HAL
open science

Le pharmacien officinal et la dispensation des antirétroviraux : enquête croisée socio-pharmaceutique

Coralie Porta

To cite this version:

Coralie Porta. Le pharmacien officinal et la dispensation des antirétroviraux : enquête croisée socio-pharmaceutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03162403

HAL Id: dumas-03162403

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03162403v1

Submitted on 8 Mar 2021

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 BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021 Thèse n°12

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par PORTA Coralie

Née le 30 mars 1994 à Bordeaux

Le 11 décembre 2020

« Le pharmacien officinal et la dispensation des antirétroviraux : enquête croisée socio-pharmaceutique »

Sous la co-direction des Dr Raymond Isabelle et Amouroux Françoise

Membres du jury :

Pr Aulois-Griot Marine *Professeur des Universités* Président

Dr Raymond Isabelle *Pharmacien Praticien Hospitalier* Co-directeur

Dr Amouroux Françoise *Pharmacien d'officine PAST*	Co-directeur
Dr Bats Patrick *Pharmacien d'officine titulaire*	Jury

Remerciements

À Madame Aulois-Griot Marine,

De me faire l'honneur de présider mon jury et de juger mon travail. Sincères remerciements.

À Mesdames Raymond Isabelle et Amouroux Françoise,

Un grand merci d'avoir accepté de m'encadrer durant ce travail de thèse, étape ultime de mes études, et ce malgré un emploi du temps chargé ! Merci pour vos précieux conseils. Je tiens à vous témoigner ma plus vive reconnaissance et dois reconnaitre que j'admire les pharmaciens que vous êtes. Merci à vous Madame Raymond de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir été aussi inspirante.

À Monsieur Bats Patrick…

Je vous remercie pour votre présence aujourd'hui et également pour la confiance que vous m'accordez depuis la fin de mes études. Vos conseils me sont chers et me permettent de progresser sans cesse. Je n'aurais pas pu rêver mieux que votre pharmacie pour débuter ma carrière de pharmacien.

… et à toute son équipe : Aurélie, Delphine, Marie-Claire et Marine,

Merci pour votre sympathie, votre patience et surtout votre implication à mon égard. Vous m'avez formée durant mon stage de pratique professionnelle et êtes à présent devenues mes collègues, quelle belle évolution !

À mes parents,

Merci pour votre soutien, votre présence durant toutes ces années. Pour avoir toujours cru en moi. Pour m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie et m'avoir soutenue pendant ces sept années d'études et ces longues périodes de révisions. Vous avez été des parents exemplaires et vos conseils m'ont toujours été d'une aide précieuse. Sans ce cadre équilibré, je n'aurais pas pu devenir une pharmacienne épanouie. Ma réussite, je vous la dois. Je vous aime très fort.

À mon frère,

Parce que tu as toujours été un modèle pour moi, tu m'es indispensable. Tu as su me montrer la voie et m'inspirer par ton parcours brillant. Malgré la distance qui nous sépare, tu as eu toute ta place dans l'accompagnement de mes études. Comme le dit le proverbe, loin des yeux, près du cœur. Merci pour tout, je t'aime frangin.

À ma filleule adorée, Victoria,

Car ta naissance a été l'un des plus beaux moments de ma vie : elle m'a comblée de bonheur. Je ne remercierai jamais assez tes parents de m'avoir choisie comme marraine… Sache que tu pourras toujours compter sur moi ma petite chérie.

À mon amour, Thomas,

Un grand merci pour ton soutien quotidien, tu as été là dès le premier jour de ces longues études, tu m'as donné chaque jour la force d'avancer et c'est grâce à toi que je suis ce que je suis aujourd'hui. Pour ce que nous avons vécu, et tout ce qu'il nous reste à vivre… Je t'aime 10.

À mes grands-parents,

J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi…

À ma « team pharma » : Laura, Lucie, Manon, Marion et Mathilde,

Pour notre belle amitié et pour avoir égayé ces années de dur labeur. Merci pour vos conseils. Notre soutien permanent et infaillible nous a permis de toujours réussir !

Une pensée particulière pour toi Lucie, mon binôme de travaux pratiques, binôme de choc ! À cette amitié qui durera longtemps j'en suis sûre et qui sait peut-être à une future collaboration ?

Et à tous les autres,

À tous ceux que je n'ai pas cités…

À ma famille : mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, ma marraine, ma belle-sœur Carole…

À ma belle-famille.

À mes amis.

Vous avez contribué de près ou de loin à ma réussite soyez-en sûrs.

Table des matières

REMERCIEMENTS *4*

TABLE DES ABRÉVIATIONS *11*

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX *14*

INTRODUCTION *17*

PARTIE 1 : RAPPELS GÉNÉRAUX SUR LE VIH ET LES TRAITEMENTS *20*

I. La pathologie VIH *21*
1. Epidémiologie *21*
2. Physiopathologie *23*
3. Structure du virus *24*
4. Cycle de réplication *25*
a. Stade de primo-infection *27*
b. Stade de latence *28*
c. Stade SIDA *28*
5. Modes de transmission *30*
6. Signes cliniques *30*

II. Les traitements *32*
1. Historique *32*
2. Traitements actuellement disponibles *34*
3. Modes d'action *37*
a. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI + INNTI) *37*
b. Les inhibiteurs de la protéase (IP) *38*
c. Les inhibiteurs de l'intégrase (II) *38*
d. Les inhibiteurs du récepteur CCR5 (ICCR5) *39*
e. Les inhibiteurs de fusion (IF) *39*
4. Effets indésirables *40*
5. Doses usuelles et précautions d'emploi *41*
6. Traitements pré-exposition *47*

7. Traitements post-exposition *49*
8. Nouveaux traitements et essais en cours *49*
a. Cabotégravir *52*
b. Rilpivirine *53*
c. Cabotégravir / Rilpivirine : première combinaison d'ARV longue durée d'action injectable disponible *54*
d. GS-6207 *56*
e. MK-8507 *57*
f. Stratégies d'allégement de traitement *57*
9. Education thérapeutique *58*

PARTIE 2 : ENQUÊTE CROISÉE SOCIO-PHARMACEUTIQUE ***60***
I. Le groupe MP SFLS *61*
1. Présentation *61*
2. Implications du groupe *62*
3. Travaux *64*
II. Réglementation et ses limites *65*
1. Rappels généraux *65*
2. L'accès aux ARV : une hétérogénéité réglementaire *66*
III. Difficultés de dispensation : analyse d'entretiens *67*
1. Contexte et objectifs *67*
2. Matériel et méthodes *68*
3. Analyse et résultats *71*
a. Situations d'aménagements : extraits d'entretiens *71*
b. Résultats *73*
c. Discussion *78*

CONCLUSION ET DISCUSSION ***81***

BIBLIOGRAPHIE ***84***

SERMENT DE GALIEN ***88***

Table des abréviations

AME	Aide Médicale d'État
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales
ARV	AntiRétroViraux
CGID	Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
COREVIH	COordination RÉgionale de lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPK	Créatine PhosphoKinase
CSP	Code de la Santé Publique
CV	Charge Virale
DOM	Département Outre-Mer
DP	Dossier Pharmaceutique
IAS	International AIDS Society
ICCR5	Inhibiteur du récepteur CCR5
IF	Inhibiteur de Fusion
II	Inhibiteur de l'Intégrase
IM	Intra-Musculaire
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP	Inhibiteur de la Protéase
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IST	Infection sexuellement transmissible
LT	Lymphocyte T
LTCD4	Lymphocyte T CD4
MP SFLS	Médicaments Pharmaciens Société Française de Lutte contre le SIDA
NFS	Numération Formule Sanguine
PH	Praticien Hospitalier
PIHA	Prescription Initiale Hospitalière Annuelle

PVVIH	Patients Vivants avec le VIH
SC	Sous Cutané
SFLS	Société Française de Lutte contre le SIDA
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SIV	Virus de l'Immunodéficience Simienne
UE	Union Européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des figures et tableaux

Figure 1 : Prévalence du VIH dans le monde (source : ONUSIDA 2017) *22*
Figure 2 : Structure du VIH (source : sujet baccalauréat série S Sciences de la vie et de la terre 2009) *24*
Figure 3 : Cycle de réplication du VIH (source : https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-virus-du-sida) *26*
Figure 4 : CV et LTCD4 (source : Dr B.Visseaux 2017) *29*
Figure 5 : Les grandes épidémies et pandémies de l'histoire (source : https://www.science.lu/fr/21e-siecle-des-epidemies-moins-meurtrieres-quau-20e-siecle) *32*
Figure 6 : Historique des ARV (source : Dr P. Poubeau 2016) *33*
Figure 7 : Évolution des problématiques et exigences des ARV (source : Dr P. Poubeau 2016) *34*
Figure 8 : Modes d'action des ARV (source : SFLS) *39*
Figure 9 : Schéma du traitement pré-exposition (source : https://preventionsida.org/fr/protection/la-prep) *48*
Figure 10 : Schéma de l'étude LATTE II (source : https://vih.org/20170725/arv-en-injection-cabotegravir-plus-rilpivirine-letude-latte-2-a-la-96e-semaine) *55*
Figure 11 : Prise en charge d'un PVVIH : programme d'éducation thérapeutique (source : https://vihclic.fr/aides-consultation/education-therapeutique-du-patient-etp) *59*
Figure 12 : Page d'accueil du site web MP SFLS (source : sfls.aei.fr) *61*
Figure 13 : Départements d'exercice des membres du groupe MP SFLS (source : groupe de travail) *62*
Figure 14 : E-learning ARV SFLS (source : sfls.aei.fr) *63*
Figure 15 : Résultats enquête socio-pharmaceutique graphique (source : groupe de travail) *74*
Figure 16 : Départements et procédures (source : groupe de travail) *79*
Figure 17 : Résistance aux ARV (source : Dr P. Poubeau 2016) *82*

Tableau 1 : Molécules antirétrovirales (sources : vidal.fr, https://www.actions-traitements.org et rapport du Pr P. Morlat 2018) *35*

Tableau 2 : Associations antirétrovirales (sources : vidal.fr, https://www.actions-traitements.org et rapport du Pr P. Morlat 2018) *36*

Tableau 3 : Doses usuelles et précautions d'emploi des ARV (sources : vidal.fr, https://www.actions-traitements.org et rapport du Pr P. Morlat 2018) *41*

Tableau 4 : Liste des questions de l'enquête socio-pharmaceutique (source : groupe de travail) *69*

Tableau 5 : Récapitulatif des diverses procédures relatives à la dispensation des ARV pour plus d'un mois (source : groupe de travail) *78*

Introduction[1]

[1] I. Raymond et A. Alessandrin, « Identification des pratiques officinales de dispensation des antirétroviraux, projet de recherche "dispensation antirétroviraux objectifs" ».

Le travail présenté vise à identifier des difficultés de dispensation concernant les AntiRétroViraux (ARV) rencontrées par les pharmaciens officinaux en lien avec l'encadrement réglementaire.

Pour se faire, nous analyserons dans le cadre d'un travail de recherche les pratiques officinales de dispensation ainsi que la réglementation qui les accompagnent avec ses limites, notamment en cas de départ à l'étranger (Europe et hors Union Européenne (UE)) pour plus d'un mois.

Il est important de noter qu'en France, les ARV, comme la majorité des traitements chroniques, ne peuvent être dispensés pour une durée supérieure à un mois sauf dérogation dans le cadre d'un séjour à l'étranger. Dans ce contexte, les pharmaciens et les patients sont souvent confrontés à des difficultés de dispensation.

Une étude socio-pharmaceutique ciblant la réglementation qui encadre la dispensation dans une situation spécifique de départ à l'étranger pour plus d'un mois, a donc été réalisée afin de :

- **Cartographier** la réglementation sur le territoire en fonction des régions et les pratiques des professionnels en matière de dispensation des ARV.
- **Identifier** les difficultés et les adaptations auxquelles les professionnels sont confrontés, connaître leurs doutes et les solutions envisagées dans la pratique.
- **Évaluer** les écarts qui pourraient exister entre les pratiques officinales et la réglementation.
- **Proposer** des préconisations à la suite de cet état des lieux, afin de répondre au mieux aux pratiques des professionnels et aux attentes des patients dans le cadre législatif en vigueur.

Ce travail a donné lieu à une collaboration avec la sociologie de la santé. L'enquête sociologique est partie de deux hypothèses :

- **Hypothèse 1** : le cadre réglementaire de dispensation serait respecté par les professionnels mais adapté dans certaines situations ou pour certains patients.
- **Hypothèse 2** : il existerait une adaptation des pratiques de dispensations non renseignée.[2]

En amont de ce travail, un état des lieux de la littérature scientifique et réglementaire a été effectué. Puis pour réaliser cette enquête exploratoire, nous avons développé une grille d'entretiens qualitatifs semi-directifs. Enfin, pour mettre en place ces entretiens de recherche, nous avons identifié et sélectionné un échantillon de pharmaciens officinaux sur le territoire répondant à des critères de parité : genre, statut et expérience professionnelle. Les pharmaciens qui ont accepté de participer à cette enquête répondaient à une répartition géographique sur le territoire identique entre officines rurales et urbaines.

Ce travail a été réalisé en lien avec la Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS) constituée d'un groupe de pharmaciens hospitaliers et officinaux ainsi que de médecins impliqués dans la prise en charge du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Ainsi dans la première partie de ce travail, nous ferons quelques rappels généraux concernant la pathologie VIH et les traitements disponibles ou en recherche. La seconde partie concernera les enquêtes qui ont servi de support à notre analyse socio-pharmaceutique. Nous aborderons la réglementation en vigueur et les limites de cette dernière. Nous conclurons par l'analyse des entretiens réalisés et les difficultés de dispensation rencontrées. Ce travail aura pour objectif d'apporter un regard croisé entre sciences pharmaceutiques et sciences humaines afin d'évaluer la dispensation des ARV, la réglementation qui l'encadre et *in fine* proposer

[2] I. Raymond et al., « Dispensation des antirétroviraux pour une durée de plus d'un mois : retour sur une recherche exploratoire qualitative - S.F.S.P. « Santé Publique » 2020/1 Vol. 32 | pages 97 à 102 ISSN 0995-3914 ».

une évolution des cadres réglementaires afin de concilier pratiques professionnelles, attentes des patients et législation en vigueur.

Partie 1 : Rappels généraux sur le VIH et les traitements

I. La pathologie VIH

1. Epidémiologie[3]

Selon le rapport de l'ONUSIDA de 2018, dans le monde, on comptabilise au total près de 37 millions de sujets infectés par le VIH dont 25 millions en Afrique subsaharienne. C'est la région du monde la plus touchée : 70% des sujets infectés par le VIH y vivent. On y déplore près de ¾ des décès.

L'épidémie représente environ 770 000 décès chaque année (2018). Chaque jour, plus de 5 000 nouvelles personnes se contaminent. Toujours en 2018, 1,7 million de personnes sont devenues nouvellement infectées par le virus.

La France est un des pays les plus touchés d'Europe et la région Ile-de-France est la région de France la plus touchée par l'infection actuellement.

Depuis le début de l'épidémie, en 1981, on compte 74,9 millions de personnes infectées par le VIH (2018). Au total, sur cette même période : 32 millions de personnes sont décédées des suites de maladies liées au Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise (SIDA).

Près de 35 ans après la découverte du VIH, l'infection reste un véritable fléau. Elle est aujourd'hui une des principales causes de décès dans le monde pour les adolescents et les femmes en âge de procréer. Le nombre de nouvelles infections ne cesse d'augmenter.

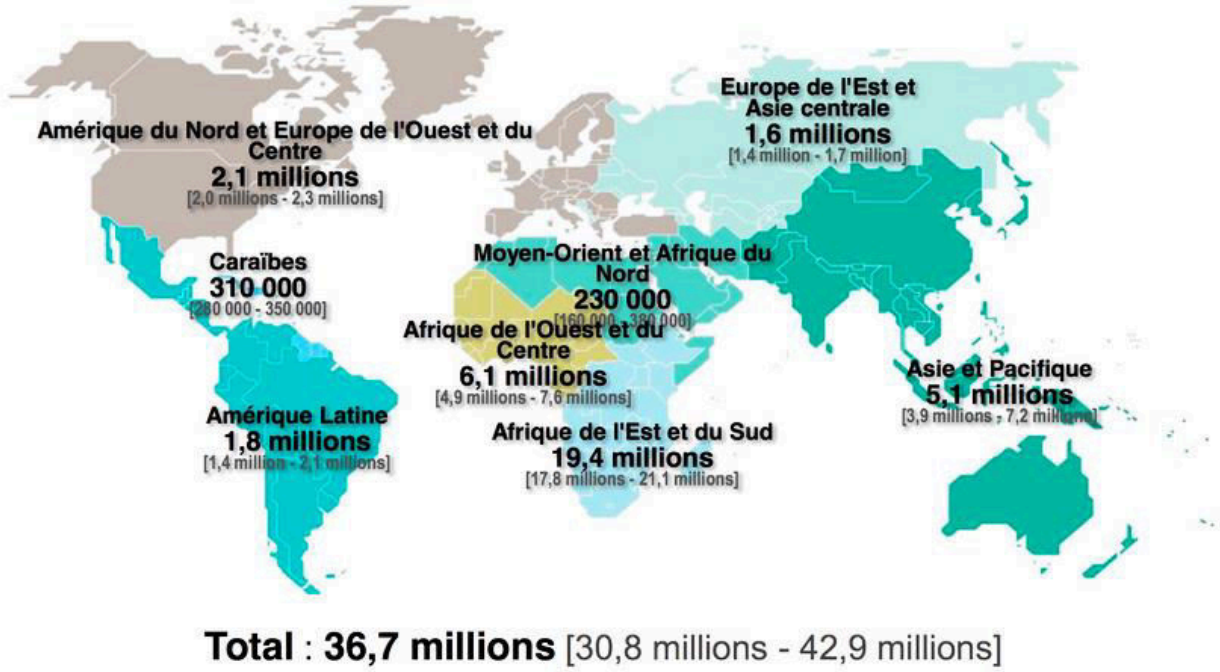
L'épidémie ne faiblit pas : l'accès aux traitements progresse moins vite que les nouvelles contaminations. En effet, pour 2 personnes démarrant un traitement antirétroviral, 5 autres sont infectées par le virus.

[3] « VIH dans le monde ».

Ces chiffres témoignent de l'enjeu réel de santé publique que représente cette pathologie. De plus, le traitement précoce améliore considérablement l'espérance de vie des personnes atteintes et réduit le risque de transmission.

En juin 2019, 24,5 millions de personnes avaient accès à un traitement antirétroviral contre 23,3 en 2018, soit une augmentation de 1,2 million.

Le pharmacien officinal, en tant qu'acteur de santé de proximité, occupe ainsi une position importante au sujet de l'accompagnement de la Personne Vivant avec le VIH (PVVIH) et notamment au sujet de la dispensation des ARV.



<u>Figure 1</u> : Prévalence du VIH dans le monde (source : ONUSIDA 2017)

2. Physiopathologie[4]

C'est en 1981 que les premiers malades sont identifiés. En effet, 5 jeunes hommes homosexuels atteints d'une pneumocystose, grave maladie pulmonaire, sont identifiés à Los Angeles. Ceci interpelle et alerte le centre de contrôle des maladies aux Etats-Unis.

Sont ensuite rapidement identifiés des cas de décès liés à des maladies opportunistes, notamment parmi les usagers de drogues. L'Afrique est premièrement touchée, puis la Chine, ce qui heurte le monde entier, désormais sujet à une véritable pandémie.

Le VIH est alors identifié en 1983 par une équipe de chercheurs français composée des Professeurs Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et Jean-Claude Chermann de l'Institut Pasteur de Paris. Pour cette découverte, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier sont conjointement récompensés par le Prix Nobel de Médecine en 2008, 25 ans après l'identification du VIH.

En réalité, il existe deux types de VIH :

- **Les VIH 1** : variants les plus fréquemment retrouvés en Europe.
- **Les VIH 2** : très peu présents en Europe et responsables d'environ 1% de toutes les infections à VIH (retrouvés principalement en Afrique de l'Ouest).

[4] P. Delobel « Physiopathologie infection VIH ».

3. Structure du virus[5]

D'un point de vue structurel, on retrouve :

- Une **enveloppe virale** constituée d'une bicouche lipidique, de deux types de glycoprotéines : gp120 (périphérique) et gp41 (centrale, jouant le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes) et de quelques protéines.
- Un **corps viral (nucléocapside)** composé d'une couche de protéines p17 et d'une couche plus profonde de protéines p24.
- Un **génome** rassemblant deux copies d'ARN simple brin associés à deux molécules de transcriptase inverse p64 et d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

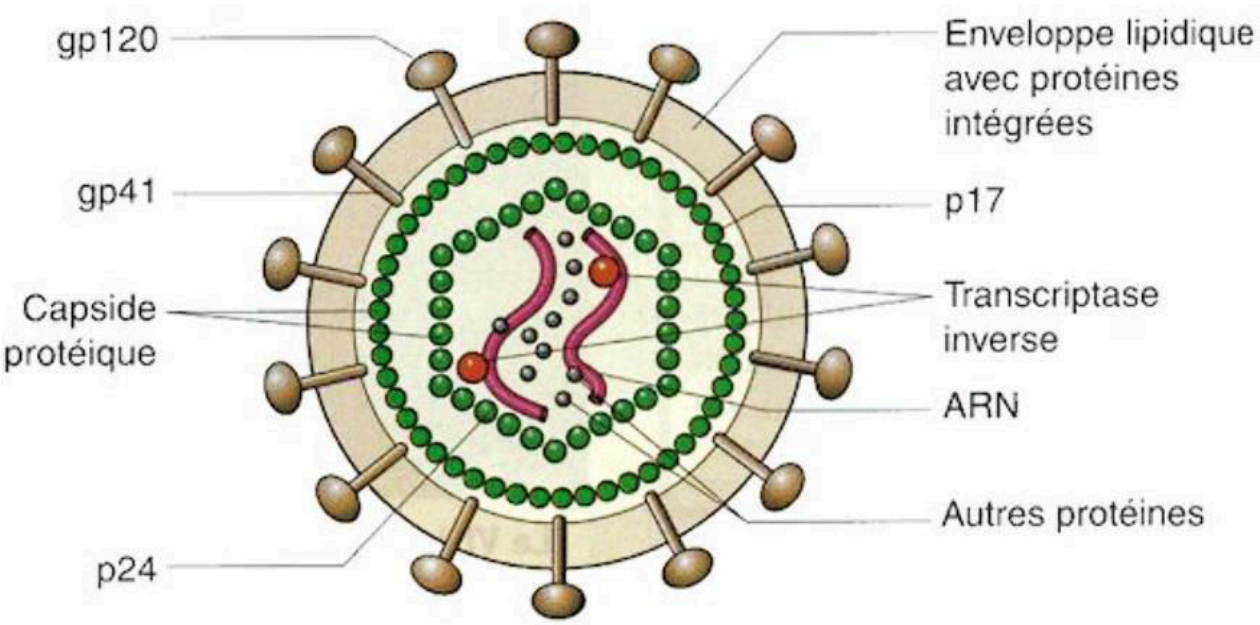


Figure 2 : Structure du VIH (source : sujet baccalauréat série S Sciences de la vie et de la terre 2009)

5 « S

Le VIH est un rétrovirus ARN simple brin appartenant à la famille des lentivirus qui provoque des maladies à évolution lente.

Il cible de façon spécifique les cellules du système immunitaire appelées Lymphocytes T CD4 (LTCD4). Ces cellules produisent normalement des anticorps et aident ainsi l'organisme à éliminer les infections.

4. Cycle de réplication[6]

Le VIH possède un cycle de réplication qui s'effectue en plusieurs étapes distinctes :

- **Fixation** : dans un premier temps, le virus se fixe sur le LTCD4 par reconnaissance entre la protéine CD4 du LT et la protéine virale GP120 (grâce à un corécepteur).
- **Pénétration** : les membranes du virus et du LT fusionnent ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique) du virus dans le cytoplasme.
- **Décapsidation** : les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.
- **Transcription inverse et intégration** : grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro-transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du LT. Il est ensuite transcrit en ARN.
- **Traduction** : après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.
- **Assemblage** : les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du LT.

[6] « ECN pili 2018 » : UE6 N°165 : infection à VIH.

- **Bourgeonnement** : le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du LT (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).
- **Libération** : les nouveaux virus sont libérés dans le milieu extérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux LTCD4.

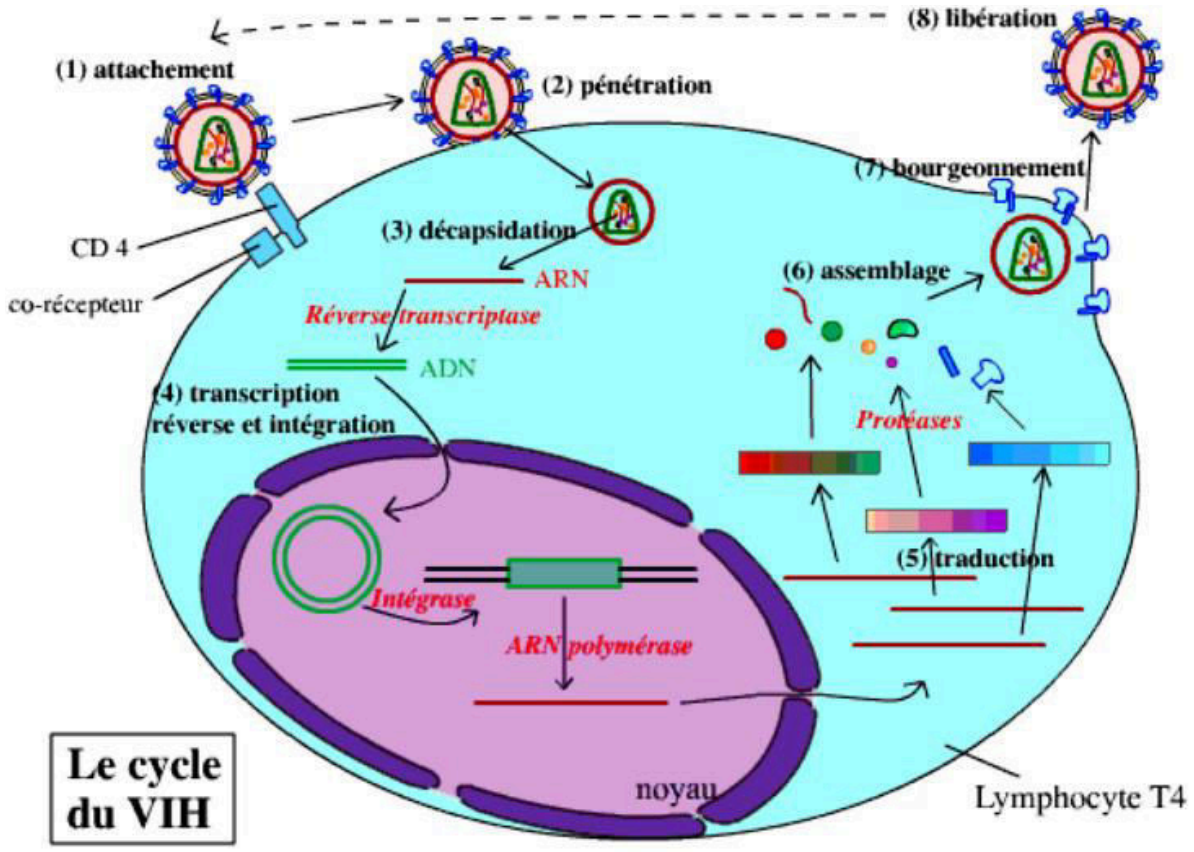


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH (source : https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-virus-du-sida)

La réplication du virus est intense : environ 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour par une personne infectée non traitée. Lorsque le virus se multiplie dans ses cellules hôtes, il les détruit progressivement.

Il y a donc de moins en moins de cellules immunitaires pour lutter contre les agents pathogènes : c'est ce que l'on appelle l'immunodépression. A terme, l'organisme est donc plus sensible aux infections.

En cas d'infection supplémentaire, même par un pathogène normalement bénin, la vie du malade peut être mise en jeu. La maladie s'installe au profit des faibles défenses immunitaires dues à la présence du VIH : on parle de maladie opportuniste.

En l'absence de traitement, l'infection par le VIH passe par trois stades successifs :

- **Stade de primo-infection** : de quelques semaines à quelques mois.
- **Stade de latence sans symptôme** : de 5 à 10 ans.
- **Stade SIDA** : quelques semaines.

a. Stade de primo infection[7]

La phase de primo-infection correspond à l'entrée du VIH au sein de l'organisme.

Durant cette phase, le VIH se réplique très vite et la quantité de virus dans le sang est très élevée, la Charge Virale (CV) augmente considérablement et les LTCD4, eux, diminuent. Les individus infectés sont donc hautement contagieux. Selon les individus, cette phase peut durer de quelques semaines à quelques mois. Elle peut être totalement asymptomatique ou s'accompagner de certains symptômes évoquant la grippe.

[7] AIDS, « Évolution d'une infection par le VIH ».

b. Stade de latence[7]

Cette phase est asymptomatique. Les LTCD4 chutent progressivement et le système immunitaire s'affaiblit. Le VIH est de moins en moins contrôlé. Il recommence donc à se multiplier de façon intense et entraine *in fine* une augmentation plus rapide de la destruction des lymphocytes.

Le système immunitaire, si faible, ne peut plus lutter contre les agents pathogènes et certaines maladies « bénignes ». Le stade SIDA commence ici.

c. Stade SIDA[7]

Cette phase survient des années après l'infection par le VIH. En l'absence de traitement, l'espérance de vie ne va que de quelques mois à trois ans. Ce syndrome se caractérise par un taux de LTCD4 extrêmement faible et/ou l'apparition de maladies opportunistes.

La transmission du virus est possible à tous les stades de l'infection mais le risque de contagion est maximal les premiers mois.

Beaucoup de personnes ignorent leur séropositivité jusqu'à un stade tardif de la maladie, ce qui augmente le risque de contamination de leur entourage ou partenaires sexuels.

[7] AIDS, « Évolution d'une infection par le VIH ».

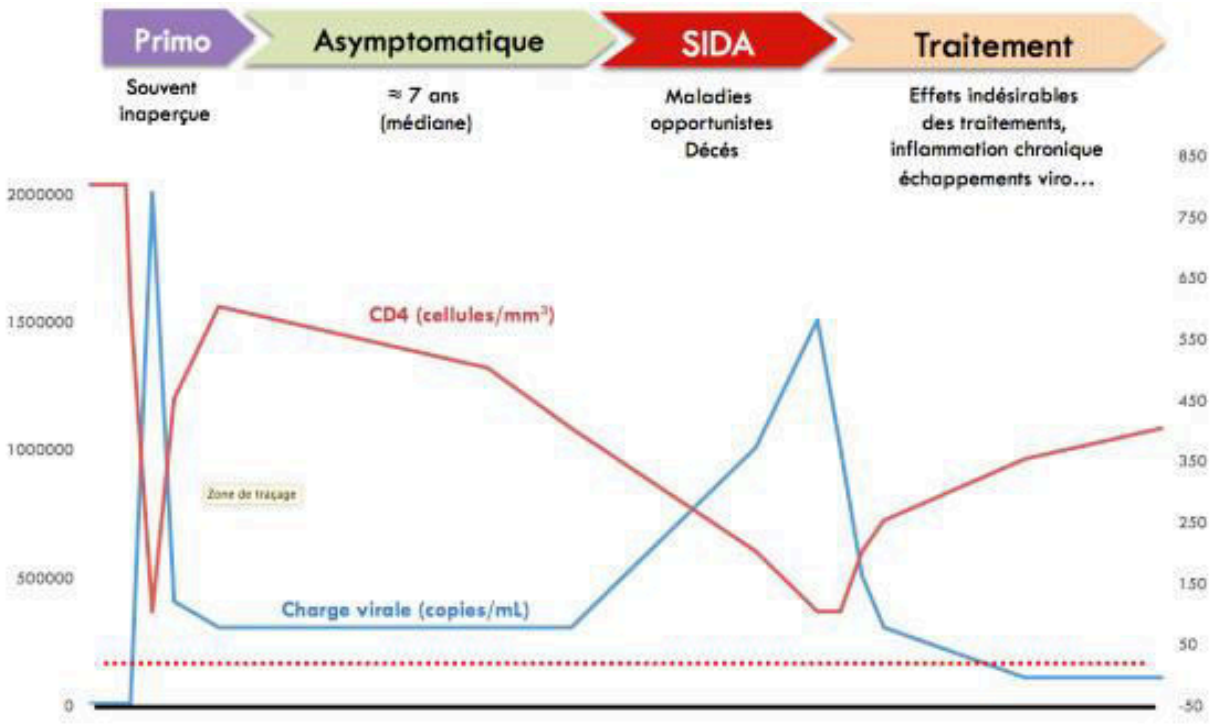


Figure 4 : CV et LTCD4 (source : Dr B. Visseaux 2017)

On distingue deux facteurs de progression de l'infection[8] :

- **La CV** : facteur de vitesse d'évolution (plus faible sous traitement) : elle traduit la quantité de virus dans le plasma, par la mesure de la quantité d'ARN qui s'exprime en copies / mL de plasma.
- **Le taux de LTCD4** : il évalue la distance du terme (plus grande sous traitement).

La physiopathologie du VIH est étroitement liée à la réponse immunitaire induite en réponse à l'entrée du virus dans l'organisme.

[8] V. Avettand-Fenoel, C. Charpentier, et B. Visseaux, « VIRUS VIH ».

5. Modes de transmission[9]

Le VIH est un virus qui se transmet par voie sexuelle, sanguine et fœto-maternelle.

Dans ce dernier cas, la transmission peut avoir lieu soit lors du dernier trimestre de la grossesse à travers la barrière placentaire, soit lors de l'accouchement ou encore de l'allaitement. Ceci est valable en cas d'infection présente chez la mère, et non traitée.

Le mode de transmission le plus fréquemment retrouvé est la voie sexuelle. En effet, l'infection peut être transmise par rapports sexuels : pénétration anale, vaginale ou buccale, non protégés par préservatifs, mais aussi par sécrétions : vaginales, sperme…

La voie sanguine est également une porte d'entrée pour le virus : contact avec du sang contaminé lors de partage de matériel d'injection ou en cas d'accident d'exposition (pour les soignants notamment). La transmission est interhumaine : elle ne se fait que d'humain à humain.

6. Signes cliniques[10]

Le tableau clinique évolue selon les différents stades de la maladie.

Dans un premier temps, la personne infectée peut rester asymptomatique ou bien développer les symptômes d'une phase appelée primo-infection. Survenant après une période d'incubation d'une à plusieurs semaines, la primo-infection est caractérisée par des signes cliniques similaires à ceux rencontrés en cas de grippe (forte fièvre, angine, pharyngite, ganglions lymphatiques, douleurs musculaires, maux de tête, diarrhée, vomissements, éruptions cutanées…).

[9] E. Lazaro, « Enseignement pharmacie 6ème année cours UE dispensation des médicaments et autres produits de santé : infections à VIH ».

[10] « Infection à VIH et SIDA ».

Après la primo-infection, débute une phase asymptomatique pouvant durer plusieurs années. Durant cette période, le virus est présent et les personnes infectées restent contagieuses. Le VIH affaiblissant progressivement le système immunitaire, la maladie entraîne ensuite l'apparition d'autres symptômes : perte de poids, fièvre modérée mais persistante, sueurs nocturnes, infections de la peau, ulcérations de la bouche ou des organes génitaux, diarrhée chronique et toux.

Sans traitement, la maladie évolue vers le SIDA, stade ultime de l'infection par le VIH. Cet état est marqué par l'apparition de maladies dites « opportunistes », car elles surviennent en raison de l'affaiblissement du système immunitaire provoqué par le VIH (toxoplasmose cérébrale, cytomégalovirus, sarcome de Kaposi, lymphome, pneumocystose, tuberculose...). Les malades développent alors de multiples infections d'origine bactérienne, fongique et parasitaire, ainsi que certains cancers. La perte de poids est toujours présente pouvant provoquer une cachexie.

La surveillance biologique repose sur :

- **La CV plasmatique** : plus la CV est élevée, plus la personne est contaminante. Un des buts de la thérapie antirétrovirale est de baisser au maximum cette CV, de façon à la rendre « indétectable », ce qui veut dire que le risque de transmission du VIH de cette personne à une autre devient extrêmement faible. On parle de charge virale indétectable quand elle est inférieure à 50 copies par mL (le seuil minimum de détectabilité étant de 20 copies / mL).
- **Les taux de LTCD4** : les ARV diminuent la réplication virale, augmentent le taux de CD4 et restaurent l'immunité à un taux identique à la population non infectée (> 500 / mm^3). Il existe un risque de contracter une infection opportuniste quand le taux de CD4 est inférieur à 200 / mm^3 et/ou inférieur à 15%. Le taux de LTCD4 est exprimé en % des lymphocytes totaux. Le chiffre absolu de CD4 s'exprime en mm^3.

II. Les traitements

1. Historique

Le VIH fait partie des grandes pandémies de l'histoire. De 1981 à nos jours, le bilan est de 32 millions de morts, selon l'ONUSIDA.

En 2018, environ 770 000 personnes sont décédées de maladies liées au VIH.

Mais aujourd'hui 24,5 millions de personnes ont accès à des traitements antirétroviraux qui, lorsqu'ils sont pris régulièrement, bloquent très efficacement la maladie et réduisent très fortement les risques de contamination.

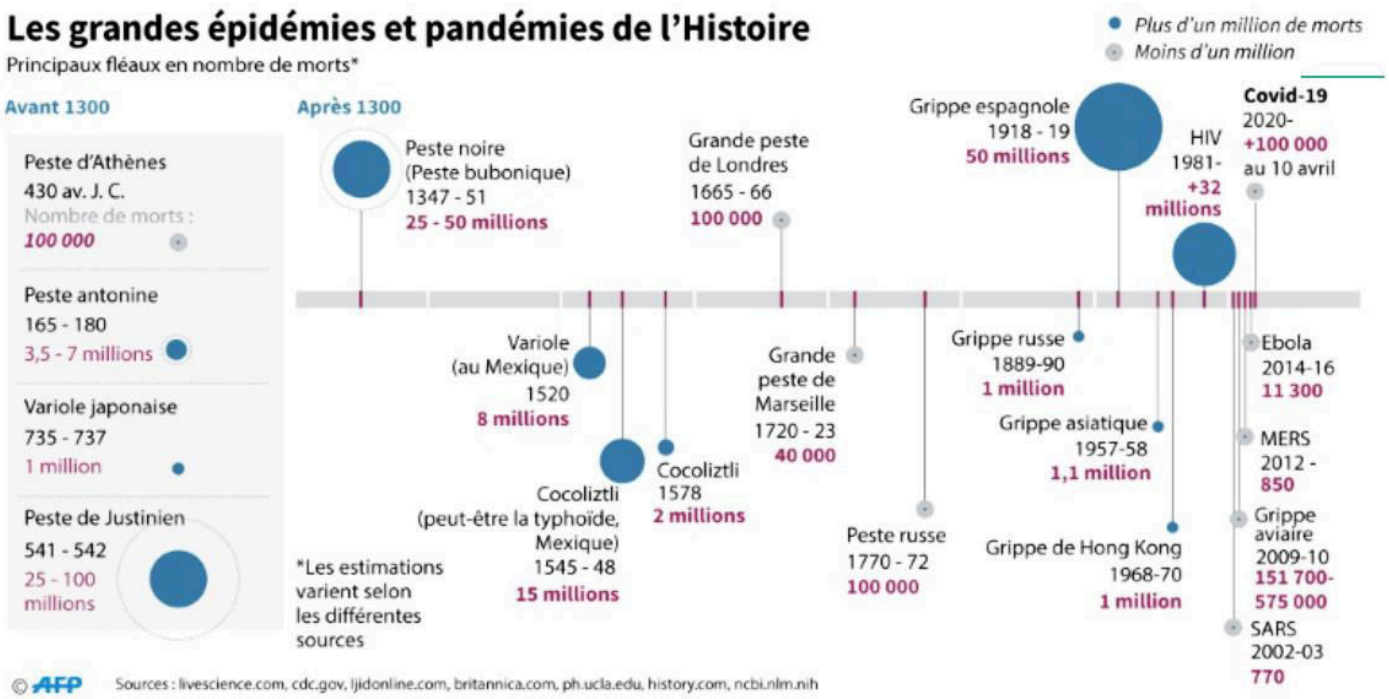


Figure 5 : Les grandes épidémies et pandémies de l'histoire (source : https://www.science.lu/fr/21e-siecle-des-epidemies-moins-meurtrieres-quau-20e-siecle)

Depuis 1986, date de la commercialisation du premier ARV, les traitements antirétroviraux ne cessent d'évoluer. 30 ans après, la recherche a progressé, même si le vaccin est encore loin.

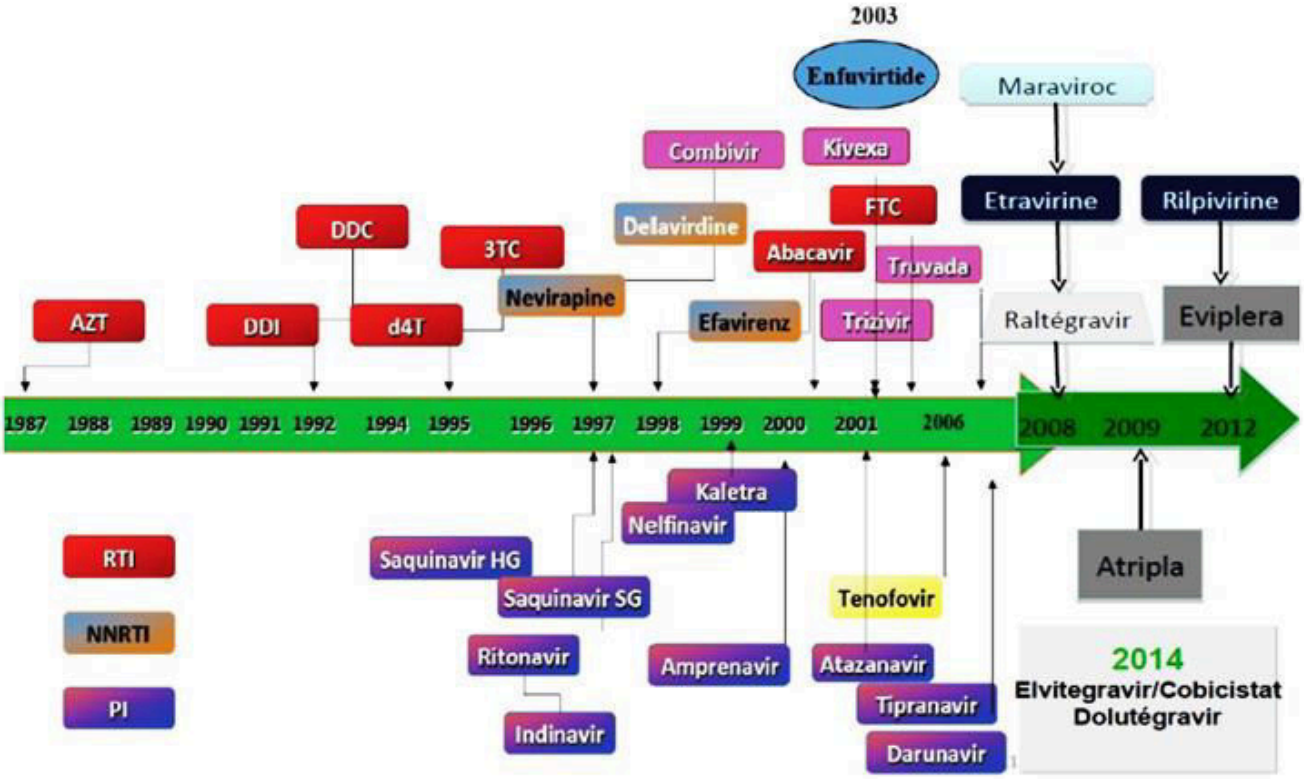


Figure 6 : Historique des ARV (source : Dr P. Poubeau 2016)

Des groupes d'experts travaillent sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. En 2006, des études de cohortes ont apporté des informations nouvelles sur le moment optimal pour débuter un traitement antirétroviral. De nouveaux médicaments et de nouvelles associations fixes de deux INTI ont été commercialisés, de nouveaux schémas thérapeutiques à la fois plus simples et mieux tolérés ont été validés.

Figure 7 : Évolution des problématiques et exigences des ARV (source : Dr P. Poubeau 2016)

2. Traitements actuellement disponibles[11] [12]

Actuellement, aucun traitement ne permet d'éliminer le VIH de l'organisme.

Les traitements adaptés permettent aux personnes séropositives de bloquer la multiplication du VIH dans leur organisme et ainsi de garder un système immunitaire opérationnel. Ces traitements sont appelés trithérapies ou multi thérapies car ils combinent l'action de plusieurs molécules antirétrovirales. Ils permettent de ralentir ou d'arrêter l'évolution du virus.

On dénombre à ce jour de nombreuses classes d'antirétroviraux ciblant le VIH.

[11] « Actions traitements, association de patients VIH et co-infections ».

[12] « VIDAL ».

Parmi eux, on distingue :

Classe thérapeutique	Molécules disponibles
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	• Emtricitabine (Emtriva®) • Ténofovir (Viréad®) • Abacavir (Ziagen®) • Lamivudine (Epivir®, Zeffix®)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	• Rilpivirine (Edurant®) • Etravirine (Intelence®) • Efavirenz (Sustiva®) • Névirapine (Viramune®) • Doravirine (Pifeltro®)
Inhibiteurs de la protéase (IP)	• Ritonavir (Norvir®) • Darunavir (Prezista®) • Atazanavir (Reyataz®) • Fosamprénavir (Telzir®) • Saquinavir (Invirase®) • Tipranavir (Aptivus®)
Inhibiteurs de l'intégrase (II)	• Raltégravir (Isentress®) • Dolutégravir (Tivicay®)
Inhibiteurs du récepteur CCR5 (ICCR5)	• Maraviroc (Celsentri®)
Inhibiteurs de fusion (IF)	• Enfuvirtide (Fuzéon®)
Boosters	• Ritonavir (Norvir®) • Cobicistat

Tableau 1 : Molécules antirétrovirales (sources : vidal.fr, https://www.actions-traitements.org et rapport du Pr P. Morlat 2018)

La potentialisation de la pharmacocinétique par le Ritonavir repose sur son action en tant que puissant inhibiteur du métabolisme induit par les CYP3A. Le degré de potentialisation est lié au métabolisme de l'inhibiteur de protéase coadministré et à l'impact de l'inhibiteur de protéase coadministré sur le métabolisme du Ritonavir.

Il existe également des associations de molécules, améliorant ainsi la qualité de vie du patient car diminuant le nombre de comprimés à prendre quotidiennement.

Composition (DCI)	**Spécialité**
Emtricitabine + *Ténofovir*	Truvada®
Ténofovir + *Emtricitabine* + *Elvitégravir* + *Cobicistat*	Stribild®
Elvitégravir + *Cobicistat* + *Emtricitabine* + *Ténofovir*	Genvoya®
Efavirenz + *Emtricitabine* + *Ténofovir*	Atripla®
Rilpivirine + *Emtricitabine* + *Ténofovir*	Complera®
Emtricitabine + *Rilpivirine* + *Ténofovir*	Evipléra®
Lopinavir + *Ritonavir*	Kaletra®
Abacavir + *Lamivudine* + *Zidovudine*	Trizivir®
Abacavir + *Lamivudine* + *Dolutégravir*	Triumeq®
Lamivudine + *Zidovudine*	Combivir®
Abacavir + *Lamivudine*	Kivexa®
Emtricitabine + *Rilpivirine* + *Tenofovir*	Odefsey®
Dolutégravir + *Lamivudine*	Dovato®
Doravirine + *Lamivudine* + *Ténofovir*	Delstrigo®
Dolutégravir + *Rilpivirine*	Juluca®
Bictégravir + *Emtricitabine* + *Ténofovir*	Biktarvy®
Darunavir + *Cobicistat* + *Emtricitabine* + *Ténofovir*	Symtuza®
Emtricitabine + *Ténofovir*	Descovy®

Tableau 2 : Associations antirétrovirales (sources : vidal.fr, https://www.actions-traitements.org et rapport du Pr P. Morlat 2018)

Actuellement, la stratégie thérapeutique de première ligne vise à associer trois molécules différentes. Le choix est fonction de l'efficacité, de la tolérance et de la simplicité d'utilisation.

On privilégie une trithérapie simple en une prise par jour, comportant **deux INTI associés** à, soit **un INNTI** soit **un IP**, soit **un II**. Les formes combinées favorisent l'observance en permettant une seule prise par jour d'un comprimé unique. Le traitement antirétroviral doit être maintenu à vie. Quelques fois, certaines maladies opportunistes pourront être prévenues ou traitées par antibiotiques, antiparasitaires, antiviraux ou encore antifongiques.

3. Modes d'action[13] [14]

Les antirétroviraux ciblent tous le VIH mais agissent à des étapes différentes du cycle de réplication du virus.

a. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI + INNTI)

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont les médicaments les plus anciens. Ils agissent au niveau de la transcriptase inverse, enzyme indispensable à la transformation du brin ARN du virus en brin ADN et donc *in fine* à la synthèse d'ADN. Ces derniers bloquent donc cette synthèse en l'inhibant ainsi que l'intégration du virus dans la cellule hôte. Ils agissent donc précocement sur le cycle de réplication.

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse regroupent des molécules appartenant à des familles pharmacologiques différentes.

[13] « Modes d'action des traitements antirétroviraux ».

[14] C. Gozalo et C. Solas, « Traitements antirétroviraux : tableau synoptique ».

Les analogues nucléosidiques (INTI) constituent la première classe d'ARV mise sur le marché en 1987. Ce n'est que 10 ans plus tard, en 1997, que les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) sont apparus.

b. Les inhibiteurs de la protéase (IP)

Les IP, eux, agissent en bloquant la protéase qui est une enzyme du virus.

Cette protéase possède un rôle central dans le cycle viral, en clivant les différents précurseurs peptidiques. Cette action permet à la fois la production de protéines structurelles et fonctionnelles, nécessaires et indispensables à la formation de nouveaux virions.

Les IP sont des peptidomimétiques, c'est-à-dire qu'ils se fixent sur le site actif de la protéase virale et empêchent l'action initiale de la protéase, c'est-à-dire le clivage et donc par conséquent altèrent la maturation protéique. Les virus formés sont donc inactifs et non infectieux.

Les IP agissent donc plutôt tardivement sur le cycle viral.

c. Les inhibiteurs de l'intégrase (II)

L'intégrase est une enzyme qui permet l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte.

Les II, par conséquent, inhibent cette intégration. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente ou l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes ne s'intégrant pas ne peuvent donc pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses et *in fine* empêchent la propagation de l'infection virale.

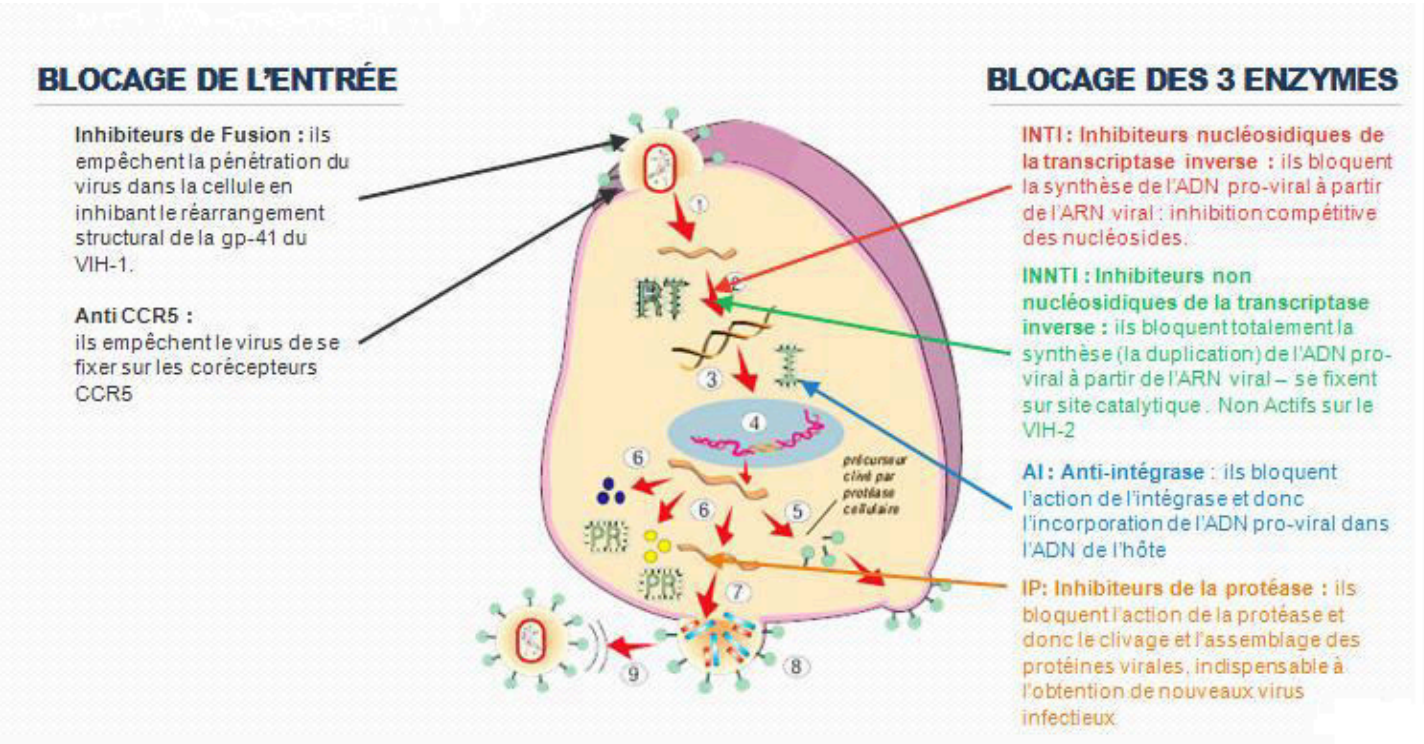
d. Les inhibiteurs du récepteur CCR5 (ICCR5)

Ces derniers inhibent le corécepteur CCR5 du VIH qui est également un récepteur de chimiokines. Ce corécepteur est indispensable à l'entrée du virus dans la cellule.

Ces médicaments agissent donc très précocement au niveau du cycle viral et constituent de nouvelles thérapeutiques.

e. Les inhibiteurs de fusion (IF)

Ce sont des inhibiteurs qui bloquent le réarrangement structural de la protéine GP41 du VIH-1, qui agissent en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN d'entrer dans la cellule cible.



<u>Figure 8</u> : Modes d'action des ARV (source : SFLS)

4. Effets indésirables[15] [16]

Les effets indésirables surviennent surtout en début de traitement. On retrouve notamment parmi eux :

- Allergie et hypersensibilité.
- Troubles du sommeil et de l'humeur : asthénie, sommeil perturbé, insomnies, cauchemars, anxiété, dépression.
- Troubles neurologiques : céphalées, vertiges, sensation de léthargie.
- Troubles métaboliques : anorexie et perte de poids.
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences…
- Modifications du bilan sanguin dont la Numération Formule Sanguine (NFS).
- Modifications des bilans ionique, lipidique, hépatique : élévation des Créatines PhosphoKinases (CPK) et de la bilirubine.
- Troubles cutanés : rashs, éruptions cutanées, rougeurs, prurits, alopécie.
- Troubles musculaires et articulaires.
- …

Ces effets secondaires peuvent effrayer le patient et être à l'origine de défauts d'observance. Le pharmacien a ainsi un rôle primordial à jouer en rappelant au patient les bénéfices d'un traitement antirétroviral au long cours. Il faut cependant relever une nette amélioration de la tolérance de ces traitements. De plus, le suivi médical doit veiller à identifier ces effets indésirables pour permettre l'accompagnement du patient dans sa prise en charge optimisant ainsi l'observance.

[15] A. Berriche et al., « Effets indésirables des antiretroviraux ».

[16] « VIDAL ».

5. Doses usuelles et précautions d'emploi[17]

Ces traitements doivent donc faire l'objet de précautions d'emploi.

Voici les doses usuelles chez l'adulte :

DCI	Spécialité	Dose usuelle chez l'adulte	Précautions d'emploi
		INTI	
Abacavir	Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	- Hypersensibilité
Emtricitabine	Emtriva®	200 mg x 1/j	- Co-infection par virus hépatite B
Lamivudine	Epivir®, Zeffix®	150 mg x 2/j ou 300 mg x 1/j	- Co-infection par virus hépatite B
Ténofovir	Viread®	245 mg x 1/j	- Se prend en mangeant - Risque de néphrotoxicité - Co-infection par virus hépatite B
		INNTI	
Efavirenz	Sustiva®	600 mg x 1/j	- A prendre au coucher - Signes neuropsychiques à l'instauration du traitement - Contre indiqué pendant le premier trimestre de la grossesse - Risques d'éruption cutanée - Hypersensibilité

[17] « Traitement antirétroviral ».

Etravirine	Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	- Se prend en mangeant - Risques d'éruption cutanée - Hypersensibilité
Névirapine	Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/jour ou forme LP 400 mg x 1/j	- Non-recommandé si CD4 > 400 / mm3 chez les hommes et > 250 / mm3 chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité - Surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse - Risques d'éruption cutanée - Hypersensibilité
Rilpivirine	Edurant®	25 mg x 1/j (voie orale)	- Se prend en mangeant - Interactions avec les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) - Risques d'éruption cutanée - Hypersensibilité
Doravirine	Pifeltro®	100 mg/j	
		IP	
Ritonavir	Norvir®	Toujours associé	- Se prend en mangeant - Dyslipidémie - Hyperglycémie - Lipodystrophie - Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses
Darunavir	Prézista®	Patient naïf : 800 mg x 1/j	- Se prend en mangeant - Dyslipidémie - Hyperglycémie

		Patient prétraité : 600 mg x 2/j	- Lipodystrophie - Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses - Rashs cutanés
Atazanavir	Reyataz®	400 mg x 1/j	- Se prend en mangeant - Dyslipidémie - Hyperglycémie - Lipodystrophie - Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses - Hyper bilirubinémie, lithiase rénale - Allongement de l'espace PR
Fosamprénavir	Telzir®	700 mg x 2/j	- Se prend en mangeant - Dyslipidémie - Hyperglycémie - Lipodystrophie - Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses - Rashs cutanés
Saquinavir	Invirase®	1000 mg x 2/j	- Se prend en mangeant - Dyslipidémie - Hyperglycémie - Lipodystrophie - Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses - Allongement de l'espace QT

Tipranavir	Aptivus®	500 mg x 2/j	- Se prend en mangeant - Dyslipidémie - Hyperglycémie - Lipodystrophie - Troubles digestifs - Interactions médicamenteuses - Cytolyse hépatique - Augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile
		II	
Raltégravir	Isentress®	400 mg x 2/j ou 2 x 600 mg x 1/j	- Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium - Interactions médicamenteuses
Dolutégravir	Tivicay®	50 mg x 1 ou 2/j	- Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium - Interactions médicamenteuses - Attention à l'association avec la Metformine
		ICCR5	
Maraviroc	Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	
		IF	
Enfuvirtide	Fuzéon®	90 mg x 2/j en sous cutané	- Réactions locales au point d'injection - Myalgies - Pneumonies

BOOSTERS			
Ritonavir	Norvir®	Utilisé comme booster de chaque prise d'IP pour augmenter la concentration des molécules prises en association → posologie en fonction de l'IP associé	- Se prend en mangeant
Cobicistat			- Utilisé en association
ASSOCIATIONS			
Ténofovir 245 mg + Emtricitabine 200 mg	Truvada®	1 cp/j	
Elvitégravir 150 mg + Cobicistat 150 mg + Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 245 mg	Stribild®	1 cp/j	- Se prend en mangeant - Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium - Interactions médicamenteuses
Elvitégravir 150 mg + Cobicistat 150 mg + Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 10 mg	Genvoya®	1 cp/j	- Se prend en mangeant - Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant du magnésium - Interactions médicamenteuses
Efavirenz 600 mg + Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 245 mg	Atripla®	1 cp/j	- Se prend au coucher

Rilpivirine 25 mg + Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 300 mg	Complera®	1 cp/j	- Se prend en mangeant
Emtricitabine 200 mg + Rilpivirine 25 mg + Ténofovir 245 mg	Evipléra®	1 cp/j	- Se prend en mangeant
Abacavir 300 mg + Lamivudine 150 mg + Zidovudine 300 mg	Trizivir®	1 cp 2 x /j	
Dolutégravir 50 mg + Abacavir 600 mg + Lamivudine 300 mg	Triumeq®	1 cp/j	- Patient négatif pour HLA-B*5701
Lamivudine 150 mg + Zidovudine 300 mg	Combivir®	1 cp x 2/j	
Abacavir 600 mg + Lamivudine 300 mg	Kivexa®	1 cp/j	- Patient négatif pour HLA-B*5701
Emtricitabine 200 mg + Rilpivirine 25 mg + Ténofovir 25 mg	Odefsey®	1 cp/j	- Se prend en mangeant
Dolutégravir 50 mg + Lamivudine 300 mg	Dovato®	1 cp/j	
Doravirine 100 mg + Lamivudine 300 mg + Ténofovir 245 mg	Delstrigo®	1 cp/j	
Dolutégravir 50 mg + Rilpivirine 25 mg	Juluca®	1 cp/j	- Se prend en mangeant
Bictégravir 50 mg + Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 25 mg	Biktarvy®	1 cp/j	
Lopinavir 100 mg + Ritonavir 25 mg	Kaletra®	2 cp x 2/j ou 4 cp x 1/j	

Darunavir 800 mg + Cobicistat 150 mg + Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 10 mg	Symtuza®	1c/j	- Se prend en mangeant
Emtricitabine 200 mg + Ténofovir 25 mg	**Descovy®**	**1 cp/j**	

Tableau 3 : Doses usuelles et précautions d'emploi ARV (sources : vidal.fr, https://www.actions-traitements.org et rapport du Pr P. Morlat 2018)

A ce jour, beaucoup de spécialités antirétrovirales sont disponibles et les associations ont permis d'améliorer considérablement la qualité de vie du patient atteint par le VIH.

Il existe également des traitements pré et post-exposition.

6. Traitements pré-exposition

Le traitement pré-exposition concerne les patients sains vivants avec des sujets atteints par le VIH. Ces patients ne sont pas atteints mais fortement exposés au virus. Ils peuvent bénéficier d'un traitement dit « préventif ». Ce traitement réduit le risque d'infection par le VIH mais ne l'élimine pas et, à la différence du préservatif, il ne prévient pas des autres infections sexuellement transmissibles (IST).

Le **Truvada®** est le seul médicament autorisé en France pour le traitement pré-exposition. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été validée pour une prise d'un comprimé par jour.

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.

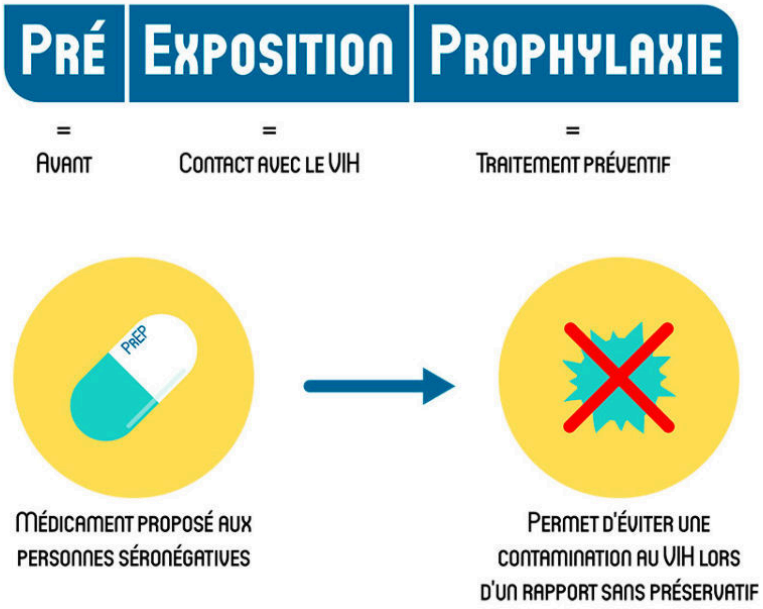


Figure 9 : Schéma du traitement pré-exposition (source : https://preventionsida.org/fr/protection/la-prep)

De nouvelles pistes sont en recherche avec notamment un implant à action prolongée qui diffuse durant un an une dose de Truvada®. Cependant, de nouvelles études devront encore être réalisées afin de démontrer l'équivalence d'efficacité entre cette forme implantable et la forme orale déjà existante du médicament.

« Un tel implant pourrait représenter une solution prometteuse pour ceux qui ont du mal à se conformer à un traitement quotidien » a commenté Anton Pozniak, le président de l'International AIDS Society (IAS).

Une autre piste est actuellement en recherche : un anneau intravaginal qui diffuse un médicament antirétroviral : la Dapivirine (INNTI), pendant un mois.

Ces recherches récentes sont donc prometteuses avec des résultats encourageants et permettraient une prise en charge des patients encore plus importante. A l'instar de cela, des essais sont toujours en cours dans l'espoir d'améliorer encore la prise en charge avec notamment l'élaboration d'un vaccin.

7. Traitements post-exposition

Le traitement post-exposition est une urgence et doit être débuté le plus rapidement possible après l'exposition au risque : au mieux dans les 4 heures, au plus tard dans les 48 heures. Ce traitement post-exposition est un traitement qui, administré dans les heures qui suivent une prise de risque, réduit de façon importante le risque de contamination par le virus. Il ne le supprime pas totalement. Ce traitement est parfois appelé aussi prophylaxie post-exposition.

Ce traitement s'applique aux personnes qui s'exposent à un risque de contamination par le VIH :

- Rapport non protégé avec un ou une partenaire dont on ignore le statut sérologique ou dont on connaît la séropositivité.
- Partage ou réutilisation de seringue lors d'une consommation de drogue.
- Exposition au sang ou à un liquide biologique dans le cadre professionnel (piqûre accidentelle...) ou plus rarement privé.

Une trithérapie sur 4 semaines est alors instaurée dans le but de diminuer le risque de transmission : **deux INTI et un IP**.

8. Nouveaux traitements et essais en cours[18] [19]

On note une diminution des décès liés au VIH : depuis le début de l'épidémie, 32 millions de personnes sont décédées à la suite de maladies opportunistes liées au SIDA. Les décès liés à cette pathologie ont diminué de 48% depuis le niveau le plus élevé de 2005 passant de 1,9 million à environ 1 million.

[18] « La recherche sur le VIH / SIDA ».

[19] « Traitement de l'infection VIH ».

La tuberculose reste la principale cause de décès chez les PVVIH, soit environ un décès sur trois liés au SIDA. Les décès dus à la tuberculose chez les PVVIH ont diminué de 33% entre 2005 et 2015 selon l'UNAIDS.

Il n'existe à ce jour aucun vaccin curatif ou préventif du VIH. Cependant, de nombreuses recherches sont menées et sont une priorité pour l'Institut Pasteur. En effet, à Paris, une dizaine d'équipes sont mobilisées. Les recherches sont axées sur l'évolution de l'infection, la variabilité du virus, les mécanismes d'entrée et de multiplication du virus dans les cellules humaines, la transmission du virus, la physiopathologie de l'infection, la réponse immunitaire de l'homme contre le virus, la protection naturelle chez l'homme, et bien sûr les traitements et les candidats vaccins.

Des avancées remarquables dans la recherche fondamentale et clinique ainsi que dans le traitement et la prévention ont permis en 2012 d'enrayer la montée de la pandémie.

Cependant, il est important de connaitre plus finement les mécanismes de l'infection par le VIH et le virus responsable afin de faire avancer, à terme, la recherche thérapeutique et vaccinale.

A ce sujet, l'Institut Pasteur travaille sur la « protection naturelle de la maladie » : on sait à ce jour que le VIH induit une inflammation chronique. Celle-ci semble être responsable du SIDA. Des chercheurs de l'Institut ont récemment identifié un marqueur de cette inflammation (groupe de Michaela Muller-Trutwin, unité de régulation des infections rétrovirales, dirigée par Françoise Barré-Sinoussi).

Ils s'intéressent par ailleurs au réservoir animal du VIH, le SIV (Virus de l'Immunodéficience Simienne) présent chez les singes d'Afrique. En effet, les singes verts d'Afrique infectés par le SIV n'évoluent pas vers le stade SIDA (*a contrario* de l'homme) et il semblerait qu'ils n'aient pas d'inflammation chronique. Des études récentes démontrent que ces singes verts sont capables d'inhiber l'inflammation chronique induite par le virus. Il reste à découvrir le mécanisme exact d'inhibition. Cela constitue d'éventuelles cibles thérapeutiques.

De nouveaux traitements sont en recherche et notamment les **ARV longue durée**. Ces derniers présentent beaucoup d'avantages :

- Doses d'administration plus espacées grâce à un allongement de la demi-vie apparente.
- Prévention d'une mauvaise observance.
- Simplification thérapeutique chez les patients indétectables.
- Utilisation chez les patients traités par voie orale depuis longtemps et dont l'observance diminue.
- Amélioration de la qualité de vie des PVVIH.
- Diminution des doses unitaires (nano-formulations).
- Ciblage tissulaire, captation améliorée par les macrophages et les ganglions (nano-particules).
- Meilleure protection de la vie privée des patients.
- Utilisation tant à visée curative que préventive.

Quelques inconvénients existent néanmoins : la difficulté d'élimination d'un ARV longue durée injectable, le risque d'intolérance et de tolérance…

Il est cependant évident que la possibilité d'utiliser des ARV administrables sous forme de nanoparticules dans des formulations de natures diverses (liposomes, nanoparticules polymériques, dendrimères…) serait un atout supplémentaire car, au-delà de la prolongation de la durée d'action des ARV après injection, elle permettrait aussi un ciblage intéressant de leur activité pharmacologique, notamment en favorisant leur pénétration au sein du système lymphoïde (lymphocytes, macrophages et ganglions). Enfin, et c'est un intérêt non négligeable, les molécules actuellement en développement dans ce contexte et par ces voies d'administration ne nécessitent pas le recours à un « booster ».

Alors que plusieurs nouvelles formulations galéniques pour divers ARV sont actuellement en phase de recherche ou d'études précoces in vitro et/ou in vivo chez l'animal, deux sont très avancées dans leur développement clinique. Il s'agit d'un inhibiteur d'intégrase : le **Cabotégravir** et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : la **Rilpivirine**. Tous les deux sont désormais en cours d'évaluation de phase III chez l'homme sous formes de nanosuspensions injectables à longue durée d'action.

a. Cabotégravir

Le Cabotégravir est un puissant II présentant une structure analogue à celle du Dolutégravir. Ses propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques ont permis le développement de formulations galéniques destinées soit à la voie orale (comprimé) permettant un traitement en une seule administration quotidienne, soit à la voie injectable (nanosuspension) en plusieurs administrations à intervalles de temps réguliers.

Deux voies injectables ont été testées : la voie intra-musculaire (IM) avec des doses unitaires de 100 à 800 mg et la voie sous cutanée (SC) avec des doses unitaires de 100 à 400 mg (en 2 injections de 200 mg).

Les résultats ont montré des profils pharmacocinétiques très proches pour les deux voies d'administration avec des concentrations maximales et une exposition systémique comparable à dose unique identique.

Le Cabotégravir injectable offre une demi-vie considérable (25 à 54 jours) par rapport à celle du comprimé par voie orale (40 heures environ), ce qui correspond à une rémanence environ 25 fois plus longue dans l'organisme d'un patient. Cette modification très significative du profil pharmacocinétique du Cabotégravir, due en grande partie à sa libération progressive à partir des nanoparticules injectées, a conduit à le détecter sur des périodes particulièrement longues dans le sang, de l'ordre de 48 et jusqu'à 52 semaines chez certains patients. Cela justifie à l'évidence l'évaluation de schémas posologiques inédits avec un allongement à plusieurs semaines de l'intervalle d'administration.

De plus, le risque d'interactions médicamenteuses semble limité pour le Cabotégravir car le métabolisme passe essentiellement par une glucuronoconjugaison, car il n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique. La tolérance du Cabotégravir est globalement satisfaisante avec des effets indésirables modérés sans aucun critère de gravité. Lors de traitements répétés, les injections IM ont cependant montré une meilleure tolérance par rapport à la voie SC.

Cette molécule, dans sa forme injectable, est donc un candidat intéressant pour une simplification du traitement des PVVIH, par son profil pharmacocinétique, sa facilité d'association avec d'autres antirétroviraux, et son efficacité potentielle sur le VIH.

b. Rilpivirine

La Rilpivirine est un INNTI de dernière génération. Cet ARV est actuellement régulièrement utilisé par voie orale en association avec d'autres ARV à la posologie de 25 mg une fois par jour. Plus récemment une forme par voie injectable à longue durée d'action a été développée.

Les études chez l'animal ont rapidement confirmé l'effet retard de cette formulation. Des études de pharmacocinétiques ont ensuite été réalisées chez l'homme après doses uniques et répétées, par injection IM ou SC. Elles ont permis de confirmer les données pré-cliniques avec une libération prolongée de Rilpivirine dans le sang et l'obtention d'une concentration supérieure à 10 ng / mL pendant 12 à 26 semaines après injection unique d'une solution à 100 mg/ml, limitant de ce fait la dose administrable. L'administration IM de 300 mg (1 mL), 600 mg (2 mL) et 1200 mg (2 x 2 mL) en dose unique ont révélé une bonne linéarité de la relation dose/concentration. Certains patients ont reçu 1200 mg suivis de 600 mg 2 fois à 4 semaines d'intervalle et ont montré une exposition à la Rilpivirine équivalente à celle obtenue avec le traitement ''conventionnel'' par voie orale en maintenant des concentrations similaires sur toute la durée de l'étude.

Concernant la tolérance, elle est considérée comme bonne avec des effets indésirables presque exclusivement locaux, aux points d'injection, et il n'a pas été signalé d'effets secondaires systémiques. Il faut enfin signaler que toutes les études s'accordent pour conclure que la voie IM est mieux tolérée que la SC et que l'injection IM, dans le muscle de la cuisse (grand glutéal) est mieux tolérée que dans le deltoïde.

On s'aperçoit donc qu'il existe de nombreux points communs entre le Cabotégravir et la Rilpivirine au niveau de la formulation galénique, de la pharmacocinétique et de la tolérance.

Dans la mesure où la monothérapie antirétrovirale n'est pas à ce jour considérée comme une alternative en thérapeutique anti-VIH, que la bithérapie est un pré requis incontournable pour l'allègement thérapeutique chez les patients indétectables, il était logique de penser à associer ces deux molécules pour proposer un traitement plus simple et moins contraignant aux patients. Cette association de molécules apparait également aujourd'hui comme une piste sérieusement envisageable pour le traitement pré-exposition.

c. Cabotégravir / Rilpivirine : première combinaison d'ARV longue durée d'action injectable disponible

Ces deux ARV à longue durée d'action sont les premiers à avoir démontré individuellement leur capacité à n'être administrés qu'une seule fois par mois, voire même moins fréquemment encore et, comme ils n'interagissent pas entre eux leur association dans un même traitement semble intéressante.

Cette association est donc potentiellement capable d'améliorer très significativement l'observance de nombreux patients et ouvre la voie vers une utilisation particulièrement bien adaptée à la prophylaxie de l'infection par le VIH.

Une étude, prénommée LATTE II, a confirmé le bénéfice de cette combinaison Cabotégravir / Rilpivirine avec une bonne tolérance et sans effet indésirable majeur. Les réactions au site d'injection se sont avérées transitoires et généralement faibles à modérées, ne remettant pas en cause le haut niveau de satisfaction des patients. Le maintien d'une CV indétectable, obtenue chez 84% des patients lors du traitement d'induction a été comparable, avec les deux schémas d'administration des ARV longue durée d'action à celle de la voie orale.

Ces données cliniques confirment donc l'intérêt de cette association à longue durée d'action dans le contexte d'un switch pour allègement / simplification.

Le haut degré de satisfaction de patients de cette étude indique clairement que ce traitement est une alternative sérieuse à la thérapeutique quotidienne par voie orale.

La nouvelle formulation galénique permettant l'administration de deux ARV à longue durée d'action par voie injectable et aujourd'hui en phase très avancée de leur développement clinique pourrait bien ouvrir une nouvelle ère dans la thérapeutique anti-VIH.

Les résultats disponibles à ce jour montre un profil favorable de la combinaison Cabotégravir / Rilpivirine du point de vue pharmacocinétique, tolérance, efficacité et acceptation par les patients.

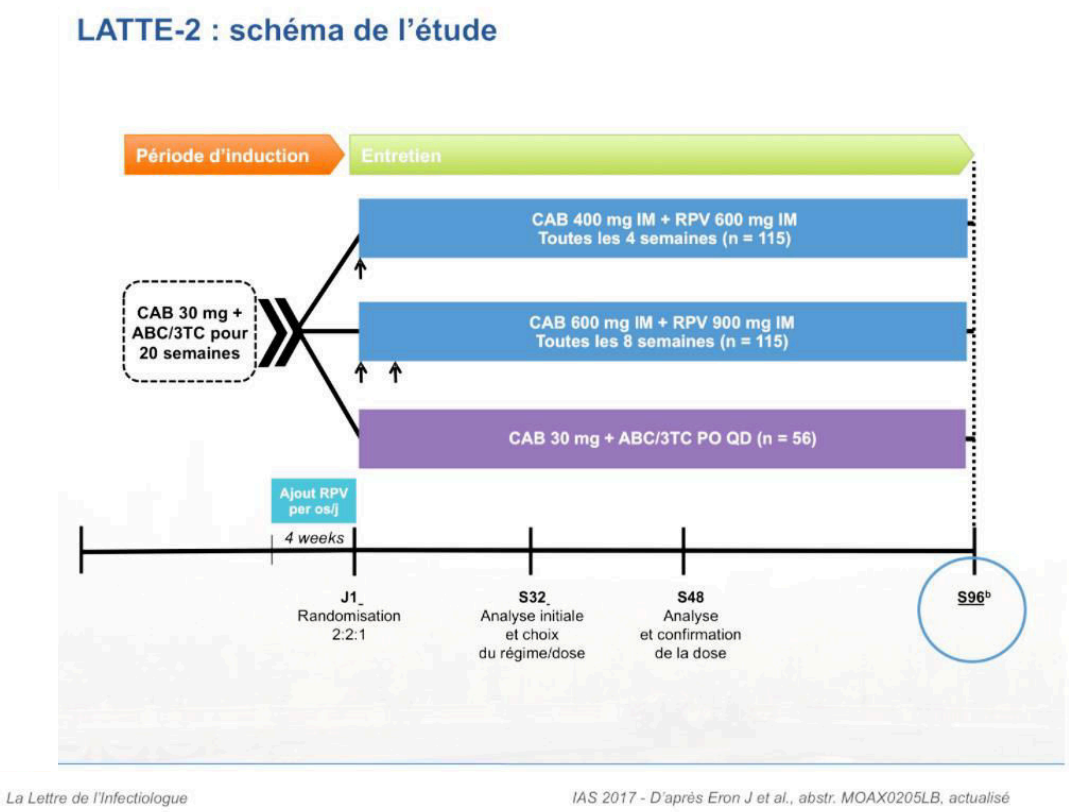


Figure 10 : Schéma de l'étude LATTE II (source : https://vih.org/20170725/arv-en-injection-cabotegravir-plus-rilpivirine-letude-latte-2-a-la-96e-semaine)

L'intérêt d'une utilisation en switch pour allègement / simplification apparaît chez les patients indétectables comme une approche thérapeutique à mettre en œuvre dans des délais assez courts. L'intérêt d'une nouvelle piste reste à explorer plus profondément, compte tenu de son importance : l'utilisation en traitement pré-exposition.

Même s'il existe, à ce jour, un éventail très restreint d'ARV à longue durée d'action, la recherche n'en reste pas moins active tant au niveau de la reformulation de molécules existantes qu'à celui de développement de nouveaux concepts d'administration des ARV.

d. GS-6207

Le GS6207 est un **nouvel agent antiviral à longue durée d'action**. Il cible spécifiquement la capside du VIH en agissant sur la stabilité et le transport des complexes la formant. Il inhibe ainsi plusieurs étapes essentielles à la réplication du virus.

Les données in vitro indiquent que cet inhibiteur de capside est 100 fois plus puissant que les ARV couramment prescrits. Actif à de très faibles doses, il présente une activité antivirale contre plusieurs souches virales résistantes à d'autres classes d'ARV. Il est également capable d'agir de manière synergique en association avec d'autres ARV, tels que le Dolutégravir.

Des essais en phase I sont actuellement menés chez des volontaires sains et les résultats sont prometteurs : l'injection SC du GS-6207 est bien tolérée et ce dernier reste présent dans l'organisme jusqu'à plus de 24 semaines, supportant une administration du médicament tous les trois mois. Actuellement des essais en phase II, sur des PVVIH sont en cours.

e. MK-8507

Le MK-8507 est un **nouvel INNTI**. Les données précliniques l'étudiant indiquent un profil de tolérance favorable, une puissance antivirale élevée, une activité vis-à-vis des virus résistants aux autres INNTI et une administration orale possible en 1 dose par semaine.

L'étude a évalué l'efficacité antivirale, la pharmacocinétique et la tolérance de doses orales uniques de 40, 80 et 600 mg de MK-8507 chez 6 patients naïfs de traitement pour chaque dose (18 patients inclus au total). La CV à l'inclusion était de 4,6 log copies/mL. Toutes les doses de MK-8507 ont été généralement bien tolérées.

Le MK-8507 en administration orale est bien toléré et réduit efficacement la CV jusqu'à 7 jours à partir de la dose la plus faible testée de 40 mg.

f. Stratégies d'allégement de traitement

Peut-on envisager, lorsque les patients infectés par le VIH sont sous le même traitement depuis plusieurs années et que leur état est sous contrôle, d'alléger leur traitement par une thérapie moins lourde et moins toxique ?

C'est la question à laquelle tentent de répondre les études cliniques actuellement mises en place par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Bien que les thérapies d'aujourd'hui soient efficaces, le problème de leur toxicité se pose à long terme. Le but est de prévenir les effets néfastes du traitement vis-à-vis, entre autres, des reins, des os ou du système cardiovasculaire. La recherche évalue les possibilités d'un changement de stratégie thérapeutique en cours de traitement qui permettrait de reposer l'organisme. Des essais de monothérapie par des IP (Darunavir, Lopinavir) ont déjà montré qu'elles permettaient de maintenir la non-réplication du virus. D'autres stratégies avec les nouvelles classes d'antirétroviraux sont en cours.

Plusieurs axes ont été explorés :

- La réduction des dosages ; testée pour la Zidovudine, l'Efavirenz, l'Atazanavir ou encore le Darunavir ; qui semble efficace tout en diminuant les effets secondaires.
- La diminution du nombre de jours de prise de traitements.
- L'utilisation d'un seul (monothérapie) ou de deux (bithérapie) au lieu de trois médicaments (trithérapie).
- L'utilisation de molécules à longue durée d'action (vu précédemment).
- L'élaboration d'un vaccin.

Toutes ces nouvelles pistes sont encourageantes et prometteuses et constituent de nouvelles thérapeutiques. C'est une avancée majeure pour les PVVIH.

9. Éducation thérapeutique

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique vise à mieux comprendre la maladie, les traitements et aide à mieux gérer ces derniers. Elle permet d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique comme le VIH.

Elle doit s'inscrire dans une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale et être centrée sur le patient. Elle doit être proposée à différents moments de la prise en charge :

- À la découverte de l'infection pour accompagner l'initiation du traitement.
- En cas de difficultés à l'adhésion thérapeutique, de modification du traitement antirétroviral ou de l'introduction d'un traitement associé.
- En cas d'échec thérapeutique.
- En cas d'évènement intercurrent impactant la vie de la personne.
- Pour aborder les aspects de santé sexuelle : prévention diversifiée du risque de transmission, IST…
- En cas de désir d'enfant, comorbidités et vieillissement.

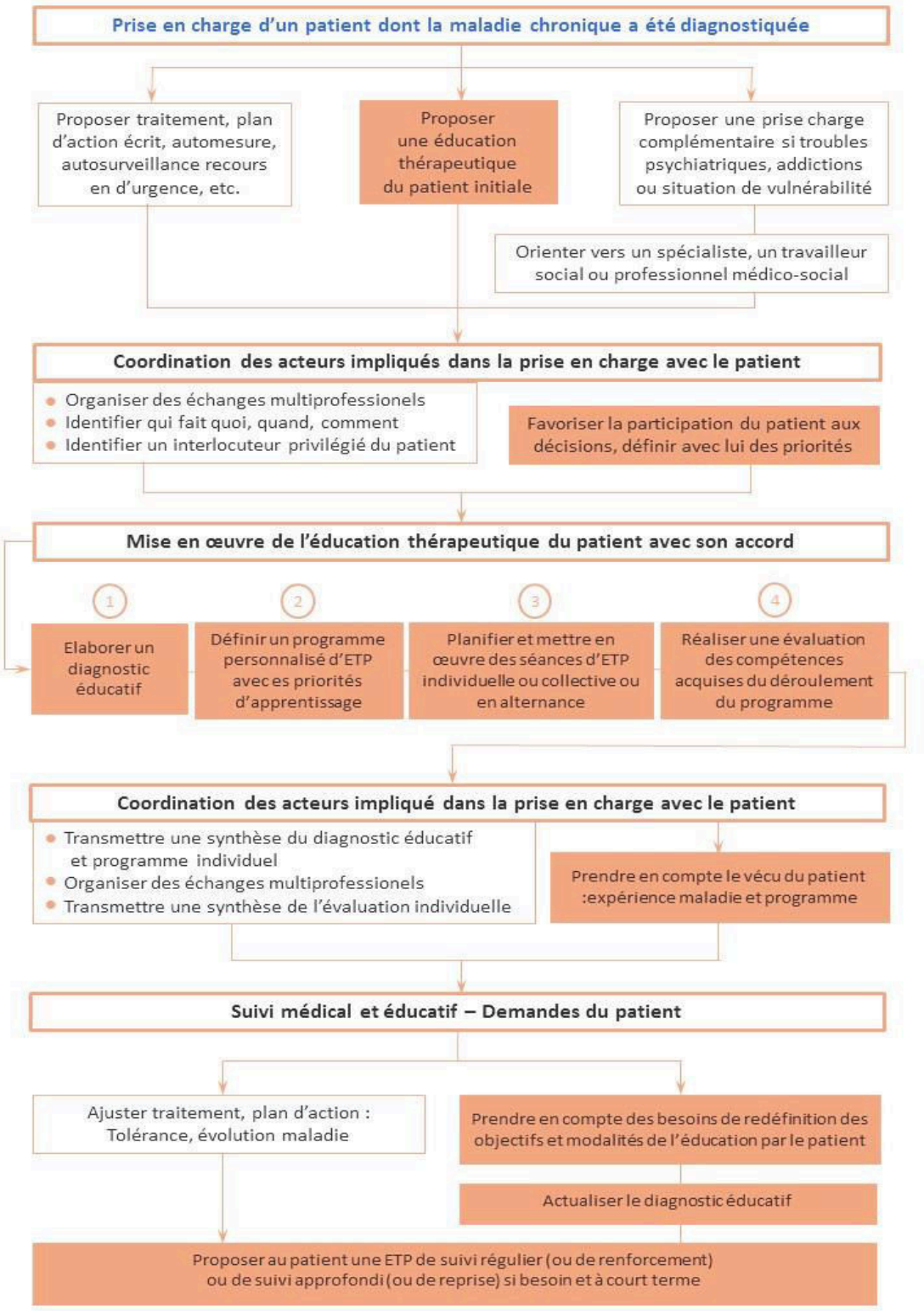


Figure 11 : Prise en charge d'un PVVIH : programme d'éducation thérapeutique (source : https://vihclic.fr/aides-consultation/education-therapeutique-du-patient-etp)

Partie 2 : Enquête croisée socio-pharmaceutique

I. Le groupe MP SFLS[20]

1. Présentation

Le groupe MP SFLS est un groupe constitué principalement de pharmaciens et de médecins au sein de la SFLS.

Il a été créé en 2014 notamment afin d'améliorer l'intégration du pharmacien dans le parcours de soins des personnes infectées par le VIH et les hépatites.

Ce dernier comprend 30 membres répartis sur l'ensemble du territoire français.

Figure 12 : Page d'accueil du site web MP SFLS (source : sfls.aei.fr)

[20] « Groupe MP SFLS ».

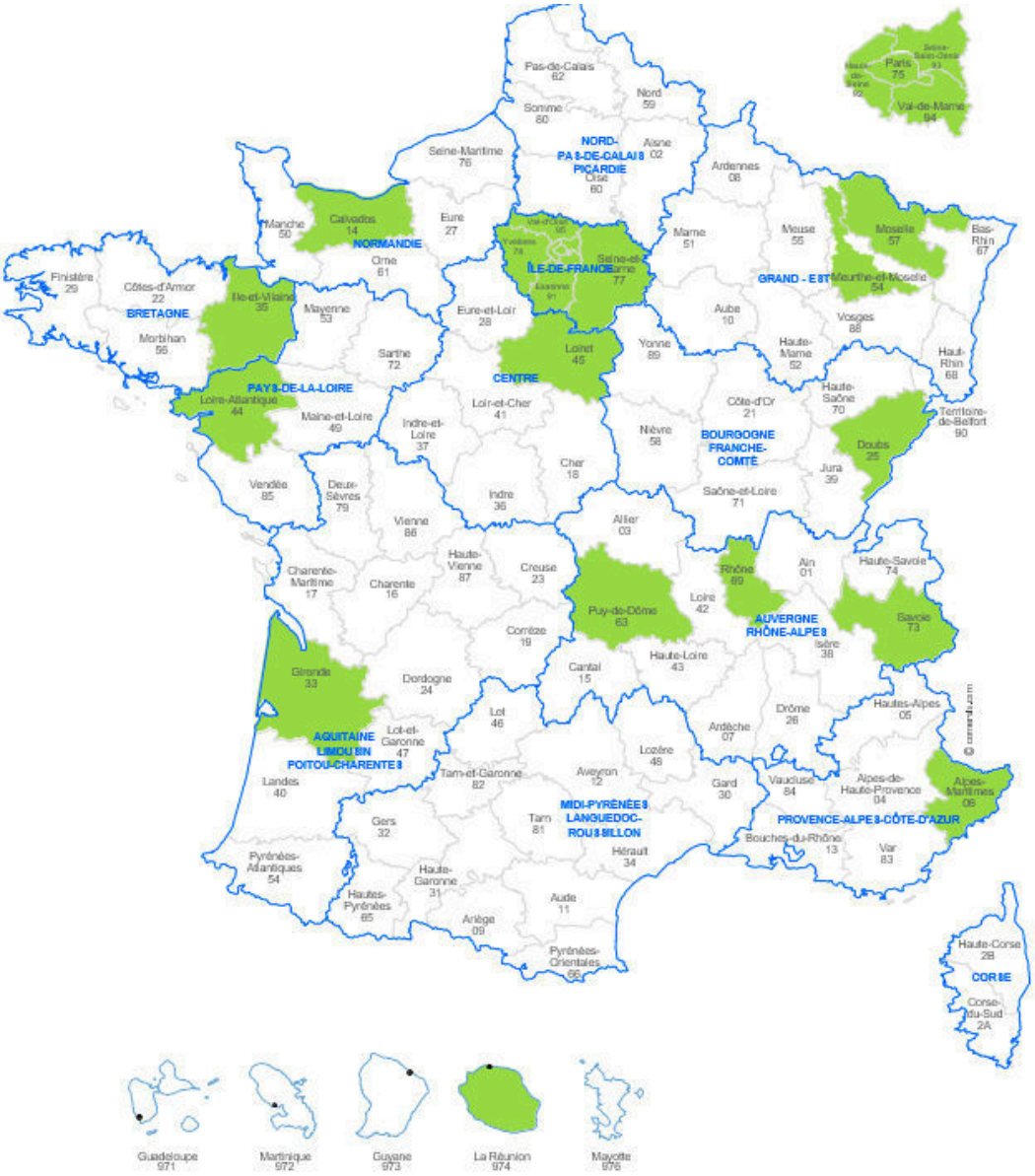


Figure 13 : Départements d'exercice des membres du groupe MP SFLS (source : groupe de travail)

2. Implications du groupe

L'objectif principal du groupe MP SFLS est de mener et d'apporter une expertise pharmaceutique sur l'infection VIH et les hépatites virales.

Pour se faire, le groupe travaille sur chaque "étape" de la cascade de prise en charge :

- Prévention : éducation pour la santé.
- Dépistage : TROD et autotests.
- **Dispensation : ARV, traitements associés et automédication.**
- Education thérapeutique, entretiens pharmaceutiques, liens ville/hôpital, réseaux.
- Suivi, accompagnement, pharmacovigilance.

Le groupe MP SFLS a souligné le rôle clef du pharmacien officinal dans la dispensation des ARV et des médicaments co-prescrits. C'est la raison pour laquelle le groupe propose des informations et formations sur le bon usage, interactions et gestion des effets indésirables. Ce dernier répond aux interrogations des professionnels de santé et réoriente vers les autres acteurs du parcours de soins.

Il est d'ailleurs possible de retrouver sur leur site internet des modules de formations sur la dispensation des ARV à l'officine notamment. Ces modules sont en version e-learning depuis 2018.

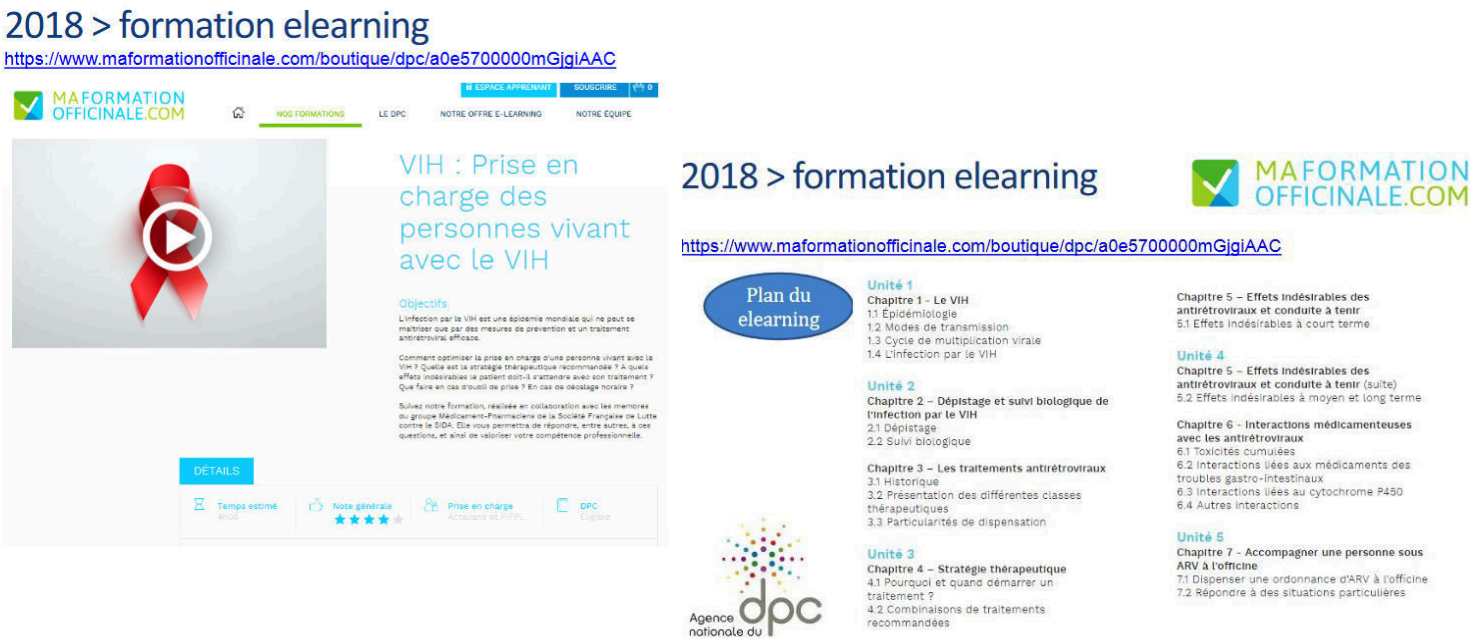


Figure 14 : E-learning ARV SFLS (source : sfls.aei.fr)

3. Travaux

Le groupe MP SFLS réalise différents travaux à chaque étape de la prise en charge du patient VIH.

Ces travaux sont menés en collaboration avec les structures de formation et d'encadrement des pharmaciens (Ordre des pharmaciens, organismes de formation spécialisés, facultés de pharmacie…) et avec le réseau des Coordinations RÉgionale de lutte contre le VIH (COREVIH).

Concernant le dépistage, le groupe propose une formation à la dispensation des autotests VIH. Il a élaboré un guide pratique et met à disposition des cas de comptoir à ce sujet ainsi qu'un module en e-learning. Des fiches pratiques sont elles aussi réalisées et disponibles en ligne. Plusieurs enquêtes ont été menées et les résultats sont téléchargeables en format PDF. Il est également possible de retrouver différentes affiches concernant la prévention et le dépistage du VIH en officine.

Au sujet de l'accompagnement des personnes sous traitements ARV et anti-hépatite C, il est également proposé de suivre une formation à la dispensation de ces traitements. Des cas de comptoir sont également retrouvés pour illustrer le module de formation.

Le groupe travaille notamment sur la formalisation des entretiens ARV à l'officine. En effet, le lien patient pharmacien est un maillon clé du parcours de soins qui gagnerait à être renforcé et formalisé. Le groupe souhaite « tester » les entretiens ARV dans quelques régions, en s'appuyant sur son réseau de pharmacies « expertes ».

II. Réglementation et ses limites[21]

1. Rappels généraux

Les ARV, comme tous les médicaments listés en France, sont soumis à des normes réglementaires.

Certains médicaments sont disponibles sans ordonnance et ne sont pas listés. D'autres sont inscrits sur des listes : liste I, II ou classés comme stupéfiants ou psychotropes. En ce qui concerne les ARV, ils sont tous classés sur liste I. Cela signifie qu'une ordonnance est obligatoire pour la dispensation des ARV. Il s'agit d'une ordonnance classique, renouvelable ou non. L'ordonnance doit être pour la première fois présentée à la pharmacie (hospitalière ou de ville) dans les 3 mois qui suivent la consultation. Ensuite, elle est valable 1 an maximum. La durée maximale de prescription grâce aux renouvellements est de 12 mois. La durée maximale de délivrance, elle, est d'un mois.

Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste ce qui implique une **prescription initiale hospitalière** (ou une prescription par un médecin exerçant en Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CEGIDD)). Le diagnostic de la pathologie traitée a été réalisé dans un cadre hospitalier (à l'exception de Maraviroc® en prescription hospitalière uniquement).

Il est demandé aux patients de renouveler leurs traitements avec au moins une **ordonnance hospitalière par an**, garantissant ainsi un suivi encadré par des praticiens spécialistes.

La prise en charge par la sécurité sociale est de 100%.

Le traitement ARV peut être délivré en pharmacie de ville tout comme en pharmacie hospitalière : on parle de double circuit ville / hôpital.

[21] F. Amouroux, « Enseignement pharmacie 6ème année cours UE Qualité & Management à l'officine : médicaments à dispensation particulière, réglementation ».

2. L'accès aux ARV : une hétérogénéité réglementaire

Pour rappel, nous avons élaboré ce travail avec la SFLS dans le but d'identifier des difficultés rencontrées par les pharmaciens officinaux lors de la dispensation d'ARV. Lors de la réalisation des enquêtes, nous avons pu mettre en évidence certaines limites de réglementation, notamment en cas de départ à l'étranger pour plus d'un mois. Des ajustements constants et des procédures allégées furent mis en lumière tout au long de l'enquête.

III. Difficultés de dispensation : analyse d'entretiens[22] [23] [24]

1. Contexte et objectifs

Comme vu précédemment, nous avons étudié les modalités de dispensation des ARV, notamment les dispensations ne respectant pas toujours les délais autorisés par la loi (départ anticipé en voyage).

Pour rappel, en France, la loi autorise une délivrance des ARV pour un mois maximum, sauf dérogation dans le cadre d'un séjour à l'étranger. Dans ce contexte, les pharmaciens et les patients sont souvent confrontés à des difficultés de dispensation. C'est la raison pour laquelle une étude croisée, socio-pharmaceutique, ciblant la réglementation qui encadre la dispensation dans une situation spécifique de départ à l'étranger pour plus d'un mois, a été réalisée.

Les objectifs étaient multiples : évaluer la réglementation sur le territoire français et les pratiques des professionnels en termes de dispensation des ARV, identifier les difficultés et les adaptations auxquelles les professionnels sont confrontés, estimer les écarts entre les pratiques officinales et la réglementation en vigueur et enfin si possible, proposer des préconisations afin d'accorder les pratiques des professionnels, les attentes des patients et la législation en vigueur.

Deux hypothèses sociologiques ont été posées :

- **Hypothèse 1** : le cadre réglementaire de dispensation serait respecté par les professionnels mais adapté dans certaines situations ou pour certains patients.
- **Hypothèse 2** : il existerait une adaptation des pratiques de dispensations non renseignée.

[22] E. Billaud et al., « Cartographie règles dispensation ARV France ».

[23] P. Couffignal et al., « Départ à l'étranger des personnes vivant avec le VIH : enquête sur les pratiques de dispensation des antirétroviraux affiche ».

[24] I. Raymond et al., « Départ à l'étranger des personnes vivant avec le VIH : enquête sur les pratiques de dispensation des antirétroviraux résumé article ».

Des entretiens semi-directionnels, croisant sciences pharmaceutiques et sciences sociologiques, furent réalisés par deux sociologues Bordelais. L'analyse de ces entretiens a constitué mon travail de recherche. Au travers de cette enquête socio-pharmaceutique, nous avons questionné le positionnement des professionnels face à des demandes spécifiques.

2. Matériel et méthodes

Nous avons développé une étude qualitative et exploratoire par le biais d'entretiens semi-directifs. En amont de ce travail, un état des lieux de la littérature scientifique et réglementaire a été effectué.

Pour mettre en place ces entretiens de recherche, nous avons identifié et sélectionné un échantillon de pharmaciens officinaux sur le territoire répondant à des critères de parité : genre, statut et expérience professionnelle. Les pharmaciens qui ont accepté de participer à cette enquête répondaient à une répartition géographique sur le territoire identique entre officines rurales et urbaines. Vingt-deux entretiens semi-directifs ont pu être réalisés.

Un guide d'entretien a été finalisé intégrant nos objectifs de recherche. Il a été pré-testé auprès de pharmaciens volontaires afin d'affiner la formulation, la pertinence des questions et des thématiques abordées. L'ensemble des entretiens ont été enregistrés et intégralement retranscrits, avec l'accord des répondants.

Voici la liste exhaustive des questions classées par thème :

Numéro de la question	***Question***
1	Avez-vous des personnes séropositives dans votre patientèle ? Suivez-vous beaucoup de patients sous ARV ? Si oui, combien ?
2	Les patients que vous voyez ont-ils un profil spécifique : âge, sexe, nationalité etc… ?
3	Ces patients sont-ils fidèles à votre officine ?
4	Comment se passe la dispensation ? - Avez-vous un espace particulier pour recevoir les patients ? - Les patients semblent-ils à l'aise ? - Osent-ils poser des questions ? - Vous-mêmes êtes-vous à l'aise ? - Avez-vous établi une zone de confidentialité dans votre officine ? Comment cela se passe avec les patients que vous connaissez ?
5	Vous arrive-t-il d'être face à des demandes de dispensation qui ne respectent pas le cadre réglementaire (partir avec plusieurs mois de traitement par exemple) ? Qu'est-ce qui vous « embarrasse » ? Le patient ? La loi ? Si oui, comment réagissez-vous ? Si non, avez-vous prévu une réponse malgré tout ?
6	Pour ces situations, réelles ou hypothétiques, en avez-vous parlé à l'ensemble des personnes qui travaille à vos côtés ? Ou estimez-vous qu'il s'agisse là d'une interaction de délivrance qui se gère au « cas par cas » ? Est-ce que vous, vous avez été déjà sollicité dans ce contexte par un membre de votre équipe ?
7	Qui délivre dans ce cas ? Pharmacien ? Préparateur ? Étudiant ? Qui contrôle ? Ou pas ?

8	Estimez-vous être assez informé vis-à-vis de ces situations ? Avez-vous bénéficié d'une formation ou d'une information uniquement réglementaire / juridique ?
9	Avez-vous dans votre officine un guide ou avez-vous en tête un site internet ou bien un collègue qui pourrait vous renseigner en cas de besoin dans cette situation (conseil de l'ordre) ? Est-ce qu'un rappel, un outil vous serait utile ?

Tableau 4 : Liste des questions de l'enquête socio-pharmaceutique (source : groupe de travail)

Sociologiquement, les 2 premières questions permettent de poser le contexte de l'enquête. Les 2 suivantes sont des indicateurs de confiance. Celles qui suivent permettent de mettre en évidence des « adaptations professionnelles » lors de situations « embarrassantes » au niveau de la dispensation notamment.

Mais comment interroger des praticiens sur un sujet sensible, sans jugement, et dans le respect des pratiques dans un contexte peu propice aux échanges (les officines étant des lieux ouverts au public dans lesquels les professionnels sont fortement sollicités) ?

L'enjeu méthodologique n'était donc pas simplement de travailler sur cette frontière entre « santé publique » et « sciences humaines » mais également de solliciter un échantillon de répondants représentatif de la profession, de composer avec les « résistances » pratiques de la passation des entretiens symboliques de la thématique. Sur le plan sociologique, nous avons pris en considération les dimensions de « l'incommunicable » et du « secret » vis-à-vis des pratiques professionnelles.

Nous avions le souhait que la parité des répondants liée au genre, type d'exercice (taille des officines, exercice rural ou urbain), répartition géographique et territoriale (centre-ville, périphérie de ville) reflète les pratiques nationales.

Cependant le recrutement de l'échantillon fut plus long que prévu et la répartition équilibrée par région n'a pu être respectée. Onze hommes et onze femmes, titulaires d'officines aussi bien rurales que centre-urbaines ont accepté de répondre à notre enquête.

Nous souhaitions sur le plan sociologique pouvoir prendre en compte l'expérience relationnelle des pharmaciens face à une demande de dispensation des ARV rentrant difficilement dans le cadre réglementaire. Nous avons également interrogé la gestion de ces demandes, les incertitudes et les choix des professionnels ainsi que leurs relations avec leurs patients.

3. Analyse et résultats

a. Situations d'aménagements : extraits d'entretiens

Intervieweur : Comment faites-vous face à des patients qui vous demandent des ARV pour plus d'un mois ou qui partent précipitamment à l'étranger sur le long terme ?

« Je demande son avis à la CPAM pour ce type de demande ainsi que l'autorisation écrite du médecin généraliste. Mais toutes les CPAM ne l'exigent pas d'après ce que j'ai entendu » (témoignage 1).

« Dans notre département une simple attestation du patient et du médecin suffit » (témoignage 2).

« Je sais que je ne dois pas faire ça mais dans certains cas je garde la carte vitale de mes patients lorsqu'ils sont en voyage, comme ça ils peuvent partir pour plus d'un mois et je me charge de leur faire des dispensations par échéance » (témoignage 3).

« Normalement, il faut une mention claire du médecin sur l'ordonnance, mais parfois j'appelle moi-même le médecin pour avoir son accord sans que cela soit stipulé noir sur blanc » (témoignage 4).

« Ils devraient normalement demander une autorisation, avoir un tampon de la sécurité sociale, pour pouvoir obtenir leurs médicaments sur plusieurs mois mais le plus souvent ils ne le font pas » (témoignage 5).

« Il faudrait penser à uniformiser cela. Autoriser ce type de patients à prendre 3 mois de traitement pour partir en voyage par exemple » (témoignage 6).

« Ce que l'on fait c'est que l'on demande au médecin référent d'inscrire sur l'ordonnance que le traitement doit durer deux mois » (témoignage 7).

« Sinon, parfois on garde la carte vitale du patient et on enregistre une délivrance tous les mois » (témoignage 8).

« Il y a une autre possibilité, c'est de demander une autorisation préalable à la sécurité sociale, mais personne ne le fait c'est trop compliqué, alors on fait comme ça » (témoignage 9).

« Vous avez dit on bricole, oui c'est exactement ça » (témoignage 10).

« Il existe une carte en ligne qui indique que chaque CPAM fait ce qu'elle veut » (témoignage 11).

« Il faut que la CNAM et la DGS fasse leur travail en uniformisant les pratiques des CPAM » (témoignage 12).

« Quelque fois on fait une avance car le rendez-vous ne correspond pas au renouvellement du traitement donc c'est une relation de confiance » (témoignage 13).

« Cela arrive peu mais déontologiquement on est souvent entre le légal et le soin, on navigue » (témoignage 14).

« Je demande au patient de se rapprocher de sa caisse d'assurance maladie afin d'obtenir le tampon nécessaire à la délivrance, l'autorisation écrite du médecin et l'attestation sur l'honneur du patient. Cela est contraignant mais c'est la loi » (témoignage 15).

« Je dispense par échéance, c'est-à-dire mois par mois les médicaments » (témoignage 16).

« Je prépare et commande les médicaments pour plusieurs mois et je facture à la sécurité sociale les produits tous les mois, on est obligés, pas de conditionnement de 3 mois pour les ARV aussi étonnant que cela ne soit » (témoignage 17).

« Cela serait bien d'uniformiser tout cela, c'est un peu flou et puis d'abord pourquoi toutes les CPAM n'ont pas les mêmes exigences ? Moi j'appelle le médecin pour avoir son accord oral et je dispense mois par mois » (témoignage 18).

b. Résultats

Tout d'abord, toutes les officines interrogées ont affirmé suivre un certain nombre de patients sous ARV. Globalement les patients sous ARV sont plutôt fidèles à leur pharmacie habituelle.

Comme le soulignent les extraits d'entretiens précités, des **ajustements** et **adaptations** sont à noter et mettent les professionnels dans une situation d'embarras. En effet, la plupart des pharmaciens interviewés disent « naviguer » entre le légal et le soin. La majorité des pharmaciens interviewés utilisent la **dispensation par échéance** lorsqu'ils sont confrontés à des patients VIH partant à l'étranger pour une durée supérieure à 1 mois (N = 14/22).

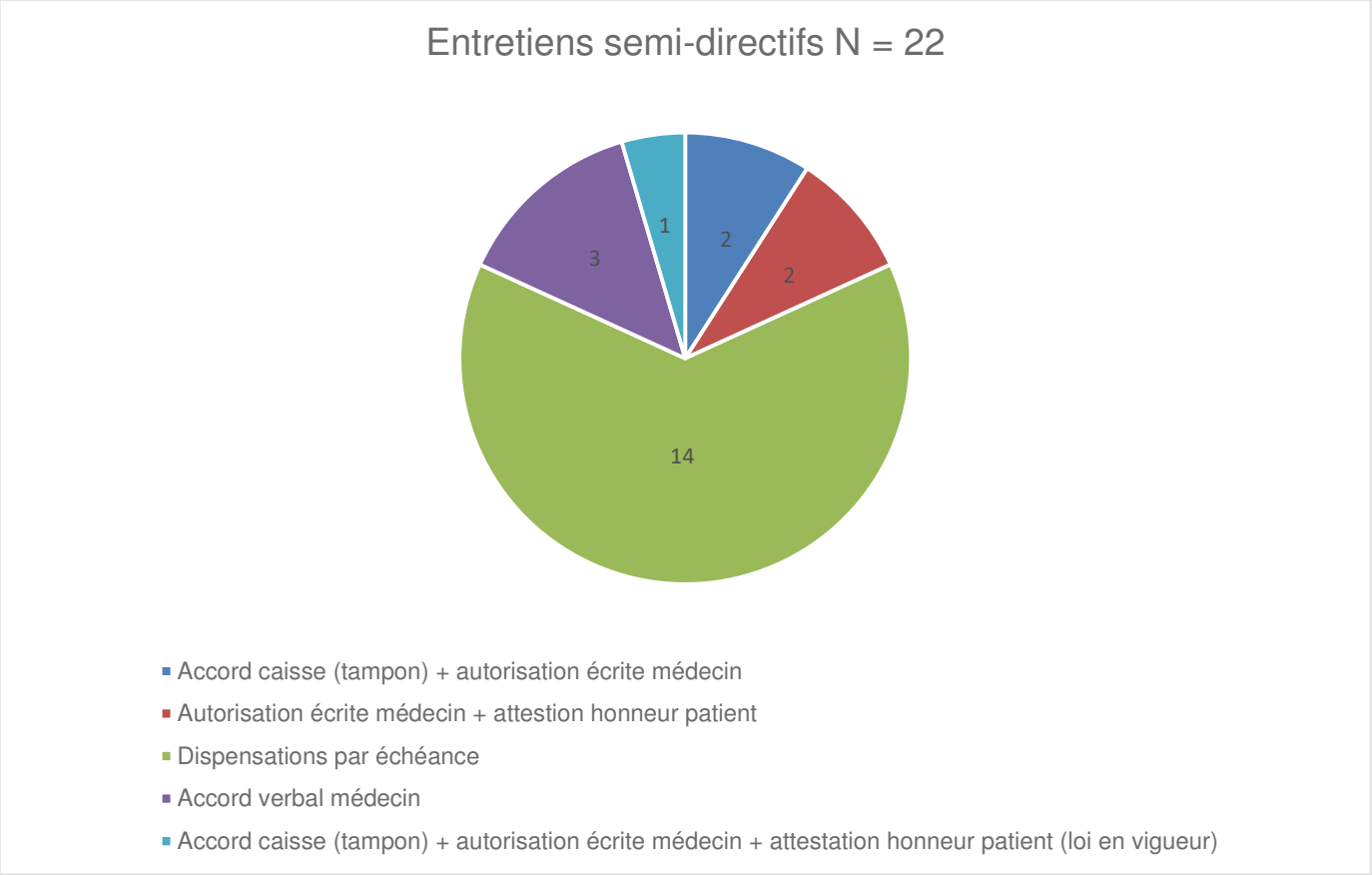


Figure 15 : Résultats enquête socio-pharmaceutique graphique (source : groupe de travail)

Les pharmaciens interviewés expriment tous un **embarras**, les mettant en tension entre le souci de la continuité des soins et les obligations réglementaires. Cela amène à des ajustements constants, comme la dispensation par échéance, selon une marge variable d'interprétation. Cet embarras est consenti au bénéfice de la préservation de la relation de confiance avec le patient, pour soutenir l'observance et le bon usage des ARV.

Cette enquête montre que 21 des 22 professionnels interrogés disent trouver des aménagements afin de répondre à ce type de demande.

Si la notion « d'embarras » revient régulièrement dans les propos des interviewés, celles de « continuité des soins » et de « confiance » entre soignants et soignés ressortent également. Tout au long de nos entretiens, le champ lexical de la

limite apparaît : « ce sont des situations *borderline* pour nous », « on navigue à vue », « on bricole », « on s'adapte en fonction des situations ».

Le tout concourt au développement de stratégies de réduction de contradiction entre ce que certains pharmaciens nomment le « sens professionnel » ou « l'engagement auprès des patients » et les « obligations règlementaires », ce qui favorise ces aménagements dans les dispensations. Mais au total c'est la posture relationnelle qui semble primer sur le réglementaire.

A l'inverse, d'autres professionnels, plus rares (1 sur 22) mettent plutôt en avant des considérations « réglementaires » afin de résoudre ces situations.

Cette enquête a soulevé une réelle **inégalité entre divers départements** due à une **non-uniformité des pratiques** et à des **procédures allégées**.

« Je demande son avis à la CPAM pour ce type de demande ainsi que l'autorisation écrite du médecin généraliste. Mais toutes les CPAM ne l'exigent pas d'après ce que j'ai entendu » nous relate un pharmacien.

En effet, il a été démontré lors de l'enquête qu'il existe une **procédure « allégée »** pour certains départements, à savoir notamment pour le **75, 78, 92** et **21**. Pour ces derniers, il est « simplement » demandé au patient d'avoir une prescription avec la mention « départ à l'étranger pour durée X mois », +/- la copie du billet d'avion conservé par le pharmacien et l'attestation sur l'honneur remplie par le patient.

La procédure classique exige en temps normal :

Avis médical favorable avec mention apposée sur l'ordonnance + déclaration sur l'honneur du patient + avis favorable CPAM avec tampon

En effet, la loi exige une prescription avec la mention « départ à l'étranger pour une durée de X mois », l'attestation sur l'honneur remplie par le patient mais également un accord signé par la sécurité sociale, à demander 15 jours avant le départ à sa caisse d'assurance maladie, qui tamponnera l'ordonnance d'une mention d'accord.

Des aménagements sont constatés et divergent en fonction des départements.

Nous sommes donc en droit de nous interroger : est-ce que cette procédure allégée peut être appliquée à d'autres départements ? Pourquoi ? Pourquoi pas ? Pourquoi existe-t-il une procédure allégée pour certains départements ? Est-ce que le pharmacien peut ou doit assurer certaines démarches auprès de la CPAM ?

Nous constatons également que **les instructions des différentes CPAM divergent** elles aussi. En exemple, les instructions de la CPAM **Hauts de Seine (92)** :

- Délivrance jusqu'à 3 mois de traitement : nécessité pour délivrer de la mention « départ à l'étranger, accord de délivrance pour X mois » sur l'ordonnance + attestation sur honneur rédigée par le patient lui-même.
- Délivrance de 3 à 6 mois de traitement : adresser par mail une demande d'accord préalable à la CPAM en joignant l'ordonnance avec mention citée ci-dessus + attestation sur honneur. Le défaut de réponse sous 15 jours vaut pour acceptation. Le refus est notifié au patient, au médecin et au pharmacien.

L'accord de la CPAM n'est donc pas nécessaire ici.

En revanche, pour les autres régions, il faut un **accord explicite de la CPAM**. De plus, cette exception n'est pas renseignée sur le site AMELI.

En effet, pour les régions hors Ile-de-France, comme pour les **Alpes Maritimes (06),** les instructions de la CPAM sont les suivantes : les articles R.5132-12 et R.5123-2 du Code de la santé publique (CSP) posent le principe selon lequel il ne peut être délivré en une seule fois et pris en charge une quantité de médicaments

correspondant à une durée de traitement supérieure à 4 semaines ou à 30 jours (selon le conditionnement).

Une procédure dérogatoire à ce principe est justifiée, en faveur des patients conduits à séjourner à l'étranger pendant plus d'un mois, pour motifs professionnels ou personnels, et devant continuer à suivre un traitement prescrit. Elle ne peut être mise en œuvre que dans les situations où les patients sont susceptibles de rencontrer des difficultés pour accéder à leur traitement (indisponible dans le pays de destination, incertitude sur l'offre de soins). Par conséquent, les déplacements dans les états de l'UE/EEE sont exclus du cadre de cette dérogation. Le patient doit faire une demande de prise en charge auprès de la Caisse Primaire d''Assurance Maladie en lui adressant la prescription médicale.

Il n'y a donc **pas de « procédure allégée »** comme pour la région Hauts-de-Seine.

Mais rappelons-le, **l'accord de la CPAM est impératif pour une dispensation comprise entre 2 et 6 mois. (Cnamts N° 19/2009). Quelle que soit la destination, la circulaire CNAMTS numéro 19/2009 prévoit une procédure dérogatoire selon laquelle le médecin doit mentionner son accord pour une dispensation de plus d'un mois, le patient doit remplir une attestation sur l'honneur, et si et seulement si la Caisse signifie son accord, la dispensation sera possible dans la limite de 6 mois.**

Si le séjour est prévu dans un autre État membre de l'UE, un décret 2013-1216 du 23 décembre 2013 relatif à la reconnaissance des prescriptions médicales, établit des conditions similaires à celles de la circulaire CNAMTS. Mais c'est principalement cette dernière qui sert de cadre pour les patients vivant avec le VIH, car les destinations sont le plus souvent extra-européennes.

Nous constatons que malgré une règlementation stricte, on retrouve une **hétérogénéité de son application** conduisant à une **grande diversité des pratiques de dispensation**. Cette recherche qualitative auprès de 22 officines à

l'échelle du territoire français révèle des logiques relationnelles et règlementaires qui participent à une **non-uniformité des pratiques**.

Les notions d'embarras, d'engagement professionnel, de souci réglementaire et de relations personnelles avec les patients expliquent en grande partie les aménagements et les adaptations observés dans ce type de demande de dispensation des ARV.

Il est à noter que les notions de confiance et de réputation, qui apparaissent essentielles dans notre étude, ne sont pas abordées. Pourtant, elles semblent fortement expliquer le refus ou l'accompagnement dans l'ajustement face aux demandes spécifiques de dispensation.

c. Discussion

Départements	***Procédure***
75 Seine *78 Yvelines* *92 Hauts-de-Seine* *21 Côte d'Or*	- Prescription avec mention « départ à l'étranger pour une durée de X mois » - Copie du billet d'avion - Attestation sur l'honneur remplie par le patient ⇒ **Procédure « allégée » : pas d'accord de la Sécurité Sociale nécessaire**
Autres	- Prescription avec mention « départ à l'étranger pour durée X mois - Attestation sur l'honneur remplie par le patient - Accord de la sécurité sociale présenté par le patient (à demander 15 jours avant à sa caisse) tamponné sur l'ordonnance ⇒ **Procédure classique**

Tableau 5 : Récapitulatif des diverses procédures relatives à la dispensation des ARV pour plus d'un mois (source : groupe de travail)

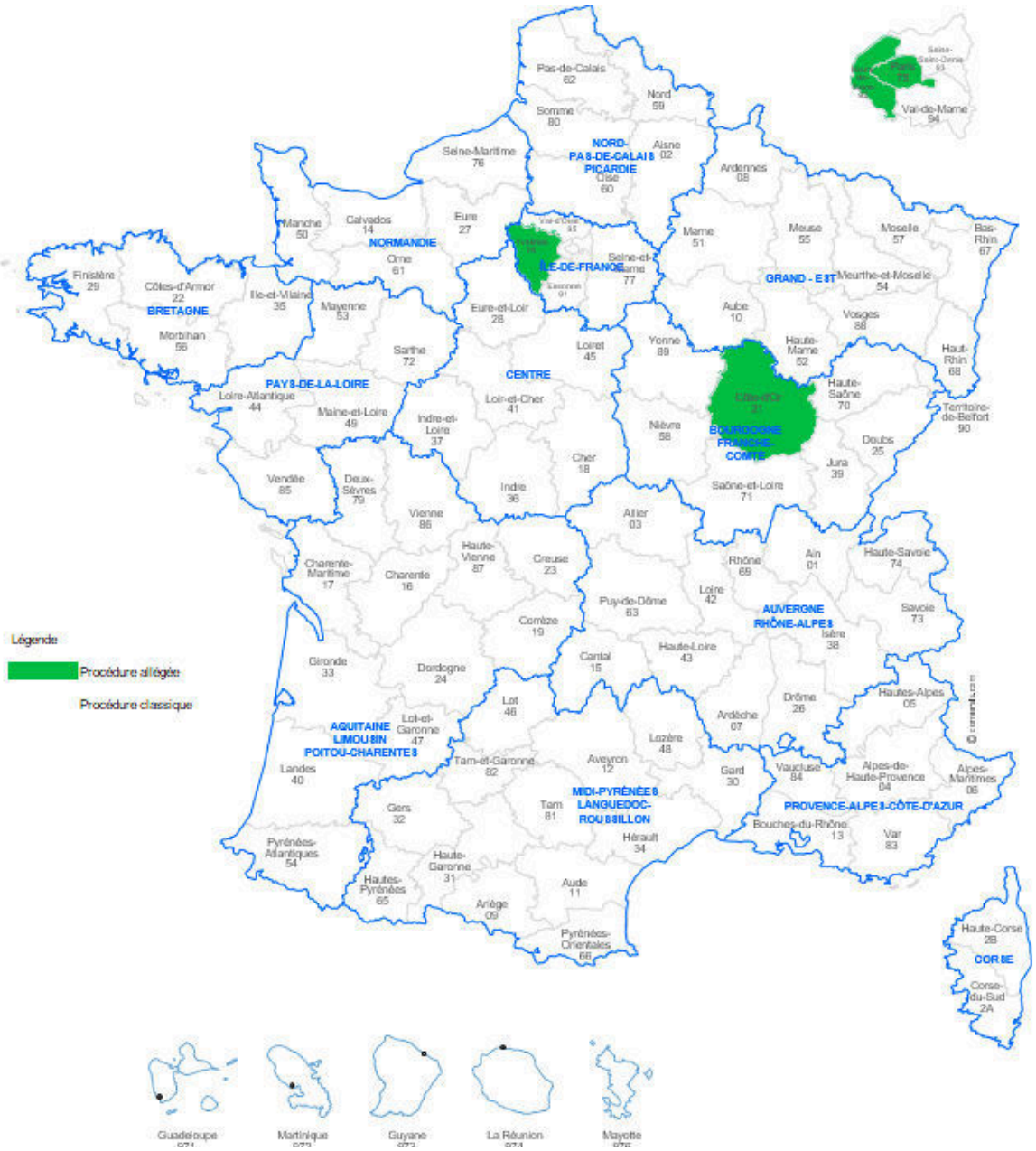


Figure 16 : Départements et procédures (source : groupe de travail)

Au regard de cette enquête, il convient de discuter d'une **uniformisation** et **simplification de l'application des exigences réglementaires**, pour conduire à une optimisation des parcours de soins chroniques. Il semblerait logique que toutes les CPAM exigent les mêmes règles sur le territoire national.

Nous soulevons également la question de la gestion par les officines des stocks de traitements en lien avec l'investissement financier nécessaire et celle d'un conditionnement par les firmes pharmaceutiques permettant une dispensation de plus longue durée.

Cette enquête exploratoire aura montré que l'hétérogénéité des pratiques est corrélée à une mosaïque de motivations professionnelles et d'enjeux relationnels qui ouvrent grand la voie d'une discussion autour de l'uniformisation des logiques de dispensation.

Conclusion et discussion

Depuis 1996 (avènement des trithérapies) où les patients avaient plus d'une dizaine de comprimés à prendre par jour, les avancées thérapeutiques se sont confirmées. Aujourd'hui, nous avons des médicaments avec une puissance élevée, qui négativent la charge virale rapidement, qui présentent peu de résistance, une tolérance satisfaisante à court et à long terme, une facilité de prise et peu d'interactions médicamenteuses. Cependant la prise charge du VIH justifie toujours d'une observance optimale.

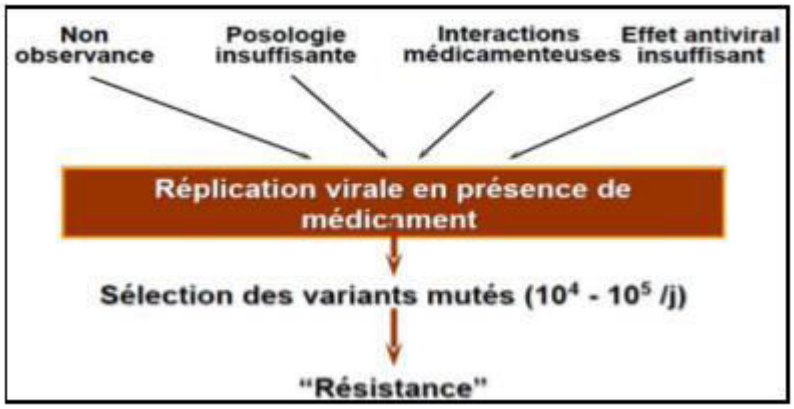


Figure 17 : Résistance aux ARV (source : Dr P. Poubeau 2016)

Le rôle du pharmacien est central dans l'accompagnement des patients séropositifs, c'est pourquoi nous avons souhaité questionner les difficultés que les pharmaciens officinaux pouvaient rencontrer lors de dispensations de traitements ARV.

Cette enquête a pu montrer que lors de départs à l'étranger, les textes réglementaires concernant les dispensations de traitements supérieures à un mois ne sont pas toujours respectés. Nous constatons également que les règles encadrant ces dispensations différent en fonction des départements.

Au travers des entretiens menés auprès des pharmaciens au cours de ce travail, nous avons vu que les pharmaciens tentent dans leur ensemble de concilier attentes des patients et exigences réglementaires.

La conclusion de cette enquête révèle qu'il serait utile d'harmoniser les règles de dispensation sur le territoire national et de clarifier les messages transmis aux pharmaciens.

Cette recherche a été réalisée avec le soutien du groupe MP SFLS. Au regard des résultats, différentes actions seront mises en place par le groupe :

- Les différentes CPAM du territoire national seront interpellées afin d'harmoniser la législation encadrant les dispensations.
- Les laboratoires pharmaceutiques promoteurs des ARV seront également contactés pour discuter de la faisabilité d'un conditionnement de trois mois de traitement.

Il serait également intéressant de questionner le ministère de la Santé, impliqué dans ces différentes décisions.

Nous espérons que ces actions contribuent à une meilleure prise en charge du patient, plus juste et optimisée.

Enfin, l'observance aux traitements est primordiale, et tout particulièrement dans le cas du VIH. En effet, la maladie est incurable et si le patient arrête ou oublie son traitement, la charge virale remonte. Plusieurs facteurs de non-observance sont identifiés, comme les séjours à l'étranger. Ces derniers contribuent à la non-observance de par un accès parfois difficile aux traitements pour une durée supérieure à un mois. En France, l'observance médicamenteuse est de 50% toutes maladies confondues. Améliorer l'observance est, de fait, un objectif majeur pour nous, pharmaciens.

Bibliographie

[1] Isabelle Raymond *(Pharmacien Praticien hospitalier au CHU de Bordeaux)* et Arnaud Alessandrin *(Sociologue à Bordeaux)* « Identification des pratiques officinales de dispensation des antirétroviraux » objectifs du projet de recherche socio-pharmaceutique, juin 2019.

[2] Isabelle Raymond, Arnaud Alessandrin, Agnès Certain *(Pharmacien Praticien Hospitalier au CHU Bichat de Paris)*, Christine Jacomet *(Médecin au CHU de Clermont-Ferrand)*, Julie Langlois *(Pharmacien à Orléans)*, Eric Billaud *(Médecin Praticien Hospitalier au CHU de Nantes)*, Pauline Couffignal *(Sociologue à Bordaux)* et Coralie Porta « Dispensation des antirétroviraux pour une durée de plus d'un mois : retour sur une recherche exploratoire qualitative » - S.F.S.P. | « Santé Publique » 2020/1 Vol. 32 | pages 97 à 102 | ISSN 0995-3914, s. d, juin 2020.

[3] Site internet Seronet « VIH dans le monde : chiffres officiels », janvier 2020. https://seronet.info/article/vih-dans-le-monde-ce-que-disent-les-chiffres-86299

[4] Pierre Delobel *(Professeur des Universités, Médecin Praticien Hospitalier à Toulouse)* « Physiopathologie Infection VIH ». s. d.

[5] Site internet enseignement Lyon « Structure VIH », janvier 2020. http://acces.ens-lyon.fr/biotic/immuno/html/strucvih.htm

[6] « ECN pili 2018 », janvier 2020. http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-165-maj-220518-1.pdf

[7] AIDS « Évolution d'une infection par le VIH », novembre 2019. https://www.aids.ch/fr/vivre-avec-vih/aspects-medicaux/evolution.php.

[8] Véronique Avettand-Fenoel *(Maitre de conférences des Universités, Médecin Praticien Hospitalier à Paris)*, Charlotte Charpentier *(Médecin à Paris)* et Benoit Visseaux *(Médecin à Paris)* « VIRUS VIH », 2017.

[9] Estibaliz Lazaro *(Médecin au CHU de Bordeaux)* « Enseignement pharmacie 6ème année cours UE dispensation des médicaments et autres produits de santé : infections à VIH ». Faculté Bordeaux II, novembre 2018.

[10] Site internet médecine Université de Toulouse « Infection à VIH et SIDA », novembre 2019.
http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/Item76_MSP/indexl4.htm

[11] Site internet actions traitements, association de patients VIH et co-infections, « Actions traitements, association de patients VIH et co-infections » novembre 2019.
https://www.actions-traitements.org

[12] [16] Site internet VIDAL « VIDAL : Base de données médicamenteuse », novembre 2019.
https://www.vidal.fr

[13] Site internet VIH clic « Modes d'action des traitements antirétroviraux », décembre 2019.
https://vihclic.fr/antiretro-viraux/mode-action-physiopathologie-traitements-antiretroviraux/

[14] Claire Gozalo *(Médecin Praticien Hospitalier au CHU de Reims)* et Caroline Solas *(Pharmacien au CHU de Marseille)* « Traitements anti rétroviraux : tableau synoptique » Pharmacologie des Anti-Infectieux, 139-42, chapitre 17, Elsevier, 2018.
https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75300-8.00017-3

[15] A. Berriche, L. Ammari , S. Debbeche, R. Abdelmalek, F. Kanoun, A. Ghoubontini, S. Aissa, B. Kilani, et HT iouiri Benaissa *(Médecins à Tunis)* « Effets indésirables des antirétroviraux », s. d., 17.

[17] Fichier PDF « Traitement anti retroviral », s.d., 29, avril 2020.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/05_Traitement_anti_retroviral.pdf

[18] Site internet Institut Pasteur « La recherche sur le VIH / SIDA », février 2017.
https://www.pasteur.fr/fr/recherche-vihsida

[19] Site internet vih.org « Traitement de l'infection VIH : les associations d'antirétroviraux à longue durée d'action, avantages et inconvénients », octobre 2020.
https://vih.org/20180328/traitement-de-linfection-vih-les-associations-dantiretroviraux-a-longue-duree-daction-avantages-et-inconvenients/

[20] Site internet SFLS « Site internet groupe MP SFLS », novembre 2019.
http://sfls.aei.fr/Commission-pharmaciens-medicaments

[21] Françoise Amouroux *(Pharmacien d'officine PAST à Bordeaux)* « Enseignement pharmacie 6ème année cours UE Qualité & Management à l'officine : médicaments à dispensation particulière, réglementation », Faculté Bordeaux II, octobre 2018.

[22] Eric Billaud, Solène Sécher, Christine Jacomet, Julie Langlois, Justine Prouteau, Sylvia Pugliese-Wehrlen et Agnès Certain « Cartographie règles dispensation ARV France », s. d.

[23] Pauline Couffignal, Coralie Porta, Isabelle Raymond, Christine Jacomet, Julie Langlois, Eric Billaud, Agnès Certain et Arnaud Alessandrin « Départ à l'étranger des personnes vivant avec le VIH : enquête sur les pratiques de dispensation des antirétroviraux » affiche, octobre 2019.

[24] Isabelle Raymond, Pauline Couffignal, Coralie Porta, Agnès Certain, Christine Jacomet, Julie Langlois, Eric Billaud et Arnaud Alessandrin « Départ à l'étranger des personnes vivant avec le VIH : enquête sur les pratiques de dispensation des antirétroviraux » résumé article, septembre 2019.

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »

Thèse soutenue le vendredi 11 décembre 2020 par PORTA Coralie

Titre : « Le pharmacien officinal et la dispensation des antirétroviraux : enquête croisée socio-pharmaceutique »

Résumé : Les antirétroviraux, comme la majorité des traitements chroniques en France, ne peuvent être dispensés pour une durée supérieure à un mois sauf dérogation dans le cadre d'un départ à l'étranger. C'est dans ce contexte qu'une recherche croisée socio-pharmaceutique a été réalisée.
Il s'est avéré que les règles de dispensation des antirétroviraux en cas de séjour à l'étranger sont hétérogènes et varient d'un département à un autre. Les pharmaciens sont souvent confrontés à des difficultés de dispensation et doivent « s'adapter » toujours en tension entre la continuité des soins et la réglementation en vigueur.
Une harmonisation et simplification des textes réglementaires contribuerait à une meilleure prise en charge du patient vivant avec le VIH, plus équitable et optimisée.

Mots-clés : Pharmacien / VIH / Antirétroviraux / Dispensation / Départ à l'étranger / Réglementation

Title : « The officinal pharmacist and the antiretrovirals's dispensing : socio-pharmaceutical crossed investigation »

Summary : Antiretroviral drugs, like the majority of chronic treatments in France, can't be dispensed for more than a month except with an exemption for a departure abroad. It's in this context that a socio-pharmaceutical crossed research was carried out.
It was proved that the rules for dispensing antiretroviral drugs in the event of a stay abroad are heterogeneous and vary from one departement to another. Pharmacists are often confronted with dispensing difficulties and always have to "adapt", in tension between continuity of care and the regulation in force.
Harmonisation and simplification of regulatory texts would contribute to a better, more equitable and optimised care for patients living with HIV.

Keywords : Pharmacist / HIV / Antiretrovirals / Dispensing / Departure abroad / Regulation

Nature de la thèse : bibliographique

UFR des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux