

ANNEE 2017

N°

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Buntha YIN

Présentée et soutenue publiquement le 03 juillet 2017

**LE TRUVADA® DANS SA NOUVELLE INDICATION EN PROPHYLAXIE
PRE-EXPOSITION AU VIH, CREATION D'UN OUTIL D'AIDE A LA
DISPENSATION A L'OFFICINE.**

**Président : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur des Universités (Virologie) et
Praticien attaché au CHU de Nantes**

**Membres du jury : Mr Jean François HUON, Pharmacien Assistant Hospitalo-
universitaire au CHU de Nantes, directeur
Mme Bénédicte BONNET, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes
Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de Conférences en
botanique et mycologie**

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
Table des figures	5
Table des abréviations	6
INTRODUCTION	8
PARTIE I : GENERALITES SUR LE VIH/SIDA	11
Chapitre 1 : SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PANDEMIE ET POPULATION A RISQUE	12
A. LES CHIFFRES DU SIDA	12
1) Aperçu mondial de l'épidémie du SIDA :	12
2) La situation en France : une épidémie toujours très active	13
B. LES POPULATIONS A RISQUES :	14
Chapitre 2 : PRISE EN CHARGE DU PATIENT ADULTE SIDEEN	17
A. LES MOYENS THERAPEUTIQUES ACTUELS DANS LE TRAITEMENT DU VIH.....	17
1) Rappels : Physiopathologie du VIH :.....	17
a) Le cycle d'infection cellulaire par le VIH :.....	17
b) Transmission et dissémination :	18
c) Pathogénèse :	18
2) La prise en charge thérapeutique:.....	19
a) Recommandations de prise en charge :.....	20
➤ Personnes en primo-infection :	20
➤ Personnes ayant une charge virale faible (< 1000 copies/ml) :.....	21
➤ Personnes très immunodéprimées (CD4<200/mm ³) sans infection opportuniste identifiée :	21
➤ Personnes présentant une infection opportuniste :	21
b) Les traitements disponibles :	21
c) Les schémas recommandés :	22
Chapitre 3 : PREVENTION ET DEPISTAGE DANS LA LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA	25
A. LA LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA.....	25
1) Les objectifs internationaux :	25
2) Les objectifs nationaux :	26
3) En Pays de la Loire :	27
B. LE DEPISTAGE	27
1) Personnes concernées par le dépistage :.....	28
a) Population générale :.....	28
b) Population et circonstances ciblées :.....	28

2)	Les outils du dépistage :.....	29
a)	Le Test ELISA dit de « 4 ^{ème} génération » :.....	29
b)	Les Tests rapides de dépistages (TDR) du VIH :.....	30
c)	Les Autotest VIH :.....	31
C. LES MOYENS DE LUTTE CONTRE L'INFECTION DU VIH : LA PREVENTION, UN ENJEU MAJEUR		31
1)	Les acteurs de la prévention :.....	31
2)	Les outils de la prévention :.....	32
a)	Les méthodes visant à modifier les comportements :.....	32
b)	La promotion du préservatif.....	32
c)	La réduction des risques chez les usagers de drogues intraveineuses.....	33
d)	La prise en compte du statut sérologique des partenaires.....	33
e)	Le dépistage :.....	33
f)	La circoncision :.....	34
g)	Les antirétroviraux comme moyen de prévention :.....	34
h)	Le traitement post-exposition (TPE) :.....	34
i)	Le traitement des personnes atteintes (TasP) :.....	35
j)	La Prophylaxie pré-Exposition au VIH (PrEP) :.....	35

PARTIE II : LE TRUVADA EN PREP NOUVEL OUTIL DE PREVENTION EN

PROPHYLAXIE CONTRE LE VIH..... 36

Chapitre 1 : Le TRUVADA®, PRESENTATION DU MEDICAMENT..... 37

A. LE TRUVADA® : COMPOSITION DU MEDICAMENT, MECANISME D'ACTION ET EFFETS INDESIRABLES..... 37

1) L'emtricitabine :..... 37

2) Le fumarate de ténofovir disoproxil :..... 38

B. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DU TRUVADA®, SES INDICATIONS JUSQU'EN FEVRIER 2017..... 40

Chapitre 2 : ETUDES MENEES SUR LE TRUVADA® POUR L'INDICATION : PROPHYLAXIE DE PRE-EXPOSITION AU VIH..... 41

A. DESCRIPTION DES ETUDES :..... 41

1) L'essai iPrEX :..... 42

2) L'essai IPERGAY :..... 52

3) L'essai PROUD :..... 58

4) L'essai PARTNERS :..... 61

5) L'essai TDF2 :..... 64

6) L'essai BTS (Bangkok Tenofovir Study) :..... 65

7) Autres essais : Fem-PrEP, MTN003/VOICE :..... 66

B. CONCLUSION SUR LES ETUDES :..... 68

C. AUTORISATION ET DEPLOIEMENT DE LA PrEP AUX ETATS-UNIS :..... 69

Chapitre 3 : LE TRUVADA® EN PREP OU PROPHYLAXIE DE PRE-EXPOSITION AU VIH .. 72

A. ARGUMENTAIRE DE L'ANSM JUSTIFIANT L'UTILISATION DU TRUVADA® EN PREP DANS LE CADRE DE LA RTU 2016	72
B. LE TRUVADA®, EXTENSION D'INDICATION EN PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION : LA PrEP	73
1) Le cadre légal :	73
2) Utilisation du TRUVADA® en PrEP :	74
a) Place de la PrEP dans la stratégie de prévention :	74
b) Population cible :	74
c) La prescription :	75
d) Efficacité :	75
e) Modalités d'administration :	76
f) Effets indésirables :	77
g) Contre-indications, interactions médicamenteuses :	78
h) Modalités de suivi :	78
i) Conservation :	79
j) La prise en charge :	79
C. LA PREP : UN AN D'UTILISATION EN FRANCE.....	79

Chapitre 4 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET PRESENTATION DE L'OUTIL D'AIDE

A LA DISPENSATION..... 82

A. LES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE	82
1) Rappels des différentes obligations du pharmacien mentionnées dans le Code de la Santé Publique :	82
2) Les nouvelles missions du pharmacien :	83
a) Les soins de premiers recours :	84
b) Les actions de veille et protection sanitaire :	84
c) Le pharmacien-correspondant et la coordination entre les professionnels de santé : ...	85
d) Les conseils en vue d'améliorer et de maintenir l'état de santé de la population :	85
B. LE TRUVADA® EN PREP, DE LA PRESCRIPTION A LA DISPENSATION PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	86
1) Les consultations PrEP et la prescription par un médecin spécialiste du VIH :	86
2) La dispensation en pharmacie d'officine :	88
a) L'ordonnance :	88
b) La délivrance :	88
c) Informations et conseils du pharmacien :	89
d) L'administration du médicament :	89
e) Les schémas de prises :	89
f) L'observance thérapeutique :	91
g) Interactions :	91
h) Les autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) :	94

i) Le suivi du patient :	97
j) Déclaration des effets indésirables :	97
k) Savoir orienter le patient :	98
3) Des numéros et liens utiles:	99
a) Consultations de PrEP dans les Pays-de-la-Loire :	100
b) Liens et sites utiles :	102
C. PRESENTATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DISPENSATION AU COMPTOIR A	
DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE	102
1) Les étapes de la création de l'outil :	102
2) Réalisation d'un flyer :	104
a) Préparation :	104
b) Contenu du flyer :	105
c) La validation :	105
d) La distribution :	105
e) Le flyer :	106
CONCLUSION.....	109
ANNEXES	110
REMERCIEMENTS.....	125
Références bibliographiques.....	129

Table des figures

Figure 1: <i>Le SIDA dans le Monde</i>	12
Figure 2: <i>Nombre de découvertes de séropositivités au VIH en France, de 2003 à 2015</i>	13
Figure 3: <i>Niveau de risque de contracter le VIH selon la pratique sexuelle lors d'une seule exposition au VIH</i>	15
Figure 4: <i>Voie d'action des antirétroviraux dans le cycle de réplication cellulaire</i>	17
Figure 6: <i>Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV – Les choix préférentiels</i>	23
Figure 7: <i>Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV - Les autres choix possibles</i>	23
Figure 8: <i>Tableau reportant les effets indésirables de l'emtricitabine avec leur degré de fréquence d'apparition</i>	38
Figure 9: <i>Tableau reportant les effets indésirables du fumarate de tenofovir disoproxil avec leur degré de fréquence d'apparition</i>	39
Figure 10: <i>Caractéristiques de l'étude iPrEX</i>	42
Figure 11: <i>Diagramme des inclusions et résultats de l'essai iPrEX</i>	43
Figure 12: <i>Caractéristiques des sujets retenus pour l'étude iPrEX</i>	45
Figure 14: <i>IST relevés lors de l'essai iPrEX</i>	49
Figure 15: <i>Taux plasmatique d'ARN viral et de cellules CD4+ chez les sujets recevant du TRUVADA® ou le placebo dans l'étude iPrEX</i>	50
Figure 16: <i>Caractéristiques de l'étude IPERGAY</i>	53
Figure 17: <i>Déroulement et résultats de l'étude IPERGAY</i>	54
Figure 18: <i>Nombre moyen de comprimés pris par les participants à l'étude IPERGAY</i>	56
Figure 19: <i>Adhésion au traitement des participants à l'étude IPERGAY</i>	56
Figure 20: <i>Nombre de cas d'IST relevées dans l'étude PROUD</i>	60
Figure 21: <i>Résultats obtenus sur l'efficacité de la PrEP lors des différentes études</i>	68
Figure 22: <i>Efficacités de la PrEP ajustées à l'observance obtenues lors des différentes études</i>	69
Figure 24: <i>Tableau reportant les interactions médicamenteuses possibles avec le TRUVADA®</i>	93

Table des abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AIDES	: Association de lutte contre le SIDA
AINS	: Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (et les hépatites virales)
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	: Acide RiboNucléique
ARS	: Agence Régionale de Santé
ARV	: Antirétroviral
BEH	: Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
BTS	: Bangkok Tenofovir Study
CCR5	: Chemokine Receptor de type CC5
CDAG	: Centre de dépistage anonyme et Gratuit
CDC	: Center for Disease Control and prevention
CeGIDD	: Centre Gratuits d'Information de Dépistage et de Diagnostic
CIDDIST	: Centre d'Information de Diagnostic et de Dépistage des IST
CNS	: Conseil National du SIDA
CoreVIH	: Coordination régionale de lutte contre le VIH
CPEF	: Centre de Planification et d'Education Familiale
CROP	: Conseil Régional de l'Ordre de Pharmaciens
CRPV	: Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	: Code de Santé Publique
DPC	: Développement Professionnel Continue
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	: Agence Européenne du Médicament
FDA	: Food Drug Administration
GP120, GP41	: Glycoprotéine 120 et 40
HAS	: Haute Autorité de Santé
HPST	: Hôpital Santé et Territoire
HSH	: Homme ayant des rapports sexuels avec les Hommes
IFOP	: Institut Française de l'Opinion Publique
INI	: Inhibiteur de l'Intégrase
INNTI	: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INSERM	: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INTI	: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IP : Inhibiteur de la Protéase
IPERGAY : Intervention Preventive de l'Exposition aux risques chez les Gays
IPrEX : Intervention PreExposure
IST : Infections Sexuellement Transmissibles
NEJM : New England Journal of Medecine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementale
ONUSIDA : Organisation de Nations Unies dans la lutte contre le SIDA
PMI : Protection Maternelle et Infantile
PPE : Prophylaxie Post-Exposition
PROUD : Preexposure Option for reDucing in the UK
PVVIH : Personne(s) Vivant avec le VIH
RCP : Résumé Caractéristique Produit
RR : Risque Relatif
RRR : Réduction du Risque Relatif
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SFLS : Société Française de Lutte contre le SIDA
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience humaine
TAR : Thérapie Antirétrovirale
TASP : Traitement as Prevention
TDF2 : Ténofovir Disoproxil Fumarate
TDR : Test de Diagnostic Rapide
TPE : Traitement Post-Exposition
UNITAID : United Nations International facility for the purchase of drugs against HIV/AIDS
UNODC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime
UVDI : Usagers de Drogues par Voie Intraveineuse
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le Virus de l'ImmunoDéfiance Humaine (VIH), responsable du Syndrome de l'Immunodéfiance Acquise (SIDA), frappe aujourd'hui le monde entier, aussi bien les pays en voie de développement que les pays où l'accès aux soins est facilité. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les organisations internationales, les associations territoriales et locales, n'ont cessé de déployer tous leurs moyens pour combattre le fléau, en favorisant l'accès aux traitements, aux moyens préventifs, afin de faire reculer l'épidémie. Depuis la découverte du VIH, la recherche sur les traitements n'a cessé de progresser, améliorant ainsi la qualité des personnes vivant avec le virus. La promotion des méthodes de prévention dans les pays les plus touchés, mais aussi dans nos pays développés a freiné l'avancée de l'épidémie.

Cependant les données actuelles relevées par l'ONUSIDA nous rappellent que les moyens déployés restent insuffisants encore de nos jours pour enrayer l'épidémie qui s'amplifie et touche plus particulièrement certaines catégories de populations plus exposées au risque de contamination par le VIH.

L'objectif de l'OMS, bien qu'ambitieux, d'atteindre zéro nouvelle infection à l'horizon 2030 ne pourra être atteint sans renouveau dans le domaine de la prévention qui constitue alors un enjeu majeur dans la lutte contre le VIH/SIDA.

Les traitements actuels, de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérés ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, contraignant parfois la personne à réévaluer voire arrêter son traitement. Bien que le SIDA soit un sujet de moins en moins tabou dans notre société, assumer sa séropositivité reste difficile pour les personnes atteintes. Agir en amont de l'infection, en misant sur le dépistage et la prévention constituera l'enjeu majeur dans la lutte contre l'infection du VIH dans le monde.

Depuis l'apparition des premières molécules, en 1987, les chercheurs n'ont cessé de progresser dans la recherche de nouveaux traitements afin de freiner l'évolution de l'infection vers le stade SIDA, pour ainsi en améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec le virus. Trente années de lutte qui aboutissent à de nouveaux résultats, prolongeant de manière durable la vie des malades. Maintenir une charge virale indétectable permet aujourd'hui de vivre avec le virus sans être contaminant. Mais l'observance, la prise en charge de sa santé, et son hygiène de vie, sont les conditions incontournables à ce succès.

Face à une épidémie qui ne régresse toujours pas, la recherche biomédicale tente de créer de nouveaux outils. Ainsi les premiers essais sur une nouvelle stratégie de prévention, la Prophylaxie Pré-exposition VIH ou PrEP, ont commencé aux Etats-Unis en 2007 dans l'essai

iPrEX, étudiant le TRUVADA® dans la protection contre la contamination du VIH chez les hommes homosexuels. S'en sont suivis d'autres essais dans le monde, avec d'autres catégories de populations, d'autres schémas de prise, dont l'objectif commun était de démontrer l'efficacité de la prophylaxie par un médicament utilisé jusqu'alors pour traiter une personne infectée. Les résultats des essais que nous décrirons ont été probants sur l'efficacité du TRUVADA® en PrEP, conduisant alors l'autorité américaine du médicament à approuver l'utilisation de la PrEP en 2014. De l'autre côté de l'Atlantique, nous ne pouvons ignorer ce nouvel outil dans la stratégie de prévention de lutte contre le VIH. De nombreuses associations comme AIDES se sont levées pour promouvoir son utilisation en France. Les experts du VIH, comme le Professeur Molina qui a coordonné l'essai ANRS IPERGAY en 2012, réunis au congrès de la Société de lutte contre le SIDA (SFLS) le 9 octobre 2015 ont rendu un avis favorable pour la généralisation de la PrEP. Le 29 octobre, la commission d'évaluation de l'ANSM a rendu un avis favorable à l'unanimité pour la mise en place d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU).

Après plus d'un an d'utilisation et plus de 3000 personnes bénéficiant de la PrEP en France, l'AMM a été octroyée le 1^{er} mars 2017 dans l'extension d'indication du TRUVADA® en Prophylaxie Pré-exposition VIH.

Le pharmacien, en tant qu'acteur à part entière dans la promotion de la santé et dans la stratégie de réduction des risques, occupe une place privilégiée dans la prévention de la santé sexuelle auprès de la population. En effet au même titre que la dispensation des autotests VIH à l'officine, la pilule du lendemain, les préservatifs, les conseils sur le dépistage des IST, des violences sexuelles... la PrEP s'intègre dans cette stratégie de prévention diversifiée de la santé sexuelle. Le pharmacien délivrant la PrEP, doit pouvoir informer, orienter au mieux les personnes et dispenser le traitement en toute sécurité afin d'assurer une efficacité optimale de la prophylaxie. Ainsi dans le cadre de cette thèse, j'ai décidé de réaliser un outil d'aide à la dispensation du TRUVADA® en PrEP à destination du pharmacien d'officine. Un outil ayant pour objectif de donner les informations pratiques sur la PrEP, et de rendre lisibles les ressources sur le territoire afin d'orienter au mieux la personne en demande de la PrEP.

Dans une première partie, je ferai un rappel sur quelques généralités sur le VIH/SIDA, la situation épidémiologique d'un point de vue mondiale puis la situation en France, un rappel sur les stratégies actuelles de lutte contre le VIH, les moyens thérapeutiques, et les méthodes de dépistage et de prévention.

La deuxième partie sera consacrée à la PrEP, la présentation du médicament TRUVADA® puis son utilisation dans la stratégie de prévention. Je définirai le rôle du pharmacien d'officine, acteur incontournable dans cette stratégie.

Enfin je présenterai mon outil d'aide à la dispensation à l'officine de la PrEP, les étapes de sa conception jusqu'à sa diffusion dans les officines.

PARTIE I

GENERALITES SUR LE VIH/SIDA

Chapitre 1 : SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA PANDEMIE ET POPULATION A RISQUE

A. LES CHIFFRES DU SIDA

1) Aperçu mondial de l'épidémie du SIDA :

On estime à 2,1 millions (1) le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH en 2015.

En 2016, ce sont environ 36,7 millions de personnes (1) qui vivent avec le VIH, ce qui représente 0,6% de la population mondiale. La figure 1 illustre une répartition inégale de l'épidémie dans le monde (plus la couleur est foncée et plus le nombre de personnes touchées est élevé).

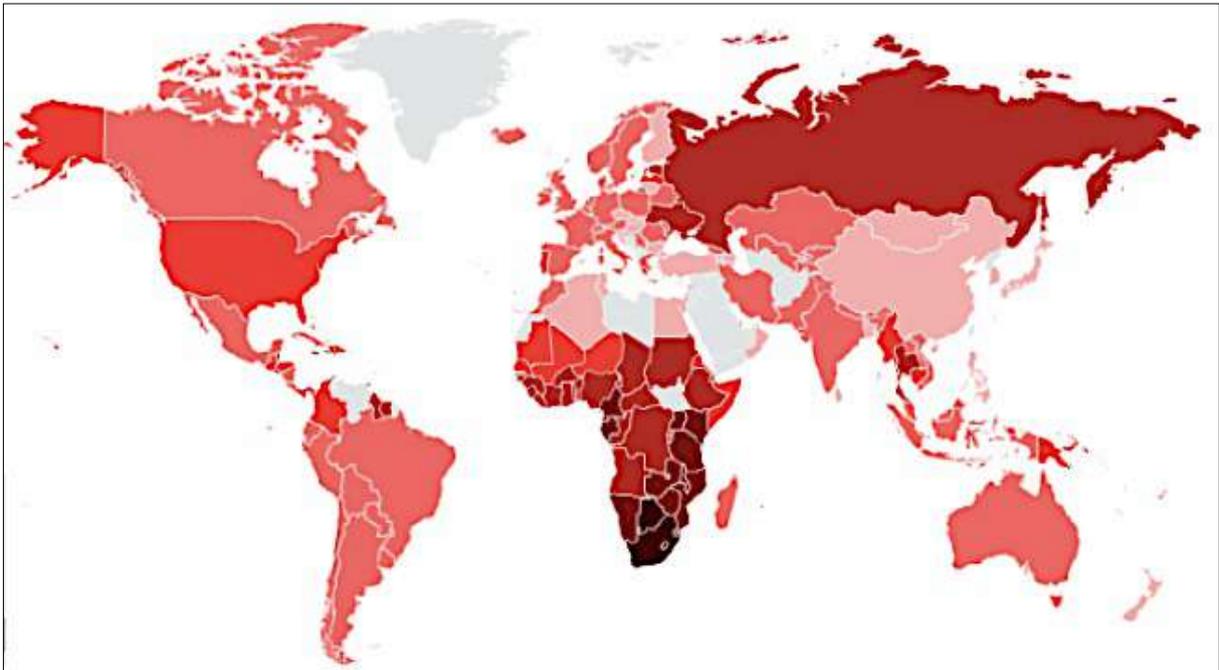


Figure 1: *Le SIDA dans le Monde (source: Nations Unies)*

En juin 2016, 18,2 millions de personnes vivant avec le VIH étaient sous thérapie antirétrovirale (TAR) au niveau mondial, contre 15,8 millions en juin 2015 et 7,5 millions en 2010.

Le virus a tué 1,1 millions d'êtres humains en 2015 (contre 2 millions en 2005) et plus de 35 millions depuis l'identification des premiers cas de SIDA en 1980.

L'apparition des antirétroviraux a permis de faire reculer le nombre de nouvelles infections. Bien que leur accès se soit amélioré dans le monde, l'épidémie continue à se répandre et à causer des millions de morts.

2) La situation en France : une épidémie toujours très active

A l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le SIDA, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a publié fin 2016, les données épidémiologiques actualisées (2) pour l'infection au VIH en 2015. Elles témoignent hélas de la vivacité de l'épidémie du VIH/SIDA en France.

C'est près de 6000 personnes qui ont encore découvert leur séropositivité en 2015, un nombre qui se stabilise depuis 2011. La figure ci dessous décrit le nombre estimé de découvertes de séropositivité VIH par année de diagnostic (données au 31/12/2015) jusqu'à fin 2015.

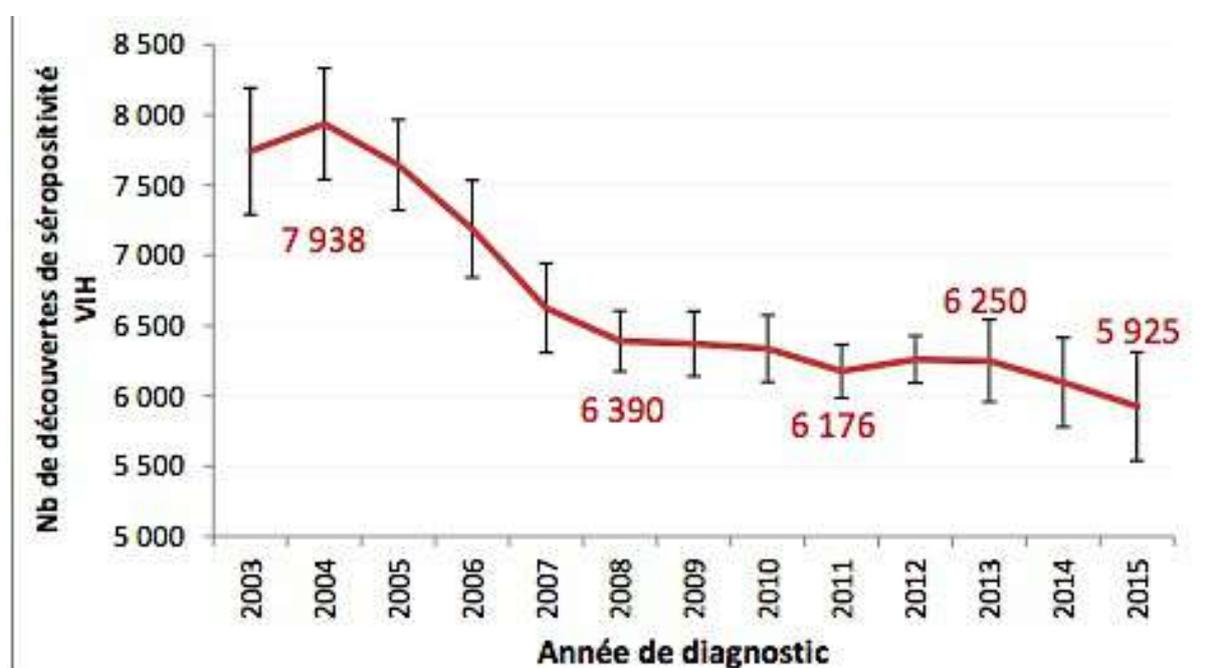


Figure 2: Nombre de découvertes de séropositivité au VIH en France, de 2003 à 2015 (source: déclarations obligatoires du VIH, données corrigées au 31/12/2015, SpFrance)

Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2015 :

- 54 % étaient des hétérosexuels;
- 43 % étaient des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes;
- 2 % étaient des usagers de drogues injectables.

12 % des personnes ayant découvert leur séropositivité avaient entre 15 et 24 ans et 19 % avaient entre 50 ans et plus.

On estime à l'heure actuelle à 152 000 (3) le nombre de personnes séropositives en France. Le nombre de nouvelles contaminations ne faiblit pas ou peu depuis 2007.

B. LES POPULATIONS A RISQUES :

L'OMS définit des groupes clés à fort risque de contamination par le VIH. De par leurs comportements à risque, ces groupes sont plus vulnérables face à la transmission du virus indépendamment de la propagation de l'épidémie et du contexte local : ce sont les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les consommateurs de drogues injectables, les professionnels du sexe, les personnes transgenres, ainsi que les prisonniers.

Les HSH représentent 43% des nouveaux cas d'infections en France. Des études montrent que la probabilité de contracter le virus chez ce groupe d'individus est 19 fois plus élevée que dans la population générale (4).

Le site canadien de renseignements sur le VIH et l'hépatite C (CATIE) a rapporté dans un article (5) les chiffres d'une étude sur les risques encourus lors d'une exposition au VIH associée à différentes pratiques sexuelles (rapports vaginaux/anaux/oraux, passifs/actifs...). Ces études ont tenté d'estimer le risque moyen de transmission du VIH :

- estimation à 1,4 % du risque associé aux relations anales passives (sujet pénétré par le pénis de son partenaire) ;
- estimation à 0,11 % du risque associé aux relations anales actives ;
- estimation à 0,08 % du risque associé aux relations sexuelles vaginales passives ; (femmes réceptives)
- estimation à 0,04 % du risque associé aux relations hétérosexuelles (hommes actifs).

Ces chiffres ne donnent qu'un ordre d'idée et donnent seulement une estimation moyenne qui ne tient pas compte de nombreux autres facteurs pouvant influencer la contamination : facteurs biologiques (présence d'infections sexuellement transmissibles (IST)), charge virale, circoncision, menstruations, autres saignements, autres activités susceptibles de causer des déchirures ou de l'inflammation (comme les relations sexuelles brutales ou de longues durées), douches vaginales, lavements précédant les relations anales, brossages des dents, états bucco-dentaires pour les relations orales dont il a été difficile d'estimer le risque mais qui n'est cependant pas nul.

Le schéma ci-dessous récapitule les différents niveaux de risques de contracter l'infection par le VIH selon la pratique sexuelle :

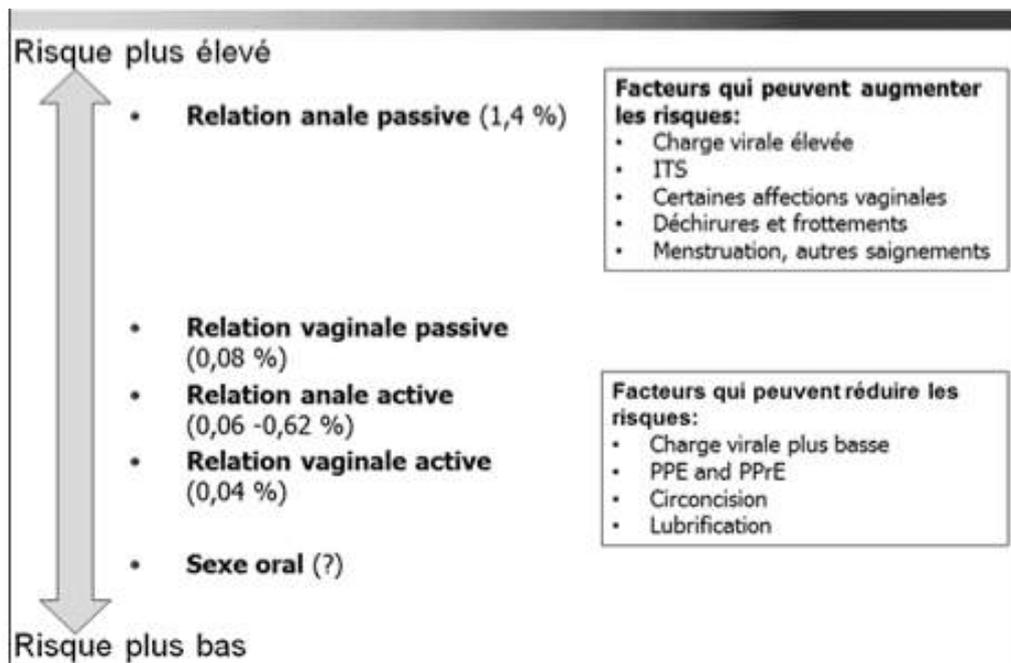


Figure 3: Niveau de risque de contracter le VIH selon la pratique sexuelle lors d'une seule exposition au VIH (source: CATIE, la source Canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, été 2012)

Pour résumer :

- Les relations anales passives comportent un risque bien plus élevé d'infection par le VIH que les relations vaginales passives.
- Les relations anales passives comportent plus de risques que les relations anales actives.
- Les relations vaginales passives comportent plus de risques que les relations vaginales actives.

En conclusion, ces chiffres ne donnent qu'une estimation moyenne approximative en l'absence d'autres facteurs pouvant accroître le risque. Ils peuvent sembler bas (donc faussement rassurant) mais la transmission du VIH peut avoir lieu lors d'une seule exposition, et augmente bien entendu avec le nombre d'expositions.

Les Usagers de Drogues par Voie Injectables (UVDI) constituent une population particulièrement à risque vis-à-vis des infections et tout particulièrement du VHC et du VIH. L'utilisation de drogues injectables est responsable d'un tiers de nouveaux cas de VIH dans le monde. On estime à 1,65 millions le nombre d'UVDI qui vivaient avec le VIH en 2013, selon le rapport mondial sur les drogues publié le 25 juin 2015 (6) par l'UNODC, Office des Nations Unies contre la drogue et le crime.

Les professionnels du sexe ou « travailleurs du sexe », expression utilisée par L'OMS pour désigner les métiers mettant en performance une pratique sexuelle comme prestation de service en échange d'une compensation monétaire (prostitués, acteurs de films pornographiques, modèles de magazines et tout travailleur de l'industrie du sexe), représentent également une population fortement exposée au risque d'infection par le VIH.

A. LES MOYENS THERAPEUTIQUES ACTUELS DANS LE TRAITEMENT DU VIH

1) Rappels : Physiopathologie du VIH :

a) Le cycle d'infection cellulaire par le VIH :

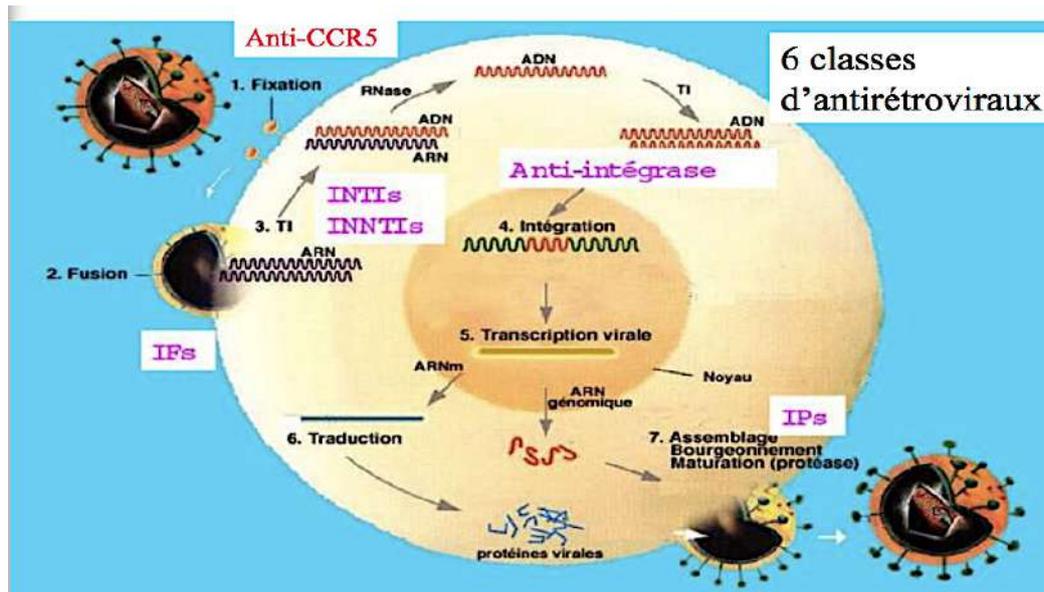


Figure 4: Voie d'action des antirétroviraux dans le cycle de réplication cellulaire (source: CHU Saint-Louis, Paris 10)

Le VIH est un virus à ARN de la famille des rétrovirus possédant une enzyme, la transcriptase reverse qui permet de synthétiser à partir de l'ARN viral un fragment d'ADN qui s'intègre ensuite à l'ADN de la cellule infectée. Il existe 2 types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est le plus présent, en France et dans le monde. Les infections par le VIH-2 concernent majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest et elles ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par VIH-1.

Le virus provoque un déficit de l'immunité cellulaire principalement par l'atteinte des lymphocytes CD4 portant sur leur membrane le récepteur CD4 et le corécepteur CCR5 qui ont une grande affinité pour 2 protéines de l'enveloppe du virus (la GP 120 et la GP 41).

Pour pénétrer dans la cellule, la membrane du virus fusionne avec la membrane cellulaire.

L'ARN viral est ainsi libre dans le cytoplasme cellulaire. L'ARN viral est traduit en ADN proviral grâce à l'action de la reverse transcriptase virale. L'ADN proviral pénètre dans le noyau et s'intègre à l'ADN cellulaire grâce à une intégrase virale.

L'ADN viral produit par la cellule est transcrit en ARN qui permet de synthétiser des protéines virales qui s'assemblent pour donner de nouvelles particules virales qui sortent dans le milieu extracellulaire.

b) Transmission et dissémination :

La transmission du virus du VIH se fait principalement par contact sanguin, et par échange de différents fluides corporels comme le sperme, les sécrétions vaginales et le lait maternel. Les principaux modes de transmissions sont les rapports sexuels non protégés (anaux ou vaginaux), les échanges sanguins (transfusion, utilisation d'aiguilles souillées notamment chez les UVDI), et la transmission de la mère à l'enfant (grossesse ou allaitement).

Les principales portes d'entrée sont les muqueuses (rectale, vaginale, buccale) et la voie sanguine (peau lésée, voie intraveineuse).

Le risque de transmission sera d'autant plus élevé que la source de contamination contient une grande quantité de virus et/ou de cellules infectées.

c) Pathogénèse :

La pathogénèse du VIH peut être divisée en trois phases comme le décrit le schéma ci-dessous :

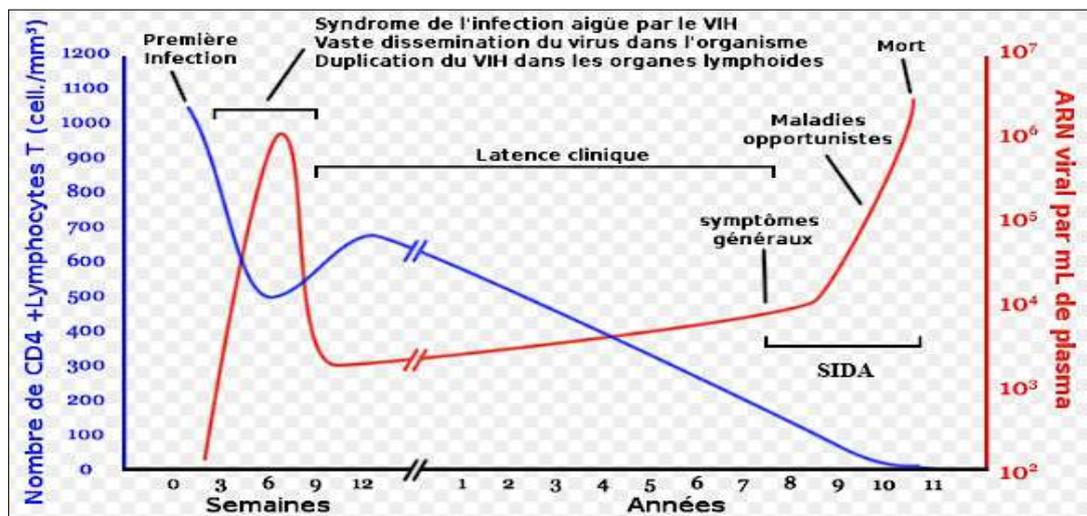


Figure 5: Pathogénèse du VIH (source: *New concepts in the immunopathogenesis of human HIV infection, NEJM, 4 février 1993*)

PRIMO-INFECTIION :

Cette phase est très rapide et dure entre 2 et 5 semaines. En l'absence de cellules immunitaires spécifiques, la charge virale augmente rapidement pouvant ainsi atteindre 1.10^6 copies/ml de

plasma. Cette phase est souvent symptomatique. Des signes tels qu'une fièvre élevée, un syndrome pseudo-grippal, une polyadénopathie, des signes cutané-muqueux (rash cutané, pharyngite, angine, ulcérations buccales, génitales...), des manifestations neurologiques, digestives (diarrhées, douleurs abdominales...) peuvent se manifester. Puis ces symptômes disparaissent de façon spontanée. A ce stade, le diagnostic est essentiel dans le but d'une prise en charge précoce et de la prévention de la transmission. En l'absence de traitement, la virémie sanguine atteint son pic après 3 à 4 semaines post-exposition et décline spontanément pendant quelques mois avant d'atteindre un stade de stabilité.

PHASE DE LATENCE CLINIQUE :

Cette phase est caractérisée par un équilibre entre la multiplication virale qui se stabilise, et les défenses immunitaires de l'organisme, associant une réponse humorale spécifique (constituée d'anticorps dirigés contre les protéines du virus) et une réponse cellulaire (faisant intervenir les lymphocytes TCD4+ et les LTCD8+).

Cette phase est la plus longue de la maladie et peut durer plusieurs années voire une dizaine d'années sans manifestations cliniques. Un syndrome de lympho-adénopathie généralisée peut toutefois s'observer avec leucopénie, lymphopénie et thrombopénie.

A terme, cette phase chronique se caractérise par un équilibre instable entre activation, mort et remplacement des cellules immunitaires et production-élimination des particules virales.

PHASE DE MALADIE (SIDA) :

En l'absence de traitement, la maladie évolue vers la phase SIDA. Elle est marquée par la destruction des organes lymphoïdes, associée à une déplétion profonde de l'immunité cellulaire et donc à une chute de taux de lymphocytes CD4+ (< 350 cellules/ μ L de sang) avec incompetence du système immunitaire.

A ce stade d'irréversibilité, surviennent des infections opportunistes (bactériennes, virales, fongiques et parasitaires) et/ou des maladies cancéreuses (lymphomes malins non Hodgkiniens, sarcomes de Kaposi). La phase SIDA conduit en quelques mois au décès de la personne.

2) La prise en charge thérapeutique:

A l'heure actuelle, aucun traitement ne permet d'éradiquer le VIH de l'organisme. Il existe cependant des traitements qui diminuent fortement la quantité de virus dans le sang. On

parle de « traitements antirétroviraux ». Une personne qui commence un traitement doit le poursuivre toute sa vie.

Au fil du temps, grâce aux progrès scientifiques, les traitements sont devenus plus simples et plus efficaces.

Le traitement de l'infection à VIH a pour objectif la réduction maximale de la réplication virale, garant principal de la durabilité de l'effet antirétroviral, de la préservation et de la restauration des fonctions immunitaires afin d'empêcher la progression vers le stade SIDA.

a) Recommandations de prise en charge :

Les recommandations de prise en charge des personnes vivant avec le VIH reposent essentiellement sur les recommandations du rapport Morlat 2013 actualisées en 2015 (8). L'objectif principal du traitement antirétroviral (ARV) est d'empêcher la progression vers le stade SIDA et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$ afin de rendre la charge virale indétectable (< 50 copies/ml).

D'autres objectifs doivent également être recherchés lors de l'instauration du traitement :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen, et long terme ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la diminution du risque de transmission du VIH.

➤ *Personnes asymptomatiques :*

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit son nombre de CD4, même s'il est supérieur à $500/\text{mm}^3$. Dans ce dernier cas, il est possible d'instaurer le traitement ARV ultérieurement si la personne refuse les soins pour le moment.

L'initiation précoce du traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), et immunologiques, réduction du risque de transmission du VIH. Le patient devra être informé de ces bénéfices.

➤ *Personnes en primo-infection :*

Des données récentes incitent à recommander l'initiation immédiate du traitement ARV au cours de la primo-infection, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique révélée par un

test de diagnostic positif. Dans le cas de manifestations symptomatiques, elles seront traitées avec l'instauration du traitement antirétroviral adapté.

➤ Personnes ayant une charge virale faible (< 1000 copies/ml) :

Il est possible d'envisager un report de l'initiation du traitement ARV, si la personne le souhaite, et si le nombre de CD4 reste stable et supérieur à 500/mm³. Dans ce cas il conviendra d'assurer une surveillance trimestrielle des CD4 et de la charge virale.

➤ Personnes très immunodéprimées (CD4 < 200/mm³) sans infection opportuniste identifiée :

Il convient de débiter un traitement ARV rapidement.

➤ Personnes présentant une infection opportuniste :

Chez les personnes présentant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (leucoencéphalopathie multifocale progressive, cryptococcose, microsporidose), seule une restauration immunitaire peut permettre de contrôler l'infection. Le traitement ARV doit donc être débuté immédiatement.

Dans le cas d'infections opportunistes nécessitant un traitement comme la toxoplasmose, la pneumocystose, l'infection au cytomégalovirus et autres virus du groupe Herpès, on va d'abord traiter l'infection, et attendre 2 à 3 semaines avant d'initier le traitement ARV afin de limiter les risques d'intolérances et d'interactions médicamenteuses entre les traitements. Mais d'autres cas d'infections associées à un nombre de CD4 faible (< 50/mm³), nécessiteront une évaluation au cas par cas, et un délai d'attente de l'initiation du traitement ARV plus court.

b) Les traitements disponibles :

Il existe aujourd'hui plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses disponibles. Les six classes correspondent aux différentes étapes de progression du virus dans la cellule saine comme le montre la figure 4.

Nous avons :

- les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- les inhibiteurs de la protéase (IP)
- les inhibiteurs de la fusion

- les antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)
- les inhibiteurs de l'intégrase (INI).

Chaque médicament a ses effets indésirables, ses interactions, ses contre-indications et ses précautions d'emploi, qui parfois nécessitent une surveillance et un suivi accrus. Bien que l'objectif principal du traitement ARV soit d'empêcher une évolution rapide vers le stade SIDA et donc d'assurer une qualité de vie chez le patient, le choix du traitement doit être individualisé et devra tenir compte de la tolérance, de la facilité de prise, des interactions médicamenteuses, d'éventuelles comorbidités, des tests de résistances génotypiques, et du coût du traitement.

c) Les schémas recommandés :

Les médecins spécialistes du VIH s'appuient sur les recommandations du rapport Morlat 2013 actualisées en 2015 (8). Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques à recommander sont les suivants :

- efficacité et tolérance ;
- simplicité d'administration ;
- coût du traitement.

Le tableau ci-après, extrait du rapport Morlat 2013, résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles. La colonne « Commentaires » permet d'adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Uniquement si CV < 5 log copies/mL Précaution si CD4 < 200/mm ³ Prise au cours d'un repas
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif
2 INTI	IP/r		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif

Figure 6: Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV – Les choix préférés (source: Rapport Morlat 2013 actualisé en 2015)

2 INTI	INNTI		Commentaires
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	BII	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Précaution si CD4 < 200/mm ³ Prise au cours d'un repas
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	névirapine 400 mg/j	BI	Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Si CD4 < 250/mm ³ pour les femmes et < 400/mm ³ pour les hommes
2 INTI	IP/r		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	BIII	
2 INTI	INI		
ténofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses 2 prises quotidiennes Coût élevé du raltégravir
abacavir/lamivudine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses Deux prises quotidiennes Coût élevé du raltégravir

Figure 7: Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV - Les autres choix possibles (source: Rapport Morlat 2013 actualisé en 2015)

AI : recommandation élevée avec au moins un essai clinique randomisé

AII : recommandation élevée avec un essai clinique non randomisé

BII : recommandation de niveau intermédiaire avec un essai non randomisé

BIII : recommandation de niveau intermédiaire avec analyses sur la base d'autres données disponibles

L'association fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine correspondant au TRUVADA® fait partie des molécules de choix dans les recommandations proposées dans le traitement du VIH. Depuis sa mise sur le marché en 2005, son efficacité, sa tolérance, et le confort de prise ont permis une meilleure adhésion du patient au traitement. Les résultats des différentes études ont conforté l'hypothèse d'une protection de la transmission du VIH par le TRUVADA® en prophylaxie (les études sont détaillées dans la partie 2 de la thèse). De ce fait le groupe d'experts dans son rapport a émis des recommandations sur la Prophylaxie Pré-Exposition du VIH par le TRUVADA® en 2015.

Chapitre 3 : PREVENTION ET DEPISTAGE DANS LA LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA

A. LA LUTTE CONTRE LE VIH/SIDA

Depuis le début de l'épidémie, plus de 78 millions de personnes ont été infectées par le VIH et 35 millions de personnes sont décédées du SIDA (1).

En 2015, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde (1). On estime que depuis le début de l'épidémie, les traitements antirétroviraux ont permis d'éviter 40,2 millions de décès.

La riposte à la pandémie du VIH/SIDA à l'échelle mondiale est principalement coordonnée par des organisations multilatérales comme l'ONUSIDA en coordination avec l'OMS et de nombreuses ONG.

1) Les objectifs internationaux :

La communauté internationale s'est engagée à mettre fin à l'épidémie du VIH en tant que menace pour la santé publique d'ici à 2030, une cible ambitieuse du Programme de développement durable à l'horizon 2030 adopté par l'Assemblée générale des Nations Unies en septembre 2015 (9). L'ONUSIDA joue un rôle clé dans l'effort mondial pour réaliser ces ambitions. Ainsi, dans sa stratégie 2016-2021 (10), l'ONUSIDA lance un appel à l'action pour accélérer la riposte contre l'épidémie. La stratégie vise à atteindre plusieurs cibles dont :

- ramener à moins de 500 000 le nombre de nouveaux cas d'infection
- atteindre l'objectif zéro nouveau cas d'infection chez le nourrisson
- ramener à moins de 500 000 le nombre de décès liés au sida
- ramener à 90 % le taux des personnes vivants avec le VIH (PVVIH) qui connaîtront leur statut virologique
- permettre à 90 % des PVVIH d'avoir accès au traitement
- ramener à une charge virale indétectable 90% des personnes sous traitement
- permettre l'accès à 90% des populations clés, dont les professionnel(le)s du sexe, les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes, les personnes qui consomment des drogues injectables, les personnes transgenres, les détenus, ainsi que les migrants, aux services de prévention combinée du VIH.

Ces objectifs pourront être atteints avec le développement de l'accès et de l'égalité aux soins, à la prévention et au dépistage, aux connaissances en matière de santé sexuelle.

2) Les objectifs nationaux :

Aujourd'hui en France, on compte près de 6000 nouvelles infections par le VIH chaque année (3). Environ 40 000 à 50 000 personnes sont infectées par le VIH sans le savoir. Pour une personne sur cinq, le diagnostic est encore trop tardif, et pourtant le bénéfice d'une prise en charge précoce est bien démontré.

Depuis trente ans, les politiques publiques de lutte contre le VIH-SIDA ont mis en place des programmes et outils stratégiques afin de maîtriser l'évolution de la pandémie. Le plus récent, le Plan national de lutte contre le VIH-Sida et les IST 2010-2014 (11) publié en novembre 2010, est le cinquième plan d'une politique publique nationale de lutte contre le VIH-SIDA initiée dans les années 1980. Il couvre une période de 2010 à 2014.

Dans ce plan, huit objectifs de santé sont à atteindre :

- réduire de 50 % l'incidence de l'infection par le VIH
- réduire de 50 % en 5 ans l'incidence du SIDA
- réduire de 50 % la proportion de personnes découvrant leur séropositivité au stade SIDA
- réduire de 20 % la mortalité liée au SIDA
- réduire l'incidence des gonococcies
- réduire l'incidence de la syphilis
- réduire la prévalence des chlamydioses et des infections à Herpès Simplex Virus
- réduire l'incidence et la prévalence de contamination par papillomavirus.

Ces objectifs doivent être atteints via un ensemble de mesures et d'actions qui s'organisent autour de cinq axes de stratégie, qui sont les suivants :

- prévention, information, éducation pour la santé
- dépistage
- prise en charge médicale
- prise en charge sociale et lutte contre les discriminations
- recherche et observation.

Le plan intègre quatre approches populationnelles, et prévoit donc des stratégies et actions spécifiques à l'égard des publics les plus exposés et les plus vulnérables par rapport au risque de transmission du VIH et des IST :

- les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH)
- les transsexuels
- les migrants/étrangers

- les autres populations en situation de vulnérabilité : personnes détenues, usagers de drogues et personnes prostituées.

3) En Pays de la Loire :

Au niveau régional, des instances comme les CoreVIH (Coordination régionale de lutte contre le VIH) participent à la lutte contre l'épidémie du VIH/SIDA. Créées en 2007, elles tendent à faciliter la prise en charge globale des personnes concernées par le VIH. Ces instances contribuent à l'équité et à l'accessibilité des soins sur tout le territoire afin de rapprocher les domaines de la prévention, du dépistage, du soin, de la recherche clinique et de favoriser l'implication des malades et usagers du système de santé.

Chaque année le CoreVIH des Pays de la Loire rédige et diffuse un bulletin épidémiologique régional.

En 2015, 157 personnes ont découvert leur séropositivité en Pays de la Loire. On note une relative diminution du taux de découvertes de séropositivité depuis 2013 (12). Cependant des efforts en termes de dépistage restent à fournir dans la région : par comparaison à la France entière, les Pays de la Loire dépistent moins et une forte proportion de patients est dépistée tardivement ce qui constitue une perte de chance de bénéficier d'un traitement immédiat selon les recommandations actuelles.

B. LE DEPISTAGE

Le dépistage est un enjeu majeur dans la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine, car seul un diagnostic précoce des personnes infectées, le plus tôt possible après leur contamination, permet la mise en route rapide d'un traitement antirétroviral et de diminuer ainsi la morbidité, la mortalité et le risque de transmission du VIH. Il constitue l'un des objectifs principaux du plan de l'ONUSIDA, qui est de faire en sorte que 90 % des personnes infectées soient diagnostiquées.

En France, on peut se faire dépister à l'hôpital, en médecine de ville (médecin traitant, gynécologue, sage-femme), en laboratoire de ville, en centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG), en Centre d'Information de Diagnostic et de Dépistage des IST (CIDDIST) devenu à partir du 1^{er} Janvier 2016 Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD), en Centre de Planification et d'Education Familiale (CPEF), et dans les centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI).

Les biologistes doivent régulièrement indiquer le nombre de personnes dépistées et le nombre de personnes ayant une sérologie positive pour la première fois.

1) Personnes concernées par le dépistage :

a) Population générale :

Face au constat du retard au diagnostic de l'infection par le VIH (13) dans la population française, les autorités sanitaires recommandent actuellement une proposition de dépistage universel à toute personne de 15 à 70 ans, au moins une fois dans la vie, indépendamment du risque d'exposition au virus. Cette proposition peut se faire à l'occasion d'un recours aux soins que ce soit chez le médecin généraliste, le gynécologue, le centre de planification et d'éducation familiale... L'objectif est d'améliorer le dépistage précoce et de réduire le temps de mise en place d'un traitement.

Les tests peuvent être faits directement au laboratoire d'analyses médicales, sans prescription médicale, à condition que la patient soit reçu par le biologiste en cas de positivité du test, et orienté vers son médecin traitant

b) Population et circonstances ciblées :

Il paraît évident que certaines circonstances, certaines catégories de personnes plus exposées au risque d'infection par le VIH, nécessitent un dépistage proposé de façon plus régulière et renforcée.

La HAS (Haute Autorité de Santé) recommande actuellement une proposition de dépistage ciblée aux populations suivantes :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
- les personnes hétérosexuelles qui ont eu plusieurs partenaires sexuels lors de la dernière année
- les populations des départements français d'Amérique
- les usagers de drogues injectables
- les personnes originaires d'une zone de haute prévalence, notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes
- les personnes en situation de prostitution
- les personnes dont les partenaires sexuels sont séropositives
- les personnes en situation de précarité
- l'entourage familial de personnes vivant avec le VIH

Quelle que soit la population, le dépistage devrait être proposé systématiquement dans les circonstances suivantes :

- suspicion ou diagnostic d’IST (Infections Sexuellement Transmissibles) ou d’hépatite B ou C
- suspicion ou diagnostic de tuberculose
- projet de grossesse
- première consultation de grossesse et au cours de la grossesse, en cas d'exposition virale
- paternité, au 4ème mois de grossesse de la compagne
- interruption volontaire de grossesse
- première prescription d’une contraception
- recours volontaire au dépistage orienté en fonction de l'exposition à un risque de contamination
- viol
- entrée en détention ou en cours d'incarcération.

Un dépistage devrait également être proposé en fonction de données cliniques et biologiques comme le cancer, la tuberculose, le zona, une pneumopathie, une infection herpétique récidivante, une asthénie chronique, un syndrome pseudo grippale prolongé ou atypique...

En Pays de la Loire, malgré une reprise de l’activité de dépistage depuis 2010, le taux de dépistage reste cependant insuffisant et inférieur à la moyenne observée en France qui est de 81 pour 1000 habitants contre 58 en Pays de la Loire (12).

2) Les outils du dépistage :

a) Le Test ELISA dit de « 4^{ème} génération » :

La détection précoce des infections par le VIH constitue un élément essentiel pour le diagnostic clinique et le traitement des patients.

Des progrès considérables ont été accomplis pour améliorer les performances des tests depuis l’introduction des premiers tests de dépistage des anticorps VIH en 1985. La spécificité et la sensibilité de ces réactifs s’accroissent au fil des années, grâce aux modifications techniques apportées en passant des protéines virales (1ère génération) aux peptides et protéines recombinantes (2ème génération), de l’ELISA (Enzyme Linked

Immunosorbent Assay) indirect à l'ELISA sandwich (3ème génération). Ces développements ont conduit à une détection plus précoce de l'infection à VIH.

Cependant, ces tests ne permettent pas de mettre en évidence l'infection avant l'apparition des anticorps anti-VIH qui survient environ trois semaines après la contamination. En revanche, pendant cette période de fenêtre sérologique, l'ARN du VIH et l'antigène viral p24 peuvent être détectés. La dernière génération de test de dépistage (désigné par le terme de tests de 4^{ème} génération) est basée sur la détection simultanée des anticorps anti-VIH et VIH-2 et de l'Ag p24 du VIH. En théorie, ces tests combinés ont une plus grande sensibilité en réduisant la durée de la fenêtre sérologique correspondant aux tests de dépistage des anticorps anti-VIH de troisième génération.

Pour le test de confirmation, les techniques conseillées restent au choix le Western blot ou l'immunoblot (basé sur la détection d'anticorps) qui permettent à la fois de confirmer l'infection par le VIH (avec une fiabilité de 100 %) et de différencier les virus VIH-1 et VIH-2.

La recherche d'ARN VIH plasmatique (mesure de la charge virale) peut être demandée en alternative. Plus coûteux, de technique plus difficile, ce test ne met en évidence que le VIH-1. Il est utilisé actuellement pour le bilan pré-thérapeutique, pour le suivi des patients ou pour la confirmation après une technique de Western Blot ou Immuno Blot négatif ou indéterminé.

b) Les Tests rapides de dépistages (TDR) du VIH :

Un TDR est défini comme un test unitaire, qualitatif, à lecture subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court (moins de 30 minutes généralement). Il peut être réalisé sur sang total, sérum et plasma en fonction de la (des) matrice(s) revendiquée(s) par le fabricant pour son produit (les tests salivaires ne sont pas recommandés en France). Il permet la détection seulement des anticorps (anti-VIH-1 et anti-VIH-2).

Il a une sensibilité et une spécificité identiques aux tests ELISA, lorsque l'infection est en phase chronique mais est moins sensible en phase de séroconversion (fiable qu'à 3 mois post-contact potentiellement infectant).

Il permet de répondre à deux objectifs principaux :

- obtenir un diagnostic rapide dans certaines situations d'urgence afin de pouvoir mettre en œuvre une prise en charge adaptée ;
- faciliter l'accès à la connaissance du statut sérologique et aux possibilités de prise en charge préventive et thérapeutique de l'infection par le VIH pour certaines populations qui ne recourent pas ou insuffisamment au dispositif classique de dépistage.

Dans tous les cas, un test ELISA combiné devra être réalisé le plus rapidement possible quel que soit le résultat du TDR.

c) Les Autotest VIH :

Les autotests, récemment disponibles en pharmacie de ville (septembre 2015), sont des tests rapides de dépistage du VIH, dit autotests, destinés à être utilisés dans un environnement domestique par la personne elle-même. Le prélèvement et l'interprétation sont effectués directement par l'intéressé. La fenêtre de séroconversion est de 3 mois, c'est à dire qu'il n'est utilisable et interprétable que si la prise de risque d'infection par le VIH est supérieure à 3 mois.

L'autotest de dépistage du VIH n'est pas un test anodin, sa réalisation nécessite l'information la plus complète possible de l'utilisateur en demandant conseil auprès des CeGIDD, d'une association de lutte contre le SIDA, en appelant le n° vert SIDA Info Service ou bien encore auprès de son pharmacien qui peut aider à réaliser le test et qui devra également être en mesure de pouvoir orienter la personne au comptoir quel que soit le résultat du test. C'est ce qui fait d'ailleurs l'objet de la thèse (2015-2016) (15) de Camille HORCHOLLE, étudiante en Pharmacie à l'Université de Nantes, pour laquelle elle a réalisé un outil d'aide à la dispensation des autotests VIH par le pharmacien d'officine.

C. LES MOYENS DE LUTTE CONTRE L'INFECTION DU VIH : LA PREVENTION, UN ENJEU MAJEUR

La prévention dans la lutte contre l'infection au VIH doit être pensée aujourd'hui comme l'association de méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et l'utilisation des traitements antirétroviraux. Pour cela, les autorités et groupes d'experts ont mis en place lors du Plan National de lutte contre le VIH/SIDA et des IST 2010/2014, des stratégies d'éducation à la santé, de dépistage, et de communication adaptées à la population visée (population générale, population à risque...), en mettant en action le plus grand nombre d'acteurs.

1) Les acteurs de la prévention :

Afin de répondre aux objectifs du Plan national, la prévention telle que le groupe d'experts du rapport Morlat l'envisage, requiert la collaboration d'acteurs aux compétences variées. Ainsi les CoreVIH, créés au niveau régional en 2005, peuvent favoriser l'articulation

et les échanges entre les professionnels de santé prenant en compte les médecins spécialistes, généralistes mais aussi les pharmaciens et les infirmiers d'établissements scolaires intervenant donc auprès de la population générale. Les modèles associatifs comme AIDES, qui interviennent depuis des décennies contre l'épidémie, contribuent à la lutte auprès des groupes les plus exposés aussi bien en termes de prévention, de promotion à la santé sexuelle, que dans l'accompagnement des personnes vivant avec le VIH.

Au niveau régional, la mise en place d'un comité de pilotage « prévention du VIH/SIDA et des IST » au sein des ARS semble judicieux et permettra aux différents acteurs de collaborer ensemble afin de maintenir et de promouvoir cette politique de prévention.

2) Les outils de la prévention :

a) Les méthodes visant à modifier les comportements :

Les techniques et moyens de prévention comme le préservatif, le dépistage, la connaissance du statut sérologique des partenaires... sont parmi les plus connus. Cependant leur utilisation est encore insuffisante aussi bien dans la population générale que dans les groupes où la prévalence du VIH est élevée (HSH, migrants).

b) La promotion du préservatif

Selon une enquête de la Smerep, mutuelle étudiante, réalisée en 2015 auprès de jeunes, près de 43 % des étudiants et 1 lycéen sur 10 déclarent ne pas utiliser de préservatifs systématiquement à chaque rapport. (14)

Une autre enquête de l'IFOP (15), Institut Français d'opinion publique, publiée en Mars 2015, confirme que chez les 15-20 ans, 42 % indiquent ne pas en avoir utilisé lors de leur dernier rapport, bien qu'ils reconnaissent que le préservatif est le moyen principal pour empêcher la transmission du virus.

En ce qui concerne la pratique des HSH, une enquête de l'ANRS « Enquête Presse Gay 2011 » (16) nous montre que les rapports anaux non protégés sont en progression continue. Précisons que les répondants aux questionnaires de l'enquête sont en majorité des personnes issues de milieu socialement, économiquement et culturellement élevé.

D'après ces études, l'utilisation du préservatif lors de rapports sexuels n'est pas un automatisme malgré les campagnes de prévention du SIDA et les messages des professionnels de santé.

Le préservatif reste l'outil de référence. C'est la seule technique qui permet, s'il est bien utilisé, sans glissement ni déchirure, d'allier la prévention de la transmission du VIH et

d'autres IST, à celle du risque de grossesse non désirée. L'apprentissage de son usage est essentiel (savoir l'acheter, le proposer, le négocier avec son partenaire, l'utiliser).

c) La réduction des risques chez les usagers de drogues intraveineuses

La contamination se transmet par le matériel d'injection partagé ou réutilisé par les usagers entre eux. Du sang contaminé peut être resté sur le matériel et le virus peut ainsi passer dans l'organisme. Depuis la mise en place en France des politiques de réduction des risques chez les UVDI à la fin des années 1980, la mise à disposition de matériel d'injection stérile et des traitements de substitution a permis une baisse de la prévalence du VIH. Un succès indiscutable qui a été obtenu auprès des usagers qui ont adopté très rapidement l'usage du matériel stérile et qui se sont engagés massivement dans les traitements de substitution. Il convient alors de continuer à promouvoir ces méthodes et de développer l'implantation de lieux de consommation qui font cependant débat de nos jours.

d) La prise en compte du statut sérologique des partenaires

Depuis longtemps, le statut sérologique a été utilisé pour limiter l'usage du préservatif. Cette méthode permettant d'adapter les pratiques sexuelles selon le statut sérologique du partenaire est associée de façon évidente au dépistage du VIH. Une incitation au dépistage qui ne peut être que bénéfique dans la stratégie de prévention des IST et du VIH, mais encore faut-il que les conditions de la réalisation du dépistage (fenêtre sérologique, dernier rapport à risque, choix du test...) soient réunies au risque de compromettre cette méthode. De plus, le recours à la connaissance réciproque du statut sérologique de partenaire est plus adapté à une relation durable qu'à des situations occasionnelles, en particulier dans les populations à haute prévalence où la communication du statut sérologique peut parfois constituer un obstacle et repose simplement sur déclaration du partenaire. Il n'en reste pas moins que la promotion du test et l'incitation à exprimer explicitement son statut sérologique pour permettre une adaptation des pratiques est à promouvoir.

e) Le dépistage :

Le dépistage fait partie des outils de prévention disponibles, au même titre que les préservatifs et les antirétroviraux prescrits à titre préventifs (PrEP ou TPE), ou thérapeutique (Tasp). Connaître son statut sérologique doit constituer une responsabilité pour se protéger soi-même et protéger autrui. Cependant nous avons vu que l'activité de dépistage reste insuffisante sur notre territoire, malgré les campagnes de prévention menées par nombre d'association de lutte contre le VIH/SIDA.

f) La circoncision :

La circoncision, chez les hommes hétérosexuels, a été démontrée comme une stratégie permettant une réduction du risque d'acquisition du VIH de 60 %. C'est ce que révèle une étude publiée dans Plos Medecine et menée par l'INSERM (17). Le mécanisme évoqué est le suivant : sur le pénis d'un homme circoncis, le liquide infectieux est retenu dans la poche formée par le prépuce. Le contact entre le virus VIH et la muqueuse est plus long, tandis que la circoncision supprime la cavité formée par le prépuce. La couche interne du prépuce du pénis non circoncis est très fine et très sensible à l'infection. Avec la circoncision, elle se kératinise. La transmission du VIH de la femme à l'homme circoncis est alors diminuée. Cependant elle n'a pas d'efficacité dans les relations sexuelles entre hommes. En France, elle est peu susceptible d'avoir une efficacité sur le cours de l'épidémie. Il est cependant nécessaire, en particulier pour les personnes appartenant à des communautés qui pratiquent la circoncision, d'apporter une information exacte sur l'efficacité et surtout les limites de la circoncision.

g) Les antirétroviraux comme moyen de prévention :

Le traitement antirétroviral est utilisé depuis des années dans la prévention, et a montré ses bénéfices dans la transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse, dans la prévention de la transmission suite à une exposition sanguine (lors d'un accident d'exposition au sang notamment rencontré par le personnel soignant) ou à un autre liquide biologique. De ce fait, il est actuellement utilisé en traitement prophylactique chez les personnes à risque de transmission. Enfin des études ont montré l'efficacité des antirétroviraux pour empêcher la contamination par le virus avant une exposition à risque.

h) Le traitement post-exposition (TPE) :

Le traitement post-exposition est indiqué pour réduire le risque d'infection par le VIH après une exposition à haut risque de transmission : pénétration non protégée avec une personne porteuse du virus ou dont le statut sérologique VIH est inconnu mais à haut risque. Pour assurer une efficacité optimale, la première prise doit se faire au plus vite, si possible dans les 4 heures et au plus tard dans les 48 heures après l'exposition. La personne peut se rendre dans un CeGIDD, ou dans un service des maladies infectieuses de l'hôpital (aux urgences aux heures non ouvrables).

i) Le traitement des personnes atteintes (TasP) :

Une personne porteuse du virus VIH suivie et recevant un traitement associant plusieurs antirétroviraux (trithérapie), bénéficie d'une qualité de vie améliorée et voit son espérance de vie allongée. En effet la trithérapie permet de retarder considérablement l'avancée de la maladie au stade SIDA. Le traitement qui sert d'abord d'intérêt à ces personnes porteuses du virus, offre également une possibilité préventive en réduisant le risque de transmission. Le traitement antirétroviral réduit la charge virale, la concentration du virus dans le sang et les sécrétions génitales, entraînant ainsi une probabilité moindre de transmission du virus.

j) La Prophylaxie pré-Exposition au VIH (PrEP) :

La Prophylaxie de pré-exposition au VIH ou PrEP est une nouvelle méthode prophylactique de protection face à un éventuel risque de contamination par le virus du SIDA. Le principe consiste à proposer à des personnes non infectées par le VIH d'utiliser des traitements antirétroviraux pour se protéger du risque de contracter le VIH. Il repose sur la capacité des traitements antirétroviraux à bloquer les mécanismes infectieux. Ce type de prophylaxie existe déjà pour certaines maladies infectieuses et parasitaires comme la tuberculose ou le paludisme. De nombreuses études américaines et européennes ont été menées et ont démontré son efficacité comme moyen de protection.

Marisol Touraine, Ministre de la Santé et des Affaires sociales, autorise son utilisation en novembre 2015 en tant qu'outil de prévention au même titre que le préservatif et les autres moyens de protection. Par la suite, le TRUVADA®, association d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, obtient le 1^{er} mars 2017 l'AMM dans l'indication en prophylaxie de pré-exposition au VIH.

Nous développerons la PrEP dans la deuxième partie, puisqu'elle constitue l'objet de la présente thèse.

PARTIE II

LE TRUVADA EN PrEP : NOUVEL OUTIL DE PREVENTION EN PROPHYLAXIE CONTRE LE VIH

Chapitre 1 : Le TRUVADA®, PRESENTATION DU MEDICAMENT

A. LE TRUVADA® : COMPOSITION DU MEDICAMENT, MECANISME D'ACTION ET EFFETS INDESIRABLES

Le TRUVADA® est le nom commercial d'un médicament associant deux molécules actives contre le virus du VIH : l'emtricitabine (dosé à 200mg) et le fumarate de ténofovir disoproxil (dosé à 300mg).

Il a été mis sur le marché le 21 février 2005 (date de l'AMM), par le laboratoire pharmaceutique américain GILEAD SCIENCES.

1) L'emtricitabine :(18)

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine (base nucléosidique de l'ADN). La molécule agit au moment de la réplication de l'ADN viral où elle est d'abord phosphorylée par des enzymes cellulaires pour être intégrée dans le génome viral : l'emtricitabine phosphorylée en emtricitabine-5'-triphosphate inhibe de façon compétitive la transcriptase inverse virale, aboutissant ainsi à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Elle se présente sous forme isolée dans la spécialité EMTRIVA® ou en association avec une autre molécule active contre le virus. Mais dans tous les cas elle ne doit jamais être utilisée en monothérapie, et toujours être associée à un autre antirétroviral au risque de voir apparaître une inefficacité du traitement, et des résistances du virus.

La molécule est fortement éliminée par voie rénale, les patients en insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 50 ml/min, verront leur posologie adaptée à leur fonction rénale.

Pour les insuffisants hépatiques, il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une adaptation posologique.

Comme tout médicament, l'emtricitabine présente des effets indésirables reportés sur le tableau ci dessous et classés selon leur fréquence d'apparition :

Fréquence d'apparition	Effets indésirables
Très fréquent	Céphalées, diarrhées, nausées, élévation de la créatine kinase (affections musculaires)

Fréquent	Vertiges, réaction allergique, affections de la peau (type éruption cutanée, urticaire, dyschromie), douleur, asthénie, troubles du métabolisme glycémique et lipidique, insomnie, rêves anormaux, neutropénie, troubles de la fonction hépatobiliaire
Peu fréquent	Angioedème

Figure 8: Tableau reportant les effets indésirables de l'emtricitabine avec leur degré de fréquence d'apparition

Quoiqu'il en soit les patients VIH sont suivis par des médecins spécialisés et sont informés des effets indésirables, à l'instauration du traitement.

2) Le fumarate de ténofovir disoproxil :

L'autre molécule active constituant le TRUVADA® est le Ténofovir sous sa forme fumarate de disoproxil. C'est un analogue nucléotidique monophosphaté, prodrogue inactive qui sera activée par biotransformation en métabolite actif diphosphaté. Ce dernier inhibe la transcriptase inverse du VIH-1, en se liant compétitivement en bout de chaîne de l'ADN viral lors de la réplication, il empêche la poursuite de l'élongation de l'ADN viral, c'est un strict terminateur de chaîne.

Comme l'emtricitabine, il se présente seul dans la spécialité VIREAD® avec plusieurs dosages possibles ou bien associé à d'autres antirétroviraux.

Les effets indésirables rencontrés lors des essais cliniques et suite à sa commercialisation sont classés dans le tableau suivant selon leur fréquence d'apparition :

Fréquence d'apparition	Effets indésirables
Très fréquent	Diarrhées, nausées, vomissements, vertiges, asthénie, affections de la peau de type rash cutané, élévation de la créatine kinase (affections musculaires)
Fréquent	Douleurs abdominales, flatulences, céphalées, hypokaliémie (liée au trouble de la fonction rénale), troubles de la fonction hépatique
Peu fréquent	Pancréatite, rhabdomyolyse, faiblesse musculaire, affections de la fonction rénale avec élévation de la créatinine, tubulopathie rénale proximale

Rare	Acidose lactique, stéatose hépatique, hépatite, angioedème, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), myopathie, affections de la fonction rénale (insuffisance rénale aigüe, néphrite, diabète insipide néphrogénique)
------	--

Figure 9: Tableau reportant les effets indésirables du fumarate de tenofovir disoproxil avec leur degré de fréquence d'apparition

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale. Des cas d'atteintes rénales ont été rapportés et nécessitent une surveillance particulière de la fonction rénale avant initiation et pendant le traitement sous ténofovir. Il est alors recommandé de surveiller la clairance à la créatinine chez tous les patients ainsi que le phosphate sérique. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire. De ce fait, son utilisation est à éviter en cas d'utilisation concomitante ou récente avec un médicament néphrotoxique tels que les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine-2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à forte dose sont également à proscrire dans la mesure du possible.

Des effets osseux ont été rapportés avec l'utilisation du ténofovir suite à sa commercialisation. Les études ont mis en évidence une baisse de la densité minérale osseuse, cependant les risques de fractures n'ont pas été constatés. Il convient donc d'envisager des alternatives thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéoporose présentant un risque élevé de fractures, et une surveillance médicale chez les patients qui reçoivent le traitement sous ténofovir surtout s'ils éprouvent des douleurs articulaires, une raideur articulaire ou des difficultés à se mouvoir. La prise simultanée de corticoïdes au long court, la consommation d'alcool, et d'autres facteurs pouvant favoriser le risque d'ostéoporose comme une immunodépression sévère ou un indice de masse corporel élevé, sont à prendre en considération avant la mise sous traitement par ténofovir.

La fonction hépatique est également à surveiller surtout chez les patients co-infectés par le virus du VIH et du VHB. Des cas d'exacerbations de l'hépatite B chronique au cours et après arrêt du traitement ont été observés cliniquement et ont parfois été fatals au patient.

L'utilisation du TRUVADA® nécessite de prendre en compte les effets indésirables que peuvent provoquer les différents principes actifs entrant dans sa composition, en réalisant un bilan biologique et clinique complet des patients à l'initiation du traitement, et une surveillance accrue pendant et après la thérapie.

B. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DU TRUVADA®, SES INDICATIONS JUSQU'EN FEVRIER 2017

Le TRUVADA® est commercialisé depuis l'obtention de son AMM le 21 Février 2005, par le laboratoire américain GILEAD SCIENCES.

Il était indiqué seulement dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez les adultes en association avec d'autres antirétroviraux et instauré par des médecins spécialisés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Son association de deux antirétroviraux offre l'avantage d'une monoprise journalière et donc une amélioration de l'observance de traitement par le patient.

La posologie adulte recommandée est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale de préférence pendant un repas afin d'optimiser l'absorption du ténofovir. Aucune étude sur l'efficacité et la tolérance du TRUVADA® n'a été établie chez l'adolescent de moins de 18 ans et l'enfant, en conséquence le médicament ne convient pas à ces patients.

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le médicament n'était pas dépourvu d'effets indésirables compte tenu des molécules qui le composent. La dose doit être adaptée aux personnes souffrant d'insuffisance rénale notamment. Si des modifications de dose sont nécessaires, des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles.

Chapitre 2 : ETUDES MENEES SUR LE TRUVADA® POUR L'INDICATION : PROPHYLAXIE DE PRE-EXPOSITION AU VIH

A. DESCRIPTION DES ETUDES :

Nous entrons dans la quatrième décennie de la pandémie du SIDA, la propagation du VIH semble avoir ralenti comparativement aux années 1980. Toutefois, on assiste à une vague de nouvelles infections par le VIH chez les hommes ayant des rapports avec les hommes (HSH). Il est d'autant plus important d'insister sur la prévention qu'il est toujours impossible de guérir l'infection au VIH, malgré la grande accessibilité des traitements dans la plupart des pays développés. Ainsi pour le moment et l'avenir, l'utilisation appropriée et régulière du préservatif demeure essentielle pour prévenir le VIH chez toutes les personnes sexuellement actives, notamment chez les HSH. Cependant comme nous l'avons vu dans le chapitre 3, « C-2 : les outils de la prévention », on constate la difficulté du port du préservatif de façon systématique pendant toute une vie sexuelle autant chez les hétérosexuels que dans la population HSH.

Des chercheurs essaient de trouver de nouveaux moyens de réduire le risque de transmission du VIH, particulièrement chez les HSH. L'une des stratégies envisagées consiste à donner aux hommes séronégatifs des médicaments anti-VIH afin de les protéger d'une éventuelle infection par le virus lors d'une exposition à risque. C'est ainsi que des chercheurs américains ont mis en place un essai clinique en 2007, étudiant la capacité d'un antirétroviral à protéger de l'infection par la VIH.

Plusieurs essais ont été réalisés avec le TRUVADA®, dans différentes populations à risque :

- hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) : iPrEX, IPERGAY, PROUD
- hétérosexuels vivant dans des zones géographiques de fortes prévalence/incidence du VIH : PARTNERS et TDF2

Un seul essai a été mené en prévention du risque d'acquisition du VIH par le biais de drogues injectables, il s'agit de l'essai Bangkok Tenofovir Study (BTS).

Ces essais ont tous été menés dans une population adulte et approuvés par l'OMS et les Instances nationales de chaque pays où se sont déroulées ces études.

Dans la suite du chapitre, nous décrirons principalement les deux études qui ont mené à démontrer l'efficacité de la PrEP.

1) L'essai iPrEX :

Le 23 Novembre 2010, les résultats du premier essai clinique ont été rendus publics et reportés dans le journal « *The New England Journal of Medicine* » dans le numéro du 30 décembre 2010 (19).

iPrEX est le nom de l'étude internationale, initiée par le laboratoire GILEAD SCIENCES en 2007, qui a évalué le TRUVADA® à titre de Prophylaxie Pré-exposition, PPre ou PrEP, chez les HSH.

DETAILS DE L'ETUDE

Schéma de l'essai	Etude en double aveugle randomisée comparant l'administration journalière de TRUVADA versus Placebo en complément de mesures de réduction du risque d'acquisition du VIH (dépistage, préservatifs, prise en charge des Infections Sexuellement Transmissibles)
Sites	Etudes multicentriques : 11 sites - Pérou : 3 - Equateur : 1 - Brésil : 3 - Thaïlande : 1 - Afrique du Sud : 1 - Etats-Unis : 2
Début de l'essai	2007
Critères de jugement principal	Incidence de séroconversion VIH
N randomisés	2499 : Bras Truvada : n= 1251 Bras placebo : n= 1248

Figure 10: Caractéristiques de l'étude iPrEX (source: ANSM, RTU du TRUVADA, 2016)

Voici le schéma des différentes étapes de l'essai :

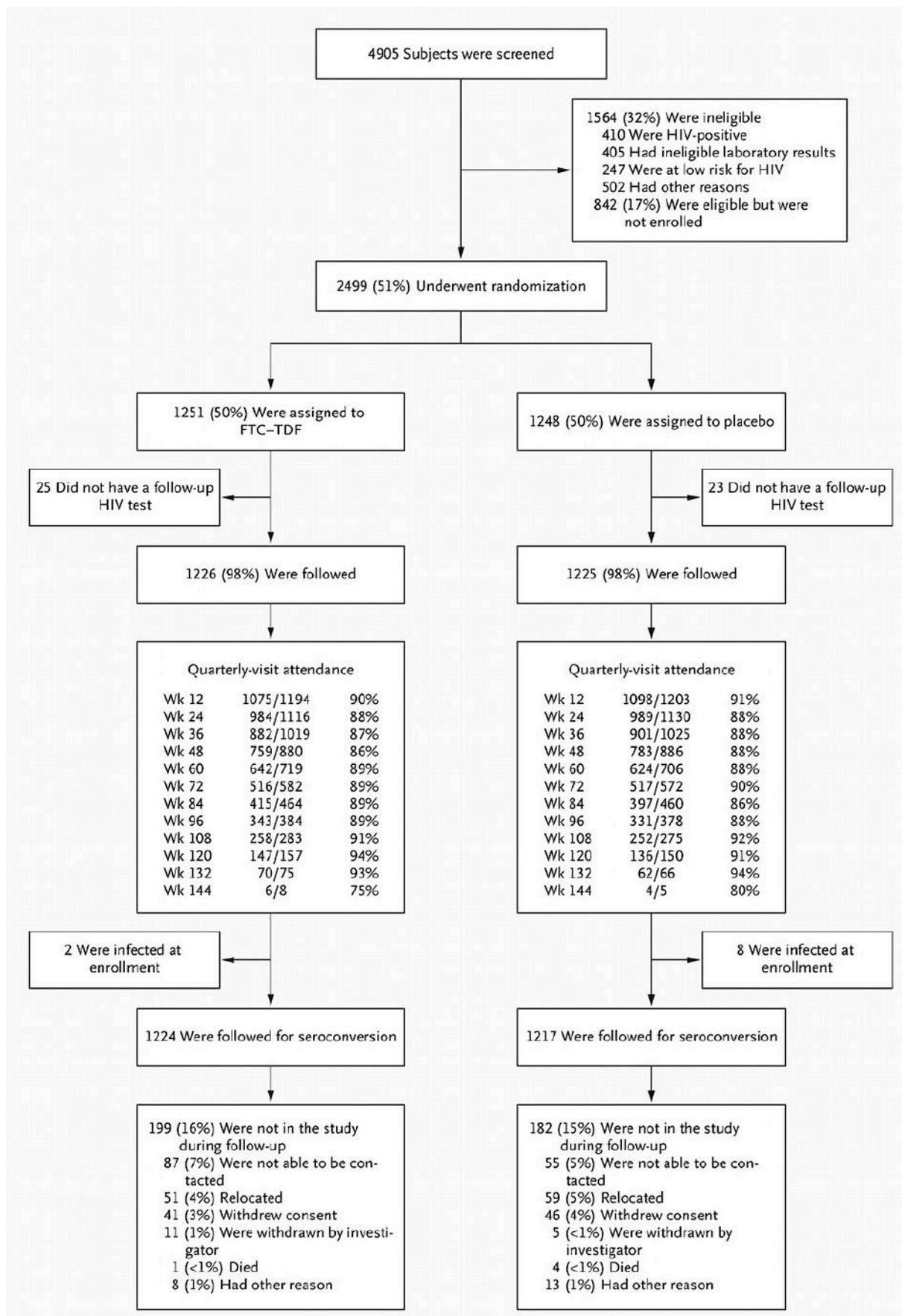


Figure 11: Diagramme des inclusions et résultats de l'essai iPrEX (source: *The NEJM*, 30 décembre 2010)

Sur 4905 personnes screenées, 2499 ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude. Les critères d'exclusion étaient les suivants : statut VIH positif, pas de statut à haut risque de contracter le virus*, une fonction hépatique et rénale anormale, un statut positif au virus de l'hépatite B et C, et l'existence d'un diabète.

** Une personne à fort risque de contracter le VIH, est une personne de sexe masculin qui présente au moins l'une des caractéristiques suivantes, durant les 6 derniers mois:*

- personne ayant plus de 4 partenaires sexuels pratiquant le sexe anal*
- personne ayant été diagnostiquée pour une infection sexuellement transmissible*
- personne ayant eu une relation avec une personne transsexuelle*
- personne ayant eu un rapport anal non protégé avec un partenaire séropositif ou dont le statut était inconnu.*

ETUDE DESCRIPTIVE :

2499 personnes ont été retenues pour l'étude et réparties au hasard dans deux bras : un groupe recevant un placebo et l'autre le TRUVADA®. L'essai était mené en double aveugle. Les caractéristiques des sujets inclus dans l'étude sont représentées dans la figure suivante :

Characteristic	FTC–TDF (N=1251)	Placebo (N=1248)	P Value
Age group — no. (%)			0.04
18–24 yr	591 (47)	662 (53)	
25–29 yr	274 (22)	241 (19)	
30–39 yr	249 (20)	224 (18)	
≥40 yr	137 (11)	121 (10)	
Education level — no. (%)			0.26
Less than secondary	279 (22)	244 (20)	
Completed secondary	430 (34)	453 (36)	
Postsecondary	525 (42)	539 (43)	
No answer or missing data	17 (1)	12 (1)	
Race or ethnic group — no. (%)†			0.40
Black	117 (9)	97 (8)	
White	223 (18)	208 (17)	
Mixed race or other	849 (68)	878 (70)	
Asian	62 (5)	65 (5)	
Hispanic	900 (72)	906 (73)	0.72
No. of alcoholic drinks (on days when subject drank in past month) — no. (%)			0.66
0	206 (16)	184 (15)	
1–4 per day	348 (28)	345 (28)	
≥5 per day	666 (53)	687 (55)	
No answer or missing data	31 (2)	32 (3)	
City and country of residence — no. (%)			1.00
Lima, Peru	470 (38)	470 (38)	
Iquitos, Peru	230 (18)	230 (18)	
Guayaquil, Ecuador	150 (12)	150 (12)	
Rio de Janeiro	147 (12)	147 (12)	
São Paulo	39 (3)	37 (3)	
San Francisco	70 (6)	70 (6)	
Boston	43 (3)	44 (4)	
Chiang Mai, Thailand	57 (5)	57 (5)	
Cape Town, South Africa	45 (4)	43 (3)	
Sexual risk factors at screening			
No. of partners in past 12 wk	18±35	18±43	0.51
Unprotected receptive anal intercourse in past 12 wk — no. (%)	732 (59)	753 (60)	0.37
Unprotected anal intercourse with partner with positive or unknown HIV status in past 6 mo — no. (%)	992 (79)	1009 (81)	0.34
Transactional sex in past 6 mo — no. (%)	517 (41)	510 (41)	0.84
Known partner with HIV in past 6 mo — no. (%)	23 (2)	32 (3)	0.22
Sexually transmitted infections diagnosed at screening			
Syphilis seroreactivity — no./total no. (%)	164/1240 (13)	162/1239 (13)	0.95
Serum herpes simplex virus type 2 — no./total no. (%)	458/1241 (37)	430/1243 (35)	0.24
Urine leukocyte esterase positive — no. (%)	23 (2)	22 (2)	1.00
Hepatitis B virus status — no. (%)			0.11
Susceptible	827 (66)	803 (64)	
Immune because of natural infection	247 (20)	222 (18)	
Immune because of previous vaccination	149 (12)	190 (15)	
Current infection with hepatitis B virus	7 (1)	6 (<1)	
Indeterminate	21 (2)	27 (2)	

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

† Race or ethnic group was self-reported.

Figure 12: Caractéristiques des sujets retenus pour l'étude iPrEX (source: *The NEJM*, 30 décembre 2016).

Les données du tableau nous montrent que les participants sont de sexe masculin, plutôt jeunes, d'âge moyen 27 ans, 60 % ont eu des rapports anaux non protégés au cours des 12 dernières semaines, 13 % ont été diagnostiqués positif à la syphilis et 36 % au virus de l'Herpès. Notons que ce sont des groupes de HSH à très haut risque d'infection dont beaucoup n'avaient jamais eu accès à des services exhaustifs visant la prévention du VIH avant de s'inscrire à l'étude.

METHODOLOGIE :

Chaque groupe devait prendre quotidiennement un comprimé de TRUVADA® ou le placebo avec de la nourriture. Des visites d'études étaient programmées toutes les 12 semaines après l'inscription. A chaque visite, les participants recevaient les comprimés pour couvrir la période allant jusqu'à la prochaine visite. Des analyses biochimiques, hématologiques et sérologiques ont été réalisées aux semaines 4, 8, 12,16, et 24 puis toutes les 12 semaines afin de détecter d'éventuelles infections sexuellement transmissibles y compris une infection par le VIH (critère principal étudié), d'évaluer la tolérance au médicament, de mesurer l'adhésion des participants au traitement. Les chercheurs proposaient aussi une vaccination contre le virus de l'hépatite B avant la mise sous traitement. En cas de nécessité, les sujets recevaient le traitement adéquat pour l'infection sexuelle éventuellement contractée. En cas d'exposition à risque au VIH, les sujets bénéficiaient de la prophylaxie post-exposition ou le traitement post-exposition en cas d'infection au VIH avéré. Dans ces dernier cas, l'administration du médicament pour l'étude étaient temporairement suspendue.

A chaque visite également, des conseils sur la prise du comprimé, l'importance de l'observance du traitement, les services de prévention du VIH et la réduction des risques étaient prodigués à chaque participant à l'étude. Les chercheurs recueillaient à chaque visite, des informations sur le niveau d'éducation de la personne, ses pratiques sexuelles, sa consommation d'alcool.

Pour évaluer l'observance au traitement, les participants devaient ramener leur flacon avec les comprimés non pris, et un rapport du nombre de comprimés non pris sur le nombre de comprimés dispensés permettaient d'estimer l'adhésion au traitement. Des analyses biologiques étaient réalisées sur le plasma des sujets afin de déterminer la concentration sanguine et cellulaire du médicament. Le taux d'utilisation du traitement était en moyenne de 95 % dans les deux groupes testés.

RESULTATS

On a observé 110 cas de séroconversion, dont 10 avaient des résultats positifs révélés dans les échantillons prélevés à l'inscription donc avant l'initiation du traitement étudié. Ils ont reçu le traitement adéquat post-exposition. Parmi les 100 cas de séroconversions : 36 personnes ont contracté le virus dans le groupe TRUVADA® et 64 dans le groupe placebo.

- Pour le groupe TRUVADA® : $(36 \times 100) / 1224 = 2,94$ % de personnes infectées
- Pour le groupe Placebo : $(64 \times 100) / 1217 = 5,25$ % de personnes infectées
- Le risque relatif $RR = 2,94$ % / $5,25$ % = $0,56$

Ce qui reflète une réduction relative du risque de transmission du VIH de **44 %**.

(RRR = $(1-0,56) \times 100 \%$) grâce au TRUVADA® (IC95 %, (15 % à 63 %)). Ce résultat étant significatif du point de vue statistique par rapport au bras placebo.

Dans le groupe TRUVADA®, la réduction absolue du risque d'infection était de 2 % pour 100 années-personnes. Autrement dit, si 100 HSH à risque élevé prenaient du TRUVADA® pendant un an, cela permettrait de prévenir 2 nouvelles infections par le VIH, selon les estimations.

Plusieurs sous groupes avec des facteurs différents (âge, consommation d'alcool, niveau de scolarité, ethnie, race, circoncision) testés n'ont pas montré d'impact sur l'effet du TRUVADA®. Cependant une observance du traitement supérieure à 90 % a montré une efficacité de 73 % (IC 95 %, 41-88) dans le bras TRUVADA®.

ESSAIS DE SECURITE

Des essais sur la sécurité du médicament ont été réalisés en évaluant les évènements indésirables survenus lors de l'étude. Voici les données reportées sur un tableau issu du « *The new England Journal of Medecine* » :

Adverse Event	FTC–TDF (N=1251)		Placebo (N=1248)		P Value†
	no. of patients (%)	no. of events	no. of patients (%)	no. of events	
Any adverse event	867 (69)	2630	877 (70)	2611	0.50
Any serious adverse event	60 (5)	76	67 (5)	87	0.57
Any grade 3 or 4 event	151 (12)	248	164 (13)	285	0.51
Grade 3 event	110 (9)	197	117 (9)	225	0.65
Grade 4 event	41 (3)	51	47 (4)	60	0.57
Elevated creatinine level	25 (2)	28	14 (1)	15	0.08
Headache	56 (4)	66	41 (3)	55	0.10
Depression	43 (3)	46	62 (5)	63	0.07
Nausea	20 (2)	22	9 (<1)	10	0.04
Unintentional weight loss (≥5%)	27 (2)	34	14 (1)	19	0.04
Diarrhea	46 (4)	49	56 (4)	61	0.36
Bone fracture	15 (1)	16	11 (<1)	12	0.41
Death	1 (<1)‡	1	4 (<1)	4	0.18
Discontinuation of study drug					
Permanently	25 (2)	26	27 (2)	33	0.82
Permanently or temporarily	79 (6)	99	72 (6)	92	0.49

* A listing of all laboratory abnormalities and clinical adverse events of grade 2 or higher that were reported in 25 or more subjects (1%) is provided in Tables S9 and S10 in the Supplementary Appendix. FTC–TDF denotes emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate.

† P values were calculated by the log-rank test.

‡ This death was due to a motorcycle accident.

Figure 13: Effets indésirables relevés suite à l'administration du traitement proposé (placebo ou TRUVADA®) dans l'étude iPrEX (source : The NEJM, 30 décembre 2016)

Des élévations de taux de créatinine sérique ont été observées : 25 cas parmi les participants du groupe TRUVADA® et 14 cas dans le groupe placebo (différence non significative). Parmi eux, 10 cas sévères de dysfonction rénale ont entraîné l'interruption du traitement (7 dans le groupe TRUVADA® et 3 dans le groupe placebo). Cependant toutes les élévations du taux de la créatinine ont disparu après l'arrêt du médicament.

Les participants du groupe TRUVADA® étaient plus susceptibles de souffrir de nausées comparativement aux personnes recevant le placebo : 20 cas dans le groupe TRUVADA® et 9 dans le groupe placebo (P= 0,04). Les nausées se sont habituellement atténuées après quelques semaines, et personne n'a arrêté de prendre le médicament à cause de cet effet secondaire.

Certains participants ont également connu une perte de poids involontaire (5 % ou plus de leur poids corporel), comme suit : 27 cas du groupe TRUVADA® contre 14 du groupe placebo (P=0,04).

Des cas de fractures ont également été observés mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Cependant l'amincissement des os et la dysfonction rénale observés nous laissent soupçonner un lien avec le ténofovir compte tenu des effets indésirables qu'il est susceptible de provoquer.

Le TRUVADA® couramment utilisé dans le cadre de traitements combinés contre le VIH, est généralement bien toléré mais peut causer quelques effets indésirables chez certains patients, surtout en début de traitement. Les effets indésirables relevés lors de l'essai n'étaient pas inattendus.

EFFET DU TRUVADA SUR LES IST

Des examens médicaux et des analyses biologiques ont été effectués au moins toutes les 24 semaines afin de détecter d'éventuelles infections sexuelles transmissibles contractées par les participants à l'étude, dont voici les résultats :

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

Figure 14: IST relevés lors de l'essai iPrEX (source: *The NEJM*, 30 décembre 2010)

Nous observons que plus nous avançons dans l'étude, et plus le nombre de diagnostics des infections baisse, aussi bien dans le groupe sous placebo qu'avec le groupe TRUVADA®. Ces résultats nous montrent que les services exhaustifs de prévention prodigués lors des visites de suivis (conseils de prévention, dépistage des IST, distribution de préservatifs, traitement des IST en cas de besoin) ont permis une baisse des comportements à risque, mais en aucun cas que le TRUVADA® protège contre la transmission des IST.

IMPACT SUR L'INFECTION AU VIH

La figure suivante montre des analyses sanguines dénombrant le taux d'ARN viral dans le plasma et le nombre de cellules lymphocytaires T CD4+ chez les participants après leur séroconversion.

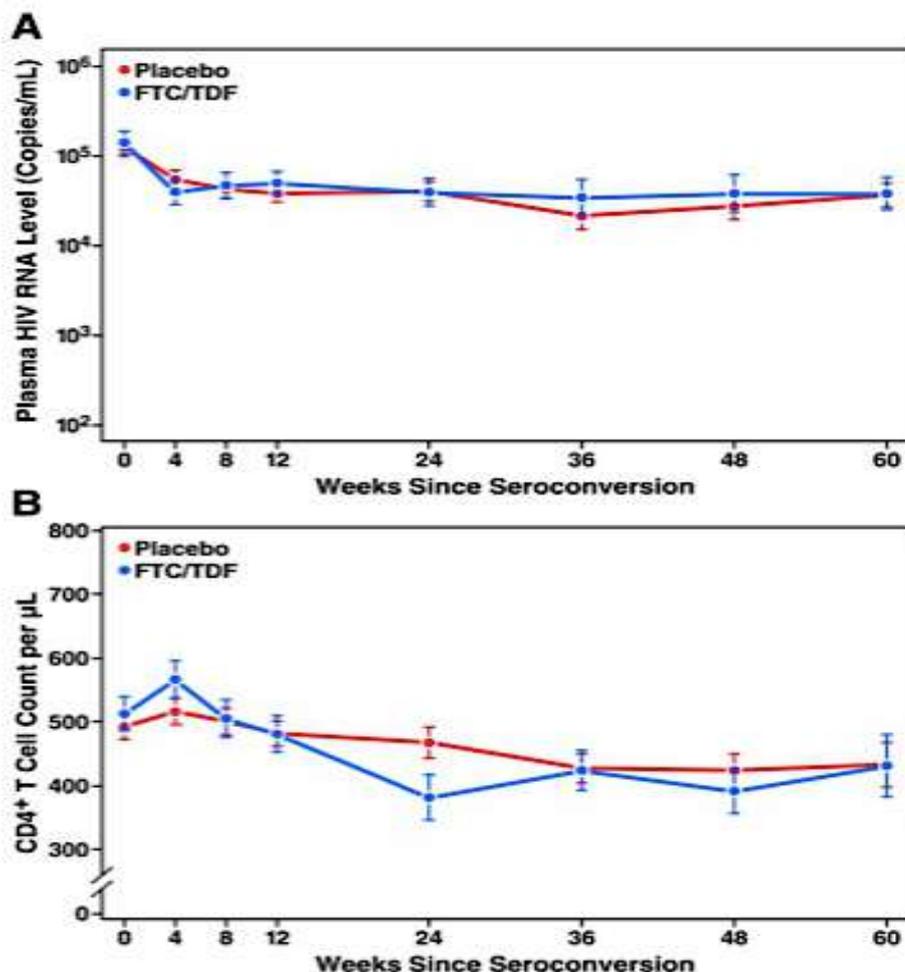


Figure 15: Taux plasmatique d'ARN viral et de cellules CD4+ chez les sujets recevant du TRUVADA ou le placebo dans l'étude iPrEX (source: *The NEJM*, 30 décembre 2010)

Le taux plasmatique d'ARN viral et des lymphocytes T CD4+ sont similaires dans les deux groupes. Les chercheurs espéraient que le TRUVADA® aurait un effet sur la réduction possible de la virulence du virus. Or, aucune différence n'a été observée entre la charge virale des participants des deux groupes qui ont contracté le VIH. De plus, la prise du TRUVADA® après l'infection par le VIH n'a pas réussi à :

- retarder la détection du matériel génétique du VIH dans le sang
- retarder la production et la détection d'anticorps anti-VIH dans le sang
- augmenter le nombre de CD4+.

Les chercheurs craignaient également que les personnes qui prenaient le TRUVADA® et qui ont contracté par la suite le VIH puissent développer une résistance aux composantes du

TRUVADA® (ténofovir et emtricitabine) et peut-être à d'autres antirétroviraux (résistance croisée), ce qui pourrait limiter leur options de traitements futures. Parmi les 10 sujets infectés à l'inscription, 3 présentaient des signes de résistance (2 parmi les 2 infectés dans le groupe TRUVADA® et 1 parmi les 8 du groupe placebo). Du point de vue statistique nous ne pouvons pas conclure à une résistance au médicament mais on peut soupçonner que celle-ci peut être attribuable à l'exposition du TRUVADA® durant la phase aigüe de l'infection au VIH.

CONCLUSION DE L'ETUDE

Les résultats de l'étude iPrEx démontrent que le TRUVADA® confère une protection partielle contre l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports avec les hommes, des sujets à haut risque, pratiquant le sexe anal passif (celui qui se fait pénétrer), s'ils prennent quotidiennement le comprimé. Le TRUVADA® pris à hauteur d'un comprimé par jour permet une réduction du risque de contracter le VIH de 44% comparé à un placebo. Selon les chercheurs, l'effet protecteur est important mais pas aussi élevé que ce qu'ils attendaient lors de la conception de l'étude. De ce fait bien que les résultats de l'étude soient encourageants, l'usage des méthodes conventionnelles de prévention du VIH ne sont pas à délaissier chez cette catégorie de population où le risque de contracter le virus est maximal.

La PrEP a été administrée durant l'étude dans le cadre d'un programme de prévention exhaustif. Les participants étaient régulièrement et fréquemment suivis pour détecter la présence d'IST, du VIH et d'éventuelles toxicités du médicament. On leur offrait régulièrement des conseils sur la réduction des risques de transmission du VIH et un soutien à l'observance. Au vu des résultats, ce programme de prévention a permis une réduction des comportements à risque chez les participants. Dans la « vraie vie », c'est-à-dire en dehors des essais cliniques, l'efficacité de la PrEP dépendrait d'une supervision médicale étroite, avec conseils en matière de prévention et des tests de dépistages et de VIH fréquents. En effet certaines personnes pourraient avoir le faux sentiment de sécurité et se donner à des pratiques sexuelles plus risquées.

Nous avons vu également que la prise quotidienne du TRUVADA®, en général bien tolérée, n'est pas sans effets indésirables. On retrouve principalement la toxicité rénale provoquée par un des composants du médicament, et la diminution de la densité osseuse. Cela renforce le fait que la prescription de la PrEP doit s'accompagner d'un programme d'évaluation clinique complet chez les sujets. Il paraît donc évident que les médicaments pouvant provoquer une toxicité rénale ou osseuse sont fortement déconseillés en prise concomitante avec le TRUVADA®.

Dans cette étude les chercheurs espéraient que le TRUVADA® seul pouvait avoir des effets bénéfiques sur l'infection en elle-même, notamment sur une réduction possible de la virulence de l'infection, sur un ralentissement de l'infection dans le temps, et sur une augmentation des cellules immunitaires. Les tests sanguins sur les personnes ayant contracté le virus avant l'inscription n'ont pas démontré les résultats escomptés. De plus les analyses sur ces personnes ont montré l'existence d'une résistance pouvant être fortement liée au TRUVADA® quand les comprimés étaient donc pris après l'infection. Même si les résultats n'étaient pas significatifs la prise de l'antirétroviral en bithérapie ne doit pas être commencée chez les personnes déjà infectées par le VIH. On souligne là encore l'importance des visites médicales avant et pendant le traitement.

Il faut noter que ni les laboratoires GILEAD SCIENCES, ni aucun de leurs employés n'ont joué de rôle dans l'analyse des données. Ils ont seulement fait dons des comprimés et participé au financement du projet.

2) L'essai IPERGAY :

L'essai IPERGAY (20), « Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gay », au même titre que l'essai initiateur iPrEX, a été testé dans une population HSH, sur plus de 400 participants au Canada et en Europe, en 2012. Le protocole d'étude a été approuvé par les autorités de santé publique (ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et par les comités d'éthique en France (Comité de Protection des Personnes, Ile-de-France) et au Canada (Comité d'Ethique de la Recherche de Montréal). Le promoteur de l'essai clinique est l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales en France (ANRS), avec la participation des professeurs J.M. MOLINA, J.F DELFRAISSY (Paris Saint Louis), et à Nantes des docteurs spécialistes du VIH B. BONNET, M.BESNIER, et F.RAFFI. L'étude a été publiée dans le journal britannique « The New England Journal of Medecine » le 3 décembre 2015. Voici le tableau récapitulant les différentes caractéristiques de l'étude :

Schéma de l'essai	Etude en double aveugle comparant l'administration journalière de TRUVADA® versus placebo en complément de stratégie standard de réduction du risque d'acquisition du VIH. Mode d'administration : <ul style="list-style-type: none"> · 2 comprimés avant l'activité sexuelle · 1 comprimé 24 h après l'activité sexuelle · 1 comprimé 48 h après la 1^{ère} administration
Sites	Etudes multicentriques : <ul style="list-style-type: none"> - France : Paris, Lyon, Nantes, Nice, Tourcoing - Canada : Montréal
Début de l'essai	Février 2012
Critères de jugement principal	Incidence de séroconversion VIH
N randomisés	414 : Bras Truvada : n= 206 Bras placebo : n= 208

Figure 16: Caractéristiques de l'étude IPERGAY (source: RTU du TRUVADA®, 2016)

L'essai repose sur 414 participants répartis dans 2 bras testant le TRUVADA® en comparaison à un placebo. La différence majeure avec l'essai iPrEX est le schéma d'administration des prises : il est discontinu, dépendant de l'activité sexuelle, autrement dit sur un schéma à la demande et non pas en prise quotidienne d'un comprimé par jour. Il vise à évaluer l'efficacité de la PrEP, traitement préventif du VIH vu dans l'essai iPrEX, pris à la demande dans le cadre d'un programme de prévention renforcée.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Le diagramme suivant présente le déroulement de l'étude et les résultats relevés aux différentes étapes :

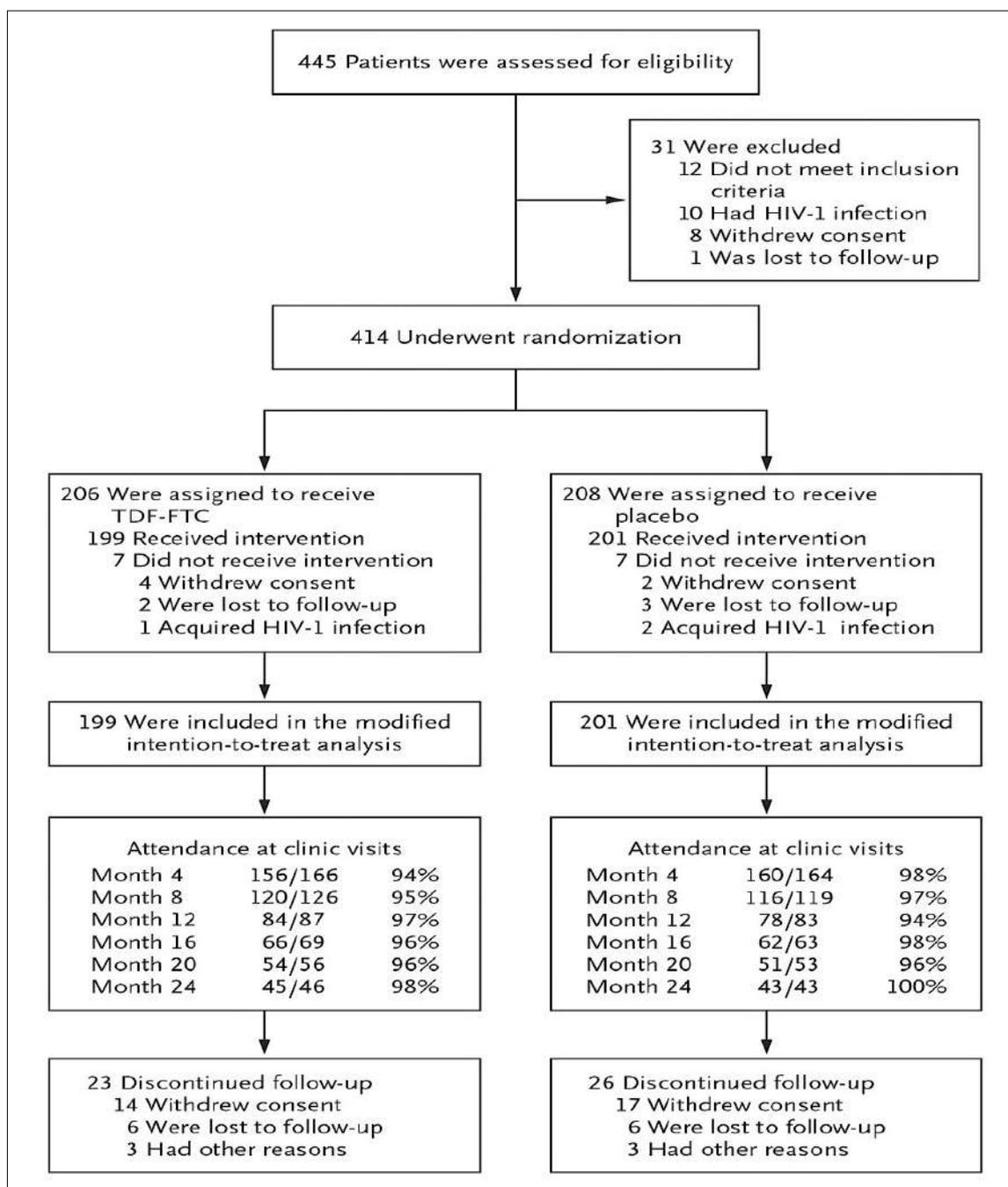


Figure 17: Déroulement et résultats de l'étude IPERGAY (source: *The NEJM*, 3 décembre 2015)

Les critères d'inclusion de l'étude étaient strictement les mêmes que pour l'étude iPrEX, à savoir : un statut VIH négatif, être âgé d'au moins 18 ans, de sexe masculin ou transgenre, avoir une activité sexuelle à haut risque de contracter le VIH. Rappelons également les critères d'exclusion : résultats positifs au VIH, au VHB, VHC, une clairance à la créatinine inférieure à 60ml/min, un niveau des alanine aminotransférases de plus de 2,5 fois la limite supérieure de la plage normale, la présence d'une glycosurie ou protéinurie.

Les visites de suivi étaient réalisées de façon régulière, avec dispensation des médicaments et de vaccins contre l'hépatite A et B à l'inscription si nécessaire, réalisation des

tests de dépistage des IST et VIH (avec délivrance des traitements en cas de diagnostic positifs aux infections), réalisation des tests sériques du VIH, délivrance de conseils de prise et d'adhésion au traitement, des conseils de prévention sur les pratiques à risques, distribution de préservatifs, réalisation des analyses biochimiques afin d'évaluer l'innocuité du médicament et/ou la survenue d'effets indésirables. On recueillait également toutes informations sur le sujet concernant ses caractéristiques sociodémographiques, l'utilisation de drogues, ses pratiques sexuelles.

Les participants devaient prendre une dose de charge de deux comprimés de TRUVADA® ou placebo avec de la nourriture à 2 heures minimum jusqu'à 24 heures maximum avant le premier rapport sexuel à risque, suivi d'une prise d'un troisième comprimé 24 heures après la première prise, et enfin un quatrième comprimé 48h après la première prise. En cas de multiples épisodes consécutifs de rapports sexuels, ils devaient continuer à prendre un comprimé par jour et toujours finir par 2 comprimés à 24 heures après le dernier rapport. Après un arrêt du traitement prophylactique supérieur à 7 jours, les participants devaient reprendre une dose de charge de 2 comprimés, autrement un seul comprimé suffisait pour continuer la prophylaxie.

Pour évaluer l'adhésion au traitement, les participants devaient ramener leur flacon de comprimés vide ou avec les comprimés non utilisés que l'on comptabilisait à chaque visite. On mesurait également, par chromatographie en phase liquide, les concentrations du médicament au niveau plasmatique.

GILEAD SCIENCES a fait don des médicaments de l'étude et a fourni des fonds pour l'analyse pharmacologique mais n'a eu aucun rôle dans la collecte et l'analyse des données.

RESULTATS

Les sujets inclus dans l'essai ont été suivis sur 32 mois sur les différents sites (France et Canada). Ils prenaient en moyenne 15 comprimés par mois aussi bien dans le groupe placebo que dans le groupe TRUVADA®. Dans l'ensemble, 28 % n'ont pris aucun des médicaments (placebo ou TRUVADA®), 43 % ont pris correctement le traitement c'est-à-dire selon le schéma recommandé et 29 % l'ont pris en dose suboptimale (autre schéma à l'initiative du sujet).

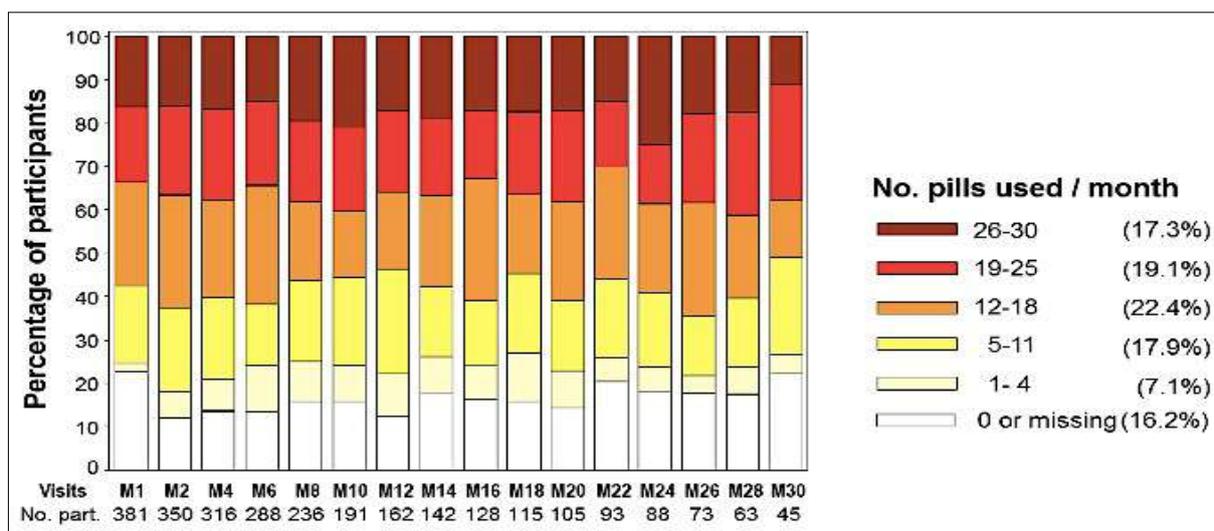


Figure 18: Nombre moyen de comprimés pris par les participants à l'étude IPERGAY (source: The NEJM, 3 décembre 2015)

% PrEP Use (min-max)	TDF/FTC n = 649 acts	Placebo n = 563 acts	Total % (min-max)
Correct use*	45 (36-57)	40 (22-49)	43 (35-51)
Suboptimal use	27 (14-35)	31 (18-44)	29 (20-38)
No PrEP	27 (15-37)	29 (24-44)	28 (20-38)

* According to the protocol, or at least one pill 24 hours before and one pill 24 hours after sex.

Figure 19: Adhésion au traitement des participants à l'étude IPERGAY (source: The NEJM, 3 décembre 2015)

Parmi les 414 participants, on a observé 19 cas de séroconversions :

- 3 sujets ont acquis le VIH avant l'inscription
- 2 sujets dans le groupe TRUVADA® : $(2 \times 100) / 206 = 0,97\%$ de personnes infectées
- 14 dans le groupe placebo : $(14 \times 100) / 208 = 6,73\%$ de personnes infectées
- risque relatif $RR = 0,97\% / 6,73\% = 0,14\%$

Ce qui reflète une réduction relative du risque de transmission du VIH de **86 %** ($RRR = (1 - 0,14) \times 100\%$) avec IC de (40 à 98 %). Ce chiffre de 86% signifie qu'un participant prenant la PrEP a sept fois moins de risque d'être infecté par le VIH qu'un participant ayant pris le placebo. Il faut préciser que les 2 sujets du groupe TRUVADA® chez qui le VIH a été diagnostiqué, ont retourné entre 58 et 60 comprimés sur les 60 délivrés lors des visites de

suivi avec aucune détection du médicament au niveau plasmatique. Ils ont donc été considérés comme non adhérents au traitement de prophylaxie. De plus aucune forme de résistance du virus au traitement n'a été observée chez les 16 personnes ayant contracté le VIH après l'inscription.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le nombre total d'épisodes de rapports sexuels dans les 4 semaines précédant les visites : ils avaient en moyenne 10 rapports homosexuels dans le mois, dans 70 % des cas sans préservatif avec 8 partenaires différents en moyenne.

EFFETS INDESIRABLES ET IST

Les données nous montrent qu'il n'y a pas de différence significative (cf annexe 1) entre les deux groupes dans la fréquence d'effets indésirables graves. Il n'y a eu aucun décès pendant l'étude. Les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ou autres) ont été observés plus fréquemment dans le groupe TRUVADA® que dans le groupe placebo (P=0,002).

Des élévations de taux de créatinine sérique ont été observées chez 35 participants (18 %) dans le groupe TRUVADA® contre 20 (soit 10 %) dans le groupe placebo (P=0,003). Aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Deux participants (1 %) du groupe TRUVADA® avaient une diminution transitoire de la clairance à la créatinine au-dessous de 60 ml/min.

Pour ce qui est des infections sexuellement transmissibles, la proportion de participants avec une nouvelle infection de la gorge, de l'anus et des voies urinaires pendant le suivi était similaire (41 % dans le groupe TRUVADA® et 33 % dans le groupe placebo, DNS). La plupart des IST (39 %) était des infections rectales. Au cours du suivi, 81 (20 %) ont acquis des infections à *Chlamydiae*, 88 (22 %) à gonorrhée, 39 (10 %) à syphilis et 5 (1 %) au virus de l'hépatite C. Aucun participant n'a contracté d'infection par le virus de l'hépatite B.

CONCLUSION DE L'ETUDE

Dans cette étude, la prise du TRUVADA® dépendante de l'activité sexuelle comme moyen de prévention contre l'infection au VIH chez les HSH à risque élevé de contracter le virus a été associée à une réduction relative du risque de transmission de **86 %** par rapport au placebo. Cette constatation est en relation avec une forte adhésion au traitement de la part des participants (72 % contre 51 % dans l'essai iPrEX dont la réduction de risque relative trouvée était de 44 %). Nous pouvons conclure qu'il a été plus difficile de la part des participants de prendre un comprimé par jour, que de le prendre à la demande en fonction des rapports

sexuels. Le schéma à la demande dépendant de l'activité sexuelle semble présenter moins de contraintes d'adhésion chez les participants. Cependant le résultat n'est pas extrapolable du point de vue efficacité pharmacologique.

Nous avons vu également que l'exposition au ténofovir, malgré une bonne tolérance chez la majorité des participants, a causé des effets indésirables de la sphère digestive ainsi que des élévations du taux de la créatinine, confortant les résultats de l'essai iPrEX. Mais les chercheurs ont été incapables d'évaluer la toxicité à long terme du TRUVADA®.

Il apparaît cependant sans ambiguïté, que le TRUVADA® ne protège en aucun cas de la transmission des IST, c'est pourquoi celui-ci devra toujours être prescrit dans le cadre d'un programme exhaustif de prévention des infections sexuellement transmissibles où leur dépistage devra être réalisé régulièrement. Nous avons vu dans les données de l'essai iPrEX que la fréquence des IST baissait avec l'avancée de l'étude mais celle-ci n'était due qu'à une meilleure responsabilisation des participants grâce aux conseils de réduction de risque de transmission des infections prodigués lors des visites de suivi et en aucun cas à l'effet du TRUVADA®.

Les chercheurs concluent sur la nécessité de proposer régulièrement des tests de dépistage des IST aux personnes prenant la PrEP et de faire en sorte qu'en cas de positivité, un traitement du patient et de son partenaire soit proposé rapidement. La prévention des IST devra toujours être maintenue afin que les efforts dans la lutte contre une crise de santé publique n'en favorise pas une autre.

3) L'essai PROUD :

L'essai PROUD (21) ou « PRexposure Option for reducing HIV in the UK : an open label randomization to immediate or Deferred daily Truvada for HIV seronegative men », a débuté au Royaume-Uni en 2012 sur plusieurs sites (13 centres de santé sexuelle à Londres, Brighton, Manchester, Birmingham, Sheffield et York). Il a ciblé des HSH séronégatifs exposés à de forts risques d'infection par le VIH afin de tester un autre schéma de prise de la PrEP.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Les participants à l'étude en ouvert étaient répartis aléatoirement dans deux bras d'essai : un bras TRUVADA® en prise quotidienne continue d'un comprimé immédiatement après la randomisation et l'autre bras où ils ne recevaient les comprimés en prophylaxie qu'un an après, en complément d'une stratégie standard de réduction de risque d'acquisition du

VIH. Le critère de jugement était l'incidence de l'infection au VIH à 12 mois après la randomisation. Le but de l'étude n'était pas d'évaluer l'efficacité de la PrEP, mais de renseigner sur le comportement des individus : ces derniers sachant qu'ils ne recevaient pas la PrEP s'orienteraient-ils vers ce nouvel outil de prévention ? Réduiraient-ils leur comportement à risque (port de préservatif, réduction du nombre de partenaires et pratiques à risque) ? Augmenteraient-ils leurs conduites à risque sachant qu'ils étaient sous PrEP ? L'efficacité et l'observance de la PrEP serait-elle compromise dès lors qu'elle est prescrite hors contexte de l'essai clinique ? Enfin, indirectement, les résultats pourraient conforter les résultats des précédentes études sur l'efficacité du médicament donné en prophylaxie.

544 participants ont été recrutés le 29 Novembre 2012, répartis en 275 participants dans le groupe immédiat et 269 dans le groupe différé. L'étude était en ouvert (cf annexe 2), avec un bras prenant le TRUVADA® dès la randomisation et l'autre seulement 12 mois après. Des informations sur l'activité sexuelle, le respect du traitement, le nombre et le type de partenaires sexuels étaient relevés mensuellement. Un rendez-vous médical était réalisé pour vérifier toute contre-indication à l'administration de la PrEP. Les sujets devaient par la suite assister tous les 3 mois aux visites cliniques, où des tests de dépistage du VIH et des IST étaient réalisés et la tolérance du médicament évaluée.

RESULTATS

- 20 patients ont eu des nouvelles infections au VIH dans le groupe différé (243 personnes)
- 3 patients dans le groupe TRUVADA® immédiat (222 personnes)

L'incidence du VIH est significativement plus faible dans le groupe immédiat que dans le groupe différé. Cette différence correspond à une réduction relative du risque d'infection de **86 %** dans le groupe immédiat.

Cinq participants du groupe immédiat dont le statut séropositif a été détecté quelques semaines après l'inscription (ce qui suggère que ces derniers avaient contracté l'infection avant l'inscription) ont été testés pour détecter une éventuelle résistance au TRUVADA® : 2 avaient développé des mutations de la transcriptase inverse, probablement liées à l'exposition à l'emtricitabine.

Concernant les IST, aucune différence significative entre les deux groupes n'avait été observée en dépit d'une suggestion d'une compensation des risques chez les sujets recevant la PrEP, où on avait cependant relevé plus de cas d'infection et de comportements à risque. En effet une plus grande proportion chez les sujets du groupe PrEP immédiat pratiquait le sexe

anal réceptif sans préservatif (des résultats de diagnostics de gonorrhée ou de chlamydie rectale signes de relations anales sans protection, étaient plus élevés dans ce groupe, mais non significatif par rapport au groupe différé).

	Immediate	Deferred	Unadjusted odds ratio	Adjusted odds ratio (90% CI)*	p value
Any	152/265 (57%)	124/247 (50%)	1.33	1.07 (0.78-1.46)	0.74
Gonorrhoea†	103/261 (39%)	89/242 (37%)	1.12	0.86 (0.62-1.20)	0.46
Chlamydia†	77/261 (30%)	54/242 (22%)	1.46	1.27 (0.89-1.80)	0.27
Syphilis	30/263 (11%)	22/247 (9%)	1.32	1.29 (0.79-2.10)	0.39
Rectal gonorrhoea or chlamydia	93/258 (36%)	77/238 (32%)	1.18	1.00 (0.72-1.38)	0.99

Figure 20: Nombre de cas d'IST relevés dans l'étude PROUD (source: *The Lancet*, 9 septembre 2015)

Le « comité de suivi des données et de la sécurité » (CDC) (comité indépendant, dont le rôle consiste à examiner périodiquement les données collectées au cours de l'étude, et à faire cesser l'étude, ou à la modifier, en présence d'enjeux préoccupants pour la sécurité des participants) a examiné les résultats d'une analyse provisoire le 6 octobre 2014 et a alerté le comité de pilotage d'un risque significativement accru d'infection au VIH dans le groupe différé. Par conséquent, le fait de maintenir l'attente avant de commencer la PrEP pour le groupe différé était considéré comme contraire à l'éthique.

Le 13 octobre 2014, tous les participants du bras différé ont été basculés dans le bras immédiat. Le protocole PROUD a donc été modifié et poursuivi jusqu'à la visite trimestrielle suivante. Cependant le CDC a estimé que l'étude, malgré les changements apportés, répondrait à de nombreuses questions concernant la PrEP, notamment en termes de comportement des individus.

CONCLUSION DE L'ETUDE

L'étude PROUD a démontré que l'utilisation quotidienne du TRUVADA® en PrEP peut être fortement efficace pour réduire les taux d'infection par le VIH dans la vie réelle, c'est-à-dire hors de la situation d'un essai clinique contrôlé. Les chercheurs ont conclu que « les craintes que l'efficacité soit moindre dans le vrai monde n'étaient pas fondées ».

Il est encourageant de constater que le degré de réduction du risque d'infection par le VIH dans l'étude PROUD a été aussi élevé que dans d'autres études sur la PrEP. La réduction spectaculaire du risque d'infection par le VIH dans le cadre de l'étude PROUD démontre qu'une observance élevée de la prise quotidienne du comprimé peut être atteinte dans la vie

réelle. De plus, les comportements à risque pour le VIH n'ont pas semblé augmenter. Il est encourageant de constater que le taux élevé d'IST parmi les participants à l'étude n'a pas annulé les bienfaits de la PrEP, car nous savons que les IST augmentent le risque d'infection par le VIH. Cependant, il est important de signaler que les participants à l'étude étaient dépistés périodiquement pour les IST, ce qui a permis de les diagnostiquer et de les traiter en temps opportun. Ces services ont pu contribuer à atténuer l'impact des IST sur le risque d'infection par le VIH.

Dans le groupe différé, le taux très élevé d'infections par le VIH, malgré la prestation de soutien pour la réduction des risques et le recours marqué à la PPE (Prophylaxie Post-Exposition), met en relief la nécessité de stratégies additionnelles de prévention du VIH, comme la PrEP.

4) L'essai PARTNERS :

L'essai PARTNERS (22) se déroulait au Kenya (4 sites) et en Ouganda (5 sites), pays où l'incidence du VIH est élevée et où les moyens de prévention et les traitements contre le virus sont quasi inexistant. De juillet 2008 à Novembre 2010, 4747 (cf annexe 3) personnes hétérosexuelles (dont 38 % étaient des femmes), non infectées par le VIH, mais dont les partenaires infectés (couples sérodiscordants) ne recevaient pas de traitement antirétroviral (compte tenu des recommandations nationales) avaient été incluses à l'étude. L'étude se présentait en double aveugle comparant l'administration journalière du VIREAD® (tenofovir seul), du TRUVADA® (association de l'emtricitabine avec le ténofovir) ou d'un placebo, en complément de mesures de réduction de risque d'acquisition du VIH.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité du VIREAD® et du TRUVADA® contre placebo, en prophylaxie pré-exposition chez des personnes hétérosexuelles (des deux sexes), à haut risque de contracter le virus (les partenaires séropositifs ne recevaient pas de traitement antirétroviral, et les rapports sexuels se faisaient sans préservatif).

Les partenaires séronégatifs ont été répartis au hasard dans l'un des trois groupes dans un rapport 1/1/1. Ils recevaient une fois par jour l'un des 3 comprimés. Ils avaient tous une fonction rénale normale, n'étaient pas infectés par le virus de l'hépatite B et n'étaient pas enceintes ou allaitantes pour les femmes.

Tous les participants ont reçu un ensemble complet de services de prévention du VIH, des conseils de réduction de risques, la distribution de préservatifs et ont bénéficié de la vaccination contre l'hépatite B.

Des visites mensuelles étaient programmées pour les participants séronégatifs impliquant le recueil des flacons des médicaments non utilisés du mois précédent. Les femmes qui tombaient enceintes pendant l'étude avaient été suspendues de l'étude.

Leurs partenaires séropositifs avaient été suivis trimestriellement dans les services de soins, où leurs taux de CD4+ étaient mesurés et suivis afin de déterminer leur admissibilité à l'initiation du traitement antirétroviral conformément aux directives nationales. Ceux qui pouvaient en bénéficier avaient été adressés et suivis aux cliniques locales.

RESULTATS

A l'inscription, 27 % des partenaires séronégatifs avaient déclarés avoir des rapports sexuels sans préservatifs avec leur partenaire. Ce pourcentage avait diminué au cours de la période de suivi et avait été similaire dans les deux groupes (cf annexe 4). La proportion de participants ayant eu des rapports sexuels extra-conjugaux, et ayant eu des infections sexuellement transmissibles ne différait pas significativement entre les différents groupes d'étude.

L'adhésion au traitement était basée sur le dénombrement mensuel des flacons, ainsi que sur le dosage plasmatique de la concentration du médicament. Les chercheurs ont calculé un taux d'adhésion de 92,1 % durant la période de suivi.

96 personnes ont rapporté une séroconversion. Pour 14 d'entre elles la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion. On observait donc 82 cas d'infections incidentes :

- 17 dans le bras VIREAD®
- 13 dans le bras TRUVADA®
- 52 dans le bras placebo.

Ceci représentait une réduction relative de l'incidence du VIH de chaque groupe par rapport au placebo de :

- 67 % (IC 95 % : 44 %-81 %, P = 0,005) dans le groupe VIREAD®
- 75 % (IC 95% : 55 %-87 %, P = 0,002) dans le groupe TRUVADA®

La différence était statistiquement significative pour les 2 groupes de traitement actif par rapport au groupe placebo mais non significative entre eux (P = 0,23).

Chez les femmes par rapport au placebo, l'efficacité du VIREAD® était de 71 % (P = 0,002) et de 66 % (P = 0,006) pour le TRUVADA®, chez les hommes elle était de 63 % (P = 0,01) contre 84 % (P < 0,001) respectivement. La protection des deux médicaments n'est pas statistiquement différente selon le sexe.

Parmi les 14 personnes dont les tests à l'inscription avaient révélé une infection au VIH, 8 étaient dans les groupes des médicaments actifs testés (5 sous VIREAD® et 3 sous TRUVADA®) contre 6 dans le groupe sous placebo. On avait trouvé 2 cas de résistance aux médicaments, un dans chaque groupe.

Il n'y avait aucune différence significative dans la fréquence des événements indésirables (cf annexe 5). Cependant les médicaments actifs avaient été associés à une augmentation modeste d'effets secondaires gastro-intestinaux et de fatigue par rapport au placebo, principalement au cours du premier mois de l'administration des traitements.

CONCLUSION DE L'ETUDE

Dans cette étude, des hommes et des femmes hétérosexuels ayant un partenaire séropositif avaient reçu soit le VIREAD®, soit le TRUVADA® ou soit un placebo à la prise d'un comprimé par jour. La réduction relative du risque d'infection par le VIH pour chaque groupe était de **67 %** et de **75 %** respectivement (en comparaison au placebo), pour les deux sexes confondus. L'étude de ces deux médicaments ayant une indication en traitement post-exposition a montré significativement qu'ils avaient une protection contre le VIH pour les hommes et les femmes hétérosexuels. Néanmoins le respect des doses quotidiennes est primordial pour une efficacité optimale de la PrEP.

En ce qui concerne les effets indésirables, les deux médicaments à l'étude ont été associés principalement à des troubles gastro-intestinaux en début de traitement. Aucun cas n'a été contraint d'arrêter la prise des comprimés. Cependant, d'après les RCP des fiches-produit des médicaments, les effets sur la fonction rénale et la densité minérale osseuse étaient attendus.

L'initiation de la prophylaxie pré-exposition chez des patients infectés par le VIH a montré la sélection de souches résistantes. C'est pourquoi, il sera nécessaire de connaître le statut virologique de la personne avant toute prise de la PrEP, et de le suivre tout au long de la prophylaxie.

Dans cette étude, la PrEP propose une stratégie de prévention du VIH pour les personnes non infectées ayant des partenaires qui ne connaissent par leur statut VIH ou qui sont infectés mais n'ont pas commencé un traitement antiviral. En effet, on estime que la trithérapie offre, bien qu'incomplète, une protection contre la transmission du virus par voie sexuelle et sanguine. Cependant les conseils de réduction de risque, les méthodes de prévention qui ont également montré leur importance dans toutes les études ne sont pas à délaissier.

5) L'essai TDF2 :

L'étude TDF2 (23) fait suite à l'étude, TDF1 qui avait testé l'efficacité et l'innocuité du ténofovir (VIREAD®) en prophylaxie pré-exposition contre placebo, à une prise par jour, au Botswana. Lorsque les données provenant de l'étude iPrEX et d'études chez l'animal avaient montré une efficacité supérieure du ténofovir associé à l'emtricitabine les chercheurs remplacèrent le VIREAD® contre le TRUVADA®.

Le Botswana est l'un des pays qui a la plus forte prévalence mondiale de l'infection par le VIH (24). Dans ce contexte, l'équipe de recherche et de développement de la Santé au Botswana a recruté en Février 2007 (cf annexe 6), 1219 participants dont 544 étaient des femmes, afin d'évaluer l'efficacité du TRUVADA® en prophylaxie pré-exposition du VIH chez les adultes hétérosexuels sexuellement actifs. Les participants étaient tous séronégatifs, âgés de 18 à 39 ans, sans antécédents médicaux, négatifs au test de l'hépatite B. Les femmes ne devaient pas être enceintes ni allaitantes, et prêtes à utiliser une contraception efficace pour participer à l'étude. La plupart déclaraient n'avoir qu'un seul partenaire sexuel à l'inscription. Le pourcentage d'épisodes sexuels dans lesquels les préservatifs avaient été utilisés avec le partenaire occasionnel a été similaire dans les deux groupes d'étude. Le nombre de partenaires sexuels a diminué de façon similaire dans les deux groupes au cours de l'étude. Peu de participants ont déclaré avoir eu des relations sexuelles anales. Des visites mensuelles ont été programmées comme dans les études précédentes, avec délivrance de conseils de prévention pour le VIH, conseils de réductions de comportements à risque, tests de dépistage du VIH et de grossesse, évaluation de l'adhésion au traitement, recueil d'informations sur les effets indésirables, suivi clinique et biologique.

Les résultats de l'étude ont conforté ceux de l'étude iPrEX : 36 personnes ont rapporté une séroconversion. Pour 3 d'entre elles la primo-infection n'avait pas été détectée à l'inclusion. On observait donc 33 cas d'infections incidentes :

- 9 dans le bras TRUVADA®
- 24 dans le bras placebo.

Ceci représentait une réduction relative de risque de l'incidence du VIH de **62,2 %** (IC 95 % (21,5-83,4)) dans le groupe TRUVADA® en comparaison au groupe placebo, avec des taux d'adhésion au traitement de 84,1 % dans le groupe du médicament actif et de 83,7 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables étaient d'ordre gastro-intestinal avec nausées et vomissements, et étourdissements (cf annexe 7). Ces symptômes étaient transitoires et dans la plupart des cas étaient résolus rapidement. Au cours des deux années de prophylaxie, on a observé une baisse légère mais significative de la densité minérale osseuse chez les

participants prenant le TRUVADA® (cf annexe 8). Cependant 57 % de la population étudiée avait une densité minérale faible au moment de l'inscription.

Cette étude a montré une efficacité du TRUVADA® en PrEP en prise continue d'un comprimé par jour, chez les hommes et les femmes hétérosexuels, avec une réduction de risque de 62,2 %. Cependant la faiblesse de cette étude a été le nombre de participants qui n'ont pas terminé l'étude, 397 personnes sur 1219 soit environ 1/3, ce qui était plus que prévu par rapport à l'estimation au commencement de l'étude. Enfin cette étude ne permet pas d'affirmer de façon concluante que le TRUVADA® était efficace pour les hommes et les femmes de façon indépendante comme l'a montré l'étude PARTNERS qui a impliqué des couples sérodiscordants.

6) L'essai BTS (Bangkok Tenofovir Study) :

Cette étude est la seule étude menée testant l'efficacité et l'innocuité de la PrEP chez les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse. Le médecin-chercheur Kachit Choopanya qui a publié d'autres recherches sur le VIH, en collaboration avec le CDC américain (Center for Disease Control and Prevention des Etats-Unis), a été le principal investigateur.

L'étude commence en juin 2005 (25), avec l'inclusion de 2 413 participants (cf annexe 8) recrutés dans 17 cliniques de traitements de la toxicomanie à Bangkok en Thaïlande où la loi sur les stupéfiants interdit la distribution gratuite de matériel d'injection. Mais les utilisateurs de drogues peuvent toujours se le procurer dans les pharmacies à moindre coût sans ordonnance. En Thaïlande, le VIH se propage rapidement chez les UVDI où la prévalence est restée élevée depuis la fin des années 1980. C'est pourquoi des mesures sûres et efficaces doivent être prises pour prévenir l'infection au VIH dans cette population.

Les participants étaient tous séronégatifs, âgés entre 20 et 60 ans, déclarant s'être injectés des drogues dans l'année précédente et non infectés par le VHB (cf annexe 9). Les femmes ne devaient pas être enceintes ou allaitantes et acceptaient de recevoir un contraceptif durant l'étude. Ils étaient répartis au hasard dans le bras ténofovir à 300mg à raison de 1 prise par jour, contre le bras placebo. L'essai a été mené en double aveugle.

Le critère principal d'efficacité était donc l'infection au VIH, évalué lors des visites mensuelles où des conseils d'adhésion au traitement, des conseils de réduction de risques, des préservatifs, des traitements à la méthadone, des tests de dépistage des IST, des tests de grossesse leurs étaient fournis. Les comportements à risque ont été évalués tous les 3 mois.

L'adhésion au traitement était estimée à 83,8 % (d'après ce qu'ils déclaraient) en moyenne dans les deux groupes. Les activités à risque d'exposition au VIH étaient similaires dans les deux groupes (nombre d'injection, partage d'aiguilles, nombre de partenaires sexuels).

La fréquence des événements indésirables (cf annexe 10) (nausées, vomissements, augmentation des enzymes pancréatiques) était plus élevée dans le groupe ténofovir. L'augmentation de la concentration de créatinine était la même dans les deux groupes.

Le diagnostic à l'infection au VIH (cf annexe 8) s'est révélé positif chez 52 participants (dont 2 n'avaient pas été détectés à l'inscription) : 17 dans le groupe ténofovir et 33 dans le groupe placebo. Cela représentait une réduction relative de l'incidence au VIH de **48,9 %** (IC95% (9,6 % -72,2 %)) par rapport au groupe placebo. Les résultats montrent qu'il y avait eu une meilleure adhésion chez les femmes (95,6 %, IC (81,1 % - 98,9 %)) en comparaison aux hommes (93,8 %, IC (78,8 %-98,7 %); P = 0,04), et chez les personnes de 40 ans et plus (98,2 % IC (93,5 % - 99,5 %)), associée à une réduction de risque de 79 % et 89 % respectivement dans ces populations. Aucun cas de résistance n'a été détecté.

Le ténofovir donné en prophylaxie à la prise d'un comprimé par jour a diminué le risque d'infection par le VIH de **48,9 %** chez les usagers de drogues par injection intraveineuse quand il était fourni dans le cadre d'un programme complet de réduction de risques et de prévention du VIH dans les cliniques traitant la toxicomanie à Bangkok. L'adhésion était un critère important pour l'efficacité de la prophylaxie par les antirétroviraux.

7) Autres essais : Fem-PrEP, MTN003/VOICE :

L'étude Fem-PrEP initiée en juin 2009 (26) a recruté dans quatre centres d'étude au Kenya, en Afrique du Sud et en Tanzanie, plus de 4000 femmes âgées de 18 à 35 ans, en bonne santé et présentant un risque accru d'infection par le VIH (femmes ayant eu un ou plusieurs actes sexuels vaginaux au cours des deux dernières semaines et/ou plus d'un partenaire sexuel au cours du mois précédent). 2120 femmes ont été incluses et réparties dans deux bras : un bras recevant un placebo et l'autre bras du TRUVADA®. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du TRUVADA® à une prise par jour, dans la prévention de l'acquisition du VIH, chez des femmes à haut risque d'infection.

Les femmes ne devaient pas être enceintes ou allaitantes, et avaient reçu des contraceptifs (oraux ou injectables). Des visites mensuelles étaient organisées pour la

réalisation de tests de dépistages du VIH, la fourniture d'un mois de traitement du médicament à l'étude, la réalisation de tests de grossesse, et l'évaluation d'évènements indésirables. Des conseils de réduction de risque étaient dispensés ainsi que des préservatifs distribués gratuitement. En outre, l'adhésion au traitement était évaluée par auto-déclaration et comptage des comprimés rapportés. Des échantillons de sang étaient collectés afin d'évaluer la quantité plasmatique présente dans le plasma. Un questionnaire relevant des informations sur les comportements et pratiques sexuelles avait été distribué. Les femmes recevaient à chaque visite une compensation monétaire en échange de leur investissement dans l'essai.

A la semaine 51, on dénombrait 68 cas d'infections (cf annexe 12) : 33 dans le groupe TRUVADA® (1024 femmes) et 35 (1032 femmes) dans le groupe placebo (RRR= 6 %).

Moins de 5 % des femmes présentaient des anomalies hépatiques ou rénales entraînant l'arrêt du médicament (tendance plus élevée dans le groupe prenant le TRUVADA®).

On a décompté 74 cas de grossesses dans le groupe TRUVADA® contre 51 dans le groupe placebo, sachant que les taux de grossesse étaient plus élevés parmi les participantes qui ont choisi d'utiliser des contraceptifs oraux.

95 % des participantes ont indiqué qu'elles avaient toujours pris le médicament qui leur était attribué. Les données étaient conformes en comparaison au nombre de comprimés retournés. En revanche, les tests des échantillons de sang évaluant la concentration plasmatique du médicament montraient des niveaux d'adhésion beaucoup plus faible.

Etant donné les résultats décevants, le comité indépendant de surveillance des données a décidé de mettre fin à l'essai clinique.

Dans cette étude, il n'y avait pas eu de réduction significative de l'acquisition du VIH chez les femmes dans le groupe TRUVADA® par rapport au groupe placebo. L'essai était donc insuffisant pour détecter un effet du TRUVADA® à une prise par jour sur le risque d'acquisition du VIH chez les femmes dans les pays à forte prévalence du VIH. Ces résultats sont à la fois décevants et surprenants. En effet lors de l'essai iPrEx, l'utilisation quotidienne du TRUVADA® semble avoir réduit le risque d'infection par le VIH lors des rapports sexuels anaux entre hommes, avec un taux d'adhésion relativement faible. Ainsi les chercheurs émettent l'hypothèse qu'il existe des différences biologiques entre les réponses des médicaments chez les hommes et chez les femmes et entre l'exposition au VIH et le sexe vaginal et rectal. Il semble que ces différences peuvent être surmontées avec des taux d'adhésion élevée comme l'a démontré l'essai PARTNERS.

Les chercheurs avaient aussi relevé un nombre plus élevé de grossesses dans le groupe TRUVADA® qui prenait en majorité un contraceptif oral. Ceci pouvait indiquer une difficulté avec la prise quotidienne de comprimés de la part des femmes.

En conclusion, la prophylaxie par le TRUVADA® n'avait pas réduit le taux d'infection par le VIH dans cette étude. Les chercheurs n'avaient pas été en mesure d'évaluer avec précision l'effet du médicament sur l'acquisition du VIH en raison d'une faible adhésion. Ces résultats illustrent bien que la réussite d'une intervention auprès d'une population donnée ne se répète pas nécessairement chez une autre. C'est pourquoi il est important d'évaluer l'efficacité de toute intervention auprès de différentes populations.

B. CONCLUSION SUR LES ETUDES :

Les essais cliniques randomisés réalisés sur plusieurs continents sur la Prophylaxie pré-exposition ont permis d'observer que l'utilisation du TRUVADA®, constitué de deux molécules actives, le ténofovir et l'emtricitabine, en prise quotidienne ou en prise à la demande (en fonction de l'activité sexuelle), réduit le risque d'infection par le VIH dans plusieurs populations, dont les femmes et hommes hétérosexuels, HSH, ainsi que les personnes qui s'injectent des drogues.

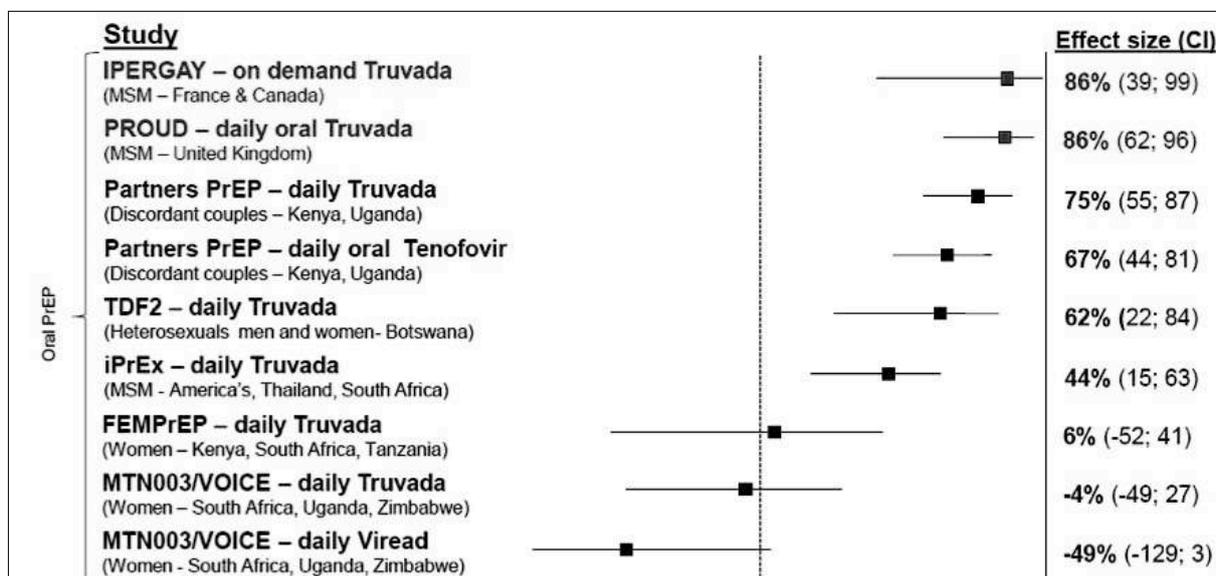


Figure 21: Résultats obtenus sur l'efficacité de la PrEP lors des différentes études (source: RTU du TRUVADA®, ANSM 2016)

La réduction du risque de contracter le VIH, par l'utilisation de la PrEP, a varié grandement d'une étude à une autre soulignant l'importance de l'observance thérapeutique du traitement. En effet, celle-ci a varié entre faible et forte selon les études qui ont démontré une corrélation évidente entre taux d'observance et efficacité de la PrEP :

Etudes	Efficacité	Observance estimée par les taux plasmatiques	Efficacité ajustée par rapport à l'observance
Partners bras TRUVADA	75%	75-80%	90% (58-98)
Partners bras VIREAD	67%	67-80%	
TDF2 TRUVADA	62%	80%	
BTS VIREAD	49%	67%	
IPrEX TRUVADA	44%	51%	92% (40-99)
FemPrEP TRUVADA	6%	37%	

Figure 22: Efficacités de la PrEP ajustées à l'observance observées lors des différentes études (source : RTU du TRUVADA®, ANSM 2016)

Les circonstances des essais cliniques étaient très différentes de celles de la vraie vie. Les participants aux essais étaient, dans la plupart des études, dans l'« insu » au traitement qu'ils prenaient (PrEP contre placebo). De plus, les fournisseurs de services dans le cadre des essais cliniques disposaient d'abondantes ressources pour offrir aux participants un soutien complet et continu afin de favoriser leur observance thérapeutique et la réduction des risques d'infection par le VIH. Or l'observance et les comportements à risque pourraient être très différents dans la vraie vie, où les utilisateurs de la PrEP sauront forcément que le traitement qu'ils prennent est efficace contre l'infection par le VIH et où les fournisseurs de services pourraient ne pas avoir suffisamment de ressources pour offrir un soutien complet.

Du point de vue de la sécurité, autant la prise quotidienne que la prise à la demande du TRUVADA® ont montré un nombre important de cas de sujets présentant des effets indésirables liés au ténofovir, ce qui ne semble pas étonnant au vu des données de toxicité de la molécule.

Quoiqu'il en soit, les résultats de la PrEP sont très encourageants et il serait aberrant de ne pas tenir compte de cette nouvelle stratégie de prévention qui a montré ses preuves lors des essais cliniques. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation quotidienne du TRUVADA® en PrEP. L'extension d'indication de l'AMM du médicament chez les adultes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle a donc été octroyée en juillet 2012 et a principalement reposé sur l'analyse des essais cliniques iPrEX chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et l'essai PARTNERS chez des personnes hétérosexuelles au sein de couples sérodifférents.

C. AUTORISATION ET DEPLOIEMENT DE LA PrEP AUX ETATS-UNIS :

En juillet 2012, la Food Drug Administration (FDA) et l'Agence américaine du médicament, ont autorisé la prescription de TRUVADA®, en prise quotidienne dans le cadre d'une prophylaxie pour réduire le risque de contamination de personnes très exposées au VIH.

Cette extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a principalement reposé sur l'analyse des résultats de l'essai iPrEX chez les HSH et de l'essai PARTNERS chez les personnes hétérosexuelles au sein de couples sérodifférents.

Les CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Centres américains de contrôle et de prévention des maladies) ont également publié des lignes directrices cliniques recommandant aux professionnels de santé de proposer la PrEP aux personnes sexuellement actives (hommes et femmes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes) et aux utilisateurs de drogues injectables courant un risque important d'infection par le VIH. Les CDC ont aussi créé un supplément à l'intention des cliniciens qui contient des outils additionnels se rapportant à la prescription de la PrEP : le « Clinical practice guidelines for providing PrEP et Clinical provider's supplement for providing PrEP » (27).

L'EXEMPLE DE SAN FRANCISCO

La ville de San Francisco est une ville lourdement touchée par le VIH. Depuis le début de l'épidémie, ce n'est pas moins de 25 000 morts du SIDA qui ont été recensés (28). Ce chiffre permet de comprendre pourquoi la ville est devenue un exemple d'engagement politique, communautaire, médical et scientifique dans la lutte contre le SIDA. Cet engagement se traduit aujourd'hui par un investissement financier important de la ville : 16,7 millions de dollars pour la prévention, 37,6 millions pour les soins (budget 2015-2016) (28), auxquels s'ajoutent des donations privées (comme ceux du laboratoire GILEAD).

La diffusion de la PrEP a d'abord été lente, mais est désormais en pleine progression. L'accès à la PrEP repose ainsi sur des structures publiques spécialisées dans la prise en charge du VIH et/ou de la santé sexuelle mais aussi dans des espaces communautaires de santé sexuelles ou dans des cliniques où existent des projets communautaires. Le rapport de mission produit pour le compte de l'ANRS à la suite d'un voyage de presse à San Francisco en Novembre 2015 fait état de files actives de patients suivis en PrEP impressionnantes. La demande est telle que certains centres affichent des listes d'attente de plusieurs semaines. Au total 5000 à 6000 personnes seraient actuellement suivies pour une PrEP à San Francisco. Il faut noter que les critères d'inclusion sont très larges, la seule demande du patient suffisant à le faire rentrer dans un programme de PrEP. La communauté la plus demandeuse était essentiellement la communauté gay, estimée entre 60 000 à 70 000 personnes à San Francisco (dont 20 à 22% seraient séropositifs) (28). On observe une utilisation moindre chez les afro-américains, les travailleurs du sexe, les usagers de drogues et les transgenres. Bien que la prise en charge médicale soit relativement simple voire médiocre (dans certaines cliniques le patient ne voit le médecin ou pharmacien que lors de la première consultation, le suivi

ultérieur étant assuré par des infirmières praticiens, et le corps médical n'intervenant qu'en cas de problème notamment concernant la surveillance biologique), le rythme de la prise en charge se faisait de façon régulière et permettait à des personnes exclues ou marginalisées de rentrer dans un système de soin, avec apport d'informations, conseils et soutien de la personne et si besoin accès à une couverture sociale.

Les débuts de l'utilisation de la PrEP ont été lents et n'ont pas été sans stigmatisation chez ces utilisateurs qui cachaient leur flacon de TRUVADA®. Mais la ville en a fait sa priorité : une lutte contre la stigmatisation des personnes séropositives et des utilisateurs de PrEP par l'information, la communication et la formation. Aujourd'hui les utilisateurs de PrEP affichent fièrement leur statut de « PrEPeur » soulignant ainsi une responsabilité de soi : « les séronégatifs ont pris le contrôle de leur sécurité » (28). La PrEP est entrée dans la culture populaire. Il y a avait aussi des réserves du côté des praticiens qui approuvaient son utilisation mais que peu prescrivaient finalement. Il a fallu un changement de culture, et les praticiens n'ont pu que prendre acte de la désaffection pour le préservatif.

En ce qui concerne les infections sexuellement transmissibles, Barbara Garcia, directrice des services de santé publique de San Francisco reconnaît qu'elles sont en augmentation. Aucune étude fiable n'a mesuré l'incidence de la PrEP. Un médecin d'une des cliniques délivrant la PrEP à San Francisco répond : « on teste les gens beaucoup plus souvent. Il est normal qu'on détecte plus d'infections. ». Des statistiques d'une clinique font état d'une augmentation de 32 % des gonorrhées et de 20 % de la syphilis. Mais comme dit un autre médecin, l'essentiel n'est pas là : « Bien sûr il y a les MST, mais le gros truc, ça a toujours été le VIH. »

L'accès à la PrEP constitue une stratégie complémentaire privilégiée vers l'objectif « SIDA zéro » d'ici 2020. La ville fait figure de « laboratoire » dans le déploiement à grande échelle de la PrEP. San Francisco apparaît comme un « exemple d'engagement politique, communautaire, médical et scientifique dans la lutte contre le SIDA » (28). Pour l'OMS, la PrEP doit être considérée comme une option supplémentaire de prévention, fondée sur un ensemble global de services comportant le dépistage du VIH, le conseil et le soutien, l'accès au préservatif et au matériel pour la sécurité des injections. La PrEP fait également partie intégrante de la stratégie de l'ONUSIDA pour mettre fin à l'épidémie en 2030.

Chapitre 3 : LE TRUVADA® EN PREP OU PROPHYLAXIE DE PRE-EXPOSITION AU VIH

A. ARGUMENTAIRE (29) DE L'ANSM JUSTIFIANT L'UTILISATION DU TRUVADA® EN PREP DANS LE CADRE DE LA RTU 2016:

En France, en janvier 2012, le Conseil National du SIDA (CNS) émet un avis (30) sur l'intérêt de la prophylaxie pré-exposition du VIH/SIDA. Le CNS est un comité indépendant et engagé, créé en 1989 par décret du Président de la République. Il est consulté sur les programmes et plans nationaux de santé et les programmes d'information, de prévention et d'éducation pour la santé, établis par le Gouvernement et les organismes publics. Il souligne alors l'intérêt de la PrEP en tant qu'outil de prévention additionnel, dont la promotion et l'accès doivent être envisagés en complément des outils déjà existants dans une approche de prévention combinée.

Selon le CNS, une offre de PrEP devra cibler prioritairement les HSH mais aussi les individus présentant un risque accru de contamination et de grandes difficultés en matière de prévention. Par ailleurs, le CNS, sur la base des données disponibles, ne souscrit pas à l'inquiétude de voir émerger un relâchement des comportements et considère au contraire que cet outil devrait favoriser l'accès au dépistage répété, à la prévention et aux soins.

A la fin de l'été 2015, le groupe d'experts français sur la prise en charge du VIH, coordonné par le Pr Morlat, a également recommandé l'utilisation de la PrEP, précisant les groupes concernés et les modalités de dispensation et de suivi (8).

En novembre 2015, c'est à l'unanimité que la commission d'évaluation initiale du rapport risque/bénéfice des produits de santé de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est prononcée en faveur de la mise en place d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le TRUVADA® en PrEP (31).

Le 23 novembre 2015, la ministre des affaires sociales et de la Santé, Marisol Touraine, a annoncé à l'Assemblée Nationale être favorable à une recommandation temporaire d'utilisation du TRUVADA® en traitement prophylactique pour les personnes les plus exposées par le VIH. L'arrêté publié au journal officiel le 31 décembre 2015 (32) est venu répondre à cette déclaration en autorisant l'utilisation du TRUVADA® en PrEP.

Depuis janvier 2016, suite à un intense plaidoyer associatif et grâce aux résultats concluants et solides de plusieurs essais, la France est le premier pays européen à autoriser l'utilisation du TRUVADA® pour un usage en prophylaxie et le premier pays au monde à le prendre en charge intégralement dans cette indication.

Pour le Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS) qui a salué « *une avancée majeure* », « *la France vient de franchir un pas décisif dans la lutte contre le VIH/SIDA* ».

B. LE TRUVADA®, EXTENSION D'INDICATION EN PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION : LA PrEP

1) Le cadre légal :

La recommandation temporaire d'utilisation du TRUVADA® dans la prophylaxie Pré-exposition au VIH (PrEP) établie par l'ANSM en janvier 2016 a pris fin le 28 février 2017 (33), compte tenu de l'extension de son AMM dans cette indication. La Commission Européenne a octroyée l'extension dans la PrEP en août 2016. Dans ce cadre :

- TRUVADA®, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination, selon un schéma posologique en continu d'un comprimé par jour.
- Le traitement devra être initié par un médecin spécialiste hospitalier et/ou exerçant en CeGIDD. Il pourra être renouvelé par le médecin généraliste, dans la limite d'un an, comme c'est actuellement le cas dans le traitement pour l'infection par le VIH.

Les laboratoires GILEAD n'ont pas déposé d'AMM sur le schéma d'administration discontinue qui consiste à ne prendre les comprimés qu'en fonction de l'activité sexuelle. Or les études, notamment l'étude IPERGAY, ont montré une efficacité du TRUVADA® de 86 % de réduction du risque de transmission du virus par voie sexuelle chez les HSH. Malgré les résultats probants, l'Agence Européenne du Médicament n'a pas retenu le modèle posologique de la prise discontinue, sollicité par les autorités françaises. La Commission de Transparence de l'HAS émet un avis le 22 mars 2017 (34), et recommande le TRUVADA® en PrEP prescrit selon les conditions de l'AMM. Elle reconnaît cependant l'efficacité d'administration en schéma discontinu, démontrée par des données scientifiques lors de l'essai IPERGAY, et que ce schéma a également été reconnu et recommandé par les groupes d'experts dans le rapport Morlat 2015 (8).

2) Utilisation du TRUVADA® en PrEP :

a) Place de la PrEP dans la stratégie de prévention :

Dans un contexte épidémiologique du VIH qui reste important en France malgré les mesures de prévention mises en place, l'incidence des infections élevée en particulier dans les populations à haut risque de contamination, compte tenu de la gravité de l'infection par le VIH, le TRUVADA® en PrEP ne peut que répondre au besoin médical de disposer de nouvelles approches et outils de prévention efficaces dans la lutte contre l'épidémie du VIH. La PrEP doit s'intégrer dans une démarche préventive combinée aux autres moyens de prévention existants, vis-à-vis du VIH, mais aussi vis-à-vis des hépatites virales et des autres IST. Le TRUVADA® entre donc en complément d'une stratégie globale de prévention pour réduire le risque d'infection par le VIH par voie sexuelle.

b) Population cible :

Selon le rapport du groupe d'expert VIH, la RTU, les données scientifiques, la population cible pouvant bénéficier de la PrEP et remplissant les conditions de prise en charge dans le cadre de l'AMM, concerne les populations suivantes :

- HSH : Hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes à haut risque d'acquisition du VIH, non infectés par le VIH, rapportant des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois, ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST (syphilis, infections à chlamydiae, gonococcie ou primo-infection par les virus de l'hépatite B ou C) dans l'année ou ayant l'habitude de consommer des substances psychoactives lors des rapports sexuels
- les personnes transgenres ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH, selon les mêmes conditions que chez les HSH

Les populations suivantes peuvent aussi bénéficier de la PrEP au cas par cas :

- usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues
- personnes en situation de prostitution exposées à des rapports sexuels non protégés
- personnes en situation de vulnérabilité exposées à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH. Il s'agit de rapports avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée (personne ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 % (la Guyane fait partie des régions concernées), ou usagers de drogues injectables) ou avec des facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

A titre indicatif, environ 3000 (35) personnes bénéficient de la PrEP dans le cadre de la RTU depuis janvier 2016. Selon les experts consultés environ 10 000 à 20 000 sujets pourraient bénéficier de la PrEP en France au cours des prochaines années.

c) La prescription :

L’instauration de TRUVADA® en PrEP doit être initiée par un médecin spécialiste du VIH, exerçant à l’hôpital ou en CeGIDD. A la suite de deux consultations à 1 mois d’intervalle (3 semaines minimum correspondant au délai au bout duquel la détection de sérologie VIH est possible), où le médecin va rechercher toute contre-indication à la mise sous traitement par TRUVADA®, la personne pourra avoir sa première prescription de PrEP pour une durée d’un mois ainsi qu’une brochure informative (cf annexe 13) concernant l’usage de la PrEP. La personne sera revue un mois plus tard afin d’évaluer l’observance au traitement, l’absence de séroconversion, l’absence d’effets indésirables graves. Le praticien pourra alors prescrire pour une durée de 3 mois renouvelable par un médecin généraliste pour une durée limite de 1 an. Un courrier de liaison sera adressé au médecin généraliste qui renouvelle la PrEP.

d) Efficacité :

Le laboratoire GILEAD dépositaire de la demande d’AMM, a présenté les études décrites dans le chapitre précédent : l’étude IPREX, PROUD, IPERGAY, PARTNERS et TDF2. Le tableau extrait de la RTU, montre et résume l’efficacité observée pour chacune des études réalisées.

Etudes	Efficacité	Observance estimée par les taux plasmatiques	Efficacité ajustée par rapport à l’observance
Partners bras TRUVADA	75%	75-80%	90% (58-98)
Partners bras VIREAD	67%	67-80%	
TDF2 TRUVADA	62%	80%	
BTS VIREAD	49%	67%	
IPrEX TRUVADA	44%	51%	92% (40-99)
FemPrEP TRUVADA	6%	37%	

Figure 20: *Efficacité de la PrEP ajustée à l’observance, lors des différentes études (source : RTU du TRUVADA®, ANSM 2016)*

L’AMM s’appuie sur deux principales études IPREX et PARTNERS pour analyser l’efficacité. Ajustée à l’observance les résultats montrent une efficacité de 90% dans l’essai PARTNERS incluant des sujets hétérosexuels ayant des rapports sexuels à risque (couples sérodiscordants) et une efficacité de 92% dans l’essai IPREX étudiant les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes seronégatifs.

L'efficacité du TRUVADA® dans la diminution du risque d'acquisition du VIH-1 est donc fortement corrélée à l'observance comme cela a été démontré par les études cliniques et résumé dans le tableau ci-dessus.

La prise de TRUVADA® doit être effectuée dans le respect strict du schéma posologique recommandé. Le délai pour que la protection soit efficace après avoir débuté le traitement par TRUVADA® n'est pas connu. Les experts du VIH recommandent une prise continue quotidienne d'un comprimé par jour pendant une durée de 7 jours consécutifs pour assurer une efficacité du TRUVADA® pour les rapports anaux, et de 21 jours pour les rapports vaginaux.

Dans le schéma discontinu recommandé par la RTU, l'efficacité est assurée par la prise de deux comprimés le jour du rapport en respectant un délai de prise de minimum deux heures avant l'acte, à maximum 24h avant. Puis la prise d'un comprimé à 24 heures après la première prise, suivi d'un autre comprimé 24 heures après la deuxième prise. A noter qu'il est primordial de respecter la prise des deux comprimés après le dernier rapport sexuel à risque, afin d'assurer une efficacité optimale de la PrEP.

TRUVADA® n'est pas efficace à 100% dans la prévention de l'acquisition du VIH, il doit être utilisé dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle comprenant notamment l'usage du préservatif qui protège non seulement du VIH mais également des autres infections sexuellement transmissibles.

e) Modalités d'administration :

Le laboratoire GILEAD a déposé sa demande d'extension d'AMM auprès de l'Agence Européenne du Médicament, sur le schéma d'administration continu d'un comprimé par jour (AMM identique à l'AMM américaine). L'AMM du TRUVADA® a donc été étendue pour la prophylaxie pré-exposition avec ce schéma d'administration continu et pris en charge par l'assurance maladie dans ces conditions.

Cependant l'HAS reconnaît les niveaux de preuves de l'efficacité de la PrEP sur le mode d'administration à la demande, apportés par les études cliniques notamment IPERGAY, et les recommandations des experts du VIH dans le rapport Morlat (8).

La PrEP doit être utilisée uniquement chez le sujet séronégatif, en raison du risque d'apparition possible de formes de résistance du virus. Le médecin prescripteur devra s'assurer du statut sérologique de la personne avec la réalisation des tests de dépistage avant l'instauration du traitement. Un dépistage sera réalisé lors de la première consultation. Dans l'attente des résultats, la personne devra se protéger efficacement en cas de rapports à risque.

Des tests de dépistage seront réalisés régulièrement tout au long de l'utilisation de TRUVADA®.

Avant l'initiation du traitement, le médecin prescripteur spécialiste du VIH devra également s'assurer du statut sérologique pour le virus de l'hépatite B (VHB) au risque important de voir apparaître des problèmes hépatiques à l'arrêt du TRUVADA®. Une vaccination sera proposée si la personne est séronégative pour le VHB.

Les comprimés de TRUVADA® doivent être pris avec de la nourriture dans la mesure du possible afin d'assurer une complète absorption du médicament.

Il est conseillé de ne pas arrêter la prise de TRUVADA® sans l'avis du médecin au risque de compromettre la protection de la PrEP.

En cas d'oubli, le comprimé peut être pris dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle le comprimé est pris habituellement. Au delà des 12 heures il est conseillé de ne pas prendre le comprimé oublié et d'attendre la prochaine prise à l'heure habituelle.

En cas de vomissement dans l'heure après la prise d'un comprimé, un autre comprimé devra être pris immédiatement. Au delà, la dose est considérée comme absorbée, il n'est pas nécessaire d'en prendre une autre.

f) Effets indésirables :

Comme tous les médicaments, le TRUVADA® peut provoquer des effets indésirables. Les plus fréquemment rencontrés sont des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, vomissements, diarrhées.

Plus rarement, le TRUVADA® peut être responsable d'effets indésirables graves, notamment des troubles osseux et des troubles rénaux liés au ténofovir composant le médicament. Toutes les études sur la PrEP ont relevé des troubles rénaux plus fréquents dans le bras du médicament testé comparé à un placebo.

Il conviendra au médecin d'évaluer la fonction rénale avant l'initiation du traitement et d'en assurer le suivi et cela de façon régulière si la personne a un traitement comprenant des médicaments néphrotoxiques ou bien si la personne a une maladie rénale sous-jacente.

Tout effet indésirable gênant ou persistant, susceptible d'être lié au médicament, inscrit ou non sur la notice d'information devra être pris en compte pour la poursuite éventuelle du traitement, et devra être déclaré à l'ANSM et au Centre Régional de Pharmacovigilance auquel est rattaché le professionnel de santé.

g) Contre-indications, interactions médicamenteuses :

L'initiation d'un traitement par TRUVADA® dans le cadre de la PrEP est contre-indiquée en cas de :

- séropositivité au VIH ou sérologie inconnue
- présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (signes de type pseudo-grippaux tels que : la fatigue, la fièvre, des douleurs articulaires ou courbatures, des maux de tête, des vomissements ou diarrhées, une éruption cutanée, des sueurs nocturnes, des ganglions lymphatiques gonflés au niveau du cou ou de l'aîne)
- séropositivité à une hépatite virale ou en cas de sérologie inconnue
- clairance à la créatinémie < 60ml/min
- allaitement, grossesse qui ne constituent pas une contre-indication absolue
- hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit.

Les interactions médicamenteuses sont celles inscrites dans la fiche RCP du TRUVADA® disponible sur le site de l'EMA (Agence Européenne du médicament).

Insistons sur le fait que TRUVADA® ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments néphrotoxiques ou avec des AINS, compte tenu de la toxicité rénale que peut provoquer le TRUVADA®. S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante de TRUVADA® et d'agents néphrotoxiques, la fonction rénale doit alors être surveillée chaque semaine.

h) Modalités de suivi :

La première consultation avec un médecin spécialiste du VIH consiste à évaluer le besoin de la PrEP avec la personne intéressée, à rechercher toutes contre-indications à la PrEP, à informer sur la PrEP, ses avantages et inconvénients, sa place dans la stratégie de prévention au VIH. La deuxième consultation un mois plus tard aura pour objectif, après vérification de l'absence de contre-indications par analyse des résultats biologiques, la prescription de la PrEP pour une durée d'un mois.

La troisième consultation un mois plus tard, est très importante pour consolider la prescription afin de vérifier l'observance, l'efficacité et la tolérance du TRUVADA®. Le patient se verra alors prescrire la PrEP pour une durée de 3 mois renouvelables par son médecin généraliste, si aucun élément ne le contre-indique.

A l'initiation et au suivi trimestriel, les examens biologiques à vérifier sont les suivants :

- la créatinémie et sa clairance, les phosphates sériques, afin d'évaluer la fonction rénale
- les sérologies VIH et des hépatites virales (A, B et C), dont leur séropositivité est une contre-indication à la PrEP

- le dépistage des IST qu'il sera important de traiter avant l'initiation du traitement en cas d'infection
- la recherche d'une grossesse

La surveillance de la fonction rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de celle-ci.

i) Conservation :

Les comprimés de TRUVADA® se conservent dans leur flacon soigneusement fermé, à température ambiante, à l'abri de l'humidité.

Les comprimés sont à utiliser avant la date de péremption indiquée sur le flacon. Le mois indiqué fait référence au dernier jour de ce mois.

j) La prise en charge :

Le flacon de 30 comprimés de TRUVADA® est commercialisé par le laboratoire GILEAD.

Le médicament appartient à la Liste I des substances vénéneuses et est soumis à prescription initiale hospitalière ou par un médecin exerçant en CeGIDD, valable un an.

Dans ces conditions, le TRUVADA® est remboursé par la sécurité sociale à 100% dans l'indication du traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux, et dans l'indication de la PrEP. L'HAS a émis son avis sur l'amélioration du service médical rendu dans la stratégie globale de prévention du VIH. La commission estime que la PrEP n'assure pas une protection à 100 % du risque d'infection par le VIH, qu'elle expose les personnes à un risque de toxicité rénale et osseuse, qu'elle n'a pas d'effet préventif sur les autres IST et que le préservatif reste le seul outil de prévention le plus efficace contre l'infection par le VIH et les autres IST. De ce fait la commission propose un avis de remboursement à 65%.

C. LA PREP : UN AN D'UTILISATION EN FRANCE

LES CHIFFRES DE LA PREP

En France, environ 6000 personnes découvrent chaque année leur séropositivité pour le VIH. (12). Les HSH et les hétérosexuels nés à l'étranger restent les deux groupes les plus touchés. Depuis l'autorisation de l'utilisation de la PrEP en France, en novembre 2015, plus de 3000 personnes en bénéficient (35) dont la grande majorité sont des HSH.

En Pays de la Loire, des consultations spécialisées ont été mises en places dans les services de maladies infectieuses des centres hospitaliers et dans les CeGIDD. En mai 2017, la file active des personnes sous PrEP est de 105 personnes, d'après les chiffres au 11 mai 2017 du Dr BONNET, médecin spécialiste du VIH et prescripteur de la PrEP.

Les effets du nouvel outil de prévention sur l'incidence du VIH ne pourront être visibles que dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) 2017.

IST ET PREP

A l'occasion du congrès 2016 de la SFLS (36), de nouveaux chiffres sur la PrEP et particulièrement sur les IST chez les personnes suivies ont été rendus public. Ainsi en s'appuyant sur les chiffres de l'hôpital Tenon à Paris, sur 189 personnes mises sous PrEP, le bilan pré-PrEP a permis le dépistage d'IST chez 38 % des personnes (3 VIH précoces, 3 VHC, 9 syphilis et 57 Gonocoques/Chlamydiae). Ces IST n'auraient pas été dépistées hors du contexte de la PrEP. Ce taux élevé de dépistage d'IST au stade asymptomatique est néanmoins un signe positif, alors qu'une méta-analyse publiée dans AIDS le 10 septembre 2016, a montré un taux très élevé d'IST chez les HSH sous PrEP. Les travaux de Noah Kojima (37) et ses collègues de l'Université de Los Angeles ont conduit une méta-analyse regroupant les données de tous les essais prospectifs sur la PrEP. Ce travail a mis en évidence des augmentations très significatives de risque de plusieurs IST. Le risque de gonorrhée était multiplié par 25,3, le risque de chlamydie par 11,2 et le risque de syphilis par 44,6 chez les HSH utilisateurs de PrEP. Ils reconnaissent que leur méta-analyse a regroupé des travaux sur des populations hétérogènes. Ils avaient comparé des personnes prenant la PrEP dans des études ayant recruté des individus à haut risque, et des personnes issues de cohortes qui ne prenaient pas de PrEP, et qui n'avaient probablement pas au départ les mêmes comportements à risque. L'augmentation du risque de contracter une IST (autre que le VIH) existe néanmoins et peut être expliquée par plusieurs facteurs : l'augmentation du dépistage, l'augmentation du nombre de partenaires sexuels, des rapports non protégés par le préservatif. Ces chiffres soulignent en tout cas l'impérative nécessité d'un dépistage régulier des IST chez les personnes sous PrEP.

La PrEP est la nouvelle stratégie de prévention aussi utile que le préservatif. C'est une avancée majeure dans la lutte contre le SIDA, d'autant plus que les chiffres de la pandémie ne reculent pas, en particulier dans les groupes de population à risque. L'objectif est aujourd'hui de la diffuser massivement dans le monde en développement afin de réaliser l'objectif « zéro nouvelles infections » en 2030. Nous n'avons pas encore assez de recul en France pour

évaluer l'impact de l'outil depuis ses débuts d'utilisation fin 2015. Les chercheurs ne ferment pas les yeux sur l'incidence de l'augmentation des comportements à risque marquée par la montée des autres IST. Des chiffres par ailleurs, qui s'accroissent depuis bien avant la mise en circulation de la PrEP (13). Dans la prise en charge des personnes sous PrEP, le dépistage des autres IST constitue alors un élément incontournable dans la réussite de la prévention en terme de santé sexuelle.

Ainsi le volet prévention, comprenant les moyens, les outils et surtout le dépistage sera l'enjeu majeur à développer afin de faire reculer l'épidémie, et peut-être l'enrayer.

Chapitre 4 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE ET PRESENTATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DISPENSATION

A. LES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE :

Dans ce paragraphe, nous décrivons le rôle du pharmacien d'officine, ses droits et devoirs dans sa profession en nous appuyant sur le Code de la Santé Publique (CSP) et la Loi Hôpital Santé et Territoire (HPST) de juillet 2009 (38). Nous insisterons sur les parties qui intéressent et justifient l'objet de cette thèse.

1) Rappels des différentes obligations du pharmacien mentionnées dans le Code de la Santé Publique :

Parmi les devoirs généraux disposés à tout pharmacien, le pharmacien a le devoir « d'actualiser ses connaissances » (article R4235-11 du CSP) car le maintien d'un bon niveau de connaissances ainsi que son actualisation régulière en fonction de l'évolution de la science, garantissent aux patients la qualité des prestations fournies. La formation continue est une obligation individuelle pour tous les pharmaciens. La loi HPST l'a renforcée en soumettant les professionnels de santé à une obligation de Développement Professionnel Continu (DPC). En ce qui concerne les devoirs relatifs à la santé publique, selon l'article R4235-2, « le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage ». Le pharmacien, lors de l'acte de dispensation, se doit de se conformer aux indications mentionnées dans la prescription du médecin (en cas de désaccord il est tenu de contacter le prescripteur afin de lui notifier sa remarque et discuter ensemble d'une meilleure approche grâce à la mise en commun des compétences des deux corps de métiers), et doit sans exception traiter l'ensemble de ses patients de manière égalitaire et leur dispenser la même qualité de prestation et d'attention sans porter aucun jugement relevant de convictions personnelles. Les pharmaciens « sont tenus de prêter leur concours aux actions entreprises par les autorités » (article R4235-8 du CSP). Ils doivent participer aux mesures de protection de la santé mise en œuvre par les pouvoirs publics, être acteurs en santé publique et doivent en cas de dysfonctionnement ou d'anomalie rapportée par un usager, les déclarer aux autorités compétentes à savoir la pharmacovigilance, la matériovigilance, l'hémovigilance, la toxicologie ou encore la cosmétovigilance.

L'acte de dispensation n'est pas seulement une vente de médicament. La mise à disposition d'informations mises à jour par l'actualisation des connaissances, et conseils nécessaires au bon usage des médicaments est indispensable à la clôture de la délivrance. Par ses commentaires et ses recommandations, le pharmacien complète les indications présentes sur l'ordonnance ou celles que le médecin a fournies expressément à l'oral. Il présentera donc au patient son traitement, les modalités d'administration et les précautions d'emploi afin d'éviter toute erreur dans la prise de médicaments. De plus il doit aussi mettre en garde le patient sur les risques qui résultent d'incompatibilités ou d'interactions médicamenteuses pouvant le concerner.

Le Code de Santé publique pose donc un cadre légal dans l'exercice de la profession de pharmacien. La loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire du 21 juillet 2009 vient renforcer le rôle du pharmacien, en instaurant des activités nouvelles et innovantes pour la pharmacie d'officine.

2) Les nouvelles missions du pharmacien :

L'article 38 de la loi HPST, publiée le 22 juillet au Journal Officiel, définit huit points de missions clés relatifs à l'exercice du pharmacien d'officine.

« Dans les conditions définies par le présent code, les pharmaciens d'officine :

- 1° Contribuent aux soins de premier secours définis à l'article L1411-11 ;
- 2° Participent à la coopération entre professionnels de santé ;
- 3° Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- 4° Concourent aux actions de veille et de protection sanitaires organisées par les autorités de santé ;
- 5° Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définis aux articles L1161-1 à L1161-5 ;
- 6° Peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6° du I de l'article L313-12 du même code, qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;
- 7° Peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L4011-11 du présent code, être désignés comme correspondant au sein de l'équipe de soin par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au

besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;

8° Peuvent opposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes ».

Les dispositifs ainsi énoncés de la loi témoignent de l'envie de placer l'activité de la pharmacie au cœur du système de santé. L'intégration des pharmacies de ville dans l'offre de soins globale est maintenant officielle.

Nous décrivons dans cette partie, les éléments qui peuvent intéresser la dispensation du TRUVADA® en PrEP en pharmacie d'officine.

a) Les soins de premiers recours :

Le pharmacien est le seul professionnel de santé en accès libre, gratuit et rapide. Les soins de premiers recours comprennent la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement des maladies et affections courantes, la dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux ainsi que le conseil pharmaceutique, l'éducation pour la santé et l'orientation dans le système de soin. En considérant que la prévention du VIH/SIDA est un enjeu majeur dans la lutte contre la pandémie, la mise à disposition d'informations, conseils adéquats par le pharmacien avec les données et connaissances actualisées constitue donc un élément incontournable dans ce combat. De plus le pharmacien, par son accès libre et rapide, saura réagir efficacement face aux besoins des patients et saura les orienter si la prise en charge nécessite un avis médical ou une urgence.

b) Les actions de veille et protection sanitaire :

Le pharmacien d'officine joue un rôle majeur dans la pharmacovigilance. Désormais la déclaration d'effets indésirables doit être établie systématiquement dès qu'ils sont rencontrés, et rapportés par les patients, quelque soit leur niveau de risque. Cette déclaration est obligatoire et encore plus indispensable et importante lors de la mise en place d'un nouveau médicament sur le marché ou pour des médicaments à surveillance particulière.

Cette partie ne fait que renforcer le rôle du pharmacien d'officine qui est tenu « de prêter concours aux actions entreprises par les autorités » (article R4235-8 du CSP). Cet article rappelle également que le pharmacien qui fait maintenant partie intégrante du système de soin, doit contribuer aux missions de santé publique mises en place par les autorités sanitaires comme le Plan Cancer, Plan national de lutte contre VIH/SIDA et les IST...

c) Le pharmacien-correspondant et la coordination entre les professionnels de santé :

La coopération entre professionnels de santé implique tous les acteurs opérant autour du patient, chacun accomplissant ses missions dans le cadre de ses compétences propres. Si l'état de santé du patient ou la situation le justifient, un professionnel de santé « pivot » est désigné en accord avec le patient et le médecin traitant. Par la loi HPST, les officinaux ont obtenu la possibilité d'être désignés comme correspondant au sein de l'équipe de soin par le patient et peuvent à ce titre « renouveler des traitements chroniques, ajuster au besoin leur posologie et effectuer les bilans de médication destinés à en optimiser les effets » (loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 HPST). Dans le cadre de la PrEP, depuis l'AMM du 1^{er} mars 2017, le TRUVADA® appartenant à la liste I des substances vénéneuses n'est pas soumis à un renouvellement restreint. Le pharmacien peut donc renouveler une ordonnance prescrite pour trois mois, de façon exceptionnelle d'une boîte supplémentaire. Il lui sera indispensable de connaître toutes les informations nécessaires (contre-indications, médicaments, bilans biologiques, observance, tolérance) avant de renouveler la PrEP à la personne. Le pharmacien peut être désigné par le prescripteur comme le professionnel de santé adapté, dont les connaissances actualisées permettent une dispensation adéquate, sécurisée, accompagnée de conseils et d'informations sur le traitement : posologie, dose maximale, durée du traitement, précautions d'emploi, interactions, informations nécessaires au bon usage du médicament, éventuelles précautions à prendre ainsi que tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement, analyses biologiques à réaliser indispensable au suivi, la surveillance et la poursuite du traitement.

d) Les conseils en vue d'améliorer et de maintenir l'état de santé de la population :

Dans notre contexte, le pharmacien est le professionnel apte à délivrer les bons conseils et informations concernant la PrEP avec des données justes et vérifiées en l'état actuel de la science et de la recherche médicale. Cependant le pharmacien doit garder à l'esprit qu'il peut et doit envisager à tout moment la réorientation vers un médecin ou une structure médicale s'il voit que la demande nécessite une intervention rapide et/ou sort de son champ de compétence. La loi HPST vient appuyer le rôle d'information, de prévention et de conseil du pharmacien.

La profession a dans les années à venir de nombreux enjeux à relever, à savoir le développement de la qualité des actes et des prestations assurés par le pharmacien, la formation afin de disposer des connaissances et des compétences requises, l'adaptation à

l'évolution des pratiques. Nous pouvons estimer que la dispensation au comptoir de la PrEP est un exemple parmi tant d'autres, mettant en jeu tous les aspects et rôles de la profession : le pharmacien devra acquérir les connaissances requises à la bonne dispensation du traitement, renforcera son rôle de conseil et d'informations autour des maladies sexuellement transmissibles, de la prévention, des dispositifs de lutte contre la transmission du VIH existant sur le marché, renforcera son rôle de veille avec la surveillance du traitement en collaborant avec les institutions comme la pharmacovigilance. Il contribuera aux missions de santé publique dans la surveillance de l'état de santé des populations, dans la veille sur les risques sanitaires menaçant la population, la promotion et la réduction des risques pour la santé, le développement de la prévention et l'éducation sanitaire. En matière de santé sexuelle, le pharmacien en tant qu'acteur à part entière dans la promotion de la santé et dans la stratégie de réduction des risques, occupe une place privilégiée dans la prévention de la santé sexuelle auprès de la population. Au même titre que la dispensation des autotests VIH à l'officine, la pilule du lendemain, les préservatifs, les conseils sur le dépistage des IST, des violences sexuelles,... la PrEP s'intègre dans cette stratégie de prévention diversifiée de la santé sexuelle.

B. LE TRUVADA® EN PREP, DE LA PRESCRIPTION A LA DISPENSATION PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE :

L'accès à la PrEP est possible en France depuis décembre 2015 et remboursée à 100 % depuis janvier 2016, dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), annoncée par la ministre de la santé et des affaires sociales Marisol Touraine le 23 Novembre 2015, et étendue en AMM le 1^{er} mars 2017. Précisons qu'au niveau mondial, la France est la première à prendre en charge à 100 %. Pour en bénéficier, toute personne devra en premier lieu prendre contact avec les centres spécialisés. Il rentrera alors dans un parcours de soin et de suivi destiné à la bonne utilisation du médicament tout au long de son traitement.

1) Les consultations PrEP et la prescription par un médecin spécialiste du VIH :

Depuis le début de l'année 2016, la PrEP est désormais disponible dans les services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge du VIH et dans les Centres Gratuits d'Informations, de Dépistage et de Diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD) depuis juin 2016 présents dans tous les départements.

Tout d'abord, lors du premier rendez-vous avec le médecin spécialiste du VIH, ce dernier évaluera avec la personne demandeuse qui décrira sa santé sexuelle en générale, l'opportunité et la possibilité de prendre ou pas la PrEP. La consultation est complètement remboursée par l'assurance maladie et les régimes complémentaires comme une consultation classique chez un médecin spécialiste.

Une brochure sur le bon usage du TRUVADA® et une check-list destinées au prescripteur ont été élaborées par l'ANSM pour l'instauration de la PrEP, et sont disponibles sur le site de l'ANSM (33).

Jusqu'à la prochaine consultation, la personne devra s'abstenir de rapports sexuels non protégés. Dans de nombreuses consultations de PrEP, un entretien d'accompagnement est parfois proposé par des militants associatifs formés.

Lors de la deuxième consultation, trois semaines plus tard (temps minimal au bout duquel la détection d'une infection au VIH est possible), le médecin vérifiera les signes cliniques d'une éventuelle primo-infection par le VIH et tirera des conclusions du premier bilan biologique (IST, VHB/C/A, etc...), traitera les IST s'il y a lieu. Au sortir de cette deuxième consultation, le patient sera éligible ou non à la PrEP. Le médecin lui délivrera une brochure informative (cf annexe 13) et une ordonnance pour un mois de traitement.

Au bout d'un mois, lors d'une nouvelle visite, le médecin fera le point sur l'état de santé de la personne en contrôlant essentiellement la présence d'éventuelles IST, la tolérance au traitement (il vérifiera notamment la fonction rénale). Il décidera alors de renouveler le TRUVADA® ou pas.

Une surveillance clinique et biologique sera conseillée au moins une à deux fois par an, ce qui permettra de vérifier qu'il n'y ait pas eu de séroconversion, de faire un contrôle des autres IST (contre lesquelles le TRUVADA® ne protège pas) et sur la tolérance du médicament.

Nous avons vu dans le chapitre 3, que l'AMM a été obtenue pour le TRUVADA® en PrEP dans le schéma d'administration continue d'une prise quotidienne. La prescription discontinuée est donc une prescription hors AMM. Cependant, d'après le principe de totale liberté de prescription du praticien (article R.4127-8 du CSP), et de l'assise légale de la prescription hors AMM posée par l'article L5221-12-1 du CSP (qui énonce explicitement qu' « une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation sur le marché »), le médecin spécialiste peut prescrire le schéma à la demande s'il en juge approprié à la demande du patient et non dangereux. Il devra lui informer de l'absence d'AMM de la prescription, des bénéfices attendus et des risques et contraintes du

médicament, mais aussi des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. L'ordonnance devra comporter la mention spécifique : « prescription hors AMM ».

2) La dispensation en pharmacie d'officine :

Les modalités de dispensation du TRUVADA® dans le cadre de l'extension d'AMM du 1^{er} mars 2017 pour l'indication de la PrEP, sont les mêmes que pour celles dans le traitement du VIH. La personne pourra retirer sa boîte de comprimés en pharmacie hospitalière ou en officine de ville.

a) L'ordonnance :

Après la deuxième consultation avec le médecin hospitalier ou du CeGIDD, la personne aura un délai de trois mois pour présenter son ordonnance à la pharmacie (hospitalière ou de ville).

Le pharmacien devra vérifier que la prescription provient d'un médecin hospitalier ou d'un médecin exerçant dans les CeGIDD expérimenté dans la prise en charge de l'infection au VIH.

Le traitement pourra être renouvelé par le médecin généraliste de la personne dans la limite d'un an. Le pharmacien pourra également faire un renouvellement exceptionnel d'une boîte supplémentaire si l'ordonnance initiale est prescrite pour trois mois minimum. Il devra cependant se renseigner si la personne ne présente pas de contre-indications à la PrEP.

b) La délivrance :

Le flacon de TRUVADA® (emtricitabine 200mg + tenofovir fumarate de disoproxil 300mg) contient 30 comprimés pelliculés. Il appartient à la liste 1 des substances vénéneuses.



Figure 23: *Photo d'un flacon de TRUVADA (réalisé par Yin Buntha, pharmacie Gellusseau)*

Le pharmacien ne peut délivrer que pour une durée d'un mois. Il devra apposer sur l'ordonnance :

- le timbre de l'officine
- le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- la dénomination du médicament
- la date d'exécution
- la quantité délivrée.

La délivrance devra être enregistrée/ transcrite à l'ordonnancier avec :

- le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la prescription
- le nom et adresse du prescripteur
- le nom et adresse du patient
- la date de délivrance
- la dénomination du médicament
- la quantité délivrée.

Le flacon de TRUVADA® de 30 comprimés pelliculés coûte 406,87€ (prix hors honoraires de dispensation) en France, avec un taux de remboursement de 100% pris en charge par l'assurance maladie.

c) Informations et conseils du pharmacien :

Le pharmacien, en application du CSP et de la loi HPST, se doit de délivrer lors de la dispensation des médicaments au comptoir, informations et conseils en adéquation avec les données actualisées de la science et de la médecine.

d) L'administration du médicament :

Les comprimés pelliculés sont en forme de bâtonnet, de couleur bleue, de 19mm x 8,5mm de dimensions. Ils doivent être pris par voie orale et de préférence avec de la nourriture. Ils peuvent être délités dans environ 100 ml d'eau et être administrés immédiatement après. En cas de vomissements ou de fortes diarrhées dans l'heure suivant la prise du/des comprimé(s), une autre dose doit être prise. Au-delà d'une heure, cela n'est pas nécessaire.

e) Les schémas de prises :

Le schéma de prise a été discuté, expliqué par le médecin et adapté aux pratiques sexuelles de la personne. Aujourd'hui il existe deux schémas de prise qui sont préconisés dans le cadre de la PrEP en adéquation avec toutes les études menées sur l'efficacité préventive du

TRUVADA®, avec le rapport Morlat et avec l'avis de la HAS. Même si le médecin a conseillé un schéma de prise à la personne, celle-ci peut être amenée à changer de pratique sexuelle et donc à changer de posologie sans avis médical. Il est donc primordial que le pharmacien connaisse les différents schémas d'administration afin de pouvoir délivrer les bonnes informations à la personne. Il est évident qu'avant toute démarche, notamment en cas d'ajustement ou de changement de posologie, le pharmacien doit en informer le médecin prescripteur.

– Schéma 1 : la prise continue, deux possibilités :

L	M	M	J	V	S	D	L	M	M
1									

Bien respecter les **7 premiers jours** de prise avant tout rapport à risque

↑
1^{er} rapport sexuel à risque

Ou bien

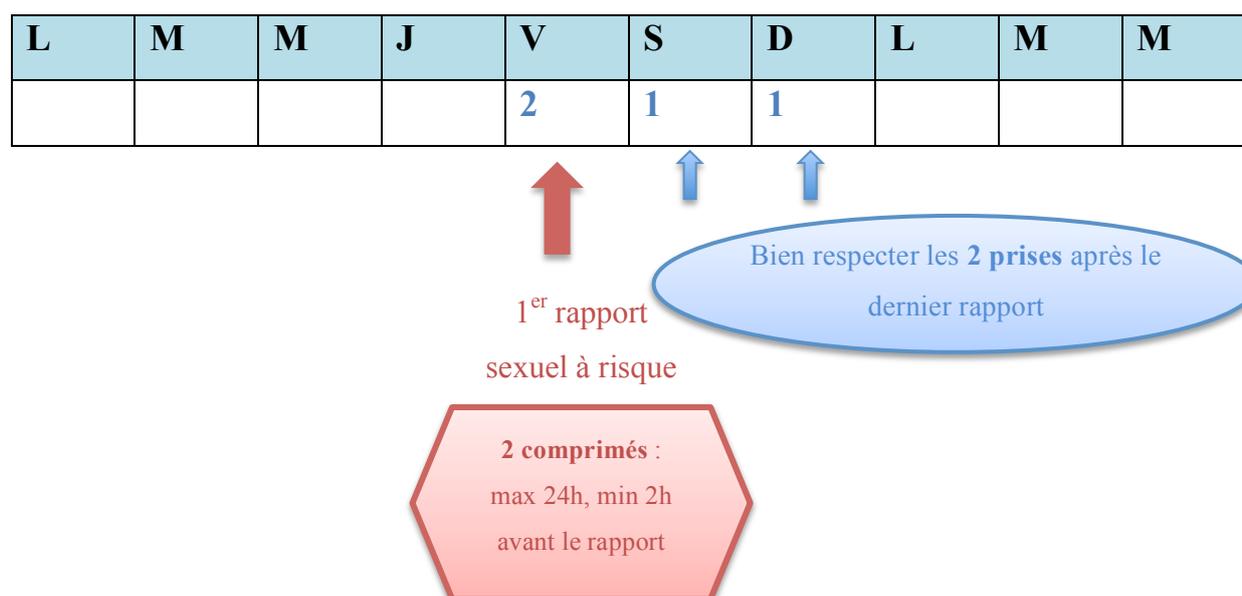
L	M	M	J	V	S	D	L	M	M
			2	1	1	1	1	1	1

2 comprimés : max 24h, min 2h avant le rapport et démarrage continu

↑
1^{er} rapport sexuel à risque

Ce schéma de prise d'un comprimé de TRUVADA® de façon quotidienne (toutes les 24 heures à plus ou moins deux heures près), est recommandé aux personnes ayant une sexualité régulière et aléatoire, voire plusieurs fois par semaine. Il faut veiller à respecter les 7 jours de prise continue sans rapport à risque (pour les rapports anaux, et de 21 jours pour les rapports vaginaux), afin d'assurer une efficacité optimale du traitement. L'autre possibilité est de prendre deux comprimés en une seule prise, 2 heures à 24 heures (à plus ou moins 2 heures près) avant le premier rapport à risque, et de continuer en prise quotidienne.

– Schéma 2 : la prise à la demande :



Ce schéma de prise à la demande, selon l'activité sexuelle plus épisodique, en générale sur une période courte, comme le week-end, consiste à prendre deux comprimés en une seule prise, 24 heures avant le premier rapport à risque (à plus ou moins deux heures près), puis à continuer à 1 comprimé par 24 heures pendant 2 jours après le dernier rapport à risque. Ces deux dernières prises après le dernier rapport sont très importantes pour une protection optimale.

Ces schémas de prise ont été élaborés et administrés ainsi lors des essais cliniques menés pour démontrer l'efficacité préventive du TRUVADA® en PrEP.

f) L'observance thérapeutique :

L'observance se définit comme l'adéquation d'une personne à une prescription, à son traitement préventif ou curatif en vue de prévenir une maladie ou d'en améliorer son état de santé. Dans le cas de la PrEP, il s'agit de respecter le schéma de prise, prescrit par le médecin, parmi ceux décrits dans le paragraphe précédent. Il est primordial pour le pharmacien de rappeler à la personne l'importance du respect de la prise rigoureuse du traitement, au risque de voir l'efficacité de la prophylaxie diminuer voire s'annuler. En effet les essais cliniques menés sur la PrEP montrent que l'efficacité observée est clairement dépendante du niveau d'observance du traitement.

g) Interactions :

Dans le cadre de la PrEP, la personne recevant le traitement prophylactique est en bithérapie. Le TRUVADA® est donc l'association fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase

inverse du VIH, l'emtricitabine (analogue nucléosidique) et le ténofovir disoproxil fumarate (analogue nucléotidique). Le tableau suivant (données issu du VIDAL (39)) montre les médicaments qui interagissent ou ont le potentiel d'interagir avec ces deux molécules :

Médicaments par classe thérapeutique	Effets (↗ = augmentation ↘ = diminution)
<p>Antirétroviraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IP : atazanavir, darunavir, lopinavir - INTI : didanosine, lamivudine - INNTI : efavirenz 	<ul style="list-style-type: none"> - IP et ténofovir : ↗ du taux de ténofovir dans le sang, ce qui pourrait ↗ les effets indésirables du ténofovir dont les troubles rénaux - INTI : <ul style="list-style-type: none"> - ↗ du taux de didanosine dans le sang avec ↗ du risque des effets indésirables liés à la didanosine (pancréatite, acidose lactique, neuropathie périphérique) - ↘ du taux de lamivudine et ↗ du taux de ténofovir dans le sang, entraînant une diminution de l'efficacité des traitements - INNTI : ↘ du taux d'efavirenz et ↗ du taux de ténofovir dans le sang, entraînant une diminution de l'efficacité des traitements
<p>Autres antiviraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiviraux contre le virus de l'hépatite B : adéfovir dipivoxil (Hepsera®) - Antiviraux contre le virus de l'hépatite C : lédipasvir/sofosbuvir (Harvoni®), ribavirine - Antiviraux contre le virus de l'herpès : famciclovir (Oravir®), foscarnet (Foscavir®), aciclovir, valaciclovir, 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiviraux contre le virus de l'hépatite B : ↘ du taux de l'adéfovir et du ténofovir, entraînant une diminution de l'efficacité des traitements - Antiviraux contre le virus l'hépatite C : <ul style="list-style-type: none"> • ↗ du taux de lédipasvir et du ténofovir dans le sang, ce qui pourrait ↗ les effets indésirables du ténofovir dont les troubles rénaux • ↗ du taux de ribavirine et ses effets indésirables (anémie, anorexie, altération de l'humeur...) - Antiviraux contre le virus de l'herpès : ↘ du taux de famciclovir et d'emtricitabine, entraînant une diminution de l'efficacité des traitements
<p>Antimycobactériens : rifampicine,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - rifampicine : ↘ du taux de ténofovir dans le sang,

éthambutol	<p>pouvant entraîner une diminution de l'efficacité du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> – éthambutol : il est éliminé principalement par voie rénale pouvant ainsi causer ou amplifier des lésions d'organes. Leur association n'est pas contre-indiquée mais la fonction rénale sera à surveiller davantage.
Antibiotiques : les bêtalactamines, les quinolones, les aminosides, triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim®)	<p>Ces molécules sont éliminées principalement par voie rénale pouvant ainsi causer ou amplifier des lésions dans ces organes. Leur association n'est pas contre-indiquée mais la fonction rénale sera à surveiller davantage.</p>
Antifongiques : les azolés, pentamidine	
Anticonvulsivants : acide valproïque	
Antalgiques : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	<p>L'association du ténofovir avec les AINS doit être évitée dans la mesure du possible. Les AINS de part leur mécanisme, peuvent causer ou amplifier les lésions rénales. Si leur utilisation ne peut être évitée, la fonction rénale devra être surveillée davantage.</p>

Figure 24: Tableau reportant les interactions médicamenteuses possibles avec le TRUVADA®.

La liste n'étant pas exhaustive, il conviendra au pharmacien de toujours vérifier le RCP (Résumé Caractéristiques du Produit) de chaque médicament prescrit sur ordonnance ou non. Certains médicaments, ou produits en libre-service peuvent interagir avec le TRUVADA®, pouvant ainsi remettre en cause l'efficacité du traitement et/ou causer ou amplifier les effets indésirables. La prise d'AINS comme l'aspirine, l'ibuprofène par voie orale, ou l'utilisation d'anti-inflammatoire topique à haute dose, qui sont disponibles en accès direct, peuvent causer des dégâts irréversibles sur la fonction rénale. Il est donc primordial pour le pharmacien d'être vigilant sur la vente de ces médicaments aux personnes sous TRUVADA®.

Le pharmacien doit à chaque dispensation vérifier l'historique médicamenteux du patient, afin de vérifier d'éventuelles interactions et de poser les questions adéquates au patient pour recueillir le maximum d'informations dans le but d'optimiser l'efficacité du traitement prophylactique. En effet une mauvaise observance du traitement remettra en cause son efficacité prophylactique entraînant alors un risque de contamination par le virus.

Le rôle du pharmacien d'officine prend tout son sens dans la dispensation de la PrEP qui constitue un bon exemple dans la mise en pratique des nouvelles fonctions du pharmacien

d'officine définies dans la loi HPST de 2009. Le pharmacien est le dernier maillon de la chaîne dans le système de santé, c'est le professionnel de santé qui met à disposition le traitement, c'est aussi le plus accessible et le mieux informé en contact direct avec le patient.

h) Les autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) :

Le TRUVADA® n'a aucun effet sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) contrairement au préservatif. Les infections à gonocoque, à chlamydiae et syphilis, compte tenu des augmentations récentes de nouvelles contaminations (3), sont dépistées avant l'instauration du traitement et traitées s'il est nécessaire. Leur dépistage est poursuivi pendant la durée de la PrEP.

Le TRUVADA® ne protège pas non plus contre la contamination par les virus de l'hépatite (A, B, C), c'est pourquoi leur dépistage est également réalisé avant l'instauration du traitement. Une vaccination contre le VHB est proposée et fortement recommandée aux sujets non immunisés qui seront également suivis dans le contrôle du statut sérologique s'ils refusaient la vaccination. Le TRUVADA® ne protège donc pas de la contamination par les virus des hépatites. Un risque d'exacerbation aigüe et sévère de l'hépatite existe à l'arrêt du traitement par le TRUVADA®.

La personne souhaitant suivre le traitement de PrEP a reçu normalement toutes ces informations lors des consultations médicales, mais le pharmacien doit encore souligner ce point important lors de la dispensation au comptoir et mettre en garde la personne devant toutes manifestations de symptômes rappelant les différentes infections pouvant être contractées lors de rapports non protégés par le port de préservatif. Le tableau ci-dessous résume la symptomatologie des principales IST, avec les risques de complications qu'elles peuvent entraîner, les traitements ainsi que les méthodes de prévention existant.

	Infection à gonocoque	Infection à chlamydiae	Syphilis	Hépatites A, B, C
Organes touchés	<ul style="list-style-type: none"> · Organes génitaux · Rectum Gorge	<ul style="list-style-type: none"> · Yeux · Organes génitaux · Rectum Gorge	<ul style="list-style-type: none"> · Organes génitaux · Atteintes cutanées (Système cardiovasculaire et neurologique : plus rare)	Foie
Symptômes	<ul style="list-style-type: none"> · Chez la femme : <ul style="list-style-type: none"> – Souvent asymptomatique – Cervicite avec écoulement de pus – Salpingite aigue (douleur pelvienne + fièvre élevée) – Atteintes articulaires · Chez l'homme : <ul style="list-style-type: none"> – Urétrite antérieure aigue avec écoulement urétrale purulent, jaune-verdâtre, brûlures à la miction – Prostatite : douleurs pelviennes, dysurie, rétention urinaire, fièvre Atteintes articulaires	<ul style="list-style-type: none"> · Chez la femme : <ul style="list-style-type: none"> – Souvent asymptomatique – Cervicite · Chez l'homme : <ul style="list-style-type: none"> – Urétrite (sans écoulement coloré) Lympho-granulomatose vénérienne : atteinte rectale avec écoulement de pus, de sang, abcès ou ulcérations	<ul style="list-style-type: none"> · Chez la femme : <ul style="list-style-type: none"> – Souvent asymptomatique – Chancre, papules, roséole · Chez l'homme : <ul style="list-style-type: none"> – Asymptomatique – Chancre, papules, alopecies, roséole Remarque : les symptômes peuvent être inexistants, apparaît un an, voire plusieurs années après la contamination	<ul style="list-style-type: none"> – Souvent asymptomatique – Asthénie – Fièvre – Nausées – Jaunisse – Diarrhées, urines foncées, selles décolorées Perte de poids

	Infection à gonocoque	Infection à chlamydiae	Syphilis	Hépatites A, B, C
Complications	<ul style="list-style-type: none"> Chez la femme : risque d'infertilité, ligature des trompes, grossesse extra-utérine, douleurs abdominales et/ou pelviennes chroniques, transmission au nouveau-né avec atteinte oculaire Chez l'homme plus rarement : risque de stérilité, prostatite difficile à traiter 	<ul style="list-style-type: none"> Chez la femme : risque de grossesse extra-utérine, salpingites, stérilité tubaire, syndrome inflammatoire pelvien, transmission au nouveau-né avec conjonctivites, pneumonies Chez l'homme : épидидymites, prostatite 	Septicémies, atteintes cardiovasculaires, neurologiques, malformations foetales	<p><u>Hépatite A</u> : évolution vers la guérison</p> <p><u>Hépatite B</u> : évolution vers la chronicité, parfois mortelle</p> <p><u>Hépatite C</u> : évolution vers la guérison (20% des cas) ou vers la chronicité (80% des cas, en cirrhose, voire cancer du foie)</p>
Prévention/ Traitement/ Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> Port de préservatif Ceftriaxone en injection unique Diagnostic : par analyse du prélèvement endocervical ou urétral ou sur prélèvement du premier jet urinaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Port de préservatif Azythromycine en prise unique de 1 gramme Diagnostic par prélèvement en laboratoire endocervical ou urétral ou sur prélèvement du premier jet urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> Port de préservatif Benzathine benzylpénicilline en injection unique <p>Diagnostic sérologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> Port de préservatif, usage de matériels à usage unique, faire attention aux zones endémiques, vaccins (hépatite A et B) Hépatite A : mettre au repos le foie, traitement symptomatique Hépatite B : interféron pégylé, antiviraux Hépatite C : interféron pégylé, antiviraux <p>Dans tous les cas mettre au repos le foie, arrêt de médicaments hépatotoxiques, arrêt de la prise d'alcool</p> <p>Diagnostic sérologique</p>

En résumé, la PrEP ne protège pas contre les IST. Seul le préservatif est efficace contre leur transmission. Le pharmacien doit insister sur ce fait, afin d'empêcher les contaminations de se produire, et inciter et rappeler la nécessité de réaliser des dépistages réguliers des IST qui sont le plus souvent asymptomatiques. La personne prenant la PrEP doit avoir intégré que la PrEP est un outil complémentaire aux autres moyens de prévention des IST qui ne sont pas à délaissier.

i) Le suivi du patient :

L'instauration du traitement par le TRUVADA® en PrEP requiert un suivi particulier des sujets traités afin de s'assurer de son observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement. La personne est suivie par le médecin prescripteur ou par son médecin traitant (dans ce cas, une fiche de suivi à destination du médecin généraliste sera délivrée, fiche de suivi disponible sur le site de l'ANSM (33). Les consultations de suivi sont effectuées à la fin du premier mois puis 1 à 2 fois par an si la personne ne présente pas de problèmes particuliers.

Ce suivi permettra :

- de vérifier l'absence de séroconversion au VIH
- de vérifier l'observance du traitement
- de rechercher les effets indésirables du traitement
- de dépister d'éventuelles IST et co-infections au VHB/VHC
- de détecter d'éventuelles grossesses
- d'informer à nouveau le sujet sur les méthodes de prévention du VIH.

La personne peut rapporter ses inquiétudes, ses questionnements à son pharmacien, professionnel de santé en accès direct, qui sera en mesure de la rassurer, de réagir rapidement et/ou d'orienter la personne en cas de nécessité vers les structures compétentes afin de la prendre en charge.

j) Déclaration des effets indésirables :

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté de provenir d'un médicament, au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

En sachant que le TRUVADA® vient d'acquiescer l'AMM dans la PrEP, le recueil et la déclaration des effets indésirables susceptibles de provenir du médicament prennent toute leur importance dans ce contexte. Le pharmacien remplira une feuille de déclaration d'effets indésirables de type CERFA. Il l'adressera sans délai au Centre Régional de Pharmacovigilance

(CRPV) dont il dépend, au CNR VIH (Hôpital Saint-Louis, à Paris, au mail marie-laure.chaix@aphp.fr) et sur le site sécurisé e-DO (<http://e-do.santepubliquefrance.fr/teleDO/Bienvenue.do>).

Les effets indésirables connus avec le TRUVADA® dans le cadre de l'AMM sont décrits dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) que nous pouvons consulter sur le site officiel des bases de données publiques des médicaments.

Ainsi le pharmacien devra doubler de vigilance quant à la prise concomitante d'autres produits, médicaments ou aliments par le sujet, pouvant causer ou amplifier la survenue de ces effets indésirables, mais aussi tout autre effet pouvant avoir un lien avec le TRUVADA® non cité dans la liste décrite.

k) Savoir orienter le patient :

Compte tenu des connaissances sur le médicament, ses interactions, ses effets indésirables, ses problèmes de tolérance, d'efficacité, ainsi que les risques encourus en cas de problèmes d'observance, le pharmacien d'officine est en première ligne et doit savoir répondre et réagir face à toutes situations attendues ou non, de la personne sous TRUVADA®. Il doit également savoir distinguer les cas d'urgence afin d'assurer une prise en charge rapide et efficace de la personne.

CAS D'URGENCE SOUS PREP :

- Cas d'oubli de comprimé(s) : les comprimés de TRUVADA® doivent être pris tous les jours à la même heure avec une tolérance de plus ou moins deux heures, et selon un des schémas prescrits, décrits précédemment. Passé ce délai, la prophylaxie n'est plus efficace à 100 %. S'il y eu un rapport sexuel à risque dans les 48 heures qui précèdent le comprimé oublié la personne est à risque d'une contamination par le VIH. Dans ce cas, il conviendra d'orienter la personne vers les Urgences aux heures non ouvrables, vers le service des Maladies Infectieuses et Tropicales aux heures ouvrables ou au CEGIDD du département. Remarquons également que si la personne a de fortes diarrhées ou vomissements dans l'heure qui suit la prise du/des comprimé(s), elle devra renouveler la prise.
- Cas de manifestations de symptômes rappelant une acidose lactique. En effet l'acidose lactique, bien que rare, nécessite l'arrêt du traitement et l'hospitalisation. Non prise en charge correctement, elle peut parfois être fatale pour le sujet.

CAS DE NECESSITE D'ORIENTATION MEDICALE:

- Manifestations d'effets indésirables laissant suspecter une atteinte rénale ou une fragilité osseuse
- Toute fièvre d'origine indéterminée
- Syndrome pseudo-grippal d'origine non déterminée
- Manifestations de symptômes rappelant l'infection par une IST.

3) Des numéros et liens utiles:

Les consultations pour la PrEP se répandent partout en France. Cela montre bien que la France intègre cette prophylaxie comme nouvel outil de prévention. Les médecins spécialistes du VIH, autorisés à prescrire, consultent exclusivement dans le service hospitalier des Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT) et dans les CeGIDD.

Les CeGIDD sont des Centres Gratuits d'Information de Dépistage et de Diagnostic des infections sexuellement transmissibles : VIH, hépatites virales, chlamydiae, gonocoque et syphilis. Par arrêté paru au Journal Officiel le 1^{er} Juillet 2015 (40), ils réunissent les anciens CDAG (Centres de Dépistage Anonymes et Gratuits du VIH) et CIDDIST (Centres d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles) qui sont alors devenus les CeGIDD depuis le 1^{er} Janvier 2016. Ils assurent l'information sur les IST et la contraception, le dépistage gratuit, les consultations médicales, la délivrance gratuite ou la prescription des traitements adaptés aux personnes qui sont admises aux centres de façon nominative ou anonyme. Une autorisation parentale est préférable pour les mineurs. En cas d'impossibilité, le mineur devra être accompagné d'une personne majeure de son choix.

Les services des Maladies Infectieuses et Tropicales des hôpitaux assurent également les consultations médicales pour la PrEP sur rendez-vous. Les consultations, prélèvements et analyses biologiques sont facturées et remboursées par la sécurité sociale comme une consultation de médecin spécialiste et d'analyses classiques. Le sujet devra alors se munir de sa carte vitale ainsi que de sa complémentaire santé.

En situation d'urgence, aux heures non ouvrables, les personnes devront se diriger vers les Urgences de l'hôpital le plus proche ou vers leur médecin traitant.

a) Consultations de PrEP dans les Pays-de-la-Loire :

– En Loire-Atlantique (44):

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	CeGIDD Nantes
Tél : 02 40 08 31 12	Tél : 02 40 08 31 19
CHU, Hôtel-Dieu de Nantes 7 ^{ème} étage, aile Nord 5, rue du professeur Yves-Boquien 44000 Nantes	

CeGIDD Saint-Nazaire
Tél : 02 40 90 52 22
Centre Hospitalier Saint-Nazaire Le Parc d'Heinlex - Bâtiment Les Alizés 57 rue Michel-Ange 44600 Saint-Nazaire

– En Sarthe (72) :

Centre de Prévention et de Dépistage de la Sarthe
Tél : 02 43 43 43 70
Centre Hospitalier du Mans Bâtiment Fontenoy 194 avenue Rubillard 72037 Le Mans Cedex 9

– En Maine-et-Loire (49) :

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales	CeGIDD Angers
Tél : 02 41 35 59 23	Tél : 02 41 35 41 13
CHU Angers Bâtiment USN Capucins 4, rue Larrey 49000 Angers	

– En Vendée (85)

Service de Médecine post-urgence - Infectiologie	Centre Fédératif de Prévention et Dépistage- CeGIDD La Roche-sur-Yon
Tél : 02 51 44 64 95	Tél : 02 51 44 63 18
CHD Vendée La Roche-sur-Yon Maison de la santé les Oudairies 85000 La Roche-sur-Yon	

Une équipe médicale, composée d'un médecin et d'une infirmière, se déplace chaque jour dans les différentes antennes du département :

CeGIDD Fontenay le Comte	CeGIDD Challans
Tél : 02 51 44 63 18 (CeGIDD La Roche-sur-Yon)	
Pôle Santé Sud Vendée 11 rue du Dr René Laforge 85200 Fontenay le Comte	Centre Hospitalier Loire Vendée Océan Boulevard Guérin Bâtiment Biochaud, 2ème étage 85300 Challans

CeGIDD Olonne-sur-Mer	CeGIDD Luçon
Tél : 02 51 44 63 18 (CeGIDD La Roche-sur-Yon)	
Centre Hospitalier Côte de Lumière Maison Médicale près de l'accueil des Urgences 4 rue Jacques Monod 85340 Olonne sur Mer	Centre Hospitalier Départemental Vendée Face à l'entrée du bâtiment La Roseraie Rue Henry Renaud 85400 Luçon

CeGIDD Montaigu
Tél : 02 51 44 63 18 (CeGIDD La Roche-sur-Yon)
Centre Hospitalier Départemental Vendée Bâtiment Robic, Rez de Chaussée 54 rue Saint Jacques 85600 Montaigu

b) Liens et sites utiles :

Pour tout renseignement sur les dépistages, les diagnostics, la prévention du VIH ainsi que la maladie du SIDA, nous pouvons nous référer à des sites officiels comme les sites des CoreVIH de chaque région, le site de la SFLS (Société Française de Lutte contre le SIDA), et le site de l'Association de lutte contre le SIDA, AIDES.

L'association AIDES et la SFLS ont participé en novembre 2015, parmi d'autres associations comme SIDA Info Service, à promouvoir et à accélérer l'autorisation de la PrEP.

Liens utiles :

- www.truvadaprep.fr
- <https://www.corevih-pdl.fr> (pour les Pays-de-la-Loire)
- <https://ansm.sante.fr> (site de l'ANSM)
- <https://www.has-sante.fr> (site de l'HAS)
- <http://www.sfls.aei.fr>
- <http://www.aides.org>
- <http://prep-info.fr>

C. PRESENTATION DE L'OUTIL D'AIDE A LA DISPENSATION AU COMPTOIR A DESTINATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE :

1) Les étapes de la création de l'outil :

Durant mes expériences professionnelles, j'ai pu questionner des pharmaciens d'officine, ainsi que mes camarades de ma promotion de 6^{ème} année (2015-2016) de pharmacie à Nantes, sur leur connaissance concernant le TRUVADA® en PrEP. Un certain nombre d'entre eux en avait juste entendu parler, et d'autres pas du tout. C'est ainsi qu'il m'a semblé utile de réaliser un questionnaire afin de quantifier cela. J'en ai également profité pour intégrer des questions concernant l'utilité de la création d'un outil d'aide à la dispensation du TRUVADA® en PrEP à destination des pharmaciens d'officine, ainsi que les attentes de ces derniers concernant les mentions à reporter sur l'outil. Le Dr Jean-François HUON (Pharmacien assistant Hospitalo-Universitaire) m'a aidé à réaliser ce questionnaire ainsi qu'à le distribuer. Il profita d'une soirée de formation continue des pharmaciens, sur les AUTOTESTS VIH, pour distribuer et recueillir 21 questionnaires. De mon côté, en faisant le tour des pharmacies de Loire-Atlantique j'ai pu en recueillir 9. Ce qui fait un total de 30 réponses collectées, assez pour nous aider à créer l'outil.

Le questionnaire était essentiellement constitué de questions fermées afin de faciliter les réponses et l'analyse, et d'une seule question ouverte. Voici les différents items ainsi que les réponses recueillies :

Questions	Réponses (n=30)		
	OUI	NON	Pas de réponse
Avez-vous déjà entendu parler de la PrEP ?	23	7	0
Pensez-vous utile de réaliser un outil (flyer) vous aidant à dispenser ce médicament dans cette nouvelle indication ?	29	0	1
Si oui, un outil qui mentionnerait les informations suivantes pour le pharmacien :			
• Schémas de prises à expliquer au patient	29	0	1
• Importance de l'observance du traitement	27	2	1
• Rappels des effets indésirables	23	5	2
• Rôle du pharmacien dans le recueil des effets indésirables	20	6	4
• Rappels du suivi au patient	28	0	2
Pensez-vous utile de réaliser une fiche mémo destinée au patient ?	28	0	2
Si oui, un outil incluant une fiche récapitulative simplifiée destinée au patient ? :			
• Rappel du schéma de prise	29	0	1
• Suivi biologique	26	2	2
• Que faire en cas d'EI (effets indésirables) ?	25	1	4
• Que faire en cas de séroconversion ?	28	1	1
• Orientation, numéro de téléphones utiles ?	30	0	0
Autres idées / besoins... ? « Que faire en cas d'oubli de comprimés ? »			

Les résultats du tableau nous montrent qu'une grande majorité de pharmaciens ont peu de connaissances sur la PrEP, autorisée depuis le 1^{er} Janvier 2016. Au vu de ce constat, il m'a alors semblé fort utile de continuer dans mon projet de réalisation d'un outil d'aide à la dispensation de la PrEP à l'officine, une idée que partagent donc les pharmaciens questionnés. A travers ce questionnaire, nous avons également relevé leurs besoins et attentes concernant les informations à intégrer dans l'outil, ce qui nous a aidé ainsi à définir et décrire les différentes parties. Un pharmacien a répondu à la dernière question ouverte en mentionnant une idée à reporter sur l'outil, qui est comment réagir en cas d'oubli de comprimés de TRUVADA®. Cette information me semble évidemment pertinente à décrire et à intégrer à l'outil.

Bien que le nombre de réponses recueillies soit restreint, pratiquement tous les pharmaciens confirment l'utilité de la création d'une fiche pratique pour la dispensation du TRUVADA® en PrEP à l'officine.

Suite au recueil de ces informations, nous avons réalisé une table ronde le 15 Mars 2016, réunissant Jean-François HUON, mon directeur de thèse, Madame OGER, chargée de mission à l'URPS des pharmaciens aux Pays de la Loire, Madame ROUSSEAU, membre du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens des Pays de la Loire (CROP), le Dr BONNET directrice médicale du Réseau Régional de Santé Sexuelle, et enfin le Dr BESNIER, médecin spécialiste du VIH au service des Maladies Infectieuses au CHU de Nantes. Nous les avons réunis afin de solliciter leur aide dans mon projet : le Dr BONNET et le Dr BESNIER m'ont apporté leurs précieux conseils sur la réalisation de l'outil, madame OGER a eu la gentillesse d'accepter de s'occuper de l'impression et de la distribution aux officines, madame ROUSSEAU nous apportera son aide en permettant sa diffusion au sein de l'Ordre des Pharmaciens, et enfin Dr HUON que je remercie encore pour son aide dans l'organisation de cette réunion ainsi que dans la réalisation de mon projet à toutes ces étapes.

2) Réalisation d'un flyer :

a) Préparation :

Nous avons décidé de présenter l'outil sous forme de flyer qui reprend la trame du travail de Camille HORCHOLLE, docteur en pharmacie, qui a effectué sa thèse sur les autotests VIH, aboutissant à la réalisation d'un outil d'aide à leur dispensation à destination des pharmaciens d'officine. Il m'a semblé alors logique d'utiliser sa trame, étant donné que nous traitons du même thème sur le VIH. Mon flyer ne peut que rappeler et valoriser son travail. Bien entendu, j'ai pris le soin de demander par écrit l'autorisation (cf annexe 14) de sa part, pour l'utilisation de son travail.

b) Contenu du flyer :

Le flyer reprend de manière la plus concise, les différentes parties correspondantes aux attentes des pharmaciens, recueillies à travers le questionnaire distribué. Il se présente sous forme de questions : « QUOI ? », « QUI ? », « COMMENT ? » (rappelant ainsi le flyer sur les autotests VIH), pour que les pharmaciens repèrent rapidement la définition de la PrEP et son indication. Ensuite j'y ai décrit les parties sur les modalités de prise avec un schéma explicatif, le suivi du patient, les effets indésirables, la gestion des oublis, un rappel sur le préservatif et IST, un rappel suite à une exposition à risque, et enfin des liens utiles de sites internet officiels. En finalisant celui-ci, j'ai par la suite réalisé une fiche sous un format qui pourra être inséré au flyer, à destination de la personne prenant la PrEP et qui reprend les schémas de la PrEP ainsi que des numéros et sites utiles.

Au final le flyer peut paraître chargé, mais au vu de la méconnaissance de la PrEP par les pharmaciens, de par sa nouveauté, et face à une large et rapide diffusion de son utilisation en France par les associations luttant contre le VIH et par la communauté gay notamment, j'ai inséré toutes les parties qui me semblaient essentielles pour une bonne dispensation en toute sécurité de la PrEP à l'officine.

c) La validation :

Après la première ébauche de mon travail, je l'ai ensuite envoyé aux Dr BONNET et BESNIER afin qu'ils puissent y apporter leurs conseils et améliorations quant à la mise en page, la clarté et la véracité des informations du flyer. En effet, ils font partie des médecins du CeGIDD du CHU de Nantes spécialistes du VIH/SIDA et donc prescripteurs de la PrEP. Le docteur BESNIER m'a permis d'assister à une consultation PrEP, ce qui m'a semblé fort utile pour la réalisation de mon flyer mais aussi pour connaître les différentes étapes obligatoires pour la prescription du TRUVADA® en PrEP. C'est aussi notre devoir de pharmacien de s'intéresser à ce qui se passe en dehors de l'officine et ainsi participer à renforcer et concrétiser le lien hôpital-ville. Le Dr BONNET m'a également consacré de son temps afin d'apporter des améliorations sur le contenu du flyer, et a eu l'idée de le diffuser par le biais du site de l'Ordre des Pharmaciens des Pays de la Loire en me proposant d'écrire un article sur le site. Ce qui m'a paru être une bonne idée pour la diffusion de mon flyer.

d) La distribution :

L'impression est organisée par l'URPS Pays de la Loire, ainsi que la distribution à chaque officine. Madame Rousseau s'est également chargée de la diffusion auprès des

pharmaciens constituant le CROP, qui ont testé et approuvé l'outil avant son impression. Je remercie tous les pharmaciens et préparateurs qui l'ont également testé et reconnu son utilité dans les officines.

e) Le flyer :

Un exemplaire est disponible au début de la thèse.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

- L'oubli de **moins de 12h** (à plus ou moins 2h près) par rapport à l'heure habituelle de prise quotidienne: prendre le comprimé oublié et continuer le traitement à l'heure habituelle.
- L'oubli est de **12h ou plus** (à plus ou moins 2h près) par rapport à l'heure habituelle de prise quotidienne: prendre le comprimé oublié. S'il y a un risque sexuel élevé, orienter le plus tôt possible vers le **Service des Maladies Infectieuses et Tropicales** (heures ouvrables) ou dans un **Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des IST (CEGIDD)** pour la mise en place éventuelle d'un traitement d'urgence.

Rappel : le Test de dépistage est fiable à 100% 6 semaines après l'exposition à un risque

ET LE PRESERVATIF ?

Le préservatif est le **SEUL** dispositif efficace qui protège à la fois du VIH, des autres IST et de grossesse non désirée (en absence d'un autre moyen de contraception). TRUVADA® n'est pas efficace à 100% dans la prévention de l'acquisition du VIH.

La PrEP doit être utilisée dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle :

- usage de préservatif
- dépistage régulier du VIH et des autres IST
- recours au Traitement Post Exposition (TPE) en cas d'urgence
- recours au Traitement comme outil de prévention (1,3,4)

CONDUITE A TENIR LORS DE LA DELIVRANCE :

- S'assurer de la confidentialité de la dispensation
- Bien réexpliquer le schéma de prise prescrit
- Rappeler l'importance de la bonne prise du traitement
- Rappeler les mesures de prévention de la transmission des autres IST
- Rappeler la conduite à tenir en cas de suspicion de contamination

ORIENTER, INFORMER LA PERSONNE

Pour toute demande d'information supplémentaire sur la PrEP vous pouvez diriger la personne vers le service hospitalier où a été prescrit le TRUVADA® en PrEP, le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du département, contacter un Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des IST (CEGIDD) ou bien se référer à l'association AIDES (<http://www.aides.org>, ou appel gratuit au 0805 160 011)

RAPPEL SUITE A UNE EXPOSITION A RISQUE :

Moins de 48h :
Traitement Post Exposition d'urgence (TPE) :

- Service des Urgences aux heures non ouvrables
- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales aux heures ouvrables ou au **CEGIDD**.

S'y rendre sous 48h maximum et idéalement dans les 4h à 6h post-exposition.

Plus de 48h, moins de 6 semaines avec signes de primo-infections* :

- Médecin traitant
- CEGIDD (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des IST)

Test de dépistage fiable à 100% à 6 semaines après l'exposition à risque

* Signes d'une primo-infection : fièvre, asthénie, céphalées, arthralgies, adénopathie cervicale, rash cutané...

De 6 semaines à 3 mois :
 Dépistage sérologique Test Elisa Combiné

De 3 mois à plus :
 Dépistage sérologique Test Elisa
 TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique)
 AUTOTEST VIH (disponible en pharmacie)

En savoir plus :

- www.truvadaprep.fr
- <https://prep-info.fr>
- ANSM : <https://ansm.sante.fr>
- HAS : <https://www.has-sante.fr>
- COREVIH Pays-de-la-Loire : <https://www.corevih-pdl.fr>
- AIDES : <http://www.aides.org>
- Société Française de Lutte contre le VIH : <http://sfli.saei.fr>



LA PrEP VIH
Prophylaxie Pré-Exposition

Comment répondre aux besoins de la personne au comptoir ?



UNIVERSITE DE NANTES
 UFR DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES



CENTRE HOSPITALIER
 UNIVERSITAIRE DE NANTES



CROP Pays de la Loire



URPS
 Pharmaciens
 Pays de la Loire

Faculté de Pharmacie - Dr Jean-François HUON - Dr Bénédicte BONNET -  YIN
 Avril 2017

LA PrEP : C'EST QUOI ?

- « Près » = avant
- « Exposition » = contact avec le VIH
- « Prophylaxie » = traitement préventif pour empêcher une infection de se produire.

La PrEP est une **nouvelle stratégie de prévention du VIH** : elle s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle avec notamment la promotion de l'usage du préservatif, qui protège non seulement du VIH mais également des autres IST. Il s'agit de proposer à une personne qui n'est **pas infectée** par le VIH, qui n'utilise pas systématiquement le préservatif lors de ses rapports sexuels, et qui est à **haut risque** de contracter le VIH, un médicament actif contre ce virus afin de réduire voire d'empêcher le risque de le contracter.

COMMENT ?

La PrEP est la prise d'un médicament associant 2 antirétroviraux, le TRUVADA® (fumarate de **tenofovir disoproxil épicristatibine**) qui agit en empêchant le VIH d'infecter les cellules de l'organisme en bloquant sa réplication à un stade précoce de sa pénétration dans la cellule. Ainsi en cas d'exposition elle réduit le risque de contamination.

POUR QUI ?

Toute personne de plus de 18 ans, à haut risque de contracter le VIH :

- Homme gays/personne transsexuelle ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes ET au moins l'un des critères ci-dessous :
 - Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois.
 - Épisodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (syphilis, gonococce, infection à chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C).
 - Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois.
 - Usages de drogues psychoactives (cocaïne, GHB, MDMA, **cotabédopone**...) lors des rapports sexuels.

- Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection par le VIH chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas :
 - Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés.
 - Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée : sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH, sujet ayant des partenaires sexuels multiples, sujet usager de drogues injectables.
 - Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement.
 - Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

MODALITE DE PRISE

2 schémas de prises possibles* [adaptés à chaque personne en fonction des risques et de son choix].

*Selon les recommandations de l'EMA, les essais scientifiques, la RTU, le rapport **Modet**, l'HAS et l'AMM délivrée en mars 2017 par l'ANSM.

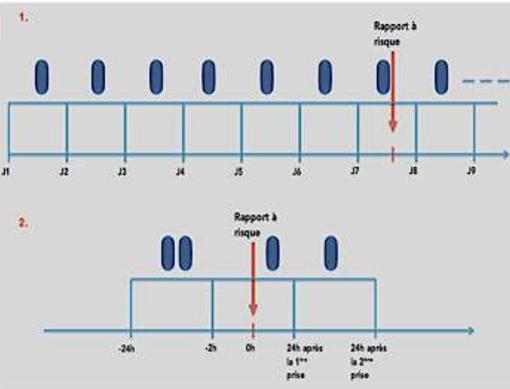
1. En prise continue : 1 comprimé/jour

Le comprimé peut être pris avec ou sans repas, il est recommandé de le prendre à la même heure chaque jour, l'efficacité maximale est obtenue après **7 jours de prise pour les rapports anaux, et 21 jours pour les rapports vaginaux**.

2. A la demande (nécessité d'anticiper les rapports sexuels « à risque ») : 4 comprimés

- 1^{re} prise : **2 comprimés** en même temps à prendre entre 2h à 24h avant le premier rapport sexuel à risque
- 2^{ème} prise : **1 comprimé** à prendre à 24h après la 1^{re} prise (à plus ou moins 2h près)
- 3^{ème} prise : **1 comprimé** à prendre à 24h après la 2^{ème} prise.

Important : Toujours respecter la dernière prise 48h après le dernier rapport sexuel à risque. Le respect des doses est primordial pour une efficacité optimale de la PrEP.



EFFETS INDESIRABLES*

Les principaux risques associés à l'utilisation du TRUVADA® dans la PrEP sont :

- le risque de toxicité rénale
 - le risque de séroconversion sous traitement pouvant être associé à l'apparition de résistance du VIH
- Face à tout signe de primo-infection, la personne devra être dirigée vers les centres de soins adaptés.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La prise concomitante de médicaments **psychotropes**, notamment les **AINS** ou l'**Ibuprofène**, peut majorer les risques de toxicité rénale par le TRUVADA®. Leur association est fortement déconseillée ou devra faire l'objet d'un suivi plus régulier de la fonction rénale.

SUIVI

Le traitement est initié par un **médecin spécialiste** hospitalier et/ou exerçant en CeGIDD, qui évalue la demande, réalise un bilan clinique et biologique afin d'éliminer une éventuelle contre-indication à la PrEP (infection par le VIH, insuffisance rénale, intolérance au médicament, grossesse, allaitement). Un suivi régulier, incluant un dépistage du VIH et des IST au minimum tous les trois mois et une surveillance de la fonction rénale, est indispensable. Le TRUVADA® en PrEP pourra être renouvelé par le médecin spécialiste mais également par le médecin généraliste dans la limite d'un an.

Les consultations, la biologie et le TRUVADA® sont pris en charge par l'assurance maladie et les complémentaires santé à 100%.

* En cas de survenue d'effets indésirables, ou de cas de séroconversion sous traitement, tout professionnel de santé se doit de lui/la conseiller sur formulaire CERFA au Centre de Pharmacovigilance de la région (CPRV) dont il dépend, au CHU VIH (Hôpital Saint-Louis, Paris, marie-laure.chais@aphp.fr) et sur le site sécurité [eDSS \(http://e-de.santepubliquefrance.fr/bledO/Bienvenue.do\)](http://e-de.santepubliquefrance.fr/bledO/Bienvenue.do).

S'ORIENTER, S'INFORMER EN LOIRE-ATLANTIQUE

Pour tout renseignement concernant la PrEP, vous pouvez vous informer auprès des **CeGIDD** (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) du département, les services des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital ou l'Unité **CeRRISe** (Centre de Réduction des Risques Infectieux liés à la Sexualité).

CeRRISe

- CHU, Hôtel-Dieu de Nantes - 5, rue du professeur Yves **Boivin** - 44000 Nantes - 02 53 48 29 35

CeGIDD

- CHU, Hôtel-Dieu de Nantes - 5, rue du professeur Yves **Boivin** - 44000 Nantes - 02 40 08 31 19

- Centre Hospitalier Saint-Nazaire Le Parc d'**Ugèolx** - Bâtiment Les Alizés - 57 rue Michel-Ange - 44600 Saint-Nazaire - 02 40 90 52 22

SERVICE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

- CHU, Hôtel-Dieu de Nantes - 1 place Alexis **Ricordeau** - 44095 Nantes - 02 40 08 31 12

Sites internet :

- www.truvadaprep.fr
- ANSM : <http://ansm.sante.fr>
- HAS : <http://www.has.santé.fr>
- COREVIH Pays-de-la-Loire : <https://www.corevih-pdl.fr>
- AIDES : <http://www.aides.org>
- Société Française de Lutte contre le VIH (SFLS) : <http://www.sfls.aei.fr>

Une adresse mail est à disposition des professionnels de santé pour toute question sur les IST : cegid@chu-nantes.fr



S'ORIENTER, S'INFORMER EN SARTHE

Pour tout renseignement concernant la PrEP, vous pouvez vous informer auprès des **CeGIDD** (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) du département.

CeGIDD

- Centre Hospitalier du Mans - Bâtiment Fontenoy - 194 avenue **Bubillard** - 72037 Le Mans Cedex 9 - 02 43 43 43 70

Sites internet :

- www.truvadaprep.fr
- ANSM : <http://ansm.sante.fr>
- HAS : <http://www.has.sante.fr>
- COREVIH Pays-de-la-Loire : <https://www.corevih-pdl.fr>
- AIDES : <http://www.aides.org>
- Société Française de Lutte contre le VIH (SFLS) : <http://www.sfls.aei.fr>



S'ORIENTER, S'INFORMER EN MAINE ET LOIRE

Pour tout renseignement concernant la PrEP, vous pouvez vous informer auprès des **CeGIDD** (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) du département ou le service des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital.

CeGIDD

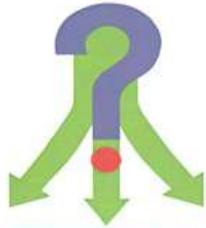
- CHU d'Angers - Bâtiment USN Capucins - 4, rue Larrey - 49000 Angers - 02 41 35 41 13

SERVICE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

- CHU d'Angers - Bâtiment USN Capucins - 4, rue Larrey - 49000 Angers - 02 41 35 59 23

Sites internet :

- www.truvadaprep.fr
- ANSM : <http://ansm.sante.fr>
- HAS : <http://www.has.sante.fr>
- COREVIH Pays-de-la-Loire : <https://www.corevih-pdl.fr>
- AIDES : <http://www.aides.org>
- Société Française de Lutte contre le VIH (SFLS) : <http://www.sfls.aei.fr>



S'ORIENTER, S'INFORMER EN VENDEE

Pour tout renseignement concernant la PrEP, vous pouvez vous informer auprès des **CeGIDD** (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) du département ou le service de Médecine infectieuse post-urgence de l'hôpital.

CeGIDD

- CHD de Vendée - Maison de la santé les **Oudairies**
85000 La Roche-sur-Yon - 02 51 44 63 18

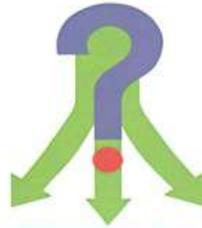
Chaque ville du département a une antenne **CeGIDD**. Se renseigner auprès de l'antenne principale de la Roche-sur-Yon au numéro suivant : 02 51 44 63 18

SERVICE DE MEDECINE POST-URGENCE INFECTIOLOGIE

- CHD de Vendée - Maison de la santé les **Oudairies**
85000 La Roche-sur-Yon - 02 51 44 64 95

Sites internet :

- www.truvadaprep.fr
- ANSM : <http://ansm.sante.fr>
- HAS : <http://www.has-sante.fr>
- COREVIH Pays-de-la-Loire : <https://www.corevih-pdl.fr>
- AIDES : <http://www.aides.org>
- Société Française de Lutte contre le VIH (SFLS) : <http://www.sfls.aei.fr>



S'ORIENTER, S'INFORMER EN MAYENNE

Pour tout renseignement concernant la PrEP, vous pouvez vous informer auprès des **CeGIDD** (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des IST) du département.

CeGIDD

- Centre Hospitalier de Laval - Médecine Interne
33 rue du Haut Rocher
53000 Laval - 02 43 66 50 40

Le **CeGIDD** de Laval n'assure pas de consultation PrEP. Se renseigner auprès des hôpitaux des départements voisins :

- Centre Hospitalier du Mans - Bâtiment Fontenoy
194 avenue **Bubillard**
72037 Le Mans Cedex 9 - 02 43 43 43 70
- CHU d'Angers - Bâtiment USN Capucins
4, rue Larrey
49000 Angers - 02 41 35 41 13

Sites internet :

- www.truvadaprep.fr
- ANSM : <http://ansm.sante.fr>
- HAS : <http://www.has-sante.fr>
- COREVIH Pays-de-la-Loire : <https://www.corevih-pdl.fr>
- AIDES : <http://www.aides.org>
- Société Française de Lutte contre le VIH (SFLS) : <http://www.sfls.aei.fr>

LES SCHEMAS DE PRISE DU TRUVADA® EN PrEP

□ Schéma 1 : prise continue

1 comprimé par jour

OU



* 7 jours pour les rapports anaux et 21 jours pour les rapports vaginaux.

□ Schéma 2 : prise à la demande

1 rapport sexuel à risque = 2 + 1 + 1 comprimés



En cas de reprise d'une activité sexuelle et que la prise du dernier comprimé date d'Y y a 6 jours ou moins, débuter une nouvelle séquence de PrEP avec 1 seul comprimé afin de réduire la toxicité du traitement. Sinon 2 comprimés au début de 6 jours d'arrêt.



UNIVERSITÉ DE NANTES
DES SCIENCES DE LA SANTÉ
44000 NANTES



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



URPS Pharmaciens
Pays de la Loire



URPS Pharmaciens
Pays de la Loire

Faculté de Pharmacie Dr Jean-François HUON - Dr Bénédicte BONNET - Boucha YIN
Avril 2017

CONCLUSION

A un peu plus d'un an d'utilisation de la PrEP en France, ce nouvel outil s'intègre indéniablement dans la nouvelle stratégie de prévention combinée de lutte contre le VIH/SIDA. Actuellement, 3000 personnes dont une très grande majorité d'hommes gays ont recours à la PrEP en France. C'est une progression importante sur un temps court. Il y a encore 6000 nouvelles contaminations chaque année sur notre territoire où l'offre de soins, de dépistage et de prévention sont pourtant de plus en plus facile d'accès. Une très large majorité des cas incidents touche des populations les plus exposées au risque de contamination et identifiées dans les recommandations de prescription de la PrEP. Face à ces chiffres, l'effort dans le domaine de la santé sexuelle doit être maintenu et renforcé y compris dans la lutte contre les autres IST que la PrEP ne protège pas. On espère que de plus nombreuses personnes puissent bénéficier de la PrEP y compris les plus vulnérables par rapport au VIH.

Les associations de lutte contre le VIH, les professionnels de santé, médecins, infirmiers, pharmaciens jouent un rôle incontournable dans la promotion de la prévention, du dépistage du VIH et des autres IST. Le flyer «La PrEP VIH, Comment répondre aux besoins de la personne au comptoir ? » a pour objectif de mettre en évidence les informations pratiques sur la PrEP et de rendre lisible les ressources sur le territoire, en Pays de la Loire, afin d'orienter au mieux la personne en demande de la PrEP. Cet outil d'aide à la dispensation de la PrEP à destination du pharmacien, vient en complément du travail du Dr HORCHOLLE Camille qui a réalisé son travail sur le dépistage aboutissant à la réalisation du flyer sur les autotests VIH à l'officine. En effectuant ma thèse sur la PrEP, les volets « dépistage » et « prévention » sont traités et aideront les pharmaciens à dispenser et promouvoir ces nouveaux outils. Ils participeront ainsi pleinement et efficacement à leur rôle en tant qu'acteurs à part entière dans la promotion de la santé et dans la stratégie de réduction des risques.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Effets indésirables relevés lors de l'étude IPERGAY

(source : The NEJM, 3 décembre 2015)

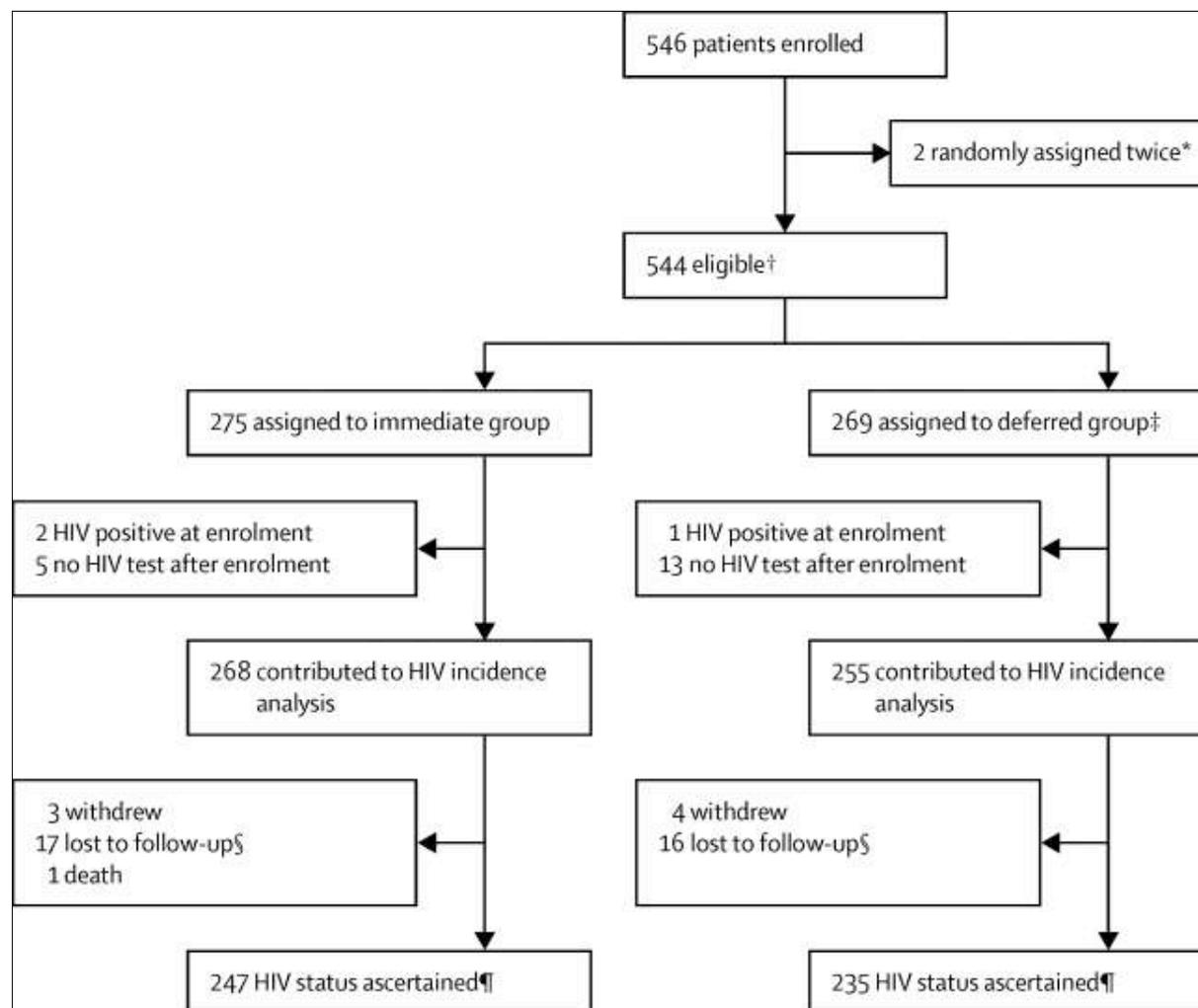
Table 2. Adverse Events.*			
Adverse Events	TDF-FTC (N=199)	Placebo (N=201)	P Value
	<i>no. of patients (%)</i>		
Any adverse event	186 (93)	181 (90)	0.21
Any serious adverse event	20 (10)	17 (8)	0.58
Death	0	0	1.00
Any grade 3 or 4 event	19 (10)	15 (7)	0.45
Treatment discontinuation due to adverse event	1 (1)	0	
Gastrointestinal adverse event†	28 (14)	10 (5)	0.002
Nausea	16 (8)	2 (1)	
Vomiting	3 (2)	0	
Abdominal pain	13 (7)	3 (1)	
Diarrhea	8 (4)	6 (3)	
Other gastrointestinal disorder	1 (1)	2 (1)	
Bone fracture	3 (2)	6 (3)	0.51
Confirmed laboratory event			
Elevated plasma creatinine			
Any grade	35 (18)	20 (10)	0.03
Grade 1	35 (18)	19 (9)	
Grade 2	0	1 (<1)	
Proteinuria ≥2+	11 (6)	9 (4)	0.63
Glycosuria ≥2+	1 (1)	0	0.50
Elevated alanine aminotransferase			
Any grade	33 (17)	26 (13)	0.30
Grade 1	24 (12)	17 (8)	
Grade 2	8 (4)	5 (2)	
Grade 3	0	1 (<1)	
Grade 4	1 (1)	3 (1)	

* Listed are the numbers of participants who had at least one event from the time of the study initiation until the end of their participation in the double-blind phase of the study, when participants were switched to open-label TDF-FTC.

† Investigators made the determination that these gastrointestinal events were related to either TDF-FTC or placebo.

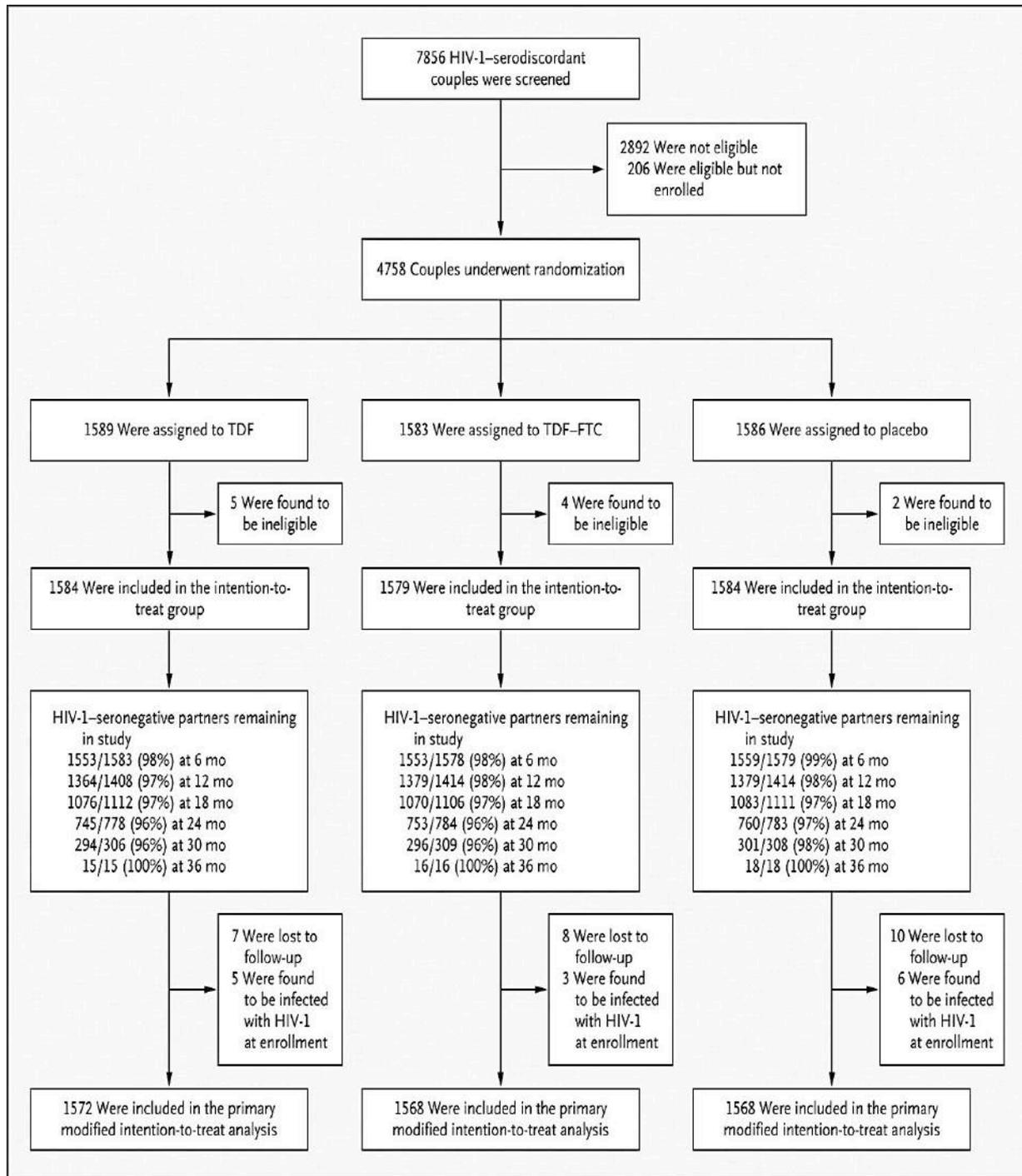
ANNEXE 2 : Déroulement et résultats de l'étude PROUD

(source : The Lancet, 9 septembre 2015)



ANNEXE 3 : Déroulement et résultats de l'étude PARTNERS

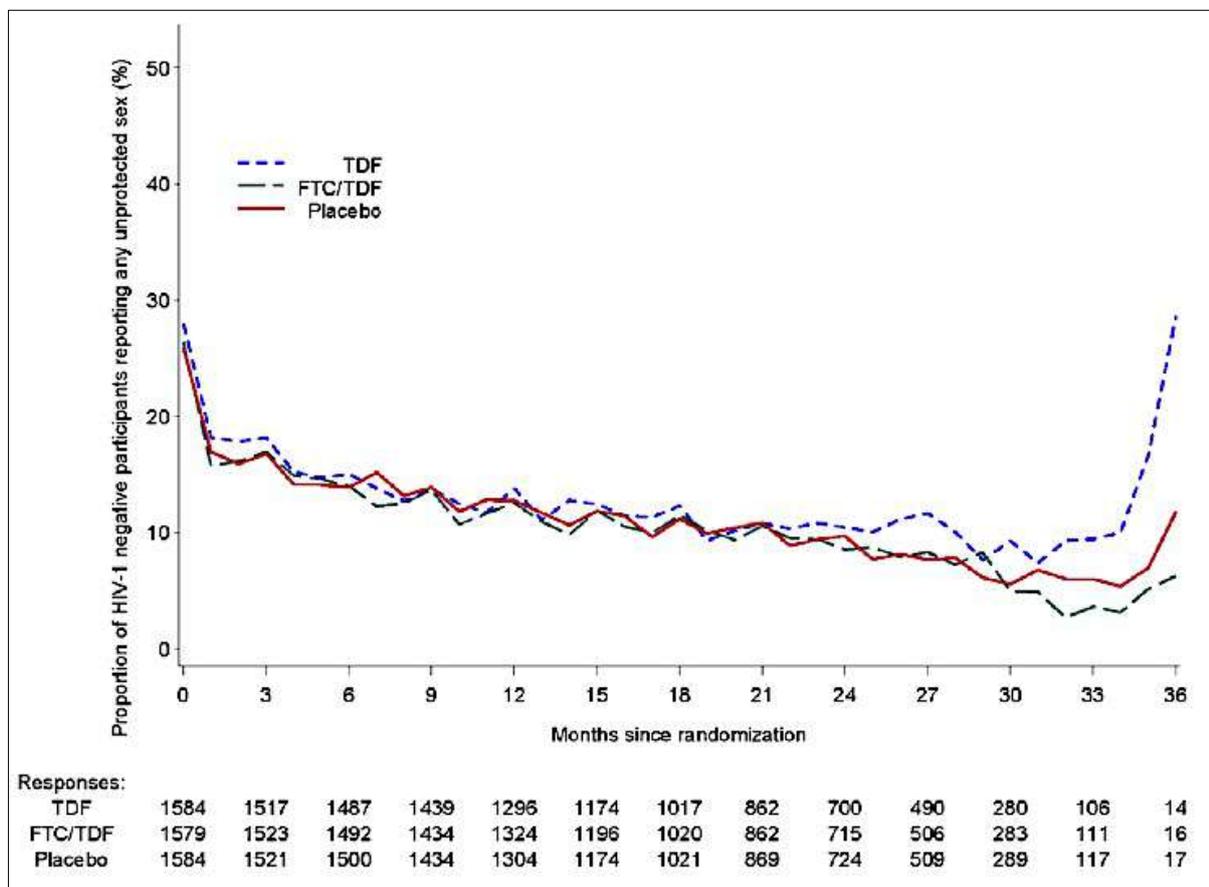
(source : The NEJM, 2 août 2012)



ANNEXE 4 :

Nombre de participants séronégatifs qui déclaraient avoir eu des rapports sexuels non protégés avec leur partenaire séropositif, dans l'essai PARTNERS

(source : The Lancet, 2 août 2012)



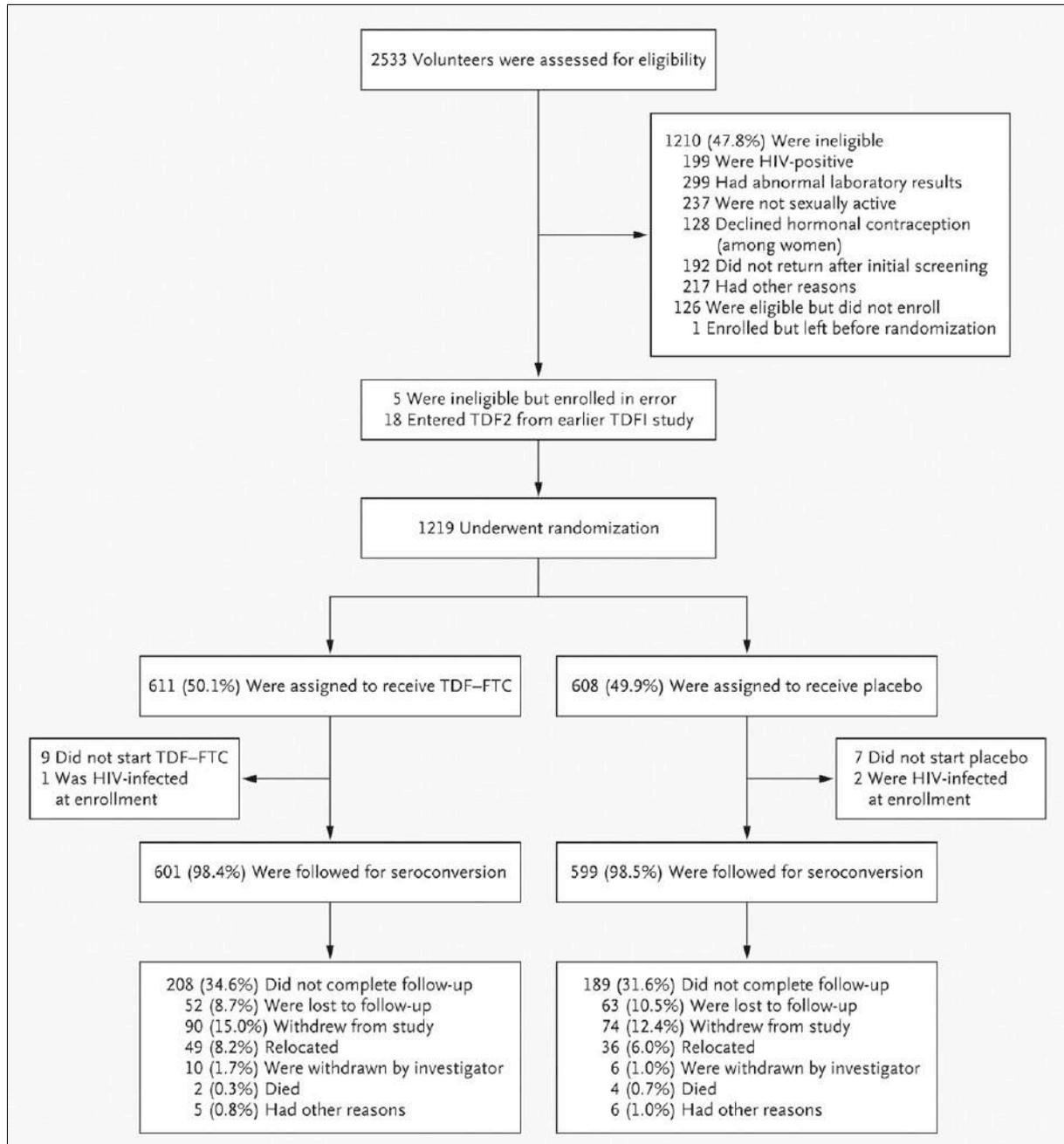
ANNEXE 5 : Effets indésirables relevés dans l'essai PARTNERS

(source : The lancet, 2 août 2012)

Table 3. Adverse Events, According to Study Group.*					
Adverse Event	TDF (N=1584)	P Value vs. Placebo	TDF-FTC (N=1579)	P Value vs. Placebo	Placebo (N=1584)
	no. (%)		no. (%)		no. (%)
Any adverse event	1350 (85)	1.00	1362 (86)	0.42	1350 (85)
Any serious adverse event	118 (7)	1.00	115 (7)	0.89	118 (7)
Death†	8 (1)	0.80	8 (1)	0.80	9 (1)
Any grade 4 event	34 (2)	0.64	44 (3)	0.58	39 (3)
Any grade 3 event	289 (18)	0.35	293 (19)	0.24	268 (17)
Confirmed laboratory events‡					
Elevated creatinine§					
Grade 1	16 (1)	0.57	18 (1)	0.28	12 (1)
Grade 2 or 3	3 (<1)	0.62	2 (<1)	0.62	1 (<1)
Decreased phosphorus¶					
Grade 2	134 (8)	0.56	128 (8)	0.79	124 (8)
Grade 3	8 (1)	0.50	12 (1)	1.00	12 (1)

ANNEXE 6 : Déroulement et résultats de l'étude TDF2

(source : The NEJM, 2 août 2012)



ANNEXE 7 : Effets indésirables relevés dans l'essai TDF2

(source : The NEJM, 2 août 2012)

Adverse Event	TDF-FTC (N=611)		Placebo (N=608)		P Value†
	no. of participants (%)	no. of events	no. of participants (%)	no. of events	
Any	557 (91.2)	4357	536 (88.2)	4390	0.003
Any serious	63 (10.3)	68	66 (10.9)	79	0.90
Grade 3 or 4 only	19 (3.1)	21	29 (4.8)	32	0.17
At least possibly related to study drug	20 (3.3)	21	27 (4.4)	29	0.35
Upper respiratory tract infection	231 (37.8)	385	241 (39.6)	439	0.84
Headache	227 (37.2)	390	226 (37.2)	411	0.73
Dizziness	92 (15.1)	109	67 (11.0)	82	0.03
Abdominal pain	155 (25.4)	215	156 (25.7)	217	0.78
Nausea	113 (18.5)	132	43 (7.1)	48	<0.001
Vomiting	69 (11.3)	87	43 (7.1)	47	0.008
Diarrhea	76 (12.4)	93	65 (10.7)	76	0.22
≥5% Weight loss	75 (12.3)	113	61 (10.0)	72	0.13
Back pain	57 (9.3)	72	68 (11.2)	90	0.37
Rash	39 (6.4)	44	42 (6.9)	48	0.81
Fracture	7 (1.1)	7	6 (1.0)	8	0.74
Elevated creatinine	1 (0.2)	1	0	0	1.00
Hypophosphatemia	142 (23.2)	219	159 (26.2)	245	0.65
Hyperamylasemia	315 (51.6)	997	302 (49.7)	1017	0.45
Elevated AST	36 (5.9)	43	38 (6.2)	42	0.90
Elevated ALT	38 (6.2)	48	43 (7.1)	66	0.57
Death‡	2 (0.3)	2	4 (0.7)	4	0.45

* ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† All P values were calculated with the use of a time-to-first-event analysis (regression analysis of survival data on the basis of the Cox proportional-hazards model), with the exception of the P values for weight loss of 5% or more and death, which were calculated with the use of Fisher's exact test.

‡ The causes of death in the TDF-FTC group were motor vehicle accident (one participant) and suicide (one); the causes of death in the placebo group were motor vehicle accident (two), homicide (one), and cerebrovascular accident (one).

ANNEXE 8 : Mesures de la densité minérale osseuse lors des essais TDF2

(source : The NEJM, 2 août 2012)

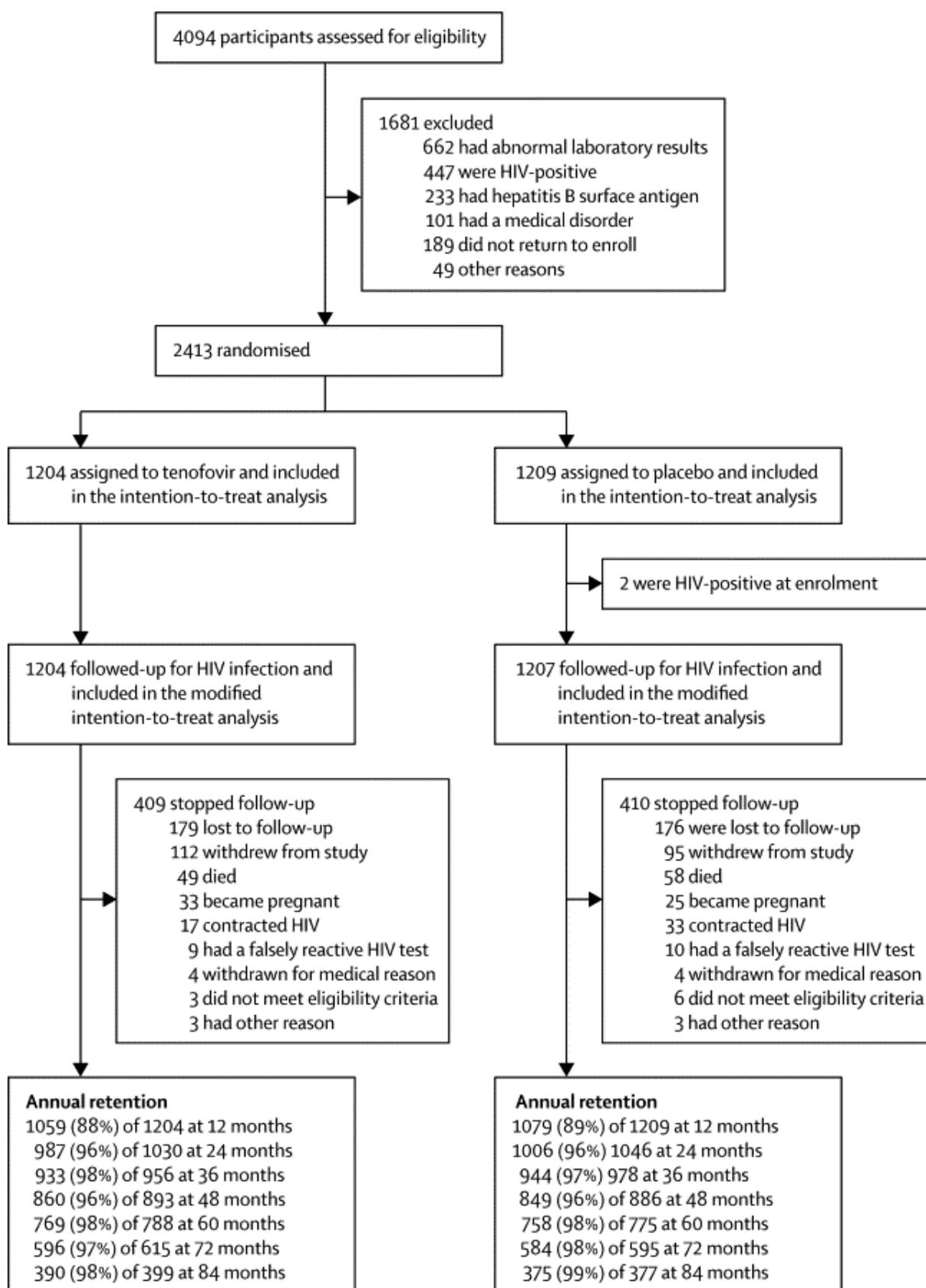
Table 3. Bone Mineral Density Scores.*

Assessment	Forearm			Hip			Lumbar Spine		
	TDF-FTC (N=109)	Placebo (N=112)	P Value	TDF-FTC (N=109)	Placebo (N=112)	P Value	TDF-FTC (N=109)	Placebo (N=112)	P Value
T score			0.004			<0.001			<0.001
Enrollment	-0.75	-0.58		0.44	0.53		-0.72	-0.59	
6 mo	-0.77	-0.50		0.33	0.57		-0.84	-0.45	
12 mo	-0.79	-0.48		0.33	0.54		-0.77	-0.56	
18 mo	-0.93	-0.27		0.17	0.77		-0.92	-0.43	
24 mo	-0.92	-0.13		0.21	0.74		-1.11	-0.37	
z Score			0.004			<0.001			<0.001
Enrollment	-0.70	-0.54		0.45	0.54		-0.67	-0.54	
6 mo	-0.73	-0.45		0.35	0.58		-0.80	-0.41	
12 mo	-0.72	-0.42		0.34	0.55		-0.74	-0.53	
18 mo	-0.88	-0.21		0.18	0.78		-0.88	-0.41	
24 mo	-0.87	-0.13		0.20	0.76		-1.09	-0.28	

* In the TDF-FTC group, 58 participants completed bone mineral density testing at the 6-month visit, 45 at the 12-month visit, 36 at the 18-month visit, and 23 at the 24-month visit. In the placebo group, 66 participants completed bone mineral density testing at the 6-month visit, 44 at the 12-month visit, 33 at the 18-month visit, and 35 at the 24-month visit.

ANNEXE 9 : Déroulement et résultats de l'étude Bangkok Tenofovir Study

(source : The Lancet, 13 juin 2013)



ANNEXE 10 : Caractéristiques des participants à l'étude Bangkok Tenofovir Study

(source : The Lancet, 13 juin 2013)

	Tenofovir (N=1204)	Placebo (N=1209)	Total (N = 2413)
Sex			
Male	958 (80%)	966 (80%)	1924 (80%)
Age			
20–29 years	516 (43%)	517 (43%)	1033 (43%)
30–39 years	458 (38%)	450 (37%)	908 (38%)
40–49 years	175 (15%)	183 (15%)	358 (15%)
50–60 years	55 (5%)	59 (5%)	114 (5%)
Education level			
Primary or less (≤ 6 years)	561 (47%)	593 (49%)	1154 (48%)
Secondary (7–12 years)	545 (45%)	500 (41%)	1045 (43%)
Post-secondary	98 (8%)	116 (10%)	214 (9%)
Risk behaviours*			
Incarceration			
In police holding cell in the past 12 weeks	272 (23%)	280 (23%)	552 (23%)
In prison in the past 12 weeks	200 (17%)	189 (16%)	389 (16%)
Drug use			
Currently in methadone programme	257 (21%)	267 (22%)	524 (22%)
Injected drugs in past 12 weeks	739 (62%)	768 (64%)	1507 (63%)
Heroin	268 (22%)	259 (22%)	527 (22%)
Methamphetamine	416 (35%)	385 (32%)	801 (33%)
Midazolam	270 (23%)	289 (24%)	559 (23%)
Other	76 (6%)	97 (8%)	173 (7%)
Injection frequency in the past 12 weeks			
Every day	101 (8%)	103 (9%)	204 (9%)
Every week	267 (22%)	274 (23%)	541 (23%)
Less frequent than every week	371 (31%)	391 (33%)	762 (32%)
Shared needles in past 12 weeks	222 (19%)	213 (18%)	435 (18%)
Sexual behaviours			
Number of opposite sex sexual partners in past 12 weeks			
0	365 (30%)	334 (28%)	699 (29%)
1	585 (49%)	599 (50%)	1184 (49%)
>1	251 (21%)	271 (23%)	522 (22%)
Reported sexual intercourse with live-in partner in past 12 weeks	526 (44%)	518 (43%)	1044 (43%)
Reported sexual intercourse with casual partner in past 12 weeks	433 (36%)	481 (40%)	914 (38%)
Male participants (n=1913) reporting sexual intercourse with male partner in past 12 weeks	35/954 (4%)	56/959 (6%)	91/1913 (5%)

ANNEXE 11 : Effets indésirables relevés chez les participants à l'étude

Bangkok Tenofovir Study

(source : The Lancet, 13 juin 2013)

	Tenofovir (n=1204)		Placebo (n=1209)		p value*
	Number of participants (%)	Number of events	Number of participants (%)	Number of events	
Any adverse event	1098 (91%)	10 965	1083 (90%)	11 550	0.46
Any serious adverse event	227 (19%)	340	246 (20%)	375	0.35
Death†	49 (4%)	49	58 (5%)	58	0.37
Any grade 3 or 4 event	156 (13%)	414	160 (13%)	389	0.89
Grade 3 event	147 (12%)	350	142 (12%)	331	0.72
Grade 4 event	28 (2%)	64	31 (3%)	58	0.69
Abdominal pain	135 (11%)	213	146 (12%)	214	0.48
Nausea and or vomiting	96 (8%)	113	59 (5%)	71	0.002
Anorexia	76 (6%)	94	77 (6%)	92	0.92
Weight loss	121 (10%)	140	122 (10%)	135	0.99
Rash	91 (8%)	148	105 (9%)	145	0.27
Bone fracture	94 (8%)	169	73 (6%)	153	0.09
Diarrhoea	211 (18%)	302	206 (17%)	312	0.89
Renal disease	13 (1%)	18	11 (1%)	15	0.69
Increased creatinine: grade 1	37 (3%)	114	28 (2%)	33	0.27
Increased creatinine: grade 2	2 (<0.5%)	3	0	0	0.25
Increased creatinine: grade 3 or 4	3 (<0.5%)	4	3 (<0.5%)	3	0.99
Decreased phosphorus: grade 1	193 (16%)	334	171 (14%)	276	0.20
Decreased phosphorus: grade 2	74 (6%)	104	69 (6%)	87	0.69
Decreased phosphorus: grade 3	12 (1%)	14	9 (1%)	10	0.52
Elevated AST: grade 1 or 2	580 (48%)	3430	545 (45%)	3108	0.07
Elevated AST: grade 3 or 4	80 (7%)	214	102 (8%)	234	0.08
Elevated ALT: grade 1 or 2	635 (53%)	3823	587 (49%)	3556	0.003
Elevated ALT: grade 3 or 4	71 (6%)	121	73 (6%)	144	0.84

ANNEXE 12 : Infections au VIH relevés chez les participants à l'étude

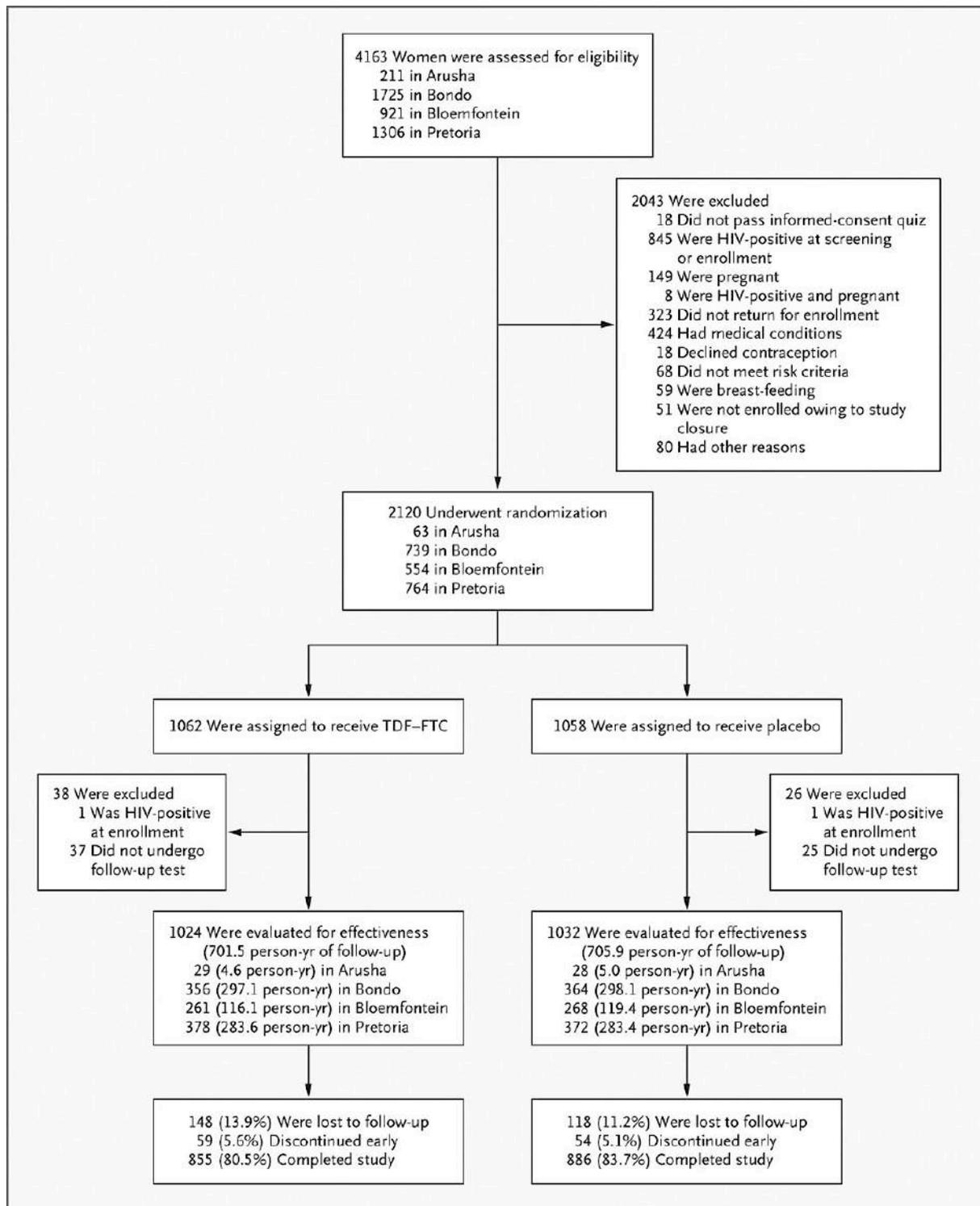
Bangkok Tenofovir Study

(source : The Lancet, 13 juin 2013)

	Tenofovir		Placebo		Efficacy (95% CI)	p value
	Infections/ person-years	Incidence per 100 person-years (95% CI)	Infections/ person-years	Incidence per 100 person-years (95% CI)		
Overall						
Modified intention to treat	17/4843	0.35 (0.21 to 0.56)	33/4823	0.68 (0.47 to 0.96)	48.9 (9.6 to 72.2)	0.01
Sex						
Male	15/3836	0.39 (0.22 to 0.65)	24/3840	0.63 (0.54 to 1.26)	37.6 (-17.8 to 67.9)	0.15
Female	2/1007	0.20 (0.02 to 0.72)	9/983	0.92 (0.42 to 1.74)	78.6 (16.8 to 96.7)	0.03
Age group						
20-29 years	11/1976	0.56 (0.28 to 1.00)	17/1993	0.85 (0.50 to 1.37)	33.6 (-40.1 to 69.8)	0.30
30-39 years	5/1801	0.28 (0.09 to 0.65)	7/1778	0.39 (0.16 to 0.81)	29.2 (-121.7 to 79.1)	0.55
≥40 years	1/1066	0.09 (0.002 to 0.52)	9/1052	0.86 (0.39 to 1.62)	88.9 (41.1 to 99.4)	0.01
Education						
Primary or less (≤6 years)	10/2327	0.43 (0.21 to 0.79)	18/2318	0.78 (0.46 to 1.23)	45.1 (-16.6 to 75.6)	0.12
Secondary or more	7/2516	0.28 (0.11 to 0.58)	15/2504	0.60 (0.34 to 0.99)	53.6 (-10.0 to 82.3)	0.09
Injected during the 12 weeks before enrolment						
Yes	12/2964	0.40 (0.21 to 0.71)	22/3046	0.72 (0.45 to 1.09)	44.3 (-12.5 to 72.4)	0.10
No	5/1872	0.27 (0.09 to 0.62)	11/1763	0.62 (0.31 to 1.12)	57.4 (-17.0 to 86.6)	0.10
Shared needles during the 12 weeks before enrolment						
Yes	4/838	0.48 (0.13 to 1.22)	8/774	1.03 (0.45 to 2.04)	54.7 (-44.0 to 87.9)	0.20
No	13/3997	0.33 (0.17 to 0.56)	25/4035	0.62 (0.40 to 0.92)	47.6 (-2.5 to 74.0)	0.06

ANNEXE 13 : Déroulement et résultats de l'étude Fem-PrEP chez les femmes africaines

(source : The NEJM, 12 août 2012)



ANNEXE 14 : Brochure d'informations de la PrEP à destination du patient (source : HAS, mars 2017)

Comment prendre TRUVADA® ?

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

- La dose recommandée est d'un comprimé par jour de Truvada, par voie orale. Dans la mesure du possible, Truvada doit être prise avec de la nourriture. Pour que la prise de Truvada soit efficace, il est important de respecter scrupuleusement les indications de votre médecin. Prenez Truvada à la même heure, pas uniquement lorsque vous avez peur d'un risque d'infection au VIH.
- N'oubliez pas de prendre Truvada sans l'aide de votre médecin. L'oubli de doses peut augmenter le risque de contracter le VIH.

Si vous oubliez une dose de Truvada et que vous vous en rendez compte :

- dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle vous prenez habituellement Truvada, prenez la comprimé, de préférence avec de la nourriture, dès que possible. Puis, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- 12 heures ou plus après l'heure à laquelle vous prenez habituellement Truvada, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante, de préférence avec de la nourriture, à l'heure habituelle.
- Si vous venez de moins d'une heure après avoir pris Truvada, prenez un autre comprimé. Vous n'avez pas besoin de prendre un autre comprimé si vous avez déjà pris plus d'une heure après avoir pris Truvada.

Grossesse et allaitement

Grossesse :

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

Allaitement :

N'allaitiez pas pendant la prise de Truvada. En effet, les substances actives de ce médicament passent dans le lait maternel.

Effets indésirables

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

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

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

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. Appelez le service de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et répondez des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : www.ansm.sanp.fr.

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

Comment conserver TRUVADA®

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

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

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

! INFORMATION IMPORTANTE

Informations importantes sur l'utilisation de TRUVADA® pour réduire le risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Information destinée à la personne consultant pour une prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP)
(À remettre par le médecin prescripteur)

Ce document a été validé par l'ANSD dans le cadre du plan de gestion de risque.

De guide n° 4, qui est informatif et ne constitue (et ne remplace) le notice d'information du patient fourni avec Truvada.

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

Qu'est-ce que TRUVADA® dans la PrEP ?

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

Il est également indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH en association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Informations clés concernant Truvada :

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

Quelles sont les informations à connaître avant et pendant la prise de Truvada pour la réduction du risque d'infection par le VIH ?

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

- Si vous pensez avoir été infecté(e) par le VIH, informez votre médecin immédiatement. Les symptômes d'infection récente que vous devez connaître (que ce soit au cours du mois précédant le début de la prise de Truvada ou à tout moment pendant la prise de Truvada) sont : de type « pseudo-grippaux » et comprennent :
 - Fatigue
 - Fièvre
 - Douleurs articulaires ou courbatures
 - Maux de tête
 - Vomissements ou diarrhées
 - Éruption cutanée
 - Sueurs nocturnes
 - Ganglions lymphatiques gonflés au niveau du cou ou de l'aine.

Chez les sujets recevant Truvada lors d'une phase d'infection aiguë ou méconnue par le VIH, il existe un risque de développement d'une résistance au Truvada. C'est pourquoi votre médecin réalisera régulièrement des tests de dépistage pour reconformer votre séronégativité au VIH.

Prenez Truvada en respectant la prescription médicale. N'oubliez aucune dose de Truvada et n'arrêtez pas de prendre le médicament. L'oubli de doses augmentera le risque d'être infecté par le VIH et de développer éventuellement une résistance aux médicaments en cas d'infection par le VIH.

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

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

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

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

• Vous devez connaître votre statut sérologique pour le virus de l'hépatite B (VHB) avant de commencer à prendre Truvada. Si vous présentez une infection par le VHB, il y a un risque important de problèmes hépatiques lorsque vous arrêtez de prendre Truvada.

En effet, si vous êtes infecté par le VHB, il y a un risque grave d'inflammation aiguë du foie en cas d'arrêt du Truvada. Si vous êtes séronégatif pour le VHB, une vaccination vous sera proposée.

ANNEXE 15 : Autorisation du Dr HORCHOLLE Camille pour l'utilisation de son travail, le flyer « Autotest VIH »

A Nantes le 22 Octobre 2016

Mlle Camille HORCHOLLE
29 rue Octave feuillet
44000 nantes

OBJET : Autorisation pour l'utilisation d'un travail de thèse

Madame, Monsieur,

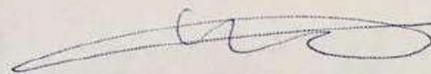
Je, soussignée Mademoiselle Camille HORCHOLLE, certifie être l'auteur de la thèse d'exercice « AUTOTEST VIH EN OFFICINE : REALISATION D'UN FLYER DESTINE AUX PHARMACIENS D'OFFICINES » réalisée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, soutenue le 04 Juillet 2016, à l'Université de Nantes.

Par cette présente lettre, j'autorise Mademoiselle Buntha YIN, à utiliser et/ou à reproduire partiellement ou en totalité la trame de mon flyer « LES AUTOTESTS VIH » dans le strict cadre de la réalisation de son flyer sur la PrEP à l'officine, objet de sa thèse d'exercice, et ce sans contrepartie financière. Mademoiselle YIN Buntha s'engagera à ne l'utiliser à aucune autre fin.

L'autorisation est ici accordée conformément aux conditions décrites ci-dessus.

Fait pour servir et valoir ce que de droit.

Camille HORCHOLLE



REMERCIEMENTS

A Madame Berthe-Marie IMBERT, Professeur de Virologie à la Faculté de pharmacie de Nantes, pour avoir accepté la présidence de cette thèse et de nous avoir enseigné les cours de virologie. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

A Madame Anne-Claire OGER, chargée de missions URPS Pays de la Loire, pour avoir accepté de participer à mon travail dans l'impression, la diffusion valorisant ainsi tout le travail de ma thèse. Une participation essentielle sans quoi mon projet n'aurait pu être connu du grand nombre de pharmaciens de la région. Pour tout cela je vous adresse mes sincères remerciements.

Au Docteur Michel BESNIER, médecin spécialiste du VIH et praticien à l'hôpital de Nantes, pour m'avoir apporté vos précieux conseils et connaissances dans l'élaboration de mon flyer, pour m'avoir permise de découvrir votre travail le temps d'une consultation hospitalière au sein de votre unité. Merci pour tout l'intérêt que vous avez apporté à mon travail.

A Bénédicte BONNET, médecin spécialiste du VIH et praticien à l'hôpital de Nantes, pour m'avoir apporté ton aide précieuse dans la réalisation de mon travail, pour m'avoir accordé de ton temps, pour m'avoir prodigué de précieux conseils, apporté tes connaissances et ta lumière sans quoi mon travail n'aurait pu aboutir. Ce travail qui m'a fait connaître une personne aussi gentille qu'agréable, dont on ne pourrait mettre en doute les qualités humaines. Bénédicte, si nos chemins viennent à se croiser j'en remercierai sincèrement le destin...

A Jean-François HUON, Docteur hospitalo-universitaire en pharmacie clinique et santé publique au CHU de Nantes, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Je te remercie de la façon la plus sincère de m'avoir guidée dans la réalisation de ce long travail, avec toute ta patience, ta gentillesse et ta disponibilité. Ton analyse rigoureuse, tes précieux conseils et ton dynamisme, m'ont aidée amplement à l'accomplissement de cette thèse. Elle n'aurait pu se réaliser sans ta collaboration, ton assistance, ta patience (oui j'insiste), tes encouragements et ton dévouement. Permits moi de te remercier cordialement pour ta direction, ta confiance et ta présence. Crois en ma reconnaissance profonde qui ne saura se dissiper...

A toute l'équipe professorale qui nous a encadré, nous étudiants, durant nos années d'études à l'université de Pharmacie de Nantes. Les professeurs qu'on oublie souvent de remercier, mais sans qui nous ne serions pas arrivés là aujourd'hui : Mme SALLENAVE pour vos cours de plantes, les sorties champignons, votre encadrement pour ma thèse et la promo 2016 ; Karina (Mme PETIT) pour tes cours de pharmacognosie, tes matchs de badminton (que je redisputerai avec plaisir), et ton soutien à ma grossesse, bref pour ta gentillesse ainsi que celle de ton mari (M. RUIZ) ; Mme ROUSSEAU pour vos cours d'homéopathie, votre dévouement et votre participation à ma thèse, votre soutien dans les bons et mauvais moments, merci pour votre bienveillance ; Jean-François HUON (quand je te dis que je ne finirai pas de te remercier) merci d'avoir rendu les cours de santé publique plus interactifs ; Mme BOBIN, M. PINEAU, M. PAGNIEZ, M. OLIVIER, M. ROBERT, M. LEPAPE, Mme ALVAREZ, M. JUGE (partit trop tôt), Mme CHABAUD... Merci pour la transmission de votre savoir.

A mon Maître de stage de 6^{ème} année, Monsieur Emmanuel MAURELLET, Pharmacien d'officine à Bouguenais, pour m'avoir si bien accueillie et encadrée pendant ces six mois durant lesquels j'ai eu l'occasion de découvrir d'autres aspects de la profession et acquérir de nouvelles connaissances et compétences. Je te remercie d'avoir pris le temps de me former et de m'expliquer les choses avec clarté et précision (même aux périodes de rush) tout en gardant un calme et une patience imperturbable. Ainsi le temps, l'attention, l'intérêt que tu as bien voulu me témoigner n'ont pas été perdus, et m'ont donnée l'envie de persévérer dans ce métier. Au-delà du cadre professionnel, ce stage m'a aussi permise de découvrir une personne dotée de vraies qualités humaines : agréable, attachante, bienveillante, calme, compréhensive, dévouée, digne de confiance, brillante, humble, attentionnée, aidante... et la liste ne saura être exhaustive. Des qualités que tu as su transmettre à tous les membres de ton personnel (Hélène Hervé, Monique Scoubart, Michelle Duclay) envers qui j'adresse également toute ma reconnaissance pour m'avoir intégrée, et tout mis en œuvre pour que mon stage se déroule dans les meilleures conditions.

Aujourd'hui, Emmanuel, en m'accordant encore ta confiance et en me permettant de travailler à vos côtés, tu m'as sortie de la galère des recherches d'emploi et des entretiens, des employeurs malhonnêtes et immoraux, en m'offrant un poste en or et inespéré. Laisse moi t'adresser ma gratitude et mon amitié profonde, ainsi je ferais en sorte de ne pas te faire regretter ton choix, et de te montrer ma reconnaissance tous les jours de travail à venir. Une fois de plus MERCI.

A mes amis et amies qui se reconnaîtront, ceux qui ont cru en moi et qui m'ont toujours (enfin parfois avec un peu de difficulté) compris quand je ne pouvais participer aux soirées... on va rattraper tout le temps perdu maintenant !! A Lina, mon amie, ma confidente, celle qui m'a toujours soutenue, écoutée, comprise, mais que malheureusement la vie a fait qu'on a dû s'éloigner l'une de l'autre... Je ne retrouverai pas une personne comme toi car tu es juste unique. Je te promets qu'on se refera des soirées enfouies dans le canapé devant des séries trop bêtes en mangeant tu sais quoi... puis j'irai avec toi, rien que toutes les deux, pour explorer le monde car je n'ai fais que de te suivre virtuellement avec ces photos alléchantes que tu postes sur facebook.

A mes amies de la fac, les « choukettes » (Cindy COTTRELL maintenant LIGNIERES, Virginie DANHO, Hafida MOULAZEM, Shira BOUZOUBAA, Maureen COUSQUER, Fanny BOURGINE), qui ont rendu toutes ces années d'études endurables, et pour les moments et soirées inoubliables et plus folles les unes que les autres. Même si les distances nous séparent aujourd'hui...what's app nous rapproche !! Cindy pardonne moi encore d'avoir manqué ton mariage aussi féérique que majestueux dans ta belle Guadeloupe. Un spécial remerciement à Shira qui est une amie, une sœur pour moi, qui a toujours, à tout moment, toute heure, été présente pour moi. Je ne te remercierai jamais assez.

A mon binôme, mon amie Laura CORDON, pour m'avoir supportée, soutenue, écoutée ; pour ton aide, tes services, ta gentillesse et ta patience. Merci d'avoir fait tout ce chemin avec moi. J'ai fouillé tout le dictionnaire espérant trouver le mot, l'expression, la formule qui me permettrait de t'exprimer mon amitié, en vain je n'en ai pas trouvé de complète qui puisse me satisfaire. Il ne me restait plus qu'à réduire à la plus simple des expressions, simulant la plus grande des vertus pour te dire MERCI.

A ma famille, mes parents, mon frère et mes sœurs pour avoir cru en moi (même si l'indécision de mes parcours vous a parfois effrayé), pour m'avoir soutenue et avoir toujours été présents quand j'avais besoin de vous. Rien ne remplace une famille. Aujourd'hui, j'ai accomplie le rêve de ma mère, le rêve commun de tous les parents de voir leur enfant recevoir le diplôme de fin d'études. Je suis fière de mes parents de m'avoir amenée jusque là, d'avoir fui les guerres, d'avoir franchi toutes les frontières, d'avoir enduré toutes les difficultés pour me permettre d'étudier en France. C'est à vous que je dois ce diplôme. Je souhaite maintenant

pouvoir te rendre, maman, ne serait-ce que le dixième de ce que tu m'as apportée. Tu as accompli ta tâche aujourd'hui, maintenant à moi d'accomplir la mienne...

Enfin à ma petite famille, mon mari Slimane qui m'accompagne dans ma vie depuis le 20 octobre 2000, date à laquelle nous nous sommes rencontrés sur les bancs du collège Anatole France à Limoges. Cela fait 17 ans que tu partages ma vie. 17 ans que nous construisons notre bonheur au rythme des épreuves de notre vie de couple. Tu m'as transmis cette force de vaincre, de surmonter les obstacles, la volonté de réussir et de ne rien lâcher : mon permis de conduire, mon bac, mon concours, mes études, ma thèse... ma réussite est en partie la tienne. J'espère avoir encore toute ma vie à tes côtés pour trouver les mots justes, pertinents et profonds pour pouvoir te remercier dignement. A mon fils de 5 ans, Kaïs, qui illumine ma vie depuis sa venue au monde. Tu as grandi avec ta maman étudiante qui a su concilier plusieurs casquettes, non sans peines ni difficultés, il faut l'avouer. Malgré ton jeune âge tu m'as comprise, malgré ton jeune âge tu as été patient, malgré ton jeune âge tu m'as pardonnée pour toutes les fois où j'ai dû refuser de t'accompagner aux sorties, pour toutes les fois où je n'ai pu profiter des vacances avec toi. Je te promets, Kaïs, de rattraper tout le temps perdu maintenant que je suis libérée.

*L'émotion me gagne et je dois écraser ma larme...
Du fond du cœur, je vous adresse un vibrant MERCI.*

Références bibliographiques

1. ONUSIDA. Statistiques mondiales [en ligne]. Disponible sur : <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet> (page consultée le 27 janvier 2017)
2. INVS. Point épidémiologique - Infection par le VIH et les IST bactériennes [en ligne]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/132087/472231/version/3/file/Point_VIH_SIDA_IST_291116.pdf (page consultée le 22 janvier 2017)
3. INVS. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Journée mondiale du Sida 1^{er} décembre 2016. [en ligne]. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/41-42/pdf/2016_41-42.pdf (page consultée le 20 janvier 2017)
4. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Communiqué de presse 11 juillet 2014 : les personnes les plus exposées au risque d'infection à VIH ne bénéficient pas de services de santé dont elles ont besoin. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/key-populations-to-hiv/fr/> (page consultée le 20 mai 2016)
5. CATIE. Chiffrer les risques lors d'une exposition au VIH [en ligne]. Disponible sur : <http://www.catie.ca/fr/pdm/ete-2012/chiffrer-les-risques-lors-dune-exposition-vih> (page consultée le 10 mars 2016)
6. OFFICE DES NATIONS UNIS CONTRE LA DROGUES ET LE CRIME. Rapport mondial sur les drogues de 2015 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.unodc.org/wdr2015/> (page consultée le 20 janvier 2017)
7. CHU SAINT LOUIS SERVICE MICROBIOLOGIE VIROLOGIE. Les antirétroviraux– Paris 10 Mars 2008 [en ligne]. Disponible sur : http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/diaporamas/2008/laos/arv/esther2008_arv%20.ppt (page consultée le 01 mars 2016)
8. P.MORLAT. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts, actualisation 2015 [en ligne]. Disponible sur : http://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf (page consultée le 15 mars 2017)
9. NATIONS UNIES. Transformer notre monde : le Programme de développement durable à l'horizon 2030 [en ligne]. Disponible sur : http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&referer=/english/&Lang=F (page consultée le 15 mars 2017)
10. ONUSIDA. Accélérer la riposte pour mettre fin au Sida [en ligne]. Disponible sur : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_STRATEGY_REPORT_FR_web.pdf (page consultée le 16 mars 2017)
11. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014 [en ligne]. Disponible sur : http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEWjv8t2vx5zSAhXMPRQKHahMDKsQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fsocial-sante.gouv.fr%2FIMG%2Fpdf%2Fplan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf&usq=AFQjCNEJotDJeVQMEONo59FFIpg760NhXA (page consultée le 20 mai 2016)

12. COREVIH PAYS DE LA LOIRE. Bulletin Epidémiologique Annuel VIH et Sida des Pays de la Loire [en ligne]. Disponible sur : <https://www.corevih-pdl.fr/images/BEA/BEA%202015.pdf> (page consultée le 16 mars 2017)
13. INVS. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°41-42, 29 novembre 2016 [en ligne]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/41-42/index.html> (page consultée le 16 mars 2017)
14. SMEREP. Communiqué de presse-Journée mondiale de la lutte contre le Sida – 1^{er} décembre 2015. [en ligne]. Disponible sur : https://www.smerep.fr/ckeditor_assets/attachments/564472d4756d677dcf0098a1/1511-jm_sida_smerep.pdf?1447326419 (page consultée le 20 juin 2016)
15. IFOP. Les jeunes et la prévention contre le VIH/SIDA. [en ligne]. Disponible sur : http://www.ifop.com/media/poll/2985-1-study_file.pdf (page consultée le 20 juin 2016)
16. INVS. Comportements à risque et prévention dans des populations particulièrement exposées au VIH, aux IST et aux hépatites, BEH n°39-40, 29 novembre 2013 [en ligne]. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2013/39-40/2013_39-40_3.html (page consultée le 20 juin 2016)
17. INSERM. Association of the ANRS-12126 Male Circumcision Project with HIV Levels among Men in a South African Township: Evaluation of Effectiveness using Cross-sectional Surveys [en ligne]. Disponible sur : <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001509> (page consultée le 20 mars 2017)
18. VIDAL FRANCE. Infection par le VIH – Prise en charge. [en ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge/ (page consultée le 2 février 2017)
19. THE IPREX STUDY TEAM. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. [en ligne] In : The New England Journal of Medecine, december 30, 2010. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1011205#t=article> (page consultée le 10 novembre 2016)
20. THE ANRS IPERGAY STUDY GROUP. On demand preexposure prophylaxis in men at high risk HIV-1 infection. [en ligne] In : The New England Journal of Medecine, december 3, 2015. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506273#t=article> (page consultée le 15 novembre 2016)
21. THE PROUD STUDY TEAM. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition oh HIV-1 infection (PROUD) : effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. [en ligne] In : The Lancet, september 9, 2015. Disponible sur : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00056-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00056-2/abstract) (page consultée le 2 décembre 2016)
22. THE PARTNERS PREP STUDY TEAM. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. [en ligne] In : The New England Journal of Medecine, august 2, 2012. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524#t=article> (page consultée le 10 décembre 2016)
23. THE TDF2 STUDY GROUP. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Bostwana. [en ligne] In : The New England Journal of Medecine, august 2, 2012. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110711#t=article> (page consultée le 15 décembre 2016)
24. ONUSIDA. Prevent gap report, 2016. [en ligne] Disponible sur : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf (page consultée le 30 avril 2017)

25. THE BANGKOK TENOFOVIR STUDY GROUP. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. [en ligne] In : The Lancet, june 13, 2013. Disponible sur : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61127-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61127-7/fulltext) (page consultée le 20 décembre 2016)
26. THE FEM-PREP STUDY GROUP. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African woman. [en ligne]. In : The New England Journal of Medicine, august 2, 2012. Disponible sur : <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1202614> (page consultée le 22 décembre 2016)
27. US PUBLIC HEALTH SERVICE. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United State, 2014. [en ligne]. In : <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
28. ANRS. Rapports de mission - voyage de Presse "La PrEP à San Francisco" Du 16 au 20 novembre 2016. [en ligne]. Disponible sur : http://corevihouest.org/ckfinder/userfiles/files/Rapport_Mission_PrEP_San_Francisco_2015.pdf (page consultée le 27 décembre 2016)
29. ANSM. Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de Truvada dans la Prophylaxie Pré-exposition au VIH dans le cadre de la RTU - Saint-Denis novembre 2015. [en ligne]. Disponible sur : http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjw37uC_KXSAhVMahoKHRrNCjkQFggsMAI&url=http%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F83147%2F1051123%2Fversion%2F1%2Ffile%2FRTU_Truvada_Argumentaire_Novembre-2015.pdf&usg=AFQjCNHxbYmPfskA3qGitsPEDwMq-dKf5Q&bvm=bv.147448319,d.d2s . (page consultée le 20 août 2016)
30. CONSEIL NATIONAL DU SIDA. Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/sida (PREP) - Paris 12 janvier 2012. [en ligne]. Disponible sur : http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiKyYrz-KXSAhUJWBoKHUd_CzoQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fcns.sante.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2015%2F2012-01-12_avi_fr_prevention.pdf&usg=AFQjCNGEGg8gl_xCurruW6UePlqXua-Bg1g&bvm=bv.147448319,d.d2s .(page consultée le 3 janvier 2017)
31. ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation – Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au VIH - 10 juin 2016. [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/content/download/89337/1123645/version/1/file/RTU_Truvada_Protocole_Juin-2016.pdf (page consultée le 03 janvier 2017)
32. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Arrêté du 28 décembre 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale – JORF n°0303 31 décembre 2015. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/12/28/AFSS1530501A/jo> (page consultée le 26 janvier 2017)
33. ANSM. Truvada dans la prophylaxie Pré-exposition (PrEP) au VIH: fin de la Recommandation Temporaire d'Utilisation, 20 février 2017. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-exposition-PrEP-au-VIH-fin-de-la-Recommandation-Temporaire-d-Utilisation-Point-d-information> (page consultée le 22 février 2017)
34. HAS. Commission de Transparence, avis 22 mars 2017. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15663_TRUVADA_PIC_INS_AvisPostAud_CT15663.pdf (page consultée le 23 mars 2017)

35. MOLINA. Experience with the implementation of PrEP in France. [en ligne]. Disponible sur : http://www.slideshare.net/ECDC_EU/experience-with-the-implementation-of-prep-in-france (page consultée le 23 mars 2017)
36. SOCIETE FRANCAISE DE LUTTE CONTRE LE SIDA . Congrès national 2016. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfls.aei.fr/formations/journees-nationales/montpellier-2016> (page consultée le 2 mai 2017)
37. UNIVERSITE DE CALIFORNIE. Lettre de recherche. [en ligne]. Disponible sur : https://www.aidshealth.org/wp-content/uploads/2016/09/Pre_exposure_prophylaxis_for_HIV_infection_and_new.15.pdf (page consultée le 3 mai)
38. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id> (page consultée le 10 janvier 2017)
39. VIDAL FRANCE. Monographie du Truvada. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/truvada-69657.htm>. (page consultée le 20 novembre 2016)
40. MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Arrêté du 7 juin 2016 fixant la liste des traitements préventifs assurés par les centres gratuits d'information, de dépistage et diagnostic -JORF n°0151 2 juillet 2015. [en ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030824409&dateTexte=20150702> (page consultée le 15 janvier 2017)

Vu, le Président du Jury,

Berthe-Marie IMBERT

Vu, le Directeur de thèse,

Claire SALLENAVE-NAMONT

Vu, le Directeur de l'UFR,

Virginie FERRE

Nom – Prénom : YIN Buntha

Titre de la thèse : Le Truvada® dans sa nouvelle indication en prophylaxie pré-exposition au VIH, création d'un outil d'aide à la dispensation à l'officine

Résumé de la thèse :

L'épidémie du VIH/SIDA sévit toujours dans le monde depuis la découverte du virus dans les années 1980. Elle constitue un problème majeur de santé publique en France et dans le monde. On découvre encore 6000 cas de séropositivités chaque année sur notre territoire, il est donc fondamental de développer au maximum la prévention et le dépistage dans les années à venir. Ces stratégies sont des éléments inéluctables si l'on veut atteindre les objectifs internationaux de l'OMS : zéro nouvelle infection à l'horizon 2030. Le TRUVADA® en PrEP, dont l'efficacité a été démontrée dans de nombreuses études internationales, s'intègre dans une nouvelle stratégie de prévention et vient s'ajouter aux autres moyens de lutte contre le VIH/SIDA. Le pharmacien, dispensateur de la PrEP, doit connaître ces enjeux et son intérêt. Il doit pouvoir conseiller, expliquer et orienter la personne au comptoir. Ainsi nous avons réalisé un outil à destination du pharmacien d'officine. Un outil ayant pour but d'accompagner le professionnel de santé tout au long de la dispensation du TRUVADA® en PrEP.

MOTS CLES : VIH – PREVENTION – PREP – PHARMACIEN – OUTIL – FLYER

JURY

PRESIDENT : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur des Universités (Virologie) et Praticien attaché au CHU de Nantes

ASSESEURS : Mr Jean François HUON, Pharmacien Assistant Hospitalo-universitaire CHU de Nantes, directeur
Mme Bénédicte BONNET, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes
Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de Conférences en botanique et mycologie

Adresse de l'auteur : 79 rue des Pontreaux, 44340 Bouguenais