d'un suivi de 18 mois sur des personnes recevant une PrEP orale quotidienne entraînait une diminution faible mais non progressive du DFG mais après 12 et 24 mois une proportion de personnes de 1,2% et 2,5% ont développé une diminution confirmée du DFG ≥ 25% par rapport aux valeurs initiales.
En ce qui concerne la masse osseuse, deux études sur la population Africaine recevant la PrEP montrent une diminution faible mais statistiquement significative de la densité minérale osseuse (DMO) à l'avant-bras, à la hanche et à la colonne lombaire après 30 mois et 48 semaines de traitement. Une autre étude sur 48 semaines a montré que la perturbation endocrinienne (PTH : parathormone et FGF23 : Facteur 23 de croissance du fibroblaste) contribue principalement au déclin de la DMO associé à la prise quotidienne du Truvada® en PrEP.
Il est donc impératif que les personnes sous Truvada® préviennent leur médecin ou pharmacien si un effet indésirable est gênant ou persistant. Il peut s'agir d'effets indésirables non indiqués dans la notice d'information du patient. Une déclaration des effets indésirables est possible directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr ou au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont la

personne dépend. Que ce soit les professionnels de santé ou les usagers en signalant les effets indésirables ils contribuent à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament (Kasonde et al. 2014; Mugwanya et al. 2015, 2016; Mirembe et al. 2016; Havens et al. 2017; Gilead 2018c).

II.2.8) Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le Truvada® est contre-indiqué :

- Pour les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité à l'un des composants du produit
- Chez les personnes dont le statut sérologique pour le VIH-1 est inconnu ou positif
- Chez les femmes allaitantes non infectées par le VIH traitées par le Truvada® dans le cadre de la PrEP

Etant donné que Truvada® contient de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil, toutes les interactions qui ont été identifiées avec ces agents de façon individuelle peuvent se produire avec Truvada®. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Des études *in vitro* et des études d'interactions pharmacocinétiques ont montré que le potentiel d'interactions médiées par le CYP450 impliquant l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil et d'autres médicaments est faible. Les interactions entre Truvada® ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont représenté (cf annexe 3).

Précisions que le Truvada® n'est pas approuvé pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et l'innocuité et l'efficacité de Truvada® n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Il a été observé une exacerbation aiguë de l'hépatite B chez certains patients co-infectés par le VHB et le VIH qui ont interrompu le traitement par Truvada®. La fonction hépatique des patients infectés par le VHB et qui interrompent la prise de Truvada® doit faire l'objet d'un suivi clinique et biochimique étroit pendant au moins plusieurs mois. Le cas échéant, il pourrait être justifié d'instaurer un traitement anti-hépatite B.

Des cas d'atteinte rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi ont été associés à l'emploi de Truvada®. L'utilisation de Truvada® doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2 (Agence européenne des médicaments 2009; Gilead 2018d).

II.2.9) Modalités de suivi

Lors de l'initiation au traitement pour la PrEP au VIH, un suivi particulier des sujets doit être mis en place notamment lors de :

La 1ère consultation d'information préalable à la prescription de la PrEP comprenant :

- La recherche de signes cliniques de primo infection VIH (symptômes pseudo-grippaux comprenant fatigue, fièvre, douleurs articulaires ou courbatures, maux de tête, vomissements ou diarrhées, éruption cutanée, sueurs nocturnes, ganglions lymphatiques gonflés au niveau du cou ou de l'aine)

- Une incitation lors de l'entretien à l'absence de rapport sexuel non protégé

- La prescription d'un test de dépistage du VIH ELISA de 4ème génération combiné antigène/anticorps

- Test de recherche du VHB

- La prescription d'un bilan rénal (créatinine plasmatique, phosphates sériques) afin de pouvoir estimer la clairance de la créatinine

- La recherche d'IST, notamment la syphilis et la gonorrhée

- Pour les femmes en âge de procréer : rechercher une grossesse en cours, informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de Truvada® au cours de la grossesse, un moyen de contraception doit être conseillé le cas échant

Lors de la 2ème consultation pour établir la prescription (un mois plus tard) : lorsque le sujet revient pour la prescription du Truvada® avec une sérologie VIH négative, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'exposition récente au VIH (< à 1mois) qui inciterait à décaler la prescription avec un nouveau contrôle de la sérologie VIH.

- Rechercher à nouveau des signes de primo infection VIH

- Analyser le 1er bilan biologique visant à dépister IST, infection active par le virus de l'hépatite C ou infection par le VHB

- Analyse du bilan rénal

- Pour les femmes en âge de procréer : rechercher une grossesse en cours, informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de Truvada® au cours de la grossesse, un moyen de contraception doit être conseillé le cas échant

- Réaliser la 1ère prescription de PrEP, en informant la personne à qui elle est prescrite de l'absence d'activité protectrice optimale immédiate et de la nécessité de voir comment adapter ses mesures de protection pendant cette période d'initiation de la PrEP

- Une nouvelle vérification du statut sérologique VIH (test ELISA de 4ème génération combiné antigène/anticorps) afin de dépister une éventuelle contamination récente par le VIH

Lors de la 3ème consultation un mois plus tard : cette consultation est très importante pour consolider la prescription afin de :

- Vérifier l'observance et d'évaluer la compréhension du sujet quant à la nécessité de l'observance au traitement pour qu'il soit efficace

- Vérifier l'absence de séroconversion au VIH (sérologie VIH)

- Informer sur les méthodes de préventions du VIH

- Rechercher des effets indésirables éventuels et/ou situations particulières incluant grossesses, surdosages, mésusages (interrogatoire, bilan sanguin rénal)

Après ces consultations une surveillance clinique et biologique régulière au moins tous les trois mois est recommandée, comme résumée dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :

Tableau 6 : Récapitulatif des modalités pratiques d'initiation et de suivi
Source : (Gilead 2018b)

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

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

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

Lors du renouvellement les sujets doivent être réévalués afin de définir s'ils restent à haut risque d'infection par le VIH-1. Le risque d'infection par le VIH-1 doit être mis en balance avec le risque potentiel d'effets indésirables rénaux et osseux lié à une utilisation à long terme de Truvada®(Gilead 2018c, 2018b).

II.2.10) Conservation

La spécialité Truvada® renferme 30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité munit d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec un déshydratant de gel de silice. La durée de conservation est de 4 ans, il faut conserver le flacon soigneusement fermé, dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de l'humidité (Agence européenne des médicaments 2009; Gilead 2018d).

II.2.11) La prise en charge

Actuellement il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM dans la PrEP. Truvada® s'intègre dans une stratégie globale de prévention du VIH, en tant que outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée, reposant principalement sur le respect des mesures élémentaires de prévention de la transmission du VIH et des IST telles que l'utilisation du préservatif.

En conséquence, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par Truvada®, en complément d'une stratégie globale de prévention, est important dans la prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agrées à l'usage des collectivités dans l'indication prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination et aux posologies de l'AMM. Il est remboursé par la sécurité sociale à 100%.

Tenant compte de l'efficacité démontrée dans les études en termes de diminution de l'incidence de l'infection par le VIH chez les sujets à haut risque de contamination, mais considérant que :

- Truvada® assure une protection partielle contre le VIH fortement dépendante de l'observance, sans effet préventif sur les autres IST
- Truvada® expose des personnes non malades à une toxicité, notamment rénale et osseuse
- Le préservatif reste l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST

La Commission considère que Truvada® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie globale de prévention du VIH dont l'outil central doit rester le préservatif (HAS 2017a).

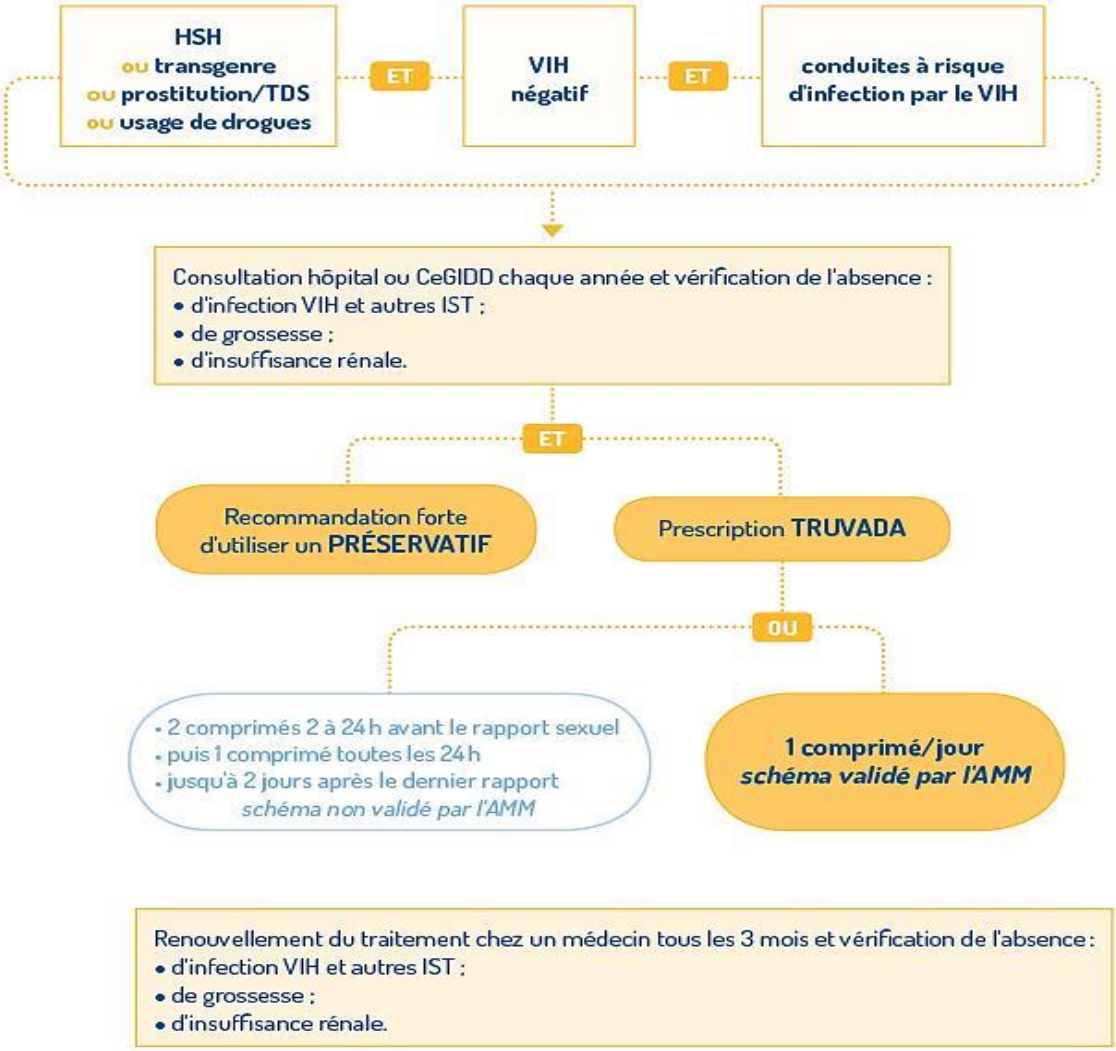


Figure 12 : Schéma récapitulatif des conditions requises pour la prescription de la PrEP au VIH
Source : (HAS 2017b)

II.3) Etudes principales réalisées sur le Truvada® pour l'indication en PrEP au VIH

II.3.1) Description des études

Longtemps le préservatif a été considéré comme l'instrument principal, pour ne pas dire unique, de la prévention de l'infection par le VIH. Or, contrairement à une idée très répandue, loin d'avoir une efficacité de 100%, le préservatif n'atteint dans ce domaine que des taux de 80% chez les hétérosexuels et de 70% chez les HSH. Ces résultats mitigés sont dus à une observance médiocre et structurelle, renvoyant à des considérations anthropologiques sur la nature même de la sexualité. Ce constat a été confirmé dans le temps par les enquêtes disponibles aussi bien chez les personnes hétérosexuelles que chez les HSH. Cette observance médiocre, ainsi que la méconnaissance persistante par de trop nombreuses personnes de leur statut virologique, sont les deux principales

explications d'une situation épidémique qui demeure grave et préoccupante en France, marquée par plus de 6 000 nouvelles contaminations par an, une épidémie toujours concentrée dans notre pays plus de 35 ans après son apparition au sein de la population des HSH.

Dans un contexte mondial de pandémie persistante, la redécouverte du concept de chimio-prophylaxie a fini par s'opérer, conduisant à l'adoption d'une stratégie de prévention dite combinée ou diversifiée, associant préservatif et chimio-prophylaxie (PrEP). Les 1ers résultats de la PrEP montrent une efficacité préventive de la prise de Truvada® chez les HSH particulièrement exposés au risque de contamination du fait de leurs pratiques sexuelles et leur rejet du préservatif ont été publiés fin 2010 avec l'étude IPrEX. A la suite d'IPrEX une série d'études épidémiologiques est venue confirmer ses résultats notamment avec PARTNERS, TDF2, PROUD et IPERGAY qui seront présentées par la suite (Duhamel et Morelle 2018).

II.3.1.1) IPrEX

Dans cette étude multinationale, appelée l'essai Preexposure Prophylaxis Initiative (IPrEX) publié le 30 décembre 2010 dans *The New England Journal of Medicine*, les auteurs ont cherché à évaluer l'innocuité et l'efficacité du FTC-TDF (Emtricitabine-ténofovir disoproxil fumarate) oral administré une fois par jour par rapport à un placebo pour prévenir l'acquisition du VIH chez les hommes et les femmes transgenres.

- Méthodes

Les critères d'inclusion étaient le sexe masculin à la naissance, un âge de 18 ans ou plus, le statut séronégatif pour le VIH et la preuve d'un risque élevé de contracter l'infection par le VIH. Les tests sérologiques pour l'hépatite B ont été effectués lors du dépistage.

Les visites d'étude étaient programmées toutes les 4 semaines après l'inscription. Chaque visite de 4 semaines comprenait la distribution de médicaments, le nombre de pilules, le conseil sur l'observance, le dépistage rapide des anticorps anti-VIH et les antécédents médicaux. Des analyses chimiques et hématologiques ont été effectuées aux semaines 4, 8, 12, 16 et 24 et toutes les 12 semaines par la suite. Au cours du dépistage, une entrevue assistée par ordinateur a permis de recueillir des informations sur le niveau d'éducation, le comportement sexuel, la consommation d'alcool, ainsi que des examens physiques et des évaluations des IST ont été effectués au moins toutes les 24 semaines. A chaque visite prévue, les sujets recevaient un ensemble complet de services de prévention, y compris le dépistage du VIH, le conseil de réduction des risques, les préservatifs, le diagnostic et le traitement des IST symptomatiques dépistées toutes les 24 semaines. Le traitement des IST a été fourni lorsque cela était indiqué, ainsi qu'aux partenaires sexuels. Une

analyse de sous-groupe pré spécifiée a été réalisée pour déterminer si les niveaux de médicament étaient en corrélation avec l'effet protecteur en testant le plasma avec l'utilisation de chromatographie liquide et des tests de spectrométrie de masse.

- Résultats

Sur les 4905 sujets dépistés, 2499 ont été inclus dans l'étude du 10 juillet 2007 au 17 décembre 2009. Ceux qui n'ont pas été retenu pour l'étude, s'explique soit par une séropositivité au VIH, des résultats de laboratoire inadéquats (insuffisance rénale, aminotransférases élevées), un faible risque pour le VIH ou pour d'autre raisons. 1251 sujets ont été assigné dans le groupe prenant le FTC-TDF et 1248 dans le groupe placebo (Figure 13). Les caractéristiques de base des deux groupes d'étude étaient similaires (Figure 14).Tous les sujets étaient nés de sexe masculin bien que 29 aient déclaré leur identité de genre actuelle en tant que femme. Les âges des sujets allaient de 18 à 67 ans avec une moyenne de 27,5 ans pour le groupe FTC-TDF et de 26,8 ans pour le groupe placebo. En ce qui concerne les facteurs de risques sexuels lors du dépistage 60% des personnes dans chaque groupe ont des relations sexuelles anales réceptives non protégées au cours des 12 dernières semaines et environ 80% des personnes dans chaque groupe ont des relations sexuelles anales non protégées avec un partenaire ayant un statut VIH positif ou inconnu au cours des 6 derniers mois. 13% des personnes de chaque groupe ont été positif à la syphilis lors du dépistage ainsi qu'environ 36% pour le virus de l'herpès simplex de type 2.

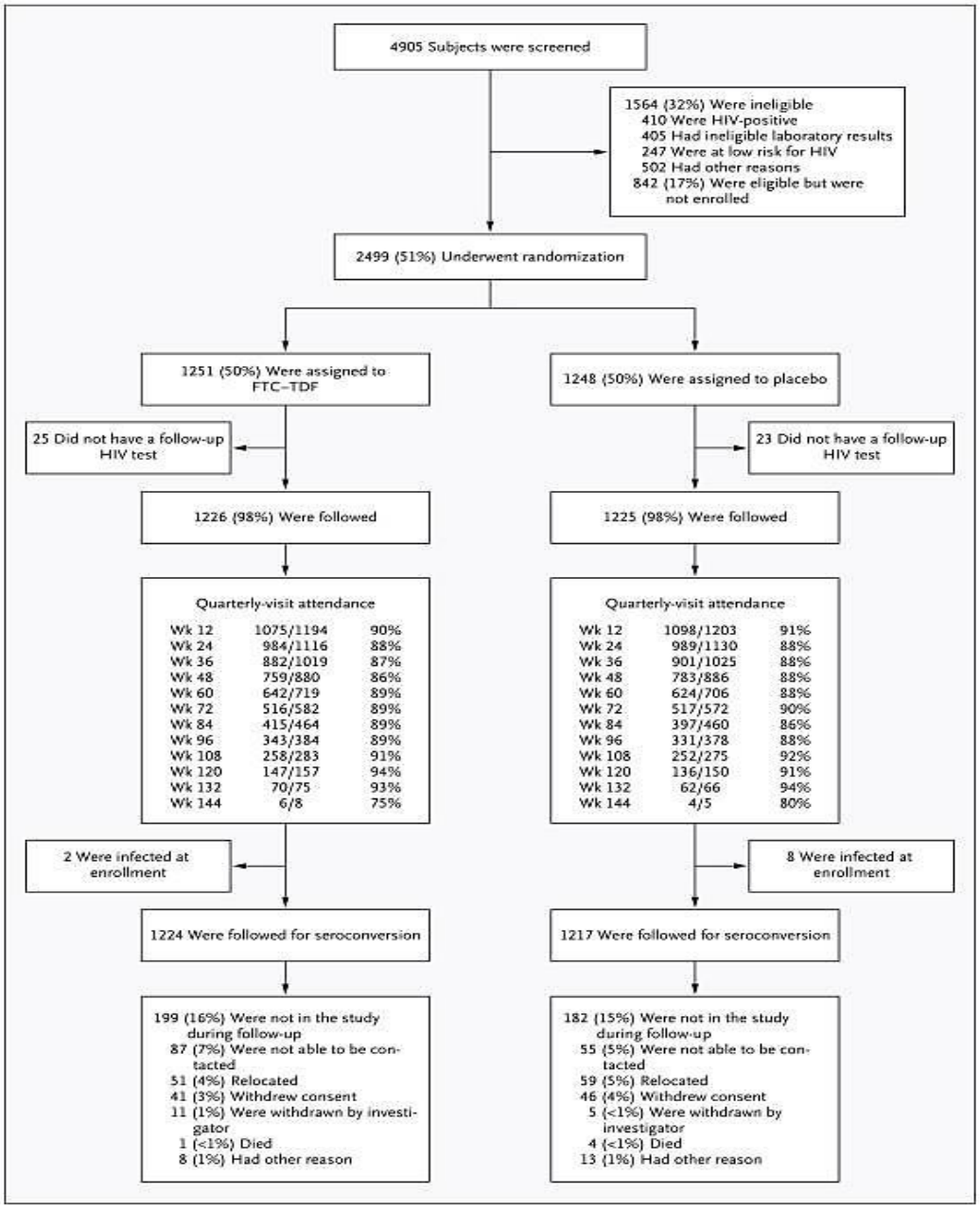


Figure 13 : Diagramme des inclusions et résultats de l'essai IPrEX
Source : (Grant et al. 2010)

Characteristic	FTC–TDF (N = 1251)	Placebo (N = 1248)	P Value
Age group — no. (%)			0.04
18–24 yr	591 (47)	662 (53)	
25–29 yr	274 (22)	241 (19)	
30–39 yr	249 (20)	224 (18)	
≥40 yr	137 (11)	121 (10)	
Education level — no. (%)			0.26
Less than secondary	279 (22)	244 (20)	
Completed secondary	430 (34)	453 (36)	
Postsecondary	525 (42)	539 (43)	
No answer or missing data	17 (1)	12 (1)	
Race or ethnic group — no. (%)†			0.40
Black	117 (9)	97 (8)	
White	223 (18)	208 (17)	
Mixed race or other	849 (68)	878 (70)	
Asian	62 (5)	65 (5)	
Hispanic	900 (72)	906 (73)	0.72
No. of alcoholic drinks (on days when subject drank in past month) — no. (%)			0.66
0	206 (16)	184 (15)	
1–4 per day	348 (28)	345 (28)	
≥5 per day	666 (53)	687 (55)	
No answer or missing data	31 (2)	32 (3)	
City and country of residence — no. (%)			1.00
Lima, Peru	470 (38)	470 (38)	
Iquitos, Peru	230 (18)	230 (18)	
Guayaquil, Ecuador	150 (12)	150 (12)	
Rio de Janeiro	147 (12)	147 (12)	
São Paulo	39 (3)	37 (3)	
San Francisco	70 (6)	70 (6)	
Boston	43 (3)	44 (4)	
Chiang Mai, Thailand	57 (5)	57 (5)	
Cape Town, South Africa	45 (4)	43 (3)	
Sexual risk factors at screening			
No. of partners in past 12 wk	18±35	18±43	0.51
Unprotected anal intercourse with partner with positive or unknown HIV status in past 6 mo — no. (%)	992 (79)	1009 (81)	0.34
Transactional sex in past 6 mo — no. (%)	517 (41)	510 (41)	0.84
Known partner with HIV in past 6 mo — no. (%)	23 (2)	32 (3)	0.22
Sexually transmitted infections diagnosed at screening			
Syphilis seroreactivity — no./total no. (%)	164/1240 (13)	162/1239 (13)	0.95
Serum herpes simplex virus type 2 — no./total no. (%)	458/1241 (37)	430/1243 (35)	0.24
Urine leukocyte esterase positive — no. (%)	23 (2)	22 (2)	1.00
Hepatitis B virus status — no. (%)			0.11
Susceptible	827 (66)	803 (64)	
Immune because of natural infection	247 (20)	222 (18)	
Immune because of previous vaccination	149 (12)	190 (15)	
Current infection with hepatitis B virus	7 (1)	6 (<1)	
Indeterminate	21 (2)	27 (2)	

*Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. FTC–TDF denotes emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

†Race or ethnic group was self-reported.

Figure 14 : Caractéristiques des sujets inclus dans l'essai IPrEX
Source : (Grant et al. 2010)

La cohorte a été suivie pour 3324 années-personnes avec une durée d'observation variable (médiane = 1,2 an, maximum = 2,8 ans) (Figure 13). Il n'y a pas eu de tendance significative dans les taux d'achèvement des visites au fil du temps. Aucun sujet n'a été informé de l'affectation de son groupe d'étude au cours de l'essai. Le taux d'utilisation de la pilule auto-déclarée était similaire avec une moyenne de 95% dans les deux groupes. Les pratiques sexuelles étaient similaires dans les deux groupes à tous les moments. Le nombre total de partenaires sexuels avec lesquels le répondant a eu des relations sexuelles anales réceptives a diminué, et le pourcentage de partenaires ayant utilisé un préservatif a augmenté après que les sujets ont été inclus dans l'étude.

En ce qui concerne les effets indésirables, des taux de créatinine sérique élevés ont été relevé chez 41 sujets dont 26 étaient dans le groupe FTC-TDF et 15 dans le groupe placebo. Au total 10 élévations ont entrainé l'arrêt du médicament et les élévations du taux de créatinine sérique ont disparu après l'arrêt du médicament. Des nausées modérées ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe FTC-TDF que dans le groupe placebo (22 vs 10).

Une découverte de moins de 40 copies par millilitre d'ARN plasmatique du VIH a été documentée pour 100 sujets infectés par le VIH avant la séroconversion. Parmi les 100 sujets infectés, 36 sont apparus dans le groupe FTC-TDF et 64 dans le groupe placebo, soit une réduction relative de 44% de l'incidence du VIH par rapport au placebo (intervalle de confiance à 95%, P = 0,005). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en termes de protection en fonction de la région, de la race ou du groupe ethnique, de la circoncision masculine, du niveau d'instruction, de la consommation d'alcool ou de l'âge.

Parmi les sujets du groupe FTC-TDF au moins un des composants du médicament a été détecté chez 3 des 34 sujets infectés par le VIH (9%) et chez 22 des 43 sujets témoins séronégatifs (51%) (Figure 15). Seulement 8% des sujets infectés par le VIH et 54% des sujets témoins, qui étaient considérés sous traitement pendant plus de 50% des jours présentaient un taux détectable de médicament dans les cellules mononuclées plasmatiques (testées pour les métabolites intracellulaires actifs de FTC et de ténofovir) ou du sang périphérique (testé pour la présence de FTC et de ténofovir) (Figure 16).

	Cases (HIV+) N=34		Active-Arm Matched Control (HIV-) N=43	
	Drug Detected N (%)	Drug NOT detected N (%)	Drug Detected N (%)	Drug NOT detected N (%)
ALL (N, %)	3 (9%)	31 (91%)	22 (51%)	21 (49%)
Reporting URAI	0 (0%)	13 (100%)	17 (47%)	19 (53%)
Reporting NO URAI	3 (14%)	18 (86%)	5 (71%)	2 (29%)

URAI refers to unprotected receptive anal intercourse. Detection of any drug moiety is stratified by any URAI was reported in 12 weeks prior to the specimen being tested.

Figure 15 : Analyse cas-témoins de l'infection à VIH et du médicament détectable
Source : (Grant et al. 2010)

	Cases (HIV+) N=34		Controls (HIV-) N=43	
	Drug Detected	Drug Not Detected	Drug Detected	Drug Not Detected
"On drug" ≥50% Pill Use	2/26 (8%)	24/26 (92%)*	22/41 (54%)	19/41 (46%)
"Off drug" <50% Pill Use	1/7 (14%)**	6/7 (86%)	0/2 (0%)	2/2 (100%)

Figure 16 : Comparaison de la détection de médicament par le niveau d'adhérence
Source : (Grant et al. 2010)

Dans le groupe FTC-TDF, chez les sujets présentant un taux de médicament décelable comparé à ceux n'ayant pas de niveau décelable, la probabilité d'infection par le VIH était inférieure d'un facteur de 12,9, correspondant à une réduction relative du risque de VIH de 92%. Après ajustement pour les rapports anaux réceptifs signalés non protégés, la réduction du risque relatif était de 95%.
Des examens médicaux ont été effectués au moins toutes les 24 semaines afin de détecter des éventuelles IST, les résultats sont ci-dessous :

Sexually Transmitted Infection	Study Rx	Study Week 24 N	48 N	72 N	96 N
Syphilis by RPR (P=0.49)					
	Placebo	165	145	111	70
	FTC/TDF	173	159	108	87
Warts by Exam (P=0.53)					
	Placebo	35	34	22	19
	FTC/TDF	44	37	26	15
Genital Ulcer by Exam (P=0.62)					
	Placebo	18	14	11	2
	FTC/TDF	18	11	6	2
Urethral Gonorrhea by PCR (P=0.74)					
	Placebo	8	6	2	1
	FTC/TDF	8	4	1	1
Urethral Chlamydia by PCR (P=0.43)					
	Placebo	8	2	3	1
	FTC/TDF	9	0	1	0

Figure 17 : Nombre de participant avec une IST selon la visite d'étude et le groupe d'étude attribué
Source : (Grant et al. 2010)

On remarque qu'à la 24ème semaine d'étude le nombre de participant ayant une IST que ce soit dans le groupe placebo ou FTC-TDF est important et que par la suite ce nombre va diminuer au fil des semaines d'étude (Figure 17). Montrant ainsi l'efficacité des services de prévention, le dépistage du VIH, les conseils de réduction des risques, les préservatifs et le diagnostic et le traitement des IST des sujets. Mais le FTC-TDF n'est pas un moyen protecteur des IST.

Parmi les 36 sujets du groupe FTC-TDF et les 64 sujets du groupe placebo infectés par le VIH au cours de l'essai, aucune résistance au FTC ou au TDF n'a été détectée.

- Conclusion de l'étude

Le FTC-TDF oral administré une fois par jour offrait une protection supplémentaire de 44% contre le VIH chez les hommes ou les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes qui bénéficiaient d'un ensemble complet de services de prévention. L'effet protecteur du FTC-TDF était significatif mais pas aussi élevé que prévu initialement lors de la conception de l'étude. Bien que l'utilisation de la pilule ait été élevée, l'exposition aux médicaments mesurée objectivement était nettement inférieure. Parmi les autres preuves d'une faible exposition aux médicaments, citons l'absence de résistance aux médicaments observée parmi les infections émergentes. Les effets secondaires peuvent avoir contribué à une faible utilisation de la pilule chez certains sujets. La conception de l'essai impliquant un placebo peut également avoir contribué à une utilisation plus faible que prévue des pilules. Tous les sujets ont été informés que la pilule à l'étude pouvait être un placebo ou un médicament actif. La recherche et le développement de programmes pourraient fournir aux utilisateurs des informations plus claires sur les avantages et les risques attendus, ce qui pourrait augmenter l'utilisation et l'efficacité de la PrEP. La capacité à détecter les effets sur la sécurité, y compris la résistance aux médicaments, peut avoir été réduite par une exposition à des médicaments plus faible que prévue. A la lumière des preuves de l'efficacité du FTC-TDF davantage d'informations sont nécessaires sur les éventuels effets subcliniques susceptibles d'affecter la densité minérale osseuse, la faible résistance aux médicaments et à la fonction tubulaire proximale. Les comportements à haut risque signalés ont sensiblement diminué après l'enrôlement et sont restés inférieurs à la valeur initiale lors de l'essai. De plus, la prise quotidienne d'une pilule peut avoir servi de rappel quotidien d'un risque imminent et avoir favorisé la planification du sexe, qui a été associée à un risque plus faible d'infection par le VIH. Les changements comportementaux aux cours de l'utilisation ouverte future de la PrEP peuvent différer en raison d'une augmentation attendue des bénéfices sont craint par les auteurs (Grant et al. 2010).

II.3.1.2) PARTNERS

L'étude PARTNERS PrEP a été publiée en août 2012 dans *The New England Journal of Medicine*. Un essai randomisé à trois branches auprès de couples hétérosexuels sérodiscordants d'Afrique de l'Est (dont l'un des partenaires est infecté par le VIH-1 et l'autre n'est pas infecté) dont le partenaire séronégatif a été assigné au hasard soit à la PrEP quotidienne orale TDF ou FTC/TDF ou au placebo.

- Méthodes

Entre juillet 2008 et novembre 2010, il a été recruté des couples hétérosexuels sérodiscordants du VIH-1 provenant de 9 sites au Kenya et en Ouganda. Les partenaires séronégatifs avait une fonction rénale normale, n'étaient pas infectés par le VHB et n'étaient ni enceintes ni allaitantes. Les partenaires séropositifs n'utilisaient pas de traitement antirétroviral et ne respectaient pas les directives du Kenya ou de l'Ouganda concernant l'initiation du traitement antirétroviral.

A l'inscription les partenaires séronégatifs ont été attribués à l'un des trois bras de l'étude : TDF, FTC/TDF ou placebo à une posologie d'une fois par jour en utilisant une randomisation par blocs de taille fixe. Les schémas d'études étaient indiscernables et les enquêteurs, à l'exception du personnel statistique du centre de coordination central, n'étaient pas au courant des tâches de randomisation.

Les participants séronégatifs ont eu des consultations mensuelles, y compris le dépistage du VIH-1, la dispense de 30 jours de médicaments à l'étude, la collecte de médicament du mois d'avant inutilisé, le conseil d'adhérence individualisé, l'évaluation standardisée du comportement sexuel et les effets secondaires. Les analyses chimiques du sérum et hématologiques ont été effectuées au 1^{er} mois et tous les trimestres par la suite. Les femmes ont été testées tous les mois pour la grossesse et les médicaments à l'étude ont été refusés aux femmes enceintes. Quant aux partenaires séropositifs, ils ont été suivis trimestriellement avec les services de soins primaires VIH-1 et les numérations CD4 semestrielles. Tous les participants ont reçu un ensemble complet de services de prévention du VIH-1 : dépistage du VIH-1 avec conseil avant et après le test, conseils pour réduire les risques individuels et de couple, dépistage et traitement des IST, référence pour la circoncision masculine et la prophylaxie post-exposition conformément aux politiques nationales et la vaccination contre le VHB a été offerte.

- Résultats

Sur 7856 couples sérodiscordants du VIH-1 dépistés, 4758 étaient inscrits et 4747 couples éligibles ont été suivis dont : 1584 randomisés au TDF, 1579 au FTC/TDF et 1584 au placebo. Pour 62% des couples inscrits, le partenaire séronégatif était un homme. Pour les participants séropositifs, le nombre médian de CD4 était de 495 cellules/mm³, 80% présentaient un taux de CD4 ≥ 350 cellules/mm³ et le taux plasmatique médian du VIH-1 était de 3,9 $\log_{10}$ copies/mL. Dans l'ensemble, les caractéristiques de base des sujets étaient similaires dans les trois bras de l'étude. Pour les couples jugés inadmissibles à l'étude dont les raisons les plus courantes étaient les partenaires séropositifs au VIH-1 répondant aux critères nationaux pour le traitement antirétroviral ou prenant déjà un traitement antirétroviral, la grossesse, l'hépatite B chronique active chez les partenaires séronégatifs au VIH-1 et élévation de la créatinine. La rétention était ≥96%, 4722 participants

complétant au moins un test VIH-1 post randomisation et 7830 années-personnes de suivi pour évaluer l'incidence du VIH-1 (médiane de 23 mois). La principale mesure de l'observance de l'étude était la numération mensuelle des comprimés de l'étude retournés : 98% des flacons d'étude distribués étaient retournés et le nombre de comprimés indiquait que 97% des comprimés à l'étude distribués étaient pris.

Une séroconversion VIH-1 a été observée chez 96 personnes, parmi lesquelles 14 avaient été détectés rétrospectivement dans les échantillons de recrutement. Sur les 82 infections VIH-1 post randomisation, 17 étaient parmi celles assignées à TDF, 13 FTC/TDF et 52 au placebo, indiquant une réduction de 67% de l'acquisition au VIH-1 due au TDF et 75% en raison du FTC/TDF chacun par rapport au placebo (Figure 18). Les effets protecteurs du FTC/TDF et du TDF sur le VIH-1 n'étaient pas significativement différents (p = 0,23). Chez les femmes, l'efficacité du TDF était de 71% et du FTC/TDF de 66%, chez les hommes l'efficacité du TDF était de 63% et du FTC/TDF de 84%. Les effets protecteurs du TDF et du FTC/TDF sur le VIH-1 n'étaient pas statistiquement différents selon le sexe.

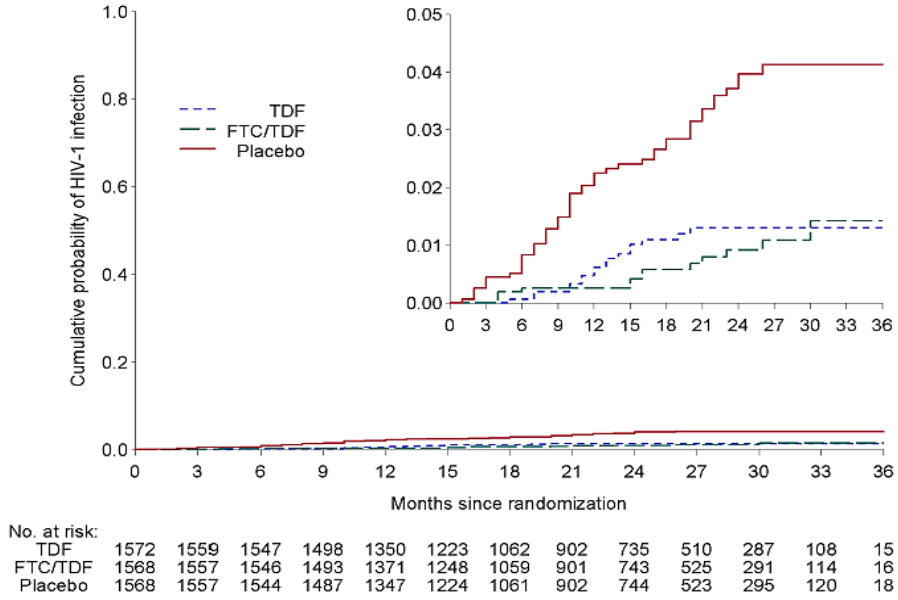


Figure 18 : La probabilité cumulée d'acquisition du VIH-1 par bras d'étude
Source : (Baeten et al. 2012)

En ce qui concerne la résistance aux antirétroviraux, parmi les 96 personnes ayant été séroconverti au VIH-1, l'ARN a été amplifié pour une évaluation de la résistance mais 4 de ces séroconvertisseurs du VIH-1 l'ARN n'a pu être amplifié, 92 ont alors été étudié. Parmi les 8 sujets des bras TDF et FTC/TDF constaté rétrospectivement qu'ils ont été infectés par le VIH-1 au moment de l'inscription à l'étude, 2 ont développé le VIH-1 avec une résistance aux médicaments étudiés : l'un avec le virus résistant au TDF (mutation K65R) randomisé en TDF et un avec le virus résistant au FTC (mutation M184V) randomisé en FTC/TDF. Aucun sujet ayant contracté le VIH-1 après l'inscription à l'étude n'a

développé le VIH-1 avec les mutations K65R ou M184V, mais un sujet sur le bras TDF a développé un virus avec une rare mutation de résistance au TDF (K65N).

Parmi les 29 membres des bras TDF et FTC/TDF qui ont contracté le VIH-1, 31% présentaient du ténofovir dans un échantillon plasmatique lors de la visite de séroconversion contre 82% des 902 échantillons provenant d'un sous-groupe de 198 sujet qui n'ont pas acquis le VIH-1. Le ténofovir détectable, comparé à un niveau indétectable, était associé à une réduction du risque relatif estimée pour l'acquisition du VIH-1 à 86% (TDF) et à 90% (FTC/TDF).

Au moment de l'inscription, 27% des partenaires séronégatifs ont déclaré avoir eu des rapports sexuels sans préservatif avec leur partenaire séropositif au VIH-1 au cours du mois précédent. Ce pourcentage a diminué au cours du suivi à 13% et 9% à 12 et 24 mois et était similaire dans tous les bras de l'étude. La proportion de personnes déclarant avoir eu des partenariats externes et ayant contracté des IST au cours du suivi ne différait pas d'un groupe d'étude à l'autre.

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans la fréquence des décès, les évènements indésirables graves ou des anomalies de la créatinine et du phosphore sériques dans les bras de l'étude. Le médicament à l'étude était bien toléré, avec une augmentation modeste des effets secondaires gastro-intestinaux et de la fatigue dans les deux bras actifs par rapport au groupe placebo, principalement au cours du 1er mois d'administration.

- Conclusion de l'étude

Dans cette étude d'hommes et de femmes hétérosexuels qui avaient un partenaire infecté par le VIH-1 connu, le TDF et le FTC/TDF administrés une fois par jour offraient respectivement 67% et 75% de protection contre le VIH-1 dans le contexte de prévention. Ils ont tous les deux démontré une protection significative et comparable du VIH-1 chez les femmes et les hommes. Une adhérence élevée est essentielle pour obtenir des avantages cliniques des antirétroviraux pour le traitement du VIH-1 et de nouvelles données suggèrent que l'adhésion à la PrEP est également importante pour les avantages de la prévention du VIH-1. Dans cette étude, la rétention et l'observance du nombre de comprimés étaient élevés, le ténofovir était détecté dans 82% des échantillons de participants sélectionnés au hasard et le ténofovir détectable était associé à une protection contre le VIH-1 supérieure à 85%. Les analyses des mesures objectives d'observance dans les essais de PrEP seront informatives pour comprendre la relation entre l'observance et la protection contre le VIH-1. Parmi un sous ensemble de cette cohorte, une surveillance intensive de l'observance et des visites à domiciles mensuelles non annoncées contribuent à une observance élevée. Des stratégies visant à promouvoir et à atteindre une adhérence élevée en dehors des contextes d'essais cliniques seront nécessaires pour obtenir le maximum d'avantages pour la santé publique de la PrEP. Dans cette étude, 25% des sujets présentant une infection aiguë par le VIH-1 au moment de l'initiation de la

PrEP ont développé un virus résistant, l'initiation de la PrEP ou de la prophylaxie post-exposition dans les cas d'infection aiguë par le VIH-1 peut sélectionner la résistance et des stratégies pour améliorer la reconnaissance de l'infection aiguë sont nécessaires. La résistance était rare chez les séroconvertisseurs ayant contracté le VIH-1 après l'inscription à l'étude, parmi lesquels une minorité présentait du ténofovir détectable. L'observance de la PrEP, la protection contre le VIH-1 et la résistance aux ARV semblent être étroitement liée. Le TDF est connu pour provoquer une légère diminution de la filtration glomérulaire, de signification clinique incertaine, lorsqu'il est utilisé pour le traitement du VIH-1. Dans cette population de personnes séronégatives pour le VIH-1 sans insuffisance rénale préexistante, aucune preuve d'élévation cliniquement significative de la créatinine sérique n'a été trouvée. Des études supplémentaires sont nécessaires sur la fonction tubulaire rénale proximale, la densité minérale osseuse et d'autres aspects de l'innocuité à long terme de la PrEP (Baeten et al. 2012).

II.3.1.3) TDF2

L'étude TDF2 a été publiée le 2 août 2012 dans *The New England Journal of Medicine*. Le Botswana a la 2ème plus forte prévalence d'infection par le VIH au monde, estimée en 2008 à 17,6% et à environ 40% chez les adultes de 30 à 44 ans. Il est nécessaire d'adopter de nouvelles stratégies de prévention afin de mieux contrôler l'épidémie généralisée de ce pays. Dans ce contexte, l'étude TDF2 a été menée pour évaluer si la prophylaxie par TDF/FTC par voie orale quotidienne pouvait prévenir l'infection par le VIH chez les adultes hétérosexuels sexuellement actifs.

- Méthodes

Dans cet essai clinique de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un placebo, les hommes et les femmes ont été dépistés lors du recrutement au Botswana. Les participants éligibles étaient des adultes sexuellement actifs séronégatifs, âgés de 18 à 39 ans, avec des résultats normaux sur les tests sériques chimiques et hématologiques, un résultat négatif pour l'antigène de surface du VHB et aucune maladie chronique ou d'utilisation de médicament à long terme. Les participantes ne pouvaient pas être enceintes ou allaiter et devaient utiliser une contraception efficace pour s'inscrire à l'étude. Les hommes et femmes éligibles ont été assignés au hasard pour recevoir le TDF/FTC par voie orale ou un placebo une fois par jour. Il a été évalué, le comportement sexuel et l'utilisation des préservatifs des participants lors d'entretiens en tête à tête et au moyen d'auto entretiens audio assistés par ordinateur. Un ensemble de services de prévention du VIH a été fourni, y compris des conseils personnalisés sur la réduction des risques, des préservatifs masculins et féminins gratuits et le dépistage des IST. Il a été évalué la densité minérale osseuse dans un sous-groupe de participants

admissibles et consentant lors de l'inscription et tous les 6 mois par la suite. Les visites d'étude étaient prévues tous les 30 jours jusqu'à la fin de l'étude, il a été effectué lors de ces visites des tests d'infection au VIH et de grossesse, recueilli des informations sur toute maladie et effets secondaires, évalué l'adhésion aux médicaments, l'activité sexuelle et l'utilisation du préservatif. Lors des visites trimestrielles des tests chimiques du sérum et des conseils individualisés sur la réduction des risques ont été fourni aux participants. Lors des visites semestrielles, des examens physiques y compris des examens pelviens et génitaux ainsi que des prélèvements d'échantillons génitaux pour la recherche d'IST ont été effectués. A la fin de l'étude tous les participants ont été testés pour une infection par le VIH en utilisant le test ELISA.

- Résultats

Il a été sélectionné 2533 volontaires. 52,2% étaient éligibles à l'inscription. Un total de 1219 participants dont 45,7% de femmes ont été randomisés soit 611 participants ont été attribués dans le bras TDF/FTC et 608 dans le bras placebo. Les participants ont été suivis pendant 1563 années-personnes (médiane : 1,1 an ; maximum 3,7 ans). Parmi les 1200 participants suivis pour une séroconversion, 1102 ont terminé les procédures de sortie, avec un résultat final de test VIH disponible pour 1070 patients. Cependant, 397 participants n'ont pas terminé l'étude par protocole, parmi lesquels 115 ont été considérés comme ayant été définitivement perdus de vue.

Les 2 groupes présentaient des taux d'adhésion au médicament à l'étude similaire, estimés au moyen du nombre de comprimés (84,1% dans le groupe TDF/FTC et 83,7% dans le groupe placebo).

Au moment de l'inscription, la plupart des participants ont déclaré n'avoir eu qu'un partenaire sexuel au cours du mois précédent. Le pourcentage d'épisodes sexuels dans lesquels le préservatif était utilisé avec le partenaire sexuel occasionnel principal ou le partenaire sexuel le plus récent était similaire dans les 2 groupes à l'inscription (81,4% dans le groupe TDF/FTC et 79,2% dans le groupe placebo) et est resté stable dans le temps. Le nombre de partenaires sexuels rapporté a diminué de manière similaire dans les 2 groupes au cours de l'étude. Peu de participants ont déclaré avoir eu des relations sexuelles anales (2,6% dans le groupe TDF/FTC et 2,5% dans le groupe placebo).

En ce qui concerne les effets indésirables, les nausées, les vomissements et les étourdissements sont plus fréquents chez les participants ayant reçu TDF/FTC que chez ceux ayant reçu un placebo (nausée : 18,5% vs 7,1% ; vomissements : 11,3% vs 7,1% ; vertiges : 15,1% contre 11,0%). Ces symptômes ont diminué après le 1er mois. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes d'étude dans les taux d'effets indésirables cliniques graves (10,3% avec TDF/FTC et 10,9% avec le placebo) ou les événements indésirables de laboratoire. Les taux d'infection à chlamydia et de gonorrhée étaient similaires dans les 2 groupes (infection à chlamydia : 12,4% avec TDF/FTC et 12,3% avec le placebo ; gonorrhée : 4,6% et 3,0% respectivement).

Parmi les 109 participants du groupe TDF/FTC et 112 du groupe placebo chez lesquels la densité minérale osseuse a été mesurée, les participants ont eu une diminution des T et Z scores de densité minérale osseuse à l'avant-bras, à la hanche et à la colonne lombaire. Les participants qui recevaient TDF/FTC ont été comparés par rapport à ceux ayant reçu le placebo (la différence est significative avec une p value = 0,004 pour les scores T et Z à l'avant-bras et une p value < 0,001 pour les deux scores obtenus à la colonne vertébrale et de la hanche). 7 participants du groupe TDF/FTC et 6 du groupe placebo ont présenté une fracture osseuse après le début du traitement à l'étude (P = 0,74).
Un total de 36 participants ont été infectés par le VIH dont 10 dans le groupe TDF/FTC et 26 dans le groupe placebo ce qui équivalait à une efficacité protectrice du TDF/FTC par rapport au placebo de 61,7%. A l'exclusion de 3 participants infectés par le VIH au moment de l'inscription, l'efficacité protectrice globale de TDF/FTC dans l'analyse de l'intention de traiter modifiée (comprenant 1216 participants) était de 62,2% (Figure 19).

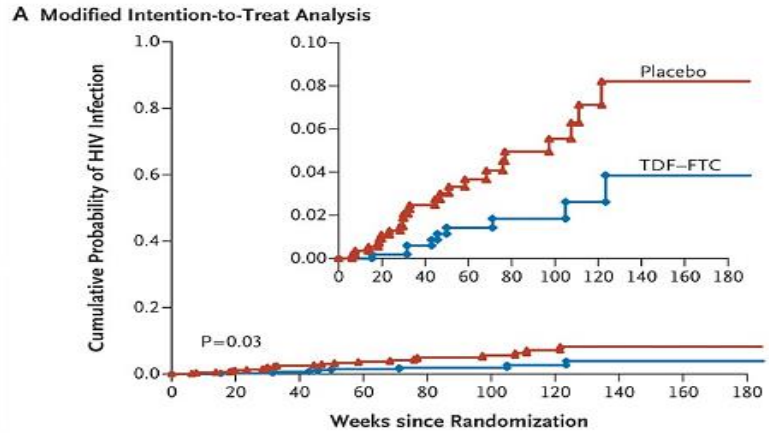


Figure 19 : Estimations de Kaplan-Meier du délai avant l'infection par le VIH
Source : (Thigpen et al. 2012)

Le virus provenant de 2 participants infectés par le VIH présentait des mutations de résistance aux antirétroviraux. Chez un participant du groupe TDF/FTC qui avait eu une infection à VIH aiguë de type sauvage non reconnue au moment du recrutement, des mutations de résistance à la transcriptase inverse K65R, M184V et A62V se sont développées à des niveaux élevés. De plus, un participant recevant un placebo présentait une mutation K65R par intermittence et à des niveaux très faible après la séroconversion.

Parmi les 4 participants du groupe TDF/FTC infectés par le VIH au cours de l'étude, 2 présentaient des taux plasmatiques de ténofovir et d'emtricitabine détectables obtenus lors de la visite avant et au

plus près de leurs dates de séroconversion estimées. Les participants n'ayant pas subi de séroconversion, 55 et 56 avaient respectivement des taux de ténofovir et d'emtricitabine détectables (Figure 20). Aucun des deux médicaments n'a été détecté chez aucun des 19 participants du groupe placebo ayant subi une séroconversion. Les concentrations plasmatiques moyennes détectables de chaque médicament étaient significativement plus faibles chez les participants ayant subi une séroconversion que chez ceux n'ayant pas subi de séroconversion.

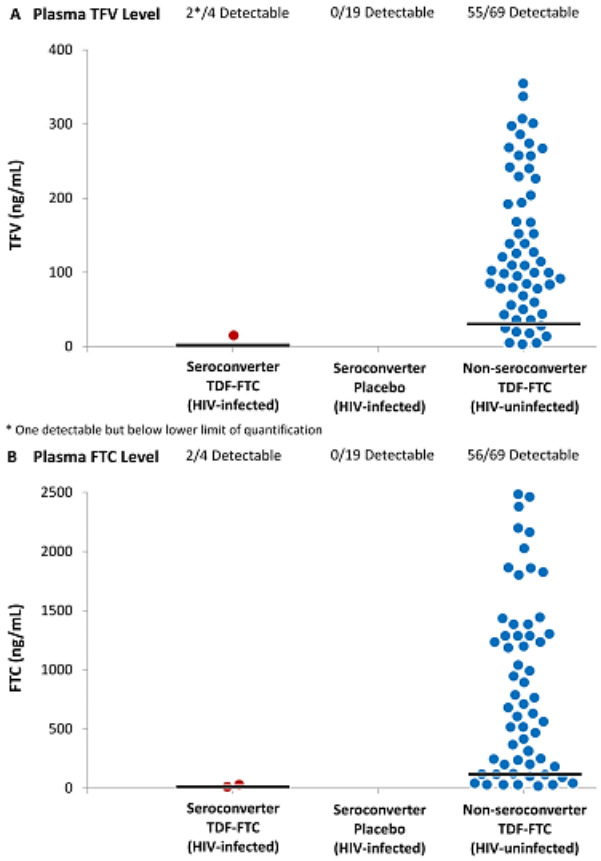


Figure 20 : Niveaux plasmatique de ténofovir (A) et d'emtricitabine (B) par statut d'infection au VIH
Source : (Thigpen et al. 2012)

- Conclusion de l'étude

Dans cette étude portant sur 1219 jeunes adultes hétérosexuels au Botswana, TDF/FTC administré par voir orale une fois par jour, a diminué le taux d'infection au VIH de 62,2%. Les taux de nausées, de vomissements et d'étourdissements étaient plus élevés chez les participants à qui il avait été attribué un traitement TDF/FTC que chez ceux ayant reçu un placebo mais ces symptômes étaient transitoires et résolus rapidement. Au cours des 2 années de prophylaxie, il a été observé une diminution faible mais significative de la DMO chez les participants prenant TDF/FTC. Mais 57% de la population étudiée avait une faible DMO au moment de l'inscription. La population étudiée pourrait donc présenter un risque accru de perte de DMO pendant le traitement par TDF. La pertinence

clinique de la baisse observée de la DMO par rapport au risque de fracture reste incertaine. L'émergence de mutations de résistance aux antirétroviraux K65R, M184V et A62V chez un participant ayant eu l'infection de type sauvage non reconnue au moment de l'inscription souligne l'importance d'un dépistage attentif du VIH avant et pendant la prophylaxie pré exposition. Les participants qui n'ont pas subi de séroconversion étaient plus susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques détectables de médicament que ceux qui ont subi une séroconversion, soulignant l'importance critique de l'observance pour l'efficacité de la PrEP au VIH.

Dans cette étude, le comportement sexuel à risque n'a pas augmenté chez les participants recevant des médicaments à l'étude. Cependant, la prise d'un médicament dont l'efficacité est connue pourrait entraîner une augmentation de la désinhibition sexuelle. Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre comment le respect et l'acceptabilité des médicaments et l'augmentation potentielle du comportement sexuel à risque lors de la prise de médicaments modifient l'efficacité de la PrEP (Thigpen et al. 2012).

II.3.1.4) PROUD

L'étude PROUD a été publiée le 2 janvier 2016 dans the *Lancet*. L'efficacité des traitements oraux quotidiens à base de ténofovir utilisés en tant que PrEP pour réduire l'acquisition du VIH a été établie par des essais randomisés contrôlés par placebo comprenant des HSH, des hétérosexuels et des toxicomanes. Le but d'utiliser un placebo dans ces études était d'éviter les biais de confusion en raison de la compensation des risques, ce qui se produit si les individus se perçoivent d'être protégés par la PrEP et ainsi devenir plus susceptibles de se livrer à des pratiques sexuelles plus risquées. Si cet effet existe, il pourrait compromettre la protection conférée par la PrEP et sa valeur en tant qu'intervention de santé publique. C'est pourquoi l'étude PROUD a été réalisée pour évaluer cet effet.

- Méthodes

Cet essai a été réalisé dans 13 cliniques en Angleterre, les participants éligibles étaient des hommes à la naissance, âgés de 18 ans ou plus, avoir été dépistés pour le VIH et d'autres IST, être séronégatifs au cours des 4 semaines précédents ou le jour même, avaient déclaré avoir eu des relations sexuelles anales sans préservatif au cours des 90 jours précédents. Les participants ont été assigné au hasard à recevoir la PrEP soit à partir de la visite d'inscription dans le groupe immédiat ou après une période différé d'un an appelé groupe différé. Lors du recrutement, les données relatives au comportement démographique, clinique et sexuel ont été enregistrées. Les participants ont été soumis à un

dépistage des IST s'ils signalaient un nouveau partenaire depuis leur dépistage précédent et leur statut vaccinal contre l'hépatite B était évalué. Des interventions visant à réduire les risques ont été proposées selon la pratique de routine à la clinique. Le régime de la PrEP était de un comprimé quotidien unique contenant 245mg de fumarate de ténofovir disoproxil et 200mg d'emtricitabine. Les participants du groupe immédiat avaient initialement reçu 30 comprimés avec des informations sur la posologie et les effets secondaires potentiels, y compris que la protection maximale contre le VIH ne serait atteinte qu'après avoir atteint des concentrations stables (environ 2 semaines). Un échantillon de sang a été obtenu pour mesurer la créatinine sérique. Un rendez-vous a été pris dans un délai d'un mois pour vérifier la sécurité et la tolérance du médicament. Les mêmes procédures ont été suivies lorsque les participants du groupe différé ont commencé la PrEP. Tous les participants ont été invités à se rendre à la clinique tous les 3 mois pour un test VIH et un dépistage des IST. Les participants ont été invités à remplir des questionnaires mensuels et des journaux quotidiens sur le comportement sexuel et l'adhésion à la PrEP, en ligne ou sur papier.

- Résultats

544 participants ont été attribués au hasard entre le 29 novembre 2012 et le 30 avril 2014 : dont 275 au groupe immédiat et 269 au groupe différé. Le 6 octobre 2014, le comité de surveillance des données a examiné les résultats d'une analyse intermédiaire et a alerté le comité de pilotage sur le risque accru d'infection par le VIH dans le groupe différé. Le 13 octobre 2014, le comité directeur a demandé aux chercheurs principaux des sites de proposer la PrEP à tous les participants du groupe différé qui n'avaient pas encore eu cette possibilité. Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes. Dans l'ensemble, un médicament d'étude suffisant a été prescrit pour 88% du temps total de suivi. 21 (8%) des 275 participants ont interrompu ou manqué des doses en raison de 28 épisodes d'effets indésirables. 13 des épisodes ont été considérés comme liés au médicament à l'étude. 20 des 21 participants ont repris le médicament à l'étude. Les symptômes les plus fréquents liés aux médicaments étaient nausées, céphalées et les arthralgies. Trois des 21 participants ont interrompu le traitement à cause de la concentration élevée de créatinine, 2 avaient des comorbidités et prenaient des médicaments sur ordonnance concomitants, mais une relation avec le médicament à l'étude n'a pas pu être exclue.

L'utilisation de la prophylaxie post-exposition (le schéma recommandé au moment de l'étude était un traitement de 28 jours par le fumarate de ténofovir disoproxil, l'emtricitabine et le lopinavir) était courante dans le groupe différé. 174 traitement post-exposition ont été prescrits à 85 participants pendant la phase de report : 36 participants ont reçu un traitement, 27 ont reçu deux traitements et 22 ont reçu trois traitements ou plus. Une prophylaxie post exposition a également été prescrite à 12 participants du groupe immédiat au cours de cette période. Il y a eu 243 années-personnes de suivi

pour le groupe immédiat et 222 années-personnes pour le groupe différé. 20 patients ont eu de nouvelles infections au VIH dans le groupe différé, dont 6 avaient reçu au total 12 traitements prophylactiques post-exposition au cours du suivi. Chez 6 patients, le dernier test antigène-anticorps négatif était à la visite d'inscription. En revanche, seules 3 infections à VIH sont survenues dans le groupe immédiat. Un participant a eu un test VIH réactif lors de la visite de 4 semaines, et il a été conclu que l'infection a précédé le début de la PrEP, en fonction de l'historique fourni. Le 2ème participant était réactif au VIH à 61 semaines et aucun médicament d'étude ne lui avait été prescrit depuis sa visite. Le 3ème participant a présenté une maladie de séroconversion à 53 semaines, sa dernière visite à la clinique a eu lieu lors de la visite de 12 semaines au cours de laquelle il lui avait été prescrit 90 comprimés de médicament à l'étude. Ces résultats suggèrent qu'il n'y a pas eu d'infection par VIH parmi les participants à la PrEP. L'incidence du VIH était significativement plus faible dans le groupe immédiat (2 cas pour 100 années-personnes) que dans le groupe différé (9 pour 100 années-personnes). Cette différence correspond à une réduction proportionnelle de 86% et à une différence de taux de 7,8 pour 100 années-personnes. 13 hommes dans une population similaires auraient besoin d'un an de PrEP pour éviter une infection par le VIH.

Les 5 participants du groupe immédiat infectés par le VIH ont été testés pour leur résistance. 2 des 3 participants avec un réactif à l'inscription ou à la visite de 4 semaines ont développé des mutations au codon 184 dans la transcriptase inverse probablement sélectionnées par exposition à l'emtricitabine. Aucune résistance n'a été détectée chez les 2 participants présentant des infections ultérieures compte tenu de leur non observance à la PrEP. Aucun participant n'avait des mutations associées au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Des questionnaires sur le comportement sexuel au cours des 90 jours précédents ont été remplis et renvoyés par 534 participants au départ (271 dans le groupe immédiat vs 263 dans le groupe différé) et par 406 participants à un an (212 immédiat vs 194 différé). Le nombre total de partenaires sexuels anaux différents variait considérablement aux deux moments et il n'a été détecté aucune différence significative entre les groupes à un an (Figure 21). Cependant une plus grande proportion de participants affectés à la PrEP immédiate que celle allouée à la PrEP différée a déclaré avoir eu des relations sexuelles anales réceptives avec 10 partenaires ou plus sans préservatif.

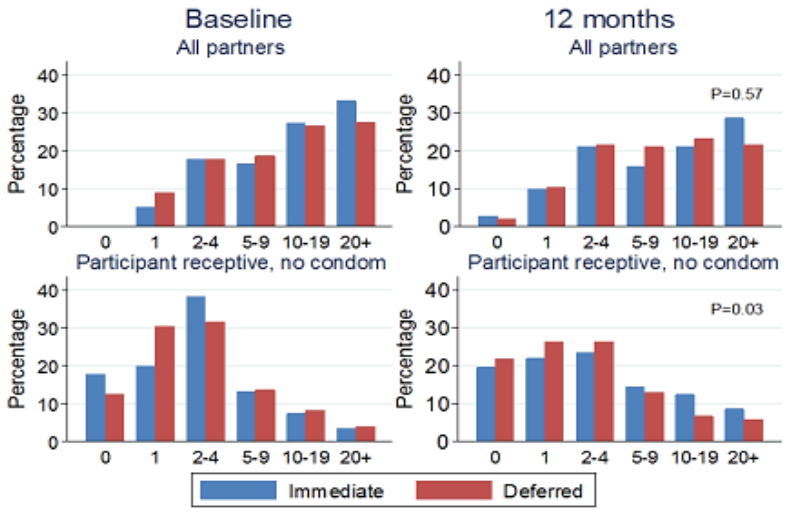


Figure 21 : Nombre de partenaires sexuels anaux auto-déclarés au cours des 90 derniers jours
Source : (McCormack et al. 2016)

152 des 265 participants du groupe immédiat contre 124 sur 247 dans le groupe différé ont été diagnostiqués avec une ou plusieurs IST au cours du suivi, le plus souvent étant la gonorrhée et la chlamydia. Aucune différence significative entre les 2 groupes, que ce soit pour les IST individuelles ou globales. La proportion de participants ayant reçu un diagnostic de gonorrhée rectale ou de chlamydia, qui est un indicateur de relation sexuelles anales réceptives sans préservatif, était sensiblement la même dans les 2 groupes.

- Conclusion de l'étude

Les constatations réfutent les préoccupations selon lesquelles l'efficacité de la PrEP serait compromise dans un environnement réel. En effet, la réduction de l'incidence du VIH enregistrée dépasse celle rapportée dans tout essai contrôlé par placebo. La proportion d'IST y compris la gonorrhée rectale ou la chlamydia ne différait pas significativement entre les groupes malgré une suggestion de compensation du risque chez une faible proportion de bénéficiaires de la PrEP (McCormack et al. 2016).

II.3.1.5) IPERGAY

L'étude IPERGAY pour « Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les gays » a été publiée le 3 décembre 2015 dans *The New England Journal of Medicine.* Dans cette étude multicentrique l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la PrEP avec TDF/FTC chez les hommes à haut risque ayant des rapports sexuels avec des hommes en France et au Canada sur

l'hypothèse de base que le taux d'adhésion (et donc de l'efficacité) pourrait être supérieur à celui d'un traitement quotidien.

- Méthodes

Les critères d'inclusion était le statut séronégatif, un âge d'au moins 18 ans et de sexe féminin transgenre ou masculin chez les participants ayant des rapports sexuels avec des hommes et présentant un risque élevé d'infection par le VIH (défini comme antécédents de relations sexuelles anales non protégées avec au moins 2 partenaires au cours des 6 derniers mois). Au moment de l'inscription, les participants séronégatifs éligibles ont reçu soit le TDF/FTC soit un placebo. Les participants devaient prendre une dose de charge de 2 comprimés de TDF/FTC ou d'un placebo avec des aliments 2 à 24 heures avant les rapports sexuels suivis d'une 3ème pilule 24 heures après la 1ère prise de médicament et d'une 4ème pilule 24 heures plus tard. En cas de multiples rapports sexuels consécutifs, il a été demandé aux participants de prendre une pilule par jour jusqu'au dernier rapport sexuel, puis de prendre les 2 pilules post-exposition. Lors de la reprise de la PrEP, les participants devaient prendre une dose de charge de 2 comprimés à moins que la dernière prise de médicament ait eu lieu moins d'une semaine auparavant, auquel cas ils devaient prendre une seule pilule.
Les visites d'étude étaient prévues 4 et 8 semaines après l'inscription et toutes les 8 semaines par la suite. Chaque visite comprenait la distribution de médicaments avec suffisamment de pilules pour couvrir l'utilisation quotidienne du TDF/FTC ou d'un placebo entre les visites, le nombre de pilules restant et le conseil sur l'observance, les tests sériques pour le VIH-1 et le VIH2 et les analyses biochimiques. Avant chaque visite, les participants devaient effectuer à la maison un entretien structuré assisté par ordinateur afin de recueillir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, la consommation d'alcool et de drogues récréatives, le comportement sexuel et l'adhésion à la PrEP.
L'analyse de l'adhésion se faisait avec le nombre de pilules. Les participants retournent leur flacon de médicament à l'étude à chaque visite et un nombre de comprimés de médicament non utilisés a été prélevé. La concentration plasmatique du médicament chez les 1ers participants inscrits a été mesurée par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse. Ce dosage plasmatique a permis de détecter des médicaments jusqu'à 9 jours après leur ingestion.

- Résultats

Du 22 février 2012 au 23 octobre 2014, 445 participants ont été examinés dans 7 sites d'étude. Sur les 414 participants qui ont subi une randomisation, 400 ont ensuite été testés négatifs pour l'infection à VIH et ont été recrutés et suivis pendant la période de l'étude. Les caractéristiques de base des participants à l'étude étaient similaires dans les 2 groupes. Un total de 431,3 années-

personnes de suivi a été relevé pour l'évaluation de l'incidence de l'infection par le VIH-1 après le recrutement, avec une médiane de suivi de 9,3 mois.

Les participants ont pris un nombre médian de 15 comprimés par mois dans le groupe TDF/FTC et de 15 comprimés par mois dans le groupe placebo. Les schémas individuels d'utilisation de la pilule ont montré une grande variabilité interpatient et intrapatient au fil du temps. Les taux plasmatiques de ténofovir et de FTC pour les 113 premiers participants inscrits ont été mesurés. Dans le groupe TDF/FTC, les taux de détection étaient respectivement de 86% pour le ténofovir et de 82% pour le FTC, ce qui correspond à la prise de chaque médicament au cours de la semaine précédente.

Les entretiens structurés assistés par ordinateur pour analyser les déclarations des sujets sur l'utilisation de la PrEP lors du dernier rapport sexuel ont rapportés dans l'ensemble que 28% des participants ne prenaient pas de TDF/FTC ou un placebo, 29% prenaient le médicament à une dose sous-optimale et 43% prenaient correctement le médicament attribué.

Les pratiques sexuelles n'ont pas changé globalement parmi les participants au cours de la période de l'étude par rapport aux données de base. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes dans le nombre total d'épisodes de rapports sexuels dans les 4 semaines précédant la visite, dans la proportion d'épisodes de relations sexuelles anales réceptives sans préservatif ou dans la proportion des épisodes de sexe anal sans préservatif lors du dernier rapport sexuel. Les proportions de participants avec une nouvelle IST pendant le suivi étaient similaires, avec 41% dans le groupe TDF/FTC et 33% dans le groupe placebo. La plupart des IST étaient des infections rectales à 39%.

16 infections par le VIH-1 ce sont développées après le recrutement : 2 dans le groupe TDF/FTC et 14 dans le groupe placebo indiquant une réduction relative de l'incidence de l'acquisition du VIH-1 dans le groupe TDF/FTC de 86%. Les 2 participants du groupe TDF/FTC chez lesquels une infection à VIH-1 a été diagnostiquée lors des visites ont respectivement retournés 60 et 58 comprimés sur 60 et ont donc été jugés non adhérents à la PrEP. De plus les médicaments à l'étude n'ont pas été détectés dans les échantillons de plasma obtenus chez ces 2 participants au moment du diagnostic du VIH-1. Aucun des 16 participants ayant contracté l'infection par le VIH-1 après le recrutement n'a présenté de mutations de résistance.

Les effets indésirables gastro-intestinaux liés au médicament (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) ont été plus fréquemment observés dans le groupe TDF/FTC que dans le groupe placebo (14% vs 5%). Des élévations des taux sériques de la créatinine ont été observées chez 35 participants du groupe TDF/FTC et 20 participants du groupe placebo. Seulement 2 participants du groupe TDF/FTC présentaient une diminution transitoire de la clairance à la créatinine < 60 mL/min.

- Conclusion de l'étude

Dans cette étude impliquant des hommes à haut risque qui ont des rapports sexuels avec des hommes, une PrEP dépendante de l'activité sexuelle avec TDF/FTC était associée à une réduction relative de 86% du risque d'infection par le VIH-1. Etant donné que les participants prenaient une médiane de 15 comprimés par mois, les résultats de cette étude ne peuvent être extrapolés aux HSH ayant des rapports sexuels moins fréquents et prenant donc TDF/FTC selon un régime plus intermittent. L'évaluation de l'adhésion à la PrEP dépendant de l'activité sexuelle est difficile et représente une limite de l'étude. Des mesures des concentrations plasmatiques de médicaments ont révélé qu'une forte proportion de participants du groupe TDF/FTC étaient exposés au TDF/FTC. Cependant en utilisant les questionnaires pour évaluer l'utilisation de la PrEP au moment du rapport sexuelle plus récent, 28% des participants déclaraient ne pas utiliser cette prophylaxie suggérant qu'ils étaient capables de discerner quand utiliser une PrEP sur la base de leur propre évaluation du risque. Aucune augmentation évidente du comportement associé à un risque accru pendant le suivi n'a été constaté. L'utilisation de TDF/FTC a été associée à des symptômes gastro-intestinaux et à une augmentation transitoire de la créatinine, les deux étant compatibles avec les rapports précédents (Molina et al. 2015).

II.3.2) Conclusions des études

II.3.2.1) Efficacité

Les essais cliniques randomisés réalisés dans plusieurs pays sur la PrEP au VIH soit à la demande ou en prise quotidienne du Truvada® (Emtricitabine et Ténofovir) ont permis de mettre en évidence un réduction du risque d'infection du VIH-1, à la fois chez les hommes et les femmes hétérosexuels et chez les HSH (Figure 22).

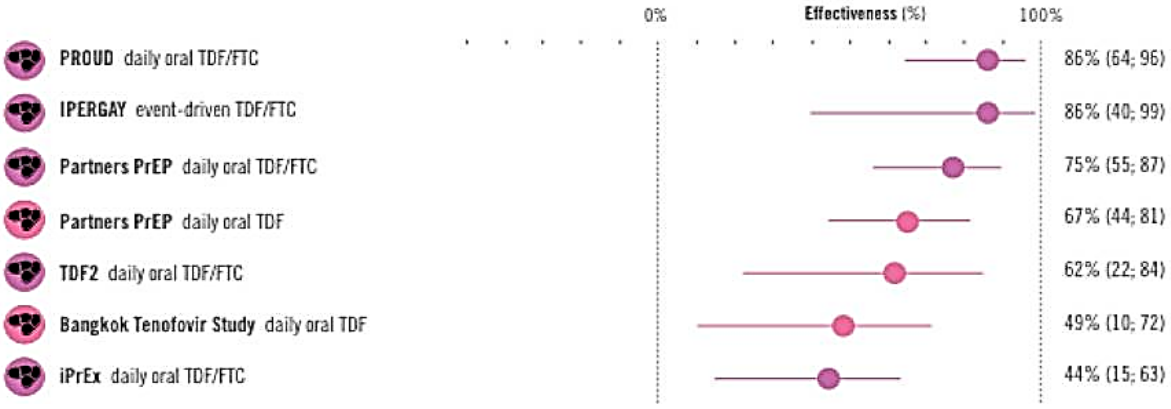


Figure 22 : Récapitulatif des études incluses sur l'efficacité de la prophylaxie orale avant exposition au VIH
Source : (Desai et al. 2017)

Les circonstances des essais cliniques étaient très différentes de celles de la vraie vie. La plupart des participants aux essais ignoraient le traitement qu'ils prenaient (PrEP contre placebo). De plus, il était offert aux participants un soutien complet et continu afin de favoriser leur observance thérapeutique et la réduction des risques d'infection par le VIH. Or l'observance et les comportements à risque pourraient être très différents dans la vraie vie, où les utilisateurs de la PrEP sauront forcément que le traitement qu'ils prennent est efficace contre l'infection par le VIH.

Malgré un certain nombre de questions, les résultats de la PrEP très encourageants en manière de stratégie de prévention qui a montré ses preuves lors des essais cliniques ont permis aux Etats-Unis et à la France d'adopter l'utilisation quotidienne du Truvada en PrEP. En France entre Janvier 2016 et Février 2017, 3536 traitements par Truvada® ou génériques en PrEP ont été initiés sous RTU et 1816 sous AMM de Mars 2017 à Juillet 2017 (ANSM 2018a).

II.3.2.2) Les risques

La PrEP risquerait d'inciter ses utilisateurs à avoir des comportements sexuels à risque dans la vraie vie. Autrement dit, des rapports sexuels non protégés, cette question s'est énormément posée lors des études. Il arrive que parfois, pour une multitude de raisons, les personnes décident d'utiliser ou non un **préservatif**. Dans ces cas-là, la PrEP serait un outil crucial pour prévenir de nouvelles infections. L'étude PROUD menée au Royaume-Uni auprès des hommes homosexuels et de femmes transexuelles a démontré qu'il y avait bien eu une augmentation des comportements à risque dans le groupe immédiat par rapport au groupe différé à la PrEP. Mais elle a aussi établi que cela n'avait pas entraîné d'augmentation du nombre d'**IST**. A ce jour, il n'a toujours pas été attribué d'incidence importante des IST imputées à la PrEP et cette dernière pourrait créer des opportunités de dépistage et de conseil pour les IST, ainsi que de prise en compte d'objectifs et de risques sexuels, susceptibles d'atténuer la compensation du risque.

Le risque de **résistance** au médicament est aussi soulevé, en effet une infection au VIH non diagnostiquée au moment de l'instauration de le PrEP peut entraîner des mutations de résistance en particulier lorsque l'observance du médicament est mauvaise et que les niveaux de médicaments fluctuent. D'où l'importance du suivi et de la surveillance systématique de l'utilisation de la PrEP et du développement d'infection au niveau de la population.

Sur le plan sanitaire, certains médecins s'inquiètent de potentiels **effets secondaires**, mais les études sur la PrEP TDF/FTC fournissent des preuves solides de la sécurité avec une utilisation à court terme (2-3 ans). Les plus fréquemment rapportés dans les études étaient les suivants : gastro-intestinal, maux de tête et nausées. Une légère diminution non progressive de la clairance à la créatinine a été associée à l'utilisation de TDF/FTC mais qui est réversible à l'arrêt du traitement. Une association

entre la diminution de la DMO et l'utilisation de la PrEP a également été documentée mais rien n'indique que l'augmentation du risque de fracture soit associée (Desai et al. 2017; Le Journal International 2017).

II.3.2.3) Les enjeux économiques

Il a été démontré que la PrEP était très efficace chez les HSH, qu'il soit utilisé quotidiennement ou en fonction d'un évènement et efficace dans les conditions du monde réel lorsqu'il est utilisé quotidiennement. Cependant, lorsqu'on envisage un programme de PrEP au Royaume-Uni pour les HSH, la question essentielle est de savoir s'il est rentable du point de vue du système de santé et de son impact budgétaire.

Deux scénarios principaux ont été comparés dans une étude, l'un dans lequel la PrEP n'est pas disponible et l'autre en supposant qu'une PrEP basée sur un évènement sexuel soit introduit (avec une moyenne de 5 pilules/semaine). La figure 23 montre l'impact budgétaire non actualisé des soins et de la prévention du VIH (la PrEP et la Prophylaxie post-exposition sont compris) au cours des 80 prochaines années sans l'introduction de la PrEP, avec l'introduction de la PrEP, et leur différence. La même chose est présentée en supposant que le coût des antirétroviraux (pour la PrEP et le traitement) est réduit de 50% à partir de 2019, l'année suivant l'expiration du brevet d'Emtricitabine/Tenofovir en Europe. En 2016, si la PrEP n'est pas introduite, on estime que 94% du budget du VIH est consacré aux coûts des médicaments antirétroviraux pour traiter les personnes vivant avec le VIH (44%) et les services de santé pour leur fournir un traitement antirétroviral et le traitement de maladies cliniques (50%). Le budget alloué aux soins et traitements du VIH, au dépistage du VIH et à la Prophylaxie post exposition pour les HSH en 2016 devrait augmenter d'environ 0,45 milliard de livre sterling pour atteindre un pic d'environ 0,5 milliard de livre sterling en 30 ans (Figure 23a). Avec l'introduction de la PrEP, ce pic devrait se produire dix ans plus tôt, soit dans une vingtaine d'années (Figure 23b).

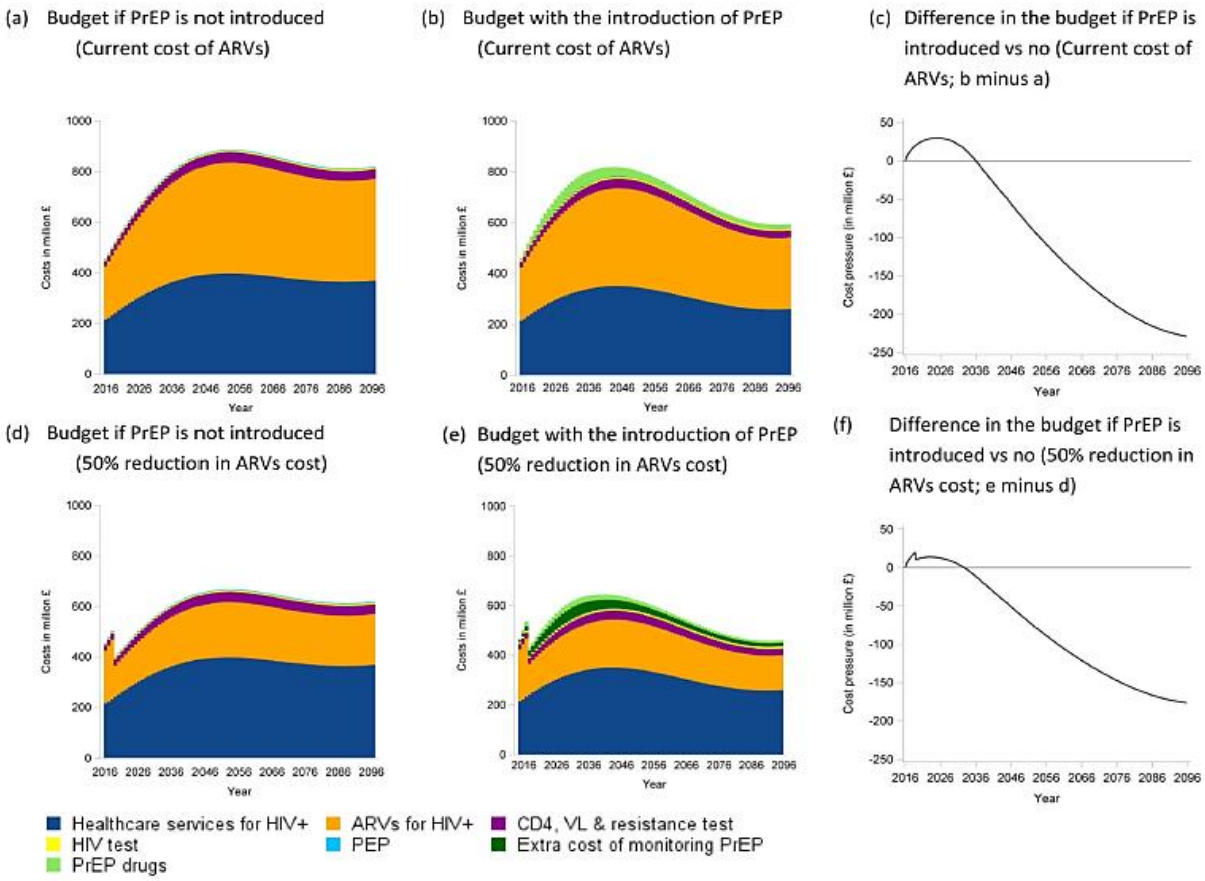


Figure 23 : Représentation du budget de prise en charge du VIH y compris la prophylaxie pour la PrEP et post-exposition
Source : (Cambiano et al. 2018)

En introduisant un programme PrEP tel que décrit ci-dessus, il est prévu d'éviter 25% des infections à VIH chez les HSH vivant au Royaume-Uni dont 42% sont directement dus aux personnes sous PrEP et le reste à la prévention de la transmission ultérieure. En conséquence, la PrEP entraînerait un gain de 220 000 années de vie ajustées en fonction de la qualité (40 000 QALY avec actualisation), correspondant à 5 QALY gagnées par infection évitée. Elle permet également une économie de coûts de 1,0 milliards de £ (Figure 24). Ainsi, sur une période de 80 ans, l'introduction de la PrEP permet de réaliser des économies tout en étant extrêmement rentables. Un certain nombre d'autres analyses de sensibilité ont été envisagées, notamment une efficacité de 63%, en supposant que la PrEP n'est utilisée que dans la moitié des périodes de trois mois en cas de relations sexuelles sans préservatif et en supposant que la proportion de périodes de trois mois au cours desquelles les hommes débutant sous PrEP aient au moins un partenaire sexuel sans condom a augmenté de 25%. Les résultats ont bien résisté à ces variations et la PrEP économisait toujours des coûts et générait des QALY supplémentaires.

Moyenne (90%)	Scénario de politique de PrEP	
	Pas de PrEP	Introduction à la PrEP
Infections à VIH	178 900 (81 100; 323 300)	134 600 (61 700; 264 300)
Infections à VIH évitées	-	44 300 (3 300; 97 600)
% d'infections au VIH évitées	-	25%
QALYs (en milliers) *	55 590 (55 030; 55 990)	55 810 (55 290; 56 120)
QALY gagnées (sur 1 000) *	-	220 (20; 430)
Réduit ** QALYs (en milliers) *	18 410 (18 330; 18 490)	18 450 (18 360; 18 510)
Remises ** QALY * gagnées (sur 1 000)	-	40 (4; 70)
Coût (en millions de £) *	64 460 (24 070; 141 890)	56 440 (23 910; 126 050)
Réduit ** coût * (en millions de £)	20 640 (11 080; 36 220)	19 630 (11 390; 33 690)
Δ en coût ** actualisé * (en millions de £)	-	-1 000 (-4 900; 1 230)
Bénéfice monétaire net *** (en millions de £)	-	1 490 (-1 360; 6 580)

Figure 24 : Impact épidémiologique, les années de vie ajustées sur la qualité et le coût de la PrEP chez les HSH au Royaume-Uni sur un horizon de 80 ans (2016-2096)
Source : (Cambiano et al. 2018)

L'une des préoccupations concernant l'introduction de la PrEP est la propagation potentielle d'autres IST (y compris le VHC) et le coût de leur traitement. Si le nombre annuel d'IST diagnostiquées doublait (par rapport à 2014) en raison de l'introduction de la PrEP, sa mise en place permettrait néanmoins de réaliser des économies si le coût moyen du traitement d'une IST était inférieur ou égal à 2 000 £.

Des analyses de rentabilité de l'introduction de la PrEP chez les HSH dans d'autres pays à revenu élevé ont été menées, y compris aux Etats-Unis, Australie et Canada et concluent dans l'ensemble un impact économique rentable. Toutefois un coût supplémentaire sera subit pendant les 25 premières années, à moins que les prix des médicaments ne diminuent considérablement. De plus une réduction du prix des médicaments pourrait permettre à la PrEP d'être plus accessible aux personnes les plus à risque de contracter le VIH mais sans charge financière personnelle ou sociétale surtout aux Etats-Unis où tout le monde n'a pas accès à l'assurance maladie (Grant et al. 2010; Schneider et al. 2014; Molina et al. 2015; Ouellet et al. 2015; Drabo et al. 2016; McCormack et al. 2016; McKenney et al. 2017; Cambiano et al. 2018).

II.3.2.4) Les polémiques et perceptions sociales

L'opposition du grand public à la PrEP pourrait constituer une menace pour les programmes actuels de soutien financier à la PrEP ainsi que pour le développement de nouvelles initiatives de financement qui influent sur l'accès et l'adoption. L'opinion publique a souvent un impact considérable sur les politiques. Reconnaissant les enseignements tirés des premiers jours du VIH/SIDA, lorsque le sida est apparu aux yeux du public comme une maladie des personnes socialement marginalisées et que les fonds alloués à cette cause étaient limités, une attention particulière devrait être accordée à la formulation de la PrEP dans les campagnes de sensibilisation, des médias populaires et des publicités commerciales qui façonneront la compréhension et les attitudes du grand public à l'égard de cette technologie biomédicale émergente (Burstein 2003).

Une étude américaine a donc été publiée, dont l'objectif était d'utiliser un sondage en ligne dans lequel il a été évalué les différences dans les attitudes du public à l'égard de la PrEP entre les groupes de bénéficiaires de la PrEP. Les 3 groupes de bénéficiaires de la PrEP comparés étaient : la population générale (orientation sexuelle, race et sexe non précisés), des hommes gays (race non précisée) et des hommes gays noirs. Les participants ont exprimé un soutien moindre aux politiques et programmes de financement de la PrEP pour les hommes homosexuels par rapport à la population générale ainsi que pour les hommes homosexuels noirs par rapport à la population générale. Les résultats démontrent que le soutien apporté au financement de la PrEP par cette population sera probablement optimisé par le biais de messages promouvant la PrEP pour un large éventail de personnes, englobant une diversité en termes de genre, de race et d'orientation sexuelle. Une telle approche, qui évite de nommer explicitement les groupes à haut risque et d'activer des schémas stéréotypés, contribuera à empêcher les préjugés tels que l'hétérosexisme et le racisme de nuire à la faveur du public en faveur de politiques et de programmes permettant l'accès. Dans un monde idéal, les préjugés sociaux seraient éliminés et les membres de la société soutiendraient fermement l'allocation de ressources aux groupes stigmatisés et aux problèmes ne concernant pas directement leur propre majorité non stigmatisée. Cependant, dans le monde réel, les préjugés sociaux, qu'ils soient explicites ou inconscients, infiltrent l'élaboration des politiques et des programmes, perpétuant des cycles de privilèges et de marginalisation. Tandis qu'il est plaidé avec force et sans réserve pour la priorisation continue des ressources d'intervention pour les HSH noirs et les autres groupes sociaux les plus exposés au risque d'acquisition du VIH, il est recommandé également de définir de manière inclusive les messages sur la PrEP destinés au grand public dans le but de favoriser l'approbation et finalement de maximiser l'accès pour toutes les personnes susceptibles de bénéficier de la PrEP (Calabrese et al. 2016).

Les utilisateurs de la PrEP dans une étude ont décrit comme étant un défi de cacher l'utilisation de la PrEP à leurs partenaires sexuels et à gérer la réponse négative des partenaires s'ils divulguaient l'utilisation de la PrEP. Même si les utilisateurs de la PrEP ont pris conscience de leur besoin de prévention et ont renforcé leurs pratiques en matière de prévention, ils ont rapporté avoir ressenti ou anticipé des attitudes stigmatisantes de la part de leur famille, de leurs amis et de leur partenaires sexuels, qui ont interprété l'utilisation d'un médicament anti-VIH reconnu comme une indication d'être infecté par le VIH ou associé à la PrEP avec promiscuité et risque exceptionnellement élevé pour le VIH (Franks et al. 2018).

Une autre étude sur 160 HSH, a montré que 80% d'entre eux ont identifié des stéréotypes négatifs sur la PrEP. Deux stéréotypes liés à la PrEP ont été identifiés par plus de 40% de l'échantillon, le 1er dont l'hypothèse selon laquelle les utilisateurs de la PrEP sont réellement séropositif (et mentent à ce sujet) et le 2ème, l'hypothèse selon laquelle les utilisateurs de la PrEP sont proches les uns des autres et résistent à l'utilisation du préservatif. D'autres stigmatisations ont été évoquées comme intensifier la stigmatisation liée au gays (intensifier les croyances négatives sur la communauté homosexuelle), prendre la PrEP signifie que vous êtes irresponsable (imprudence, négligence) (Golub et al. 2017).

Une étude a démontré que les spécialistes du VIH avaient une attitude positive vis-à-vis de la prescription de la PrEP. En effet 70% des répondant proposeraient une PrEP, principalement aux partenaires sérodifférents (64%), en particulier les femmes et les HSH engagés avec des partenaires séropositifs, mais également (56%) aux personnes présentant un risque élevé d'infection par le VIH, principalement les HSH, des personnes ayant des IST et les travailleurs du sexe n'utilisant pas de préservatifs. Une attitude négative à l'égard de la PrEP était associée de manière significative au manque d'informations (Puro et al. 2013).

Les stéréotypes peuvent avoir des conséquences importantes sur l'expérience des personnes sous PrEP et peuvent influer à la fois sur le comportement de divulgation et d'adhésion. Il souligne l'importance de s'attaquer directement à la stigmatisation liée au VIH dans le développement et la mise en œuvre des efforts de prévention du VIH. Les campagnes de lutte contre la stigmatisation anti-VIH peuvent également avoir l'avantage de réduire les stéréotypes liés à la PrEP et d'accroître l'acceptabilité et l'accès à la PrEP dans le cadre de prévention globale du VIH pour les populations les plus exposées au risque d'infection.

III) Rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs

III.1) Les nouvelles missions du pharmacien d'officine

La loi HPST a été publiée au Journal Officiel le 22 juillet 2009. Elle définit une nouvelle organisation sanitaire et médico-sociale qui vise à mettre en place une offre de soins graduée de qualité, accessible à tous et satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé (Ministère des solidarités et de la santé 2017).

Elle comporte 4 titres :

- La modernisation des établissements publics de santé (fonctionnement et organisation, qualité de la prise en charge et sécurité des soins, coopération, performance) ;
- L'amélioration de l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire ;
- La prévention et la santé publique ;
- L'organisation territoriale du système de santé (création des ARS, politique régionale de santé, système d'information)

Et l'article 38, concerne directement les pharmaciens d'officine et leurs nouvelles missions ils (Legifrance 2009) :

1) Contribuent aux soins de premier recours
2) Participent à la coopération entre les professionnels de santé
3) Participent à la mission de service public de la permanence des soins
4) Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé
5) Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients
6) Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur
7) Peuvent être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets
8) Peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes

A travers ces nouvelles missions du pharmacien d'officine nous allons insister sur les points où le pharmacien peut jouer un rôle dans la prise en charge des patients séropositifs, leurs suivis, le dépistage de la maladie, la dispensation des traitements antirétroviraux et les conseils associés.

III.1.1) Les soins de premier recours

L'accès aux soins de premier recours ainsi que la prise en charge continue des malades sont définis dans le respect des exigences de proximité, qui s'apprécie en termes de distance et de temps de parcours, de qualité et de sécurité. Ces soins comprennent :

1) La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients ;
2) La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique ;
3) L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social ;
4) L'éducation pour la santé

III.1.1.1) La prévention

Parmi les différents services qui peuvent être offerts en pharmacie figurent les conseils très spécifiques pour réduire les risques liés à l'usage des drogues ainsi que ceux sur les comportements sexuels qui contribuent à prévenir la transmission du VIH et des autres infections transmises par voie sexuelle ou sanguine.

Le pharmacien joue un rôle sur la dispensation de préservatif lors de rapports sexuels pour prévenir toute transmission du VIH par voie sexuelle. Il donne des conseils sur l'utilisation correcte d'un préservatif, veille à l'utilisation que de lubrifiants aqueux, les lubrifiants gras peuvent altérer le préservatif et le rendre poreux.

Le pharmacien fournit du matériel stérile en faveur de la réduction des risques de transmission de pathologies infectieuses et d'augmenter l'accessibilité des seringues stériles aux usagers de drogues. Par exemple le Stéribox® est un kit d'injection complet distribué gratuitement ou commercialisé en pharmacie (Figure 25). Il contient 2 seringues à insuline, 2 Stericup contenant une cupule, un filtre coton et un tampon sec post injection, 2 ampoules plastiques d'eau pour la préparation injectable, 2 tampons d'alcool à 70°, un préservatif et un mode d'emploi.

Le pharmacien peut dispenser des traitements ARV préventifs pour les personnes séronégatives c'est la PrEP au VIH (cf partie II).

Figure 25 : Présentation d'un Stéribox
Source : (Apothicom)

III.1.1.2) Le dépistage

Depuis 2015, en pharmacie d'officine sont disponible sans prescription médicale les ADVIH. Dont les bénéfices attendus de l'utilisation des ADVIH comparativement au dépistage conventionnel sont : une amélioration de l'accès au dépistage et un diagnostic plus précoce des personnes vivant avec le VIH. La possibilité d'une démarche de dépistage anonyme en tout lieu choisi par la personne, ainsi que la rapidité et la relative simplicité d'exécution par une personne seule sont des atouts des ADVIH (HAS 2015).

L'autotest VIH® se fait à partir de sang capillaire par piqûre au bout du doigt.
Lors de la réalisation du test de dépistage (Figure 26) :
- Disposer tous les éléments de l'autotest et déplier la notice d'utilisation devant soi
- Positionner le support sur une surface plane
- Retirer la dosette de diluant et l'introduire dans le support
- Se laver les mains, les sécher, se désinfecter le doigt à l'aide de la lingette, laisser sécher
- Utiliser l'autopiqueur sur la face latérale du doigt
- Presser délicatement le doigt, essuyer la première goutte de sang
- Presser à nouveau et obtenir une nouvelle goutte
- Récupérer à l'aide de l'autotest pointe vers le bas la goutte de sang
- Introduire l'autotest dans le support (3 clics doivent se faire entendre)
- Laisser reposer 15 minutes, une trainée rosé apparaît

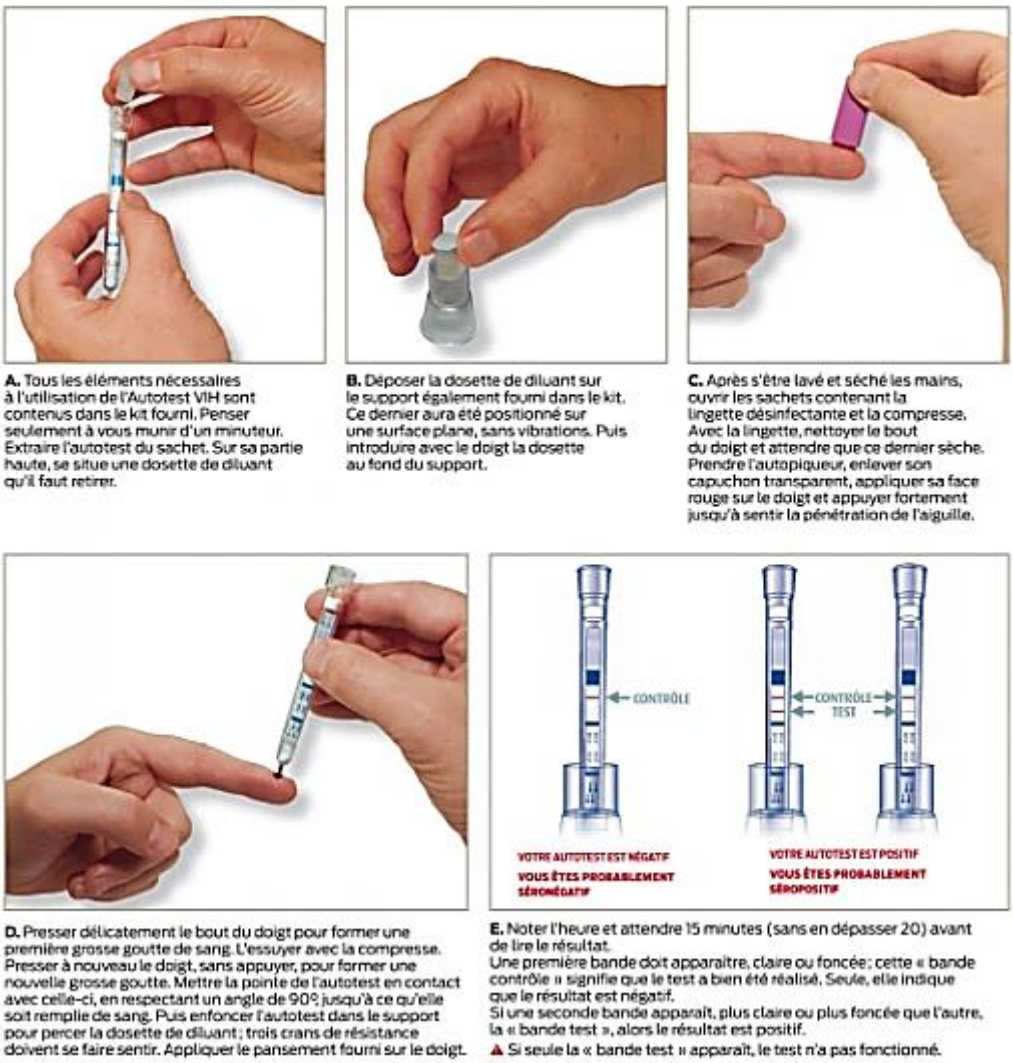


Figure 26 : Mode d'utilisation de l'autotest de dépistage du VIH
Source : (Le pharmacien de france 2015)

Le résultat est interprétable en 15 minutes. Si la 1ère bande apparaît elle témoigne de la fixation d'anticorps et donc de la positivité du test. La seconde bande apparue est la réaction contrôle, elle témoigne d'une bonne réalisation de l'autotest.

L'autotest de dépistage du VIH fournit un résultat fiable sur le statut sérologique de l'utilisateur d'il y a 3 mois. Ce résultat ne peut être interprété pour le statut sérologique actuel de l'utilisateur qu'en absence de comportement à risque ou d'exposition accidentelle au VIH depuis au moins 3 mois. Il ne dépiste pas les autres IST, ni les hépatites. Tout résultat positif doit être confirmé par un test ELISA de 4e génération en laboratoire nécessitant une prise de sang en laboratoire ou dans un CeGIDD.

Les pharmaciens d'officine ont donc un rôle essentiel et doivent fournir aux utilisateurs des informations complémentaires pour garantir la bonne utilisation de l'autotest, sa fiabilité ainsi que la conduite à tenir selon le résultat de l'autotest. Il doit également s'assurer que le dépistage par

autotest est adapté à la situation de la personne, identifier les situations d'urgence pouvant conduire à une évaluation médicale et à une éventuelle prise urgente d'un traitement ARV (TPE).

III.1.1.3) La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique

La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments. Le pharmacien a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par ses conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ».

Une dispensation de qualité constitue un enjeu de santé publique important puisqu'elle doit contribuer à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques de iatrogénie médicamenteuse. Elle fait également partie des soins de premiers recours et de la mission de service public de la permanence des soins auxquels le pharmacien d'officine doit contribuer.

III.1.1.3.1) Bon usage des antirétroviraux

Depuis le 30 octobre 1997, une circulaire ministérielle était diffusée en France rendant possible la double dispensation des antirétroviraux c'est-à-dire soit par la pharmacie hospitalière soit par l'officine. Permettant ainsi d'améliorer la qualité de vie de la personne vivant avec le VIH en lui permettant de se procurer ses médicaments en officine et en essayant de retirer le caractère stigmatisant de l'infection au VIH (De la Tribonnière et al.). Le pharmacien voyait son engagement en matière de prévention contre le VIH reconnu et complété par une prise en charge médicale.

Lors de la prescription des ARV, le pharmacien doit veiller à avoir une prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) par des médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Le renouvellement de la prescription est possible durant 11 mois par les médecins de ville mais sans changement de la prescription initiale (posologie, durée). La dispensation initiale de la PIH se fera soit par la pharmacie hospitalière soit par l'officine. Lors du renouvellement de la dispensation à l'hôpital ou à l'officine elle se fera à partir de la PIH ou à partir d'une ordonnance de renouvellement qui sera soit hospitalière soit rédigée par un médecin libéral sur présentation de

la PIH de moins d'un an et le pharmacien inscrit à l'ordonnancier le nom du médecin de la PIH ainsi que le nom de l'établissement ou du service de santé.

Le pharmacien doit insister sur les modalités de prise et les conseils pratiques lors de la dispensation des ARV. L'objectif étant de maintenir des concentrations plasmatiques sur 24 heures, afin de l'optimiser, une répartition équilibrée des prises doit être de toutes les 12 heures si 2 prises par jour, toutes les 24 heures si 1 prise par jour et une augmentation de 40-50% de biodisponibilité digestive est garantie lors de la prise de nourriture (> 300 calories) pour la plupart des ARV. Le pharmacien doit donner également des informations sur les attitudes à adopter lors de situations particulières où le patient peut être confronté (Figure 27).

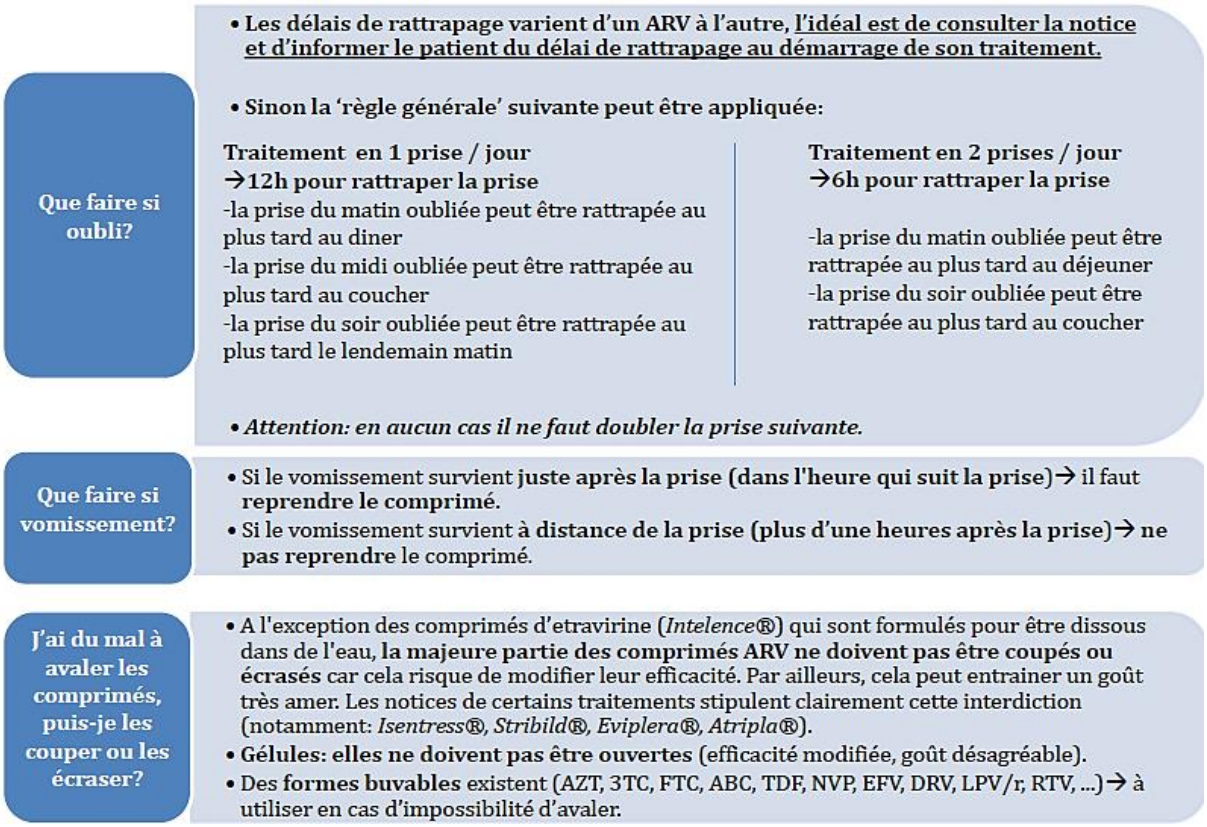


Figure 27 : Conseils pharmaceutiques lors de situations particulières sous traitement ARV
Source : (Groupe médicament-pharmaciens SFLS 2018)

III.1.1.3.2) Prévenir les résistances et importance de l'observance

Le génome du VIH peut muter et devenir résistant à certains traitements ARV (Figure 28). Un virus résistant peut se multiplier en présence de traitement, la charge virale remonte et devient détectable, une analyse du génome viral confirmera la résistance (génotypage de l'ARN viral). Si le traitement n'est plus efficace on parle alors d'échec thérapeutique, la combinaison d'ARV doit être modifiée.

Une résistance peut survenir si :

- infection par un virus déjà résistant (nécessité du génotypage initial)

- traitement efficace mais mauvaise observance, la concentration minimum efficace n'est pas atteinte, le virus se multiplie en présence d'ARV, mutations de résistance au traitement mal pris (→ génotypage)

- traitement efficace et patient observant mais mauvaise absorption ou faible biodisponibilité du médicament dans l'organisme, la concentration minimum efficace n'est pas atteinte, le virus se multiplie en présence d'ARV, mutations de résistance au traitement (→ génotypage et dosage ARV)

En pratique le pharmacien pourra s'appuyer sur ces éléments pour sensibiliser la personne sous traitement ARV sur l'importance de l'observance thérapeutique et sur le danger de suspendre les associations avec ARV à longue demi-vie car en cas de prise ratée ou de traitement arrêté plusieurs jours la molécule ayant une longue demi-vie reste présente dans le sang en faible concentration en dessous de la zone thérapeutique et il y a un risque d'apparition de résistance à cette molécule. Pour éviter l'apparition de résistances, la charge virale doit être maintenue à un seuil < 50 copies/mL (seuil d'indétectabilité).

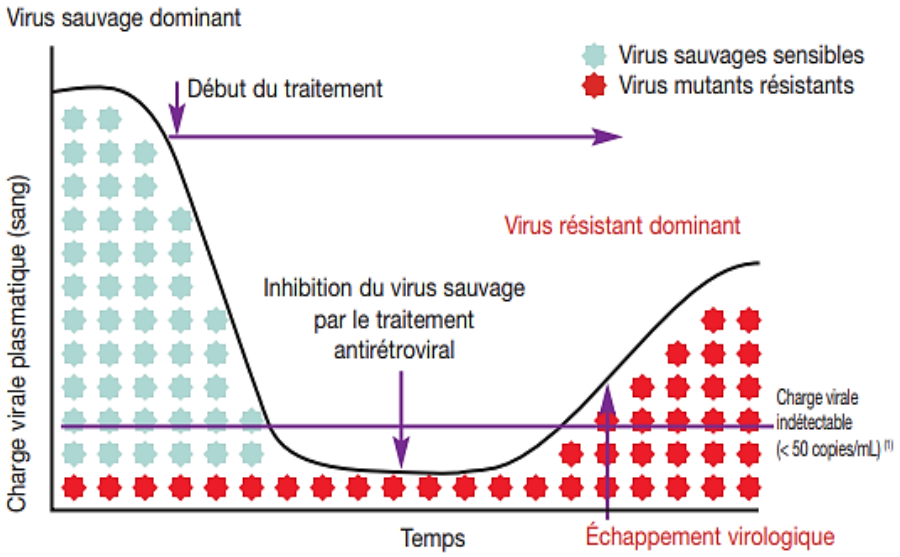


Figure 28 : Développement du phénomène de résistance aux traitements ARV
Source : (Janssen)

Lors d'une inobservance identifiée il faut accompagner le patient vers une meilleure observance si les facteurs de risques sont détectés car ils peuvent être multiples : supporte mal les effets indésirables, problèmes psychologiques, précarité, nombre de comprimés trop important, l'oubli, la rupture de stock en pharmacie, la présence d'infections opportunistes, prise en cachette du traitement, mauvaise connaissance du traitement, la non perception d'une amélioration, l'occupation, ne pas être chez soi, sont les raisons principales qui ressortent de plusieurs études (Essomba et al. 2015; Guira et al. 2016; Aye et al. 2017). Le pharmacien peut proposer des simplifications de traitement

tout en maintenant l'efficacité immunovirologique, améliorer le soutien psycho-social, limiter les ruptures de stock de médicaments, orienter le patient vers une consultation d'éducation thérapeutique ou proposer des plans de prises afin d'augmenter l'observance du traitement (Ma et al. 2010; Groupe médicament-pharmaciens SFLS 2018).

III.1.1.3.3) Informer sur les effets indésirables

Le pharmacien doit informer le patient, si possible lors d'une consultation d'ETP (cf partie III.1.2) et à minima lors d'un conseil pharmaceutique lors de la délivrance du traitement ARV :

- des effets indésirables fréquents et précoces (Tableau 7)
- des signes d'apparition
- de la conduite à tenir

Et orienter vers le médecin en charge pour évaluer l'origine, la nature, la gravité et l'urgence de l'effet indésirable, décider d'adapter, d'arrêter, de modifier le traitement, surveiller les signes cliniques et biologiques.

Tableau 7 : Les différentes toxicités des antirétroviraux et conseil du pharmacien aux patients

Toxicités des ARV : à court terme		
Effets	**Molécule(s) concernée(s)**	**Conseil du pharmacien**
Allergie : atteintes cutanées et/ou hépatique	Viramune®, Sustiva®	Consulter en urgence
Allergie : hypersensibilité retardée (10ème jour de traitement) avec possibilité de fièvre élevée, rash, troubles digestifs, fatigue musculaire, léthargie, toux	Ziagen®, Kivexa® Trizivir®	Consulter en urgence, arrêter le traitement sans reprise
Nausées		Fractionner les repas Améliorer par métoclopramide, métopimazine, dompéridone
Diarrhées	Surtout avec les inhibiteurs de protéase : Norvir®, Kaletra®	Adapter l'alimentation : éviter les épices, les fritures, matières grasses, chocolat, sucre, lait de vache, café, boissons alcoolisées. Privilégier les fibres alimentaires, le riz, boire beaucoup d'eau Améliorer par lopéramide
Neurologique : sommeil	Sustiva®, Atripla®	Consulter, adapter l'heure de prise et

perturbé, insomnies, cauchemars, vertiges au réveil		posologie Concentration dépendante : dosage plasmatique et adapter la posologie
Toxicités des ARV : à moyen ou long terme		
Atteintes mitochondriales	Hématologique (anémie) et Musculaire (myopathies) : Zidovudine Rénale (tubulopathie, Fanconi) : Ténofovir et atazanavir	Prévention par une surveillance clinique et biologique régulière : bilan hématologique (NFS), rénal (créatinine) et hépatique (transaminases, bilirubine) Mettre en garde sur les traitements à éviter en automédication pour éviter des toxicités cumulées et/ou des interactions (ex : si risque de toxicité rénale déconseiller la prise d'AINS en automédication)
Toxicité osseuse	Ténofovir	
Toxicité hépatique	Névirapine, Efavirenz	
Troubles métaboliques : Hyperlipidémies, diabète sucré	Inhibiteurs de protéase	Traitement préventif par une éducation diététique et physique
Lipodystrophies	Inhibiteurs de protéase	Pas de traitement préventif connu Traitements correcteurs chirurgicaux par injections de substance de comblement : New-fill®

III.1.1.3.4) Interactions entre les antirétroviraux et les traitements associés

Le pharmacien doit être vigilant sur les interactions entre les ARV et les traitements associés. L'interaction peut être d'ordre pharmacodynamique c'est-à-dire qu'elles concernent des interactions qui potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament lors de l'ajout d'un autre médicament. Ainsi il ne sera pas associé deux médicaments qui ont la même cible thérapeutique ou la même toxicité. L'interaction peut être d'ordre pharmacocinétique, ces interactions sont dues à une diminution ou augmentation des concentrations d'un médicament lors de l'association avec un deuxième médicament. Ces interactions peuvent avoir lieu à toutes les étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme (Absorption, Distribution, Métabolisation, Elimination), mais principalement au niveau de l'absorption et du métabolisme hépatique (Conseil national du sida et des hépatites virales 2018). Il doit mettre en garde le patient et doit attirer son attention sur la possibilité d'interactions avec des médicaments d'automédication, de toujours demander conseil à son pharmacien ou médecin et de préciser à tous professionnels de santé les traitements en cours afin d'éviter les interactions (Groupe médicament-pharmaciens SFLS 2018).

Les interactions les plus courantes sont :

- Interactions par toxicité rénale cumulée (AINS)
- Interactions avec les traitements gastro-intestinaux (Anti-H2, inhibiteurs de la pompe à proton, anti acides topiques, argiles et charbons)

- Traitements dont l'efficacité peut être diminuée par certains ARV (Contraceptifs oraux)
- Traitements dont la toxicité peut être augmentée avec les ARV boostés (Statines, antifongiques azolés, cardiovasculaires, IPDE5, corticoïdes inhalés, TSO)
- Traitements dont la toxicité peut être augmentée avec des ARV non boostés (Metformine)
- Traitements qui peuvent entrainer un sous dosage en ARV (Millepertuis, anti épileptiques, antituberculeux, suppléments calcium ou fer ou multivitamines)
- Interactions avec boissons et drogues (Jus de pamplemousse, alcool, drogues)

III.1.2) Education thérapeutique et actions d'accompagnement de patients

III.1.2.1) L'éducation thérapeutique du patient

III.1.2.1.1) Qu'est-ce que l'ETP ?

L'éducation thérapeutique est une mission facultative du pharmacien mentionnée dans le CSP. Selon la définition du rapport OMS-Europe publié en 1996, l'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. C'est-à-dire que l'ETP peut aider à mieux vivre avec le VIH (HAS 2007; Actions traitements 2014).

Dans l'infection au VIH, l'ETP contribue à :
- Rendre le patient plus autonome et donc capable de :
    - prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins, la prévention de la transmission en partenariat avec les soignants
    - prévenir les complications thérapeutiques
- Améliorer l'observance thérapeutique
- Maintenir ou améliorer sa qualité de vie

III.1.2.1.2) A quel moment proposer l'ETP ?

Tout au long de la vie avec la maladie :

- Lors de la découverte de la séropositivité que ce soit lors d'un dépistage systématique ou à l'occasion d'une infection opportuniste (diriger la personne vers un psychologue ou associations)

- A la mise sous traitement et pendant le suivi du traitement : (Figure 29)

Phase de préparation au traitement :

- 3 séances minimum dont le contenu doit être structuré et évolutif sur les 3 séances, le feu vert pour le traitement étant donné quand les principales données sont considérées comme acquises ;
- Ces séances sont habituellement réparties sur 2 à 3 semaines maximum, voire sur quelques jours dans les cas où le traitement doit être débuté rapidement. En aucun cas les séances d'ETP ne doivent être un frein à l'initiation des ARV

Les 6 premiers mois de traitement :

- Les premiers mois après la mise sous traitement sont une période nécessitant une attention particulière pour repérer d'éventuelles difficultés ;
- Une première séance systématique suivant la prescription initiale est recommandée à J15 puis à M3 et M6

A chaque renouvellement des ARV (tous les mois en général) :

- Sous une forme brève au minimum (soutien à l'observance) avec référence du patient à une consultation d'ETP complète, si identification d'une difficulté ;
- L'observance est en effet un phénomène dynamique qui peut varier dans le temps, un patient parfaitement observant pendant plusieurs mois ou années peut, à l'occasion d'un évènement traumatisant, devenir inobservant. A l'inverse, un patient régulièrement non observant peut devenir observant

- A tout moment en cas de :

Demande du patient, problème d'observance, échec du traitement, modification du traitement ARV, désir de grossesse, partage du statut, difficulté de tout ordre : psychologique, sociale, économique, juridique (Réseau africain des formations sur le VIH-SIDA et al. 2011).

	OBJECTIF	COMMENTAIRES
PREMIÈRE SÉANCE D'ETP PRÉ-THÉRAPEUTIQUE	• Fournir des informations générales sur le VIH, de la contamination jusqu'à la prise en charge par les ARV, y compris en termes de gestion des effets secondaires	• Le contenu et la rapidité de progression au cours de la séance doivent être adaptés à chaque patient
DEUXIÈME SÉANCE D'ETP PRÉ-THÉRAPEUTIQUE	• Vérifier et renforcer les acquisitions de la 1ère séance • Rappeler les objectifs et le mode d'action du traitement ARV, ainsi que la relation CD4-CV-IO • Faire la synthèse de ce que sera la prescription des ARV	AUTRES THÈMES À ENVISAGER **1. CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE** • L'importance du traitement prophylactique (si le patient est concerné) • Les mesures de prévention de la surinfection • L'hygiène alimentaire • La conduite à tenir en cas de suspicion d'effets indésirables du traitement ARV (voir Module 5) • Les ressources pouvant aider le patient (communication des numéros de téléphone importants) • Le circuit du patient pour les consultations et le renouvellement de l'ordonnance **2. POUR MIEUX CONNAÎTRE LE PATIENT** • Ses attentes vis-à-vis du traitement • Sa perception du traitement • Sa volonté de prendre le traitement • Sa compréhension de l'observance (prise correcte et continue des ARV, choix de l'horaire en fonction des activités quotidiennes et importance du respect de l'horaire de prise) et des conséquences d'une mauvaise observance

	OBJECTIF	COMMENTAIRES
TROISIÈME SÉANCE D'ETP PER-THÉRAPEUTIQUE : MISE SOUS TRAITEMENT	• Vérifier et renforcer les acquisitions de la 2e séance • Élaborer le planning thérapeutique avec le patient en se fondant sur les molécules prescrites pour s'assurer de sa compréhension du traitement et de l'horaire choisi • Convenir avec lui d'un calendrier en concordance avec son carnet de suivi	• Si les principales informations ne semblent pas acquises, il faut reprogrammer une ou plusieurs séances supplémentaires • À l'inverse, le prestataire indique que les ARV peuvent être débutés
SÉANCES DE SUIVI D'ETP : J15, M3, M6 PUIS DÈS QU'UN PROBLÈME D'OBSERVANCE EST IDENTIFIÉ OU LORS D'UN ÉVÉNEMENT MARQUANT DE LA VIE DU PATIENT	• Développer des compétences adaptées aux besoins du patient	
SOUTIEN À L'OBSERVANCE : À CHAQUE RENOUVELLEMENT DE TRAITEMENT	• Renforcer les mesures d'observance à chaque consultation • Échanger avec le patient sur son traitement • Vérifier l'absence d'effets indésirables ou de difficultés que le patient aurait de la peine à verbaliser spontanément	En cas de non-observance ou de difficulté, le prestataire doit : • identifier les causes de non-observance ou de la difficulté • aider le patient à trouver lui-même les solutions possibles • orienter si besoin vers un accompagnement psychologique et/ou social • redéfinir un calendrier de suivi si besoin (fixer les rendez-vous pour les autres séances)

Figure 29 : Exemple de différentes séances d'ETP sur le VIH
Source : (Réseau africain des formations sur le VIH-SIDA et al. 2011)

III.1.2.1.3) Les grandes étapes de l'ETP

Elles se déroulent en 4 étapes :

1) Le point de départ de l'ETP est un diagnostic éducatif permettant d'identifier les compétences dont le patient a besoin pour mieux vivre avec sa maladie

2) Construire en lien avec lui un programme personnalisé répondant au plus près à ses besoins :

Selon ses besoins, l'éducation portera sur les modes de contaminations, les moyens de prévention, l'évolution de l'infection au VIH, la prise en charge des infections opportunistes, les traitements prophylactiques, l'utilisation des ARV ou l'organisation de la prise en charge.

L'ETP doit répondre à plusieurs critères de qualité. Elle nécessite :

- une inscription dans le parcours de soin et une prise en charge globale du patient incluant l'accompagnement psychologique et sociale ;
- l'implication de l'équipe de soins ;
- un support écrit pour le suivi éducatif et la traçabilité des activités ;

- l'établissement d'un partenariat soignant/patient ;
- une définition du contenu du programme d'ETP dans un référentiel

L'ETP peut avoir lieu dans toutes les structures de prise en charge (centre de santé, site de prise en charge, hôpital) ou au domicile du patient.

3) Les séances doivent être planifiées et peuvent être individuelles ou collectives en fonctions des possibilités ou du souhait du patient.

4) Pour finir une réalisation d'une évaluation individuelle permet de faire le point avec le patient sur ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire, comment il vit au quotidien avec sa maladie, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir afin de lui proposer une nouvelle offre d'ETP qui tienne compte des résultats de cette évaluation et de l'évolution de la maladie (HAS 2007; Réseau africain des formations sur le VIH-SIDA et al. 2011).

III.1.2.1.4) Les acteurs de l'ETP

L'ensemble des professionnels de santé selon la liste du CSP sont concernés : en particuliers médecins, infirmiers, diététiciens, masseur-kinésithérapeutes et pharmaciens (HAS 2007).

Les professionnels de santé peuvent être impliqués à divers niveaux :

- information initiale du patient sur la possibilité de bénéficier de l'ETP ;
- réalisation de l'ETP avec l'accord du patient ;
- suivi du patient : gestion de la maladie, maintien des compétences et soutien à la motivation

L'implication des professionnels dépend de leur formation en ETP, de leur disponibilité et de leur volonté de réaliser des activités d'ETP. Dans le champ de la maladie chronique, le plus souvent la mise en œuvre d'un programme structuré d'ETP nécessite l'intervention de plusieurs professionnels (Figure 30).

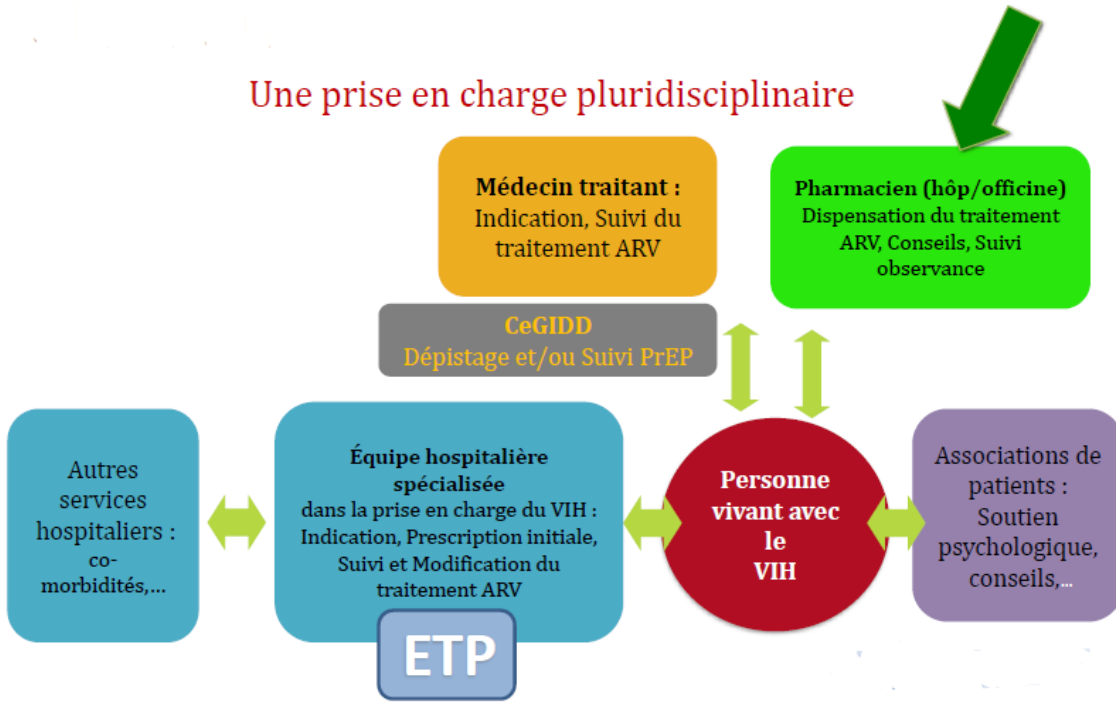


Figure 30 : Prise en charge pluridisciplinaire de la personne vivant avec le VIH
Source : (Groupe médicament-pharmaciens SFLS 2018)

III.1.2.1.5) Spécificités du pharmacien dans l'ETP

- Expliquer et informer le patient sur sa pathologie et les traitements qui lui sont proposés :

Pour adhérer à la proposition de traitement, le patient doit comprendre a minima ce qui lui arrive ; quels sont les médicaments proposés, quels sont leurs mécanismes d'action, quels en sont les bénéfices et les risques. Cette action du pharmacien est complémentaire et contribue à renforcer les messages positifs déjà prodigués au patient par les différents professionnels de santé rencontrés tout au long de son parcours de soins. La sécurisation du bon usage des traitements demande aussi que le pharmacien communique très spécifiquement sur les effets indésirables, de manière adaptée, hiérarchisée, rigoureuse, en mettant en place avec le patient des moyens de reconnaissance des signes et des conduites à tenir.

- Veiller à une organisation pratique de la prise des médicaments adaptée au patient :

Cela commence par la négociation d'un plan de prise avec le patient, intégrant ses contraintes et ses habitudes de vie. Cela englobe de même la gestion domestique et la manipulation pratique des médicaments, non seulement l'approvisionnement (lors de la sortie d'hôpital, ou lors d'un départ en vacances, vérifier que la filière de l'approvisionnement est organisée et fiable), mais aussi les pratiques de rangement, de conservation, de transport, de déconditionnement et de fractionnement des traitements. Le pharmacien doit expliquer et vérifier les modes de prise des médicaments :

définition d'un plan de prise adapté aux contraintes du patient, organisation concrète par exemple avec un pilulier, manipulation des formes galéniques, dextérité, vision, niveau d'alphabétisation suffisant, manipulation de dispositifs plus complexes d'auto-administration (par exemple les injections sous cutanées) ou d'autocontrôle, gestion des décalages et oublis de prises.

- Etre disponible et à l'écoute pour accompagner le patient :

Cette disponibilité vise à répondre aux sollicitations « techniques » du patient, comme l'adaptation de la prise des traitements à des circonstances particulières, et aussi à rester vigilant sur sa motivation à se soigner. Le pharmacien, sous couvert des habilités de communication et d'écoute nécessaire, représente l'un des éléments de soutien social du patient, lors de situations de perte d'efficacité des thérapeutiques, de rechutes, de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées. Dans ce rôle d'écoute, de vigilance active et de prévention de la iatrogénie, le pharmacien est particulièrement qualifié pour repérer les informations pouvant perturber le patient (voisins, médias) dans son comportement d'observance (Baudrant et al. 2008).

Pour conclure le pharmacien quel que soit son mode d'exercice, l'ETP s'intègre comme un des services rendus en unité de soin ou à l'officine, dans la philosophie du « soin pharmaceutique ». Le rôle du pharmacien est de sécuriser le patient dans son environnement, être un médiateur du patient entre le système de soins et la vie quotidienne, entre des savoirs techniques et des représentations compatibles avec le bon usage du médicament. L'ETP représente un maillon ultime de cette chaîne de soin centré sur le patient. Au-delà de la constitution d'une observation pharmaceutique, de la validation et l'optimisation de la prescription, de la diffusion effective de l'information sur la maladie et les traitements, leur efficacité et leur tolérance, il s'agit de mettre en œuvre, au long cours, un accompagnement, personnalisé du patient. Mais la tendance est plutôt de réaliser des séances de groupe ce qui rend difficile leur réalisation dans l'officine. Le pharmacien qui souhaite participer à ces programmes sera généralement amené à le faire en dehors de son officine (Dumoulin 2015).

III.1.2.2) Les entretiens pharmaceutiques

III.1.2.2.1) Définition

La convention nationale, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, a définit l'entretien pharmaceutique comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ». C'est un rendez-vous que propose le pharmacien au patient atteint d'une pathologie définie dans le cadre de la convention de 2012, ayant pour objectif de l'accompagner dans le suivi de son traitement afin qu'il le comprenne, se l'approprie et y adhère. Ce rendez-vous est gratuit et confidentiel

Pour le pharmacien ces entretiens sont l'occasion de :

- Renforcer son rôle de conseil, d'éducation et de prévention auprès de ses patients ;
- Mettre en avant son expertise du médicament ;
- Aider le patient à s'approprier et à adhérer à son traitement et évaluer son appropriation et ces connaissances sur celui-ci (Pharmagest 2017).

III.1.2.2.2) Quels patients concernés ?

Trois types de patients peuvent bénéficier de ce type de suivi par le pharmacien :

- Les patients sous anticoagulants oraux directs (AOD)
- Les patients sous anti vitamine K (AVK)
- Les patients asthmatiques présentant une prescription de corticoïde inhalé, et dont la durée de traitement prévisible est supérieure ou égale à 6 mois (Autorité de la concurrence 2018).

III.1.2.2.3) Déroulement des entretiens pharmaceutiques

Le pharmacien prévoit dans son officine un espace de confidentialité où il peut recevoir isolément les patients. La 1ère année, le pharmacien doit mener auprès du patient un entretien d'évaluation et au moins deux entretiens thématiques minimum. Lors de l'entretien d'évaluation, le pharmacien doit :

- Apprécier l'adhésion au traitement
- Recueillir les informations générales du patient et spécifiques relatives au traitement
- Aborder ses habitudes de vie
- Vérifier les contre-indications médicamenteuses et identifier le ou les axes d'accompagnement prioritaire en fonction de ses besoins

Le pharmacien propose au moins deux entretiens pharmaceutiques sur les thèmes qu'il juge nécessaires. Lors d'un entretien thématique, le pharmacien doit informer et conseiller le patient sur le bon usage du médicament et sur une meilleure adhésion au traitement.

L'objectif de cet accompagnement étant : d'améliorer l'observance des patients pour éviter les risques iatrogéniques, améliorer la qualité de vie des patients, améliorer l'observance pour améliorer l'efficacité d'un traitement à long terme, valoriser la pratique individuelle du pharmacien son rôle de conseil et son expertise des médicaments, faire des économies car la non observance est à l'origine de dépenses en journées d'hospitalisation chaque année qui pourraient être évitées (Autorité de la concurrence 2018).

III.1.2.2.4) Les entretiens pharmaceutiques dans l'avenir

Une enquête nationale en France durant la semaine du 12 au 18 octobre 2016 a été réalisée dont l'objectif était de connaître les habitudes et les attentes des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) vis-à-vis de leur pharmacien dans le contexte de la dispensation mensuelle des ARV et des consultations hospitalières semestrielles.
1137 PVVIH ont participé à l'enquête, pour ces personnes la dispensation des ARV est réalisée majoritairement en officine de ville (72%). Ces personnes se sentent bien prises en charge d'abord grâce à la confidentialité (65%), puis l'absence de problèmes de stocks (50%), ou la proposition d'un conseil personnalisé par le pharmacien (7%). 32% des personnes souhaiteraient qu'on leur propose un entretien pharmaceutique et pour mettre en place ces entretiens, les pharmaciens auraient besoin d'une formation principalement tournée sur l'accompagnement et la prise en charge globale des PVVIH. Le lien patient-pharmacien est en effet un maillon clé du parcours de soins des PVVIH et gagnerait à être renforcé et formalisé (Jacomet et al. 2017).

Conclusion

Depuis le 1er mars 2017, le Truvada® bénéficie d'une extension d'AMM dans la PrEP du VIH chez l'adulte en France. Depuis l'ANSM a réalisé un suivi de l'évolution de l'exposition des personnes traitées par Truvada® et ses génériques pour une PrEP au VIH à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Actuellement 10 405 personnes ont initié une PrEP par Truvada® (ou générique) entre janvier 2016 et juin 2018, dont plus de la moitié (près de 5 500) depuis juillet 2017. Mettant en évidence une nette augmentation des initiations de PrEP au cours de

la période récente et en fournissant des éléments en faveur d'un niveau élevé de renouvellement du traitement après son initiation, sont encourageants. Les indicateurs mesurés illustrent la lente mais réelle appropriation de cette stratégie de prévention en France, en particulier parmi les HSH à haut risque d'acquisition du VIH en métropole. Toutefois, une marge de progression persiste et les efforts doivent être poursuivis afin d'assurer la plus grande accessibilité à la PrEP pour toutes les populations concernées en France. C'est pourquoi l'association Aides a lancé une campagne nationale d'information et de promotion de la PrEP, un traitement préventif contre le VIH, encore largement méconnue notamment des femmes qui se trouvent exposées au VIH. Or il ne faut pas oublier que l'utilisation du Truvada® ou ses génériques dans la PrEP au VIH s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle comprenant également la promotion de l'usage du préservatif, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres IST, la connaissance du statut virologique VIH du ou des partenaires, le recours au « Treatment as Prevention » (TasP) chez le partenaire séropositif et le recours à la prophylaxie post-exposition.

Le nouveau challenge dans l'avenir est de trouver de nouvelles molécules (mieux tolérées, moins couteuses, associées à de moindre résistances) et de nouvelles méthodes d'administration (antirétroviraux par injections mensuelles à action prolongée, implants, gels, anneaux intra-vaginaux) ce qui encouragerait l'observance et augmenterait l'efficacité. Récemment une étude portant sur le Cabotégravir en formulation injectable à action prolongée serait un candidat potentiel en PrEP au VIH des essais cliniques sont en cours pour étudier l'innocuité et l'efficacité. Des anneaux intra-vaginaux contenant des antirétroviraux pour la prévention du VIH sont également en développement clinique.

A travers ses nouvelles missions le pharmacien renforce son image d'acteur de prévention vis-à-vis du VIH, de par la distribution de préservatifs en officine qui depuis le 10 décembre 2018 peuvent être remboursés par la sécurité sociale sur présentation d'une prescription d'un médecin ou d'une sage-femme, par la distribution de matériel stérile, la dispensation de la PrEP au VIH et des ADVIH.

Il joue également un rôle important lors de la dispensation des traitements antirétroviraux chez les patients séropositifs en précisant les modalités de prises, les objectifs du traitement, précise les attitudes à adopter face aux situations particulières. Il détient notamment un pouvoir sur la prévention des résistances aux antirétroviraux en insistant sur l'observance et en proposant des aides adaptées aux patients à travers des plans de prises, piluliers ou en proposant une consultation d'éducation thérapeutique du patient. Il informe sur les effets indésirables pouvant être un frein d'observance au traitement et veille à l'absence d'interactions médicamenteuses nombreuses avec les ARV qui sont préjudiciables sur l'efficacité, la toxicité, la qualité de vie du patient et de la protection de son entourage. Le pharmacien peut également proposer et participer à des séances

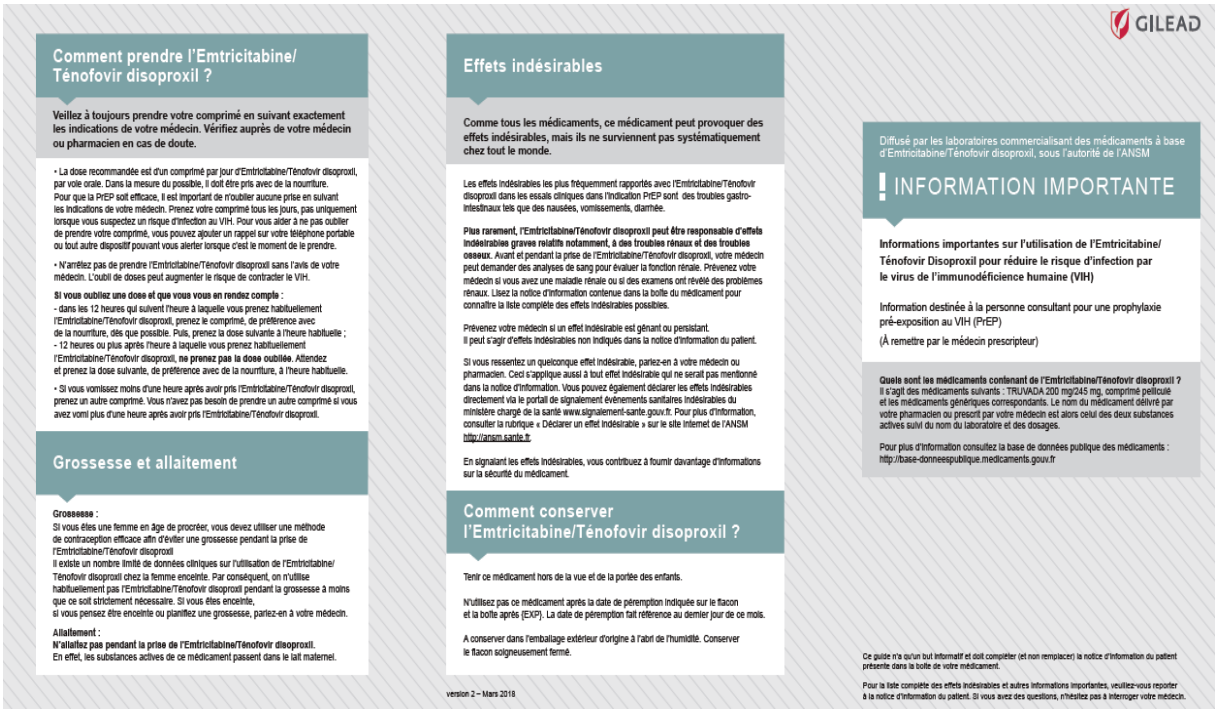
d'ETP dans l'infection au VIH et cela à tout moment au cours de la vie du patient. Il détient ce droit de par son habilité de communication et d'écoute pour accompagner le patient dans une prise en charge pluridisciplinaire.

Les entretiens pharmaceutiques sont proposés à l'officine aux patients sous anticoagulants oraux directs, sous AVK, ou sous corticoïdes dans l'asthme. Ce sont des maladies chroniques comme les patients atteints du VIH. Pourquoi ne pas imaginer la possibilité d'organiser ces entretiens pharmaceutiques chez ses patients ? De plus, selon une enquête en 2016 en France, les patients séropositifs sont demandeurs ce qui serait une alternative dans la prise en charge du patient séropositif qui mérite qu'on s'y intéresse et qu'on formalise.

Annexes

Annexe 1 : Brochure destinée au patient : « Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) »

Source : (Gilead 2018c)



GILEAD

Comment prendre l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil ?

Veillez à toujours prendre votre comprimé en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

• La dose recommandée est d'un comprimé par jour d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, par voie orale. Dans la mesure du possible, il doit être pris avec de la nourriture. Pour que la PrEP soit efficace, il est important de n'oublier aucune prise en suivant les indications de votre médecin. Prenez votre comprimé tous les jours, pas uniquement lorsque vous suspectez un risque d'infection au VIH. Pour vous aider à ne pas oublier de prendre votre comprimé, vous pouvez ajouter un rappel sur votre téléphone portable ou tout autre dispositif pouvant vous alerter lorsque c'est le moment de le prendre.

• N'arrêtez pas de prendre l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil sans l'avis de votre médecin. L'oubli de doses peut augmenter le risque de contracter le VIH.

Si vous oubliez une dose et que vous vous en rendez compte :
- dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle vous prenez habituellement l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, prenez le comprimé, de préférence avec de la nourriture, dès que possible. Puis, prenez la dose suivante à l'heure habituelle ;
- 12 heures ou plus après l'heure à laquelle vous prenez habituellement l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, **ne prenez pas la dose oubliée**. Attendez et prenez la dose suivante, de préférence avec de la nourriture, à l'heure habituelle.

• Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez vomi plus d'une heure après avoir pris l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil.

Grossesse et allaitement

Grossesse :
Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter une grossesse pendant la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil
Il existe un nombre limité de données cliniques sur l'utilisation de l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil chez la femme enceinte. Par conséquent, on n'utilise habituellement pas l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil pendant la grossesse à moins que ce soit strictement nécessaire. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin.

Allaitement :
N'allaitez pas pendant la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil.
En effet, les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel.

Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans les essais cliniques dans l'indication PrEP sont des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, vomissements, diarrhée.

Plus rarement, l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil peut être responsable d'effets indésirables graves relatifs notamment, à des troubles rénaux et des troubles osseux. Avant et pendant la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, votre médecin peut demander des analyses de sang pour évaluer la fonction rénale. Prévenez votre médecin si vous avez une maladie rénale ou si des examens ont révélé des problèmes rénaux. Lisez la notice d'information contenue dans la boîte du médicament pour connaître la liste complète des effets indésirables possibles.

Prévenez votre médecin si un effet indésirable est gênant ou persistant.
Il peut s'agir d'effets indésirables non indiqués dans la notice d'information du patient.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM http://ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Comment conserver l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après (EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé.

version 2 – Mars 2018

Diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, sous l'autorité de l'ANSM

! INFORMATION IMPORTANTE

Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/ Ténofovir Disoproxil pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Information destinée à la personne consultant pour une prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP)

(À remettre par le médecin prescripteur)

Quels sont les médicaments contenant de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil ?
Il s'agit des médicaments suivants : TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé et les médicaments génériques correspondants. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui des deux substances actives suivi du nom du laboratoire et des dosages.

Pour plus d'information consultez la base de données publique des médicaments : http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr

Ce guide n'a qu'un but informatif et doit compléter (et non remplacer) la notice d'information du patient présente dans la boîte de votre médicament.

Pour la liste complète des effets indésirables et autres informations importantes, veuillez-vous reporter à la notice d'information du patient. Si vous avez des questions, n'hésitez pas à interroger votre médecin.

Qu'est-ce que l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans la PrEP ?

Dans le cadre de l'Autorisation de mise sur le marché, l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil est une association de deux antirétroviraux (le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine) utilisée pour réduire le risque d'infection par le VIH chez le sujet adulte et adolescent non infecté par le VIH, en association à d'autres mesures de prévention, selon un schéma continu (1 comprimé/jour).

Ce médicament est également utilisé dans le traitement des patients adultes et adolescents infectés par le VIH en association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Informations clés :

- L'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil n'est pas efficace à 100% dans la prévention de l'acquisition du VIH
- Il doit être utilisé dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle comprenant notamment l'usage de préservatif qui protège non seulement du VIH mais également des autres infections sexuellement transmissibles.
- Il doit être utilisé uniquement chez le sujet séronégatif pour le VIH
- Il est important de respecter strictement la posologie prescrite.

Quelles sont les informations à connaitre avant et pendant la prise d'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil pour la réduction du risque d'infection par le VIH ?

Pour pouvoir bénéficier de la PrEP, vous devez être séronégatif/ séronégative pour le VIH. Des tests de dépistage seront donc réalisés par votre médecin avant de prendre l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil et régulièrement tout au long de l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil .

• Si vous pensez avoir été infecté(e) par le VIH, informez votre médecin immédiatement. Les symptômes d'infection récente que vous devez connaître (que ce soit au cours du mois précédant le début de la prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil ou à tout moment pendant la prise de Truvada) sont de type « pseudo-grippaux » et comprennent :

- Fatigue
- Fièvre
- Douleurs articlaires ou courbatures
- Maux de tête
- Vomissements ou diarrhées
- Éruption cutanée
- Sueurs nocturnes
- Ganglions lymphatiques gonflés au niveau du cou ou de l'aine.

Chez les sujets recevant la PrEP lors d'une phase d'infection aiguë ou méconnue par le VIH, il existe un risque de développement d'une résistance à l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil. C'est pourquoi votre médecin réalisera régulièrement des tests de dépistage pour reconfirmer votre séronégativité au VIH.

Surveillance nationale des cas de séroconversion VIH

En cas de séroconversion VIH, votre médecin sera amené à faire une déclaration auprès du Centre national de référence (CNR) du VIH, chargé d'assurer la surveillance virologique de l'infection, en lien avec Santé publique France (Agence nationale de santé publique). Cette surveillance est assurée dans des conditions préservant votre vie privée. Conformément aux articles 38, 39 et 40 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous pouvez accéder et rectifier les données vous concernant, transmises pour les besoins de cette surveillance nationale, en vous adressant à votre médecin. Vous pouvez également vous opposer, pour des motifs légitimes, à ce que vos données à caractère personnel fassent l'objet d'un traitement.

Prenez l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil en respectant la prescription médicale. N'oubliez aucune dose d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil et n'arrêtez pas de prendre le médicament. L'oubli de doses ou des prises non conformes à la prescription de votre médecin augmentera le risque d'être infecté par le VIH et pourrait conduire à une résistance aux médicaments en cas d'infection par le VIH.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit.
Ne le donnez pas à d'autres personnes.

La PrEP n'est pas efficace à 100% dans la prévention d'acquisition du VIH et doit donc être utilisée dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle sans risque (safe sex) à savoir :

- L'utilisation systématique et correcte de préservatifs qui permet également de prévenir la transmission d'autres infections sexuellement transmissibles,
- Informez-vous et faites-vous aider pour réduire les comportements sexuels à risque qui peuvent vous exposer à un risque encore plus grand d'être infecté par le VIH,
- La connaissance de votre sérologie VIH,
- Des tests de dépistage réguliers du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles pouvant faciliter la transmission du VIH (ex syphilis et gonococcie),
- Le recours à la TasP (Treatment as a Prevention) chez le(s) partenaire(s) séropositif(s) pour le VIH,
- Le recours au traitement post-exposition (PEP) si nécessaire.

Lors de la première consultation, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament et vous expliquera les modalités de prise de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

• Vous devez connaître votre statut sérologique pour le virus de l'hépatite B (VHB) avant de commencer à prendre l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil. Si vous présentez une infection par le VHB, il y a un risque important de problèmes hépatiques lorsque vous arrêtez de prendre l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil.
En effet, si vous êtes infecté par le VHB, il y a un risque grave d'inflammation aiguë du foie en cas d'arrêt du Truvada.

Si vous êtes séronégatif pour le VHB, une vaccination vous sera proposée.

Annexe 2 : Courrier de liaison entre le prescripteur initial et le médecin généraliste pour le renouvellement par le généraliste de la prescription d'emtricitabine/ténofovir disoproxil
Source : (Gilead 2018a)

Cher confrère, chère consœur,

L'Emtricitabine/Ténofovir dispoproxil est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et adolescents infectés par le VIH.

Cette association a plus récemment obtenu une extension d'indication dans la prévention du VIH. ***Aussi, l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est dorénavant indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et adolescents à haut risque de contamination et selon un schéma posologique en continu (1 comprimé / jour).***

Je vous informe avoir instauré le ...../...../..... un traitement par l'Emtricitabine/ Ténofovir disoproxil dans l'indication prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP)

☐ Pour Adulte
☐ Pour Adolescent

chez M / Mme .....

Cette indication, nécessite un suivi régulier et il est important de rechercher tout signe ou symptôme évocateur de primo-infection au VIH lors du renouvellement de la prescription de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil et d'effectuer notamment les actions suivantes :

• **Contrôle du statut VIH-1** (Test ELISA de 4ème génération conmbiné antigène/anticorps) :
En cas de séroconversion VIH sous PrEP, l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil doit être immédiatement arrêté, le génotypage de résistance du VIH-1 doit être fait et un traitement antirétroviral à visée thérapeutique doit être instauré rapidement de façon notamment à limiter le risque de transmission secondaire.
Tout cas de séroconversion VIH doit faire l'objet d'une déclaration de séroconversion par le médecin à l'aide du formulaire prévu à cet effet afin d'analyser au mieux les cas de séroconversion.
Cette déclaration devra être adressée conjointement au CRPV dont vous dépendez (http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4) et au Centre National de Référence du VIH (CNR VIH), Hôpital Saint-Louis, Paris (marie-laure.chaix@aphp.fr).
Une déclaration obligatoire d'infection à VIH doit également être faite.

• **Contrôle de l'observance rapportée par le sujet**
(par exemple, d'après le calendrier sur la Carte de Rappel)

Dans les essais cliniques, l'efficacité de l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans la PrEP dans la diminution du risque d'acquisition du VIH-1 a été fortement corrélée à l'observance.

L'obtention d'une bonne observance est un élément critique pour tous les sujets candidats à la PrEP, et a fortiori pour la population des adolescents.

• **Identification d'effets indésirables et situations particulières**
(mésusages, surdosages, ...)

• **Surveillance rénale :**
Chez l'adulte :
Si le taux de phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine est diminuée au-dessous de 60 ml/min chez tout patient recevant l'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie. L'interruption de la prise d'Emtricitabine/Ténofovir disoproxil doit être envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ou un taux de phosphate sérique inférieur à 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Chez l'adolescent :
Si le taux de phosphate sérique s'avère être < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), valeur plus conservatrice que dans la population adulte, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine, y compris la glycémie, la kaliémie et la glycosurie.
Si des anomalies rénales sont suspectées ou détectées, une consultation auprès d'un néphrologue est nécessaire afin de considérer l'interruption du traitement, merci de m'adresser le patient.

En cas de dégradation de la fonction rénale merci de m'adresser le patient.

• **Pour les femmes en âge de procréer** (sans contraception) :

- Rechercher une grossesse en cours
- Un moyen de contraception doit être conseillé, le cas échéant

• **Renseignement du prochain rendez-vous de suivi et des dates de dépistage du VIH-1 dans la Carte de Rappel des prises et rendez-vous qui a été remise au sujet**

Pour plus d'information, je vous invite à consulter ces documents d'information spécifiques qui sont remis dans le cadre du plan de gestion des risques, demandé par les autorités de santé françaises et européennes. Ces documents ont été validés par l'ANSM et sont disponibles sur les sites www.truvadaprep.fr et www.ansm.sante.fr (rubrique surveillance des médicaments).

A l'attention des professionnels de santé :
- Brochure éducationnelle sur la PrEP destinée aux prescripteurs
- Check-list pour le médecin prescripteur
- Fiche de déclaration de séroconversion VIH destinée aux médecins

A remettre aux personnes consultant pour une prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP) :
- Brochure éducationnelle sur la PrEP (devant être remise par le professionnel de santé)
- Carte de rappel des prises et rendez-vous

Ces documents peuvent également être obtenus sur demande auprès des laboratoires concernés et notamment du service d'information médicale de Gilead Sciences au numéro suivant : 0800 45 04 60 (N° gratuit pour la France et les DOM) ou 0033 (0)1 46 09 41 00 (tarif en vigueur pour les appels de l'étranger) ou à l'adresse suivante FRMed.Info@gilead.com.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter le site internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr

Je vous prie de croire, cher confrère, chère consœur,
à l'expression de ma considération distinguée.

Annexe 3 : Interactions entre Truvada® ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Source : (Agence européenne des médicaments 2009)

Les interactions entre Truvada ou ses composants individuels et d'autres médicaments sont listées dans le tableau 2 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour). S'ils sont disponibles, les intervalles de confiance à 90% sont indiqués entre parenthèses.

Tableau 2 : Interactions entre Truvada ou ses composants individuels et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)**	**Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)**
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir : ASC : ↓ 25% (↓ 42 à ↓ 3) C_{max} : ↓ 28% (↓ 50 à ↑ 5) C_{min} : ↓ 26% (↓ 46 à ↑ 10) Ténofovir : ASC : ↑ 37% C_{max} : ↑ 34% C_{min} : ↑ 29%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Darunavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Darunavir : ASC : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lopinavir/Ritonavir/Fumarate de ténofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 32% (↑ 25 à ↑ 38) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51% (↑ 37 à ↑ 66)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables du ténofovir, dont les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	

INTI		
Didanosine/Fumarate de ténofovir disoproxil	La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux de CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.	La co-administration de Truvada avec la didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)**	**Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)**
Didanosine/Emtricitabine	Interaction non étudiée.	
Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Lamivudine : ASC : ↓ 3 % (↓ 8 % à ↑ 15) C_{max} : ↓ 24 % (↓ 44 à ↓ 12) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 4 % (↓ 15 à ↑ 8) C_{max} : ↑ 102 % (↓ 96 à ↑ 108) C_{min} : NC	La lamivudine et le Truvada ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
Éfavirenz/Fumarate de ténofovir disoproxil	Éfavirenz : ASC : ↓ 4 % (↓ 7 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 2) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 1 % (↓ 8 à ↑ 6) C_{max} : ↑ 7 % (↓ 6 à ↑ 22) C_{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de l'éfavirenz n'est nécessaire.

ANTI-INFECTIEUX		
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite B (VHB)		
Adéfovir dipivoxil/Fumarate de ténofovir disoproxil	Adéfovir dipivoxil : ASC : ↓ 11 % (↓ 14 à ↓ 7) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 0) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↓ 2 % (↓ 5 à ↑ 0) C_{max} : ↓ 1 % (↓ 7 à ↑ 6) C_{min} : NC	L'adéfovir dipivoxil et Truvada ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.4).
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)		
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↑ 96% (↑ 74 à ↑ 121) C_{max} : ↑ 68% (↑ 54 à ↑ 84) C_{min} : ↑ 118% (↑ 91 à ↑ 150) Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42% (↑ 34 à ↑ 49) Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63% (↑ 45 à ↑ 84) Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45% (↑ 27 à ↑ 64) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 47% (↑ 37 à ↑ 58) C_{min} : ↑ 47% (↑ 38 à ↑ 57)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).

Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↓ 27% (↓ 35 à ↓ 18) C_{max} : ↓ 37% (↓ 48 à ↓ 25) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 48% (↑ 34 à ↑ 63) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 50% (↑ 42 à ↑ 59) C_{max} : ↑ 64% (↑ 54 à ↑ 74) C_{min} : ↑ 59% (↑ 49 à ↑ 70)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de lédipasvir/sofosbuvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec lédipasvir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale, lorsqu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique (voir rubrique 4.4).
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↓ 34% (↓ 41 à ↓ 25) C_{max} : ↓ 34% (↓ 41 à ↑ 25) C_{min} : ↓ 34% (↓ 43 à ↑ 24) Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Éfavirenz :	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

	ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 98% (↑ 77 à ↑ 123) C_{max} : ↑ 79% (↑ 56 à ↑ 104) C_{min} : ↑ 163% (↑ 137 à ↑ 197)	
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/ Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40% (↑ 31 à ↑ 50) C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 91% (↑ 74 à ↑ 110)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)**	**Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)**
Lédipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutégravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Lédipasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Dolutégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 65 % (↑ 59 à ↑ 71) C_{max} : ↑ 61 % (↑ 51 à ↑ 72) C_{min} : ↑ 115 % (↑ 105 à ↑ 126)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42 % (↑ 37 à ↑ 49) Velpatasvir : ASC : ↑ 142 % (↑ 123 à ↑ 164) C_{max} : ↑ 55 % (↑ 41 à ↑ 71) C_{min} : ↑ 301 % (↑ 257 à ↑ 350) Atazanavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 39 % (↑ 20 à ↑ 61) Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 29 % (↑ 15 à ↑ 44) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir: ASC : ↔ C_{max} : ↑ 55 % (↑ 43 à ↑ 68) C_{min} : ↑ 39 % (↑ 31 à ↑ 48)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et d'atazanavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)**	**Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 28 % (↓ 34 à ↓ 20) C_{max} : ↓ 38 % (↓ 46 à ↓ 29) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 24 % (↓ 35 à ↓ 11) C_{min} : ↔ Darunavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 39 % (↑ 33 à ↑ 44) C_{max} : ↑ 55 % (↑ 45 à ↑ 66) C_{min} : ↑ 52 % (↑ 45 à ↑ 59)	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de darunavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↓ 29 % (↓ 36 à ↓ 22) C_{max} : ↓ 41 % (↓ 51 à ↓ 29) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 30 % (↓ 41 à ↓ 17) C_{min} : ↑ 63 % (↑ 43 à ↑ 85) Lopinavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ritonavir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 42 % (↑ 27 à ↑ 57) C_{min} : ↔	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil, de sofosbuvir/velpatasvir et de lopinavir/ritonavir peut augmenter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Médicament par classes thérapeutiques	**Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)**	**Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)**
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltégravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Raltégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↓ 21 % (↓ 58 à ↑ 48) Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % (↑ 34 à ↑ 45) C_{max} : ↑ 46 % (↑ 39 à ↑ 54) C_{min} : ↑ 70 % (↑ 61 à ↑ 79)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 38 % (↑ 14 à ↑ 67) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↓ 53 % (↓ 61 à ↓ 43) C_{max} : ↓ 47 % (↓ 57 à ↓ 36) C_{min} : ↓ 57 % (↓ 64 à ↓ 48) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 81 % (↑ 68 à ↑ 94) C_{max} : ↑ 77 % (↑ 53 à ↑ 104) C_{min} : ↑ 121 % (↑ 100 à ↑ 143)	L'administration concomitante de sofosbuvir/velpatasvir et d'éfavirenz pourrait diminuer la concentration plasmatique de velpatasvir. La co-administration de sofosbuvir/velpatasvir avec des associations contenant de l'éfavirenz n'est pas recommandée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Fumarate de ténofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Rilpivirine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↑ 40 % (↑ 34 to ↑ 46) C_{max} : ↑ 44 % (↑ 33 to ↑ 55) C_{min} : ↑ 84 % (↑ 76 to ↑ 92)	Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 19% (↓ 40 à ↑ 10) GS-331007[2] : ASC : ↔ C_{max} : ↓ 23% (↓ 30 à ↑ 16) Éfavirenz : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Ténofovir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 25% (↑ 8 à ↑ 45) C_{min} : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
Ribavirine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Ribavirine : ASC : ↑ 26 % (↑ 20 à ↑ 32) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 11 à ↑ 1) C_{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de la ribavirine n'est nécessaire.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur les concentrations de médicament Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} avec intervalles de confiance à 90% si disponibles (mécanisme)	Recommandation concernant la co-administration avec Truvada (emtricitabine 200 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg)
Agents antiviraux contre le virus de l'herpès		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir : ASC : ↓ 9 % (↓ 16 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 7 % (↓ 22 à ↑ 11) C_{min} : NC Emtricitabine : ASC : ↓ 7 % (↓ 13 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 20 à ↑ 1) C_{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie du famciclovir n'est nécessaire.
Antimycobactériens		
Rifampicine/Fumarate de ténofovir disoproxil	Ténofovir : ASC : ↓ 12 % (↓ 16 à ↓ 8) C_{max} : ↓ 16 % (↓ 22 à ↓ 10) C_{min} : ↓ 15 % (↓ 12 à ↓ 9)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Norgestimate/Éthinylestradiol/ Fumarate de ténofovir disoproxil	Norgestimate : ASC : ↓ 4 % (↓ 32 à ↑ 34) C_{max} : ↓ 5 % (↓ 27 à ↑ 24) C_{min} : NC Éthinylestradiol : ASC : ↓ 4 % (↓ 9 à ↑ 0) C_{max} : ↓ 6 % (↓ 13 à ↑ 0) C_{min} : ↓ 2 % (↓ 9 à ↑ 6)	Aucune adaptation de la posologie du norgestimate/éthinylestradiol n'est nécessaire.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Tacrolimus/Fumarate de ténofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus : ASC : ↑ 4 % (↓ 3 à ↑ 11) C_{max} : ↑ 3 % (↓ 3 à ↑ 9) C_{min} : NC Emtricitabine : ASC : ↓ 5 % (↓ 9 à ↓ 1) C_{max} : ↓ 11 % (↓ 17 à ↓ 5) C_{min} : NC Ténofovir : ASC : ↑ 6 % (↓ 1 à ↑ 13) C_{max} : ↑13 % (↑ 1 à ↑ 27) C_{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie du tacrolimus n'est nécessaire.
ANTALGIQUES OPIOÏDES		
Méthadone/Fumarate de ténofovir disoproxil	Méthadone : ASC : ↑ 5 % (↓ 2 à ↑ 13) C_{max} : ↑ 5 % (↓ 3 à ↑ 14) C_{min} : NC	Aucune adaptation de la posologie de la méthadone n'est nécessaire.

NC = non calculée.

[1] Données obtenues après co-administration avec lédipasvir/sofosbuvir. Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

[2] Principal métabolite circulant du sofosbuvir.

Références bibliographiques

Actions traitements. L'éducation thérapeutique du patient (ETP), c'est quoi ? [Internet]. Actions Traitements, association de patients VIH et co-infections. 2014 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: https://www.actions-traitements.org/accompagnement/etp-cest-quoi/

Agence européenne des médicaments. Truvada : EPAR-Informations produit [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000594/human_med_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

AIDES. Prévention diversifiée : les outils [Internet]. 2017 [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: http://www.aides.org/les-outils-de-prevention-vih-sida

Albrecht J félix. Mise en place des autotests de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine : de la formulation aux premières dispensations [Internet]. 2016 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/SFLS/Commissions/pharmaciens-medicaments/THESE-DEFINITIVE-octobre2016.pdf

ANAES. STRATÉGIES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION DUE AU VIH CHEZ LES SUJETS AGÉS DE PLUS DE 18 MOIS [Internet]. 2000 [cité 31 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VIH_recos.pdf

ANSM. Comité scientifique spécialisé temporaire « RTU truvada en prophylaxie pré-exposition » [Internet]. 2015. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/985249fa1f81ad459b2bbb3578496383.pdf

ANSM. Truvada dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH : fin de la Recommandation Temporaire d'Utilisation [Internet]. 2017 [cité 14 août 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-exposition-PrEP-au-VIH-fin-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-Point-d-information

ANSM. Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH. janv 2018a;:22.

ANSM. Utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques entre janvier 2016 et juillet 2017 [Internet]. 2018b [cité 7 août 2018]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-la-prophylaxie-pre-exposition-PrEP-au-VIH-par-Truvada-ou-generiques-entre-janvier-2016-et-juillet-2017-Point-d-information

Apothicom. Steribox, présentation [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: http://www.apothicom.org/steribox-presentation.htm

Autorité de la concurrence. L'elargissement du role du pharmacien [Internet]. 2018 [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: http://www.autoritedelaconcurrence.fr/doc/elargissement_role_pharmacien_consult_oct18.pdf

Aye WL, Puckpinyo A, Peltzer K. Non-adherence to anti-retroviral therapy among HIV infected adults in Mon State of Myanmar. BMC Public Health [Internet]. 5 mai 2017 [cité 3 déc 2018];17. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420085/

Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2 août 2012;367(5):399-410.

Bailey M. Cycle de réplication virale du VIH [Internet]. 2014 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://www.catie.ca/sites/default/files/viral-replication-slides-fre.pdf

Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. 2008;27:4.

Bettayeb K. 5 grands essais pour démontrer l'efficacité du TasP [Internet]. 2016 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: https://transversalmag.fr/articles/230-5-grands-essais-pour-démontrer-lefficacité-du-TasP-dans-la-vraie-vie

BioTop. Physiopathologie du SIDA - Evolution de la maladie [Internet]. 2017 [cité 25 août 2017]. Disponible sur: http://www.bio-top.net/Physiopathologie/sida_evolution.htm

Blog du CNLS sénégal. Séropositivité [Internet]. 2014 [cité 25 août 2017]. Disponible sur: https://cnlsorg.wordpress.com/tag/seropositivite/

Boucher A. Le TasP [Internet]. 2017 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.infectio-lille.com/diaporamas/actu-VIH-IST/2017-actu-VIH-IST-tasp-boucher.pdf

Bourdillon F. Les IST [Infections Sexuellement Transmissibles] - La prévention : tout savoir [Internet]. 2017 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.info-ist.fr/prevention/index.html

Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2018 [cité 2 août 2018]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

Burstein P. The Impact of Public Opinion on Public Policy: A Review and an Agenda. Polit Res Q. mars 2003;56(1):29-40.

Calabrese SK, Underhill K, Earnshaw VA, Hansen NB, Kershaw TS, Magnus M, et al. Framing HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for the General Public: How Inclusive Messaging May Prevent Prejudice from Diminishing Public Support. AIDS Behav. juill 2016;20(7):1499-513.

Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, et al. Is Pre-Exposure Prophylaxis for HIV prevention cost-effective in men who have sex with men in the UK? A modelling and health economic evaluation. Lancet Infect Dis. janv 2018;18(1):85-94.

Catie. Le sexe et les sérodiscordants [Internet]. 2013 [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://www.catie.ca/fr/visionpositive/ete-2013/sexe-les-serodiscordants

Catie. L'étude PARTNER : Une conversation avec James Wilton [Internet]. 2014 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: http://www.catie.ca/fr/nouvelles/etude-partner-conversation-james-wilton

Catie. Un historique du VIH et du sida [Internet]. 2016 [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://www.catie.ca/fr/journee-mondiale-contre-le-sida/historique

Cazein F. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2015 [Internet]. 2016 [cité 21 août 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/41-42/2016_41-42_2.html

Champenois K. Dépistage : Les recommandations de la HAS [Internet]. 2009 [cité 31 août 2017]. Disponible sur: http://vih.org/20090106/depistage-recommandations-has/57449

CNS. PEP, TasP, PrEP : quel rôle pour les COREVIH ? [Internet]. 2012 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/JourneesNationales/2012/CNS_J_Corevih_Marseille_v2.pdf

Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. Curr Opin HIV AIDS. mars 2012;7(2):99-105.

Conseil national du sida et des hépatites virales. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH [Internet]. 2018. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf

Davey H, Challacombe L, Wilton J. La prophylaxie post-exposition (PPE) : Peut-on empêcher l'infection du VIH après une exposition? [Internet]. 2010 [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: http://www.catie.ca/fr/pdm/automne-2010/prophylaxie-post-exposition-ppe-peut-empecher-infection-vih-apres-exposition

De la Tribonnière X, de Grieck P, Baclet, Dubreuil, Alfandari, Yazdanpanah. Double dispensation des antirétroviraux en ville : bilan à un an dans l'agglomération lilloise [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2001-2-page-151.htm

Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. State of the art review: Recent advances in PrEP for HIV. BMJ. 11 déc 2017;359:j5011.

Descamps D. Infections VIH : Outils virologiques [Internet]. 2015 [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2015/desc-MIT-2015-virovih-descamps.pdf

Drabo EF, Hay JW, Vardavas R, Wagner ZR, Sood N. A Cost-effectiveness Analysis of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Among Los Angeles County Men Who Have Sex With Men. Clin Infect Dis. 1 déc 2016;63(11):1495-504.

Duhamel G, Morelle A. Evaluation de la recommandation temporaire d'utilisation de TRUVADA® dans la prophylaxie pré-exposition de l'infection par le VIH : un enseignement pour la santé publique [Internet]. 2018 [cité 8 août 2018]. Disponible sur: http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2017-065RDEF.pdf

Dumoulin M. Prise en charge des maladies vivant avec le VIH : elaboration d'un outil de formation et d'informations destiné aux pharmaciens d'officine et d'outils d'aide à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques [Internet]. 2015 [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_DUMOULIN_MICKAEL.pdf

ECN.pilly. Infection à VIH [Internet]. 2016 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecnpilly/ecnpilly2016-ue6-165-web.pdf

ENIPSE. Le Traitement Post Exposition (TPE) au VIH [Internet]. 2016 [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://www.enipse.fr/2016/09/tpe/

Essomba EN, Adiogo D, Koum DCK, Amang B, Lehman LG, Coppieters Y. Facteurs associés à la non observance thérapeutique des sujets adultes infectés par le VIH sous antirétroviraux dans un hôpital de référence à Douala. Pan Afr Med J [Internet]. 27 avr 2015 [cité 3 déc 2018];20. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524950/

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie. Virologie [Internet]. 2016 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/Virologie.pdf

Franks J, Hirsch-Moverman Y, Loquere AS, Amico KR, Grant RM, Dye BJ, et al. Sex, PrEP, and Stigma: Experiences with HIV Pre-exposure Prophylaxis Among New York City MSM Participating in the HPTN 067/ADAPT Study. AIDS Behav. 2018;22(4):1139-49.

Furelaud, Pavie G Benjamin. le virus du SIDA [Internet]. 2002 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/2struct.htm

Futura Santé. Rétrovirus [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-retrovirus-249/

Ghdiri R. SIDA [Internet]. 2017 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://svt.ghediri.com/bac-sciences/11/immunite/25/sida.html

Gilead. Courrier de liaison entre le prescripteur initial et le médecin généraliste pour le renouvellement par le généraliste de la prescription d'emtricitabine/ténofovir disoproxil [Internet]. 2018a. Disponible sur: file:///C:/Users/camille/Downloads/Emtricitabine_Tenofovir_Courrier%20de%20liaison_Professionnels_V2_2018_04.pdf

Gilead. Informations importantes concernant le bon usage de l'emtricitabine/Ténofovir disoproxil dans l'indication « prophylaxie pré-exposition (PrEP) » au vih - Document destiné au médecin prescripteur [Internet]. 2018b. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Emtricitabine-Tenofovir-disoproxil2

Gilead. Informations importantes sur l'utilisation de l'Emtricitabine/Ténofovir Disoproxil pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Internet]. 2018c. Disponible sur: file:///C:/Users/camille/AppData/Roaming/Zotero/Zotero/Profiles/klnrwsdl.default/zotero/storage/K4RINGCC/Emtricitabine-Tenofovir-disoproxil2.html

Gilead. Monographie de produit Truvada [Internet]. 2018d [cité 20 août 2018]. Disponible sur: http://www.gilead.ca/application/files/5315/3185/3107/Truvada_French_PM_e133222-GS-017_1.pdf

Golub SA, Gamarel KE, Surace A. Demographic differences in PrEP–related stereotypes: Implications for implementation. AIDS Behav. mai 2017;21(5):1229-35.

Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 30 déc 2010;363(27):2587-99.

Groupe médicament-pharmaciens SFLS. Rôles et implications du pharmacien d'officine dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en 2018. 2018.

Guira, Kaboré, Dao. Prévalence de la non-observance à la trithérapie antirétrovirale et facteurs cliniques et thérapeutiques associés chez les patients à Ouagadougou. 2016;

HAS. Haute Autorité de Santé - Prévention [Internet]. 2006 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_410178/fr/prevention

HAS. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. 2007 [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp#toc_1

HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France [Internet]. 2009 [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf

HAS. Autotests de dépistage du VIH : Information à l'intention des professionnels de santé et des associations [Internet]. 2015 [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/argumentaire_advih_201503.pdf

HAS. Commission de la transparence - avis - Truvada [Internet]. 2017a [cité 21 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15663_TRUVADA_PIC_INS_AvisPostAud_CT15663.pdf

HAS. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par TRUVADA [Internet]. 2017b [cité 7 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-truvada#toc_1

Havens PL, Stephensen CB, Loan V, D M, Schuster GU, Woodhouse LR, et al. Decline in Bone Mass With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Is Associated With Hormonal Changes in the Absence of Renal Impairment When Used by HIV-Uninfected Adolescent Boys and Young Men for HIV Preexposure Prophylaxis. Clin Infect Dis. 1 févr 2017;64(3):317-25.

Hinnovic.org. Le côté historique du VIH-SIDA : 1921-1981 [Internet]. Hinnovic. 2015 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: http://www.hinnovic.org/le-cote-historique-du-vih-sida-1921-1981-partie-1-de-2/

Inserm. VIH et sida [Internet]. 2014 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vih-et-sida

InVS. Découvertes de séropositivité VIH et de sida. Point épidémiologique du 1er avril 2016 [Internet]. 2016 [cité 21 août 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-1er-avril-2016

Jacomet C, Langlois J, Pineau S, Coban D, Lambert C, Guillermou A, et al. La personne vivant avec le VIH et le pharmacien. Enquête une semaine donnée en France en 2016. Médecine Mal Infect. juin 2017;47(4):S141-2.

Janssen. VIH et résistance aux traitements antirétroviraux (ARV) [Internet]. Disponible sur: https://www.prevenirpourlavenir.fr/sites/default/files/pdf_brochure/VIH%20et%20re%CC%81sistance%20aux%20traitements%20ARV.pdf

J.Bryan L. PrEP is not magic and treating it that way undermines its increadible power [Internet]. 2016 [cité 7 août 2018]. Disponible sur: http://www.slate.com/blogs/outward/2016/02/26/hiv_transmission_on_prep_is_possible_but_very_rare_according_to_new_study.html?via=gdpr-consent&via=gdpr-consent

Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. PLoS ONE [Internet]. 13 mars 2014;9(3). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953113/

Le Journal International. VIH : la PrEP soulève de nombreuses questions [Internet]. 2017 [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: http://www.lejournalinternational.info/vih-prep-souleve-de-nombreuses-questions/

Le pharmacien de france. Bien utiliser l'Autotest VIH [Internet]. Le Pharmacien de France - Magazine. 2015 [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/bien-utiliser-lautotest-vih

Legifrance. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.

Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. AIDS Care. oct 2010;22(10):1189-94.

Maison du parc. Historique du VIH [Internet]. 2015 [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://www.unilu.ac.cd/wp-content/uploads/2015/12/historique.pdf

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.

McKenney J, Chen A, Hoover KW, Kelly J, Dowdy D, Sharifi P, et al. Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. PLoS ONE [Internet]. 1 juin 2017 [cité 30 oct 2018];12(6). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453430/

Ministère des solidarités et de la santé. Loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/loi-hpst-hopital-patients-sante-territoires

Ministère des Solidarités et de la Santé. Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 8 août 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-

sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/recommandations-temporaires-d-utilisation-rtu

Mirembe BG, Kelly CW, Mgodi N, Greenspan S, Dai JY, Mayo A, et al. Bone Mineral Density Changes Among Young, Healthy African Women Receiving Oral Tenofovir for HIV Preexposure Prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 mars 2016;71(3):287-94.

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 [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506273. 2015 [cité 16 août 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506273?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

Molina J-M, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. Lancet HIV. 1 sept 2017;4(9):e402-10.

Morales A, Espada JP, Orgilés M. Mediation of an efficacious HIV risk reduction intervention for adolescents: A cluster-randomised controlled trial. J Health Psychol. 5 juin 2017;1359105317707256.

Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Kiarie J, Ronald A, et al. Reversibility of Glomerular Renal Function Decline in HIV Uninfected Men and Women Discontinuing Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-exposure Prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 avr 2016;71(4):374-80.

Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Mugo NR, Tappero J, et al. Changes in Glomerular Kidney Function among HIV-1 Uninfected Men and Women Receiving Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-exposure Prophylaxis: A Randomized Placebo-controlled Trial. JAMA Intern Med. 1 févr 2015;175(2):246-54.

Ohayon M. TasP : élément majeur de prévention (2/3) [Internet]. 2015 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.sida-info-service.org/?Le-TasP-element-majeur-de

OMS. Lignes directrices pour la prise en charge du stade avancé de la maladie à VIH et l'initiation rapide du traitement antirétroviral [Internet]. 2017a [cité 2 août 2018]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255886/WHO-HIV-2017.18-fre.pdf;jsessionid=E68FAEEE981DB40E491988886ECE100B?sequence=1

OMS. OMS - VIH/sida [Internet]. WHO. 2017b [cité 16 août 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/

ONUSIDA. Le sida en chiffres 2015 [Internet]. 2015 [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_fr.pdf

ONUSIDA. En finir avec le sida - progresser vers les cibles 90-90-90 [Internet]. 2017a [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_en-finir-avec-le-sida_synthese.pdf

ONUSIDA. Fiche d'information de l'ONUSIDA — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. 2017b [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf

Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26(1):23-9.

Ouest-France. Les chiffres du sida en France [Internet]. Ouest-France.fr. 2017 [cité 21 août 2017]. Disponible sur: http://www.ouest-france.fr/sante/sida/les-chiffres-du-sida-en-france-4880985

pathexo. Traitement ARV de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent [Internet]. [cité 3 août 2018]. Disponible sur: http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module5.pdf

pathexo.fr. PTME et prise en charge de l'infection à VIH chez l'enfant [Internet]. 2011 [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module9.pdf

Pharmagest. Qu'est-ce qu'un entretien pharmaceutique ? [Internet]. 2017 [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: https://pharmagest.com/entretien-pharmaceutique/

Plate-Forme Prévention Sida. Comment se protéger? [Internet]. Plate-Forme Prévention Sida. 2017 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://preventionsida.org/sida-lessentiel/la-prevention-combinee/

Puro V, Palummieri A, De Carli G, Piselli P, Ippolito G. Attitude towards antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) prescription among HIV specialists. BMC Infect Dis. 14 mai 2013;13:217.

Raffi F. Prévention de la transmission materno-fœtale (TMF) du VIH [Internet]. 2012 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: http://www.chu-nantes.fr/prevention-de-la-transmission-materno-foetale-tmf-du-vih-31280.kjsp

Réseau africain des formations sur le VIH-SIDA, Bouchaud O, Ndour T, Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseaux, Institut de médecine et d'épidémiologie appliquée. Prise en charge globale du VIH dans les pays à ressources limitées: guide de formation à l'usage des paramédicaux. Rueil-Malmaison: Doin; 2011.

Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A Cost-effectiveness Analysis of HIV Preexposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men in Australia. Clin Infect Dis. 1 avr 2014;58(7):1027-34.

Sciences et avenir. Sida : on connaît désormais l'origine des quatre souches du virus [Internet]. Sciences et Avenir. 2015 [cité 8 janv 2019]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/sida-on-connait-desormais-l-origine-des-quatre-souches-du-virus_28661

Seroposition. VIH: Les structures brèves de l'ARN en épingle à cheveux [Internet]. 2011 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://seroposition.canalblog.com/archives/2011/01/19/20163759.html

Sida Info Service.org. Je viens de prendre un risque [Internet]. 2017 [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: https://www.sida-info-service.org/?Je-viens-de-prendre-un-risque

SidaSciences. Quels facteurs influencent le risque de transmission sexuelle du VIH ? [Internet]. 2009 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: http://sidasciences.inist.fr/?Quels-facteurs-influencent-le

Tabourin J-L. 2016 : les CeGIDD entrent en piste [Internet]. 2015 [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: https://www.sida-info-service.org/?2016-les-CeGIGG-entrent-en-piste

Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana [Internet]. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110711. 2012 [cité 7 août 2018]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1110711?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

Vih.org. Nouvelles méthodes de prévention et réduction des risques [Internet]. 2010 [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: http://vih.org/20100112/nouvelles-methodes-prevention-et-reduction-risques/57351

Vih.org. Le risque de transmission par acte sexuel, évaluation 2015 [Internet]. 2015 [cité 22 août 2017]. Disponible sur: http://vih.org/20160601/risque-transmission-acte-sexuel-evaluation-2015/138187

Vih.org. Les chiffres 2016 du VIH en France [Internet]. 2016a [cité 15 août 2017]. Disponible sur: http://vih.org/20161129/chiffres-2016-du-vih-en-france/138787

Vih.org. PARTNER : l'absence de transmission au sein des couples sérodifférents avec charge virale indétectable confirmée [Internet]. 2016b [cité 14 sept 2017]. Disponible sur: http://vih.org/20160720/partner-labsence-transmission-au-sein-couples-serodifferents-charge-virale-indetectable

Warszawski J, Briand N, Jasseron C, Rouzioux C, Blanche S, Mandelbrot L. Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention. 2008;4.

Wikipédia. Test VIH. In: Wikipédia [Internet]. 2017a [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Test_VIH&oldid=138430092

Wikipédia. Virus de l'immunodéficience humaine. In: Wikipédia [Internet]. 2017b [cité 15 août 2017]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Virus_de_l%27immunod%C3%A9ficience_humaine&oldid=139741501

ARQUINET CAMILLE

NOUVELLE INDICATION DU TRUVADA® DANS LA PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION AU VIH ET RÔLE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DES PATIENTS SÉROPOSITIFS

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

ANNÉE 2019

Mots-clés : VIH, Truvada®, prophylaxie pré-exposition, prévention du VIH, PrEP, rôle du pharmacien dans le suivi des patients séropositifs, éducation thérapeutique du patient, entretiens pharmaceutiques

Résumé : De nouveaux cas d'infection au VIH sont recensés chaque année malgré les efforts de prévention en santé publique. En effet, l'usage du préservatif, le dépistage, la prévention de la transmission mère enfant, le traitement d'une personne séropositive pour prévenir le risque de transmission ainsi que le traitement post exposition après une éventuelle exposition au VIH sont plusieurs alternatives qui s'offrent aux personnes pour se protéger du virus. Mais les moyens déployés restent insuffisants encore pour enrayer l'épidémie qui touche plus particulièrement certaines catégories de populations plus exposées au risque de contamination par le VIH. C'est pourquoi il a été choisi dans cette synthèse de présenter un nouveau moyen préventif qui a été évalué dans plusieurs études, chez les personnes plus à risque d'être infectées par le VIH dont les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Ce nouveau moyen de prévention consiste à prendre un médicament antirétroviral le Truvada® chez une personne non infectée par le VIH, c'est la prophylaxie pré-exposition ou PrEP. Ce médicament était déjà connu pour son efficacité dans le traitement du VIH. Les études ont démontré son efficacité et son innocuité lui permettant d'être adopté en prise quotidienne en France depuis le 1er mars 2017. Le pharmacien maillon essentiel dans la chaîne de soins, à un rôle prépondérant à jouer dans le suivi des patients séropositifs. Il est acteur clé de la bonne utilisation des traitements antirétroviraux, veille à l'observance du patient et intercepte les interactions médicamenteuses. Il participe et propose également des séances d'éducation thérapeutique du patient ainsi que des entretiens pharmaceutiques pour aider le patient à mieux gérer sa maladie et maintenir voir améliorer sa qualité de vie.

JURY :

Président : Pr. DUVERLIE Gilles

Membres : M. BROCHOT Etienne et Mme AUBLANT Stéphanie