



**HAL**  
open science

# VIH acquis dans la petite enfance versus VIH acquis durant l'adolescence ou le début de l'âge adulte : différences dans les comportements d'adhésion, du succès thérapeutique et évaluation de l'éligibilité à un traitement injectable de longue durée d'action

Anthony Marcellin

## ► To cite this version:

Anthony Marcellin. VIH acquis dans la petite enfance versus VIH acquis durant l'adolescence ou le début de l'âge adulte : différences dans les comportements d'adhésion, du succès thérapeutique et évaluation de l'éligibilité à un traitement injectable de longue durée d'action. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03573739v2

**HAL Id: dumas-03573739**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03573739v2>**

Submitted on 4 Apr 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**MÉMOIRE DU  
DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Présentée publiquement et soutenue devant la Faculté de pharmacie de Marseille  
le 16 décembre 2021 par

**Monsieur Anthony MARCELLIN**

Né le 07 juillet 1993

**THÈSE**

en vue d'obtenir

**LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

VIH acquis dans la petite enfance versus VIH acquis durant l'adolescence ou le début de l'âge adulte : différences dans les comportements d'adhésion, du succès thérapeutique et évaluation de l'éligibilité à un traitement injectable de longue durée d'action

**THESE ARTICLE**

**JURY :**

Président : **Madame le Professeur Caroline Solas Chesneau**  
PU-PH, UFR Pharmacie et Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Assesseurs : **Madame le Professeur Hélène Marchandin**  
PU-PH, UFR Pharmacie de Montpellier

**Madame le Professeur Valérie Martel-Laferrière**  
M.D. M.Sc., Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

**Madame Suzanne Marcotte**  
B.pharm, M.Sc, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

**Monsieur le Docteur Simon Scodavolpe**  
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Briançon

**Madame le Docteur Lina Alhaji**  
Docteur en Pharmacie



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

#### **ADMINISTRATION :**

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

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

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

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

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

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

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

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

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

**A.H.U.**

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

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

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

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------



## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

# Remerciements

---

Longtemps redoutées, l'élaboration et l'écriture d'une thèse d'exercice doivent sublimer le travail de toute une vie d'étudiant, être la résultante logique et attendue d'une décennie de découvertes, d'apprentissage et de formation. Mais ce travail ne serait pas abouti sans le concours de très nombreux intervenants, que je vais pouvoir remercier comme il se doit ici. Grâce à eux, je sais désormais quel pharmacien hospitalier je souhaite devenir.

Ecrire sa thèse dans un contexte de pandémie mondiale a incontestablement constitué un défi supplémentaire : logistique surtout, migratoire ensuite, les déplacements entre pays étant rendus plus complexes.

*À Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs les membres du jury,*

**À Madame le Professeur Caroline Solas Chesneau**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

**À Suzanne et au Dr Martel-Laferrière**

Merci mille fois pour m'avoir accompagné dans ce projet de thèse, notre petite étude. Je suis très fier du travail accompli à vos côtés : écrire ma thèse au Canada et observer les pratiques québécoises m'ont énormément appris et m'ont permis de constater combien le rôle des pharmaciens hospitaliers est différent outre-Atlantique.

J'ai pu y découvrir un autre système de santé caractérisé par une distance plus ténue entre médecins, pharmaciens, infirmiers et autres acteurs de santé publique, le tout concordant pour une approche plus pragmatique de la médecine.

**À Simon Scodavolpe**

Le meilleur pêcheur de salmonidés d'Europe occidentale ! Un grand merci pour avoir relu mon travail. J'ai adoré travailler à tes côtés.

## **Au Pr. Marchandin**

Un remerciement tout particulier pour avoir également accepté de participer à mon jury de thèse. Vous avez grandement contribué à me donner goût pour l'infectiologie.

A ma **Famille** qui m'a toujours soutenu, quel qu'en soient les conséquences. Je vous en serais éternellement reconnaissant. Moumou, Poupou, ma sœur la Crapouillette, mon chat Tarzan (qui m'a encouragé à sa façon). Un grand MERCI à mes taties, mes cousines et mes grand-parents.

**Julie** qui m'encourage avec panache depuis notre – difficile – année de PACES (et même avant cette période sombre de l'histoire ^^) et **Francis** qui croit en moi depuis le lycée. Nous avons passé les meilleures années de notre jeunesse ensemble.

## **A Lina et à toute la Mifarma :)**

Linouchaaa, tu me fais l'honneur de figurer dans mon jury de thèse. Je t'ai accompagné (de loin) durant l'écriture de ta thèse et tu m'as rendu la pareille avec énergie. Floriane, Nina, Mai, Garance, Aurélie, Loana, Miki, Jade (ma binoule qui roule, Binoulzat) et Danny, Farouk, Nadia. On a bien rigolé durant ces 5 années passées ensemble. Un toast à nos prochains Pharm'Trips.

**Pharmacie de la Fontaine** : France qui m'a accompagné depuis la 3<sup>ème</sup> année dans ce cursus long et sinueux. J'ai énormément appris à vos côtés. Johanna, Aurélie, Elsa, Marina, Mégane, Amélie, Alex - la légende montpelliéraine (« Abrège » pour les anciens).

**Centre Hospitalier de Montfavet** : Marie-Laure Berthezene, Juana, Pascaline, Fabien et ma gang de préparatrices déjantées ^^ : Marie-Laure, Béa, Pauline, Coco, Anne-Marie, Sandrine, Moreanie, sans oublier Laulau, Mélanie, Patricia, le Dr Charpin et plein plein d'autres ! J'ai adoré travailler avec vous durant deux semestres ☺

**Centre Hospitalier de l'Université de Montréal** : Pierre-Louis, Sandra, Anita, Annie, Renaud, Sarah, Dominic, Rachel, Marie-Pierre, Vérina, Jean-Simon, John et ses superbes simulations médicales, Marie-Hélène, Michael, Chloé. Mille mercis !

**Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier – Hôpital Saint-Eloi** : **SuperManu**, Julie, la p'tite Gégé, la grande Gégé, Cécile, Anthony (attention aux bombes à insuline !), Julie Salgues

qui m'a bien encadré durant l'un de mes tout premiers semestres et Geoffroy avec qui j'ai eu grand plaisir de travailler lors de mes gardes à Saint-Eloi ☺ **Noé**, pour nos conversations sur l'importance de découvrir la Pharmacie Clinique au Québec et ailleurs dans le monde, j'aurai aimé partager un semestre avec toi !

**Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier – Pharmacie Euromédecine** : Pr Christine Faure-Chazelles, Jérôme, mes co-internes Jessie et Agathe ! Merci pour m'avoir fait découvrir les dispositifs médicaux et tout l'art que constitue la prise en charge d'une plaie ☺

**Centre Hospitalier Le Mas Careiron (Uzès)** : Christophe, Catherine, mes chères préparatrices gardoises. A mes co-internes psychiatres Charlène, Thomas et Inès. On a bien rigolé durant ces six mois passés ensemble. Minou est dans la place !

**Centre Hospitalier des Escartons de Briançon** : Le CHEB ! Ma chef trop cool Gaëlle Peli (P comme Paul, E-L-I), Mme Bertocchio, Camille la pharmacienne et Camille Prep – AKA les 2 Camille's, Aumaaaage !, Bourgeois qui donnera certainement son nom un jour au CH Elodie Bourgeois, Fred' et Marlène (merci pour ton initiation aux astreintes, ta gentillesse et tes merveilleux foie gras ^^). Thomas le scénariste choco-paléontologue et Thibaut l'aventurier décroissant. Je ne vous oublie pas et vous allez certainement me revoir très vite. Aux supers internes en médecine rencontrés durant ce semestre d'hiver confiné dans les Hautes-Alpes : Clément (ClemFuze) & Claire, Chaaaarles, MC & Pilou, Alice & Ben sans oublier Sylvanooo, Chloé et Mina !

Merci à **Mme Loubet** pour votre accompagnement au cours de ces quatre années d'internat et lors de mes nombreuses démarches administratives, notamment pour aller au Canada !

Un remerciement tout particulier à ma co-interne **Cécile Gras** qui m'a permis de contourner les sécurités et entrer dans la forteresse du CUSM pour le recueil de données rétrospectives à l'Université McGill. Ce fut intense et fastidieux mais ça en valait la peine. Merci pour ta patience et ta gentillesse.

*Et j'oublie forcément beaucoup de monde : un grand merci pour avoir fait de mon internat et de mes études de pharmacie une formidable expérience.*

**« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES  
DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE  
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »**

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIERES.....	11
LEXIQUE DES ABREVIATIONS .....	14
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES .....	22
LISTE DES ANNEXES.....	24
INTRODUCTION .....	25
<b>PARTIE A : VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH), TRANSMISSION ET RESISTANCE THERAPEUTIQUE</b>	<b>26</b>
1. INFECTION PAR LE VIH : STRUCTURE VIRALE, VARIABILITE GENETIQUE ET PATHOGENESE .....	26
1.1. Apparition et mise en évidence du VIH-1 .....	26
1.2. Structure du virus et génotype sauvage.....	28
1.2.a. Génotype sauvage de VIH-1 .....	28
1.2.b. Structure du virus .....	29
1.3. Variabilité génétique et diversité .....	30
1.3.a. Groupes et sous-types .....	30
1.3.b. Mutations aléatoires .....	31
1.3.c. Recombinaisons génétiques .....	31
1.3.d. Sélection naturelle .....	33
1.4. Pathogénèse, diagnostic et suivi.....	33
1.4.a. Transmission.....	33
1.4.b. Cycle de réplication viral .....	34
1.4.c. Diagnostic .....	36
1.4.d. Suivi immuno-virologique de la pathologie.....	37
2. TRANSMISSION SEXUELLE ET TRANSMISSION VERTICALE : INFECTIONS ASSOCIEES ET FACTEURS BIOLOGIQUES PREDISPOSANTS .....	38
2.1. Transmission sexuelle – Comportements à risque et facteurs prédisposants .....	38
2.2. Infections Transmises Sexuellement et par le Sang (ITSS) associées.....	40
2.2.a. Syphilis.....	41
2.2.b. Gonocoque et Chlamydia .....	42
2.2.c. Herpès.....	43
2.3. Transmission materno-fœtale – Facteurs biologiques prédisposants.....	44
3. MESURES PROPHYLACTIQUES CONTRE LA TRANSMISSION DU VIH.....	46
3.1. Prophylaxie Pré-Exposition (PPrE ou PreP).....	46
3.1.a. La PPrE : potentiel clinique et indications .....	46
3.1.b. Composition de la PPrE .....	49
3.1.c. Tolérance et délais d'action de la PPrE .....	49
3.1.d. PPrE et ITSS – Le paradoxe du port du condom .....	50
3.2. Prophylaxie post-exposition d'urgence (PPE).....	51
3.2.a. Contacts sexuels à risque .....	51
3.2.b. Partage de matériel d'injection .....	52
3.2.c. Composition de la PPE .....	52
3.3. Prévention de la transmission verticale (PMTCT).....	53
3.3.a. Césarienne.....	53
3.3.b. Composition de la PMTCT .....	53

3.3.c. Allaitement .....	54
3.4. Circoncision .....	54
4. RESISTANCE DU VIH-1 AUX THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRALES .....	55
4.1. Classification des médicaments antirétroviraux .....	56
4.2. Résistance aux Inhibiteurs Nucléotidique/Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) .....	59
4.2.a. Discrimination de l'INTI .....	59
4.2.b. Excision de l'INTI.....	60
4.3. Résistance aux Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) .....	60
4.4. Résistance aux Inhibiteurs de Protéase virale (IP).....	61
4.4.a. Mutations majeures et mutations mineures .....	61
4.4.b. Quotient inhibiteur (QI) et Potentialisateurs pharmacocinétiques .....	62
4.5. Résistance aux inhibiteurs de l'intégrase virale (INSTI).....	63
4.5.a. Complexe de pré-intégration (PIC) et mécanisme d'action .....	63
4.5.b. Mutations de résistance aux INSTI .....	64
4.6. Tests génotypiques de la résistance.....	65
4.6.a. Indications et disponibilité .....	65
4.6.b. Génotypage et phénotypage.....	66
4.6.c. Limites .....	66
5. COMPLICATIONS INFECTIEUSES ET NON-INFECTIEUSES DE LA PATHOLOGIE LIEE AU VIH .....	67
5.1. Infections opportunistes.....	68
5.2. Affections malignes d'origine non-infectieuse .....	73
5.3. Complications cardiovasculaires .....	74
5.4. Complications hépatiques, métaboliques et digestives .....	76
5.5. Complications neurologiques .....	78
<b>PARTIE B : OBSERVANCE THERAPEUTIQUE DU PATIENT JEUNE ADULTE : PLURALITE DES FACTEURS D'INFLUENCE</b>	
.....	<b>81</b>
1. QUALIFIER ET QUANTIFIER L'ADHESION THERAPEUTIQUE.....	81
1.1. Observance thérapeutique et VIH .....	81
1.1.a. Définition de l'observance thérapeutique.....	81
1.1.b. Contextualisation dans le traitement de l'infection par le VIH .....	81
1.2. Mesure de l'observance thérapeutique.....	81
1.2.a. Utilisation de questionnaires auto-rapportés.....	82
1.2.b. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) .....	82
1.2.c. Utilisation d'appareils électroniques .....	83
1.2.d. Suivi des fréquences de renouvellement .....	83
2. FACTEURS INFLUENÇANT L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE CHEZ LE PATIENT JEUNE ADULTE .....	84
2.1. Barrières liées à la médication antirétrovirale en elle-même .....	86
2.1.a. Disponibilité du médicament .....	86
2.1.b. Propriétés organoleptiques du médicament.....	87
2.1.c. Tolérance du médicament .....	88
2.1.d. Facteurs pharmacocinétiques .....	90
2.2. Barrières liées à l'état de santé du patient .....	93
2.3. Barrières liées à des facteurs développementaux.....	93
2.3.a. Développement cognitif.....	94
2.3.b. Développement physique .....	95
2.4. Barrières liées à des facteurs psychologiques et sociaux .....	95
2.4.a. Facteurs psychologiques.....	96

2.4.b. Facteurs sociaux .....	99
2.4.c. Absence de facilitation sociale et phénomène de dissonance cognitive .....	103
<b>PARTIE C : VIH ACQUIS DURANT LA PETITE ENFANCE VERSUS VIH ACQUIS DURANT L'ADOLESCENCE OU LE DEBUT DE L'AGE ADULTE – L'ETUDE MENEES AU CHUM .....</b>	<b>105</b>
1. PRESENTATION DU CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL (CHUM) .....	105
2. PRESENTATION DE L'ETUDE MENEES SUR L'ADHESION AUX ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES JEUNES ADULTES SEROPOSITIFS .....	105
2.1. <i>Objectifs</i> .....	106
2.1.a. Objectif général .....	106
2.1.b. Objectif spécifique #1 .....	106
2.1.c. Objectif spécifique #2 .....	106
2.1.d. Hypothèses .....	106
2.2. <i>Matériels et méthodes</i> .....	106
2.2.a. Devis de recherche .....	107
2.2.b. Choix de la méthode de mesure de l'adhésion thérapeutique .....	107
2.2.c. Population .....	108
2.2.d. Sélection des sujets .....	108
2.2.e. Variables .....	109
2.2.f. Méthode de collecte des données et déroulement de l'étude .....	112
2.2.g. Instruments de mesure .....	112
2.2.h. Analyse des données .....	113
2.3. <i>Considérations éthiques et formulaire de consentement</i> .....	114
2.4. <i>Résultats</i> .....	114
2.4.a. Organigramme d'inclusion des patients dans l'étude .....	114
2.4.b. Caractéristiques des échantillons .....	115
2.4.c. Résultats du volet rétrospectif .....	117
2.4.d. Résultats du volet transversal .....	122
<b>ARTICLE ORIGINAL .....</b>	<b>127</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>140</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>143</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>145</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>160</b>



## LEXIQUE DES ABREVIATIONS

---

3TC : Lamivudine

AACTG : Adult AIDS Clinical Trial Group

ABC : Abacavir

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AEV : Accident d'Exposition aux risques Viraux

AJA : Adolescents et Jeunes Adultes

ANI : HIV-1-associated Asymptomatic Neurocognitive Impairment

ARN : Acide RiboNucléique

ARV : AIDS-associated RetroViruses

ASC : Aire Sous la Courbe

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

ATV : Atazanavir

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AZT : Zidovudine

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BIC : Bictégravir

BID : *bis in die*, deux fois par jour

CAB : Cabotégravir

CBD : Cannabidiol

CCR5 : Récepteur à C-C chimiokine de type 5

CD4 : Cluster of Differentiation 4 (Classe de différenciation n°4)

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CDCI : Chronic Disease Compliance Instrument

CFCQ : Cystic Fibrosis Compliance Questionnaire

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

CI : Confidence Interval, intervalle de confiance

CI<sub>50</sub> : Concentration Inhibitrice médiane, Concentration Inhibitrice 50

CISSS : Centre Intégré de Santé et Services Sociaux

CIVC : Clinique d'Infectiologie Virale Chronique

C<sub>min</sub> : Concentration minimale

CMV : Cytomégalovirus

COP : Candidose Oro-Pharyngée

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes

CPE : CNS Penetration Effectiveness score

CRCHUM : Centre de Recherche du CHUM

CRF : Circulating Recombinant Form

CUSM : Centre Universitaire de Santé McGill

D4T : Stavudine

DCI : Dénomination Commune Internationale

DC-SIGN : Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-Integrin

ddI : Didanosine

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMO : Densité Minérale Osseuse

DOR : Doravirine

DRV : Darunavir

DTG : Dolutégravir

EBF : Exclusive Breastfeeding

EBV : Epstein-Barr Virus

EFV : Éfavirenz

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

ETR : Étravirine

EVG : Elvitégravir

FC : Fold Change

FTC : Emtricitabine

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy

HAD : HIV-1-Associated Dementia

HAND : HIV Associated Neurocognitive Disorders

HARSAH : Hommes Ayant des Rapports Sexuels avec d'Autres Hommes

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

HDL : High-Density Lipoprotein

HHV8 : Herpèsvirus humain de type 8

HPV : Human Papillomavirus

HSV : Herpes Simplex Virus

HTLV-1 : Human T-Lymphotropic Virus-1

HTML : HyperText Markup Language

IDV : Indinavir

IgA : Immunoglobuline A

IL- : Interleukine

INI : Inhibiteurs de l'Intégrase virale

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Transcriptase Inverse

INSTI : Integrase Strand Transfer Inhibitors

INTI : Inhibiteurs Nucléotidique/Nucléosidiques de Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase virale

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRIS : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

ITSS : Infections Transmissibles Sexuellement et par le Sang

KPNC : Kaiser Permanente Northern California

LAV : Lymphadenopathy Associated Virus

LDL : Low-Density Lipoprotein

LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive

LGBTQI2S+ : Lesbian, Gay, Bisexual, Transgender, Queer, Questioning, Intersex, Bispiritual

LGV : LymphoGranulomatose Vénérienne

LNH : Lymphomes Non Hodgkiniens

LPS : Lymphome Primitif des Séreuses

LPSNC : Lymphome Primitif du Système Nerveux Central

LPV : Lopinavir

LTR : Long Terminal Repeat Sequences

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

MET : Microscopie Electronique à Transmission

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MND : HIV-1-associated Mild Neurocognitive Disorder

MRP : Multi-drug Resistance Protein

NADC : Non-AIDS-Defining Cancer

NAFLD : NonAlcoholic Fatty Liver Disease

NaNH : Non-aids-defining and Non-viral Hepatitis-related malignancies

NASH : NonAlcoholic SteatoHepatitis

NTIC : Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication

NVP : Névirapine

OAT : Organic Anion Transporter

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells

PCR : Polymerase Chain Reaction

P-gp : Permeability-glycoprotein

pH : potentiel Hydrogène

PIB : Produit Intérieur Brut

PIC : Pre-Integration Complex

PMTCT : Prevention of Mother-To-Child Transmission

PPE : Prophylaxie Post-Exposition au VIH

PPJ : Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

PPrE : Prophylaxie PRÉExposition au VIH

PreP : Prophylaxie PRÉExposition au VIH

PSN : Produits de Santé Naturels

PVVIH : Patients vivant avec le VIH

QD : *Quaque die*, une fois par jour

QI : Quotient Inhibiteur

RAL : Raltégravir

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec

RPR : Rapid Plasma Reagin

RPV : Rilpivirine

RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

RTV : Ritonavir

SA : Semaines d'Aménorrhée

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SMAQ : Simplified Medication Adherence Questionnaire

SMART : Strategies for Management of Antiretroviral Therapy

SMX : Sulfaméthoxazole

SNC : Système Nerveux Central

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

$t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination

TAF : Ténofovir alafénamide

TAM : Thymidine Analogue Mutations

TAR : Traitement AntiRétroviral

TasP : Treatment as Prevention

TDF : Ténofovir disoproxil

TDM : Therapeutic Drug Monitoring

THC :  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol

TI : Transcriptase Inverse

TMP : Triméthoprime

TNF- : Tumor Necrosis Factor

TPHA : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UDI : Utilisation de Drogues par Injection

UGT : UDP-Glucuronosyltransferase

UHRESS : Unité Hospitalière de Recherche, d'Enseignement et de Soins sur le SIDA

VAS : Visual Analogue Scale

Vd : Volume de distribution

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VZV : Virus Varicelle-Zona ou Varicella-Zoster Virus



## **LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES**

---

**Figure 1. Structure du génome de VIH-1<sup>26</sup>**

**Figure 2. Structure du virus VIH-1<sup>44</sup>**

**Figure 3. Processus de recombinaison génétique de VIH-1<sup>98</sup>**

**Figure 4. Processus d'attachement viral précédant la fusion<sup>47</sup>**

**Figure 5. Structure simplifiée du placenta humain et importance des récepteurs DC-SIGN dans la transmission verticale<sup>11</sup>**

**Figure 6. Sélection de la résistance dépendante de la concentration d'antirétroviral<sup>95</sup>**

**Figure 7. Modèle tridimensionnel du cœur du domaine catalytique de l'intégrase virale de VIH-1 avec le site de fixation de l'elvitégravir (représenté en orange)<sup>88</sup>**

**Figure 8. Histoire naturelle de l'infection au VIH et du développement d'infections opportunistes<sup>61</sup>**

**Figure 9. Origines connues de la non-observance<sup>19</sup>**

**Figure 10. Oubli de prise et pression de sélection virale<sup>95</sup>**

**Figure 11. Organigramme de l'inclusion des patients dans l'étude**

**Figure 12. Complexité des régimes thérapeutiques majoritaires**

**Figure 13. Suppression virologique dans chacun des deux groupes de patients**

**Figure 14. Chiffres de la participation au volet transversal**

**Figure 15. Répercussions négatives de la thérapeutique antirétrovirale sur la qualité de vie et impact des activités sociales sur l'observance de la TAR**

**Figure 16. Intérêt des patients sondés pour l'association injectable cabotégravir/rilpivirine**

**Table 1. Principales infections opportunistes (bactériennes, virales, parasitaires et fongiques) et prophylaxies associées<sup>58</sup>**

**Table 2. Caractéristiques démographiques des deux groupes de patients**

**Table 3. Distribution des genres dans les deux groupes (Test d'indépendance du Khi2)**

**Table 4. Tableau récapitulatif des résultats du volet rétrospectif (extrait du *brief report*)**

**Table 5. Comparaison de l'observance thérapeutique (selon note au dossier) dans les deux groupes (Test d'indépendance du Khi2)**

**Table 6. Comparaison des mutations virales d'intérêt retrouvées dans les deux groupes**

**Table 7. Tableau récapitulatif des résultats du volet transversal (extrait du *brief report*)**

## **LISTE DES ANNEXES**

---

**Annexe n°1 – Questionnaire semi-structuré utilisé dans l'étude**

**Annexe n°2 – Formulaire d'information et de consentement à la participation à l'étude**

**Annexe n°3 – Lettre d'invitation à la participation au volet transversal de l'étude (fr/en)**

**Annexe n°4 – Paramétrage de la fonction « Requêtes » sur RedCap®**

## INTRODUCTION

---

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) constitue toujours une problématique de santé publique mondiale avec à la fin de l'année 2019 plus de 38 millions de personnes diagnostiquées séropositives au VIH. On estime à 5 millions le nombre d'adolescents et de jeunes adultes (âgés de 15 à 25 ans) porteurs d'une infection par le VIH dans le monde [1].

Les adolescents et jeunes adultes (AJA) vivant avec le VIH constituent une population hétéroclite sur de nombreux plans : socio-démographique, mode d'acquisition du VIH, antécédents d'usages de drogues récréatives, pratiques sexuelles, statut clinique et immunologique, développement psychosocial mais également la capacité à adhérer au traitement [2].

L'adhésion au traitement antirétroviral (ou observance thérapeutique) chez le jeune adulte est un sujet peu approfondi en 2021 : il s'agit donc du thème retenu pour notre étude. Nous suspectons des différences d'observance selon le moment d'acquisition de l'infection : durant la petite enfance versus l'adolescence ou le début de l'âge adulte.

L'apparition de résistances génotypiques à différentes classes d'antirétroviraux peut être corrélée dans certains cas à une mauvaise observance thérapeutique. Notre étude a comme objectif secondaire de comparer les mutations de résistance entre nos deux groupes de patients, distincts selon leur âge de séroconversion (avant 10 ans ou entre 10 et 25 ans).

Une possibilité d'amélioration de l'adhésion est apportée en 2021 par un nouveau traitement antirétroviral injectable permettant une prise unique mensuelle ou bimestrielle.

# **PARTIE A : VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH), TRANSMISSION ET RESISTANCE THERAPEUTIQUE**

---

Depuis son entrée brutale dans le monde médical il y a déjà 40 ans, le VIH s'est révélé un infatigable ennemi des scientifiques de la santé avec 32 millions de décès recensés à ce jour [33]. Intéressons-nous dans cette première partie au virus en lui-même, à la pathologie dont il est responsable, y compris le stade du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et aux origines de la résistance thérapeutique aux antirétroviraux.

## 1. Infection par le VIH : Structure virale, Variabilité génétique et Pathogénèse

### 1.1. Apparition et mise en évidence du VIH-1

Le 5 juin 1981, le centre de contrôle des maladies américain (CDC) révèle au monde entier le début d'une épidémie en s'appuyant sur l'augmentation brutale, récente et documentée dans plusieurs villes des Etats-Unis de cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* (aujourd'hui *Pneumocystis jirovecii*): cette pathologie affectant habituellement des patients immunodéprimés.

On remarque une importante lymphocytopénie chez ces patients, pour la majorité d'entre eux de jeunes hommes homosexuels. Les patients concernés développent souvent de sombres lésions mauves sur le visage et sur les bras. Elles sont causées par une forme agressive et relativement rare de cancer appelé *Sarcome de Kaposi* [38].

On commence alors à parler de *peste homosexuelle (gay plague)*. Mais dans les premiers mois de l'épidémie, des patients toxicomanes par injection ou encore des patients atteints d'hémophilie vont contracter la pathologie pour laquelle aucun agent infectieux causal n'est encore identifié.

Fin 1982, les évidences apportées par l'épidémiologie indiquent clairement que le SIDA est une maladie infectieuse transmise par les fluides corporels ou une exposition à du sang contaminé ou des produits dérivés du sang. On pense donc très tôt à une origine virale de la pathologie au vu de ces modes de transmission [38].

Successivement, plusieurs virus connus vont être incriminés mais sont en réalité des pathogènes opportunistes du stade SIDA. Entre 1981 et 1984, approximativement 15 000 patients hémophiles sont infectés par du sang contaminé aux États-Unis. L'équipe de Robert Gallo qui est

à l'origine de la découverte du premier rétrovirus humain, avance l'hypothèse de la sélection d'un potentiel mutant de HTLV-1 (*Human T-Lymphotropic Virus-1*) puisque ce virus entraîne une lymphocytose clonale et que l'agent infectieux recherché entraîne vraisemblablement l'inverse. De plus, certains patients atteints de SIDA se révèlent positifs à un test de dépistage du HTLV-1, suggérant que ce nouveau syndrome d'immunodéficience pourrait être induit par un rétrovirus proche d'HTLV-1.

Début 1983, les scientifiques ne parviennent toujours pas à isoler le virus dans le sang : une biopsie de lymphadénopathie est alors mise en culture par l'équipe de Luc Montagnier de l'Institut Pasteur et une activité de transcriptase inverse est mise en évidence, ce qui confirme la présence dans l'échantillon d'un rétrovirus. Le 4 février 1983, le virus est observé pour la première fois en microscopie électronique à transmission (MET) [38].

En 1985, le génome du virus est séquencé et l'équipe de Luc Montagnier met en évidence le fait que le rétrovirus considéré agit comme une « arme intelligente » et infecte particulièrement les lymphocytes T CD4+ avec lesquels il est mis en culture. Ce sont justement ces cellules qui orchestrent la réponse immunitaire adaptative.

A San Francisco, l'équipe du Dr. Jay A. Levy envisage l'hypothèse d'un nouveau groupe entier de rétrovirus, qu'elle nomme ARV pour *AIDS-associated retroviruses*. Dans un premier temps, le virus sera donc nommé alternativement HTLV-3, ARV-2 ou LAV (pour *Lymphadenopathy Associated Virus*) et ce n'est qu'en 1986 que le sigle VIH (ou HIV en anglais) est sélectionné [38].

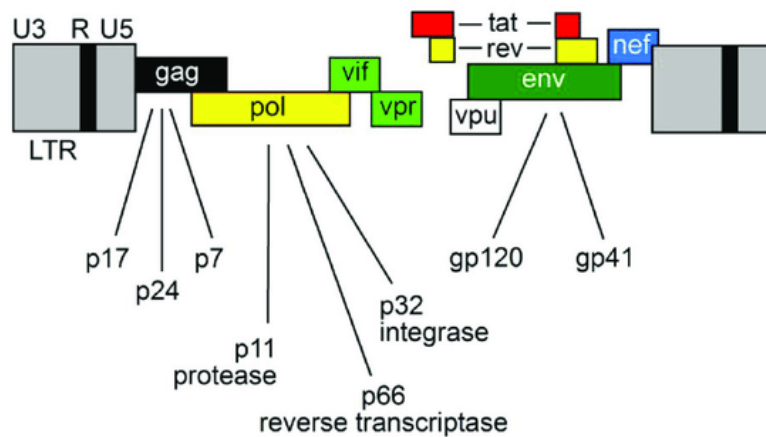
Trois enzymes sont rapidement identifiées au sein de l'enveloppe virale : la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase, chacune constituant une potentielle cible thérapeutique. Et en 1987 on découvre que la zidovudine (AZT) possède une activité inhibant la transcriptase inverse, devenant ainsi le premier antirétroviral approuvé. C'est le début d'une longue course aux traitements toujours d'actualité 40 ans plus tard, contre un ennemi simple en apparence, mais en réalité d'une évolutivité redoutable.

## 1.2. Structure du virus et génotype sauvage

### 1.2.a. Génotype sauvage de VIH-1

Neuf gènes composent le génome du VIH qui est composé d'un unique brin d'acide ribonucléique (ARN) de 9749 nucléotides : gag, pol, env, tat, nef, rev, vif, vpr et vpu. Le gène gag code pour les trois protéines de la capsid virale : p17, p24 et p7. Le gène env code pour deux glycoprotéines de la membrane plasmique du virus (gp120 et gp41) tandis que le gène pol code pour les 3 enzymes de VIH-1 : la transcriptase inverse (ou *reverse transcriptase*) aussi appelée p66, la protéase virale p11 et l'intégrase virale p32.

Si les gènes gag, pol et env sont présents chez l'ensemble des rétrovirus, ce n'est pas le cas des six autres gènes qui codent pour des protéines régulatrices spécifiques de VIH-1 (*cf. Figure 1*).

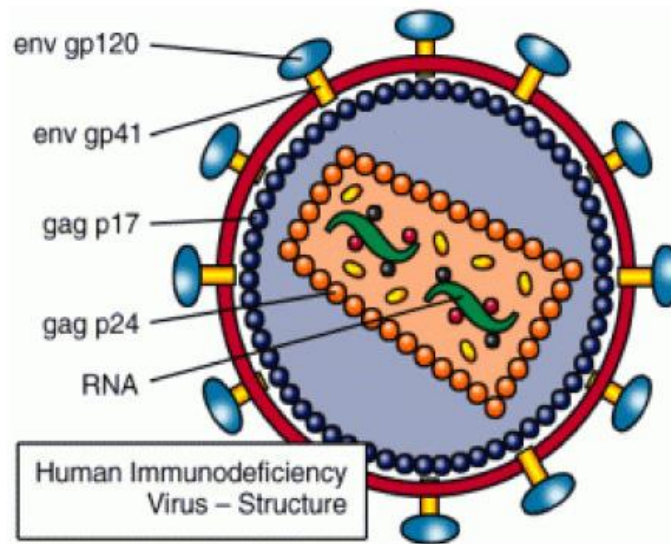


**Figure 1. Structure du génome de VIH-1**<sup>26</sup>

Les gènes vif, vpr, vpu, tat, nef et rev sont des gènes de régulations tandis que les séquences LTR (pour *Long Terminal Repeat Sequences* ou Séquences terminales longues répétées) sont des séquences d'ARN répétées permettant d'encadrer et de protéger les séquences virales centrales (les 9 gènes précités) [46].

### 1.2.b. Structure du virus

Le VIH est un rétrovirus sphérique, de 145 nm de diamètre moyen, appartenant à la famille des *Retroviridae* et à la sous-famille des *Lentivirinae* [46]. Le genre est celui des *Lentivirus*. Ces derniers ont comme caractéristiques communes un temps d'incubation long avant l'apparition des signes et symptômes liés à la pathologie qu'ils entraînent ainsi qu'un pouvoir cytopathogène, ce qui signifie que les cellules infectées sont détruites [40] (*cf. Figure 2*) [46].



**Figure 2. Structure du virus VIH-1<sup>44</sup>**

Les particules infectieuses de VIH-1 (ou virions) contiennent chacune une capsid virale conique ou tronconique [46] au cœur de laquelle on retrouve les protéines servant la réplication virale ainsi que l'ARN viral, lui-même protégé par une nucléocapside [40].

Les principales protéines de structure du virion proviennent de la polyprotéine Pr55<sup>gag</sup> : la protéine de matrice virale p17, la protéine de capsid virale p24, les protéines p6 ainsi que les protéines de nucléocapside p7 qui enveloppent *in fine* le matériel génétique [41].

La glycoprotéine transmembranaire gp41 ainsi que la protéine de surface gp120 qui sert à l'attachement à une nouvelle cellule hôte sont également synthétisées en tant que polyprotéine (la polyprotéine env) mais elles utilisent les voies vésiculaires cellulaires classiques (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) afin d'être acheminées à la membrane cytoplasmique de la cellule infectée, où elles seront alors disponibles pour le bourgeonnement d'un nouveau virion.



Ainsi, la structure de l'enveloppe virale provient en partie de la cellule infectée précédente. Il y aurait approximativement 14 protéines de pointe (*spikes*) sur chaque virion de VIH-1, composées chacune des glycoprotéines gp120 et gp41 [43].

Les 3 enzymes virales, la transcriptase inverse (p66), la protéase (p11) et l'intégrase (p32) proviennent toutes de la polyprotéine Gag-Pol, elle-même issue du gène pol [41].

### 1.3. Variabilité génétique et diversité

Le VIH est réparti autour du globe en deux groupes principaux de virus, à savoir VIH-1, la souche la plus fréquente et VIH-2. Ce dernier est le plus fréquemment retrouvé en Afrique occidentale. Les patients infectés avec le VIH-2 ont généralement une maladie moins évolutive, avec une acutisation de la pathologie retardée par rapport à l'infection à VIH-1, une lymphocytopenie CD4+ moins marquée et une apparition de maladies opportunistes plus tardive en conséquence [73].

VIH-1 et VIH-2 sont issus des virus de l'immunodéficience simienne et sont apparus suite à des transmissions inter-espèces de primates non-humains aux humains. L'origine géographique de VIH-1 a été déterminée au moyen d'études phylogénétiques dans la région de Kinshasa, dans l'actuelle République Démocratique du Congo. L'apparition du virus est datée au début des années 1930 et aurait été largement favorisée par le braconnage local [46, 71].

On ne s'intéressera dans ce mémoire qu'à VIH-1 et à sa grande variabilité génétique. Celle-ci découle majoritairement de trois phénomènes naturels distincts détaillés ci-après : des mutations aléatoires nombreuses et fréquentes, des recombinaisons génétiques et un processus de sélection naturelle.

#### 1.3.a. Groupes et sous-types

On peut subdiviser le VIH-1 en 4 grands groupes : M pour *main* (principal), O pour *outlier* (peu fréquent), N (pour les virus non-M, non-O) et le groupe P, apparu plus récemment. Le groupe M se subdivise en 9 sous-types notés de A à D puis de F à H et de J à K [71].

Si les sous-types B sont prédominants dans les pays à haut niveau de développement (PIB important), Amérique du Nord, Europe occidentale, Japon et Australie notamment, on constate une augmentation des sous-types dits non-B depuis le début des années 2000 dans ces mêmes territoires.

Cela s'explique par les migrations en provenance de pays à haute prévalence de séropositivité au VIH-1 tels que l'Afrique sub-saharienne, l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud-Est, ainsi que par les voyages à destination de ces mêmes pays. Parmi les sous-types non-B concernés, le sous-type F<sub>1</sub> prédomine en Italie, où la majorité des individus infectés par des sous-types non-B sont d'origine africaine [36].

Les sous-types A, C et la forme recombinante CRF02\_AG (CRF pour *Circulating Recombinant Form*) sont les formes les plus retrouvées du VIH-1 sur le continent africain tandis que la forme recombinante CRF01\_AE est majoritaire en Asie [71, 87].

Certains sous-types viraux sont plus sensibles que d'autres à certaines mutations-clés dans l'acquisition virale de résistances aux antirétroviraux. On parle de mutations polymorphiques. Par exemple, le sous-type C présente une prédisposition à développer la mutation V106M pendant un traitement par inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), plutôt que la mutation V106A, que l'on retrouvera plutôt dans le sous-type B [36].

### 1.3.b. Mutations aléatoires

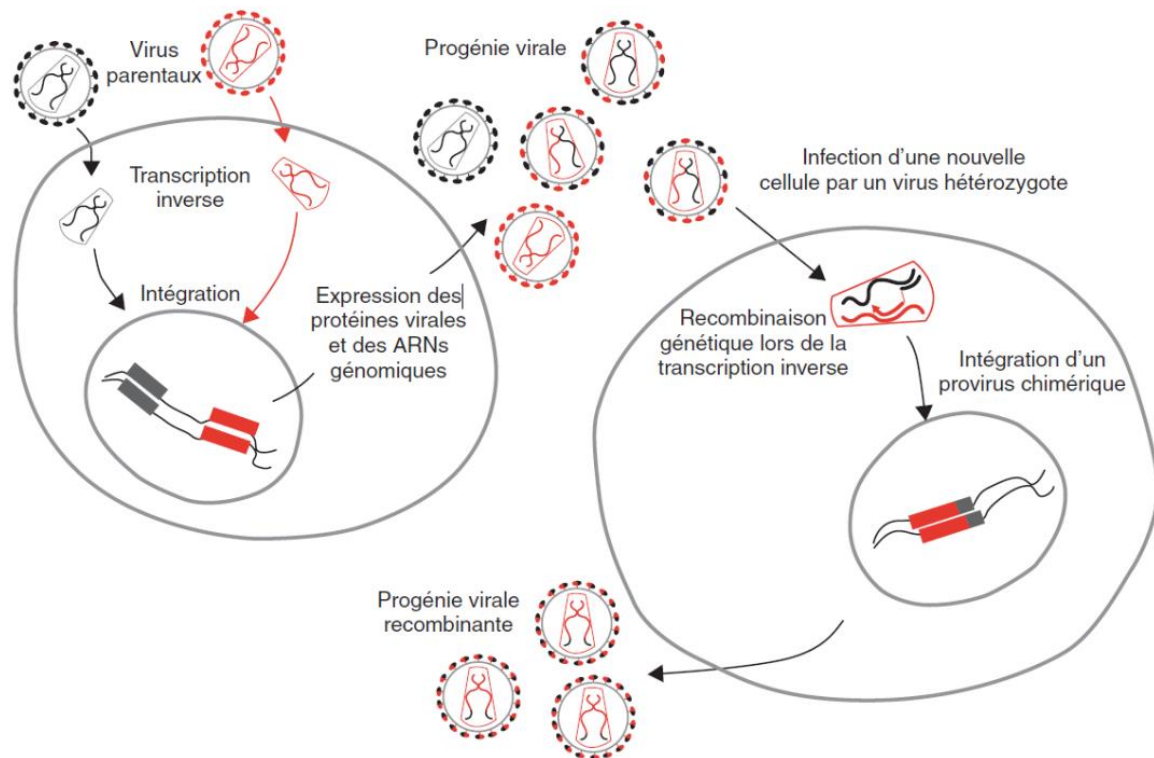
Les mutations aléatoires sont dues à l'inexistence de mécanisme de détection des erreurs de la Transcriptase Inverse (TI). Le taux d'erreur de l'enzyme est d'environ 1/10 000 nucléotides. Le génome de VIH-1 étant composé de 9181 nucléotides, il y a au moins une nouvelle mutation à chaque nouveau cycle viral. Celle-ci sera viable ou non pour le nouveau virion.

De cette manière, de nombreuses variantes génétiques du virus coexistent au sein d'un même hôte : on parle de *quasi-espèce virale*. La quasi-espèce d'un individu est en évolution constante. C'est pour cette raison que les mutations observées sur le génotype viral (mutations de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase virale notamment) sont étudiées au cumulatif de l'ensemble des génotypes réalisés pour un même patient. Les résultats peuvent être différents pour deux génotypes réalisés à des dates différentes [23].

### 1.3.c. Recombinaisons génétiques

Lorsqu'une cellule est infectée par plusieurs virions portant des mutations différentes, les séquences génétiques vont pouvoir se recombiner entre-elles, créant ainsi de nouvelles formes dites « recombinantes ». Le VIH-1 a un taux de recombinaison d'environ 5 à 10 évènements par cycle viral.

Ce processus génétique s'effectue en deux étapes : une double infection aboutit d'abord à la génération de virions hétérozygotes. Lorsque l'un de ces derniers va infecter une nouvelle cellule, la présence de deux copies d'ARN différentes est à l'origine d'un saut de matrice de la transcriptase inverse : il s'agit de l'évènement de recombinaison génétique aboutissant à la formation d'une progénie virale recombinante et fonctionnelle (*cf. Figure 3*).



**Figure 3. Processus de recombinaison génétique de VIH-1<sup>98</sup>**

La recombinaison génétique est un phénomène prédominant pour la diversification virale, qui permet *a fortiori* l'échappement au système immunitaire de l'hôte d'une part et aux différentes thérapeutiques antirétrovirales d'autre part.

Comme ce processus nécessite la préexistence de deux virus parentaux différents au sein d'un même individu infecté, la recombinaison génétique est particulièrement favorisée par des comportements à risque et notamment sexuels, comme les partenaires multiples chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) [23, 97, 98].

#### 1.3.d. Sélection naturelle

La sélection naturelle est induite d'une part, par les thérapeutiques antirétrovirales (TAR) : on parle de *pression de sélection antirétrovirale*. En début de traitement, la clairance virale des variants sensibles va être très importante, entraînant une diminution drastique de la charge virale.

Cependant, le virus va demeurer à l'état quiescent avec une charge virale indétectable par les analyses de biologie moléculaire. Cette suppression incomplète de la réplication virale peut s'expliquer par des taux plasmatiques insuffisants de la TAR, un défaut de puissance du traitement ou un défaut d'observance thérapeutique du patient, mais encore par la préexistence de mutations de résistance virale sur le génome du virus considéré. Elle est à l'origine de l'apparition de variants résistants aux différentes thérapeutiques antirétrovirales.

D'autre part, la sélection naturelle découle de la disparition des virions mutants (issus des deux premiers mécanismes) incapables de se répliquer correctement (et donc non viables) : on parle de *pression de sélection immunitaire* [23].

La diversité génétique du VIH-1 et l'émergence régulière de nouveaux variants sont à l'origine de défis diagnostiques et thérapeutiques (génotypages systématiques et choix de médicaments antirétrovirales en conséquence) mais également scientifiques (complexité de la recherche et du développement de vaccins anti-VIH).

### 1.4. Pathogénèse, diagnostic et suivi

#### 1.4.a. Transmission

Le VIH se transmet lors d'un échange de fluides (sang, fluides séminaux, sécrétions cervico-vaginales) possiblement par trois voies différentes (par ordre décroissant de fréquence en France) [46] :

- par voie sexuelle

Le virus présente un tropisme naturel pour les fluides présents dans la sphère génitale : le liquide séminal et autres fluides composant le sperme ainsi que les sécrétions cervico-vaginales.

- par voie sanguine

La transmission peut ici se produire lors de transfusions sanguines, d'échange de seringues dans un contexte lié aux drogues injectées ou lors d'un accident d'exposition aux risques viraux (AEV).

- par voie verticale

La transmission materno-fœtale peut se réaliser durant trois périodes critiques différentes, dont deux *in utero* :

- Transmission anténatale : un tiers des cas de transmission *in utero*
- Transmission périnatale : deux tiers des cas de transmission *in utero*
- Transmission durant l'allaitement

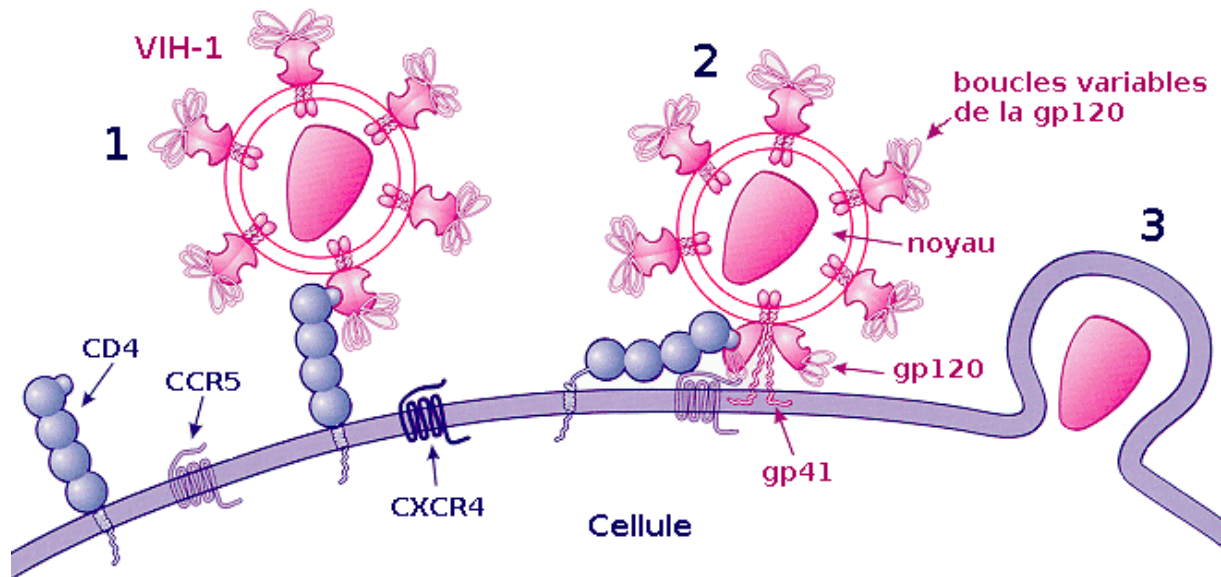
Les transmissions par voie sexuelle et par voie materno-fœtale ainsi que les facteurs biologiques et les comportements à risque qui les conditionnent sont explorés ci-après, dans la partie A.2.

#### *1.4.b. Cycle de réplication viral*

Le VIH présente un tropisme pour un type déterminé de leucocytes, les lymphocytes T (pour *Thymus*, l'organe où se produit la fin du développement de ces cellules immunitaires particulières) présentant à leur surface la classe de différenciation CD4. Ces cellules sont dites « auxiliaires » et sont fondamentales pour le développement d'une réponse immunitaire adaptative, en communiquant notamment avec d'autres populations leucocytaires par l'intermédiaire de chimiokines, les interleukines [46].

L'entrée du VIH dans la cellule humaine se produit suite à l'interaction entre la protéine de surface gp120 et la classe de différenciation CD4 présente à surface des lymphocytes cibles. Lors de cette interaction, un corécepteur cellulaire va avoir un rôle clé : il peut s'agir du récepteur à C-C chimiokine de type 5 (CCR5), appelé également CD195, ou bien du récepteur CXCR4 (CD184) [39].

Suite à l'interaction entre gp120 et CD4, le corécepteur CCR5 ou CXCR4 va faciliter l'insertion de la protéine transmembranaire gp41 dans la membrane plasmique du lymphocyte T ainsi infecté. S'en suit la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire et la libération de la capsid virale dans le cytoplasme (*cf. Figure 4*).



**Figure 4. Processus d'attachement viral précédant la fusion** <sup>47</sup>

Une fois la fusion virale effectuée, une rétrotranscription à partir du génome viral va avoir lieu via la transcriptase inverse. Ainsi, un acide désoxyribonucléique (ADN) proviral est synthétisé à partir de l'ARN présent dans la nucléocapside. Cet ADN proviral va pouvoir être acheminé dans le noyau de la cellule hôte pour ensuite être intégré dans le génome humain au moyen de l'intégrase virale. L'ADN proviral ainsi intégré est appelé *provirus* [46].

Une ARN polymérase cellulaire va procéder à la transcription des provirus intégrés. La synthèse des protéines virales est alors assurée par le mécanisme de traduction des ribosomes cellulaires. Ainsi le VIH détourne la machinerie cellulaire classique de fabrication des protéines pour se répliquer.

Les polyprotéines produites de cette manière sont assemblées, leur maturation par clivage étant assuré par la protéase virale, une fois elle-même produite, et l'ARN génomique est encapsidé. Finalement, les virions nouvellement fabriqués bourgeonnent à la surface du lymphocyte infecté et sont libérés dans la circulation sanguine ou la matrice extra-cellulaire selon la localisation de la cellule hôte.

Les cellules cibles du VIH sont quasi-exclusivement les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> mais il peut s'agir également d'autres cellules présentant la classe de différenciation CD4 : les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Parmi elles, on retrouve notamment les macrophages, les

monocytes, les cellules microgliales et les cellules dendritiques. L'infection de certaines CPA va être à l'origine d'un réservoir de virus assurant la pérennité du cycle et s'opposant à une guérison complète de la pathologie avec les traitements actuels. D'autant plus que certains lymphocytes T infectés vont demeurer dans l'organisme dans un état de quiescence (cellules au repos), moins accessibles de cette manière à la distribution pharmacocinétique des TAR [46].

C'est la notion de « persistance virale » : le génome du VIH persiste dans l'organisme du patient infecté sous différentes formes. Si la demi-vie d'une cellule infectée active est de l'ordre de 15 jours environ, celle d'un lymphocyte T CD4+ au repos avec de l'ADN proviral intégré peut dépasser plusieurs années [49].

#### *1.4.c. Diagnostic*

Le dépistage en laboratoire d'une infection au VIH est réalisé en deux temps. Il s'agit d'un test ELISA de 4<sup>ème</sup> génération (mixte et combiné) suivi d'un test de confirmation par Western-Blot si le test ELISA se révèle être positif :

- Le test ELISA permet de mettre en évidence des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 et une détection combinée de l'antigène p24. Il est dit « combiné » car il permet de mettre en évidence à la fois des immunoglobulines et des structures antigéniques et « mixte » car il peut diagnostiquer aussi bien une infection à VIH-1 qu'à VIH-2.
- Le Western-Blot révèle la présence d'anticorps dirigés contre différentes structures protéiques du virus VIH-1 ou VIH-2.

Des tests rapides (appelés TRODs pour Tests Rapides d'Orientation Diagnostique) sont disponibles en pharmacies communautaires notamment : le patient peut ainsi réaliser son test à domicile et de manière anonyme. Ces tests donnent un résultat en quelques minutes et reposent sur le principe d'une immunochromatographie avec mise en évidence d'anticorps dirigés contre le VIH-1 ou le VIH-2.

Un TROD négatif ne requiert aucun test complémentaire dans la mesure où le patient testé ne se situe pas dans la période fenêtre de sensibilité. Elle correspond au temps écoulé entre l'exposition au virus et l'instant où le test est capable de détecter des antigènes viraux ou des immunoglobulines dirigées contre le virus. La période fenêtre varie selon le test utilisé : entre 3

et 12 semaines pour un TROD contre 2 à 6 semaines pour un test combiné de laboratoire (ELISA). Un TROD positif requiert pour sa part un test de confirmation en laboratoire [39].

#### 1.4.d. Suivi immuno-virologique de la pathologie

Le suivi biologique de la pathologie est réalisé par des prises de sang régulières, l'intervalle de temps étant fonction de la charge virale et donc de l'efficacité du traitement :

- ✓ la charge virale est déterminée en biologie moléculaire par RT-PCR (*Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction*) et notée en copies/ml ou en log

Elle doit idéalement être non détectable. Une charge virale inférieure à 200 copies par millilitre de sang (soit 2.3 log) peut être acceptable dans certaines situations [2].

- ✓ le taux de lymphocytes T CD4+ est déterminé par cytométrie de flux et noté en cellules/mm<sup>3</sup>

Il doit idéalement être supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>. En effet, la majorité des pathologies opportunistes apparaissent de dessous de ce seuil critique, en particulier la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*.

Au fil des analyses biologiques, deux valeurs de référence spécifiques à chaque patient sont notées au dossier médical :

- le nadir immunologique qui correspond à la plus basse valeur du taux de lymphocytes T CD4+ retrouvée dans l'historique du patient
- le zénith viral qui correspond à la plus haute valeur de la charge virale retrouvée dans l'historique du patient.

Idéalement, on effectuera un génotypage de résistance juste avant d'initier une thérapie antirétrovirale. Une fois le patient sous un traitement antirétroviral efficace et avec une charge virale indétectable, il est difficile voire impossible de réaliser un génotypage [2]. De nouvelles techniques sont à l'étude afin de réaliser un génotypage de résistance chez les patients ayant une charge virale indétectable ou faible (cf. A.4.6.c) [99].



## 2. Transmission sexuelle et Transmission verticale : Infections associées et facteurs biologiques prédisposants

Les jeunes patients inclus dans notre étude sont essentiellement des HARSAH d'une part et des patients ayant contracté le virus par transmission materno-fœtale, d'autre part. Il est donc intéressant d'explorer les facteurs biologiques prédisposant la transmission verticale ainsi que les comportements à risque et les autres infections transmises sexuellement et par le sang (ITSS) qui vont conditionner la transmission sexuelle du VIH.

Il est généralement considéré qu'un virus non-détectable est par conséquent non-transmissible sexuellement (U=U pour *Undetectable = Untransmittable*). Un risque moindre est démontré pour les transmissions percutanée et materno-fœtale, sans que le risque zéro ne puisse être atteint [2, 45].

Aux Etats-Unis, les adolescents (13 à 19 ans) et les jeunes adultes (20 à 24 ans) vivant avec le VIH constituent environ un cinquième des nouvelles infections comptabilisées sur l'année 2018 : on remarque une augmentation du nombre total d'enfants et d'adolescents infectés par le VIH et ce malgré la décroissance de la transmission périnatale de l'infection par la systématisation de protocoles prophylactiques *per-partum* (cf. A.3.3) [33]. Trois raisons peuvent expliquer ce paradoxe :

- le taux de survie des enfants infectés plus important en 2021 qu'il ne l'était au début de l'épidémie
- l'apparition de nouveaux cas par transmission sexuelle chez les adolescents, notamment chez les jeunes hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes
- une augmentation de la part de transmission chez les usagers de drogues par injection (UDI) en raison de la crise des opioïdes qui touche le pays depuis plusieurs années.

### 2.1. Transmission sexuelle – Comportements à risque et facteurs prédisposants

Il est aujourd'hui convenu qu'un rapport sexuel anal est associé à un risque beaucoup plus élevé de transmission du VIH qu'un rapport sexuel vaginal, que ce soit pour le partenaire réceptif ou bien pour le partenaire insertif. Ceci peut s'expliquer premièrement par une différence histologique, la muqueuse vaginale étant constituée d'un épithélium pavimenteux pluristratifié et

non kératinisé tandis que la muqueuse colorectale est formée d'un épithélium cylindrique monostratifié [121-123].

Cette dernière est donc plus sensible aux abrasions que la muqueuse tapissant le vagin. La muqueuse rectale présente également une plus grande densité de nodules lymphoïdes facilitant l'afflux de cellules immunitaires qui peuvent potentiellement transmettre le virus. Ainsi, comparativement à une pénétration vaginale réceptive, le risque de transmission au partenaire réceptif suite à un rapport anal est 5 à 18 fois plus élevé [121-123].

Certains comportements sont particulièrement à risque de favoriser la transmission du VIH et notamment les pratiques sexuelles favorisant l'échange de fluides rectaux comme le partage de jouets sexuels et celles où le risque de contact sang-à-sang ou de lésions des muqueuses est plus élevé telles que l'insertion du poing dans l'anus (ou *fisting*). À ce titre, les relations engendrant des blessures recto-anales sont particulièrement facilitatrices de la transmission puisque du sang peut être mêlé à des sécrétions rectales et séminales [39, 102].

Le liquide rectal est un mucus recouvrant les parois du rectum : son utilité biologique est liée à la protection des muqueuses contre de potentielles invasions bactériennes, virales ou parasitaires. Il contient donc de nombreuses cellules immunitaires et peut faciliter la transmission sexuelle du VIH chez les HARSAH lors de rapports anaux puisque le virus se réplique dans ces mêmes cellules (lymphocytes T CD4+, cellules présentatrices d'antigène...). Selon Zuckerman et al., la charge virale est plus élevée dans les sécrétions rectales que dans le sperme ou le sang chez des HARSAH séropositifs [39, 70].

De manière générale lors du développement d'un antirétroviral, le volume de distribution (Vd) et la diffusion du médicament dans les zones à risque pour la transmission du VIH (liquide rectal, sécrétions vaginales) sont étudiés en pharmacocinétique. Par exemple, après une seule prise de ténofovir disoproxil/emtricitabine, une combinaison de deux inhibiteurs nucléotidique/nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) utilisée en tant que prophylaxie pré-exposition (cf. A.3.1), l'emtricitabine est retrouvée dans le tissu rectal 30 minutes après la prise, là où le ténofovir n'est détectable qu'à partir de 24h [106].

Il est important que les informations données aux personnes à risque à titre d'éducation préventive sur la transmission du VIH incluent des notions de fluides corporels et notamment la

notion de liquide rectal, particulièrement pour les HARSAH séronégatifs et ayant un rôle pénétrant puisque le risque de transmission lié aux fluides rectaux, peu connu des jeunes adultes et adolescents, est le plus problématique dans cette population.

Il est à noter que les relations sexuelles anales sont également fréquentes dans les populations hétérosexuelles : aux États-Unis en 2010, 20% des femmes âgées de 18 à 39 ans et 25% des hommes âgés de 25 à 49 ans, toutes orientations sexuelles confondues, déclaraient avoir eu une ou des relations anales au cours de l'année précédente (Herbenick et al.). Les conseils concernant la transmission du VIH ne devraient donc pas se limiter à la population des HARSAH [120].

Minimiser l'inflammation rectale via l'usage de lubrifiants lors des relations anales tout comme la prévention et le traitement des ITSS pouvant être à l'origine de lésions ulcératrices facilitatrices (cf. A.2.2) sont autant de mesures prophylactiques qui doivent être associées aux rapports sexuels les plus à risque. Dans ce cadre, le pharmacien peut jouer un rôle informatif qui n'est pas à négliger.

L'un des contextes sociaux à prendre en compte dans la population des HARSAH est le phénomène de *serosorting* (ou triage selon le statut sérologique). On parle de *serosorting* lorsque des individus limitent leurs relations sexuelles avec des partenaires qui ont le même statut sérologique, l'objectif intrinsèque étant de contourner l'utilisation du préservatif. Si cette pratique est démontrée moins efficace dans la prévention de la transmission du VIH que le port du condom, elle s'avère également constituer un comportement grandement prédisposant à la transmission des autres ITSS puisque l'usage des protections physiques est limité [138].

## 2.2. Infections Transmises Sexuellement et par le Sang (ITSS) associées

Initialement, l'association entre l'infection par le VIH et les autres infections transmises sexuellement et par le sang (ITSS) était vue uniquement comme le reflet de comportements à risque similaires pour l'acquisition et la transmission (facteurs épidémiologiques). Il est devenu plus évident avec le temps que des relations biologiques complexes et synergiques existent entre tous les pathogènes impliqués, bactériens comme viraux. Il existe donc des facteurs biologiques en plus des facteurs épidémiologiques qui favorisent les co-infections, par le biais notamment de lésions ulcératrices.

### 2.2.a. Syphilis

La syphilis est une pathologie systémique complexe engendrée par le spirochète *Treponema pallidum*, une bactérie hautement invasive et non-cultivable. L'incubation est longue (10 à 90 jours) et aboutit sur la formation d'un chancre (ulcération) qui peut passer inaperçu : c'est la syphilis primaire. Si elle est non traitée, la pathologie évolue en syphilis secondaire, 4 à 10 semaines après l'apparition du chancre : on peut alors assister à diverses manifestations cliniques, plus ou moins discrètes (rash cutané palmaire, rash cutané plantaire avec hyperkératose, alopecie syphilitique en patchs, condylomes péniens, exanthème du tronc postérieur). La syphilis tertiaire est la complication la plus à craindre : pouvant apparaître 5 à 15 ans après le début d'une infection non traitée, elle peut s'accompagner de complications cardiovasculaires ou neurologiques (on parle alors de neurosyphilis) [4].

Comme *Treponema pallidum* ne peut être cultivé *in vitro*, le diagnostic biologique de la syphilis repose sur la mise en évidence de tréponèmes sur des échantillons biologiques (prélèvements sur chancres, par exemple) mais surtout sur des tests sérologiques : tests tréponémiques (TPHA pour *Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay*) et tests non-tréponémiques (VDRL pour *Venereal Disease Research Laboratory*, également appelé RPR pour *Rapid Plasma Reagin*). Le traitement habituel consiste en une injection intramusculaire de pénicilline G de longue durée d'action (benzathine) : la posologie dépend du stade de l'infection [4].

D'après une étude réalisée en Floride, 21% des hommes diagnostiqués porteurs d'une syphilis primaire en 2003 ont acquis une infection au VIH avant 2011 [13]. La présence d'un chancre syphilitique peut faciliter la transmission du VIH via une rupture des barrières protectrices épithéliales et muqueuses et le fait que les chancres sont naturellement enrichis en cellules inflammatoires telles que des macrophages, des lymphocytes activés et des cellules dendritiques, toutes des potentiels « donneurs » de l'infection au VIH.

Les cellules dendritiques peuvent transporter le virus via leur récepteur DC-SIGN (*DC-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin*), en jouant leur rôle de CPA. En effet, DC-SIGN a la capacité de se fixer sur la glycoprotéine gp120 du virus et par cette interaction, les cellules dendritiques peuvent « capturer » le VIH et faciliter son transport vers des organes lymphoïdes secondaires riches en cellules T [14].

Il est aussi démontré que la réponse inflammatoire induite par *Treponema pallidum* est à même d'induire l'expression des gènes du VIH, par une promotion de la réplication virale via l'activation de la voie NF-κB [16]. Ainsi, les patients séropositifs pour le VIH co-infectés avec la bactérie responsable de la syphilis, et qui ne sont pas traités pour cette dernière présentent régulièrement des charges virales plus élevées et des taux de lymphocytes T CD4+ plus effondrés, par rapport aux patients qui ne présentent pas une telle co-infection [18].

### 2.2.b. Gonocoque et Chlamydia

La gonorrhée est une infection sexuellement transmissible dont l'agent causal est une bactérie de type cocci Gram négatif, non sporulée : *Neisseria gonorrhoeae*. Son incidence tend à diminuer progressivement dans le monde entier, excepté dans la population des HARSAH. Retrouvée préférentiellement chez les adolescents et les jeunes adultes, il s'agit d'une infection génitale se manifestant typiquement par une urétrite ou une cervicite.

Dans les pays industrialisés, l'augmentation de l'incidence des gonorrhées chez les HARSAH est possiblement une conséquence d'une désinhibition comportementale en réponse à l'efficacité des TAR et à la survie des patients vivants avec le VIH (PVVIH) d'une part, et à l'utilisation progressive de la prophylaxie pré-exposition (PPrE) dans cette même population, d'autre part (cf. A.3.1.d) [4].

L'infection uro-génitale à *Chlamydia trachomatis* est la bactériose génitale la plus fréquente dans le monde : son incidence est en constante augmentation. Cette bactérie a la particularité d'être présente sous deux formes morphologiques : le corps élémentaire, quiescent (sans division cellulaire) mais hautement infectieux et le corps réticulé, intracellulaire et non-infectieux mais cependant hautement répliatif [4].

Le diagnostic biologique de la gonorrhée comme celui de la chlamydie repose sur la mise en évidence de la bactérie dans des urines riches en cellules (urines du 1<sup>er</sup> jet), *Chlamydia sp.* étant intracellulaire obligatoire, par amplification génique (PCR pour *Polymerase Chain Reaction*). Le traitement habituel consiste pour la gonorrhée en une injection intramusculaire d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (la ceftriaxone est généralement utilisée à la posologie de 250 mg en une prise unique) et pour la chlamydie en un traitement oral par azythromycine monodose (1000 mg en une prise) ou une semaine de traitement par doxycycline (100 mg, deux

fois par jour). La prévalence de la co-infection Chlamydia-Gonocoque étant élevée, le diagnostic de l'une de ces deux bactérioses suggère un traitement simultané des deux pathologies [4].

En engendrant une inflammation des muqueuses génitales, *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* peuvent potentialiser l'excrétion du VIH dans les sécrétions génitales (liquide rectal, sécrétions cervico-vaginales) via une augmentation de la concentration de cellules immunitaires dans ces mêmes sécrétions. D'après une étude de cohorte réalisée sur 2 ans (Laga et al.) dans une population de femmes travailleuses du sexe au Zaïre, le rapport de côtes ajusté pour une séroconversion au VIH lors d'une infection à *C. trachomatis* est de 3.6 (95% CI, 1.4-9.1) et de 4.8 (95% CI, 2.4-9.8) lors d'une infection à *N. gonorrhoeae* [4, 33, 107].

Il est démontré depuis 1997 que l'urétrite à *N. gonorrhoeae* augmente significativement la charge virale dans le liquide séminal chez les populations séropositives et que le traitement de la gonorrhée est à même de réduire la concentration du VIH-1 dans les sécrétions génitales [109].

Certains sérovars de *C. trachomatis* peuvent causer une infection sévère de la sphère ano-rectale, la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) ou maladie de Durand-Nicolas-Favre. Les cas rapportés de LGV ont augmenté depuis 2003 dans les pays industrialisés et quasi-exclusivement dans la population des HARSAH. De plus, la majorité des patients étaient séropositifs pour le VIH, bien que non immunodéprimés, la LGV ne constituant pas une infection opportuniste. Les ulcères rectaux communément présents dans la LGV peuvent faciliter la transmission et l'acquisition du VIH [4, 108].

Les HARSAH sexuellement actifs doivent idéalement être testés en routine pour ces deux infections considérant la prévalence des infections asymptomatiques, en particulier les atteintes rectales et pharyngées et la potentialisation de la transmission du VIH avec ces deux pathogènes bactériens [4].

### 2.2.c. Herpès

Les virus de l'herpès (HSV-1 et HSV-2 pour *Herpes Simplex Virus 1 et 2*) peuvent être à l'origine d'un large spectre de pathologies, pouvant parfois menacer le pronostic vital, incluant des infections cutanées, des atteintes du système nerveux central (SNC) et occasionnellement de certains organes viscéraux.

HSV-2 est biologiquement et épidémiologiquement lié à une acquisition facilitée et une transmission accrue de l'infection à VIH-1. Il est démontré qu'un antécédent d'infection à HSV-2 est associé à un plus grand risque d'acquisition de VIH-1. Ainsi, le risque de transmettre VIH-1 sexuellement est augmenté d'un facteur 2 à 9 selon la charge virale de l'individu dit « source », lorsque le partenaire séronégatif pour le VIH est séropositif pour HSV-2 [4, 117].

HSV-2 influence la réplication virale du VIH aux niveaux muqueux et sérique : les virions de VIH-1 peuvent ainsi être détectés dans des lésions herpétiques génitales. De même, de plus grandes concentrations de VIH-1 sont retrouvées dans les sécrétions génitales durant un épisode de réactivation de HSV-2 (même asymptomatique) [118].

La transfection de certains gènes d'HSV dans des cellules T CD4+ potentialiserait la réplication de VIH-1 dans ces mêmes cellules. La protéine régulatrice ICP4 jouerait un rôle transcriptionnel important à cet effet en tant que promoteur de la réplication virale [119].

On sait que les lésions herpétiques génitales sont associées à un afflux massif de cellules immunitaires activées. Lors de cette réaction inflammatoire, les lymphocytes T CD4+ et cellules dendritiques vont persister localement, même après la guérison des lésions. Comme vu précédemment, les cellules dendritiques présentes au niveau génital peuvent favoriser la transmission du VIH via leur récepteur DC-SIGN (cf. A.2.2.a.).

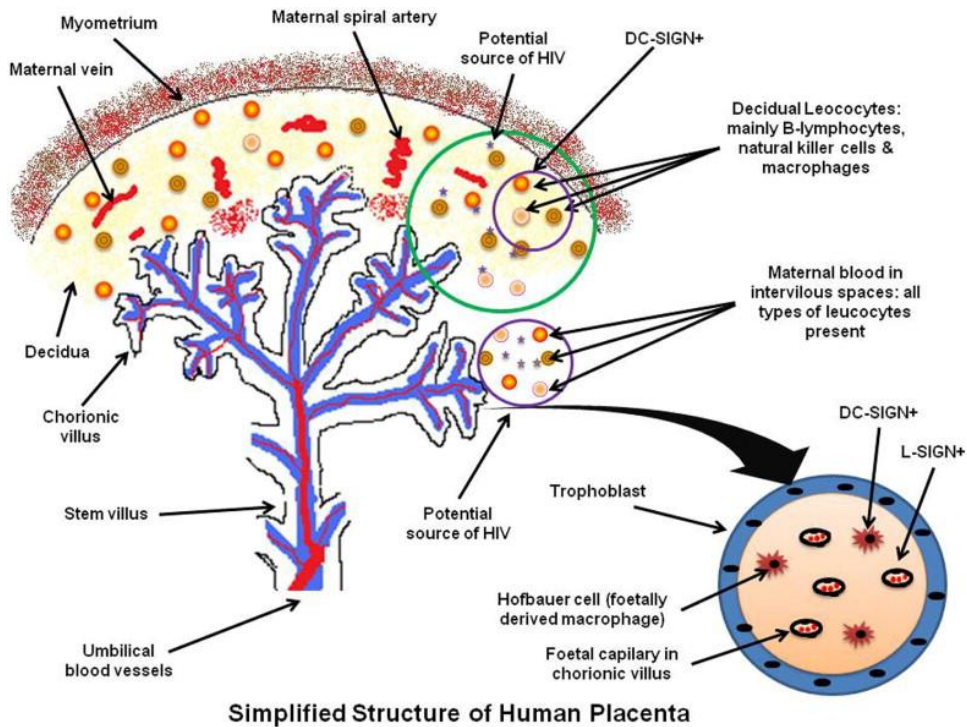
### 2.3. Transmission materno-fœtale – Facteurs biologiques prédisposants

Parmi les transmissions verticales, la transmission périnatale est la plus fréquente à cause du contact entre le fœtus et les sécrétions cervico-vaginales, potentiellement riches en virus. Par ailleurs, chez la femme présentant une charge virale du VIH supérieure à 1000 copies/ml, la pratique de la césarienne réduit considérablement le risque de transmission malgré le contact avec du sang maternel car il n'y a pas de contact avec les sécrétions cervico-vaginales, contrairement à un accouchement par voie basse [77, 78].

Le placenta humain joue un rôle important dans la transmission verticale (de la mère à l'enfant) du VIH-1, en raison de la proximité qu'il instaure entre le sang fœtal et le sang maternel. En effet, la majorité des cas de transmission anténatale se produisent à travers le placenta et durant le troisième semestre de grossesse tout particulièrement [24]. Les macrophages de la paroi utérine (*decidua*) ainsi que les macrophages spécialisés présents dans le placenta, aussi connus

sous le nom de cellules de Hofbauer, peuvent favoriser la transmission notamment parce qu'ils peuvent exprimer à leur surface des récepteurs impliqués dans la physiopathologie de l'infection au VIH : CD4, CCR5, CXCR4 et DC-SIGN (cf. 2.2.a) [11, 25].

Durant la grossesse, l'expression de DC-SIGN par les cellules de Hofbauer est justement augmentée de manière physiologique au niveau des villi du chorion : il s'agit donc d'une période propice à la transmission via ces CPA [25] (cf. *Figure 5*).



**Figure 5. Structure simplifiée du placenta humain et importance des récepteurs DC-SIGN dans la transmission verticale<sup>11</sup>**



### 3. Mesures prophylactiques contre la transmission du VIH

Si la prévention de la transmission du VIH la plus simple, hors abstinence, demeure l'usage du préservatif (mesure prophylactique physique), il existe au moins sept approches de prévention différentes (dont quatre médicamenteuses) selon l'ONUSIDA [45] :

- le dépistage massif des populations à risque (les HARSAH notamment) de l'infection par le VIH mais également des autres infections transmissibles par le sexe et le sang (ITSS)
- le port d'un préservatif (ou condom) lors de chaque relation sexuelle
- la prophylaxie pré-exposition (PPrE ou PreP pour *Pre exposure Prophylaxis*)
- la prophylaxie post-exposition au VIH (PPE)
- la prévention de la transmission mère-enfant (ou PMTCT pour *Prevention of mother-to-child transmission*)
- le traitement en tant que prophylaxie (TasP pour *Treatment as Prevention*)
- la promotion de la circoncision qui limite significativement le risque de transmission

#### 3.1. Prophylaxie Pré-Exposition (PPrE ou PreP)

##### 3.1.a. La PPrE : potentiel clinique et indications

Plusieurs essais cliniques de grande envergure ont été effectués afin de tenter de déterminer l'efficacité de la PPrE dans plusieurs groupes différents de personnes à risque de contracter le VIH :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (ou HARSAH) et les femmes transgenre : études IPERGAY (n = 414), PROUD (n = 544) et IPREX (n = 2499)
- les hétérosexuels, en particulier lorsqu'ils font partie d'un couple sérodiscordant, c'est-à-dire lorsque l'un des partenaires est séropositif et l'autre est séronégatif : études CDC TDF2 (n = 1200), FEM PREP (n = 2120), Partner PREP (n = 4747) et VOICE (n = 5029)
- les utilisateurs de drogues injectables (UDI) : une seule étude a été effectuée à ce jour (BANGKOK TENOFOVIR STUDY), en Thaïlande où les services de distribution de matériel pour injection ne sont pas disponibles.

Certaines études utilisaient du ténofovir sous forme de gel pour une application topique au niveau génital, d'autres ont été réalisées avec des comprimés de ténofovir seul mais c'est l'association entre le ténofovir et l'emtricitabine qui a été la plus étudiée [50].

En plus du grand potentiel de la PPrE pour limiter la transmission par voie sexuelle, ces études ont mis en lumière une notion prépondérante : l'importance de l'observance thérapeutique dans l'efficacité de la PPrE. En effet, dans une méta-analyse des études pré-citées, une régression linéaire a pu être déterminée entre le taux de participants qui avait une concentration sanguine détectable en médicament, reflétant l'adhésion thérapeutique, et l'efficacité de la PPrE. Le soutien de l'observance thérapeutique, notamment par le pharmacien, est donc d'une importance capitale dans le suivi d'un patient sous PPrE [52].

Une nouvelle PPrE à base d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), la dapivirine est en cours de développement sous la forme d'un anneau vaginal. L'objectif étant de proposer une prophylaxie pré-exposition topique, utilisée à la demande et destinée aux femmes vivant dans des régions endémiques du virus [105].

Le Centre de contrôle des maladies américain (CDC) résume l'efficacité de la PPrE [33] comme suit :

- ✓ une réduction d'au moins 90% du risque de contracter le VIH par voie sexuelle
- ✓ une réduction d'au moins 70% du risque de transmission par échange de seringues chez les utilisateurs de drogues par injection (UDI)

Les patients doivent notamment être éclairés sur la notion que la PPrE ne prévient pas des autres infections transmises sexuellement et par le sang (ITSS) (cf. 3.1.d) [50]. En France, la PPrE est autorisée par les autorités de santé depuis janvier 2016, chez les patients adultes « à haut risque d'acquisition d'une infection par le VIH par voie sexuelle » [51].

Sur le plan pharmaco-économique, la PPrE apparaît comme une solution de prévention « coût-efficace ». En effet, le coût annuel de la prise en charge d'un patient sous PPrE est en moyenne 6 fois inférieur au coût du traitement d'un patient séropositif pour le VIH sur la même période [50].

Avant de débiter un traitement par PPrE, le médecin doit réaliser un bilan préliminaire comprenant :

- l'exclusion d'une infection active par un examen physique, le dépistage du VIH ainsi qu'une anamnèse complète

Il est primordial de s'assurer que le patient n'est pas déjà infecté par le VIH. L'association du ténofovir disoproxil et de l'emtricitabine prescrite pour la PPrE n'est pas une combinaison de bithérapie démontrée efficace dans le traitement d'une infection active par le VIH. En plaçant un patient sous PPrE alors qu'il est infecté par le VIH, on l'expose à un plus grand risque de développement de résistances aux thérapeutiques antirétrovirales et de transmission de l'infection à d'autres partenaires.

- le dépistage des ITSS selon les facteurs de risque auxquels le patient est exposé
- un test de grossesse : une femme à risque de contracter une infection par le VIH peut également être à risque d'être enceinte. Acquérir le VIH pendant une grossesse constitue un important facteur de risque de transmission materno-fœtale [24, 25].
- un sérodiagnostic des hépatites virales : hépatite B, hépatite C mais également l'hépatite A compte tenu du risque de transmission oro-fécal présent chez les patients ayant des pratiques sexuelles à risque (*anulingus* notamment). Une vaccination contre les hépatites A et B pourra être proposée si nécessaire.
- Un bilan biologique rénal (créatinine sérique, évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG), recherche de protéinurie) compte tenu de la potentielle néphrotoxicité des antirétroviraux utilisés en tant que PPrE.

Les pharmaciens peuvent jouer un rôle clé dans le déploiement de la PPrE en faisant sa promotion en plusieurs occasions [50] :

- ✓ lors des conseils associés à la délivrance du traitement d'une ITSS ou d'une prophylaxie post-exposition (PPE)
- ✓ dans le contexte du suivi d'une personne vivant avec le VIH qui est mal contrôlée et qui a un partenaire séronégatif
- ✓ lors d'un conseil individuel ou d'activité de groupe sur la prévention (éducation thérapeutique).

### *3.1.b. Composition de la PPrE*

En 2021 au Canada comme en France, la prophylaxie pré-exposition est composée d'une bithérapie associant le ténofovir disoproxil fumarate à la posologie de 300 mg à l'emtricitabine à la posologie de 200 mg, soit une association de deux inhibiteurs nucléotidique/nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) dans un même comprimé, pris une fois par jour [50, 51].

L'essai IPERGAY a permis d'évaluer la possibilité d'utiliser la PPrE de façon intermittente chez les HARSAH. Il ne serait pas approprié de l'utiliser chez des femmes ou des utilisateurs de drogues injectables. La posologie proposée est la suivante :

- deux comprimés pris ensemble de 2 à 24h avant la première exposition sexuelle
- un comprimé tous les jours jusqu'à 48h après la dernière exposition sexuelle.

Si l'activité sexuelle reprend entre 1 et 6 jours plus tard, le patient peut reprendre la PPrE à la posologie d'un comprimé par jour. En revanche, si l'activité sexuelle reprend à partir du 7<sup>ème</sup> jour, le patient recommence le schéma posologique avec deux comprimés [50].

### *3.1.c. Tolérance et délais d'action de la PPrE*

Chaque renouvellement en officine constitue pour le pharmacien une occasion de vérifier la bonne observance de la prophylaxie. Concernant la tolérance de la PPrE, celle-ci n'expose le patient qu'à très peu d'effets indésirables. Certains patients peuvent présenter des nausées, des douleurs abdominales, des étourdissements durant les 2 premières semaines de traitement.

À plus long terme, lorsqu'un patient prend du ténofovir disoproxil, il s'expose à une toxicité rénale, en particulier à une toxicité tubulaire ainsi qu'à une baisse de la densité minérale osseuse. Un suivi de la fonction rénale est donc nécessaire, avec des analyses d'urine et des mesures de la créatinine sérique. On évitera également d'utiliser la PPrE chez un patient dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/min.

Les deux composants de la PPrE sont éliminés par voie rénale (par filtration et sécrétion tubulaire), ce qui réduit considérablement le risque d'interactions médicamenteuses. En revanche, quelques transporteurs cellulaires sont responsables de l'élimination du ténofovir : OAT1 et OAT3 (*Organic Anion Transporter*), MRP4 (*Multi-drug Resistance Protein*), P-gp (*Permeability-glycoprotein*) et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).

C'est lorsque ces transporteurs sont occupés par d'autres médicaments que l'on est le plus susceptible d'expérimenter une toxicité rénale. La prise concomitante de médicaments néphrotoxiques et substrats de ces transporteurs est donc fortement déconseillée [50].

Le naproxène par exemple, peut inhiber le transporteur MRP4 et favoriser l'accumulation du ténofovir au niveau tubulaire rénal. La prise occasionnelle est probablement sans risque mais la prise chronique doit être évitée avec le ténofovir disoproxil [31].

Concernant le délai d'action de la PPrE, les données pharmacocinétiques disponibles laissent penser que la prise en continu permet d'obtenir une protection adéquate en 4 à 7 jours pour le tissu rectal et en 7 jours pour les tissus cervico-vaginaux. En cas de prise intermittente, une protection suffisante peut être obtenue en 2 à 24h si une dose de charge est prise conformément aux recommandations en vigueur, soit 2 comprimés pris simultanément 2 à 24h avant l'exposition et si les doses subséquentes sont prises adéquatement [50].

### *3.1.d. PPrE et ITSS – Le paradoxe du port du condom*

La principale limite de la PPrE est la tendance chez les personnes qui l'utilisent à ne plus porter de préservatif (condom) lors des relations sexuelles sous prétexte d'être protégé d'une potentielle transmission du VIH. Les patients pour qui la PPrE est prescrite doivent être suffisamment éclairés sur le risque de transmission des autres ITSS, contre lesquelles la PPrE n'a aucune activité [50].

En France, on observe une augmentation exponentielle des infections à *Neisseria gonorrhoeae* (gonococcies) entre 2014 et 2016 dans la population des HARSAH : plus de 127% sur 3 ans [90]. En Allemagne, une étude rétrospective a comparé en 2020, les taux d'ITSS (gonococciques ou non) chez des HARSAH en fonction de leur sérologie VIH et de leur statut vis-à-vis de la PPrE : 40.3% des patients séronégatifs pour le VIH et sous PPrE ont contracté une ou plusieurs infections génitales (infections par *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium*) durant l'étude contre 25% des patients séronégatifs qui n'utilisaient pas la PPrE sur la même période [89].

### 3.2. Prophylaxie post-exposition d'urgence (PPE)

La prophylaxie post-exposition (PPE) anti-VIH consiste en une administration d'une association de 3 antirétroviraux sur une période de 28 jours [53]. Les recommandations diffèrent selon le type d'exposition (sexuelle, échange de seringues, accident de travail...).

#### 3.2.a. *Contacts sexuels à risque*

À la suite d'un contact sexuel à risque, la PPE est recommandée si le partenaire dit « source » est connu séropositif au VIH, avec une charge virale détectable :

- après une relation anale insertive ou réceptive
- après une pénétration vaginale insertive ou réceptive
- après un partage d'objets sexuels

La PPE peut être envisagée dans certains cas précis comme une relation orale réceptive avec éjaculation lorsque la personne source est connue séropositive pour le VIH ou si son statut virologique est inconnu, ou après une pénétration (anale ou vaginale) insertive ou réceptive lorsque le statut virologique de la personne source est inconnu.

Elle n'est cependant pas recommandée dans les cas suivants, quel que soit le statut de la personne source :

- après une relation orale insertive, avec ou sans éjaculation
- après une relation orale réceptive sans éjaculation
- après un anulingus ou un cunnilingus
- lorsque la personne source prend un traitement antirétroviral comme prescrit et que sa charge virale, mesurée en laboratoire tous les 4 à 6 mois, se maintient à moins de 200 copies par millilitre de sang. Dans ces conditions, il n'y a pas de preuves de transmission [45,53].

Lorsqu'elle est envisagée, la PPE doit être administrée après évaluation de la balance bénéfices/risques. Elle est d'autant plus recommandée lorsque la source fait partie d'un groupe à risque : HARSAH, femme transgenre, utilisateur de drogues injectables [53].

Dans le cadre d'un contact sexuel, la PPE anti-VIH, lorsqu'elle est recommandée est administrée peu importe la durée, le type de pénétration, sa profondeur et l'usage partiel ou non d'un préservatif.

La prophylaxie post-exposition anti-VIH peut également être dispensée suite à une agression sexuelle si le statut de la source est positif ou inconnu. Comme dans le cas d'une PPE à la suite d'un acte sexuel consenti, le guide québécois recommande qu'une trousse de départ contenant l'équivalent de 3 jours de traitement soit remise à la personne exposée.

Dans une situation d'agression sexuelle, la victime devra être revue dans les 3 jours qui suivent l'agression afin de pouvoir lui exposer les enjeux de la PPE et de prendre une décision éclairée, dans un contexte émotionnel plus favorable, quant à la poursuite de la prophylaxie débutée [53].

### *3.2.b. Partage de matériel d'injection*

Dans le cadre d'un partage de matériel d'injection, la PPE anti-VIH est recommandée :

- si l'utilisateur de drogues injectables dit « source » est connu séropositif au VIH
- si l'on ne connaît pas le statut virologique de l'utilisateur de drogues injectables dit « source ».
- si la personne source a présenté des symptômes de primo-infection au cours des trois derniers mois.

### *3.2.c. Composition de la PPE*

Le traitement recommandé en Amérique du Nord est une trithérapie à base de 300 mg de ténofovir disoproxil, de 200 mg d'emtricitabine (les deux molécules étant disponibles dans un seul comprimé, pris une fois par jour) et de raltégravir (un comprimé de 400 mg pris deux fois par jour ou 2 comprimés de 600 mg pris une fois par jour), pendant une durée totale de 28 jours. Considérant son coût élevé, le raltégravir peut être remplacé par un inhibiteur de protéase potentialisé (lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir). En France, les trousses varient selon le centre hospitalier [53].

La compliance thérapeutique est essentielle à l'efficacité du traitement et doit être discutée avec la personne exposée. Il est donc important de souligner la durée de traitement de 28 jours mais aussi de lui parler des effets secondaires pouvant être associés à la médication, des signes et

symptômes associés à une éventuelle séroconversion au VIH. À ce titre, le pharmacien peut jouer un rôle déterminant.

### 3.3. Prévention de la transmission verticale (PMTCT)

#### 3.3.a. Césarienne

Comme vu en 2.3, la pratique de la césarienne réduit considérablement le risque de transmission verticale lorsque la charge virale est détectable (ou supérieure à 1000 copies/ml). La séropositivité de la mère pour le VIH ne doit pas constituer une indication pour une césarienne si la virémie de la patiente est indétectable. Celle-ci doit toujours être effectuée selon les indications appropriées (exemple : *placenta praevia*) [79].

Dans les pays à haut niveau de développement économique (PIB élevé), elle est recommandée si la charge virale de la mère est supérieure à 400 copies/ml à 36 semaines d'aménorrhée. C'est le cas en France, où la césarienne sera discutée entre le gynécologue-obstétricien et l'infectiologue dans les cas où la charge virale maternelle est comprise entre 50 et 400 copies/ml. Une décision sera prise par un groupe d'experts en fonction notamment de la cinétique de la charge virale [76, 79].

#### 3.3.b. Composition de la PMTCT

Au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), la pratique de la PMTCT repose sur une prophylaxie médicamenteuse simultanée à l'accouchement dans un premier temps puis sur une chimioprophylaxie destinée au nouveau-né dans un second temps.

La zidovudine (AZT) intraveineuse est utilisée dès le début du travail ou 3h avant une césarienne prévue, à la posologie de 2 mg/kg, perfusés sur une heure (dose de charge) puis 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon ombilical. Le traitement antirétroviral habituel de la patiente est ensuite repris.

Le lendemain de l'accouchement, de la cabergoline est administrée à la patiente à la posologie d'un milligramme *per os* monodose : il s'agit d'un agoniste dopaminergique permettant d'interrompre le processus de lactation.

La prophylaxie du nouveau-né débute moins de 6h après la naissance. Il s'agit de zidovudine orale (suspension buvable) et la posologie initiale dépend de l'âge gestationnel : 4 mg/kg toutes



les 12h si l'accouchement a lieu après 35 semaines d'aménorrhée (SA) ; 2 mg/kg toutes les 12h si l'accouchement a lieu avant 35 SA.

Deux molécules supplémentaires vont être ajoutées à la zidovudine (trithérapie) si la mère présente une charge virale détectable (supérieure à 20 copies/ml) ou inconnue : la lamivudine (3TC) et la névirapine ou la lamivudine et le raltégravir si une résistance à la névirapine est documentée chez la mère. La chimioprophylaxie va ainsi se poursuivre durant 4 semaines avec un ajustement des posologies aux deux semaines suivant le poids du nouveau-né.

### 3.3.c. Allaitement

Bien que l'allaitement soit fortement déconseillé lorsque la mère est séropositive, l'allaitement exclusif (EBF pour *Exclusive breastfeeding*) est recommandé par l'OMS dans les situations où il ne peut être évité : en comparaison avec l'allaitement mixte, défini par l'alternance entre des périodes d'allaitement maternel et des périodes de nutrition utilisant des préparations de laits infantiles enrichis, il réduit significativement le risque de transmission verticale du VIH. En effet, l'allaitement mixte affecte l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale du nouveau-né, ce qui favorise le passage par cette voie de cellules immunitaires maternelles transportant le virus [1, 93].

En Afrique sub-saharienne où l'accès aux laits infantiles peut être complexe, l'allaitement exclusif est recommandé pour les 6 premiers mois de vie, suivis d'une période incluant l'introduction d'autres aliments [93]. En Europe et en Amérique du Nord cependant, l'allaitement reste déconseillé en tout temps chez les patientes séropositives mais le cas échéant, le traitement est prolongé pour le nourrisson (au-delà des 4 semaines) : une trithérapie est alors nécessaire tout au long de l'allaitement.

### 3.4. Circoncision

La circoncision réduit considérablement le risque de transmission du VIH et de certaines infections transmises sexuellement et par le sang (ITSS), en particulier l'infection à HSV-2 chez les hommes. En ce qui concerne les HARSAH, une méta-analyse incluant 20 études observationnelles (n = 65 784) a montré en 2011 que la circoncision peut réduire le risque de séroconversion au VIH chez les hommes rapportant des relations anales insertives mais que l'effet n'est pas retrouvé chez les HARSAH rapportant des relations anales réceptives [4, 45, 55, 56].

#### 4. Résistance du VIH-1 aux thérapeutiques antirétrovirales

Le virus de l'immunodéficience humaine est en évolution constante : cela s'explique par une production virale rapide (entre 1 et 10 milliards de nouvelles particules par jour) associée à un taux de recombinaison important comme vu précédemment. De plus, il s'agit d'un *rétrovirus* qui possède donc une transcriptase inverse capable de synthétiser un brin d'ADN complémentaire de l'ARN viral : en tant qu'enzyme productrice d'acides nucléiques, elle présente un taux d'erreur. Ce dernier est d'environ une erreur pour 10 000 nucléotides synthétisés [23].

En conséquence de ces multiples erreurs de la transcriptase inverse et des recombinaisons qui surviennent entre plusieurs virus infectant simultanément le même lymphocyte, des milliards de formes différentes du VIH coexistent au sein d'un même patient infecté.

Le VIH apparaît donc comme une « *arme intelligente* » évoluant « *à la vitesse de la lumière* », ce qui est à même d'expliquer d'une part la difficulté du monde scientifique à proposer une solution thérapeutique définitive comme le développement d'un éventuel vaccin et d'autre part l'apparition fréquente de mutations virales qui peuvent être à l'origine de résistances médicamenteuses [38].

La résistance aux antirétroviraux est causée par la présence de mutations sur le génome du VIH. Ces mutations viables vont réduire à différents degrés la sensibilité du virus en comparatif de la sensibilité que l'on observe chez le virus dit *sauvage*. Cette réduction de sensibilité peut s'expliquer par deux mécanismes distincts :

- des modifications sur la cible moléculaire de la TAR

C'est le cas de la mutation M184V par exemple, qui induit une résistance à l'emtricitabine et à d'autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

- des modifications sur des protéines virales chaperonnes qui interfèrent indirectement avec l'activité de la molécule antirétrovirale

C'est le cas de certaines mutations du gène *gag* qui vont être à l'origine de résistances aux inhibiteurs de protéase (IP) [23].

Une adhésion thérapeutique imparfaite peut provoquer une diminution des concentrations sanguines en antirétroviraux vers un seuil d'efficacité sous-optimal, ce qui favorise la sélection de mutations de résistance. Le potentiel d'un médicament antirétroviral face à l'apparition de telles mutations dépend d'une part de sa puissance antivirale (capacité à réduire efficacement la charge virale) et d'autre part de sa barrière génétique à la résistance (nombre de mutations nécessaires pour induire l'échec du traitement) [91].

A titre d'exemple, l'association darunavir/ritonavir (deux inhibiteurs de protéase virale) est à la fois puissante et démontre une grande barrière génétique à la résistance. A l'inverse, l'elvitégravir comme le raltégravir (deux inhibiteurs d'intégrase virale) sont puissants mais leur barrière génétique à la résistance est faible [92].

#### 4.1. Classification des médicaments antirétroviraux

Depuis la mise sur le marché en 1987 de la zidovudine dans le traitement de l'infection par le VIH, plusieurs classes de traitements pharmacologiques antirétroviraux ont vu le jour dans le but d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des PVVIH, de réduire la réplication virale et de limiter la transmission du virus :

- les inhibiteurs nucléotidique/nucléosidiques de la transcriptase inverse (ou INTI)

Ce sont des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse du VIH. Leur principale activité antivirale s'exerce au moyen de l'incorporation de leur forme monophosphate à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral en formation (en tant que substrat de l'enzyme), bloquant ainsi l'élongation de l'acide nucléique. Il existe une subtilité de vocabulaire chimique concernant cette classe car le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Les autres médicaments appartenant à cette classe sont tous des inhibiteurs nucléosidiques. Les INTI actuellement sur le marché en France sont la zidovudine (AZT), le ténofovir disoproxil (TDF), le ténofovir alafénamide (TAF), l'emtricitabine (FTC), la lamivudine (3TC) et l'abacavir (ABC) [42].

- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ou INNTI)

Il s'agit d'inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du VIH-1. Ils n'agissent pas comme substrats de l'enzyme et se fixent sur un site différent de celui des INTI. Les INNTI

actuellement sur le marché sont la rilpivirine (RPV), la névirapine (NVP), l'étravirine (ETR), l'éfavirenz (EFV) et la doravirine (DOR) [42].

Un nouvel INNTI est en cours de développement : la dapivirine qui est conçue pour être utilisée comme prophylaxie pré-exposition (PPrE ou PrEP) sous la forme d'un anneau vaginal pour les femmes vivant dans des régions endémiques du virus [105].

- les inhibiteurs de protéase virale (ou IP)

Ces molécules inhibent sélectivement la synthèse de la polyprotéine virale gag-pol dans les cellules infectées par le VIH. La formation de virions matures et l'infection subséquente d'autres cellules sont ainsi empêchées. Leur pharmacocinétique nécessite d'être potentialisée (cf. A.4.4.b) par un inhibiteur du métabolisme hépatique (le ritonavir qui est lui-même un inhibiteur de protéase ou le cobicistat, un inhibiteur spécifique des cytochromes P450 d'isoforme 3A). Les IP actuellement sur le marché sont le ritonavir (RTV), le lopinavir (LPV), l'atazanavir (ATV) et le darunavir (DRV) [42].

- les inhibiteurs d'intégrase virale (INI pour *IN*hibiteurs de l'*IN*tégrase ou INSTI pour *IN*tegrase *Str*and *Tr*ansfer *I*nhibitors)

Ils inhibent l'étape du transfert de brin au niveau du complexe de pré-intégration (cf. A.4.5.a) lors de l'intégration de l'ADN rétroviral dans le génome humain, cette étape étant essentielle au cycle de réplication du VIH. Les INSTI actuellement sur le marché sont le raltégravir (RAL), le dolutégravir (DTG), le cabotégravir (CAB) et le bictégravir (BIC) [42].

- les inhibiteurs d'entrée ou inhibiteurs de fusion

Plusieurs sous-classes d'inhibiteurs de la pénétration du virus dans les cellules humaines existent selon que l'antagonisme se produit sur un récepteur cellulaire (on parle alors d'inhibiteur d'entrée) ou une protéine virale (on parle alors d'inhibiteur de fusion virale).

- Antagonisme compétitif de CCR5

Le maraviroc se lie au récepteur cellulaire CCR5 afin d'empêcher la liaison avec la glycoprotéine virale gp120. Il s'agit d'un inhibiteur d'entrée pris par voie orale (*per os*) et

indiqué uniquement en cas de tropisme CCR5 (ou R5) du virus. La posologie est variable selon la présence d'interactions médicamenteuses [42].

- Inhibition de l'entrée par fixation sur CD4

L'ibalizumab empêche le repli du domaine extracellulaire de CD4 sur CXCR4 ou CCR5. L'insertion de la protéine transmembranaire gp41 dans la membrane plasmique du lymphocyte T est ainsi bloquée. L'ibalizumab est administré sous forme intraveineuse bimensuelle [115].

- Inhibition de la fusion par fixation sur gp41

L'enfuvirtide (T-20) est le premier inhibiteur de fusion à avoir été mis sur le marché en 2003. Le médicament est administré par deux injections sous-cutanées quotidiennes. Il n'est aujourd'hui utilisé qu'en cas de multi-résistance du virus [42].

- Inhibition de la fusion par fixation sur gp120

Le fostemsavir bloque la fixation de la glycoprotéine virale gp120 sur le récepteur cellulaire CD4. Il est utilisé *per os* chez les PVVIH dont le virus est multi-résistant, à la posologie de 600 mg, deux fois par jour [116].

- les inhibiteurs de capsid virale

Il s'agit d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : le lenacapavir en est le premier représentant. Il entraîne une rupture de la capsid virale et pourrait être utilisé dans des formes injectables de très longue durée d'action (6 mois) [115].

- les inhibiteurs nucléosidiques de translocation de la transcriptase inverse

L'islatravir est le premier représentant de cette nouvelle classe d'antirétroviraux. Une fois à l'intérieur d'une cellule infectée, sa forme triphosphate inhibe la transcriptase inverse virale de multiples façons. L'islatravir est destiné à former une association avec la doravirine et la lamivudine en tant que traitement antirétroviral mais pourrait également être utilisé comme prophylaxie pré-exposition (PPrE ou PreP) [114].

Si le fostemsavir et l'ibalizumab ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, l'islatravir et le lenacapavir sont en développement en 2021. Ces nouveaux antirétroviraux pourraient constituer des options de choix pour les patients vivant avec un virus multi-résistant [114-116].

L'association de cabotégravir/rilpivirine (CABENUVA®) est la première association injectable d'un INSTI et d'un INNTI, de longue durée d'action (injection mensuelle ou bimestrielle). Notre étude a pour objectif secondaire d'évaluer l'intérêt des jeunes patients vivant avec le VIH pour ce nouveau traitement qui pourrait grandement améliorer l'adhésion médicamenteuse. Cette association est également évaluée comme une potentielle prophylaxie pré-exposition (PPrE ou PreP).

#### 4.2. Résistance aux Inhibiteurs Nucléotidique/Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

Les différentes mutations d'intérêt retrouvées chez les patients inclus dans notre étude sont décrites ici. La résistance aux inhibiteurs nucléotidique (ténofovir) et nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) est la résultante de deux mécanismes différents :

- la diminution de l'incorporation de l'INTI dans la transcriptase inverse ou « Discrimination »
- l'augmentation de l'excision de l'INTI

##### 4.2.a. Discrimination de l'INTI

Le phénomène de discrimination est observé avec certaines mutations telles que M184V (sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine) et L74V/I (sélectionnée par la didanosine et l'abacavir). Ces deux mutations sont en association fréquente et ont été retrouvées dans notre cohorte de patients (cf. Partie C). Elles entraînent une diminution de l'incorporation des nucléosides et nucléotides artificiels au profit des nucléotides naturels [3, 23].

La mutation L74V/I entraîne une résistance de haut-niveau à la didanosine et une résistance intermédiaire à l'abacavir tandis que la mutation M184V confère une résistance de haut-niveau à l'emtricitabine et à la lamivudine et une résistance de bas-niveau à la didanosine et à l'abacavir. Cependant, la mutation M184V ne constitue pas une contre-indication à la poursuite d'un traitement comprenant de la lamivudine ou de l'emtricitabine car ces traitements potentialisent la sensibilité à la zidovudine et au ténofovir notamment et sont associés à une réduction significative de la capacité de réplication virale de VIH-1 [30].

#### 4.2.b. Excision de l'INTI

L'excision de l'INTI déjà incorporé dans la transcriptase inverse est conférée par des mutations appelées TAMs pour *Thymidine Analogue Mutations*. Elles permettent à l'adénosine triphosphate (ATP) de se lier à la reverse transcriptase au niveau de son site de polymérisation. La molécule d'ATP ainsi fixée réagit avec l'INTI et le détache de l'ADN viral en formation. Les TAMs sont sélectionnées principalement par des analogues de la thymidine (d'où leur nom) : la zidovudine (AZT) et la stavudine (D4T) [3, 23].

Parmi les TAMs, on retrouve notamment les mutations M41L, T215Y/F et K219Q/E. M41L et T215Y sont souvent retrouvées ensemble et confèrent une résistance intermédiaire (voire de haut-niveau) à la zidovudine et à la stavudine. Elles contribuent également à réduire la sensibilité à la didanosine (ddI), à l'abacavir et au ténofovir disoproxil (TDF) [3, 30].

L'abacavir (ABC) lorsqu'il est associé à la lamivudine (3TC) sélectionne en priorité la mutation L74V/I et notamment lorsque la combinaison est administrée une fois par jour et en association avec un INNTI. Parmi les INTI, la barrière génétique à la résistance est variable selon les molécules : elle est particulièrement faible pour la lamivudine et l'emtricitabine (FTC) [3, 30].

Certaines mutations localisées dans des régions génétiques non-analysées par les tests génotypiques de routine confèreraient une résistance aux INTI. C'est le cas des mutations de la ribonucléase H (RNase H).

#### 4.3. Résistance aux Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) se fixent au niveau d'une poche hydrophobe étroite de la transcriptase inverse située près du site de polymérisation. Les mutations situées sur les séquences relatives à cette poche (acides aminés 100 à 108 et 181 à 190) vont entraîner une modification de la conformation de la poche et donc une perte d'affinité avec les INNTI. C'est le cas des mutations K103N et V106M [23].

Du fait d'une sélection très rapide de ces résistances, la barrière génétique des INNTI est faible. Une seule de ces mutations induit un changement conformationnel si important sur la poche de la transcriptase inverse, qu'elle induit une résistance croisée pour les INNTI de première génération : l'éfavirenz (EFV) et la névirapine (NVP). Un plus grand nombre de mutations est

nécessaire pour obtenir une résistance aux INNTI de seconde génération : l'étravirine (ETR), la rilpivirine (RPV) et la doravirine (DOR) [23].

Si la mutation K103N entraîne *de facto* une résistance croisée aux INNTI de première génération, elle n'a aucun impact sur la réponse virologique aux INNTI de seconde génération. La mutation V106M entraîne quant à elle une résistance de haut-niveau à la névirapine et à l'éfavirenz : elle peut être sélectionnée par l'utilisation de la doravirine et serait associée à une réduction de son efficacité [30].

C'est pour ces raisons qu'il sera difficile de juger dans le cadre de notre étude, de l'éligibilité au traitement injectable de longue durée d'action (qui contient de la rilpivirine), si l'on ne dispose pas d'un génotype de résistance.

Les mutations E138A/K, K101P/E/Q Y181C sont des mutations de résistance spécifique à la rilpivirine. La présence de l'une de ces mutations dans le génotype viral d'un patient le rend inéligible à la prise du traitement injectable par cabotégravir/rilpivirine [30].

L'accumulation de mutations de résistance aux INNTI réduit fortement les possibilités de traitement ultérieur par un antirétroviral de cette classe pharmacologique : il est donc recommandé de ne pas laisser persister de répliation résiduelle sous un INNTI de première génération [3, 30].

VIH-2 est naturellement résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ce qui complexifie davantage la prise en charge thérapeutique des patients vivant dans des pays à ressources limitées [72].

#### 4.4. Résistance aux Inhibiteurs de Protéase virale (IP)

##### 4.4.a. Mutations majeures et mutations mineures

La résistance aux inhibiteurs de protéase virale (IP) peut résulter de trois mécanismes différents :

- des mutations primaires (dites « majeures ») empêchent la fixation de l'IP au niveau du site actif de l'enzyme
- des mutations accessoires (dites « mineures ») augmentent d'une part la résistance conférée par les mutations primaires et compensent d'autre part la perte de capacité répliative du virus liée à ces mêmes mutations



- des mutations au niveau du gène *gag* (site de clivage permettant d'obtenir l'enzyme fonctionnelle).

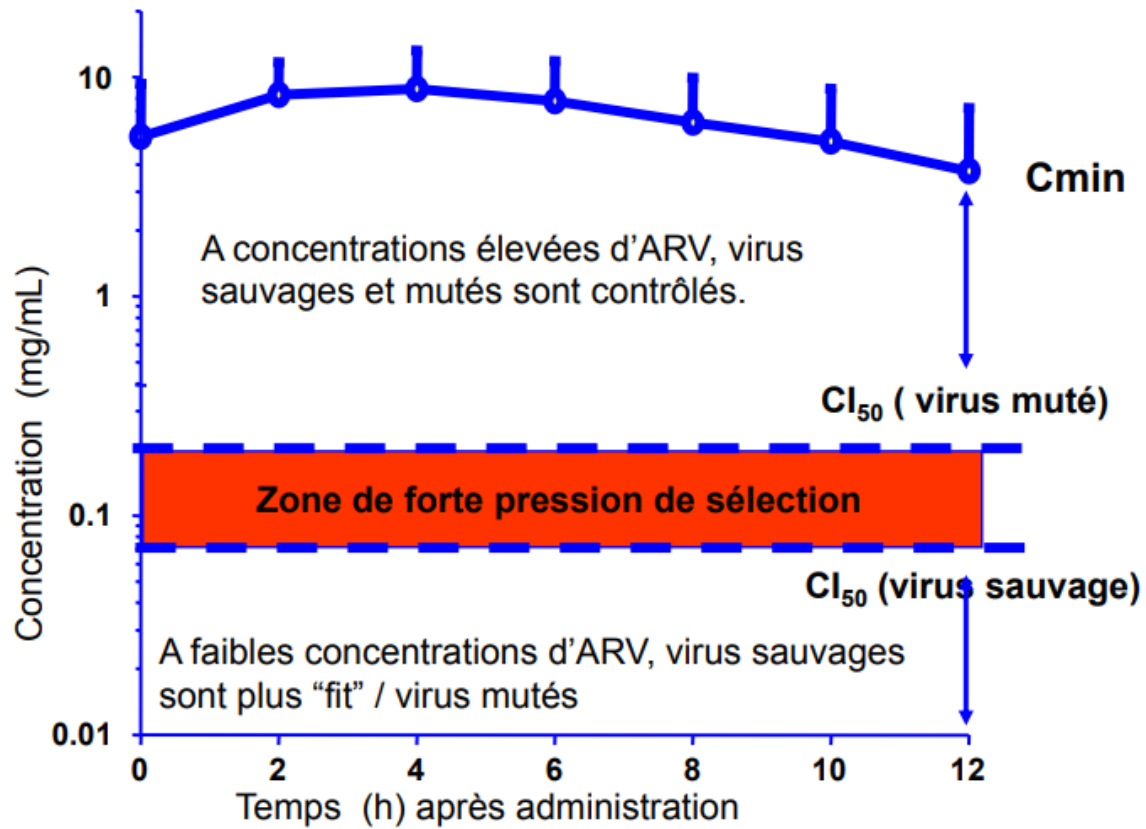
Les mutations majeures sont plus ou moins spécifiques de chacun des IP présents sur le marché. C'est le cas de la mutation I50L qui est sélectionnée par l'atazanavir, confère une résistance de haut-niveau à cet IP mais augmente paradoxalement la sensibilité aux autres molécules de cette classe. Les mutations mineures peuvent être polymorphiques : c'est-à-dire que leur prévalence varie en fonction des sous-types du VIH [3, 23, 30].

Le darunavir (DRV), l'IP le plus utilisé en 2021, peut sélectionner certaines mutations comme V32I, I47V et I54M (retrouvées chez plusieurs des patients inclus dans notre étude), à l'instar du fosamprénavir (FPV) du fait de leur structure chimique très proche. L'association de ces 3 mutations limite considérablement l'utilisation des inhibiteurs de protéase (haut-niveau de résistance) [30].

#### *4.4.b. Quotient inhibiteur (QI) et Potentialisateurs pharmacocinétiques*

Les IP potentialisés avec du ritonavir ou du cobicistat (inhibiteurs enzymatiques des cytochromes P450 et action inhibitrice sur la P-gp intestinale) présentent une barrière génétique élevée comparativement aux IP non potentialisés : cela peut s'expliquer par le fait que certains paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase, la concentration minimale ( $C_{\min}$ ) ainsi que l'aire sous la courbe (ASC) qui reflète l'exposition au médicament, sont potentialisés en sa présence, augmentant de ce fait le quotient inhibiteur [23, 94, 95].

Le quotient inhibiteur (QI) est le rapport entre la concentration minimale ( $C_{\min}$ ) et la  $CI_{50}$  (concentration inhibitrice 50). Il s'agit de la concentration du médicament antirétroviral qu'il est nécessaire d'atteindre *in vitro* pour obtenir une réduction de 50% de la croissance virale (*cf. Figure 6*) [95].



**Figure 6. Sélection de la résistance dépendante de la concentration d'antirétroviral<sup>95</sup>**

Considérant que la  $CI_{50}$  d'un virus muté est plus importante que la  $CI_{50}$  d'un virus sauvage, il est nécessaire d'obtenir des concentrations élevées d'antirétroviral pour que virus sauvages et mutés soient contrôlés. Ainsi, plus le QI est élevé et meilleure est la barrière pharmacologique. L'utilisation d'un potentialisateur (ritonavir ou cobicistat) est donc systématique en 2021 [95].

Les mutations au niveau du gène *gag* ne sont pas systématiquement détectées car les tests génotypiques de la résistance réalisés en routine concernent uniquement la transcriptase inverse, la protéase virale et l'intégrase virale.

#### 4.5. Résistance aux inhibiteurs de l'intégrase virale (INSTI)

##### 4.5.a. Complexe de pré-intégration (PIC) et mécanisme d'action

L'ADN double-brin, linéaire et produit de la transcriptase inverse doit être transporté au sein du noyau de la cellule humaine infectée afin d'être inséré dans le génome de l'hôte, formant ainsi un

provirus intégré. Pour cela, il doit être associé à l'intégrase virale : le complexe obtenu est appelé complexe de pré-intégration (PIC pour *pre-integration complex*) [5].

Pour la plupart des rétrovirus, la rupture de la membrane nucléaire qui prend place durant la mitose est nécessaire pour que le PIC puisse entrer en contact avec le génome. En ce qui concerne les lentivirus cependant, le PIC utilise les pores nucléaires : l'intégration du génome viral du VIH peut donc avoir lieu hors-division cellulaire [5].

Les inhibiteurs de l'intégrase virale (ou INSTI pour *Integrase Strand Transfer Inhibitors*) se fixent sur le PIC et bloquent le transfert de brin, empêchant ainsi toute intégration virale. Ils présentent une activité antivirale plus élevée que les autres classes de médicaments antirétroviraux. Les inhibiteurs de l'intégrase de seconde génération (dolutégravir, cabotégravir et bictégravir) présentent une barrière génétique élevée à la résistance comparativement aux inhibiteurs de l'intégrase de première génération (raltégravir et elvitégravir) [6, 23].

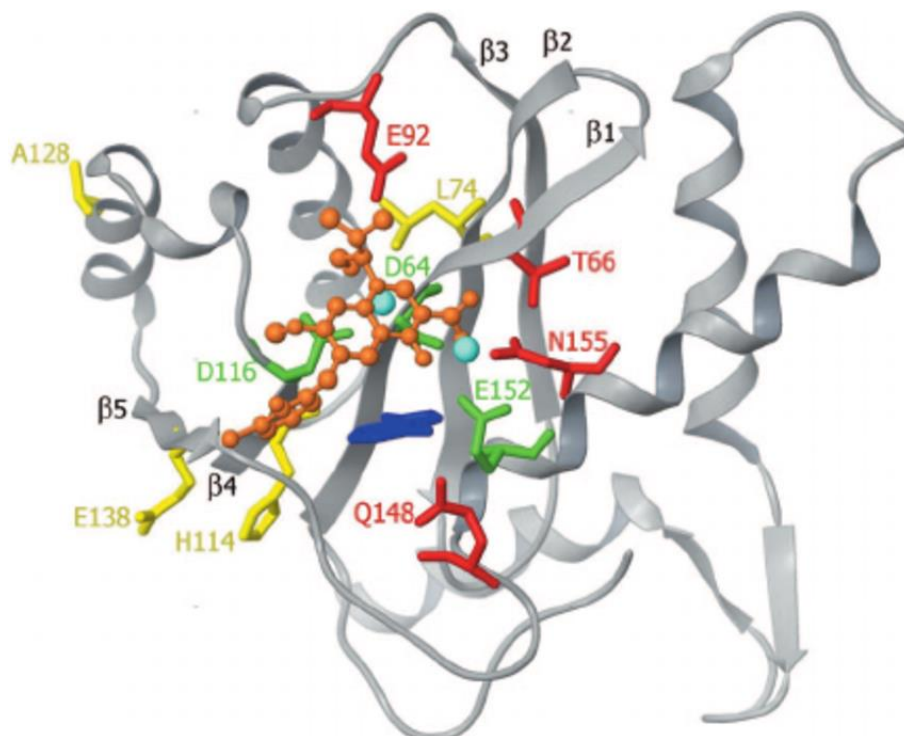
#### *4.5.b. Mutations de résistance aux INSTI*

La Mutation Y143R est une mutation non-polymorphique associée à un haut-niveau de résistance au raltégravir. La mutation N155H a tendance à être sélectionnée chez les patients traités avec du raltégravir ou de l'elvitégravir : elle diminue sensiblement l'efficacité de ces deux antirétroviraux et entraîne également une résistance de bas-niveau au dolutégravir. La mutation T66I confère une résistance à l'elvitégravir seulement tandis que la mutation E92Q confère une résistance à l'elvitégravir et dans une moindre mesure au raltégravir [30].

La mutation G140S a peu d'impact seule mais confère une résistance de très haut-niveau (quasi-complète) au raltégravir et à l'elvitégravir lorsqu'elle est associée à la mutation Q148H/K/R. En présence d'un virus avec résistance documentée ou suspectée aux inhibiteurs de l'intégrase, le dolutégravir peut être pris à la posologie de deux comprimés par jour [6, 30].

Toutefois, le virus du patient considéré est considéré résistant à toute la classe thérapeutique des inhibiteurs d'intégrase (y compris le bictégravir et le dolutégravir) si le génotype présente la mutation Q148H/K/R plus deux autres mutations d'intérêt sur l'intégrase virale [30].

La triade catalytique de l'intégrase virale est composée des résidus D64, D116 et E152 (représentés en vert sur la figure). Les acides aminés conférant une résistance à l'elvitégravir en cas de mutation sont représentés en rouge (*cf. Figure 7*) [88].



**Figure 7. Modèle tridimensionnel du cœur du domaine catalytique de l'intégrase virale de VIH-1 avec le site de fixation de l'elvitégravir (représenté en orange)<sup>88</sup>**

Les mutations S147G, R263K, H51Y et S153F/Y sont des mutations de résistance impactant en particulier le cabotégravir, l'un des deux principes actifs du traitement injectable de longue durée d'action CABENUVA®. La présence de l'une de ces mutations dans le génotype viral d'un patient peut potentiellement le rendre inéligible à la prise du traitement injectable par cabotégravir/rilpivirine [30].

#### 4.6. Tests génotypiques de la résistance

##### 4.6.a. Indications et disponibilité

Disponible au Québec depuis le début des années 2000, le test génotypique de la résistance virale n'était utilisé initialement que dans le cadre d'un échec du traitement antirétroviral. Ses indications sont plus larges aujourd'hui et comprennent la primo-infection, le patient en infection chronique naïf aux traitements antirétroviraux ou encore la persistance de la charge virale entre

le seuil de détection et 400 copies/ml (sur deux échantillons consécutifs à intervalle d'un mois ou plus). Le génotypage de l'intégrase virale n'est pour sa part disponible que depuis 2009. Il n'est réalisé qu'en cas d'échec à une TAR comprenant un inhibiteur d'intégrase [91].

#### 4.6.b. Génotypage et phénotypage

Le génotypage viral est réalisé par deux procédures d'amplification par RT-PCR (après extraction de l'ARN viral) suivies d'une purification des produits de PCR et d'une réaction de séquençage : la technique Sanger est alors utilisée [91]. Les éventuelles mutations retrouvées vont permettre de prédire la résistance clinique, en utilisant des bases de données régulièrement actualisées. La banque de données *HIV Drug Resistance Database* de la *Stanford University* est utilisée au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal [30].

Il s'agit d'une mesure indirecte de la résistance virale contrairement aux techniques de phénotypage viral qui permettent de prédire la résistance clinique en réalisant une mesure directe de la  $CI_{50}$  (Concentration Inhibitrice médiane ou Concentration Inhibitrice 50) de chaque molécule antirétrovirale disponible en présence du virus du patient mis en culture [91].

Le *fold change* (FC) est la valeur qui permet d'évaluer la résistance du virus pour chaque TAR : il s'agit du rapport entre la  $CI_{50}$  du virus mutant et la  $CI_{50}$  du virus sauvage pour une même molécule. Cette technique plus complexe est parfois disponible dans le cadre d'études cliniques chez des patients présentant un virus multi-résistant, par exemple [91].

#### 4.6.c. Limites

Les limites des tests génotypiques et phénotypiques incluent le manque d'uniformité dans les tests d'assurance-qualité disponibles, le coût relativement élevé de la procédure et l'insensibilité des tests aux espèces virales mineures. Les virus qui présentent des mutations de résistance aux médicaments antirétroviraux constituent moins de 10 à 20% de la population virale en circulation et ne sont généralement pas détectés par les tests disponibles dans le commerce.

Cette limitation est importante car un virus sauvage (*wild-type*) réapparaît souvent en tant que population prédominante dans le plasma après l'arrêt des médicaments qui exercent une pression sélective sur les populations résistantes (sélection naturelle). En conséquence, la proportion de virus présentant des mutations de résistance peut diminuer en dessous du seuil de 10 à 20%. Dans le cas de certaines combinaisons antirétrovirales, cette réversion vers un virus à

prédominance sauvage peut survenir au cours des 4 à 6 premières semaines après l'arrêt des médicaments [2].

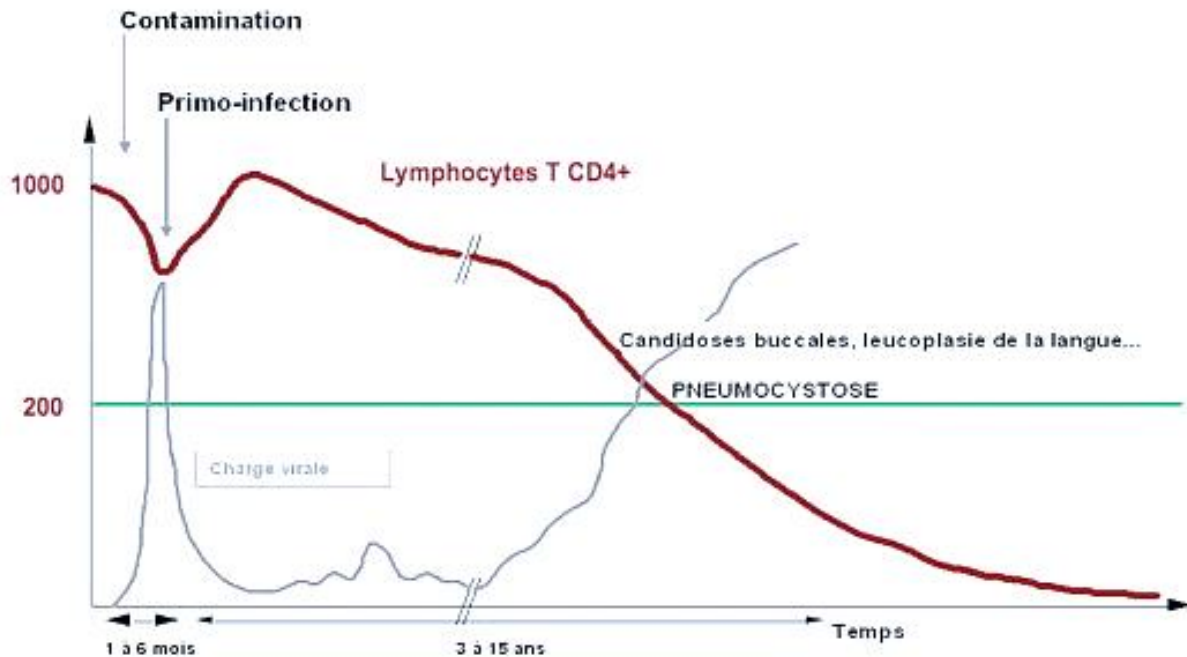
Une nouvelle technique de génotypage est à l'étude (Zaccarelli et al.) et pourrait permettre de réaliser un génotypage de résistance chez les patients ayant une charge virale indétectable ou faible. Contrairement à un test plasmatique qui détecte le matériel génétique du VIH retrouvé dans le sang, ce test recherche de l'ADN proviral intégré dans le génome de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC pour *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) qui constituent un réservoir de résistance [99].

## 5. Complications infectieuses et non-infectieuses de la pathologie liée au VIH

L'infection par le VIH s'accompagne progressivement de complications infectieuses (pathologies dites « opportunistes ») et non-infectieuses. Si les infections opportunistes sont aujourd'hui beaucoup plus maîtrisées et anticipées au moyen de prophylaxies adéquates, depuis l'apparition des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART pour *Highly Active Antiretroviral Therapy*), les complications non-infectieuses constituent potentiellement un handicap important pour les malades.

Aujourd'hui, on ne parle plus de SIDA pour caractériser la pathologie induite par le VIH mais de « stade SIDA » qui correspond à un seuil critique d'effondrement du système immunitaire du patient. Le stade SIDA est diagnostiqué en fonction de certaines pathologies opportunistes dites « classantes SIDA » (ex : sarcome de Kaposi, candidose oropharyngée) [1].

Malgré un investissement monumental dans le développement d'une vaccination anti-VIH, aucun vaccin expérimental n'est efficace en 2021 et avec la persistance du virus dans les populations humaines et l'augmentation de l'espérance de vie des patients séropositifs, l'un des nouveaux défis pour les années à venir est la prise en charge des comorbidités associées à l'infection par le VIH et particulièrement des troubles neurocognitifs et de la maladie cardiovasculaire (MCV) qui accompagnent cette pathologie désormais chronique.



**Figure 8. Histoire naturelle de l'infection au VIH et du développement d'infections opportunistes<sup>61</sup>**

### 5.1. Infections opportunistes

Traditionnellement, le seuil de 200 lymphocytes T CD4+ par mm<sup>3</sup> est considéré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme la limite prédictive de l'apparition de certaines infections opportunistes et très particulièrement la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (*cf. Figure 8*) [1, 61].

Les infections opportunistes retrouvées chez les PVVIH et immunodéprimés sont celles qui sont liées à une immunité associée aux cellules T auxiliaires CD4+. Le tableau ci-dessous résume les principales infections opportunistes, qu'elles soient d'origine bactérienne, virale, fongique ou parasitaire ainsi que les vaccinations disponibles le cas échéant et les chimioprophylaxies associées (*cf. Table 1*) [58].

	Pathologies opportunistes	Résumé des infections, vaccinations disponibles, chimioprophylaxies et pathologies tumorales associées
Infections bactériennes	Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberculose pulmonaire, méningite tuberculeuse...</li> <li>- Traitement de l'infection tuberculeuse latente recommandé pour les personnes infectées par le VIH : isoniazide seul pendant 9 mois ou rifampicine seule pendant 4 mois</li> </ul>
	Infections à mycobactéries du complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prophylaxie primaire possible si CD4 &lt; 50 cellules/mm<sup>3</sup> : clarithromycine biquotidienne ou azithromycine hebdomadaire (jusqu'à atteindre le seuil de 100 cellules/mm<sup>3</sup> pendant au moins 3 mois).</li> <li>- Prophylaxie secondaire : trithérapie clarithromycine + éthambutol + rifabutine ou azithromycine + éthambutol + rifabutine (jusqu'à atteindre le seuil de 100 cellules/mm<sup>3</sup> pendant au moins 6 mois)</li> </ul>
	Infection à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<b>Infections respiratoires et méningites aiguës</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccin antipneumococcique et contre <i>Haemophilus influenzae</i> de type B recommandées</li> <li>- Complication fréquente de la grippe : vaccination annuelle recommandée</li> </ul>
	Infection à <i>Haemophilus sp.</i>	
	Infections à <i>Salmonella sp.</i> , <i>Campylobacter sp.</i> et <i>Shigella sp.</i>	<b>Infections bactériennes entériques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prophylaxie primaire essentiellement : lavage des mains à l'eau et au savon, éviction de la consommation d'œufs, de viande et de fruits de mer crus ou mal cuits, nettoyage des aliments et des ustensiles de découpe, lavage des mains après un contact avec des animaux...</li> </ul>
	Diarrhée à <i>Clostridioides difficile</i>	
	Bartonelloses	<b>Infections diverses</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie des griffes du chat, fièvre des tranchées, endocardites, angiomatose bacillaire, péliose hépatique...</li> </ul>



Infections à Herpes-Simplex Virus (HSV)	<p><b>Lésions génitales ou oro-labiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thérapie suppressive possible à base d'aciclovir ou de valaciclovir</li> <li>- Thérapie suppressive non nécessaire lorsque le patient utilise un traitement dirigé contre le CMV : ganciclovir ou valganciclovir</li> </ul>
Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)	<p><b>Varicelle et Zona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccination recommandée chez les PVVIH séronégatifs pour le VZV dont les CD4+ sont <math>\geq 200</math> cellules/mm<sup>3</sup> (vaccin vivant atténué)</li> <li>- Utilisation d'immunoglobulines anti-VZV recommandée chez les PVVIH cas-contacts et séronégatifs pour le VZV</li> </ul>
Infections à Cytomégalovirus (CMV)	<p><b>Rétinites, colites, pneumonies, atteintes du système nerveux central (SNC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prophylaxie secondaire en cas de rétinite jusqu'à reconstitution immunitaire sous TAR (CD4 <math>\geq 100</math> cellules/mm<sup>3</sup> depuis 3 à 6 mois) : valganciclovir <i>per os</i></li> </ul>
Infections par le Papillomavirus humain (HPV)	<p><b>Maladie cervicale, condylomes anogénitaux, cancer anal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaccination recommandée pour les PVVIH de 9 à 26 ans</li> <li>- Dépistage annuel de la maladie cervicale chez les patientes immunodéprimées vivant avec le VIH recommandé</li> <li>- Dépistage du cancer anal par examen visuel et par toucher rectal dans les populations à risque</li> </ul>
Infection par le virus de l'herpès humain de type 8 (HHV8)	<p><b>Sarcome de Kaposi et Lymphome primitif des séreuses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les combinaisons puissantes d'antirétroviraux réduisent la fréquence du sarcome de Kaposi</li> <li>- Aucune prophylaxie spécifique en dehors du traitement antirétroviral</li> </ul>
Infection par le virus JC	<p><b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune prophylaxie spécifique en dehors du traitement antirétroviral</li> </ul>

Toxoplasmose	<p><b>Encéphalites, rétinites, pneumopathies, atteintes disséminées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Séroprévalence variable en fonction de la zone géographique</li> <li>- Maladie rare lorsque les CD4 sont supérieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup></li> <li>- Transmission fréquente par voie digestive (ingestion de viande insuffisamment cuite provenant d'animaux infestés, ou de fruits de mer crus)</li> <li>- Transmissions transplacentaire, par transfusion sanguine ou par greffe d'organe possibles</li> <li>- Prévention primaire essentiellement : précautions particulières pour les propriétaires de chats domestiques, s'abstenir de consommer certains aliments (fruits de mer crus, tartares...), lavage minutieux des fruits et des légumes, congélation des aliments...</li> <li>- Prophylaxie primaire pour les PVVIH présentant une sérologie antitoxoplasmique positive et des CD4 &lt; 100 cellules/mm<sup>3</sup> : cotrimoxazole, jusqu'à atteindre un taux de CD4 &gt; 200 cellules/mm<sup>3</sup> pendant plus de 3 mois</li> <li>- Prophylaxie secondaire : pyriméthamine + sulfadiazine + acide folinique ou clindamycine + pyriméthamine + acide folinique ou cotrimoxazole, jusqu'à atteindre un taux de CD4 &gt; 200 cellules/mm<sup>3</sup> pendant plus de 6 mois</li> </ul>
Cryptosporidiose et microsporidiose	<p><b>Trois des principales causes de diarrhées chez le PVVIH <sup>60</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La transmission se fait soit par voie oro-fécale via la consommation d'aliments ou d'eau souillés, soit par contact étroit avec des personnes ou des animaux infectés. Les infections à <i>Microsporidium</i> sont retrouvées dans 50% des cas de diarrhée chronique du patient sidéen.</li> <li>- La prévention des diarrhées infectieuses causées par ces trois pathogènes repose principalement sur la bonne conduite du traitement antirétroviral et des mesures d'hygiène (lavage des mains, éviction du contact avec de jeunes animaux et notamment des animaux de ferme, filtration et ébullition de l'eau provenant de sources naturelles...).</li> <li>- Les cryptosporidies (notamment sous la forme d'oocystes) sont résistantes à la plupart des désinfectants : le lavage des surfaces à l'eau de Javel est cependant efficace</li> </ul>
Isosporose	

Infections fongiques	Candidoses	<b>Fongémies à <i>Candida sp.</i>, Candidoses systémiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les <i>Candida sp.</i> sont très fréquemment retrouvés sur la peau saine et les muqueuses.</li> <li>- Prophylaxie primaire non recommandée</li> <li>- Prophylaxie secondaire à long terme non recommandée, sauf en cas de candidose oropharyngée (COP), oesophagienne ou vulvovaginale fréquente ou grave : fluconazole ou posaconazole jusqu'à dépassement persistant du seuil de 200 cellules/mm<sup>3</sup></li> </ul>
	Pneumocystose	<b>Pneumonies et infections disséminées</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le risque d'infection à <i>Pneumocystis jiroveci</i> augmente particulièrement en dessous du seuil de 200 CD4+/mm<sup>3</sup></li> <li>- La séroconversion se produit généralement durant l'enfance : 75% des enfants de 2 à 4 ans présentent des immunoglobulines dirigées contre <i>P. jiroveci</i></li> <li>- Prophylaxie primaire si le patient présente des lymphocytes T CD4+ &lt; 200 cellules/mm<sup>3</sup> : cotrimoxazole <i>per os</i> jusqu'à atteindre un taux de CD4 &gt; 200 cellules/mm<sup>3</sup> pendant au moins 3 mois</li> <li>- Prophylaxie secondaire : cotrimoxazole <i>per os</i> jusqu'à atteindre un taux de CD4 &gt; 200 cellules/mm<sup>3</sup> pendant au moins 3 mois</li> </ul>
	Histoplasmose	<b>Fongémies à <i>Histoplasma capsulatum</i>, Histoplasmose du SNC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La pathologie est retrouvée de façon endémique dans le centre et le sud des Etats-Unis ainsi que dans les Caraïbes et très rare en Europe (cas importés uniquement)</li> <li>- Micro-organisme retrouvé dans les excréments d'oiseaux et de chauves-souris et dans les sols contaminés par ces excréments</li> <li>- Prophylaxie primaire essentiellement par l'éviction du contact avec des sols contaminés (nettoyage de poulailler, spéléologie, rénovation de vieux bâtiments...)</li> <li>- Prophylaxie secondaire : Itraconazole <i>per os</i>, pendant au moins un an et jusqu'à atteindre un taux de CD4 &gt; 150 cellules/mm<sup>3</sup> pendant plus de 6 mois (sous réserve de cultures négatives et d'antigénémie sérique inférieure au seuil de 2 ng/ml)</li> </ul>
	Cryptococcose	<b>Méningo-encéphalite chez les patients sidéens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cryptococcus neoformans</i> est une levure encapsulée ubiquitaire dans l'environnement, mais présente spécialement dans les fientes de pigeons (guano).</li> <li>- La pathologie peut survenir lorsque les lymphocytes T CD4+ du patient chutent sous le seuil de 100 cellules/mm<sup>3</sup></li> <li>- Pas de prophylaxie primaire (rareté de la pathologie, risque de développement de résistance aux antifongiques azolés)</li> <li>- Prophylaxie secondaire : fluconazole <i>per os</i> die pendant au mois un an et dépassement persistant du seuil de 100 cellules/mm<sup>3</sup></li> </ul>

**Table 1. Principales infections opportunistes (bactériennes, virales, parasitaires et fongiques) et prophylaxies associées<sup>58,60</sup>**

La tuberculose est la principale cause de morbi-mortalité chez les PVVIH dans le monde. Il existe des interactions entre les deux pathogènes (le VIH et *Mycobacterium tuberculosis*) qui peuvent avoir des conséquences majeures sur la prise en charge de la tuberculose aussi bien que sur les prophylaxies qui peuvent être instaurées chez les patients ayant une tuberculose latente. Une tuberculose active peut en effet potentialiser la réplication du VIH et avoir un impact sur la progression de la pathologie induite par le même virus. L'évolution clinique de la tuberculose est souvent atypique, ce qui peut être à l'origine d'un retard de diagnostic et donc d'une prise en charge adéquate. La tuberculose touche préférentiellement les PVVIH en provenance d'un pays où la prévalence de l'infection est importante (voyageurs ou immigrants), les patients âgés, les patients vivant dans des conditions précaires ainsi que les patients souffrant de toxicomanie (alcool, UDI). De plus, des interactions médicamenteuses significatives entre les antituberculeux et les antirétroviraux doivent être prises en compte [58].

Des pathologies tumorales d'étiologie infectieuse peuvent survenir chez les patients sidéens en particulier. C'est le cas par exemple du lymphome de Burkitt, du lymphome primitif du système nerveux central et de la maladie de Hodgkin, tous liés à une réactivation du virus Epstein-Barr (EBV), à l'origine de la mononucléose infectieuse chez le patient naïf. Le risque de développer un lymphome hodgkinien est multiplié par 20 chez le patient vivant avec le VIH et par 200 en ce qui concerne les lymphomes non hodgkiniens (LNH). De la même façon, une réactivation du virus HHV8 peut être à l'origine du sarcome de Kaposi et du lymphome primitif des séreuses (LPS). La prévalence du cancer anal lié au virus du papillome humain (HPV), et en particulier aux sérotypes 16 et 18 (haut-risque) est 67 fois plus importante chez les HARSAH vivant avec le VIH que chez les personnes séronégatives [58, 68, 100-101].

## 5.2. Affections malignes d'origine non-infectieuse

En 2021, les cancers non-classant SIDA (NADC pour *Non-AIDS-Defining Cancers*) sont d'une pertinence croissante. Si la plupart des cancers survenant chez le patient séropositif pour le VIH sont d'origine infectieuse comme vu précédemment (HHV-8, EBV, HPV), les patients vivant avec le VIH peuvent être exposés à d'autres types d'affections tumorales en lien notamment avec l'effondrement de leur immunité médiée par les lymphocytes T.

L'infection par le VIH est à l'origine d'une dérégulation du système immunitaire avec notamment une production excessive de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que les

interleukines IL-6, IL-8 et IL-12 ainsi que le facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ , et ce même lorsque la charge virale du patient est indétectable. Ce stimulus inflammatoire chronique peut directement être corrélé à un sur-risque de cancers [68].

Catégorisé parmi les NADC, le cancer du poumon représente aujourd'hui la principale cause de mortalité par cancer chez les PVVIH. Le taux important de tabagisme dans les populations séropositives en est le principal contributeur : sur l'année 2010 en France, 71% des patients séropositifs décédés étaient fumeurs [59, 67].

En outre, les PVVIH sont également concernés par des disparités dans la prise en charge de cette pathologie grave : au sein de la cohorte de patients diagnostiqués avec un cancer entre 1996 et 2011 du KPNC (pour *Kaiser Permanente Northern California*), les patients non-infectés par le VIH étaient plus à même de recevoir un traitement pour leur cancer que les patients séropositifs [59].

Plus généralement, les cancers de type NaNH (pour *non-AIDS-defining and non-viral hepatitis-related malignancies*) étaient à l'origine de 22% des décès parmi les patients séropositifs en France en 2010. Parmi eux, les tumeurs gastro-intestinales sont retrouvées en 2<sup>ème</sup> position avec 14% des décès liés à un cancer de type NaNH. Les cancers colorectaux retrouvés chez les PVVIH sont généralement diagnostiqués à un stade plus avancé, à un plus jeune âge et avec des formes plus agressives comparativement aux patients séronégatifs, conduisant de fait à un pronostic généralement plus sombre dans cette population [67-68].

De la même façon, l'incidence du mélanome chez les patients séropositifs est 2.6 fois supérieure à celle retrouvée dans les populations séronégatives et à l'instar des cancers colorectaux, les formes retrouvées chez les PVVIH sont associées à des taux de survie significativement diminués et des phénotypes plus agressifs [69].

### 5.3. Complications cardiovasculaires

Depuis l'émergence des HAART et en parallèle d'un vieillissement subséquent des populations séropositives, on observe une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à des processus d'athérosclérose, incluant l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaire cérébraux (AVC) et l'insuffisance cardiaque chez les patients vivant avec le VIH. La compréhension des mécanismes biologiques VIH-dépendants liés à ce phénomène est encore limitée en 2021.

L'hypothèse principale réside dans l'induction par la réplication virale d'un stress oxydatif dont la résultante est la formation d'un inflammasome et la dysrégulation du processus d'autophagie [104].

Selon l'étude menée par Klein et al. au sein de la cohorte du KPNC, les hospitalisations pour cause d'infarctus du myocarde sont significativement plus fréquentes chez les patients séropositifs. L'infection par le VIH est associée à des variations des taux de lipides plasmatiques, à savoir le cholestérol total (CT), le taux de LDL-cholestérol (pour *Low-Density Lipoprotein*) et le taux de HDL-Cholestérol (pour *High-Density Lipoprotein*) et plus précisément à une diminution de ces valeurs possiblement liée à une perte de poids secondaire à l'infection. Ces variations sont complètement renversées par l'utilisation d'une TAR. Certains antirétroviraux peuvent également induire des dyslipidémies [103, 146].

Le rôle de l'infection par le VIH dans les pathologies cardio-vasculaires est difficile à dissocier des facteurs de confusion tels que la prise d'une TAR (didanosine, abacavir, inhibiteurs de protéase notamment) ou certains comportements à risque comme la consommation de drogues illicites et le tabagisme, très fréquents dans les populations séropositives. Si le VIH seul semble constituer un facteur de risque faible, l'utilisation d'antirétroviraux de manière discontinue aurait un impact sur l'activation de l'endothélium vasculaire et le processus d'athérogénèse (étude SMART pour *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* : évaluation de stratégies d'interruption du traitement antirétroviral guidées par les taux de lymphocytes T CD4+) [103-104].

Les patients séropositifs ayant une charge virale indétectable sans instauration de thérapeutique antirétrovirale, appelés « contrôleurs élite », présentent une athérosclérose coronaire marquée et une activation immunitaire importante, objectivée par une importante concentration plasmatique d'un témoin des syndromes inflammatoires, le récepteur CD163 à l'état soluble (sCD163). Les études récentes viennent donc consolider le rôle de l'inflammation plutôt que les TAR ou le VIH en lui-même, en tant que médiateur clé dans la MCV associée à l'infection par le VIH [104].

Il est donc important d'évaluer le risque initial de MCV à l'instauration d'une thérapeutique antirétrovirale et de réaliser un suivi cardiovasculaire chez les PVVIH : anamnèse (tabagisme

actif, antécédents cardiovasculaires, histoire familiale, hypertension, exercice physique...), exploration d'une anomalie lipidique, examen physique et score de Framingham de routine.

#### 5.4. Complications hépatiques, métaboliques et digestives

Malgré la chute progressive de l'incidence des décès pour cause hépatique dans le monde, les maladies du foie persistent comme une cause majeure de morbi-mortalité non liée au SIDA parmi les PVVIH et une proportion significative des pathologies hépatiques retrouvées chez ces patients peut être attribuée à la stéatopathie non-alcoolique (NAFLD pour *Nonalcoholic fatty liver disease*) [110, 112].

La NAFLD constitue un problème de santé grandissant au sein des populations séropositives. Elle résulte d'un dépôt de graisses dans le parenchyme hépatique pouvant évoluer vers un état de stéatohépatite non alcoolique (ou NASH pour *Nonalcoholic steatohepatitis*). Les graisses accumulées conduisent alors vers une inflammation lobulaire, le développement d'une fibrose hépatique puis possiblement d'une cirrhose, avec ses complications [111, 112].

Chez les patients séronégatifs pour le VIH, la NAFLD est essentiellement la manifestation hépatique du syndrome métabolique qui survient dans un contexte d'insulinorésistance, d'obésité abdominale et de dyslipidémie. Dans cette population, l'évolution de la NAFLD dépend de facteurs complexes tels que le stress oxydatif, la susceptibilité génétique et les dysbioses. La prévalence de la NAFLD dans le monde est estimée à 25% et est en augmentation constante, résultant de l'accroissement exponentiel des taux d'obésité, du diabète de type 2 et du syndrome métabolique [110, 112].

Le risque de développer un syndrome métabolique, terrain de la NAFLD, est doublé chez les PVVIH comparativement aux patients séronégatifs. Ce sur-risque est observé indépendamment de la présence d'une TAR. Le problème pourrait être encore plus prononcé dans les pays en voie de développement où les données concernant le diagnostic des pathologies hépatiques et le dépistage de masse sont limités. Selon Sebastiani et al. de l'Université McGill de Montréal, 48% des patients canadiens vivant avec le VIH seraient concernés par la NAFLD [110-113].

D'autre part, les co-infections chroniques entre le VIH et les virus des hépatites B et C sont fréquentes en raison de modes de transmission similaires. Il est démontré que les personnes vivant avec le VIH sont plus à même de présenter des formes chroniques de l'infection à VHB

(Virus de l'Hépatite B) par rapport à la population générale. Par ailleurs, le risque de développer une infection chronique à VHB est inversement proportionnel à l'âge d'acquisition de l'infection. Dans les parties du monde à haute séroprévalence pour VHB (Afrique subsaharienne, Chine et Asie du Sud-Est notamment), l'acquisition du virus est souvent périnatale avec un haut-risque d'infection chronique (90%). Plus de 25% des personnes séropositives pour le VIH y sont également porteuses d'une hépatite B chronique. De la même façon, approximativement 5 à 10% des PVVIH aux Etats-Unis vivent avec une hépatite B chronique [2, 4, 124-127].

Un taux bas de lymphocytes T CD4+ chez les patients co-infectés VIH-VHB est associé à de plus grandes charges virales du VHB et à une mortalité plus élevée. La progression d'une hépatite B virale chronique vers une cirrhose, stade ultime de la maladie hépatique ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) est plus rapide chez les personnes vivant avec une co-infection VIH/VHB que chez les patients vivant avec une monoinfection chronique à VHB [2, 4, 124-127].

Si le virus de l'hépatite C (VHC) est rarement transmis sexuellement, ce risque est augmenté chez les HARSAH (et particulièrement chez les HARSAH séropositifs pour le VIH). En effet, les charges virales de VHC sont généralement plus importantes chez les patients porteurs d'une co-infection VIH/VHC et il existe potentiellement un contexte social facilitateur de ces co-infections (*serosorting*). D'après la méta-analyse de Graham et al., les patients vivant avec une co-infection VIH/VHC ont trois fois plus de risque de progression vers une cirrhose ou une décompensation de leur maladie hépatique que les patients vivant avec une monoinfection à VHC. De plus, la probabilité de clairance naturelle du VHC est généralement plus faible dans cette même population [2, 4, 129-131, 137].

En somme, les patients porteurs d'une co-infection (VIH et VHB, VIH et VHC ou les trois virus) sont plus à risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC), d'autant plus qu'il est possible d'observer un CHC sans développement préalable d'une cirrhose avec le VHB [4, 128].

De manière générale, les co-infections entraînent une progression plus rapide des hépatites virales. Il faut donc prendre en charge précocement les deux (ou trois) infections. Il est également démontré que la potentielle hépatotoxicité des médicaments est décuplée chez les patients présentant une co-infection VIH/VHB ou VIH/VHC : il est donc important de prendre



en considération la potentielle insuffisance hépatocellulaire (score de Child-Pugh) des patients séropositifs pour le VIH et porteurs d'une co-infection afin d'adapter les thérapeutiques antirétrovirales et antivirales en conséquence [2].

Lors de la prise en charge d'une hépatite virale chez un patient séropositif pour le VIH et immunodéprimé (taux de lymphocytes T CD4+ inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup>), il est possible d'observer un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) : il s'agit d'une complication grave pouvant conditionner grandement la mortalité des hépatites virales (cf. A.5.5) [2].

Sur le plan digestif, le virus de l'immunodéficience humaine possède un effet entérocytopathogène. En entraînant une déplétion en lymphocytes T CD4+, médiateurs de l'immunité cellulaire et humorale, il est à l'origine d'une altération du développement des populations lymphocytaires B et par conséquent de la production d'immunoglobulines A (IgA) dans la *lamina propria* intestinale. La colonisation par des entérobactéries et la translocation bactérienne subséquentes sont la cause d'une inflammation, pouvant aboutir à une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption [132].

En dehors de ces complications directement liées au virus, les PVVIH sont confrontés à des effets indésirables hépatotoxiques, digestifs et métaboliques des thérapeutiques antirétrovirales : didanosine et hypertension portale non cirrhotique, lipodystrophies (stavudine, didanosine), ictère et hyperbilirubinémie (atazanavir), hyperglycémie et prise de poids (inhibiteurs d'intégrase chez les femmes afro-américaines notamment, prise de poids liée au ténofovir alafénamide), diarrhées associées aux TAR (cf. B.2.1.c) [133].

### 5.5. Complications neurologiques

Les troubles neurologiques apparaissant chez les PVVIH, en plus des troubles liés à l'utilisation des thérapeutiques antirétrovirales, peuvent être induits par trois principaux mécanismes : des lésions histopathologiques directes, des infections opportunistes du système nerveux central et des processus inflammatoires et immunitaires [135].

Comme vu précédemment, les PVVIH sont plus à risque de développer des complications cardiovasculaires (cf. A.5.3) avec notamment un sur-risque d'accidents vasculaires cérébraux.

À l'exception des démences les plus graves, l'incidence et la prévalence des troubles neurocognitifs associés à l'infection par le VIH (ou HANDs pour *HIV Associated Neurocognitive Disorders*) n'ont pas diminué après l'avènement des HAART. Aujourd'hui, les HANDs surviennent à des stades précoces de l'infection par le VIH et l'évolution clinique diffère de celle qui était observée dans la période pré-HAART. Les HANDs sont des pathologies cognitives cliniquement caractérisées par une démence sous-corticale et un ralentissement psychomoteur. Si les signes moteurs tels que les troubles de la marche et l'altération de la dextérité manuelle sont devenus moins importants, les déficits les plus retrouvés aujourd'hui concernent les domaines de la concentration, de l'attention et de la mémoire [134].

Il existe trois degrés de sévérité au sein des HANDs : la déficience neurocognitive asymptomatique associée au VIH-1 (ANI pour *HIV-1-associated asymptomatic neurocognitive impairment*), le trouble neurocognitif léger associé au VIH-1 (MND pour *HIV-1-associated mild neurocognitive disorder*) et la démence associée au VIH-1 (HAD pour *HIV-1-associated dementia*) [134].

Dans le cas de l'ANI, la déficience cognitive n'interfère pas avec le fonctionnement quotidien de la personne (acuité mentale, efficacité dans le travail, les tâches ménagères ou le fonctionnement social). La MND est caractérisée par la présence d'une légère interférence dans le fonctionnement quotidien (auto-évaluation ou témoignages de l'entourage ou des aidants) et la HAD par une interférence marquée [134].

Avant l'avènement des HAART, le dysfonctionnement cérébral pouvait au moins partiellement s'expliquer par des hautes charges virales et des lésions histopathologiques associées directement au virus. Les charges virales étant généralement indétectables de nos jours sous un traitement antirétroviral bien conduit, des phénomènes complexes et mal connus, immunologiques comme toxiques peuvent probablement expliquer la persistance des HANDs en 2021 [134].

Les fonctions neurocognitives des personnes vivant avec le VIH devraient régulièrement être contrôlées par un spécialiste. La prise en charge des HANDs nécessite une connaissance des propriétés pharmacocinétiques de diffusion dans le système nerveux central (SNC) et plus particulièrement la capacité de passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) des différents médicaments antirétroviraux disponibles sur le marché [134].

À ce titre, les antirétroviraux présentant les meilleurs scores de pénétrance effective du système nerveux central (CPE pour *CNS Penetration Effectiveness score*) sont la zidovudine (AZT), la névirapine (NVP), l'indinavir (IDV) et le dolutégravir (DTG) avec un CPE de 4 points. Ils composent donc les TAR les plus à même de contrôler des complications neurologiques à type de HAND. Le choix du traitement se fera en fonction du CPE mais aussi des autres risques et bénéfices de ces options thérapeutiques tels que la barrière à la résistance et les effets secondaires potentiels [134].

Par ailleurs, l'infection par le VIH peut se compliquer par des affections opportunistes graves du SNC faisant suite à un effondrement des défenses immunitaires (cf. A.5.1) : la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), successive à la réactivation du virus JC, la méningite tuberculeuse, l'encéphalite toxoplasmique, la méningite cryptococcique, les méningites bactériennes aiguës (causées par *Streptococcus pneumoniae* dans 84% des cas) ainsi que le lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC) [58, 135].

Dans certaines situations, la prise en charge de ces pathologies opportunistes peut se compliquer d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS pour *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Ce dernier consiste en l'activation excessive du système immunitaire, suite à l'introduction d'une TAR alors même que les défenses immunitaires du patient sont focalisées sur l'éradication d'un pathogène opportuniste [136].

L'IRIS est caractérisé par une détérioration clinique et radiologique qui fait suite à une période d'amélioration initiale et résulte d'un déséquilibre entre deux réponses cellulaires de défense immunitaire : la réponse médiée par les lymphocytes Th2 et Th17 d'une part et la réponse médiée par les lymphocytes Th1 d'autre part. L'IRIS du système nerveux central contribue largement au fardeau des syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire chez les PVVIH et sa mortalité est importante (13 à 30% selon les cas). Ses principales étiologies sont la méningite cryptococcique et la méningite tuberculeuse et dans une moindre mesure la leucoencéphalopathie multifocale progressive et l'encéphalite toxoplasmique [135-136].

Il est également à noter que certaines thérapeutiques antirétrovirales sont à même de causer des troubles neuropsychiques (cf. B.2.1.c) et en particulier l'éfavirenz (EFV), le dolutégravir (DTG) et la rilpivirine (RPV).

## **PARTIE B : OBSERVANCE THERAPEUTIQUE DU PATIENT JEUNE ADULTE : PLURALITE DES FACTEURS D'INFLUENCE**

---

### 1. Qualifier et quantifier l'adhésion thérapeutique

#### 1.1. Observance thérapeutique et VIH

##### 1.1.a. Définition de l'observance thérapeutique

L'observance thérapeutique du patient, ou adhésion thérapeutique (de l'anglais *adherence*) est communément définie comme le « degré d'acceptation et d'accord du malade vis-à-vis de sa prescription médicale ». Le concept d'observance thérapeutique constitue un facteur important pour préjuger de l'efficacité d'un traitement pharmacologique [7].

##### 1.1.b. Contextualisation dans le traitement de l'infection par le VIH

Il est convenu que les patients vivant avec le VIH devraient être observants à 80% au minimum afin d'assurer l'efficacité de leur TAR et limiter en continu la progression de la pathologie [10]. Les origines de la non-observance chez les patients séropositifs sont exposées plus bas et incluent notamment une mauvaise tolérance aux thérapeutiques antirétrovirales, des facteurs économiques et sociaux défavorables, la perspective d'une stigmatisation ou encore la dépression (cf. B.2).

#### 1.2. Mesure de l'observance thérapeutique

L'évaluation de l'observance thérapeutique dans le contexte d'un traitement antirétroviral ainsi que son optimisation sont primordiales pour le contrôle à long terme de la pathologie. Cette estimation est rendue complexe notamment par la multiplicité des techniques de mesure qui peuvent être utilisées, leur fiabilité et le choix du seuil qui définit une adhésion pharmaceutique suffisante [7].

Il peut aussi être fastidieux de mesurer l'observance thérapeutique spécifiquement dans des populations pédiatriques et adolescentes : diverses méthodes peuvent être utilisées à cet effet, de l'utilisation de questionnaires semi-structurés au suivi thérapeutique pharmacologique en passant par l'utilisation d'appareils électroniques.

### 1.2.a. Utilisation de questionnaires auto-rapportés

Plusieurs questionnaires auto-rapportés (*self-report questionnaires*) et interviews structurées spécifiquement destinés à des patients de moins de 18 ans et présentant une pathologie chronique ont été élaborés ces trente dernières années tels que le CDCI (*Chronic Disease Compliance Instrument*) ou le CFCQ (*Cystic Fibrosis Compliance Questionnaire*) qui permet de mettre en évidence des causes sociales et/ou psychologiques à la non-adhésion au traitement pharmacologique [8].

Pour mesurer l'adhésion chez des populations adultes vivant avec le VIH, le *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), l'*Adult AIDS Clinical Trial Group* (AACTG) *4-day self-report measure*, des échelles visuelles analogiques (*Visual Analogue Scale*, VAS) ou encore le *Questionnaire de Godin* (utilisé dans notre étude) sont autant de questionnaires qui ont été élaborés et ont pu être utilisés à cet effet [17, 20, 22].

Le questionnaire de Godin évalue l'adhésion spécifique aux thérapeutiques antirétrovirales, de façon quantitative et sous la forme d'un pourcentage de comprimés pris au cours des sept derniers jours par rapport à l'ensemble des comprimés prescrits pour la même période. Il évalue également la connaissance générale du traitement et de ses modalités de prise ainsi que les situations qui pourraient expliquer une irrégularité dans la prise des médicaments [7, 20].

### 1.2.b. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) ou *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) est surtout utilisé en recherche mais pose le problème de l'extrapolation des données pharmacocinétiques obtenues chez l'adulte vers des populations pédiatriques. Certaines études ont démontré une corrélation entre les concentrations de lopinavir/ritonavir dans les cheveux de l'enfant/adolescent et le succès virologique chez ce même patient [12].

D'autres études utilisent des comprimés contenant un marqueur tel que la riboflavine (ou vitamine B2): il s'agit alors d'une mesure directe de l'adhésion thérapeutique. Ajoutée aux comprimés utilisés dans les études en question, la riboflavine modifie la couleur des urines où elle est détectable sous un faisceau de rayonnements ultra-violets durant les 24 heures qui suivent l'absorption d'un comprimé. La principale limite de cette technique étant la mesure de

l'observance pour la dernière dose prise seulement ou les quelques dernières. Elle n'est donc pas représentative d'une adhésion thérapeutique sur le long terme [75].

À Montréal, le dosage des antirétroviraux est permis grâce au programme provincial de dosage des médicaments antirétroviraux du Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements sur le patient contenant notamment l'indication de la recherche (échec virologique, contrôle de l'adhésion thérapeutique...) et la liste cumulative des mutations virales préexistantes le cas échéant.

#### *1.2.c. Utilisation d'appareils électroniques*

Plusieurs outils électroniques peuvent être utilisés afin d'aider le patient à prendre son traitement pharmacologique tel que prescrit et dans certains cas pour informer le médecin ou le pharmacien de la bonne prise d'un médicament. Au cours de la dernière décennie, les nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) ont apporté des outils pertinents tels que les applications de téléphones intelligents (*smartphones*) permettant une fonction de rappel automatique : le patient peut ainsi obtenir une notification quotidienne ou biquotidienne à l'instant où il devrait prendre son traitement [139].

Ces rappels peuvent également être intégrés à l'agenda électronique de la personne. Dans le cadre de l'infection par le VIH où la confidentialité est primordiale, ces rappels automatiques peuvent être discrets. On peut par exemple utiliser les mots « pilule » ou « vitamines » en lieu et place de « médicament » ou du nom de marque de l'antirétroviral utilisé [139].

Des piluliers électroniques peuvent également être utilisés : ils avertissent le pharmacien en cas de non-ouverture du boîtier et donc lors d'un oubli de prise. Les professionnels de santé peuvent ainsi recevoir des notifications certifiant la non-délivrance du comprimé, de la gélule ou de la capsule et intervenir en conséquence, par exemple en appelant le patient après plusieurs oublis [139].

#### *1.2.d. Suivi des fréquences de renouvellement*

Les pharmacies communautaires (officines) peuvent échanger avec d'autres professionnels de santé (infectiologue, pharmacien hospitalier...) des informations concernant le renouvellement de la délivrance de médicaments antirétroviraux. Les professionnels de santé qui souhaitent

vérifier l'observance thérapeutique de cette manière peuvent connaître la quantité et la fréquence auxquelles le patient récupère son médicament.

## 2. Facteurs influençant l'observance thérapeutique chez le patient jeune adulte

Les adolescents et jeunes adultes (AJA) vivant avec le VIH partagent des caractéristiques uniques qui les distinguent des adultes vivant avec le même virus. N'ayant généralement pas la même capacité d'obtenir des ressources que les adultes, ils présentent également des différences sur les plans psychosocial, développemental et comportemental. Ces caractéristiques doivent être prises en considération par les équipes soignantes car elles peuvent avoir un effet négatif sur la prise en charge thérapeutique de l'infection au VIH et peuvent grandement altérer la prise de décision clinique.

Cette population spécifique de patients séropositifs pour le VIH peut être généralement séparée en deux groupes distincts : les patients qui ont acquis le VIH dans la première décennie de leur vie et les patients qui ont acquis le VIH durant la seconde décennie de leur existence ou après [2].

Une fois à l'âge adulte, le premier groupe est plus susceptible d'avoir un long historique médicamenteux avec une utilisation prolongée de plusieurs TAR différents et donc par conséquent des résistances à certaines classes d'antirétroviraux, ce qui peut limiter considérablement les options thérapeutiques pour ces patients.

Cela est encore plus vrai pour les AJA vivant avec le VIH qui ont émigré depuis des parties du monde où les pratiques biomédicales en matière de VIH (bilans viraux et immunologiques de routine, tests génotypiques viraux, antiviraux plus modernes) sont moins accessibles et où le diagnostic d'un échec virologique et/ou de l'apparition de résistances virales peut être retardé ou non réalisé. De plus, les patients de ce groupe sont exposés à de plus nombreuses complications et co-morbidités et un risque de morbi-mortalité plus important [34].

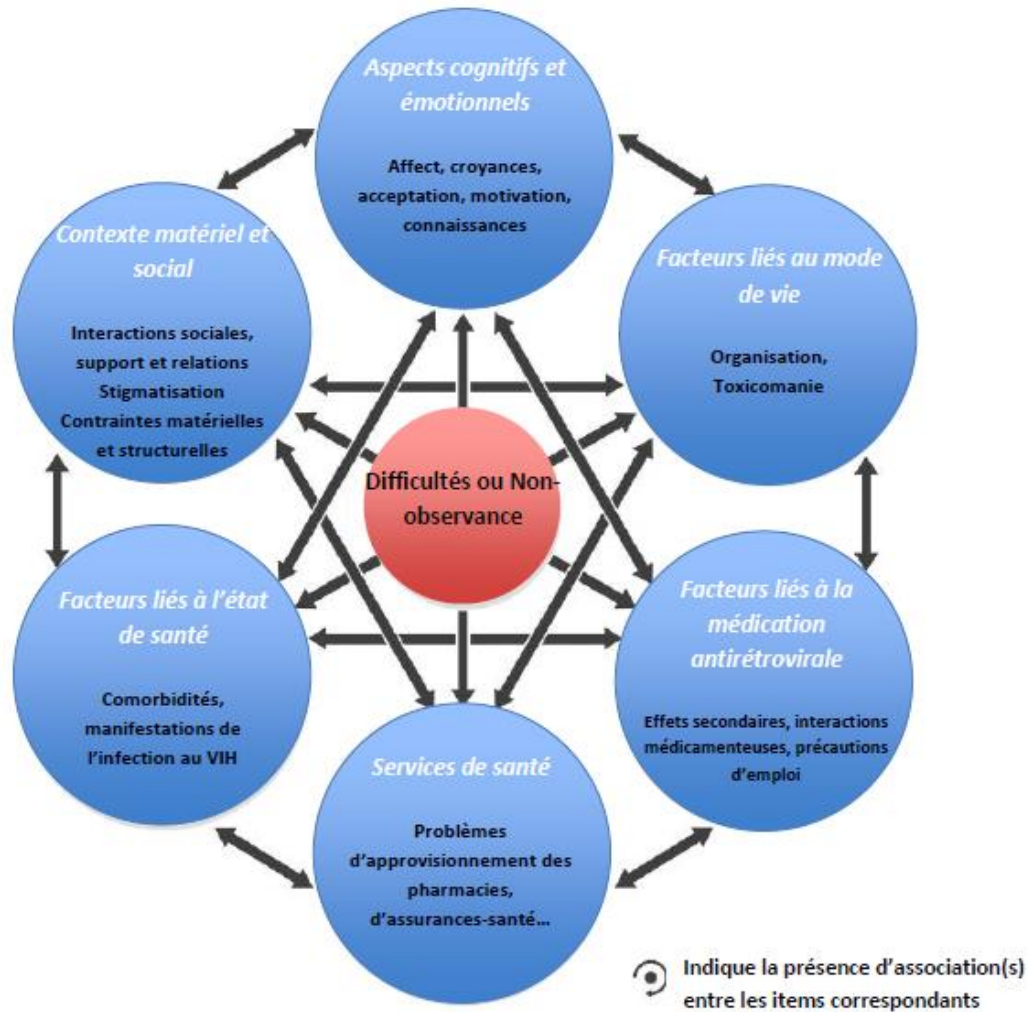
En ce qui concerne le second groupe, la grande majorité des nouveaux diagnostics de séroconversion au VIH dans la population des AJA concerne les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, qu'ils soient homo- ou bisexuels. Comparativement aux adultes

vivant avec le VIH, la transmission virale par injection intraveineuse de drogues (UDI) dans la population des AJA est mineure [33].

En conséquence de nombreux facteurs que nous explorerons ici, les AJA séropositifs sont moins bien intégrés dans le continuum de soins spécifique de l'infection au VIH et sont plus exposés à un échec clinique, comparativement aux populations adultes vivant avec le VIH. En plus de présenter des taux plus bas d'engagement à la prise du traitement et de suppression de leur charge virale par rapport aux populations adultes séropositives, leur diagnostic est également plus difficile avec des tests moins fréquents. Aux États-Unis, seulement 41% des AJA séropositifs seraient conscients de leur diagnostic [2, 35].

Une étude publiée en 2018 synthétise l'ensemble des facteurs qui peuvent impacter à différents degrés l'adhésion au traitement pharmacologique [19] (*cf. Figure 9*).





**Figure 9. Origines connues de la non-observance<sup>19</sup>**

### 2.1. Barrières liées à la médication antirétrovirale en elle-même

Parmi les facteurs qui peuvent occasionner un défaut d'observance, on retrouve des éléments intrinsèquement liés à la thérapeutique : soit par sa disponibilité, par sa tolérance ou encore par ses propriétés pharmacocinétiques et organoleptiques.

#### 2.1.a. Disponibilité du médicament

Au Québec, le pharmacien s'assure de l'éligibilité du patient aux différentes associations antirétrovirales, conformément aux critères de son assurance-médicament. Celle-ci peut dépendre de la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), d'une assurance privée souscrite par l'employeur, du programme de services de santé non assurés (SSNA) pour les patients autochtones (Premières Nations et Inuits) ou du programme fédéral de santé intérimaire

(PFSI) pour les patients demandeurs d'asile. En 2021 au Québec, la part du coût annuel moyen à payer par le patient pour une thérapie antirétrovirale est de 1200\$ mais ce montant peut différer selon le type d'assurance. Des problèmes liés aux assurances-santé des patients peuvent occasionner un retard dans la prise en charge et parfois une discontinuité de la prise d'une TAR.

En France en 2021, les principales associations antirétrovirales dites « tout-en-un » disponibles sur le marché sont intégralement remboursées par l'Assurance maladie, dans les limites des indications validées par les autorités compétentes, en tant que « médicaments reconnus comme irremplaçables et coûteux ».

Les antirétroviraux sont des médicaments à prescription initiale hospitalière annuelle et à renouvellement non restreint, c'est-à-dire possible par tout médecin « non hospitalier » au cours des 12 mois qui suivent la prescription initiale. La rétrocession est possible ainsi que la dispensation dans une pharmacie communautaire (officine) sur présentation d'une ordonnance hospitalière ou d'une ordonnance de renouvellement accompagnée de la dernière ordonnance hospitalière datant de moins d'un an [42].

Les personnes vivant avec le VIH peuvent avoir de la difficulté à obtenir mensuellement leur médicament antirétroviral, pour diverses raisons. Ces médicaments ne sont pas systématiquement disponibles en pharmacie communautaire car généralement coûteux. Les officines s'approvisionnent en prévision du passage d'un patient connu : des temps d'attente sont donc parfois occasionnés.

Notre étude est effectuée dans un pays développé mais il est important de préciser que la disponibilité des médicaments antirétroviraux est fortement conditionnée par la situation géopolitique du pays considéré : certaines combinaisons ne sont pas accessibles en Afrique subsaharienne ou en Asie du Sud-Est, par exemple.

### *2.1.b. Propriétés organoleptiques du médicament*

Certains comprimés ou suspensions buvables contenant une association antirétrovirale sont caractérisés par un goût ou une odeur potentiellement désagréable : ces propriétés dites « organoleptiques » peuvent limiter l'observance thérapeutique et notamment en pédiatrie et chez les populations adolescentes.

Les comprimés contenant du ténofovir alafénamide (TAF) lorsqu'ils sont écrasés révèlent un arôme amer et un goût de « brûlé ». Il est possible de masquer les goûts potentiellement désagréables en rajoutant des arômes synthétiques ou naturels. Par exemple, l'abacavir en suspension buvable est aromatisé à la fraise et à la banane pour faciliter la prise par les enfants [48].

L'apparence des comprimés joue également un rôle essentiel, cette fois ci plutôt pour l'observance des patients jeunes adultes et adultes. En effet, certains comprimés d'antirétroviraux sont particulièrement volumineux : c'est le cas de l'association dolutégravir/lamivudine/abacavir (Triumeq®). Les patients présentant des troubles de la déglutition ou les patients âgés pourraient avoir de la difficulté à avaler ces derniers.

La couleur des comprimés et des pilules peut être révélatrice de l'utilisation d'une PPrE (gros comprimés bleus pour l'association ténofovir disoproxil/emtricitabine Truvada®) ou d'une thérapie antirétrovirale (quatre comprimés jaunes pour l'association lopinavir/ritonavir Kaletra® par exemple) et pose la question de la confidentialité et du risque de dévoilement. Certains patients pourraient cesser de prendre leur médication lorsqu'ils sortent avec des amis ou lorsqu'ils partent en vacances chez de la famille par peur d'un éventuel dévoilement et de la stigmatisation associée (cf. B.2.4.b).

### *2.1.c. Tolérance du médicament*

Les effets indésirables des thérapies antirétrovirales constituent indéniablement un frein à l'observance du jeune adulte séropositif pour le VIH, qui doit être pris en compte par le pharmacien clinicien et les équipes soignantes. Dans chacun des cas, des solutions peuvent être apportées.

L'intolérance gastro-intestinale (nausées, diarrhées, vomissements) peut être occasionnée par la plupart des antirétroviraux, et particulièrement par le ritonavir qui est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase. Elle peut être réduite par une prise simultanée avec de la nourriture, un traitement palliatif par antiémétiques et/ou anti-diarrhéiques ou encore une prise tardive (au coucher) par exemple. Eventuellement, une TAR alternative peut être considérée si les effets indésirables sont trop lourds [34].

Les diarrhées associées aux antirétroviraux (inhibiteurs de protéase et INTI) pourraient être induites par une rupture partielle de la barrière épithéliale intestinale, engendrant une réaction sécrétoire. Parmi les combinaisons antirétrovirales comprenant du ritonavir, les diarrhées de grades 2 (modérée), de grade 3 (sévère) et de grade 4 (risque vital) sont surtout retrouvées avec les associations lopinavir-ritonavir et fosamprénavir-ritonavir tandis que des risques plus faibles sont relevés avec les associations suivantes : atazanavir-ritonavir, darunavir-ritonavir et saquinavir-ritonavir [37].

Des effets secondaires neurologiques peuvent apparaître avec certaines thérapeutiques antirétrovirales, incluant sensibilité altérée, vertiges, insomnies, cauchemars et rêves anormaux, céphalées et maux de tête et dans certains cas, un syndrome dépressif peut survenir avec amotivation, anxiété, apathie et idéation suicidaire. Les personnes vivant avec le VIH et qui expérimentent ce type d'effets indésirables sont à même de devenir non-adhérents à la TAR qui leur est prescrite [9].

Parmi les antirétroviraux concernés, on retrouve notamment l'éfavirenz et dans une moindre mesure le dolutégravir et la rilpivirine. Ces deux derniers peuvent même être associés dans un même comprimé, augmentant le risque de développer ces effets neuropsychiatriques [32]. Afin de limiter les effets indésirables de l'éfavirenz, il est possible de le prendre au coucher, de préférence sans aliment gras associé (cf. B.2.1.d) [74].

Certains antirétroviraux entraînent des modifications de l'apparence physique et notamment au niveau de la répartition faciale des graisses : on parle de lipodystrophies. Ces effets secondaires ont longtemps été associés aux inhibiteurs de protéase (IP) et ce à tort, en raison de leur apparition sur le marché des médicaments antirétroviraux simultanément à l'émergence de ce type d'effet indésirable. Il s'agissait d'un effet métabolique retardé de la stavudine (D4T) et de la didanosine (ddI), deux anciens INTI qui produisaient une lipoatrophie faciale lors d'une utilisation prolongée. D'autres antirétroviraux peuvent causer des lipohypertrophies abdominales, dorso-cervicales ou mammaires comme l'indinavir (IDV) et la zidovudine (AZT). Les lipodystrophies sont associées à des conséquences psychologiques avec notamment une peur de la découverte par des tiers du statut séropositif (par la reconnaissance de traits faciaux caractéristiques) et d'une stigmatisation associée et *in fine* à une réduction de la qualité de vie et de l'adhésion thérapeutique [96].

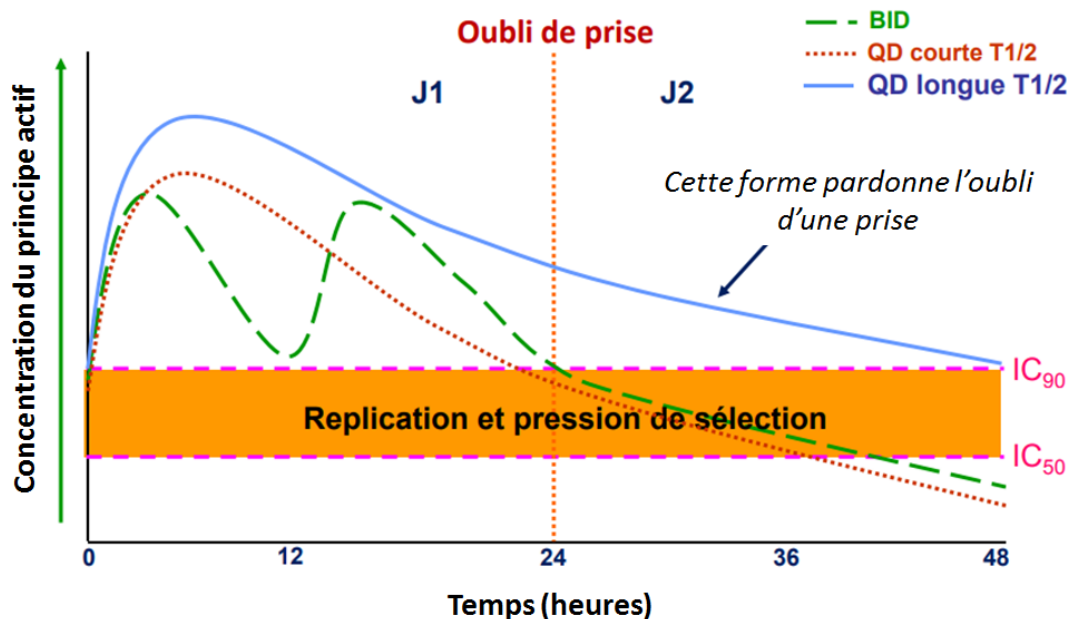
L'atazanavir, un inhibiteur de protéase (IP) est très fréquemment associé à une hyperbilirubinémie pouvant conduire à un ictère clinique. Il s'agit en effet d'un inhibiteur puissant de la métabolisation par glucuroconjugaison (UGT1A1) : la bilirubine plasmatique se retrouve donc préférentiellement sous sa forme non-conjuguée et n'est pas éliminée, entraînant l'ictère. Des manifestations conjonctivales peuvent également survenir (*scleral icterus*) [54].

Les effets indésirables des médicaments antirétroviraux sont significativement associés à une mauvaise adhésion thérapeutique dans la population des AJA vivants avec le VIH. Des régimes thérapeutiques minimisant les effets secondaires ou des posologies pensées pour limiter ces effets seront donc privilégiés chez les adolescents et jeunes adultes séropositifs : c'est le cas de l'association bictégravir, ténofovir alafénamide et emtricitabine, dont l'utilisation est exponentielle en 2021 [2].

#### *2.1.d. Facteurs pharmacocinétiques*

Comme vu précédemment (cf. A.4.4.b), connaître les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament antirétroviral est prépondérant afin de pouvoir prévenir l'apparition de résistances par pression de sélection (*cf. Figure 6*). Il en est de même pour l'observance thérapeutique car le développement de nouveaux antirétroviraux avec une longue demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) permet de pardonner d'éventuels oublis de prise.

Les régimes posologiques en deux prises par jour (BID pour *bis in die*) ou en une seule prise journalière (QD pour *quaque die*) mais avec une courte demi-vie d'élimination vont favoriser de faibles concentrations plasmatiques en cas d'oubli de prise et donc une plus grande pression de sélection (*cf. Figure 10*) [95].



**Figure 10. Oubli de prise et pression de sélection virale<sup>95</sup>**

Parmi les facteurs pharmacocinétiques pouvant constituer une barrière à l'observance, on retrouve aussi le besoin de prendre certains antirétroviraux simultanément avec des aliments ou dans un corps gras afin de faciliter son absorption : c'est le cas de toutes les associations comprenant l'élvitgravir, la rilpivirine ou l'étravirine, le darunavir ou l'atazanavir [42].

La prise d'éfavirenz avec un repas riche en graisses augmente significativement les valeurs moyennes d'ASC/AUC et donc l'exposition du médicament en comparaison avec l'administration à jeun. Il est donc recommandé de prendre ce médicament en évitant les repas riches en graisses ou bien à jeun [74].

Mais il existe de nombreuses interactions entre les divers médicaments antirétroviraux et les autres médicaments qui peuvent figurer sur l'ordonnance d'un patient séropositif. Ces interactions ne sont pas nécessairement connues du patient et peuvent avoir un impact sur l'efficacité et la tolérance du traitement antirétroviral comme des autres médicaments pris par le patient.

Certains inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) utilisés dans la prévention et le traitement des reflux gastriques et des dyspepsies sont disponibles en vente libre dans les pharmacies

communautaires. Il est important de vérifier que le patient ne prend pas certains antirétroviraux avant de conseiller ce type de médicament. La rilpivirine et l'atazanavir sont particulièrement concernés : les IPP peuvent diminuer l'absorption de ces deux antirétroviraux et par conséquent leur concentration plasmatique et leur efficacité. En ce qui concerne la rilpivirine, c'est par l'augmentation du pH (potentiel hydrogène) gastrique que la solubilité du médicament antirétroviral est réduite. Il en va de même avec les autres médicaments utilisés dans la même indication : les anti-histaminiques H<sub>2</sub> et les anti-acides qui pour leur part contiennent du magnésium et peuvent nuire à l'absorption des inhibiteurs de l'intégrase virale. Le pharmacien doit alors recommander un intervalle de prise approprié [31].

Des interactions médicamenteuses peuvent se produire chez l'AJA vivant avec le VIH et traité par une combinaison comprenant un inhibiteur de protéase, notamment si ce dernier est potentialisé pharmacocinétiquement par du ritonavir ou du cobicistat. Par exemple, des concentrations suboptimales en inhibiteur de protéase peuvent être obtenues lors d'un traitement par de la rifampicine, dans le cadre d'une tuberculose opportuniste ou d'une tuberculose latente, la rifampicine étant un puissant inducteur enzymatique (CYP 3A4). Par là même, il y a une augmentation du risque d'hépatotoxicité de la rifampicine puisque son métabolisme est diminué (CYP 2E1 et P-gp) par les inhibiteurs de protéase.

Les femmes utilisant une contraception hormonale conjointement avec un inhibiteur de protéase, du cobicistat ou de l'éfavirenz doivent être informées du risque de grossesse sous contraception par augmentation de son métabolisme (glucuroconjugaison par UGT et CYP 2C9). L'utilisation d'une mesure contraceptive alternative ou de deux contraceptions simultanées est recommandée. Cependant les interactions entre les contraceptifs et les antirétroviraux étant très variables d'une pilule à une autre, ce choix doit être individualisé pour chaque patiente [31, 34].

Des interactions peuvent également se produire avec des drogues à usage récréatif [31] (cf. 2.4.b), augmentant ou diminuant leurs effets, mais généralement sans incidence sur l'efficacité du traitement.

Il est important que le pharmacien clinicien prenne en compte toutes les interactions médicamenteuses potentielles lors d'un changement de TAR chez un patient et qu'il en informe le médecin.

## 2.2. Barrières liées à l'état de santé du patient

Les patients vivant avec le VIH peuvent souffrir d'importantes comorbidités et manifestations de l'infection au VIH telles que les pathologies opportunistes comme vu précédemment dans la partie A.5. Dans ces conditions, les patients pourraient être moins susceptibles de prendre leur traitement antirétroviral tel qu'indiqué.

Néanmoins, considérant des patients jeunes dans un pays développé, cadre de notre étude, ces barrières à l'observance sont beaucoup moins significatives en 2021. Les combinaisons antirétrovirales disponibles pardonnent généralement l'oubli de quelques prises (cf. 2.1.d) et les pathologies opportunistes apparaissent chez le sujet jeune en cas de non-prise du traitement antirétroviral sur une longue période (mois ou années).

Dans les pays impaludés, la malaria (paludisme) et la dénutrition peuvent être à l'origine d'un risque augmenté d'anémie chez les jeunes patients, notamment si ces derniers sont traités avec certains antirétroviraux comme la zidovudine (AZT) par exemple. Il est par ailleurs recommandé d'instaurer un suivi de l'hémoglobine (numération formule sanguine (NFS) et bilan martial) à l'initiation du traitement par zidovudine [34].

De même, l'infection par le VIH peut s'accompagner de complications neurologiques pouvant limiter l'adhésion comme l'encéphalopathie liée au VIH et les HANDs (*HIV Associated Neurocognitive Disorders*) (cf. A.5.5). Ces complications, surtout lorsqu'elles sont développées dans le jeune âge, peuvent entraîner des difficultés pour comprendre la pathologie et ses enjeux ainsi que les bénéfices de la TAR. Des régimes simplifiés sont alors indiqués : on privilégiera les thérapies combinées dans un seul comprimé à prendre une seule fois par jour et des molécules antirétrovirales présentant une grande barrière à la résistance [34].

Deux des patients inclus dans notre étude souffrent d'une encéphalopathie liée à leur infection et leur observance peut être considérablement réduite en l'absence d'aidants.

## 2.3. Barrières liées à des facteurs développementaux

Les adolescents et jeunes adultes qui vivent avec le VIH sont exposés à des périodes de grands changements et notamment aux effets de la puberté. Ainsi, il est nécessaire de prendre en compte les barrières à l'observance liées à des facteurs développementaux : changements physiques,



cognitifs, sociaux, émotionnels, combinés à une reconnaissance émergente de leur identité sexuelle [2].

Certains de ces facteurs sont directement liés à l'infection au VIH, en particulier la peur de la stigmatisation et du rejet familial et/ou social et peuvent affecter négativement la prise en charge thérapeutique du VIH chez ces jeunes patients.

### *2.3.a. Développement cognitif*

Prendre en considération les processus de maturation cognitive qui prennent notamment place dès la fin de l'enfance et jusqu'au début de l'âge adulte s'avère particulièrement pertinent pour comprendre les enjeux encadrant l'observance du patient séropositif jeune adulte. Durant cette tranche d'âge, la prise de décision est souvent motivée par :

- des circuits de pensée dits « concrets » associés à une immaturité émotionnelle qui peuvent rendre plus difficile l'adhésion thérapeutique lorsque les adolescents sont asymptomatiques, particulièrement si les antirétroviraux présentent certains effets indésirables
- des comportements à risque : le développement cognitif normal des adolescents et des jeunes adultes implique des phases d'expérimentation, de prise de risque (ex : consommation de substances, découverte sexuelle)
- le souci de l'image de soi et le comportement des pairs : les AJA vivant avec le VIH ne veulent pas être différents ou perçus comme tel vis-à-vis des autres jeunes appartenant à leur tranche d'âge.

Ces trois facteurs peuvent tous affecter négativement la bonne prise du traitement antirétroviral et par conséquent son efficacité à long terme [2, 34, 62].

Les AJA séropositifs depuis la naissance sont plus à risque d'une adhésion sous-optimale à la TAR, ainsi que de troubles neurocognitifs et de comorbidités psychiatriques (développement de psychoses dont des schizophrénies, toxicomanie) qui, chez les adultes infectés par le VIH, prédisent la non-adhésion. La prise en charge parmi ces jeunes patients des pathologies psychiatriques et des troubles liés à la consommation de substances psychoactives (en particulier l'alcool et la marijuana qui peuvent affecter davantage le développement cognitif) peut considérablement améliorer l'observance à la TAR dans cette population [63].

### 2.3.b. Développement physique

Les changements physiologiques rapides (croissance, puberté) qui surviennent lors de l'adolescence peuvent être à l'origine d'une modification de la pharmacocinétique des antirétroviraux, ce qui souligne l'importance des études cliniques menées spécifiquement dans cette tranche d'âge. Par exemple, la puberté s'accompagne d'une modification des tissus gras et de la masse musculaire pouvant être à l'origine de concentrations sanguines suboptimales en antirétroviraux. De même qu'un retard de croissance ou une puberté décalée dans le temps peuvent entraîner un surdosage en TAR avec une augmentation potentielle du risque de toxicité. Il est donc recommandé d'ajuster les médicaments selon la taille, le poids et dans certains cas la surface corporelle [34].

Les AJA séropositifs pour le VIH, et notamment ceux vivant avec une infection contractée tôt dans la vie sont également à risque d'altération du développement physique, en particulier un retard de maturation sexuelle et une altération du développement osseux ce qui peut avoir des conséquences à long terme comme une plus petite taille à l'âge adulte (en comparatif des courbes de croissance normales) et une faible densité minérale osseuse (DMO), porte ouverte à la survenue de fractures et au développement d'une ostéoporose précoce [82-83].

Ces troubles du développement physique peuvent avoir un impact psychologique sur l'adolescent et notamment favoriser l'installation de troubles anxieux et/ou d'un syndrome dépressif qui à leur tour vont possiblement affecter l'observance au traitement.

### 2.4. Barrières liées à des facteurs psychologiques et sociaux

De nombreux facteurs psychosociaux importants sont observés dans cette jeune population et peuvent considérablement réduire la compliance aux différents traitements médicamenteux. Certaines de ces barrières font directement appel à des notions de psychologie sociale, étudiées notamment au cours du 20<sup>ème</sup> siècle.

#### 2.4.a. Facteurs psychologiques

Ils comprennent notamment des barrières motivationnelles liées à l'acceptation de la maladie et des facteurs liés à l'impact d'une potentielle stigmatisation.

- ***Objectifs à court-terme et Socialisation***

Contrairement à des patients adultes vivant avec le même virus, les AJA séropositifs peuvent avoir tendance à prioriser des objectifs à court-terme dans leur quotidien. L'importance d'une observance optimale des thérapeutiques antirétrovirales peut ainsi leur paraître mineure. Les applications de téléphones intelligents et plus particulièrement les fonctions de rappels automatiques peuvent grandement améliorer l'adhésion thérapeutique de ces jeunes patients (cf. B.1.2.c) [2, 139].

De même, il est démontré que les AJA vivant avec le VIH montrent beaucoup d'intérêt pour les TAR injectables de longue durée d'action comme l'association cabotégravir/rilpivirine en injection mensuelle ou bimestrielle. Un des objectifs de notre étude est notamment d'évaluer cet intérêt dans différents groupes de jeunes patients séropositifs pour le VIH. Ces nouvelles TAR constituent un outil prometteur dans l'amélioration de l'observance thérapeutique des sujets jeunes [2].

- ***Manque de littératie informationnelle et médiatique***

Les AJA vivant avec le VIH peuvent ne pas comprendre complètement l'importance de prendre un traitement antirétroviral quotidiennement, particulièrement lorsqu'ils sont asymptomatiques. Une amélioration des connaissances sur le VIH et leur pathologie est associée à une meilleure adhésion au traitement pharmacologique. Dans ce cadre, il est recommandé d'éduquer le patient sur les différents moyens de transmission du VIH, le développement de la résistance virale aux antirétroviraux et l'importance d'obtenir une charge virale indétectable en particulier afin de diminuer le risque de transmission (« *U=U education* ») [2].

- ***Ambivalence et mauvaise estime de soi***

Les jeunes patients séropositifs souffrent régulièrement d'une faible estime d'eux-mêmes qui conditionne leur engagement dans une intervention thérapeutique à long terme (prise quotidienne d'une TAR). Ils présentent souvent une ambivalence dans le sens où ils ne souhaitent pas de

changement dans leurs habitudes tout en manifestant un comportement problématique (non prise régulière du traitement, prise de risque sexuelle).

Les entretiens et les thérapies motivationnels ont montré un effet positif sur l'observance thérapeutique dans le traitement de diverses pathologies chroniques, incluant l'infection par le VIH. L'entretien motivationnel consiste en une intervention brève (20 à 30 minutes) entre le patient et un professionnel de santé, et repose sur la collaboration. Selon Miller et Rollnick qui l'ont conceptualisé, il s'agit d'une méthode de communication centrée sur le patient, utilisée pour faciliter la motivation personnelle et l'engagement vers un changement de comportement par l'exploration et la résolution de l'ambivalence [57].

De même, il peut être judicieux d'instaurer un système automatique d'envoi de messages électroniques contenant des affirmations positives pour les jeunes patients souffrant d'une faible estime d'eux-mêmes. Lire des affirmations positives quotidiennement peut potentialiser l'estime de soi et par là même, l'adhésion au traitement antirétroviral [2, 139].

- ***Inquiétudes relatives à la confidentialité***

Les AJA vivant avec le VIH ne souhaitent pas être perçus comme différents de leurs pairs : en ce sens, l'observance à des régimes thérapeutiques complexes peut représenter un défi et l'éviction du *stigma* associé est une priorité.

Des combinaisons antirétrovirales simples (un comprimé pris une seule fois par jour) et discrètes (petit comprimé pris indifféremment des repas) sont donc particulièrement recommandées dans ce cadre, de même que des supports à l'observance tout aussi discrets : flacons et piluliers, systèmes d'alarme téléphoniques [2].

- ***Méfiance et perte de confiance envers les professionnels de santé***

L'adolescence et le début de l'âge adulte constituent des périodes de développement identitaire, où l'éventualité d'une stigmatisation est particulièrement problématique. La communication avec les AJA vivant avec le VIH représente ainsi un défi car les patients appartenant à cette classe d'âge sont souvent plus sensibles au jugement et au sens des mots des autres. Parler des pratiques à risque en les criminalisant par exemple peut augmenter la méfiance à l'encontre des professionnels de santé.

Toute perte de confiance envers le système médical peut avoir des conséquences dramatiques sur l'observance thérapeutique ; le patient sera par ailleurs plus susceptible d'être influencé par des thérapeutiques « alternatives » (médecines douces, produits de santé naturels...) qui constitueront pour lui une façon de contourner la TAR et ce qu'elle représente (cf. B.2.4.c).

Une communication centrée sur le patient, dénuée de jugement et empathique peut permettre de construire une relation de confiance avec le professionnel de santé, d'autant plus si elle explore les besoins de l'adolescent (ou du jeune adulte) vivant avec le VIH, incluant les besoins non directement relatifs à l'infection par le VIH et sa prise en charge (éducation, travail et formations professionnelles, relations sociales et amoureuses...). De même, les professionnels de santé ne devraient pas centrer la discussion en identifiant le patient comme un « transmetteur » potentiel (identité centrée sur le risque) [2].

- ***Personnes transgenres vivant avec le VIH***

Il est reconnu que les AJA transgenres vivant avec le VIH ont tendance à éviter le système de soins de santé à cause de la stigmatisation potentielle associée (expérience d'être interpellé avec le mauvais nom ou pronom, possibilité de questions invasives sur le fait d'être transgenre...). De plus, pour la plupart des personnes transgenres vivant avec le VIH, les thérapeutiques d'affirmation de genre (hormones féminisantes ou masculinisantes) constituent une plus grande priorité que les soins liés à l'infection par le VIH [86].

La préoccupation de potentielles interactions médicamenteuses entre la TAR et les thérapeutiques d'affirmation de genre est très fréquente au sein de cette population et selon Braun et al. en 2017, 40% des femmes transgenres vivant avec le VIH ne prennent pas leur traitement antirétroviral correctement par peur de telles interactions [85].

Parmi ces potentielles interactions, on retrouve : un risque de perte de l'efficacité de la thérapeutique d'affirmation de genre, qu'elle soit féminisante ou masculinisante avec certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, étravirine et névirapine) et un risque d'augmentation de l'efficacité ou des effets secondaires avec les potentialisateurs pharmacocinétiques des TAR (ritonavir et cobicistat) par inhibition du métabolisme de l'hormone en question au niveau des cytochromes P450 [31]. Il est important pour le pharmacien clinicien de pouvoir discuter avec les personnes transgenres vivant avec le VIH afin de rassurer

ces patients concernant ces interactions d'une part, et de proposer dans un second temps des solutions appropriées (ajustement de dose du traitement hormonal, modification du traitement antirétroviral).

Des expériences de violences, de discrimination et de trauma sont fréquentes parmi les personnes transgenres et peuvent être corrélées à un échec de la TAR : les AJA transgenres vivant avec le VIH rapportent de haut taux de stigmatisation ainsi que des barrières logistiques et structurelles supplémentaires, reliées au processus d'affirmation de genre et qui sont associées à une perte d'adhésion au traitement pharmacologique antirétroviral [2].

Une étude souligne que parmi les patients séropositifs américains, les AJA transgenres vivant avec le VIH vivent plus fréquemment en dessous du seuil de pauvreté, expérimentent plus régulièrement une instabilité domiciliaire et atteignent moins aisément le stade de suppression virale (succès thérapeutique de la TAR) [84].

On observe également que les patients transgenres sont plus à même d'obtenir une suppression virale lorsque leur entourage affirme leur genre. Il est donc recommandé aux professionnels de santé en contact avec ces patients d'affirmer le genre choisi en utilisant les pronoms et déterminants adéquats [2].

#### *2.4.b. Facteurs sociaux*

Les barrières sociales à l'observance sont favorisées par des modes de vie chaotiques et non structurés (désorganisation, toxicomanie...), des contraintes matérielles ou encore un manque de soutien issu de l'environnement social du patient (famille, amis).

- ***Instabilité domiciliaire et pauvreté***

Les AJA vivant avec le VIH et dans des conditions précaires (instabilité du logement, sans abri) sont confrontés à une insécurité et ont de plus grandes difficultés à s'engager et à être maintenus dans un processus de soins et de traitement de leur pathologie.

Parmi les 4.2 millions d'adolescents et de jeunes adultes vivant dans une instabilité domiciliaire aux États-Unis, la prévalence de la séropositivité au VIH est estimée entre 3 et 16%. Les jeunes qui s'identifient comme appartenant à la communauté LGBTQI2S+ (*Lesbian, Gay, Bisexual,*

*Transgender, Queer, Questioning, Intersex, Bispiritual*) et ceux qui consomment des substances illicites sont représentés de manière disproportionnée parmi les AJA sans abri [2].

- ***Utilisation de drogues récréatives***

Les patients usagers de drogues récréatives s'exposent à des interactions entre la ou les drogue(s) utilisée(s) et les médicaments antirétroviraux qui leur sont prescrits. Ainsi, l'association elvitégravir/cobicistat va possiblement augmenter les effets du  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) contenus dans la marijuana (*weed, herbe, pot*) fumée ou ingérée par le patient tandis que l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine vont potentiellement augmenter l'effet du THC tout en réduisant l'effet du CBD [31]. Ces interactions vont pouvoir avoir comme conséquence chez le patient des effets indésirables liés aux molécules actives du cannabis (THC et CBD) : nausées, vomissements, troubles anxieux exacerbés. Ces effets pourraient avoir une incidence directe sur l'observance thérapeutique aux antirétroviraux.

Cependant, si les interactions avec les molécules actives de la marijuana ne présentent que peu de conséquences, ce n'est pas le cas avec les opioïdes. En Amérique du Nord et notamment aux États-Unis, une véritable « *crise des surdoses* » liée à l'utilisation illicite de dérivés des opiacées a lieu depuis plusieurs années. Problème de santé publique très complexe, la crise des opioïdes est favorisée par des taux importants de prescription et l'apparition de puissants opioïdes synthétiques sur le marché illicite, comme le carfentanil ou encore l'isotonitazène [64].

Il est extrêmement dangereux de consommer du fentanyl dans un contexte de traitement par inhibiteur de protéase et notamment avec du ritonavir. Puissant inhibiteur des cytochromes P450 isoforme 3A4, le ritonavir peut inhiber fortement le métabolisme du fentanyl par cette voie et augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl avec une augmentation possible des effets indésirables dont une dépression respiratoire qui peut être mortelle [31]. À noter que cet effet a également été démontré avec le cobicistat, un potentialisateur pharmacocinétique utilisé en lieu et place du ritonavir dans certaines formulations de TAR. L'interaction est identique : par une inhibition puissante des cytochromes CYP 3A4 (qui constitue aussi son mécanisme d'action) [31].

La demi-vie d'élimination plasmatique du fentanyl se trouve considérablement augmentée en cas d'association avec le ritonavir et un cas de décès a été signalé avec l'utilisation de l'association lopinavir/ritonavir [65, 66].

La Crystal Meth (métamphétamine sous forme solide cristalline, également appelée « *ice* ») est une drogue excessivement répandue dans la population des HARSAH. Il est objectivé que l'observance médicamenteuse dans la population des HARSAH qui consomment de la Crystal Meth est considérablement réduite, ce qui peut contribuer à la transmission d'un virus résistant. Ces jeunes hommes sont plus à même de rapporter des comportements à haut-risque sexuel (rapports anaux non protégés, partenaires sexuels multiples...), des ITSS subséquentes de ces comportements ainsi que des rapports anaux non protégés avec des partenaires sérodiscordants, en comparaison avec des HARSAH qui ne consomment pas de Crystal Meth [81].

Au même titre que la MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine, appelée *ecstasy* et vendue sous forme de comprimés) et les autres amphétamines (*speed*), la Crystal Meth prise en concomitance avec un traitement pharmacologique antirétroviral comprenant un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat) expose à la possibilité d'une augmentation des concentrations sanguines de la drogue récréative considérée, par inhibition de son métabolisme (cytochromes P450) [31].

Aucun traitement pharmacologique s'est révélé être efficace dans la prise en charge de l'addiction aux amphétamines de synthèse en 2021 et l'efficacité des thérapies comportementales telles que le management des contingences (*contingency management*) où l'on soutient la dynamique de ces personnes par des renforcements positifs (récompenses, grades) est régulièrement remise en question [81].

- ***Manque de soutien familial***

Le lien entre le soutien familial et la bonne adhésion médicamenteuse découle de la confiance et de la connectivité que les membres de la famille construisent et ont les uns envers les autres. La cohésion familiale renforce ainsi les capacités de la famille à faire face à différents facteurs de stress externes et va déterminer la réponse émotionnelle et comportementale de la bulle familiale à l'annonce de la séropositivité d'un des membres de la famille [140-141].



Dans certains pays d’Afrique sub-saharienne où le VIH est endémique, il a été démontré que le manque de cohésion et de soutien familial est associé à un accès limité aux soins, aux conseils et au dépistage ainsi qu’à un manque de divulgation aux proches. D’après Karim et al. (2008), un manque de cohésion familiale et de soutien affecte négativement les femmes séropositives vivant dans la province du KwaZulu-Natal, en Afrique du Sud [140, 142-143].

Aussi, des familles unies qui connaissent le statut sérologique de leurs enfants sont plus susceptibles de les soutenir dans leur prise de médicaments antirétroviraux. Dans le cadre de jeunes patients séropositifs ayant acquis le VIH par voie verticale (transmission mère-enfant), les membres de la famille sont plus susceptibles d’être au courant du statut sérologique de l’adolescent ou du jeune adulte. Dans de telles circonstances, les proches ont une capacité remarquable à s’adapter au fardeau du VIH en fournissant un soutien psychologique et émotionnel aux membres de leur famille qui vivent avec le virus. Une grande proportion des patients inclus dans notre étude exposée ci-après ont acquis le VIH par transmission materno-fœtale [140].

La cohésion familiale peut donc réduire la pression associée à la stigmatisation liée au VIH et certains membres de la famille peuvent agir en tant que partenaires médicamenteux des adolescents séropositifs, notamment en facilitant les visites dans les cliniques spécialisées, en rappelant aux jeunes de prendre leurs médicaments et en leur fournissant un soutien émotionnel [140, 144-145].

Par ailleurs, il est possible que des patients immigrés en France ou au Canada et qui retournent dans leur pays d’origine pour les vacances par exemple, souhaitent cacher leur diagnostic à leur famille restée au pays, ce qui peut engendrer une discontinuité dans la prise de leur traitement. Pour exemple, l’éfavirenz présente une mauvaise barrière à la résistance et ne pardonne donc que très peu les arrêts de traitement. Les patients utilisant une association antirétrovirale contenant de l’éfavirenz peuvent ainsi développer une résistance médicamenteuse aux INNTI par la faute d’une prise irrégulière de leur TAR.

#### 2.4.c. Absence de facilitation sociale et phénomène de dissonance cognitive

On définit la facilitation sociale comme un effet positif lié à la présence d'autrui sur ses propres performances. Si l'enfant est le seul membre de la famille à devoir prendre quotidiennement un médicament : par exemple lorsqu'il est le seul d'une fratrie à avoir été infecté à la naissance, la mère ayant été traitée lors des grossesses suivantes, ou encore lorsque les parents sont décédés du SIDA et que l'enfant grandit dans une famille adoptive ou d'accueil. Rappelons que l'épidémie de VIH a constitué une des principales causes d'orphelinat dans le monde dans les années 1990 et 2000 : on estime qu'au Burkina Faso, 66% des orphelins et enfants vulnérables le sont à cause du VIH [80]. L'absence d'un environnement familial au traitement antirétroviral peut constituer un blocage non négligeable à l'adhésion thérapeutique.

Lorsque les parents ne sont pas assidus quant à la prise de leurs propres médicaments, la dénigrent ou la cachent, l'enfant aura une tendance naturelle à reproduire ce modèle. Il s'agit d'une absence de facilitation sociale telle que décrite en 1898 par le psychologue social Norman Triplett [27]. Ainsi, le modèle parental joue un grand rôle dans l'adhésion thérapeutique de l'enfant.

La dissonance cognitive résulte d'un état psychologique de tension induit chez un individu donné lorsque des événements amènent cet individu à agir en désaccord avec ses propres croyances et certitudes. À la suite de ces mêmes événements, cet état inconfortable tendra à être atténué, par exemple par une modification des croyances de l'individu pour aller dans le sens de l'acte considéré [28].

Il existe au moins deux étiologies connues à la dissonance cognitive [29] :

- « l'exposition à des informations nouvelles incompatibles avec des cognitions anciennes »
- « l'exposition à des circonstances qui amènent à adopter une conduite *a priori* peu compatible avec le système de valeurs d'un individu »

Cette théorie de psychologie sociale a connu un certain succès dans le domaine de la lutte anti-tabac : en effet, le fumeur aura tendance à être confronté à une dissonance cognitive au moment où il est exposé à une campagne de prévention. Il y a dissonance entre un comportement (l'action de fumer) et l'ensemble des informations qu'il a reçu et qui vont à l'encontre de ce

comportement tabagique (les campagnes publicitaires de prévention, les reportages télévisés, les témoignages de l'entourage ou encore les publicités « choc » sur les paquets de cigarettes). La réaction sera d'autant plus importante que le fumeur est actif.

Dans le contexte d'un traitement antirétroviral chez l'enfant ou le jeune adulte, ce dernier peut être amené à expérimenter une dissonance cognitive entre les informations qu'il reçoit (indications et conseils du pédiatre, de l'infectiologue) et son comportement (cesser de prendre son traitement pour ne pas « se sentir malade » vis-à-vis des autres jeunes de son âge, par exemple).

Lors de cette dissonance, les adolescents et jeunes adultes vivant avec le VIH peuvent être influencés par des publicités sur les médecines douces, les produits de santé naturels (PSN) ou encore des cures religieuses qui constituent un moyen de contourner le traitement antirétroviral et ce qu'il représente.

Malgré des contacts fréquents avec le système médical, les enfants et adolescents infectés depuis la naissance peuvent donc nier leur infection par le VIH, se méfier des différentes informations fournies par les équipes médicales et ainsi mal assurer leur transition vers le système de soins des adultes.

## **PARTIE C : VIH ACQUIS DURANT LA PETITE ENFANCE VERSUS VIH ACQUIS DURANT L'ADOLESCENCE OU LE DEBUT DE L'AGE ADULTE – L'ETUDE MENEES AU CHUM**

---

### 1. Présentation du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Né en 1995 de la fusion de trois hôpitaux montréalais (l'Hôtel-Dieu, l'Hôpital Notre-Dame et l'Hôpital Saint-Luc), le Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) est le plus grand centre hospitalier universitaire du Québec. Sa mission comporte cinq axes principaux : les soins et les services cliniques, l'enseignement et la recherche, l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et la promotion de la santé. Lieu de formation reconnu au niveau international, le centre de recherche du CHUM (CRCHUM) accueille annuellement près de 650 étudiants dont 25 à 30 % sont des étudiants étrangers.

La clinique d'infectiologie virale chronique (CIVC, anciennement l'UHRESS pour Unité Hospitalière de Recherche, d'Enseignement et de Soins sur le SIDA) accueille la patientèle atteinte du VIH ou d'hépatites virales. Les professionnels de la clinique assurent un suivi médical complet. Les patients peuvent entre autres bénéficier des services de soins infirmiers, de psychologues et de travailleurs sociaux et recevoir les vaccins adaptés à leur état de santé.

### 2. Présentation de l'étude menée sur l'adhésion aux antirétroviraux chez les jeunes adultes séropositifs

L'observance thérapeutique chez le jeune adulte est un enjeu multifactoriel requérant une compréhension profonde de la problématique. Le devis proposé qualifie les étiologies principales de non-adhésion en plus d'explorer l'intérêt de prendre un nouveau type de traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action.

L'étude pourra nous permettre de constater s'il est nécessaire d'aborder différemment la non-adhérence chez les patients avec une acquisition virale en bas-âge versus lors de l'adolescence ou le début de l'âge adulte. Elle pourra également nous permettre de voir si le traitement injectable de longue durée d'action peut faire partie des solutions dans chacun de ces deux groupes.

## 2.1. Objectifs

### 2.1.a. Objectif général

Comparer quantitativement et qualitativement deux populations de jeunes adultes séropositifs pour le VIH sur le plan de l'adhésion au traitement, des résistances virales aux antirétroviraux et de l'éligibilité à la prise d'un antirétroviral injectable de longue durée d'action (cabotégravir/rilpivirine).

### 2.1.b. Objectif spécifique #1

**Objectif primaire :** Comparer l'observance thérapeutique dans deux populations de jeunes adultes différentes selon le mode d'acquisition du VIH.

**Objectifs secondaires :** Identifier des causes de non-adhésion au traitement pharmacologique antirétroviral et évaluer l'intérêt des patients pour le traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action.

### 2.1.c. Objectif spécifique #2

**Objectif primaire :** Comparer les résistances virales observées dans les deux groupes.

**Objectif secondaire :** Evaluer l'éligibilité des patients inclus dans l'étude à un traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action et estimer la proportion de patients potentiellement éligibles dans chacun des deux groupes.

### 2.1.d. Hypothèses

L'adhésion au traitement est plus difficile, la charge virale est moins bien contrôlée et le virus présente de plus nombreuses résistances au traitement pharmacologique dans le groupe porteur depuis la naissance.

## 2.2. Matériels et méthodes

Le devis choisi est mixte, incluant d'une part une étude rétrospective sur dossiers médicaux relevant notamment l'adhésion au traitement selon les notes au dossier, les potentielles résistances virales déterminées lors d'un génotypage viral ainsi que la complexité du régime pharmacologique et d'autre part une étude transversale au moyen d'un questionnaire individuel semi-structuré adapté de questionnaires validés afin d'identifier les causes auto-rapportées de non-adhésion le cas échéant, au traitement pharmacologique.

### 2.2.a. Devis de recherche

Pour le volet rétrospectif, une étude des dossiers médicaux permet de relever des données biologiques permettant d'évaluer le succès ou l'échec du traitement pharmacologique sur les plans immunitaire, thérapeutique et viral (charge virale, taux de lymphocytes T CD4+, résistance virale sur génotypage) ainsi que des données liées à l'observance thérapeutique du patient (adhésion pharmacologique selon note au dossier, complexité du régime pharmacologique).

Pour le volet transversal, un questionnaire semi-structuré adapté d'un questionnaire validé (*Questionnaire de Godin*), est utilisé afin d'identifier les causes auto-rapportées de non-observance et d'évaluer l'intérêt des patients pour un traitement injectable de longue durée d'action [20].

### 2.2.b. Choix de la méthode de mesure de l'adhésion thérapeutique

N'étant pas en mesure d'utiliser le suivi thérapeutique pharmacologique, des appareils électroniques de type pilulier électronique ou encore le suivi des fréquences de renouvellement dans les pharmacies communautaires (Partie B.1.2), nous avons fait le choix d'utiliser pour notre étude un questionnaire auto-rapporté.

Nous avons évalué quatre questionnaires validés afin d'en sélectionner un pour la présente étude : le *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), l'*Adult AIDS Clinical Trial Group (AACTG) 4-day self-report measure*, l'échelle *PEDIA-Scale* ainsi que le questionnaire de *Godin*, ce dernier étant validé dans notre population québécoise en français et en anglais. Nous avons obtenu l'autorisation de l'auteur pour l'utilisation de son questionnaire [15, 17, 20, 21].

Nous savons toutefois que les réponses à la question concernant les activités sociales doivent être considérées à la lumière des restrictions particulières liées à la pandémie de Covid-19 que nous vivons en 2021. De plus, nous avons ajouté des questions, incluant notamment une échelle visuelle analogique, certaines permettant d'interroger sur les causes de non-observance et l'intérêt du patient pour un traitement injectable de longue durée d'action.

### 2.2.c. Population

Quel que soit le volet, la population à l'étude est composée de l'ensemble des patients connus séropositifs au VIH et ayant moins de 30 ans révolus au 1<sup>er</sup> mai 2021 et pris en charge dans les établissements suivants :

- Clinique d'Infectiologie Virale Chronique (CIVC) du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Canada
- Unité des infections virales chroniques du Centre Universitaire de Santé McGill (CUSM), Montréal, Canada
- Hôpital Charles-Le Moyne du Centre Intégré de Santé et Services Sociaux (CISSS) de la Montérégie-Centre, Greenfield Park, Canada

### 2.2.d. Sélection des sujets

Pour le volet rétrospectif :

- Patient connu séropositif au VIH ayant moins de 30 ans au 1<sup>er</sup> mai 2021
- Patient diagnostiqué comme séropositif au VIH avant l'âge de 10 ans ou ayant eu une transmission fœto-maternelle avérée (**Groupe 1**)
- Patient diagnostiqué comme séropositif au VIH entre l'âge de 10 ans et l'âge de 25 ans (**Groupe 2**)

NB : Les patients dont le dossier médical indique clairement une transmission verticale (fœto-maternelle) sont automatiquement assignés au groupe 1, indépendamment de la date de leur diagnostic.

Les patients sont exclus de l'étude selon les critères suivants :

- Patient dont la date de diagnostic ne peut être déterminée
- Patient diagnostiqué comme séropositif au VIH entre l'âge de 25 ans révolus et l'âge de 30 ans révolus
- Patient pour lequel aucun antirétroviral n'a été prescrit au 1<sup>er</sup> mai 2021
- Patient ne disposant pas de données biologiques suffisantes pour le suivi de sa pathologie dans son dossier médical : pas d'historique de charge virale, de taux de lymphocytes T CD4+ et aucun génotype viral.

Toutes les exclusions sont consignées dans un document distinct, afin de pouvoir évaluer *a posteriori* la validité interne de notre étude et de limiter les possibles biais d'attrition.

NB : Les patients dont le dossier médical comprend un historique de la charge virale ainsi que du taux de lymphocytes T CD4+ mais aucun génotype viral sont inclus dans l'étude.

Pour le volet transversal :

Tous les patients du volet rétrospectif se sont vus offrir la possibilité de répondre à un questionnaire. En conformité avec les normes du comité d'éthique du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), la demande a été envoyée par la poste ou par courriel mais dans certains cas, la lettre d'invitation à la participation au projet a pu être remise en mains propres au patient (cf. **Annexe n°3**). Par mesure de confidentialité, l'enveloppe ne portait pas le logo du CHUM. Le questionnaire ainsi que le formulaire de consentement devaient être remplis de façon électronique (en ligne). Pour le recueil des réponses au questionnaire, l'outil RedCap® a été utilisé (cf. **Annexe n°4**).

Sont exclus du volet transversal les patients ne souhaitant pas répondre au questionnaire et ceux prenant déjà un antirétroviral injectable de longue durée d'action.

Afin de stimuler la participation, un tirage au sort a été réalisé à la fin de l'étude pour un prix de participation : une carte-cadeau d'une valeur de 100 \$.

#### *2.2.e. Variables*

Pour le volet rétrospectif :

Les variables correspondent aux données obtenues à partir du dossier médical informatisé et permettant de comparer les résistances virales observées dans deux populations de jeunes adultes différentes selon le moment d'acquisition du VIH, mesurer l'observance thérapeutique dans les deux groupes, évaluer l'éligibilité des patients inclus dans l'étude à un traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action (cabotégavir/rilpivirine) et estimer la proportion de patients potentiellement éligibles dans chacun des deux groupes :

- Âge au 1<sup>er</sup> mai 2021
- Genre (femme, homme, autre)



- Année de diagnostic de la séropositivité au VIH
- Mode de transmission : anténatale ou périnatale / sexuelle / utilisation de drogues par injection (UDI) / autre, inconnu
- Traitement en cours, écrit selon la dénomination commune internationale (DCI)
- Complexité du régime en cours
  - Un comprimé une fois par jour
  - Plus d'un comprimé, une fois par jour
  - Autre posologie
- Taux de lymphocytes T CD4+ (/mm<sup>3</sup>, deux dernières mesures)
- Charge virale (log, deux dernières mesures)
- Mutations virales conférant de la résistance à un médicament au cumulatif de tous les génotypages viraux effectués
- Observance thérapeutique (selon note au dossier)
- Éligibilité du patient à l'introduction d'un traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action (cabotégravir/rilpivirine), à savoir la sensibilité du virus pour la rilpivirine et les inhibiteurs d'intégrase (raltégravir, dolutégravir et elvitégravir).

Dans le cas où le génotypage de l'intégrase virale n'est pas disponible (et que la sensibilité à la rilpivirine est documentée), nous avons procédé à une évaluation de l'historique antirétroviral du patient :

- S'il n'a jamais pris d'inhibiteur d'intégrase : le patient est considéré éligible au traitement injectable de longue durée d'action.
- S'il a déjà pris ou prend un inhibiteur d'intégrase et que sa dernière charge virale documentée (lors de la prise de ce médicament) est inférieure à 200 copies/ml : le patient est considéré éligible au traitement injectable de longue durée d'action.
- S'il a déjà pris ou prend un inhibiteur d'intégrase et que sa dernière charge virale documentée (lors de la prise de ce médicament) est supérieure à 200 copies/ml : on considère un échec au traitement par inhibiteur d'intégrase et le patient est considéré non éligible au traitement injectable de longue durée d'action.

Dans le cas où aucun génotypage n'est disponible, nous avons recherché un antécédent de traitement par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) :

- Si le patient n'a jamais pris d'INNTI, il est considéré comme étant éligible en ce qui concerne la rilpivirine. Il convient alors d'appliquer les règles précitées pour les inhibiteurs d'intégrase.
- S'il a déjà pris ou prend un INNTI et que sa dernière charge virale documentée (lors de la prise de ce médicament) est inférieure à 200 copies/ml : le patient est considéré éligible en ce qui concerne la rilpivirine. Il convient alors d'appliquer les règles précitées pour les inhibiteurs d'intégrase.
- S'il a déjà pris ou prend un INNTI et que sa dernière charge virale documentée (lors de la prise de ce médicament) est supérieure à 200 copies/ml : on considère un échec au traitement par INNTI et le patient est considéré non éligible au traitement injectable de longue durée d'action.

Pour le volet transversal :

Les variables correspondent aux différentes réponses au questionnaire individuel semi-structuré distribué aux patients inclus et acceptant de répondre au volet transversal de l'étude. Ce questionnaire est rempli de façon totalement confidentielle, en accord avec les principes des structures médicales de dépistage et de soins offerts aux patients à risque, à savoir une utilisation entièrement confidentielle et gratuite. Ces variables permettent de mesurer l'observance thérapeutique (adhésion au traitement antirétroviral) dans deux populations de jeunes adultes différentes selon le moment d'acquisition du VIH, d'identifier des étiologies à la non-adhésion au traitement pharmacologique et d'évaluer l'intérêt des patients pour un traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action (prise au mois ou aux deux mois) :

- cf. **Annexe n°1 – Questionnaire semi-structuré utilisé dans l'étude**

### *2.2.f. Méthode de collecte des données et déroulement de l'étude*

#### Pour le volet rétrospectif :

Les données du volet rétrospectif ont été recueillies entre le 31 mai 2021 et le 27 août 2021 dans les centres participant à l'étude mentionnés précédemment.

#### Pour le volet transversal :

Les données du volet transversal ont été recueillies entre le 31 mai 2021 et le 27 août 2021 à Montréal, dans la limite des patients compatibles avec les critères d'inclusion et de non-inclusion instaurés.

Des lettres en papier et/ou des courriels ont été envoyés aux patients potentiellement inclus dans la phase transversale à cet effet, entre le 1<sup>er</sup> juin 2021 et le 27 août 2021 (**cf. Annexe n°3**).

### *2.2.g. Instruments de mesure*

#### Pour le volet rétrospectif :

Les données recueillies pour le volet rétrospectif sont transcrites dans un fichier sécurisé Microsoft® Excel, dans un premier onglet :

- « Volet rétrospectif »

Ces informations peuvent par la suite être utilisées pour les analyses statistiques subséquentes détaillées en 2.2.h. Analyse des données.

NB : Une destruction des données recueillies est prévue pour le mois d'août 2031, soit 10 ans après la fin du projet.

#### Pour le volet transversal :

Le questionnaire utilisé pour le volet transversal a été rempli par le patient lui-même sur l'outil informatique RedCap® (fonction « enquêtes ») afin de pouvoir récolter les données (**cf. Annexe n°4**). Un lien HTML vers le questionnaire ainsi qu'un QR-Code ayant la même fonction étaient inscrits sur la lettre (ou le courrier électronique en ce qui concerne le lien) d'invitation pour participer à l'étude. Les patients inclus avaient alors la possibilité de s'y connecter pour répondre au questionnaire (**cf. Annexe n°3**).

Les données ainsi recueillies pour le volet transversal étaient ensuite retranscrites dans un fichier sécurisé Microsoft Excel®, dans un second onglet :

- « Volet transversal »

Ces informations pouvaient par la suite être utilisées pour les analyses statistiques subséquentes détaillées en 2.2.h. Analyse des données.

NB : Une destruction des données recueillies est prévue pour le mois d'août 2031, soit 10 ans après la fin du projet.

### *2.2.h. Analyse des données*

#### Statistiques descriptives et comparatives

Les taux de patients considérés comme observants ont été estimés dans chacune des deux populations étudiées à partir des données obtenues au sein de chaque volet de l'étude (transversal et rétrospectif). Ces taux ont alors été comparés dans les deux groupes par un test de Student ou un test du  $\chi^2$  (khi-carré) selon la distribution des variables. Les différentes mutations d'intérêt, observées dans les génotypes viraux des patients inclus (volet rétrospectif seulement) ont été triées par type de résistance pharmacologique engendrée ; les proportions de résistances virales spécifiques obtenues dans chacun des groupes ont été comparées à l'aide de rapports de côtes d'exposition au virus. Afin de déterminer ces proportions spécifiques, les principales résistances retrouvées chez nos patients ont été triées par classe selon les pharmaceutiques impactés par ces résistances (inhibiteurs de protéase virale (IP), inhibiteurs de l'intégrase virale...).

#### Analyse qualitative

Les questionnaires remplis pour le volet transversal de l'étude ont été retranscrits dans Microsoft® Excel. Le code d'identification attribué à chaque patient (clé-patient, cf. 2.3) a permis de relier les répondants au questionnaire à leurs données respectives obtenues dans le volet rétrospectif. Les données du volet transversal ont été analysées afin de faire ressortir les thèmes relevés dans les différentes parties du questionnaire individuel semi-structuré.

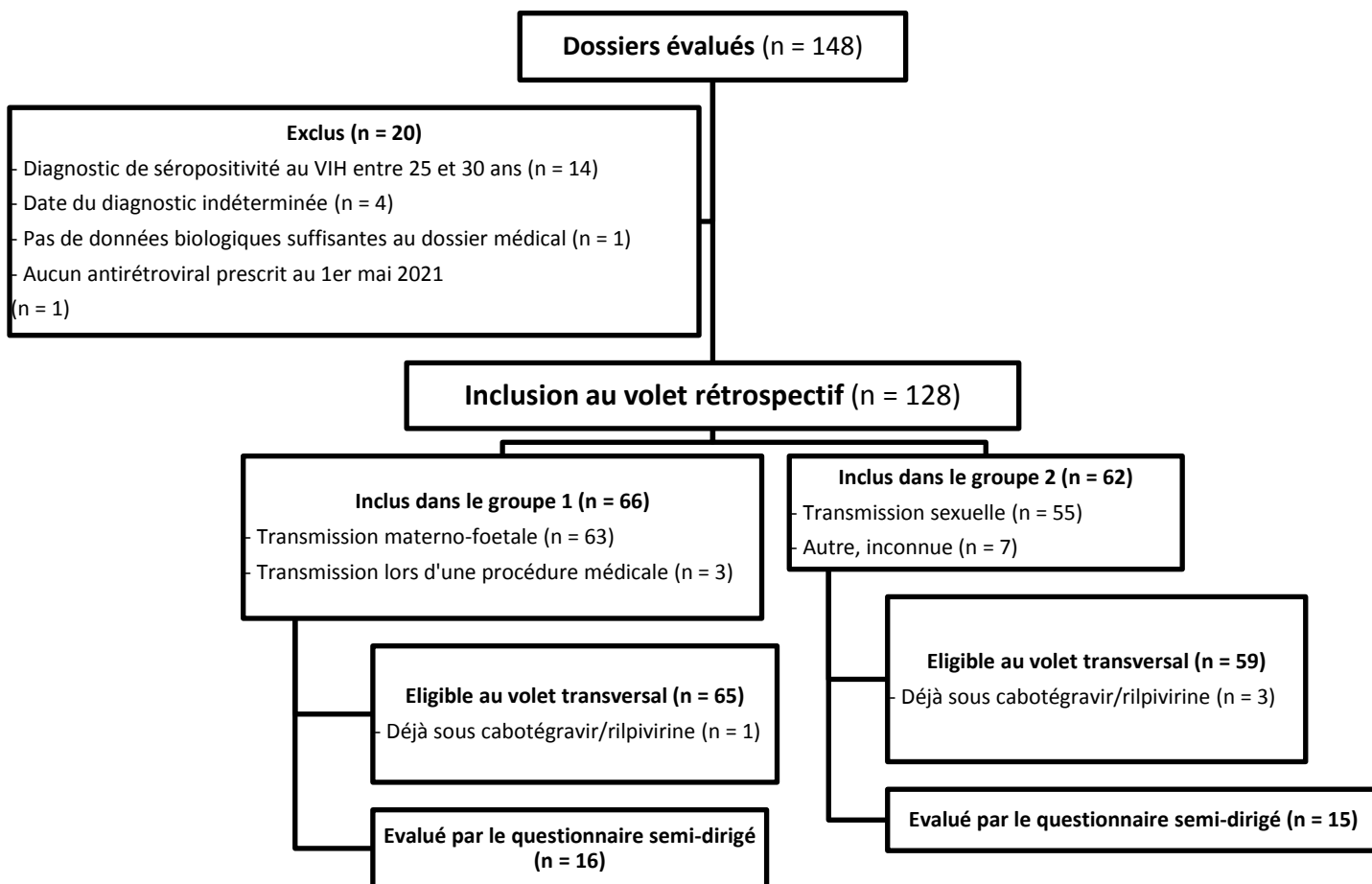
### 2.3. Considérations éthiques et formulaire de consentement

Le protocole de recherche a été soumis au Comité d'éthique de la recherche du CHUM pour approbation, puisque l'étude nécessite la consultation de dossiers médicaux et le contact des patients pour le questionnaire. Un formulaire de consentement (**cf. Annexe n°2**) est accepté électroniquement par les participants acceptant de prendre part au volet transversal de l'étude, lors de la première question du sondage. Au niveau du maintien de la confidentialité des dossiers médicaux, les données de l'étude sont dénommées et les dossiers se sont vu attribuer un code aléatoire composé de trois lettres et de trois chiffres (clé-patient). La table de conversion contenant les informations confidentielles et les clés-patient est protégée par un mot de passe et tenue séparément sur un serveur protégé. Les données permettant d'identifier les patients seront détruites en août 2031, soit dix ans après la fin du projet. Les résultats de l'étude sont présentés sous la forme d'un *brief report* et sont soumis pour publication. Les patients ayant rempli le questionnaire du volet transversal et ceux dont les dossiers médicaux ont été étudiés dans le volet rétrospectif ne pourront pas être identifiés lors de la diffusion des résultats. Ce projet est autofinancé par ses auteurs et les investigateurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt.

### 2.4. Résultats

#### 2.4.a. Organigramme d'inclusion des patients dans l'étude

Sur 148 dossiers évalués pour le volet rétrospectif, 128 ont été effectivement inclus. Les raisons des 20 exclusions étaient le diagnostic d'infection par le VIH entre l'âge de 25 ans révolus et l'âge de 30 ans révolus ( $n = 14$ ), l'impossibilité de déterminer la date du diagnostic ( $n = 4$ ), le défaut de données biologiques suffisantes au dossier médical ( $n = 1$ ) et l'absence de prescription d'un antirétroviral au 1<sup>er</sup> mai 2021 ( $n = 1$ ). 66 patients ont été inclus dans le groupe 1 (patients diagnostiqués avant l'âge de 10 ans) et 62 ont été inclus dans le groupe 2 (patients diagnostiqués entre 10 et 25 ans). Parmi les patients du groupe 2, trois ont été exclus du volet transversal pour la raison qu'ils étaient déjà traités par l'association antirétrovirale injectable de longue durée d'action cabotégravir/rilpivirine. Un des patients du groupe 1 a été exclu du volet transversal pour la même raison. Seize patients ont répondu au questionnaire dans le groupe 1 (soit 25% des patients éligibles) et quinze patients dans le groupe 2 (soit 25% des patients éligibles dans ce même groupe) (**cf. Figure 11**).



**Figure 11. Organigramme de l'inclusion des patients dans l'étude**

#### 2.4.b. Caractéristiques des échantillons

La distribution de l'âge dans nos deux groupes a été explorée par un test de Student non apparié et unilatéral, au risque  $\alpha = 0.05$ . Selon le théorème central limite, la distribution de l'échantillonnage tend à suivre la loi normale lorsque la taille des échantillons est grande ( $n > 30$ ). Il n'est donc pas nécessaire de réaliser un test de significativité afin de comparer la distribution des deux échantillons à celle de la loi normale (Shapiro-Wilk). L'âge moyen est significativement supérieur dans le groupe 2, au risque  $\alpha = 0.05$  ( $p$ -value =  $6.237e-07$ ) :  $23,97 \pm 3,13$  années en moyenne dans le groupe 1 contre  $26,50 \pm 2,24$  années en moyenne dans le groupe 2 (*cf. Table 2*).

Les patients du groupe 1 sont pris en charge dans les établissements hospitaliers participants dès leur transfert d'une structure de médecine pédiatrique vers un hôpital pour adulte, soit à l'âge de

18 ans. Les patients du groupe 2 sont pris en charge dès le diagnostic de leur séropositivité, en moyenne autour de 21 ans. C'est ce qui explique cet écart entre les groupes au moment du recueil de données rétrospectives.

<i>Caractéristiques</i>	<i>Groupe 1</i> (N=66)	<i>Groupe 2</i> (N=62)
Âge - années	23,97±3,13	26,50±2,24
Moyenne		
Etendue	17-29	21-29
Genre féminin – no. (%)	35 (53%)	16 (26%)
Genre masculin – no. (%)	30 (45%)	44 (71%)
Autre genre, non genré – no. (%)	1 (2%)	2 (3%)

**Table 2. Caractéristiques démographiques des deux groupes de patients**

Concernant la distribution des genres dans nos deux groupes, un test d'indépendance du Khi2 a été effectué et le  $\chi^2$  calculé (10.33) est supérieur au  $\chi^2$  seuil (5.99), au risque  $\alpha = 0.05$  (2 ddl, p-value = 0,006) (*cf. Table 3*). Il est donc possible de rejeter l'hypothèse  $H_0$  d'indépendance au risque  $\alpha$ . Il existe une association entre les deux variables (« genre » et « groupe »).

Ceci peut s'expliquer notamment par le fait que les patients infectés depuis la naissance (groupe 1) peuvent être indépendamment des hommes ou des femmes (45% versus 53% respectivement) alors que la transmission dans le groupe 2 concerne préférentiellement des HARSAH (71% des patients du groupe 2 sont des hommes et parmi eux, 86% ont contracté l'infection par transmission sexuelle).

NB : Puisque certains effectifs théoriques sont inférieurs à 5, il a été nécessaire de réaliser une correction de Yates afin que le test soit applicable.

Variable	Groupe 1 (n=66)		Groupe 2 (n=62)	
	Neff	Nth	Neff	Nth
femmes	35	26,30	16	24,70
hommes	30	38,16	44	35,84
autre genre, non-genré	1	1,55	2	1,45
	66		62	

Neff Effectifs réels ; Nth Effectifs théoriques

**Table 3. Distribution des genres dans les deux groupes (Test d'indépendance du Khi2)**

#### 2.4.c. Résultats du volet rétrospectif

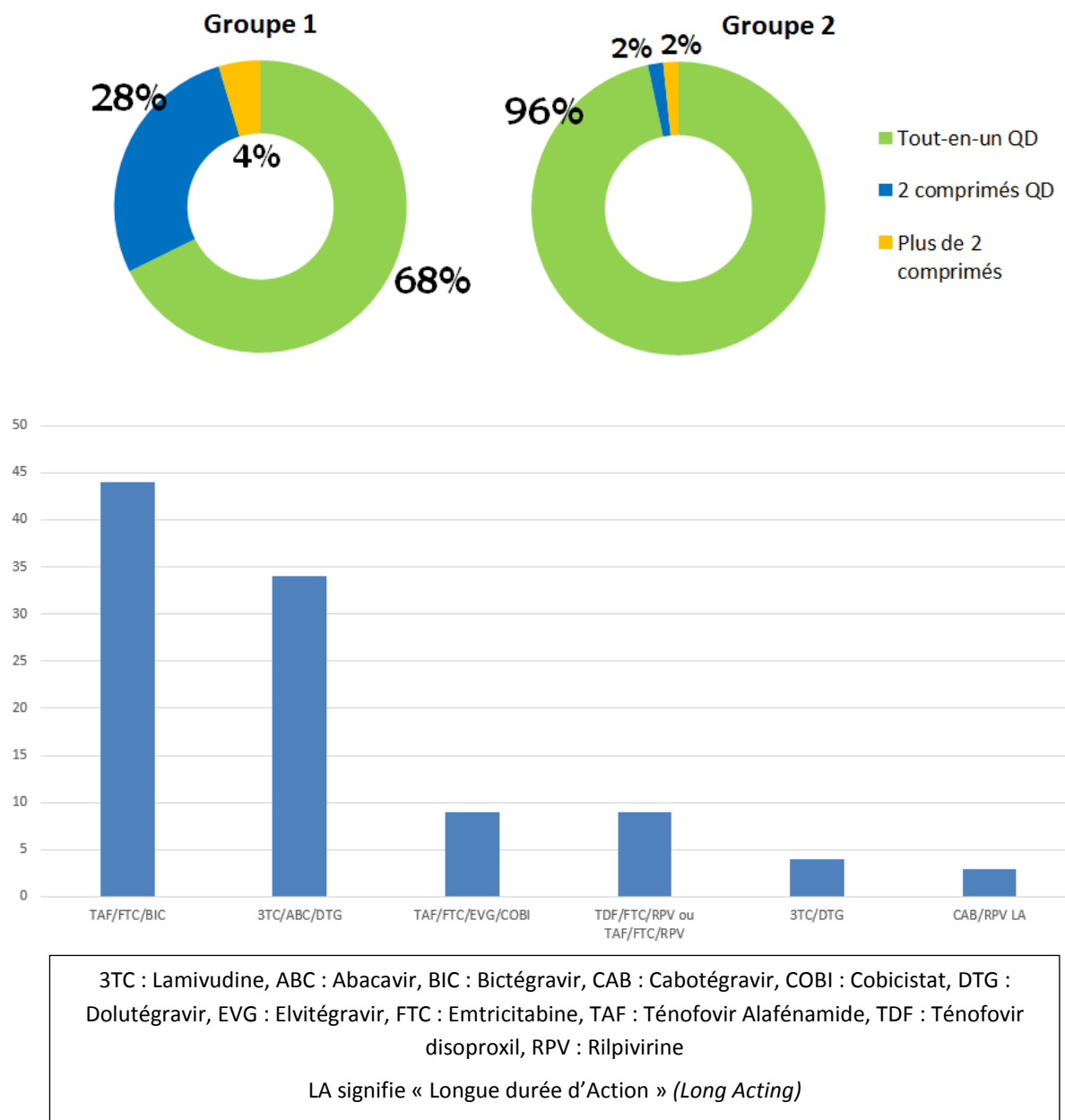
Retrospective Section	Group 1 (n=66)		Group 2 (n=62)		p-value
	N	%	N	%	
<i>Transmission mode</i>					
Ante- or perinatal	63	95,5%	0	0,0%	<0,0001
Sexual transmission	0	0,0%	55	88,7%	<0,0001
Injection drug use (IDU)	0	0,0%	0	0,0%	0,9754
Other, unknown	3	4,5%	7	11,3%	0,1687
<i>Regimen complexity</i>					
One pill, once a day	44	66,7%	58	93,5%	0,0006
More than one pill, once a day	18	27,3%	1	1,6%	0,0028
Other regimen	4	6,1%	3	4,8%	0,7617
<i>Treatment adherence (according to the medical file)</i>					
Optimal	25	37,9%	26	41,9%	0,6395
Good	30	45,5%	30	48,4%	0,7397
Poor, inadequate	11	16,7%	6	9,7%	0,2494
<i>Immunovirological efficiency</i>					
Good immunological and virological efficiency	52	78,8%	58	93,5%	0,0228
Good immunological but poor virological efficiency	6	9,1%	4	6,5%	0,5799
Good virological but poor immunological efficiency	2	3,0%	0	0,0%	0,3116
Poor immunological and virological efficiency	6	9,1%	0	0,0%	0,0790
<i>Resistance to each group of antiretroviral therapeutics</i>					
NRTI Resistance	23	34,8%	1	1,6%	0,0008
NNRTI Resistance (excluding RPV)	19	28,8%	11	17,7%	0,1435
PI Resistance	10	15,2%	2	3,2%	0,0351
INSTI Resistance	4	6,1%	1	1,6%	0,2264
RPV Resistance	10	15,2%	6	9,7%	0,3529
Eligibility for long-acting antiretroviral therapy	53	80,3%	56	90,3%	0,1177

DS Standard Deviation ; aOR adjusted Odds Ratio ; CI Confidence Interval ; NRTI Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; NNRTI Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; PI Protease Inhibitor ; INSTI Integrase Strand Transfer Inhibitor ; RPV Rilpivirine

**Table 4. Tableau récapitulatif des résultats du volet rétrospectif (extrait du *brief report*)**

Comme attendu, la transmission du VIH est principalement verticale (anté- ou périnatale) dans le groupe 1 (95.5%) et sexuelle dans le groupe 2 (88.7%). Aucune transmission par usage de drogues injectables (UDI) n'a été retrouvée chez nos patients. Dix patients ont acquis le VIH par une autre voie (suite à une procédure médicale ou par une voie inconnue) (*cf. Table 4*).





**Figure 12. Complexité des régimes thérapeutiques majoritaires**

De manière générale, 82% des patients inclus utilisent une combinaison antirétrovirale dite « tout-en-un ». Les deux prescriptions les plus fréquemment retrouvées sont les suivantes : ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir chez 44 patients (34%) et lamivudine/abacavir/dolutégravir dans 27% des cas (34 patients) (*cf. Figure 12*).

Les régimes thérapeutiques sont significativement plus complexes dans le groupe 1 dans lequel les patients vivent avec le VIH depuis de nombreuses années : seuls 67% des patients du groupe

1 sont traités par une association contenue dans un seul comprimé à prendre une fois par jour, contre 94% des patients appartenant au groupe 2 (p-value = 0.0006). De même, 27% des patients du groupe 1 doivent prendre plus d'une pilule (ou comprimé) une fois par jour tandis que seul un patient du groupe 2 (1.6%) est confronté à cette situation (p-value = 0.0028).

L'observance thérapeutique a été premièrement comparée dans les deux groupes sur la base des résultats du volet rétrospectif (adhésion thérapeutique observée et consignée au dossier médical). Dans ce cadre, le  $\chi_2$  calculé (1.36) est inférieur au  $\chi_2$  seuil (3.84), au risque  $\alpha = 0.05$  (1 ddl, p-value = 0,244) (*cf. Table 5*). Il n'est donc pas possible de rejeter l'hypothèse  $H_0$  d'indépendance au risque  $\alpha$ . Les deux variables (« observance thérapeutique » et « groupe ») sont considérées comme étant indépendantes et l'observance thérapeutique sera peut-être comparée avec plus de succès via le volet transversal (adhésion thérapeutique autoévaluée par questionnaire semi-structuré).

Observance (selon note au dossier)	Groupe 1 (n=66)		Groupe 2 (n=62)	
	Neff	Nth	Neff	Nth
Optimale ou bonne	55	57,23	56	53,77
Mauvaise, insuffisante	11	8,77	6	8,23
	66		62	

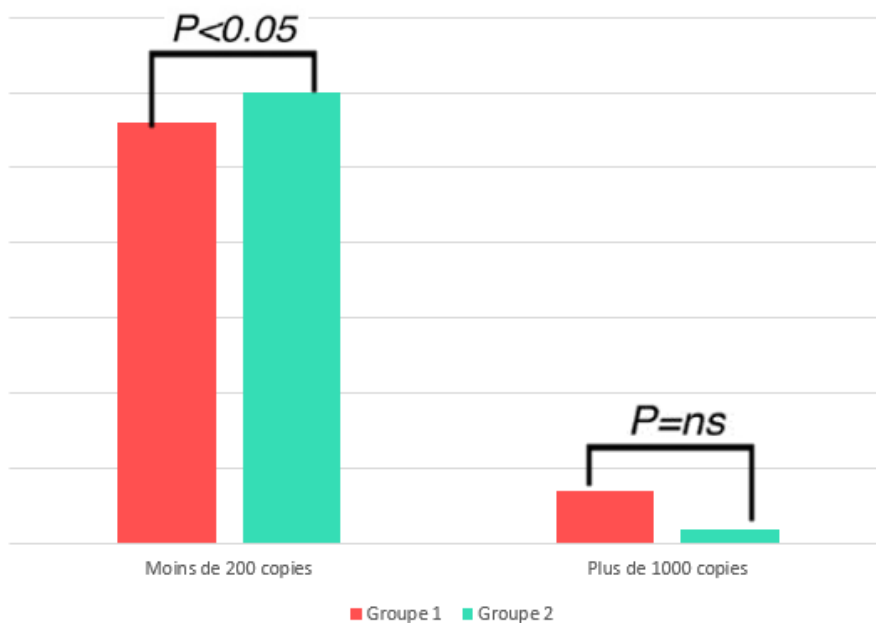
Neff Effectifs réels ; Nth Effectifs théoriques

**Table 5. Comparaison de l'observance thérapeutique (selon note au dossier) dans les deux groupes (Test d'indépendance du Khi2)**

Cependant le volet rétrospectif permet significativement de mettre en évidence que les patients présentant une observance thérapeutique mauvaise ou insuffisante sont plus à risque d'une mauvaise efficacité (ou d'une efficacité incomplète) du traitement antirétroviral qui leur est prescrit (aOR, 68.90 ; 95% CI, 16.40 - 289.48).

De la même façon, il y a significativement plus de patients avec une bonne efficacité immunologique et virologique de la TAR parmi les patients du groupe 2 (93.5%) vis-à-vis des patients du groupe 1 (78.8%), au risque  $\alpha = 0.05$  (p-value = 0.0228). 97% des patients du groupe 2 ont atteint un état de « suppression virologique » avec une charge virale inférieure à 200

copies/ml ou indétectable contre 85% dans le groupe infecté depuis le jeune âge ou la naissance (p-value = 0.0351) (cf. **Figure 13**).



**Figure 13. Suppression virologique dans chacun des deux groupes de patients**

Le nombre de classes thérapeutiques concernées par des résistances induites par des mutations virales a été comparé entre nos deux groupes. Un test de Student unilatéral et non apparié a été utilisé à cet effet, au risque  $\alpha = 0.05$  (p-value = 0.0021).

On observe significativement plus de résistances médicamenteuses dans le groupe 1 ( $1.38 \pm 1.51$  classes pharmacologiques impactées en moyenne) que dans le groupe 2 ( $0.53 \pm 0.85$  classes pharmacologiques impactées en moyenne) au risque  $\alpha$ , les patients du groupe 1 étant principalement infectés depuis la naissance (98%).

La mutation de la transcriptase inverse M184V est la plus retrouvée dans le groupe 1 avec 23 patients concernés (35%). Comme vu précédemment (cf. A.4.2.a), la mutation M184V est associée à de hauts niveaux de résistance avec l'emtricitabine et la lamivudine et une résistance de bas niveau avec l'abacavir (cf. **Table 6**) [30].

On retrouve les mutations E138A/K, K101P/E/Q et Y181C chez respectivement 4, 4 et 1 patients : ces mutations sont associées à une résistance pharmacologique pour la rilpivirine et

leur présence dans le génotype viral entraîne *de facto* une inéligibilité à la prise du traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action (cabotégravir/rilpivirine) (*cf. Table 6*) [30].

Les mutations V82A/F, L10F et K20T sont des mutations non-polymorphiques associées à des résistances pour le lopinavir, le darunavir et l'atazanavir. Elles sont principalement retrouvées chez les patients du groupe 1 comparativement aux patients du groupe 2 (*cf. Table 6*) [30].

*Principales mutations d'intérêt retrouvées dans les deux groupes*

Mutation	Groupe 1 (n=66)		Groupe 2 (n=62)	
<i>Mutations de la Transcriptase inverse</i>				
M184V	23	34,9%	0	0,0%
K103T/N/S/R	14	21,2%	4	6,5%
T215Y/D/L/C/F	12	18,2%	0	0,0%
M41L	8	12,1%	0	0,0%
V179I/D/E/T	6	9,1%	3	4,9%
K219E/R/Q	5	7,6%	0	0,0%
K70E/T/R	4	6,1%	1	1,6%
T69N/D/A	4	6,1%	0	0,0%
L74I	4	6,1%	0	0,0%
V106I/M	3	4,6%	3	4,8%
K101P/E/Q	3	4,6%	1	1,6%
P225H	3	4,6%	1	1,6%
E138A/K	2	3,0%	2	3,2%
N348I	2	3,0%	2	3,2%
F227L	2	3,0%	1	1,6%
G190A	2	3,0%	1	1,6%
V75I/T	2	3,0%	0	0,0%
Y181C	1	1,5%	0	0,0%
<i>Mutations de la Protéase virale</i>				
M36I/L	24	36,4%	3	4,8%
L63A/P/S/M/V	16	24,2%	4	6,5%
K20I/R/T/M	13	19,7%	4	6,5%
I13V	11	16,7%	4	6,5%
L89M	10	15,2%	3	4,8%
L10I/F/V/R	10	15,2%	3	4,8%
V82I/L/A/F	8	12,1%	0	0,0%
I54M/L/V	6	9,1%	1	1,6%
I93L	6	9,1%	1	1,6%
L33F/V	6	9,1%	0	0,0%
L90M	5	7,6%	1	1,6%

I47V	3	4,6%	0	0,0%
V32I	2	3,0%	0	0,0%
Q58E	2	3,0%	0	0,0%
<i>Mutations de l'Intégrase</i>				
N155H	2	3,0%	0	0,0%
V151I	1	1,5%	0	0,0%
L74I	0	0,0%	2	3,2%
M50I	0	0,0%	1	1,6%

**Table 6. Comparaison des mutations virales d'intérêt retrouvées dans les deux groupes**

Les patients du groupe 1 sont significativement plus à risque de développer une résistance aux inhibiteurs nucléotidique/nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) comparativement aux patients du groupe 2 (p-value = 0.0008 ; aOR, 32.63 ; 95% CI, 4.24 - 250.89). La même relation est observée avec les inhibiteurs de protéase (p-value = 0.0351 ; aOR, 5.36 ; 95% CI, 1.12 - 25.53).

Concernant l'éligibilité des patients (sur la base des résistances évaluées sur les génotypes retrouvés au dossier) pour le traitement antirétroviral injectable de longue durée d'action (cabotégravir/rilpivirine), les proportions de patients éligibles dans chacun des deux groupes sont sensiblement comparables (80% vs 90%), la différence n'étant pas significative (p-value = 0.1177).

#### 2.4.d. Résultats du volet transversal

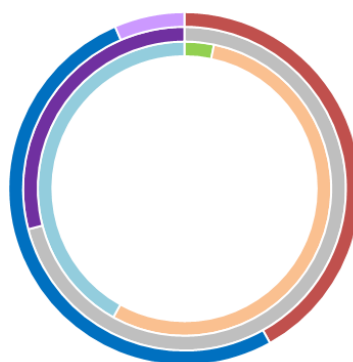
**Personnes participantes non  
genrées, gender-fluid ou  
transgenres : 6%**

**femmes participantes : 42%**

**hommes participants : 52%**

**Questionnaire répondu en  
français : 71%**

**Questionnaire répondu en  
anglais : 29%**



**Réponses aux lettres papier :  
42%**

**Réponses en présence du  
patient : 3%**

**Réponses aux courriels : 55%**

**Figure 14. Chiffres de la participation au volet transversal**

Concernant la participation au volet transversal (questionnaire), le taux de participation est de 25%. 42% des participants sont de genre féminin contre 52% de participants de genre masculin.

6% des participants sont des personnes non-genrées, *gender-fluid* ou transgenres. Dans un peu moins de trois quart des cas, le questionnaire a été rempli en français et la majorité des réponses ont fait suite à l’envoi d’un courrier électronique (55%) (cf. *Figure 14*).

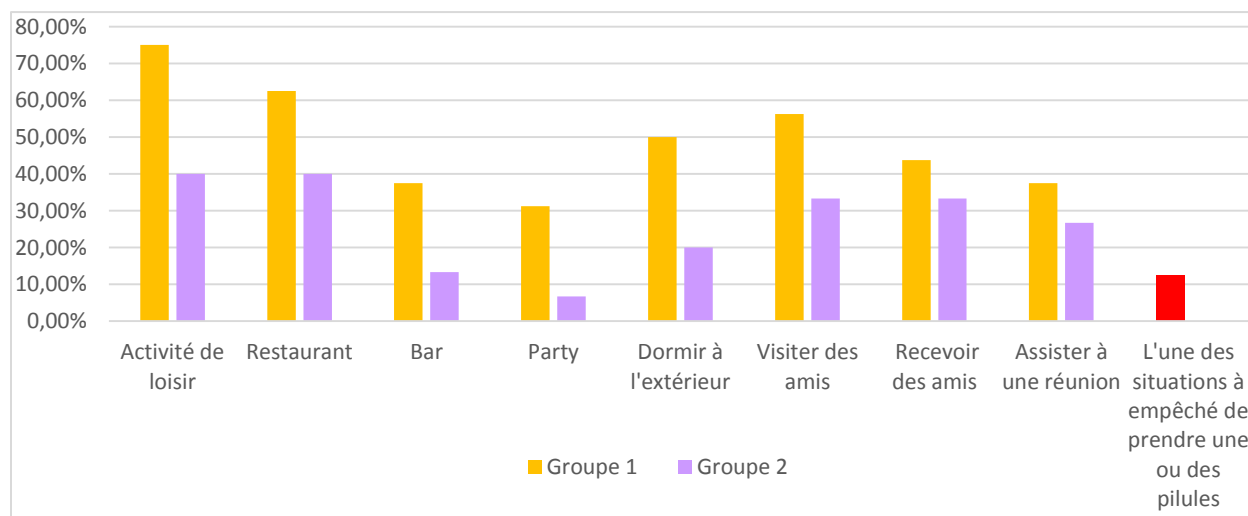
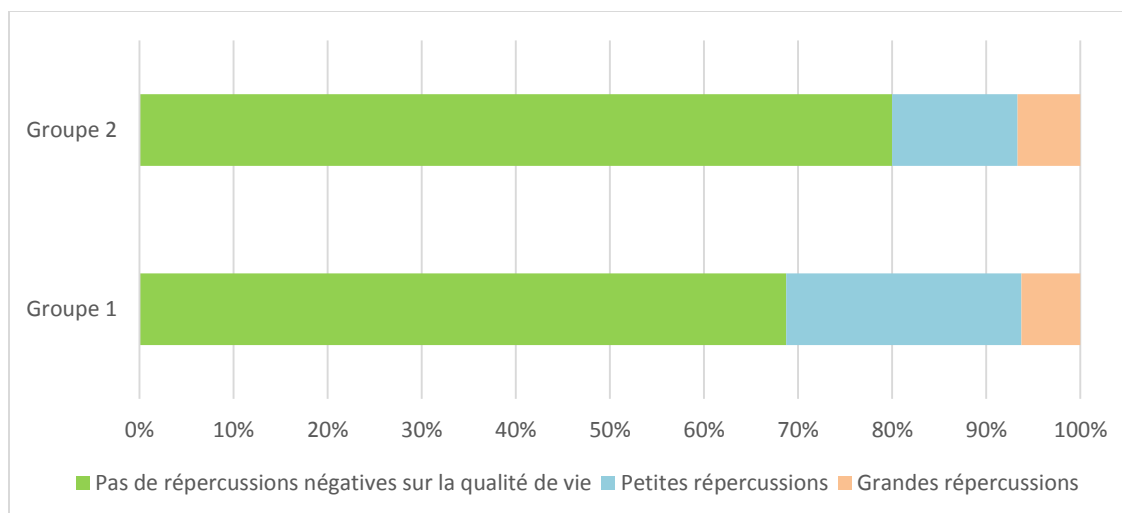
Cross-sectional Study	Group 1 (n=16)		Group 2 (n=15)		p-value
	Average	DS	Average	DS	
Number of missed pills over 2 days	0,25	0,66	0,13	0,34	0,2760
Number of missed pills over 7 days	0,56	1,12	0,20	0,40	0,1260
Self-rated importance of antiretroviral treatment	9,66	0,76	9,57	0,93	0,3900
	N	%	N	%	p-value
Perception of treatment as essential for health	15	93,8%	14	93,3%	0,9620
Interference between social activities and adherence to antiretrovirals	2	12,5%	0	0,0%	0,2920
Negative impact on quality of life	5	31,3%	3	20,0%	0,4770
Interest in long-acting injectable antiretroviral treatment	9	56,3%	11	73,3%	0,3240

DS Standard Deviation ; aOR adjusted Odds Ratio ; CI Confidence Interval

**Table 7. Tableau récapitulatif des résultats du volet transversal (extrait du *brief report*)**

Etant donné que le seuil minimal requis de l’observance thérapeutique est de 80% dans le cadre des antirétroviraux (cf. B.1.1.b.), on considère comme mauvaise ou insuffisante l’observance d’un patient à partir de 6 oublis par mois pour un traitement pris une fois par jour. Parmi les patients dont l’observance au dossier est « optimale », 72% autoévaluent leur observance comme telle. Tous les patients dont l’observance au dossier est jugée « mauvaise ou insuffisante » considèrent leur adhésion comme « optimale » et ne rapportent donc aucun oubli sur 7 jours.

On constate un écart important entre l’adhésion au dossier et l’observance auto-rapportée puisque seulement 45% des patients rapportent le même niveau d’observance que celui qui est évalué par les professionnels de santé impliqués (médecin prescripteur, pharmacien clinicien, infirmiers spécialisés) et inscrit au dossier médical.



**Figure 15. Répercussions négatives de la thérapie antirétrovirale sur la qualité de vie et impact des activités sociales sur l'observance de la TAR**

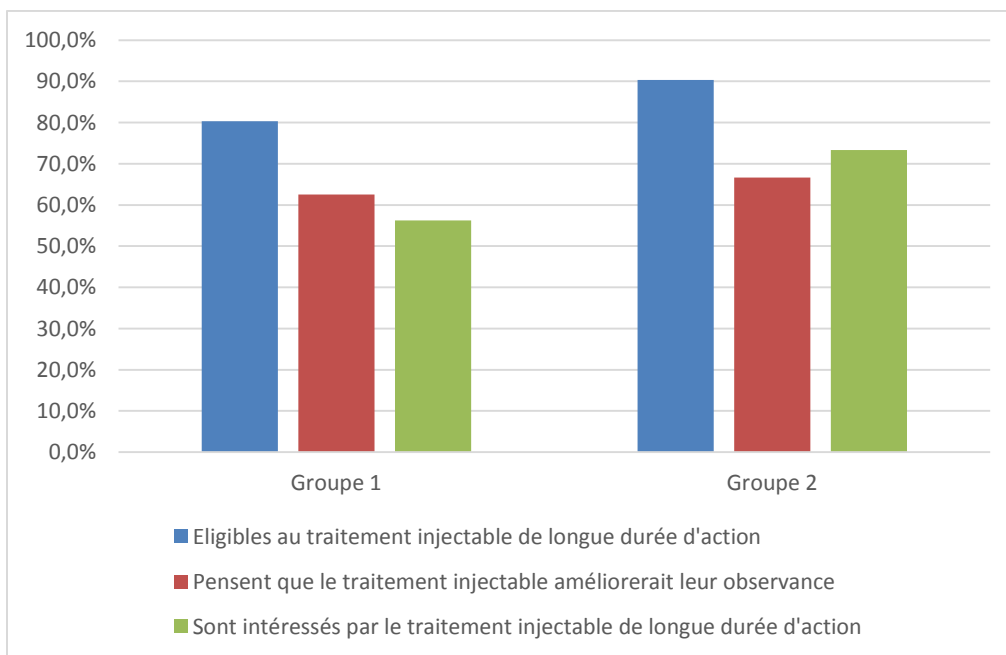
Nous avons demandé aux participants quelles sont les sorties et autres activités sociales pratiquées durant la dernière semaine (activité de loisir, bar, restaurant...) et qui pourraient avoir un impact sur l'observance thérapeutique : les patients inclus dans le groupe 1 rapportent globalement plus d'activités sociales et parmi eux, deux patients déclarent que l'une de ces situations a interféré avec la bonne prise de leur traitement antirétroviral (*cf. Figure 15*).

Cinq patients du groupe 1 affirment que la TAR a un impact négatif sur leur qualité de vie (petites répercussions : 80% ; grandes répercussions : 20%) contre trois patients du groupe 2 (petites répercussions : 67% ; grandes répercussions : 33%). Les patients du groupe 1 sont donc

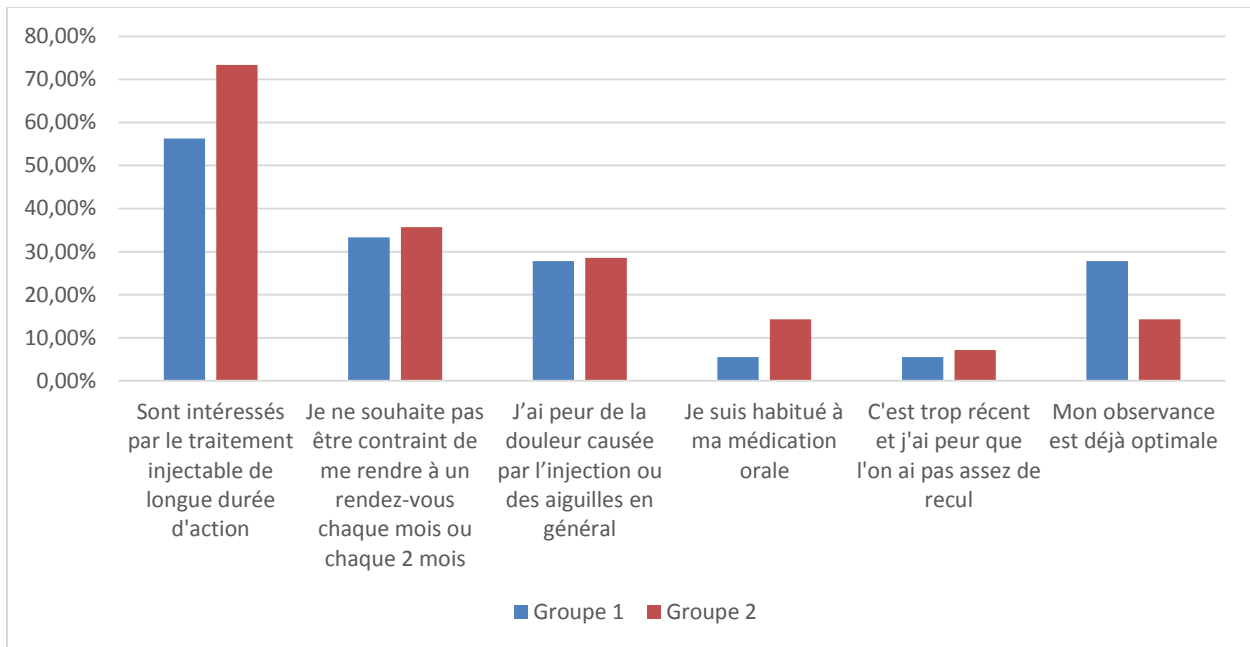
plus nombreux à considérer que le traitement antirétroviral a des répercussions négatives sur leur qualité de vie, comparativement aux patients du groupe 2, mais ces répercussions sont globalement mineures (*cf. Table 7*).

Concernant l'intérêt pour la TAR de longue durée d'action dans chacun des groupes, les patients du groupe 2 sont plus nombreux en proportion (73.3%) à être intéressés par l'association injectable cabotégravir/rilpivirine que les patients du groupe 1 (56.3%) mais cette différence n'est pas significative ( $p\text{-value} = 0,324$ ) (*cf. Figure 16*).

Parmi les raisons énoncées d'avis négatif envers la TAR injectable de longue durée d'action, on retrouve la contrainte de se rendre à un rendez-vous chaque mois ou tous les deux mois (34%), la peur anticipée de la douleur causée par les injections de cabotégravir/rilpivirine ou la peur des aiguilles de manière générale (28%), le fait d'être déjà habitué à des thérapeutiques orales et d'être confortable avec ces traitements (9%), la nouveauté du produit et le doute concernant le recul scientifique sur cette combinaison antirétrovirale (6%) et le fait d'avoir déjà acquis une observance optimale avec des thérapeutiques orales (22%). Cette dernière raison est particulièrement retrouvée chez les patients du groupe 1 (*cf. Figure 16*).







**Figure 16. Intérêt des patients sondés pour l'association injectable cabotegravir/rilpivirine**

Les principales causes auto-rapportées de non-observance sont le simple oubli dans 59% des cas et l'interférence avec la vie sociale (12%). Les patients mentionnent aussi comme étant des étiologies de non-adhésion le manque de temps pour prendre la médication (10%) et la peur d'une éventuelle divulgation du statut séropositif (10%). Le questionnaire semi-structuré a permis d'identifier des causes de non-observance supplémentaires par rapport aux différents choix proposés dans le questionnaire : l'oubli de commande en pharmacie communautaire (n=1), la sortie à l'extérieur du domicile sans apporter avec soi les pilules (4%), la trop grosse taille de certaines pilules antirétrovirales (n=1) et le fait de prendre quotidiennement un traitement pour une pathologie « imposée » depuis la naissance pour un des patients du groupe 1. Il semblerait que certains patients perdent parfois leur motivation à prendre leur médication sur le long terme : l'un des patients du groupe 1 se dit que « parfois, sauter une prise ne me tuera pas ».

# Differences in antiretroviral adherence behaviors, treatment success and eligibility for long-acting injectable treatment depending on timing of HIV seroconversion

Anthony Marcellin<sup>1</sup>, Valérie Martel-Laferrrière M.D., M.Sc.<sup>3,4,5</sup>, Anne-Geneviève Genest B.Pharm.<sup>6</sup>, Bertrand Lebouché M.D. PhD<sup>7</sup> and Suzanne Marcotte B.Pharm.<sup>2,3,5</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Aix-Marseille Université, Marseille, France
2. Department of pharmacy, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada
3. Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada
4. Division of Microbiology and Infectious Diseases, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada
5. Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada
6. Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Greenfield Park, QC, Canada
7. McGill University Health Centre (MUHC), Montréal, QC, Canada

### Corresponding author:

Suzanne Marcotte

Department of pharmacy, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

1000 rue Saint-Denis, Montréal, H2X 0C1, Canada

Tel: 1-514-890-8008

E-mail : [suzanne.marcotte.chum@sss.gouv.qc.ca](mailto:suzanne.marcotte.chum@sss.gouv.qc.ca)

**Financial support.** This brief report did not receive support or funding.

**Disclosure.** Anthony Marcellin, Suzanne Marcotte and Anne-Geneviève Genest have no disclosure.

Valérie Martel-Laferrrière is supported by the program Clinical Research Scholars – Junior 1 of FRQS, has received consultant honoraria from Gilead and Abbvie and research grants from Gilead and Merck.

Bertrand Lebouché reports grants for investigator-initiated studies from ViiV Healthcare, Merck, and Gilead; consulting fees from ViiV Healthcare, Merck, and Gilead. He is the holder of a Canadian Institutes for Health Research, Strategy for Patient-Oriented Research Mentorship Chair in Innovative Clinical Trials for HIV Care and also supported by a career award, LE 250, from the Quebec's Ministry of Health for researchers in Family Medicine.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank Adriana Rodriguez from the MUHC for her help in setting up the cross-sectional part of our study. The authors also thank the participants who agreed to respond to our semi-structured questionnaire.

**Keywords.** HIV/AIDS; medication adherence; viral resistances; long-acting injectable antiretrovirals, young key populations

## **Abstract**

This study investigates the impact of age of acquisition of HIV on adherence. There was no difference in adherence between patients with childhood vs. adolescence/early adulthood acquisition (83% vs. 90%;  $p=0.24$ ), but achievement of virological/immunological efficacy (78.8% vs. 93.5%,  $p = 0.02$ ) was less likely with childhood acquisition.

### Introduction:

Despite simpler and more tolerable regimens to treat HIV infection, suboptimal adherence remains common, particularly in young patients [1-6;11]. Young adults may face multiple challenges as identity issues, unveiling, lack of family model and thought for short-term benefit [12-13]. This study aims to compare adherence depending on the timing of infection acquisition, infancy/childhood versus adolescence/early adulthood, to explore the causes of non-adherence, and to compare the two groups regarding HIV viral load, resistance to antiretroviral therapies and eligibility for injectable cabotegravir-rilpivirine.

## **METHODS**

This study includes a retrospective chart review and a survey in order to identify factors of nonadherence from healthcare team and from patient points of view.

### Retrospective study:

The population includes all patients living with HIV under 30 years on May 1<sup>st</sup> 2021, and cared for in three Canadian hospitals around Montreal: Centre

Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), McGill University Health Center (MUHC), and Charles LeMoyne Hospital (CLMH). We divided them into two groups: patients with HIV diagnosed before age of 10 years (group 1) and patients diagnosed between 10 and 25 years (group 2). Data were collected between June 1<sup>st</sup> 2021 and August 27<sup>th</sup> 2021 in Montreal.

Data collected includes adherence to antiretrovirals based on health professional's notes, potential viral resistance determined by genotyping testing, complexity of the antiretroviral regimen, and the eligibility for cabotegravir-rilpivirine long-acting injectable treatment. Poor/insufficient adherence was defined as omission of 20% of monthly doses, based on the minimum threshold of 80% required for therapeutic adherence in the context of antiretrovirals [6].

We defined good immunological and virological efficacy when the viral load was less than 200 copies per ml or undetectable and when the level of CD4+ T-lymphocytes was above 200 cells per mm<sup>3</sup>.

Eligibility to cabotegravir/rilpivirine was determined based on the absence of specific mutations: E138A/K, K101P/E/Q and Y181C for rilpivirine and S147G, R263K, H51Y and S153F/Y for cabotegravir, as defined by the Stanford University HIV Drug Resistance Database [9].

### Survey:

For the cross-sectional study, patients were offered, by email or letter, to answer an electronic questionnaire in order to identify self-reported causes of non-adherence to pharmacological treatment. With author's authorization, we used the Godin questionnaire, which is validated for adherence to antiretroviral therapy (ART) in Canadian population in both English and French. It is a brief and simple self-reported questionnaire evaluating the number of antiretroviral pills missed during

the preceding 7-day period, social activities practiced during the last week (leisure activity, bar, restaurants) and impact on therapeutic adherence. [7]. We added questions, including a visual analog scale and some questions to determine the causes of non-adherence and the patient's interest in a long-acting injectable treatment. The RedCap® software (surveys function) was used in order to collect the data. An HTML link to the questionnaire and a QR-Code with the same function were included in a letter or an email inviting patients to participate in the study. Informed consent was signed electronically. Participants had the opportunity to participate in the draw for a 100\$CAD gift card. This study received multicentric approval by the CHUM institutional review and research ethics board.

## **RESULTS**

Out of 148 patients screened, 128 were included (CHUM = 29, MUHC = 92, CLMH = 7). The reasons for exclusions were: diagnosis of HIV infection over the age of 25 (n = 14), inability to determine the date of diagnosis (n = 4), insufficient biological data in the medical file (n = 1) and absence of a prescribed antiretroviral (n = 1). Sixty-six patients were included in group 1 and sixty-two in group 2 (table 1).

### ***Retrospective study***

HIV transmission was mainly perinatal in group 1 (95.5%) and sexual in group 2 (88.7%). No transmission through injection drug use was noted in charts but ten patients acquired HIV by another or unknown route.

Even if the majority of patients use a fixed-dose combination, this is less common in group 1 (67% vs. 94%;  $p < 0.001$ ). The two most commonly used regimens were tenofovir alafenamide / emtricitabine / bicittegravir (44 patients; 34%) and lamivudine / abacavir / dolutegravir (34 patients; 27%).

We did not find a statistically significant association between group and treatment adherence (83% vs. 90%;  $p = 0.24$ ). However, patients with poor or insufficient adherence are more at risk of poor or incomplete efficacy (aOR, 68.90; 95% CI, 16.40-289.48). Likewise, there are significantly more patients with good immunological and virological ART efficacy among patients in group 2 (93.5%) compared to patients in group 1 (78.8%) ( $p = 0.02$ ). 97% of patients in group 2 reached virological suppression against only 85% in the group 1 ( $p = 0.04$ ).

In terms of viral mutations, we observed significantly more drug resistance in group 1 ( $0.89 \pm 1.10$  vs.  $0.29 \pm 0.69$  pharmacological classes impacted by resistance mutations,  $p = 0.002$ ). Nucleotide/nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (34.8% vs. 1.6%,  $p = 0.001$ ) and protease inhibitors mutations (15.2% vs. 3.2%,  $p = 0.04$ ) were more likely in group 1 as compared to group 2.

Regarding the eligibility of patients for long-acting injectable cabotegravir/rilpivirine on the basis of resistance, there seem to be more eligible patients in group 2 but this relation is not statistically significant (80.3% vs. 90.3%,  $p$ -value = 0.12). Nine patients had mutations making them ineligible to cabotegravir/rilpivirine: E138A/K ( $n = 4$ ), K101P/E/Q ( $n = 4$ ) and Y181C ( $n = 1$ ), six in group 1 and three in group 2.

### *Cross-sectional study*

Four patients were excluded from the cross-sectional study because they were already receiving long-acting injectable antiretroviral combination. Questionnaires were sent to 124 patients. Sixteen (25%) patients answered the questionnaire in group 1 and fifteen (25%) patients in group 2.

We did not find a statistically significant association between group and treatment adherence considering the number of missed pills over two days ( $0.25 \pm 0.66$  vs.  $0.13 \pm 0.34$ ,  $p = 0.28$ ) and the number of missed pills over seven days ( $0.56 \pm 1.12$  vs.  $0.20 \pm 0.40$ ,  $p = 0.13$ ).

There is however a significant difference between adherence noted to file and self-reported adherence since only 45% of patients report the same level of adherence as that assessed by a health professional (prescribing physician, clinical pharmacist or clinical nurse).

Among patients with "optimal" chart adherence, 72% self-rated their adherence as such. Noticeably, all patients whose adherence is judged to be "poor or insufficient" consider their adherence to be "optimal" and report no omissions over 7 days.

Eleven patients consider their adherence to be optimal, although it is described as imperfect or insufficient by health professionals. Conversely, five patients consider that their treatment compliance is not optimal, while the healthcare professional considers it as optimal.

The patients included in group 1 generally reported more social activities and among them, two said that these situations interfered with taking their



antiretroviral treatment properly. Five patients in group 1 said ART negatively impacted their quality of life compared to three patients in group 2 ( $p= 0.477$ ).

The main self-reported cause of non-adherence was simple forgetfulness (59%). Patients also mentioned interference with social life (12%), lack of time to take the medication (10%) and the fear of a possible disclosure of the HIV-positive status (10%) as being etiologies of non-adherence. The semi-structured questionnaire identified additional causes of non-adherence as forgetting renewal at pharmacy ( $n=1$ ), going outside home without bringing the pills (4%) and one patient of group 1 mentioned “Taking a daily treatment for a pathology imposed since birth”. Another patient reports the size of the pills as an issue to adherence.

Regarding the interest in long-acting ART, patients in group 2 are more likely (73.3%) to be interested in the injectable cabotegravir/rilpivirine combination than patients in group 1 (56.3%) but this difference is not significant ( $p = 0.32$ ).

## DISCUSSION

25% of screened patients participated in the cross-sectional study which is acceptable for an online questionnaire addressing sensitive themes as living with HIV and route of HIV acquisition. Despite similar adherence in both groups, we were able to confirm that immunological/virological efficacy is less often achieved and that HIV presents more pharmacological resistance in the group infected from childhood. Consequently, ART regimens are significantly more complex in this group.

The association between adherence and viral load, already established in the literature [4,6,8], is also found in our study, but the assumption that adherence is different depending on the age of seroconversion is not supported by our data. Vanthournout et al. [4] also did not find a significant association between ART adherence, history of treatment failure, clinical stage of the pathology, age at diagnosis disclosure and the duration of taking ART.

ART adherence was on average noted higher when it was self-assessed with the online questionnaire, compared to adherence according to the note in the medical file, probably showing a social desirability bias.

Even though many young patients may be interested in long acting injectable antivirals, it is important to look at previous genotypes to ensure eligibility. Regardless of transmission mode, young people living with HIV need appropriate support and methods to reduce various adherence barriers and maximize chances of obtaining long-term undetectable viral load.

**Table 1. Comparative data between our two groups of young patients**

Retrospective Section	Group 1 (n=66)		Group 2 (n=62)	
	N	%	N	%
<i>Transmission mode</i>				
Ante- or perinatal	63	95,5 %	0	0,0 %
Sexual transmission	0	0,0 %	55	88,7 %
Injection drug use (IDU)	0	0,0 %	0	0,0 %
Other, unknown	3	4,5 %	7	11,3 %
<i>Regimen complexity</i>				
One pill, once a day	44	66,7 %	58	93,5 %
More than one pill, once a day	18	27,3 %	1	1,6 %
Other regimen	4	6,1 %	3	4,8 %
<i>Treatment adherence (according to the medical file)</i>				
Optimal	25	37,9 %	26	41,9 %
Good	30	45,5 %	30	48,4 %
Poor, inadequate	11	16,7 %	6	9,7 %
<i>Immunovirological efficacy</i>				
Good immunological and virological efficacy	52	78,8 %	58	93,5 %
Good immunological but poor virological efficacy	6	9,1 %	4	6,5 %
Good virological but poor immunological efficacy	2	3,0 %	0	0,0 %
Poor immunological and virological efficacy	6	9,1 %	0	0,0 %
<i>Resistance to each group of antiretroviral therapeutics</i>				
NRTI Resistance	23	34,8 %	1	1,6 %
NNRTI Resistance (excluding RPV)	19	28,8 %	11	17,7 %
PI Resistance	10	15,2 %	2	3,2 %
INSTI Resistance	4	6,1 %	1	1,6 %
RPV Resistance	10	15,2 %	6	9,7 %
Eligibility for long-acting antiretroviral therapy	53	80,3 %	56	90,3 %

Cross-sectional Study	Group 1 (n=16)		Group 2 (n=15)	
	Average	SD	Average	SD
Number of missed pills over 2 days	0,25	0,66	0,13	0,34
Number of missed pills over 7 days	0,56	1,12	0,20	0,40
Self-rated importance of antiretroviral treatment	9,66	0,76	9,57	0,93
	N	%	N	%
Perception of treatment as essential for health	15	93,8 %	14	93,3 %
Interference between social activities and adherence to antiretrovirals	2	12,5 %	0	0,0 %
Negative impact on quality of life	5	31,3 %	3	20,0 %
Interest in long-acting injectable antiretroviral treatment	9	56,3 %	11	73,3 %

*SD Standard Deviation ; aOR adjusted Odds Ratio ; CI Confidence Interval; NRTI Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; NNRTI Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; PI Protease Inhibitor ; INSTI Integrase Strand Transfer Inhibitor ; RPV Rilpivirine*

## Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

## References

1. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, Perkovich B, Johnson CV, Safren SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med.* 2009 Mar;17(1):14–25.
2. Engler K, Lènart A, Lessard D, Toupin I, Lebouché B. Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative

- synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure. *AIDS Care*. 2018 Dec;30(sup1):17–28.1.
3. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A Systematic Review of Pediatric Adherence to Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2008 [cited 2021 May 21];27(8):686–91. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-200808000-000031>.
  4. Vanthournout, Van Der Kelen. Clinical evaluation of adherence to antiretroviral therapy in adolescents infected by HIV since infancy. *Archives de Pédiatrie* [Internet]. 2013;20(4):348–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.01.0151>.
  5. Haberer, Mellins. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Reports* [Internet]. 2009;(6):194–200. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11904-009-0026-8>
  6. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3361
  7. Godin G, Gagné C, Naccache H. Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication. *AIDS Patient Care STDS*. 2003 Jul;17(7):325–32
  8. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nichols S, Kammerer B, Sirois PA, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1745-1757
  9. Stanford University HIV Drug Resistance Database [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://hivdb.stanford.edu/>
  10. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine

after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1124–35.

11. Kim S-H, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014 Aug 24;28(13):1945–56
12. Gulick RM, Lane HC, Pau AK, Agwu A, Baker J, Beckwith C. and al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV - Adolescents and Young Adults with HIV. Department of Health and Human Services; 2021.
13. Rotheram-Borus MJ, Flannery D, Rice E, Lester P. Families living with HIV. *AIDS Care.* 2005 Nov;17(8):978–87.

## DISCUSSION

---

Dans la pratique chez le jeune adulte, peu de questionnaires sont réalisés pour explorer la compliance au traitement pharmacologique antirétroviral, d'où l'originalité de notre étude. Le questionnaire semi-structuré, volontaire et confidentiel a pu nous permettre d'obtenir des données fiables sur ce sujet et d'identifier des causes de non-observance, qu'elles soient d'ordre psychologique, clinique ou encore social, qui n'étaient pas attendues en plus de celles qui l'étaient.

Notre volet rétrospectif a l'avantage d'allier des données biologiques à une réalité clinique, qui est l'efficacité ou non du traitement chez des patients infectés depuis leur jeune âge. Il nous a non seulement permis de confirmer les données de la littérature concernant les différences de génotypes viraux observées entre les deux groupes définis, mais a également fourni des informations biologiques qui peuvent être mises en lien avec l'observance thérapeutique.

L'étude bénéficie d'une bonne généralisabilité. En effet, afin de limiter un éventuel biais d'attrition, toutes les exclusions de l'étude ont été consignées dans un document distinct. Par ailleurs, les potentiels biais d'information liés à l'enquêteur sont considérablement limités par l'existence d'un seul intervenant dans le recueil de données : les informations du volet rétrospectif en particulier ont donc été recueillies invariablement selon la même méthode.

Cependant, les données biologiques du volet rétrospectif de l'étude se limitaient aux deux plus récentes prises de sang en date pour chaque patient et ne prenaient donc pas en compte les potentielles variations, récentes ou non (de charge virale et de lymphocytémie) dans l'efficacité virale et immunologique du traitement antirétroviral.

Les régimes thérapeutiques sont significativement plus complexes dans le groupe 1 dans lequel les patients ont vécu avec le VIH durant de nombreuses années. Considérant nos hypothèses de départ, nous avons pu confirmer que la charge virale est moins bien contrôlée et que le virus présente de plus nombreuses résistances médicamenteuses dans le groupe infecté depuis la naissance. L'association entre l'adhérence thérapeutique et le contrôle de la charge virale, bien établie dans la littérature est également retrouvée dans notre étude [7, 10].

De la même façon que l'étude portée par Vanthournout et al. [7] n'a pas pu démontrer d'association statistiquement significative entre l'adhérence au traitement antirétroviral, les

antécédents d'échec thérapeutique, le stade clinique de la pathologie et la durée (en années) de la prise d'une TAR (gradient équivalent à notre classification en deux groupes distincts), il ne nous a pas été possible de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'observance thérapeutique est plus compromise dans le groupe infecté depuis la petite enfance.

Concernant le volet transversal, on observe que l'adhérence thérapeutique est en moyenne meilleure lorsqu'elle est auto-évaluée à l'aide d'un questionnaire en ligne, comparativement à l'observance recueillie au dossier médical des patients. Il y a donc un biais de désirabilité dans notre étude : les patients répondent ce que l'on attend d'eux.

Une autre des limites à prévoir était celle de la validité externe : en effet l'étude a été menée dans un pays développé, avec des conditions sociales et démographiques favorisées et il est démontré que la transmission materno-fœtale du VIH est une voie de contamination mineure au Canada. Il était donc possible que le groupe de patients infectés durant l'adolescence soit quantitativement plus important. En pratique, nous avons obtenu quasiment autant de données dans les deux groupes. Il aurait certainement été judicieux d'inclure dans le recueil rétrospectif des informations sur l'origine ethnique des patients. Il semble que le groupe 1 inclut de nombreux patients nés à l'extérieur du Canada mais aucune information n'a été collectée sur ce sujet.

Enfin, le questionnaire de notre étude abordait des thèmes sensibles : la séropositivité et la transmission du VIH par voie sexuelle notamment. Certaines questions ont pu conduire les participants à répondre sciemment de façon erronée. Il s'agit d'un biais de prévarication (ou de désirabilité sociale). Les lettres envoyées aux patients constituaient également un risque de dévoilement dans le cas où une personne tierce ouvrirait l'enveloppe en lieu et place du patient. S'il est discret, le mot « VIH » apparaît tout de même dans le corps du message précédent le lien de connexion au questionnaire.

Bien que le taux de réponse au volet transversal (25%) soit très acceptable dans des populations de patients jeunes, on peut s'interroger sur les différents facteurs qui ont pu conditionner la réponse à notre questionnaire. Certains patients ont probablement eu peur d'un potentiel risque de dévoilement en répondant au questionnaire en ligne. Aussi, bien qu'il n'y ait aucune conséquence de cette étude sur la prise en charge des patients dans les établissements hospitaliers participants, l'un de nos patients inclus dans le volet rétrospectif et



éligible au volet transversal nous a déclaré ne pas vouloir répondre au questionnaire par peur de l'éventualité d'une prescription de traitement injectable de longue durée d'action.

L'hypothèse selon laquelle l'observance thérapeutique dépend de l'âge de séroconversion n'est probablement pas la bonne et il serait judicieux de la reformuler dans la perspective d'une nouvelle étude de ce type. Il faudrait également contacter l'ensemble des patients potentiellement inclus dans le volet transversal avant le début de celui-ci. Cette étape préliminaire permettrait de limiter le risque de dévoilement involontaire d'une part, en contactant moins de patients et uniquement ceux ayant accepté de participer, et augmenterait les taux de réponse d'autre part car les participants seraient informés de l'existence de l'étude en amont et ne seraient pas surpris de recevoir une lettre d'invitation.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

La nécessité de sensibiliser les équipes soignantes aux différentes difficultés qui gravitent autour de l'observance thérapeutique du jeune patient vivant avec le VIH (multiples facteurs sociaux, comportementaux, développementaux, psychologiques, culturels...) est mise en exergue par l'espoir à l'horizon 2030 de mettre un terme à l'épidémie qui bouleverse le monde depuis 40 ans.

L'instauration d'une thérapeutique antirétrovirale est recommandée pour tous les AJA vivant avec le VIH dans le but de réduire la morbi-mortalité ainsi que la transmission du virus. Il apparaît essentiel de considérer le contexte comportemental et psycho-social pour l'ensemble de ces patients jeunes, mais également leur capacité à adhérer aux thérapeutiques prescrites.

Notre étude nous aura permis de confirmer le besoin de proposer aux jeunes séropositifs pour le VIH des supports et des infrastructures adaptés dans le but de réduire les différentes barrières à l'observance thérapeutique et de maximiser les chances de succès du traitement par une suppression complète et soutenue de la charge virale. La promotion dans cette population spécifique de patients des différents moyens d'amélioration de l'observance médicamenteuse est donc essentielle : utilisation d'aide-mémoires électroniques ou d'applications de téléphone intelligent spécialisées dans les traitements antirétroviraux, renouvellement automatisé en pharmacie communautaire, mise en place et promotion par les pharmaciens cliniciens et communautaires de groupes de support en ligne (groupes de patients utilisant la même association antirétrovirale par exemple).

Il est également important de tendre vers une amélioration des connaissances scientifiques en matière de VIH des jeunes patients et de promouvoir l'éducation du U=U (*Undetectable = Untransmittable*) mais aussi d'affirmer le genre ou l'inexistence de genre choisi par les personnes transgenres, non-genrées et *gender-fluid* en utilisant les pronoms et déterminants adéquats.

Enfin, il est primordial de prendre en considération les facteurs uniques comportementaux et psychosociaux caractéristiques de cette population vulnérable. Sans l'intégration de ces défis et besoins spécifiques par les équipes soignantes, les AJA vivant avec le VIH sont exposés à un échec de leur prise en charge médicale avec notamment une persistance des charges

virales, un développement de résistances aux antirétroviraux, le maintien des taux de morbi-mortalité et un risque augmenté de transmission secondaire.

La communication avec les jeunes patients vivant avec le VIH doit être centrée sur le patient et avant tout empathique, explorant chaque besoin sans omettre ceux non-relatifs à l'infection par le VIH. Des entretiens motivationnels et des thérapies par affirmations positives peuvent être utilisées à cet effet. Les professionnels de santé impliqués dans le choix et la prescription de combinaisons antirétrovirales à destination de sujets jeunes devraient favoriser des associations thérapeutiques simples, discrètes et bien tolérées et des supports à l'observance discrets.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). VIH/Sida [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Gulick RM, Lane HC, Pau AK, Agwu A, Baker J, Beckwith C. and al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV - Adolescents and Young Adults with HIV. Department of Health and Human Services; 2021.
3. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1023–35.
4. Mandell, Douglas, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. 2020.
5. Hunter E. Retroviruses: General Features. In: Encyclopedia of Virology [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2021 Jun 28]. p. 459–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123744104006774>
6. Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR, Hughes SH. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology*. 2018 May 16;15(1):37.
7. Vanthournout, Van Der Kelen. Clinical evaluation of adherence to antiretroviral therapy in adolescents infected by HIV since infancy. *Archives de Pédiatrie*. 2013;20(4):348- 55.
8. Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. sept 2008;7(5):359- 67.
9. Tyree GA, Vaida F, Zisook S, Mathews WC, Grelotti DJ. Clinical correlates of depression chronicity among people living with HIV: What is the role of suicidal ideation? *J Affect Disord*. 2019 Nov 1;258:163–71.
10. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(15):e3361.
11. da Silva RC, Segat L, Crovella S. Role of DC-SIGN and L-SIGN receptors in HIV-1 vertical transmission. *Hum Immunol*. 2011 Apr;72(4):305–11.

12. Pintye J, Bacchetti P, Teeraananchai S, Kerr S, Prasitsuebsai W, Singtoroj T, et al. Brief Report: Lopinavir Hair Concentrations Are the Strongest Predictor of Viremia in HIV-Infected Asian Children and Adolescents on Second-Line Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 déc 2017;76(4):367- 71.
13. Peterman TA, Newman DR, Maddox L, Schmitt K, Shiver S. High risk for HIV following syphilis diagnosis among men in Florida, 2000-2011. *Public Health Rep*. 2014 Apr;129(2):164-9.
14. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell*. 2000 Mar 3;100(5):587-97.
15. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 8 mars 2002;16(4):605- 13.
16. Theus SA, Harrich DA, Gaynor R, Radolf JD, Norgard MV. *Treponema pallidum*, lipoproteins, and synthetic lipoprotein analogues induce human immunodeficiency virus type 1 gene expression in monocytes via NF-kappaB activation. *J Infect Dis*. 1998 Apr;177(4):941-50.
17. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care*. juin 2000;12(3):255- 66.
18. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, Farhi D, Lascaux A-S, Piketty C, et al. Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 10;172(16):1237-43.
19. Engler K, Lènart A, Lessard D, Toupin I, Lebouché B. Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure. *AIDS Care*. déc 2018;30(sup1):17- 28.

20. Godin G, Gagné C, Naccache H. Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication. *AIDS Patient Care STDS*. juill 2003;17(7):325- 32.
21. Almeida-Brasil CC, Nascimento E do, Silveira MR, Bonolo P de F, Ceccato M das GB. New patient-reported outcome measure to assess perceived barriers to antiretroviral therapy adherence: the PEDIA scale. *Cad Saude Publica*. 2019;35(5):e00184218.
22. Agala CB, Fried BJ, Thomas JC, Reynolds HW, Lich KH, Whetten K, et al. Reliability, validity and measurement invariance of the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) among HIV-positive women in Ethiopia: a quasi-experimental study. *BMC Public Health*. 28 avr 2020;20(1):567.
23. Masquelier B. Les bases de la résistance du VIH aux antirétroviraux, Laboratoire de Virologie, CHU de Bordeaux
24. Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Figdor CG, van Kooyk Y. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1 receptor present in placenta that infects T cells in trans-a review. *Placenta*. 2001 Apr;22 Suppl A:S19-23.
25. Soilleux EJ, Morris LS, Lee B, Pöhlmann S, Trowsdale J, Doms RW, et al. Placental expression of DC-SIGN may mediate intrauterine vertical transmission of HIV. *J Pathol*. 2001 Dec;195(5):586–92.
26. Felli C, Vincentini O, Silano M, Masotti A. HIV-1 Nef Signaling in Intestinal Mucosa Epithelium Suggests the Existence of an Active Inter-kingdom Crosstalk Mediated by Exosomes. *Front Microbiol* [Internet]. 8 juin 2017 [cité 28 mai 2021];8:1022. Disponible à: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.01022/full>
27. Triplett N. The Dynamogenic Factors in Pacemaking and Competition. *The American Journal of Psychology* [Internet]. 1898 [cited 2021 Jun 2];9(4):507–33. Available from: <https://www.jstor.org/stable/1412188>
28. Abelson RP. *Theories of cognitive consistency; a sourcebook*. Chicago: Rand McNally; 1968.
29. Gallopel K, Lesage C. Prise en compte du phénomène de dissonance cognitive pour accroître l'efficacité des campagnes anti-tabac sur une cible de jeunes Français. *Politiques et*

- Management Public [Internet]. 2003 [cited 2021 Jun 2];21(4):89–116. Available from: [https://www.persee.fr/doc/pomap\\_0758-1726\\_2003\\_num\\_21\\_4\\_2823](https://www.persee.fr/doc/pomap_0758-1726_2003_num_21_4_2823)
30. Stanford University HIV Drug Resistance Database [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://hivdb.stanford.edu/>
31. Robinson L, Stuber M, Therrien R, Tseng A, Arbess G. Outil de prise en charge des interactions médicament-médicament contre le VIH. Réseau canadien des pharmaciens en VIH et hépatites virales (CHAP); 2019.
32. Allen Reeves A, Fuentes AV, Caballero J, Thomas JE, Mosley Ii JF, Harrington C. Neurotoxicities in the treatment of HIV between dolutegravir, rilpivirine and dolutegravir/rilpivirine: a meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2021 Jun;97(4):261–7.
33. CDC. HIV and Youth [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/youth/index.html>
34. Agwu AL, Fairlie L. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. *J Int AIDS Soc.* 2013 Jun 18;16:18579.
35. Zanoni BC, Mayer KH. The adolescent and young adult HIV cascade of care in the United States: exaggerated health disparities. *AIDS Patient Care STDS.* 2014 Mar;28(3):128–35.
36. Ciccozzi M, Santoro MM, Giovanetti M, Andrissi L, Bertoli A, Ciotti M. HIV-1 non-B subtypes in Italy: a growing trend. *New Microbiol.* 2012 Oct;35(4):377–86.
37. MacArthur RD, DuPont HL. Etiology and pharmacologic management of noninfectious diarrhea in HIV-infected individuals in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2012 Sep;55(6):860–7.
38. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jun 10];37(S1):S94–102. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.200737441>
39. CATIE - Canada's source for HIV and hepatitis C information / La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.catie.ca/>

40. Briggs JAG, Wilk T, Welker R, Kräusslich H-G, Fuller SD. Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores. The EMBO Journal [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2021 Jun 10];22(7):1707–15. Available from: <https://www.embopress.org/doi/full/10.1093/emboj/cdg143>
41. Biochemical and Structural Analysis of Isolated Mature Cores of Human Immunodeficiency Virus Type 1 [Internet]. Journal of Virology. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/JVI.74.3.1168-1177.2000>
42. Centre National Hospitalier d'Informations sur le Médicament. Thériaque, banque de données sur les médicaments disponibles en France [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.theriaque.org>
43. Zhu P, Liu J, Bess J, Chertova E, Lifson JD, Grisé H, et al. Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes. Nature [Internet]. 2006 Jun [cited 2021 Jun 10];441(7095):847–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature04817>
44. Yousaf MZ, Zia S, Babar ME, Ashfaq UA. The epidemic of HIV/AIDS in developing countries; the current scenario in Pakistan. Virology Journal [Internet]. 2011 Aug 12 [cited 2021 Jun 10];8(1):401. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-401>
45. Programme commun des Nations-Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) [Internet]. [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.unaids.org/fr/Homepage>  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global/-AIDS-strategy-2021-2026\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global/-AIDS-strategy-2021-2026_fr.pdf)
46. Foulongne V. VIH et SIDA.
47. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) [Internet]. [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/>
48. Foisy M. ORAL ANTIRETROVIRAL/HCV DAA ADMINISTRATION: INFORMATION ON CRUSHING AND LIQUID DRUG FORMULATIONS. DAA ADMINISTRATION; 2020.



49. Sengupta S, Siliciano RF. Targeting the latent reservoir for HIV-1. *Immunity* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2021 Jun 14];48(5):872–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196732/>
50. Lemire B. LA PROPHYLAXIE PRÉEXPOSITION AU VIH (PPrE): MODE D’EMPLOI POUR LES PHARMACIENS. 2019 Février.
51. Prophylaxie préexposition contre le VIH (PREP): prescription désormais ouverte aux médecins des CeGIDD [Internet]. VIDAL. [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/19678-prophylaxie-pre-exposition-contre-le-vih-prep-prescription-desormais-ouverte-aux-medecins-des-cegidd.html>
52. AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) Report 2013 : Research and Reality. 2013.
53. GUIDE POUR LA PROPHYLAXIE ET LE SUIVI APRÈS UNE EXPOSITION AU VIH, AU VHB ET AU VHC. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 2019.
54. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Apr;99(4):363–9.
55. Friedman B, Khoury J, Petersiel N, Yahalomi T, Paul M, Neuberger A. Pros and cons of circumcision: an evidence-based overview. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Sep;22(9):768–74.
56. Wiysonge CS, Kongnyuy EJ, Shey M, Muula AS, Navti OB, Akl EA, et al. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD007496.
57. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2005 Apr;55(513):305–12.
58. Martel-Laferrrière V. La prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH. Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du gouvernement du Québec; 2019.
59. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Jan;12(1):31–8.

60. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the Immunocompromised Patient. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2012 Sep 1;41(3):677–701.
61. Hocini H, Andreoletti L. Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. *Revue francophone des laboratoires*. 2009 Dec 1;2009(417):39–48.
62. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, Perkovich B, Johnson CV, Safren SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med*. 2009 Mar;17(1):14–25.
63. Bucek A, Leu C-S, Benson S, Warne P, Abrams EJ, Elkington KS, et al. Psychiatric Disorders, Antiretroviral Medication Adherence and Viremia in a Cohort of Perinatally HIV-Infected Adolescents and Young Adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jul;37(7):673–7.
64. Opioides et crise des opioïdes [Internet]. Gouvernement du Canada. 2018 [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/opioides/obtenez-les-faits.html>
65. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*. 1999 Sep;91(3):681–5.
66. Timbre de fentanyl et effets indésirables mortels. *Bulletin canadien des effets indésirables*. 2008;18(3):1–2.
67. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014 May 15;28(8):1181–91.
68. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Marino MA, d'Aleo F, Pellicanò GF, D'Andrea F, et al. Non-AIDS defining cancers: a comprehensive update on diagnosis and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(7):3849–75.
69. Facciola A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, D'Andrea F, Coco M, Micali C, et al. Malignant melanoma in HIV: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Dermatol Ther*. 2020 Jan;33(1):e13180.

70. Zuckerman RA, Whittington WLH, Celum CL, Collis TK, Lucchetti AJ, Sanchez JL, et al. Higher concentration of HIV RNA in rectal mucosa secretions than in blood and seminal plasma, among men who have sex with men, independent of antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004 Jul 1;190(1):156–61.
71. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS.* 2019 May;14(3):153–60.
72. Ba S, Dia-Badiane NM, Hawes SE, Deguenonvo LF, Sall F, Ndour CT, et al. [HIV-2 infection in Senegal: virological failures and resistance to antiretroviral drugs (ARVs)]. *Pan Afr Med J.* 2019;33:222.
73. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013 Jul;23(4):221–40.
74. Gilead Sciences Canada, Bristol-Myers Squibb Canada. Monographie du produit ATRIPLA (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil). Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences; 2011.
75. Gnatienco N, Freiberg MS, Blokhina E, Yaroslavtseva T, Briden C, Cheng DM, et al. Design of a randomized controlled trial of zinc supplementation to improve markers of mortality and HIV disease progression in HIV-positive drinkers in St. Petersburg, Russia. *HIV Clin Trials.* 2018 Jun;19(3):101–11.
76. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med.* 2014 Sep;15 Suppl 4:1–77.
77. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet.* 1999 Mar 27;353(9158):1035–9.
78. Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD005479.
79. Indications de la césarienne programmée à terme. Haute Autorité de Santé (HAS); 2012.

80. CECI - Orphelins et enfants vulnérables [Internet]. CECI. [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://ceci.ca/fr/projets/orphelins-et-enfants-vulnerables>
81. Rajasingham R, Mimiaga MJ, White JM, Pinkston MM, Baden RP, Mitty JA. A systematic review of behavioral and treatment outcome studies among HIV-infected men who have sex with men who abuse crystal methamphetamine. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Jan;26(1):36–52.
82. Bellavia A, Williams PL, DiMeglio LA, Hazra R, Abzug MJ, Patel K, et al. Delay in sexual maturation in perinatally HIV-infected youths is mediated by poor growth. *AIDS*. 2017 Jun 1;31(9):1333–41.
83. Yin MT, Lund E, Shah J, Zhang CA, Foca M, Neu N, et al. Lower peak bone mass and abnormal trabecular and cortical microarchitecture in young men infected with HIV early in life. *AIDS*. 2014 Jan 28;28(3):345–53.
84. Ryan White HIV/AIDS Program - Data Reports and Slide Decks [Internet]. HIV/AIDS Bureau. 2016 [cited 2021 Jun 25]. Available from: <https://hab.hrsa.gov/data/data-reports>
85. Braun HM, Candelario J, Hanlon CL, Segura ER, Clark JL, Currier JS, et al. Transgender Women Living with HIV Frequently Take Antiretroviral Therapy and/or Feminizing Hormone Therapy Differently Than Prescribed Due to Drug-Drug Interaction Concerns. *LGBT Health*. 2017 Oct;4(5):371–5.
86. Sevelius JM, Patouhas E, Keatley JG, Johnson MO. Barriers and facilitators to engagement and retention in care among transgender women living with human immunodeficiency virus. *Ann Behav Med*. 2014 Feb;47(1):5–16.
87. Peeters M, Toure-Kane C, Nkengasong JN. Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. *AIDS*. 2003 Dec 5;17(18):2547–60.
88. Goethals O, Clayton R, Van Ginderen M, Vereycken I, Wagemans E, Geluykens P, et al. Resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase selected with elvitegravir confer reduced susceptibility to a wide range of integrase inhibitors. *J Virol*. 2008 Nov;82(21):10366–74.

89. Jansen K, Steffen G, Potthoff A, Schuppe A-K, Beer D, Jessen H, et al. STI in times of PrEP: high prevalence of chlamydia, gonorrhea, and mycoplasma at different anatomic sites in men who have sex with men in Germany. *BMC Infect Dis.* 2020 Feb 7;20(1):110.
90. Bulletin des réseaux de surveillance - RésIST. Santé Publique France; 2016 décembre.
91. Hardy I. Génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux. 2021 avril; CHUM.
92. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol.* 2016 Dec;46:292–307.
93. Nyoni S, Sweet L, Clark J, Ward P. A realist review of infant feeding counselling to increase exclusive breastfeeding by HIV-positive women in sub Saharan-Africa: what works for whom and in what contexts. *BMC Public Health.* 2019 May 14;19(1):570.
94. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Mar;41(3):654–60.
95. Delaugerre C. Fondamentaux de la barrière génétique : du “in vitro” à la clinique. 2011 juin; Toulouse.
96. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2015;18:19033.
97. Moisan A. Formes recombinantes inter-groupes M et O du VIH-1 : étude de leur potentiel répliquatif et de leur émergence in vitro/in vivo [Diplôme de doctorat - Spécialité Sciences de la Vie et de la Santé]. Université Rouen Normandie; 2019.
98. Simon-Lorière E, Galetto R, Negroni M. Caractéristiques mécanistiques de la recombinaison chez le virus de l’immunodéficience humaine. *Virologie.* 2006;10:431–42.
99. Zaccarelli M, Santoro MM, Armenia D, Borghi V, Gennari W, Gori C, et al. Genotypic resistance test in proviral DNA can identify resistance mutations never detected in historical genotypic test in patients with low level or undetectable HIV-RNA. *J Clin Virol.* 2016 Sep;82:94–100.

100. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Orphanet: Portail des maladies rares et des médicaments orphelins [Internet]. [cited 2021 Jul 16]. Available from: <https://www.orpha.net>
101. Reure J, Mounier N. Prise en charge des lymphoproliférations du VIH. *Correspondances en Onco-Hématologie*; 2013.
102. INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Estimation du risque associé aux activités sexuelles. Gouvernement du Québec - Santé et services sociaux; 2014.
103. Baril J-G. *Maladies cardiovasculaires et Infection à VIH*. 2008 Nov 28.
104. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 27;69(25):3084–98.
105. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, et al. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2121–32.
106. Fonsart J, Saragosti S, Taouk M, Peytavin G, Bushman L, Charreau I, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb;72(2):478–85.
107. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS*. 1993 Jan;7(1):95–102.
108. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, Heras E, Matas L, Lugo R, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Aug;29(8):917–25.
109. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1868–73.

110. Kapoor N, Audsley J, Rupali P, Sasadeusz J, Paul TV, Thomas N, et al. A gathering storm: HIV infection and nonalcoholic fatty liver disease in low and middle-income countries. *AIDS*. 2019 Jun 1;33(7):1105–15.
111. Cervo A, Shengir M, Patel K, Sebastiani G. NASH in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020 Dec;17(6):601–14.
112. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*. 2017 Jul 17;31(11):1621–32.
113. Sebastiani G, Saeed S, Lebouche B, de Pokomandy A, Szabo J, Haraoui L-P, et al. Vitamin E is an effective treatment for nonalcoholic steatohepatitis in HIV mono-infected patients. *AIDS*. 2020 Feb 1;34(2):237–44.
114. Markowitz M, Grobler JA. Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020 Jan;15(1):27–32.
115. Thornhill J, Orkin C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. *Curr Opin Infect Dis*. 2021 Feb 1;34(1):8–15.
116. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina J-M, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1232–43.
117. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):921–9.
118. Mbopi Keou FX, Grésenguet G, Mayaud P, Weiss HA, Gopal R, Brown DW, et al. Genital herpes simplex virus type 2 shedding is increased in HIV-infected women in Africa. *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):536–7.
119. Albrecht MA, DeLuca NA, Byrn RA, Schaffer PA, Hammer SM. The herpes simplex virus immediate-early protein, ICP4, is required to potentiate replication of human immunodeficiency virus in CD4+ lymphocytes. *J Virol*. 1989 May;63(5):1861–8.

120. Herbenick D, Reece M, Schick V, Sanders SA, Dodge B, Fortenberry JD. Sexual behavior in the United States: results from a national probability sample of men and women ages 14-94. *J Sex Med.* 2010 Oct;7 Suppl 5:255–65.
121. Agence de la Santé Publique du Canada. RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH : SOMMAIRE DES DONNÉES SCIENTIFIQUES. 2012.
122. Frouard J. La transmission colorectale du VIH par les cellules infectées du sperme et effet du sperme sur cette transmission [Biologie-Santé]. [Université de Rennes 1]: Université Bretagne-Loire; 2018.
123. Jakubowska W. Endothélialisation d'un modèle 3D de muqueuse vaginale humaine reconstruite par génie tissulaire - Modélisation in vitro et implantation animale [Médecine Expérimentale]. [Québec]: Université Laval; 2017.
124. van Houdt R, Bruisten SM, Speksnijder AGCL, Prins M. Unexpectedly high proportion of drug users and men having sex with men who develop chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):529–33.
125. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985 Apr;151(4):599–603.
126. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S138-145.
127. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, Hwang H, Saravanan S, Saravan S, et al. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *AIDS.* 2013 Jan 14;27(2):191–201.
128. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS.* 2008 Oct 18;22(16):2135–41
129. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 May 7;158(9):658–66.



130. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1609–17.
131. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):109–20.
132. Antony SJ. HIV enteropathy--a challenge in diagnosis and management. *J Natl Med Assoc*. 1994 May;86(5):347–51.
133. Selvaraj SV, Bares SH, Havens JP. Acute Weight Gain After Switch to Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for Human Immunodeficiency Virus Pre-Exposure Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct;7(10):ofaa454.
134. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1715–27.
135. Howlett WP. Neurological disorders in HIV in Africa: a review. *Afr Health Sci*. 2019 Jun;19(2):1953–77.
136. Balasko A, Keynan Y. Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals. *HIV Med*. 2019 Jan;20(1):1–10.
137. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 15;33(4):562–9.
138. Kennedy CE, Bernard LJ, Muessig KE, Konda KA, Akl EA, Lo Y-R, et al. Serosorting and HIV/STI Infection among HIV-Negative MSM and Transgender People: A Systematic Review and Meta-Analysis to Inform WHO Guidelines. *J Sex Transm Dis*. 2013;2013:583627.
139. Postel-Vinay N, Reach G, Eveillard P. [Adherence and new technologies: a new look at an old problem]. *Med Sci (Paris)*. 2018 Sep;34(8–9):723–9.

140. Damulira C, Mukasa MN, Byansi W, Nabunya P, Kivumbi A, Namatovu P, et al. Examining the relationship of social support and family cohesion on ART adherence among HIV-positive adolescents in southern Uganda: baseline findings. *Vulnerable Child Youth Stud.* 2019;14(2):181–90.
141. Rotheram-Borus MJ, Flannery D, Rice E, Lester P. Families living with HIV. *AIDS Care.* 2005 Nov;17(8):978–87.
142. Karim QA, Meyer-Weitz A, Mboyi L, Carrara H, Mahlase G, Frohlich JA, et al. The influence of AIDS stigma and discrimination and social cohesion on HIV testing and willingness to disclose HIV in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Global Public Health* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2021 Sep 16];3(4):351–65. Available from: <https://doi.org/10.1080/17441690802076496>
143. Sanjobo N, Frich JC, Fretheim A. Barriers and facilitators to patients' adherence to antiretroviral treatment in Zambia: a qualitative study. *SAHARA J.* 2008 Sep;5(3):136–43.
144. MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS Behav.* 2013 Jan;17(1):86–93.
145. Scheurer D, Choudhry N, Swanton KA, Matlin O, Shrank W. Association between different types of social support and medication adherence. *Am J Manag Care.* 2012 Dec 1;18(12):e461-467.
146. Klein D, Hurley L, Silverberg M. Improved Cardiac Disease Management, Risk for Myocardial Infarction Stabilizes, 14th CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), Los Angeles, Feb. 2007.

## Annexe n°1 – Questionnaire semi-structuré utilisé dans l'étude

Questionnaire Étude au CHUM  
Mai-Octobre 2021



### DIRECTIVES POUR RÉPONDRE AU QUESTIONNAIRE

Comme la majorité des gens, il vous est sans doute arrivé de sauter une ou plusieurs pilules à un moment donné. En effet, l'oubli, des situations imprévues, etc. font en sorte que même les personnes les plus disciplinées ne prennent pas toujours leurs médicaments comme elles le souhaiteraient. Le plus difficile sera sans doute de vous souvenir des moments où vous avez sauté une ou plusieurs pilules. Il importe donc que vous fournissiez certains efforts de mémoire afin que vos réponses soient les plus précises possibles. Prenez tout le temps dont vous avez besoin pour répondre. Vous devez répondre au questionnaire en ne pensant qu'à vos médicaments **ANTIRÉTROVIRAUX**. Le mot «**pilule**» est utilisé pour désigner non seulement les comprimés, les caplets, les gélules.

L'expression «**sauter une ou plusieurs pilules**» signifie **ne PAS prendre** toutes ses pilules antirétrovirales à un moment donné. Répondez à toutes les questions en inscrivant un chiffre ou en cochant l'une des réponses suggérées.

Certaines questions sont à considérer **à la lumière de la période particulière de pandémie à COVID-19** que nous vivons actuellement (sorties au cinéma, bars, restaurants...).

**Merci de votre précieuse collaboration.**

**Age au 1er mai 2021 :**

**Genre :**

- homme
- femme
- autre ou préfère ne pas répondre

**A quel âge avez-vous acquis le VIH ?**

- Avant l'âge de 10 ans
- Entre 10 et 25 ans

*Mode de transmission :*

- J'ai le virus depuis l'enfance
- Voie sexuelle
- Utilisation de drogues
- Transfusion sanguine ou autre procédure médicale
- Autre / Inconnu
- Je préfère ne pas répondre à cette question

1. Indiquez le nom de votre/vos médication(s) antirétrovirale(s). Ensuite, indiquez le nombre de comprimés que vous devez prendre chaque jour en utilisant le tableau ci-dessous :

Nom de la médication antirétrovirale	Nombre de comprimés		
	<i>Lever / Déjeuner / Matinée</i>	<i>Dîner/ Après-midi</i>	<i>Souper / Soirée / Coucher</i>
<b>Exemple : Lamivudine (Epivir®)*</b>	<b>1</b>		<b>1</b>
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			

\*Indiquez simplement l'un des noms de la médication (nom de marque ou nom de la molécule)

2. Combien de pilules antirétrovirales avez-vous sauté au cours des 2 derniers jours ? (si vous n'en avez pas sauté, inscrivez le chiffre « 0 », si vous ne prenez pas de pilule antirétrovirale à ce moment de la journée, ne rien inscrire dans la case correspondante)

	Nombre de pilules antirétrovirales que vous avez sautées		
	<i>Lever / Déjeuner / Matinée</i>	<i>Dîner/ Après-midi</i>	<i>Souper / Soirée / Coucher</i>
<b>Exemple :</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Hier			
Avant-hier			

3. Au cours des 7 derniers jours, est-ce que vous...

	Oui	Non
● Êtes sorti(e) pour faire une activité de loisir (cinéma, spectacle, concert, théâtre, activités sportives, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Êtes allé(e) au restaurant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Êtes allé(e) dans un bar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Êtes allé(e) à un party?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Avez couché(e) à l'extérieur de votre domicile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Avez visité(e) des ami(e)s ou un membre de votre famille?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Avez reçu(e) des ami(e)s ou un membre de votre famille?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
● Avez assisté(e) à une réunion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Au cours des 7 derniers jours, est-ce qu'une des situations décrites à la question 3 vous a empêché(e) de prendre vos pilules antirétrovirales?

OUI       NON

5. Au cours des 7 derniers jours, combien de fois, au total, avez-vous sauté une ou plusieurs de vos pilules antirétrovirales? (Si vous n'en avez pas sautées, inscrivez le chiffre « 0 »)

\_\_\_\_\_ FOIS

→ Au total, cela représente combien de pilules antirétrovirales?

\_\_\_\_\_ PILULES

6. Pensez-vous que votre traitement antirétroviral est indispensable à votre santé ?

Oui

Non

7. Sur une échelle de 1 à 10, comment évaluez-vous l'importance de prendre votre traitement antirétroviral ?

---

**1      2      3      4      5      6      7      8      9      10**

8. Pensez-vous que prendre votre traitement antirétroviral a des répercussions négatives sur votre qualité de vie ?

Non

Oui

Des petites répercussions

Des grandes répercussions

9. Il arrive à tout le monde d'oublier de prendre ses médicaments. Lorsque cela vous arrive, quelle en est la raison ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Je ne pense pas en avoir besoin
- Le traitement interfère avec ma vie sociale
- J'ai peur qu'on découvre que j'ai le VIH
- Je trouve qu'il ne m'apporte rien et ne me sens pas mieux avec
- Je n'ai pas le temps de le prendre
- J'ai oublié de les prendre
- Je ne le prends pas pour des causes financières
- Je le prends seulement lorsque je me sens mal
- Je le prends seulement lorsque je me sens bien

10. Y'a-t-il d'autres raisons pour lesquelles vous ne prenez pas votre traitement de la manière dont il a été prescrit ?

*Il existe désormais des traitements antirétroviraux de longue durée d'action : l'injection doit être réalisée par une infirmière, une piqûre dans chaque fesse, à tous les mois ou aux deux mois.*

11. Si ce traitement était possible pour vous, aimeriez-vous passer d'un traitement pris par la bouche à un traitement injecté pour la raison qu'il ne nécessite pas d'être pris tous les jours ?

- Oui
- Non

12. Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

13. Pensez-vous que ce traitement améliorerait votre observance thérapeutique ? (Observance thérapeutique = bonne prise du médicament tel qu'il a été prescrit par votre médecin) (*plusieurs réponses possibles*)

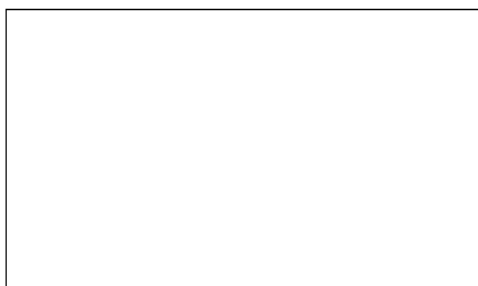
- Oui
- Non, mon observance est déjà optimale
- Non, à cause de la contrainte de me rendre à un rendez-vous chaque mois ou chaque 2 mois.
- Non, car j'ai peur de la douleur causée par l'injection
- Autres, spécifiez

---

**Référence :** Godin, G., Gagné, C., Naccache, H. (2003) Validation of a self-reported questionnaire assessing adherence to antiretroviral medication. *AIDS Patient Care*, 17, 325-332.



## Annexe n°2 – Formulaire d’information et de consentement à la participation à l’étude



### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

<b>Titre du projet :</b>	VIH acquis dans la petite enfance versus VIH acquis durant l'adolescence ou le début de l'âge adulte: différences dans les comportements d'observance, du succès thérapeutique et évaluation de l'éligibilité à un traitement injectable de longue durée d'action
<b>Chercheuse responsable au CHUM:</b>	Suzanne Marcotte, Pharmacienne, CHUM
<b>Co-chercheuse au CHUM:</b>	Dre Valérie Martel-Laferrrière, CHUM
<b>Collaborateurs :</b>	Anthony Marcellin, doctorant en pharmacie, CHUM
<b>No de projet multicentrique:</b>	MP-02-2021-9840
<b>No de projet au CHUM:</b>	21.014

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche visant toute personne de moins de 30 ans, vivant avec le VIH, et dont le diagnostic de séropositivité au VIH a été établi avant l'âge de 25 ans. Votre participation à ce projet de recherche est entièrement volontaire et confidentielle.

**Objectif de l'étude :**

Le but principal de cette étude est de comprendre les différences d'adhésion au traitement entre plusieurs groupes de patients ayant contracté l'infection au VIH durant l'enfance, l'adolescence ou le début de l'âge adulte (jusqu'à 25 ans), et de voir quel serait leur intérêt à prendre un autre type de médicament (injectable à longue durée d'action).

**Nombre de participants et durée de votre participation :**

Près d'une cinquantaine de personnes comme vous seront sollicitées à participer à ce projet dont une vingtaine au CHUM. Votre participation ne consistera qu'à remplir un questionnaire qui ne vous prendra qu'une quinzaine de minutes. Si vous y consentez en cliquant à la fin de ce formulaire, vous serez automatiquement dirigé vers le questionnaire en ligne. L'étude complète devrait durer six mois.

**Nature de votre participation :**

Nous vous avons identifié comme participant potentiel à partir de votre dossier médical que nous avons consulté de façon confidentielle. Vous recevez cette invitation parce que vous correspondez aux critères de notre projet de recherche et vous avez le choix de participer ou non.

**Risques et inconvénients**

Il n'y a aucun risque physique à participer à cette étude. Toutefois, Il existe un risque lié à un possible bris de confidentialité concernant vos informations personnelles et vos dossiers médicaux qui pourrait se traduire par une atteinte à votre vie privée. Ce risque est cependant minime. Tous les efforts seront déployés pour protéger votre vie privée et assurer votre confidentialité, tel que décrit dans la section «Confidentialité».

**Avantages**

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais on ne peut vous l'assurer.

**Compensation**

Vous ne recevrez pas de compensation financière pour votre participation à ce projet de recherche mais les participants inclus dans l'étude qui auront répondu au questionnaire pourront participer à un tirage au sort permettant de gagner un chèque-cadeau d'une valeur de 100\$. Sachez toutefois que la liste des participants sera conservée à part des réponses au questionnaire afin de faire le tirage du chèque-cadeau.

**Participation volontaire et droit de retrait**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins dont vous bénéficiez, ou sur votre relation avec les équipes qui dispensent ces soins.

Si vous acceptez de participer à la recherche, il vous sera demandé de remplir un sondage en ligne. Sachez qu'il est possible de quitter le questionnaire en tout temps. Une fois le questionnaire soumis, il

ne sera toutefois pas possible de vous retirer de l'étude puisque les questionnaires sont anonymes.

### **Confidentialité**

Vous n'aurez pas à vous identifier sur le questionnaire et les réponses que vous fournirez demeureront dénominalisées et confidentielles. En aucun temps, il ne sera possible de vous identifier. Un code vous sera attribué et seul le personnel de l'équipe de la recherche connaîtra ce code. Ces coordonnées seront détenues par l'équipe de recherche de l'UHRESS du CHUM et conservées sur un serveur sécurisé du CHUM/CRCHUM. La durée de conservation des données sera de 10 ans.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin.

### **Personnes ressources**

Si vous avez des questions concernant ce projet, vous pouvez contacter la chercheuse responsable, Mme Suzanne Marcotte ou un membre de son équipe au 514-890-8000 poste 28931.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant(e) à ce projet de recherche, ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire aux plaintes et à la qualité des services du CHUM au 514 890-8484.

### **Approbation par le comité éthique de la recherche**

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet.

### **Consentement**

**En répondant aux deux questions suivantes, vous serez dirigé vers le questionnaire en ligne.**

- J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement
- Je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions énoncées.**

### **ENGAGEMENT DE LA CHERCHEUSE RESPONSABLE AU CHUM**

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter les modalités de l'étude expliquées ci-dessus



### INVITATION - PARTICIPATION À UNE ÉTUDE SCIENTIFIQUE AU CHUM

Nous sollicitons votre participation à un questionnaire. Le but principal de cette étude est de comprendre les différences d'adhésion au traitement entre plusieurs groupes de patients ayant contracté l'infection au VIH durant l'enfance, l'adolescence ou le début de l'âge adulte (jusqu'à 25 ans), et de voir quel serait leur intérêt à prendre un autre type de médicament (injectable à longue durée d'action). Le comité d'éthique de la recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal a approuvé ce projet de recherche.

**Si vous l'acceptez, votre participation à ce projet de recherche est entièrement volontaire et confidentielle. Les personnes répondant au questionnaire peuvent participer à un tirage au sort permettant de gagner un chèque-cadeau d'une valeur de 100\$.**

#### **Comment participer :**

Si vous acceptez de participer à cette recherche, c'est très simple.

1. Se connecter sur la page internet du questionnaire en utilisant ce QR-Code :



Si vous ne parvenez pas à utiliser le QR-Code, il est possible d'utiliser ce lien HTML :

<https://redcap.chumontreal.qc.ca/redcap/surveys/?s=A77TD4NJFJ>

2. Remplir et signer numériquement le Formulaire d'information et de consentement.
3. Inscrire le numéro suivant, lorsque ce sera demandé:
4. Remplir le Questionnaire de l'étude. *Ce questionnaire prend environ 10 à 15 minutes à compléter. Votre nom n'apparaît nulle part. Cette procédure est entièrement confidentielle.*
5. Vous serez contactés si vous êtes le gagnant du tirage au sort grâce au numéro de votre questionnaire. *(Vous n'êtes pas obligés de participer au tirage au sort).*

**Chercheur principal :** Suzanne Marcotte, B pharm, MSc / **Co-chercheurs:** Valérie Martel-Laferrrière, MD, MSc, Bertrand Lebouché, MD, MSc / **Collaborateurs :** Anthony Marcellin, Anne-Geneviève Genest, B pharm, MSc



## INVITATION – TAKING PART IN A SCIENTIFIC STUDY AT THE CHUM

We invite you to take part in a questionnaire. The main objective of this study is to understand the differences in treatment adherence between several groups of patients who acquired HIV infection during childhood, adolescence or early adulthood (up to the age of 25), and to see if there would be interest in taking another type of medication (long-acting injectable). The Research Ethics Board (REB) of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) approved this research project.

**If you agree, your participation in this research project is completely voluntary and confidential. Those who complete the questionnaire can participate in a raffle to win a gift certificate valued at \$100.**

### **How to participate :**

If you agree to participate in this research, follow these easy steps.

1. Connect to the questionnaire web page using this QR-Code:



If you are unable to use the QR-Code, it is possible to use this HTML link :

<https://redcap.chumontreal.qc.ca/redcap/surveys/?s=A77TD4NJFJ>

2. Complete and digitally sign the Information and Consent Form.
3. Enter the following number, when requested:
4. Complete the Study Questionnaire. *This questionnaire takes approximately 10 to 15 minutes to complete. Your name does not appear anywhere. This process is completely confidential.*
5. You will be contacted if you are the winner of the draw using your questionnaire number. *(You are not obligated to participate in the raffle).*

**Principal investigator:** Suzanne Marcotte, B pharm, MSc / **Co-investigators :** Valérie Martel-Laferrrière, MD, MSc, Bertrand Lebouché, MD, MSc / **Collaborators :** Anthony Marcellin, Anne-Geneviève Genest, B pharm, MSc

## Annexe n°4 – Configuration de la fonction « Enquêtes » sur RedCap®
















✎ Modifier les paramètres de l'enquête pour le formulaire de collecte de données "3. Questionnaire" Enregistrer les modifications Annuler

État de l'enquête  Enquête active Si hors ligne, les personnes interrogées ne pourront pas participer à l'enquête.  
Custom text to display on survey page when offline:

**Options de base de l'enquête :**

✎ Titre du questionnaire   
Titre qui s'affichera dans le haut de la page web du questionnaire

📄 Instructions du questionnaire  
*(Affiché dans le haut de la page après le titre)*

Paragraph   
**B I U**                 

## ✉ Envoyer une invitation aux participants

### 📘 Information

**Titre de l'enquête :** 0. Choix de langue

### 🕒 Quand les e-mails doivent-ils être envoyés ?

Immédiatement

À une heure précise :    D-M-Y H:M

L'heure doit être pour le fuseau horaire **America/New\_York**, où l'heure actuelle est **13-08-2021 11:29**.

### 🔔 Activer le(s) rappel(s)

Renvoyer une invitation si le participant n'a pas répondu dans le délai imparti ? (Les temps ci-dessous font référence au moment **APRÈS** l'invitation initiale.)

Envoyer tout -- sélectionner le jour -- à l'heure  H:M

Envoyer tout  jours  heures  minutes

Envoyer à la date/heure exacte :  D-M-Y H:M

- ET -

Récurrence :  Envoyer 3 fois

### ✉ Composer un message

De:  Display name (optional)  citadel.cr.chum@ssss.gouv.qc.ca

(sélectionner un utilisateur du projet comme 'expéditeur')

À: **[Tous les participants sélectionnés dans la liste des participants]**

Objet:  INVITATION - PARTICIPATION À UNE ÉTUDE SCIENTIFIQUE AU

[Envoyer un e-mail de test](#)

Paragraphe  **B** *I* U


**participer à un tirage au sort permettant de gagner un chèque-cadeau d'une valeur de 100\$.**


Comment participer :

Si vous acceptez de participer à cette recherche, c'est très simple.

1. Se connecter sur la page internet suivante : [survey-link]
2. Remplir et signer numériquement le Formulaire d'information et de consentement.
3. Inscrire le numéro suivant: **5826**
4. Remplir le Questionnaire de l'étude. Ce questionnaire prend environ 10 à 15

### Options d'achèvement de l'enquête :

- (Facultatif) Continuer automatiquement vers l'enquête suivante :** Démarrer automatiquement le prochain formulaire d'enquête à la fin de cette enquête 

 NOTICE: The Survey Queue has been enabled in this project. Please note that the Survey Queue can sometimes conflict with the Survey Auto-continue feature.

— SINON —

- Redirection vers une URL**

*(Redirection vers une page web lorsque l'enquête est terminée)*






















Fournir une URL complète, par ex. <http://www.exemple.com/mapage.html>, [survey-url:other\_survey]

 [Comment utiliser la fonction 'Piping' ici](#)

— OU —

- Texte de fin de l'enquête**

*(Après que l'enquête a été complétée, des messages tels que 'Merci', ou un accusé de réception s'affichent)*

Paragraphe	▼	—	<b>B</b>	<i>I</i>	<u>U</u>								
													

**Merci d'avoir pris le temps de répondre à notre enquête.**

Si vous avez indiqué être intéressé(e) par le tirage au sort et accepté d'y participer : **le gagnant du tirage au sort recevra un courrier électronique le 27 août 2021.**

Vous pouvez fermer l'enquête avec le bouton ci-dessus.

Très bonne journée à vous !

 [Comment utiliser la fonction 'Piping' ici](#)



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année 2021**

VIH ACQUIS DANS LA PETITE ENFANCE VERSUS VIH ACQUIS DURANT L'ADOLESCENCE  
OU LE DEBUT DE L'AGE ADULTE: DIFFERENCES DANS LES COMPORTEMENTS  
D'ADHESION, DU SUCCES THERAPEUTIQUE ET EVALUATION DE L'ELIGIBILITE A UN  
TRAITEMENT INJECTABLE DE LONGUE DUREE D'ACTION

HIV ACQUIRED IN INFANCY VERSUS HIV ACQUIRED DURING ADOLESCENCE OR EARLY  
ADULTHOOD: DIFFERENCES IN ADHERENCE BEHAVIORS, TREATMENT SUCCESS AND  
ASSESSMENT OF ELIGIBILITY FOR LONG-ACTING INJECTABLE TREATMENT

Depuis plus de 40 ans, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constitue une problématique de santé publique mondiale avec, fin 2019, plus de 38 millions de personnes diagnostiquées séropositives au VIH, dont environ 5 millions d'adolescents et de jeunes adultes. Malgré des schémas thérapeutiques plus simples et une meilleure tolérance des antirétroviraux, une observance thérapeutique sous-optimale reste fréquente en particulier chez les jeunes patients. Ces derniers peuvent être confrontés à de multiples défis, notamment psychologiques et sociaux.

Nous suspectons des différences d'observance selon le moment d'acquisition de l'infection : durant la petite enfance versus l'adolescence ou le début de l'âge adulte. Le devis de recherche est mixte. Il inclut, d'une part une étude rétrospective sur dossiers médicaux relevant notamment l'adhésion au traitement et les résistances virales acquises, et d'autre part une étude transversale au moyen d'un questionnaire individuel semi-structuré afin d'identifier les causes auto-rapportées de non-adhésion au traitement pharmacologique.

Une possibilité d'amélioration de l'observance thérapeutique est apportée en 2021 par un nouveau traitement antirétroviral injectable permettant une prise unique mensuelle ou bimestrielle (cabotégravir-rilpivirine).

**Mots-clés** : pharmacie clinique, infection par le VIH, observance thérapeutique, mutations virales, barrières sociales et psychologiques