HAL
open science

Le TRUVADA®: de la RTU à l'obtention de l'AMM dans l'indication prophylaxie pré exposition (PrEP) au VIH

Mylène Labernadie

To cite this version:

Mylène Labernadie. Le TRUVADA®: de la RTU à l'obtention de l'AMM dans l'indication prophylaxie pré exposition (PrEP) au VIH. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02100365

HAL Id: dumas-02100365

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100365v1

Submitted on 15 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL
archives-ouvertes.fr

Le TRUVADA®: de la RTU à l'obtention de l'AMM dans l'indication prophylaxie pré exposition (PrEP) au VIH

Mylène Labernadie

To cite this version:

Mylène Labernadie. Le TRUVADA®: de la RTU à l'obtention de l'AMM dans l'indication prophylaxie pré exposition (PrEP) au VIH. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02100365

HAL Id: dumas-02100365

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02100365

Submitted on 15 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES Sciences Pharmaceutiques

Année 2019 N°17

THESE pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 janvier 2019
Par Mylène LABERNADIE
Née le 4 mars 1992 à Pau

Le TRUVADA® : de la RTU à l'obtention de l'AMM dans l'indication prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH

Directeur de thèse :

Docteur Mireille CANAL-RAFFIN

Membres du jury :

Pr Isabelle BERQUE-BESTEL	Professeur des Universités	Président
Dr Mireille CANAL-RAFFIN	Maître de conférences des Universités	Juge
Dr Vincent RIGEADE	Docteur en Pharmacie	Juge

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les trois membres du jury :

Madame BERQUE-BESTEL,

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

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mes sentiments les plus respectueux.

Madame CANAL-RAFFIN,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour vos conseils, vos enseignements et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur RIGEADE,

Merci pour avoir accepté de siéger à mon jury. Je suis ravie de travailler avec vous et toute l'équipe de la pharmacie.

Je remercie également :

Les enseignants de l'Université de Bordeaux,

Merci pour votre transmission de savoir tout au long de ces années d'étude.

Madame TESSIER,

Je vous remercie tout particulièrement d'avoir eu l'amabilité d'assister à la soutenance de ma thèse.

Coralie,

Nous sommes passées par toutes les émotions lors de ces deux années PACES mais on l'a eu ce sacré concours ! Je te souhaite une très belle carrière de médecin !

Paola, Laetitia, Anne-Sophie,

Que de bons moments passés avec vous lors de ces études ! Le parcours différent de chacune nous a éloignées, mais j'espère que l'on se reverra très vite !

Guillaume,

A mon tour de passer la thèse ! Je garde un très bon souvenir de ces années d'étude en filière officine passé avec toi où l'on s'est soutenu mutuellement !

Stéphanie,

Une amitié solide depuis le lycée et qui n'est pas prête de s'arrêter !

Et surtout :

Mes grands-parents,

J'aurais aimé que vous soyez à mes côtés, mais de là-haut, je suis sûre que vous êtes fière de mon parcours. Je vous embrasse tendrement.

Mon frère,

J'ai de la chance d'avoir un grand frère comme toi sur qui je peux compter !

Mes parents,

Votre soutien pendant ces études m'a permis de ne rien lâcher et si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous ! Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi. Je vous aime fort.

Table des matières

Introduction....12
1 Généralités sur le VIH....13
1.1 Le VIH....13
1.1.1 Origine....13
1.1.2 Découverte....13
1.1.3 Description....15
1.1.4 Génome....16
1.1.5 Cycle de réplication....18
1.2 Epidémiologie....19
1.2.1 Dans le monde....19
1.2.2 En France....20
1.3 Physiopathologie....22
1.3.1 La primo-infection....23
1.3.2 La phase chronique....23
1.3.3 Le stade SIDA....24
1.4 Complications associées au VIH....24
1.4.1 Complications infectieuses....24
1.4.1.1 Les infections non opportunistes....24
1.4.1.2 Les infections opportunistes....24
1.4.2 Complications non infectieuses....25
1.4.2.1 Cancers classant SIDA....25
1.4.2.2 Cancers non classant SIDA....25
1.5 Transmission....25
1.5.1 Sexuelle....26
1.5.2 Sanguine....26
1.5.3 Mère-enfant....26
1.6 Dépistage....26
1.6.1 Population cible....26
1.6.2 Marqueurs virologiques....27
1.6.3 Autotest VIH à l'officine....29
1.7 Traitement antirétroviral....31
1.7.1 Objectif du traitement....31
1.7.2 Indication du traitement....31
1.7.3 Les 6 classes d'antirétroviraux....31
1.7.3.1 Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)....31

1.7.3.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) 32
1.7.3.3 Les inhibiteurs de la protéase (IP) 32
1.7.3.4 Les inhibiteurs de l'intégrase (INI) 33
1.7.3.5 Les inhibiteurs du corécepteur CCR5 33
1.7.3.6 Les inhibiteurs de fusion 33
1.7.4 Les combinaisons des antirétroviraux 34
1.7.5 Stratégie thérapeutique 34
1.7.6 Récentes avancées dans le traitement du VIH 36
1.7.6.1 Essai clinique LATTE-2 pour une injection mensuelle 36
1.7.6.2 Récente découverte d'une nouvelle stratégie possible de traitement 37
1.8 Les stratégies de prévention du VIH.....38
1.8.1 La promotion du préservatif 38
1.8.2 La prévention chez les usagers de drogues intraveineuses 38
1.8.3 Le dépistage 39
1.8.4 Treat as Prevention (TasP) 39
1.8.5 Le traitement post-exposition (TPE) 40
1.8.6 Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) 40
1.8.7 La prophylaxie pré-exposition PrEP 41
2 Essais cliniques de la prophylaxie pré-exposition PrEP au VIH.....42
2.1 Choix des molécules 42
2.2 Essais précliniques.....43
2.3 Essais cliniques 44
2.3.1 L'essai iPrEx (Pre-exposure Prophylaxis Initiative) 44
2.3.2 L'essai IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) 46
2.3.3 L'essai PROUD (Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: immediate or Deferred) 49
2.3.4 L'essai PARTNERS PrEP 52
2.3.5 L'essai TDF2 54
2.3.6 L'essai BTS (Bangkok Tenofovir Study) 56
2.3.7 L'essai Fem PreP (Preexposure Prophylaxis Trial for HIV Prevention among African Women) 58
2.3.8 L'essai VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic) 60
2.3.9 Conclusion sur les essais 61
3 De la RTU à l'obtention de l'AMM du Truvada® en prophylaxie pré-exposition PrEP au VIH.....63
3.1 Généralités sur la RTU 63
3.1.1 Préambule 63
3.1.2 Identification du besoin d'une RTU 64
3.1.3 Elaboration d'une RTU 64

3.1.4 Mentions incluses dans la RTU, protocole de suivi des patients et établissement d'une convention 65
3.1.5 Notification, mise en place et suivi d'une RTU 66
3.1.6 Rôle des professionnels de santé 67
3.1.7 Rôle de l'industrie pharmaceutique 68
3.2 La RTU du Truvada® dans l'indication PrEP au VIH 68
3.2.1 Avis et recommandations internationales concernant la PrEP 68
3.2.2 Autorisation et déploiement de la PrEP aux Etats-Unis 69
3.2.3 La RTU du Truvada® en France dans l'indication PrEP au VIH 70
3.2.3.1 Cheminement et mise en place de cette RTU par l'ANSM 70
3.2.3.2 Evaluation du rapport bénéfice/risque par le comité scientifique spécialisé temporaire 72
3.2.3.2.1 Bénéfices 72
3.2.3.2.2 Risques 73
3.2.3.2.3 Rapport bénéfice/risque 76
3.2.3.2.4 Conclusions 78
3.2.4 Pharmacologie du Truvada® 79
3.2.5 Toxicité du Truvada® 80
- Effets indésirables 80
- Mises en garde 81
- Contre-indications 84
3.2.6 Schéma d'administration 85
3.2.7 Conditions de prescription 85
3.2.8 Modalités de recueil et exploitation des informations relatives aux sujets 86
3.2.9 Bilan de la RTU du Truvada® 87
3.2.10 De la RTU à l'obtention de l'AMM 89
3.2.11 Rôle du pharmacien dans la dispensation de la PrEP 90
Conclusion 94

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
AES : accident d'exposition au sang
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT : alanine aminotransférase
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANRS : agence française de recherche sur le sida et les hépatites virales
ARN : acide ribonucléique
ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
CAARUD : centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues
CDC : centers for disease control and prevention
CeGIDD : centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH
CEPS : comité économique des produits de santé
CFS : commission fédérale pour les problèmes liés au sida
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : cytomégalovirus
CNRS : centre national de la recherche scientifique
CNS : conseil national du sida
COREVIH : coordination régionale de la lutte contre le VIH
CRPV : centres régionaux de pharmacovigilance
DMO : densité minérale osseuse
DP : dossier pharmaceutique
EBV : virus d'Epstein-Barr
EMA : agence européenne des médicaments
FDA : Food and drug administration
FTC : emtricitabine
HAS : haute autorité de santé
HHV : human herpes virus
HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
HTLV : human t-cell leukemia virus
IM : intramusculaire
INCA : institut national du cancer
INI : inhibiteur de l'intégrase
INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
IP : inhibiteur de la protéase
IST : infection sexuellement transmissible
LAV : lymphadenopathy associated virus
MST : maladie sexuellement transmissible
OMS : organisation mondiale de la santé
PES : programme d'échange de seringues
PrEP : prophylaxie pré-exposition
PSUR : periodic safety update report
RDC : République démocratique du Congo
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RTU : recommandation temporaire d'utilisation
SFLS : société française de lutte contre le sida
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

SHIV : virus de l'immunodéficience simienne/humaine
SIV : virus de l'immunodéficience simienne
TasP : Treat as Prevention : Traiter pour prévenir
TDF : fumarate de ténofovir disoproxil
TFV : gel vaginal de ténofovir
TPE : traitement post-exposition
TROD : test rapide d'orientation diagnostique
UNCAM : union national des caisses d'assurance maladie
UDI : usagers de drogues intraveineuses
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: La structure du VIH (10) 15
Figure 2: Le génome du VIH (12) 17
Figure 3 : Le cycle de réplication du VIH (15) 19
Figure 4 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France de 2003 à 2016 20
Figure 5 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance en France de 2003 à 2016 21
Figure 6 : Taux de découvertes de séropositivité VIH (par millions d'habitants), par région de domicile, en France, en 2016 22
Figure 7 : Détection des marqueurs virologiques en fonction du temps 28
Figure 8 : Recommandations pour la prise en charge d'un patient VIH+ asymptomatique (25) 35
Figure 9 : Proportion de patients dont la concentration d'ARN du VIH-1 est inférieure à 50 copies par ml depuis le début de l'essai jusqu'à la 96ème semaine dans les 3 groupes 37
Figure 10 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF-FTC et dans le groupe placebo 45
Figure 11 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF-FTC et dans le groupe placebo 48
Figure 12 : Incidence de l'infection au VIH dans le groupe immédiat et dans le groupe différé en fonction du temps 51
Figure 13 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF, TDF-FTC et placebo 53
Figure 14 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe FTC-TDF et dans le groupe placebo 55
Figure 15 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe ténofovir et dans le groupe placebo 57
Figure 16 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF-FTC et dans le groupe placebo 59
Figure 17 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF oral, TDF-FTC oral, placebo oral, gel TFV et placebo gel 61
Figure 18 : Taux de réduction d'acquisition du VIH avec le Truvada® par rapport au placebo dans les différents essais cliniques menés (69) 72

Tableau 1 : DCI et nom de spécialité des INTI disponibles en France 31
Tableau 2 : Liste des associations de plusieurs INTI disponibles en France 32
Tableau 3 : DCI et nom de spécialité des INNTI disponibles en France 32
Tableau 4 : DCI et nom de spécialité des IP disponibles en France 32
Tableau 5 : DCI et nom de spécialité des INI disponibles en France 33
Tableau 6 : DCI et nom de spécialité des associations des différentes classes d'antirétroviraux disponibles en France 34
Tableau 7 : L'efficacité de la PrEP et les taux d'observance dans les différents essais cliniques (70) ... 73
Tableau 8 : Liste de structures locales 93

Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), découvert dans les années 1980, représente toujours un problème majeur de santé publique. En effet, en 2017, 36,9 millions de personnes dans le monde étaient porteurs du VIH. Depuis le début de l'épidémie, 35,4 millions de personnes sont décédées de maladies liées au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) (1). Malgré de constantes recherches, aucun traitement curatif n'est disponible aujourd'hui. Le contrôle du SIDA passe par de la prévention avec, en premier lieu, la promotion de l'usage du préservatif.
Une nouvelle méthode de prévention a vu le jour aux Etats-Unis en 2012 puis en France en 2016 : la prévention pré-exposition au VIH : la PrEP. Il s'agit d'un médicament : le Truvada®, composé d'emtricitabine (FTC) et de ténofovir (TDF), empêchant les personnes fortement exposées au VIH de se contaminer lors d'un rapport sexuel à risque. Le Truvada® n'est pas un nouveau médicament car il possède déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2005 pour le traitement de l'infection par le VIH.

En tant que pharmacien d'officine, l'éducation pour la santé fait partie de nos obligations déontologiques. L'article R. 4235-2 du Code de la Santé Publique précise en effet que le pharmacien "doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale". L'article L. 5125-1-1A définit les missions des pharmaciens d'officine. Il mentionne notamment que ceux-ci "contribuent aux soins de premier recours" (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) et "peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients" (2). Plusieurs dispositifs nous permettent d'aborder au comptoir l'éducation sexuelle concernant le VIH par le biais des préservatifs, des STERIBOX (mise à disposition de matériels d'injection à usage unique chez les usagers de drogues intraveineuses (UDI)), des autotests VIH. La PrEP est un nouveau moyen de prévention dans la lutte contre le VIH et le pharmacien doit veiller à son bon usage par le patient.

L'objectif de ce travail est de présenter dans une première partie les généralités sur le VIH, puis dans une seconde partie les différents essais cliniques de la PrEP et enfin dans une troisième partie la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du Truvada® dans l'indication PrEP au VIH et son cheminement vers l'AMM en France.

1 Généralités sur le VIH

1.1 Le VIH

1.1.1 Origine

L'origine du VIH est simienne. En effet, le VIH dérive du virus de l'immunodéficience simienne (SIV). Les chimpanzés du sud du Cameroun ont été identifiés comme la source du SIDA (3). La transmission du virus du singe à l'homme a eu lieu au début du XXème siècle. En effet, les singes étaient capturés pour servir de gibier et lors du dépeçage, l'homme pouvait se blesser et donc être exposé à du sang contaminé. De plus, le singe étant aussi un animal de compagnie, cette contamination pouvait provenir de morsures. D'après une étude statistique des données génétiques sur le VIH, le foyer de départ de l'épidémie humaine du VIH est la ville de Kinshasa, capitale de la République démocratique du Congo (RDC), en 1920 (4). Le départ de l'épidémie au Congo et non pas au Cameroun, là où les chimpanzés ont été identifiés, s'explique par les échanges commerciaux par voie fluviale entre le Cameroun et Kinshasa. Le développement des chemins de fer, l'urbanisation, l'usage de seringues non stérilisées dans les hôpitaux soignant les malades infectés ou que les toxicomanes infectés se partageaient, ont favorisé l'expansion géographique de l'épidémie en RDC.

1.1.2 Découverte

Les premiers cas de SIDA ont été décrits aux Etats-Unis, en 1981. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) diffusent la première description de cette maladie. En effet, ils décrivent, chez cinq jeunes homosexuels de Californie, l'existence d'une pneumonie à Pneumocystis rare qui ne frappait jusqu'alors que des sujets fortement immunodéprimés (5). Ces cinq jeunes hommes présentaient aussi une infection à cytomégalovirus (CMV) et une candidose. Un mois plus tard, les CDC publient un nouvel article intitulé « Sarcome de Kaposi et pneumocystose chez les homosexuels mâles à New-York et en Californie » (6). Ce cancer très rare de la peau a été diagnostiqué chez 26 homosexuels américains. On commence alors à parler de "cancer gay", de « gay syndrome ».

En 1982, l'apparition en France de cas similaires incite les médecins français à entreprendre des recherches (7). C'est ainsi que Willy Rozenbaum, clinicien français qui travaille à l'hôpital Bichat, essaie de trouver l'agent responsable de cette maladie qui, selon lui, est causée par un virus d'un nouveau genre. Sa recherche n'étant pas fructueuse, il contacte alors des chercheurs de l'unité d'oncologie virale de l'Institut Pasteur, Jean-Claude Chermann, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier. Ces derniers possèdent à l'époque des technologies nouvelles pour travailler sur les rétrovirus.

Ainsi, en janvier 1983, Willy Rozenbaum envoie une biopsie ganglionnaire provenant d'un patient atteint du SIDA, mais à un stade précoce, avant l'apparition d'une immunodéficience profonde. En effet c'était le souhait de l'équipe pasteurienne car elle savait déjà que les patients qui développaient la maladie voyaient leur taux de lymphocytes CD4 diminuer rapidement jusqu'à disparaître quasi complètement. L'équipe supposait donc que ces cellules CD4 étaient la cible du virus inconnu et qu'il fallait, pour l'isoler, qu'elles soient encore présentes dans le prélèvement ganglionnaire.

Une fois la mise en culture des cellules ganglionnaires faite, l'équipe de l'Institut Pasteur utilise le surnageant de culture afin de rechercher la présence de rétrovirus, notamment par la détection d'une activité transcriptase inverse. Environ trois semaines plus tard, cette activité fut décelée, mais un phénomène de mort cellulaire se produisit en même temps. Les chercheurs furent préoccupés et inquiets, car il y avait un risque de perdre immédiatement le virus.

Après concertation en urgence, l'équipe pasteurienne décide de prendre des globules blancs de donneurs de sang pour les réinjecter immédiatement dans la culture : l'activité enzymatique rétrovirale fut à nouveau détectée et une fois de plus un phénomène de mort cellulaire se produisit. L'effet cytopathogène du virus était ainsi constaté pour la première fois.

Charlie Dauguet, responsable de la microscopie électronique au sein de l'unité d'oncologie virale, avait pour mission de rechercher dans la culture de cellules, dans laquelle une activité enzymatique rétrovirale était détectée, des particules virales de type rétrovirus. Il finit, au bout de quelques jours, par observer ce virus sous son microscope.

Le virus détecté, il fallait le caractériser. Les chercheurs de l'unité d'oncologie virale ont alors contacté l'équipe américaine du Professeur Gallo (National Cancer Institute, Etats-Unis) car celui-ci avait décrit en 1980 le seul rétrovirus humain connu à l'époque, le HTLV-1 (Human T-Cell Leukemia Virus) (8). Il les informa qu'il était lui aussi à la recherche du virus responsable du SIDA et pensait qu'il s'agissait du HTLV-1 (virus associé à une leucémie des lymphocytes T). Mais les premières comparaisons effectuées, notamment par immunofluorescence et confirmées par la suite, démontrèrent que le HTLV-1 n'était pas le virus du SIDA.

C'est ainsi que fut publiée en mai 1983 dans la revue *Science*, la première description du virus responsable du SIDA, que l'équipe de l'Institut Pasteur avait appelé à l'époque «Lymphadenopathy Associated Virus » ou LAV (9).

1.1.3 Description

Le VIH est un virus à ARN. Il appartient à la famille des rétrovirus (Retroviridae). En effet, il possède une enzyme, la transcriptase inverse, qui permet de convertir l'ARN en ADN, afin d'intégrer le génome de la cellule hôte. Il fait partie du genre *lentivirus*, virus responsable de maladies à évolution très lente.

Sa taille est de 80 à 120 nanomètres et il comprend trois parties (Fig. 1) :

- la coque ou enveloppe, composée de glycoprotéines appelées gp120 (sous-unité de surface) et gp41 (sous-unité transmembranaire),
- la matrice, constituée de la protéine virale p17,
- le noyau, protégé par une capside (protéine p24), contient le matériel génétique (deux brins d'ARN identiques) et les trois enzymes virales (la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase).

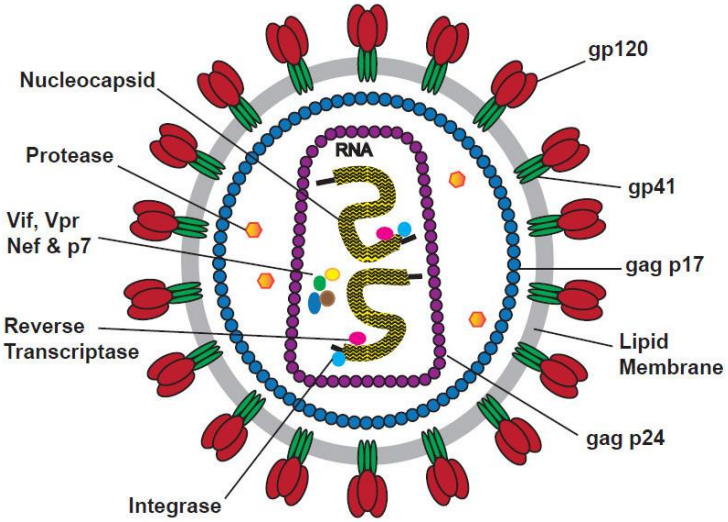


Figure 1: La structure du VIH (10)

Il existe une grande variabilité génomique du virus. On dénombre deux types de virus : le VIH-1, qui est le plus répandu et le VIH-2 que l'on rencontre surtout en Afrique de l'Ouest.

Les VIH-1 sont classés en trois groupes :

- le groupe M (Major), majoritaire, comprend 9 sous-types (A,B,C,D,F,G,H,J,K),
- le groupe O (Outlier), est beaucoup plus rare,
- le groupe N (Non-M Non-O), est lui aussi rare.

1.1.4 Génome (11)

Les différents gènes composant le VIH-1 sont (Fig. 2) :

- Les zones d'amorces aux extrémités : LTR (Long Terminal Repeat)

Les LTR permettent à la transcriptase cellulaire de transcrire l'ADN proviral en ARN messager viral. Un certain nombre de protéines de contrôle de la transcription vont se fixer sur le segment LTR de début, ainsi que la protéine TAT du virus, afin d'initier le travail de la transcriptase cellulaire.

- Les gènes structurels du virus : GAG, POL et ENV

Ils sont les gènes principaux du virus, ceux qui gouvernent la fabrication des fonctions de base du virus.

Le gène GAG (Group AntiGen) comprend :

- un segment MA (matrix) qui code pour les protéines p17 de la matrice dont les propriétés vont faciliter le transport du génome jusqu'au noyau cellulaire lors de la pénétration du virus,
- un segment CO (core) qui code pour les protéines p24 de la capside qui contiendra l'ARN viral et ses protéines,
- deux autres segments codent pour les protéines p9 (Nucleocapsid), qui vont entraîner l'ARN viral avec les protéines de GAG lors de l'assemblage du virus. Ils codent aussi pour les protéines p6, servant au recrutement de la protéine VPR lors de ce même assemblage et jouant un rôle dans le processus de bourgeonnement des nouveaux virus.

Les gènes POL (polymerase) comprennent :

- le gène de la protéase,
- les gènes de la transcriptase inverse et de la Rnase-H,
- le gène de l'intégrase.

Les gènes ENV (enveloppe) sont ceux codant les deux protéines gp120 et gp41.

- Les gènes de régulation : TAT et REV

TAT (Transactivator of Transcription) est la protéine virale qui active la transcription en ARN du génome proviral (l'ADN),

REV (Regulator of Viral Expression) permet la sortie de brins entiers d'ARN du noyau, destinés à former les futurs virus.

- Les gènes accessoires : NEF, VIF, VPR et VPU

Ces gènes étaient appelés auparavant « accessoires » mais au fur et à mesure, les recherches scientifiques ont montré qu'ils sont bien loin d'avoir un rôle secondaire.

NEF (Negative Factor) est une protéine essentielle lors de la physiopathologie du virus. Son rôle est de perturber les mécanismes cellulaires de sorte à favoriser le cycle de réplication du virus. Elle contribue de manière significative à la progression de la maladie. En effet, elle réduit l'expression des récepteurs CD4 et des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I à la surface de la cellule infectée et bloque les mécanismes d'apoptose de la cellule.

VIF (Viral Infectivity Factor) est une protéine qui déjoue un mécanisme de défense de la cellule infectée.

VPR (Viral Protein R) est une protéine participant au contrôle de la machinerie de la cellule hôte. Elle a été identifiée comme responsable du blocage du cycle de reproduction de la cellule. De plus, elle réduit le risque d'erreurs de copies de la transcriptase inverse. Elle facilite aussi le transport du complexe de préintégration, l'ensemble ADN pro-viral et intégrases, vers le noyau cellulaire et son entrée dans celui-ci. Cette fonction permet au VIH d'infecter efficacement des cellules qui ne sont pas dans un cycle d'activité comme les lymphocytes T mémoire ou même les macrophages.

VPU (Viral Protein U) est une protéine que l'on retrouve principalement en périphérie de la cellule infectée, proche de la membrane. D'une part, elle participe à réduire l'expression des récepteurs CD4 en provoquant leur dégradation. Mais, elle a aussi un rôle essentiel dans la libération de nouvelles particules virales.

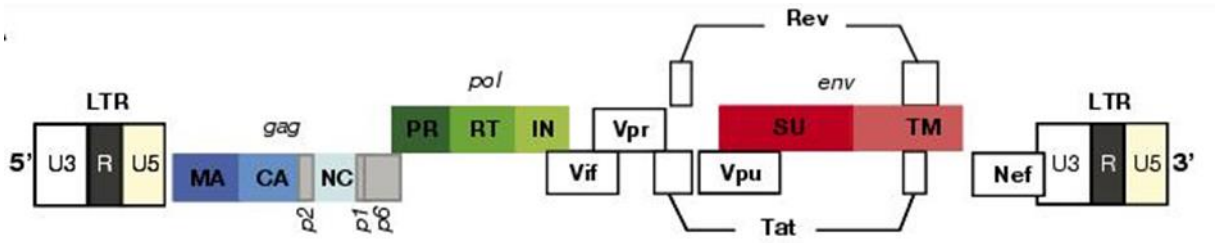


Figure 2: Le génome du VIH (12)

En 2016, un dixième gène a été découvert par les chercheurs du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) : le gène ASP (AntiSens Protein). La séquence de ce nouveau gène est codée par

le brin antisens du VIH-1. Il se trouve dans la région du gène ENV mais sa fonction reste encore inconnue (13).

Il n'y a pas de différence majeure entre le génome du VIH-1 et VIH-2. On y trouve les mêmes gènes et les mêmes fonctions à une différence près : le VIH-2 n'a pas de gène VPU et possède au contraire un gène appelé VPX (Viral Protein X). Le rôle précis de VPX est actuellement encore à l'étude. Il présente certaines similitudes avec VPR. Mais, il reste aussi aux chercheurs à comprendre comment le VIH-2 fonctionne sans le gène VPU.

1.1.5 Cycle de réplication (14)

Le cycle de réplication se déroule en 4 étapes (Fig. 3).

- Etape 1 : fixation à la cellule hôte

La première étape est la reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte. Cela entraine une modification conformationnelle de gp120 capable alors de se fixer aux corécepteurs membranaires aux chimiokines CXCR4 ou CCR5 de la cellule cible. La plupart des VIH utilisent CCR5, on les dit à tropisme R5, d'autres utilisent CXCR4, ou à tropisme X4, d'autres encore sont capables de se lier à l'un comme à l'autre, ils ont donc un double tropisme. Ceci confère au virus une particularité importante : la variabilité de son mécanisme d'entrée.

- Etape 2 : fusion, pénétration et décapsidation

L'union de gp120 avec le corécepteur permet la libération de la protéine gp41, qui se fixe sur la membrane plasmique. Par repli sur elle-même, gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique, puis la fusion des membranes cellulaire et virale a lieu grâce à un peptide de fusion présent dans gp41. La capside du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule où elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contenait.

- Etape 3 : rétrotranscription et intégration

Cette rétrotranscription inverse est réalisée par la transcriptase inverse, une ADN polymérase ARN-dépendante associée à l'ARN viral dans la nucléocapside. Après pénétration de la capside dans le cytoplasme, la transcriptase inverse parcourt l'ARN viral et le transcrit en ADN. Pendant cette synthèse, l'ARN matrice est dégradé par une activité ribonucléase H (Rnase H) portée par la transcriptase inverse. Une fois l'ADN formé, l'intégrase virale permet son intégration au sein du génome de la cellule cible.

Il faut noter que la transcriptase inverse est responsable d'erreurs fréquentes à l'origine de la variabilité génétique du VIH. On parle ainsi d'une quasi-espèce virale c'est-à-dire d'une population de virions d'une même espèce, mais hétérogènes et changeants, au sein d'un même organisme hôte.

- Etape 4 : transcription jusqu'à maturation des virus

Les étapes suivantes sont la transcription de l'ADN proviral en ARN messager viral puis la traduction en protéines virales. Ensuite, la protéase virase procède au clivage puis à l'assemblage des protéines virales. Il y a ainsi formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et pouvant infecter d'autres cellules. La cellule cible meurt par apoptose. La réplication du virus est intense : 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour par une personne infectée non traitée.

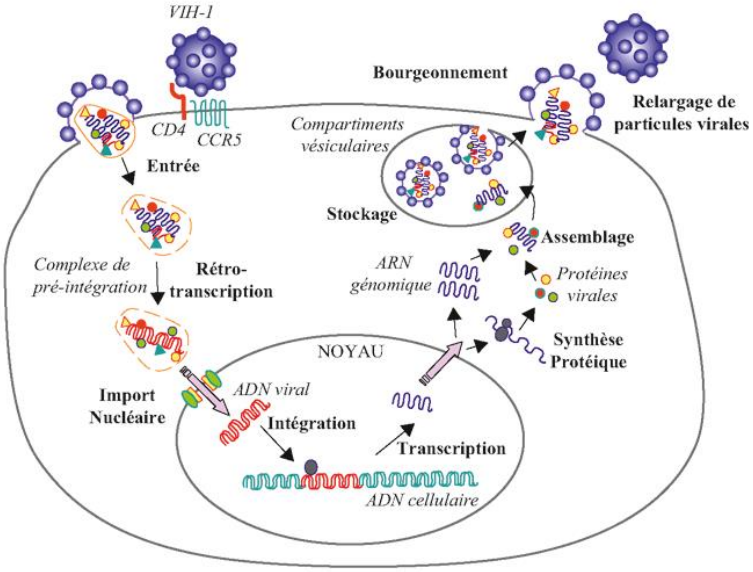


Figure 3 : Le cycle de réplication du VIH (15)

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Dans le monde (1)

D'après les données statistiques, en 2017 :

- 36,9 millions de personnes vivent avec le VIH dont :
  - 35,1 millions d'adultes,
  - 1,8 millions d'enfants (< 15 ans).
- 75% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut VIH,
- 59 % de personnes ont accès à la thérapie antirétrovirale,
- 1,8 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en une année (2017),
- 940 000 personnes sont décédées de maladies liées au SIDA.

Depuis le début de l'épidémie :

- 77,3 millions de personnes ont été infectées par le VIH,
- 35,4 millions de personnes sont décédées de maladies liées au SIDA.

1.2.2 En France (16)

En 2016, environ 153 000 personnes vivent avec le VIH en France, ce qui représente 0.41% par rapport aux personnes infectées dans le monde. Mais 25 000 français ignorent leur séropositivité.

La surveillance des diagnostics d'infection par le VIH en France est possible grâce à la déclaration obligatoire du VIH. Près de 6 000 personnes ont découvert leur séropositivité VIH en 2016. Ce nombre est stable depuis 2008 (Fig. 4).

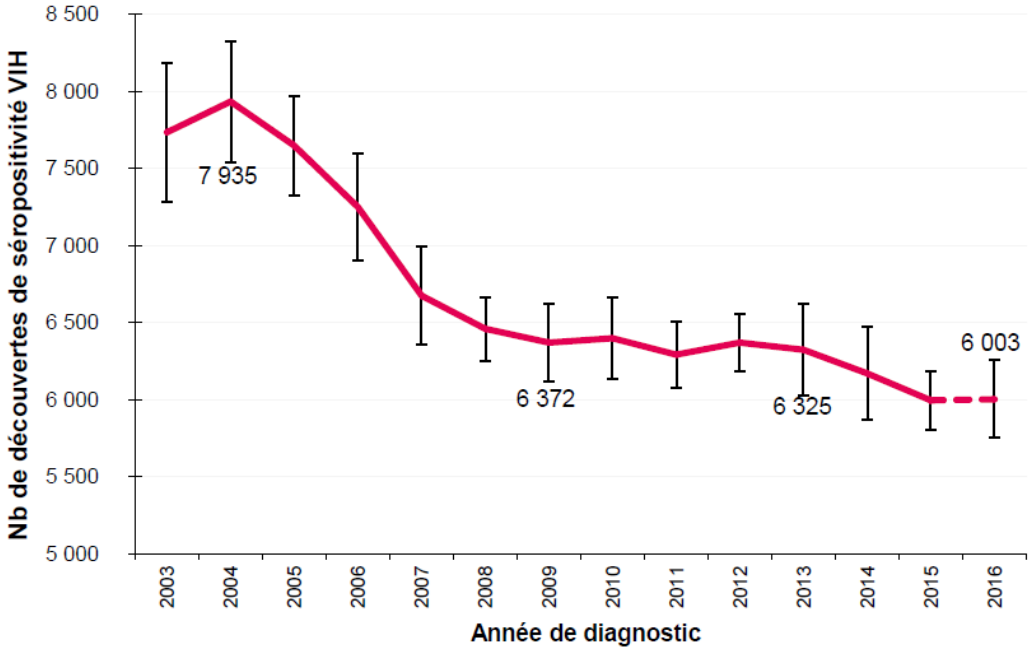


Figure 4 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France de 2003 à 2016

Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2016, 31% sont des femmes. La proportion de jeunes de moins de 25 ans est de 11% et celle des seniors de 50 ans et plus, de 20%.

Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les hétérosexuels nés à l'étranger (dont les ¾ sont nés dans un pays d'Afrique subsaharienne) restent les deux groupes les plus touchés et représentent respectivement 44% et 39% des découvertes en 2016. Les hétérosexuels nés en France et les UDI représentent respectivement 15% et 1% (Fig. 5).

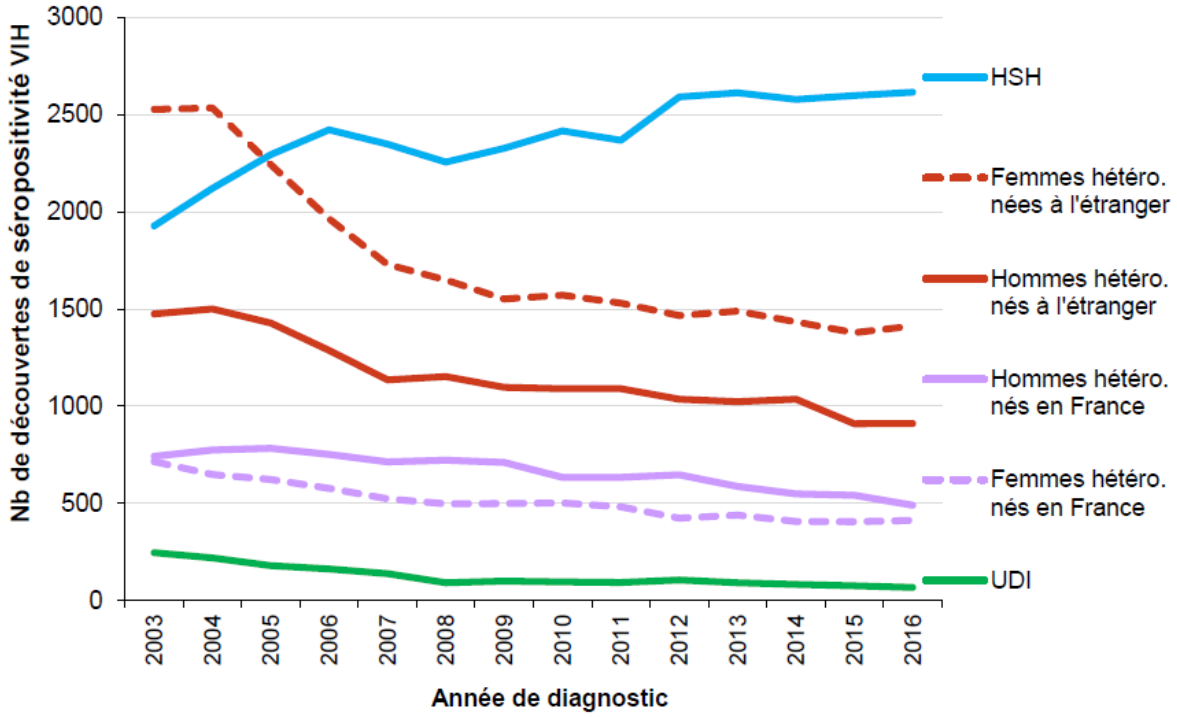


Figure 5 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance en France de 2003 à 2016

La diminution des découvertes de séropositivité VIH se poursuit chez les hétérosexuels sur les années récentes, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger. En revanche, le nombre de découvertes de séropositivité reste stable chez les HSH et les UDI.

Rapporté à la population, le nombre de découvertes de séropositivité est de 90 cas par million d'habitants en 2016. Ce taux est beaucoup plus élevé en Guyane, puis en Guadeloupe et Ile-de-France, puis à Mayotte et en Martinique. En dehors de l'Ile-de-France, les 4 régions de métropole ayant les taux les plus élevés sont le Centre-Val de Loire, l'Occitanie, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Auvergne-Rhône-Alpes (Fig. 6).

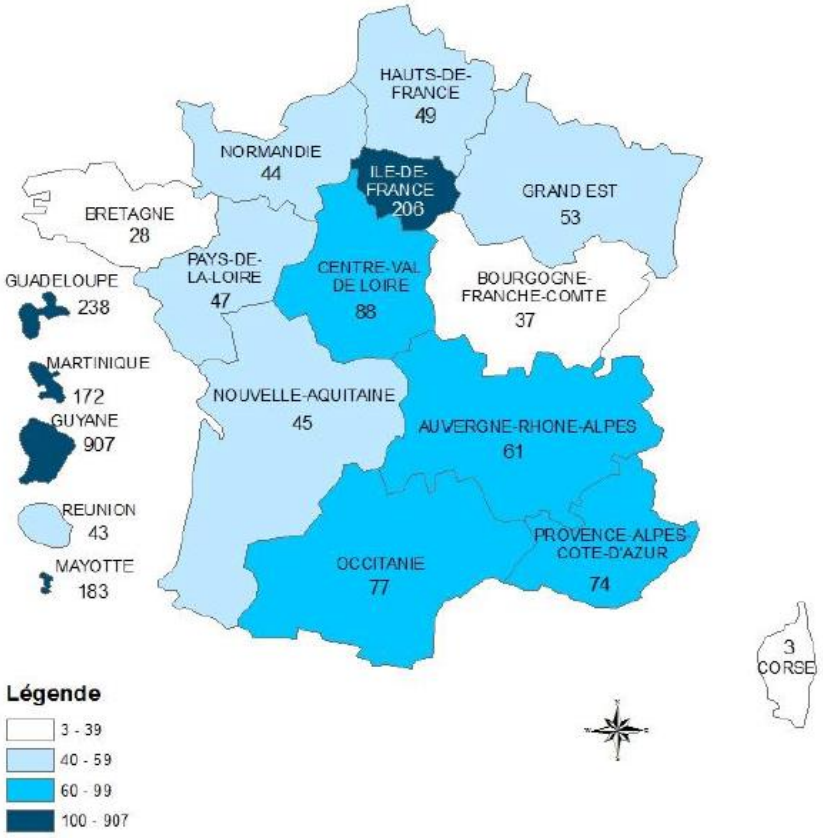


Figure 6 : Taux de découvertes de séropositivité VIH (par millions d'habitants), par région de domicile, en France, en 2016

1.3 Physiopathologie (17) (18) (19)

L'infection au VIH est une infection chronique évoluant sur plusieurs années.

Les cellules cibles du VIH sont les cellules porteuses des récepteurs membranaires CD4 nécessaires à l'entrée du virus : lymphocytes T CD4, monocytes, macrophages, cellules dentritiques, cellules de Langerhans, cellules de la microglie cérébrale.

Dès la contamination, le virus se réplique activement et se diffuse dans l'organisme. Il établit des réservoirs viraux au niveau des ganglions, du tissu lymphoïde du tube digestif, du système nerveux central, en s'intégrant dans le génome des cellules hôtes. Face à cette infection, des réponses immunes et humorales se mettent en place, entrainant une réduction et un contrôle de la production virale. Puis, le système immunitaire est dépassé et est détruit progressivement, directement par infection des lymphocytes T CD4 dont le nombre va diminuer peu à peu (de 50 à 100/mm³ par an) et indirectement du fait d'une activation immunitaire contribuant à la perte des lymphocytes T CD4 et responsable d'une inflammation délétère pour l'organisme.

L'évolution spontanée, c'est à dire en l'absence de traitement, de l'infection VIH peut être divisée en 3 phases : la phase aigüe ou primo-infection, la phase chronique asymptomatique et la phase finale symptomatique.

1.3.1 La primo-infection

Dix à quinze jours après la contamination, un peu plus de la moitié des sujets présente un tableau souvent fébrile, polymorphe, appelé primo-infection. La durée médiane est de 2 semaines. La phase de réplication est intense. Il y a une grande variabilité de la présentation clinique.

En effet, on retrouve dans 75% des cas, des signes cliniques peu spécifiques, qui sont par ordre décroissant de fréquence :

- fièvre (90%),
- syndrome pseudo-grippal persistant plus de 7 jours,
- asthénie,
- polyadénopathies,
- pharyngite,
- éruption maculopapuleuse plus ou moins généralisée,
- ulcérations génitales ou buccales,
- candidose orale,
- signes digestifs : diarrhées aigües, nausées et vomissements, douleurs abdominales,
- manifestations neurologiques : syndrome méningé avec méningite lymphocytaire, troubles encéphalitiques, mononévrite (paralysie faciale) ou polyradiculonévrite,
- pneumopathie interstitielle.

Des signes biologiques aspécifiques peuvent être également présents tels qu'une thrombopénie (dans 75% des cas), leucopénie (dans 50% des cas), lymphopénie ou hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique et/ou cytolyse hépatique.

Tout tableau fébrile inexpliqué doit conduire à la proposition puis à la réalisation d'un dépistage du VIH.

1.3.2 La phase chronique

Elle peut durer plusieurs années. Il y a un risque de contamination du ou des partenaires car la réplication virale est active. On peut observer des événements cliniques mineurs comme :

- des manifestations cutanéo-muqueuses (dermite séborrhéique, prurigo, folliculite, zona, verrues, condylomes, molluscum contagiosum, candidose buccale ou génitale récidivante, leucoplasie chevelue de la langue),

- des manifestations générales (altération de l'état général, fébricule, sueurs nocturnes abondantes),
- diarrhée chronique,

mais également des signes biologiques inconstants tels que : leuco-neutropénie, thrombopénie, anémie, hypergammaglobulinémie polyclonale.

1.3.3 Le stade SIDA

Le stade SIDA est défini par l'ensemble de pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Ces pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³. La médiane d'évolution entre primo-infection et SIDA est de 10 ans mais il existe une grande variabilité inter-individuelle entre les patients dits « progresseurs rapides » (SIDA en 2-3ans) et ceux appelés « non-progresseurs ». La restauration immunitaire, passant par un traitement antirétroviral efficace, est fondamentale pour le contrôle de la maladie. Un patient qui a eu une infection opportuniste classant SIDA restera définitivement au stade SIDA même si le taux de lymphocytes T CD4 remonte sous traitement antirétroviral efficace. En effet les fonctions immunitaires de ces cellules sont définitivement altérées.

1.4 Complications associées au VIH (18) (20)

1.4.1 Complications infectieuses

1.4.1.1 Les infections non opportunistes

Ce sont des infections communautaires classiques (pouvant survenir en l'absence d'immunodépression) qui peuvent être plus fréquentes du fait de l'immunodépression. On retrouve : les pneumonies bactériennes, les infections digestives, la grippe saisonnière, les IST, les co-infections par les virus des hépatites B et C. Pour chacune d'entre elles, il existe des moyens de prévention.

1.4.1.2 Les infections opportunistes

Elles sont liées à l'immunodépression (CD4 < 200/mm3) et dues à des agents infectieux dont la pathogénicité est largement majorée par l'immunodépression. Elles surviennent en cas de prise en charge tardive de l'infection VIH ou chez des patients déjà suivis lors d'une rupture d'observance. Les plus fréquentes sont : pneumocystose pulmonaire, tuberculose, infections à CMV, candidose œsophagienne, toxoplasmose cérébrale. Pour certaines d'entre elles, il existe des moyens efficaces de prévention primaire et/ou secondaire.

1.4.2 Complications non infectieuses

1.4.2.1 Cancers classant SIDA

Ils sont au nombre de trois :

- lymphomes malins non Hodgkiniens :

A un stade précoce de la maladie (CD4 > 200/mm³), ils sont de type Burkitt et associés au virus de l'Epstein-Barr (EBV) dans 30 à 40 % des cas. Ils sont principalement ganglionnaires.

À un stade avancé (CD4 < 100/mm³), ils sont le plus souvent immunoblastiques et presque toujours liés à l'EBV. Ils sont surtout extra-ganglionnaires, touchant le tube digestif et le cerveau.

- maladie de Kaposi :

Cette maladie se retrouve chez les homosexuels masculins dans la population caucasienne, chez les hétérosexuels et les enfants en Afrique. Elle est liée au pouvoir oncogène vasculaire du virus de l'herpès humain type 8 (HHV-8). Elle se présente sous la forme de lésions cutanées infiltrées, violacées, nodulaires ou en plaques. Des lésions muqueuses, au niveau du palais, sont également fréquentes. Le déficit immunitaire favorise l'extension cutanée et la diffusion viscérale dans le poumon et le tube digestif. Le diagnostic est clinique et histologique (prolifération angiomateuse et fibroblastique).

- cancer du col utérin :

La dysplasie du col de l'utérus est fréquente chez les femmes vivant avec le VIH qu'elles reçoivent ou non un traitement antirétroviral. Un frottis cervical annuel et une colposcopie doivent être réalisés à la moindre anomalie décelée.

1.4.2.2 Cancers non classant SIDA

Leur fréquence est plus élevée que dans la population générale. Il s'agit de la maladie de Hodgkin, du cancer bronchique, du cancer du canal anal, de l'hépatocarcinome chez les patients co-infectés par le VHB et/ou VHC. Il existe un dépistage pour certains d'entre eux uniquement. Leur présentation initiale est plus agressive et l'évolution clinique est péjorative. Des cofacteurs viraux et/ou d'exposition (ex : HPV, tabac) jouent un rôle dans l'apparition de ces cancers.

1.5 Transmission

De grandes quantités de virus peuvent être contenues dans quatre liquides biologiques : le sperme, les sécrétions vaginales, le sang et le lait maternel.

1.5.1 Sexuelle

Tout rapport sexuel avec une personne infectée par le VIH est à risque potentiel de transmission du VIH : rapports hétérosexuels, homosexuels, oro-génitaux. Un seul contact peut suffire à transmettre la maladie. Les facteurs augmentant le risque de transmission sont : un rapport anal, une lésion génitale, un saignement, une co-existence d'une infection sexuellement transmissible (IST), une quantité de virus importante dans les sécrétions génitales corrélée à une charge plasmatique élevée.
La transmission sexuelle du VIH est considérablement réduite si l'infection du partenaire est contrôlée par un traitement antirétroviral, le risque infectieux étant corrélé à la charge virale. Cependant, un patient reste contagieux même en cas de charge virale indétectable. Le traitement antirétroviral permet alors une diminution du risque de transmission d'environ 92%.

1.5.2 Sanguine

Le risque de transmission du VIH lors de transfusion sanguine ou de transplantation est quasi nul depuis les sérologies obligatoires et l'utilisation des tests moléculaires pour le dépistage lors des dons de sang et d'organes. Chez les UDI, le partage de matériel d'injection contaminé par du sang a diminué suite aux mesures de prévention avec la mise à disposition de matériel à usage unique. Quant aux accidents professionnels d'exposition au sang (AES), le risque est faible mais variable selon le stade clinique de la personne source et de sa charge virale plasmatique, la sévérité de l'exposition au sang, le port ou non de gants.

1.5.3 Mère-enfant

La transmission mère-enfant se fait essentiellement dans la période périnatale (accouchement et allaitement) ou en cas de primo-infection pendant la grossesse. L'infection VIH au stade SIDA et la charge virale plasmatique élevée de la mère augmentent le risque de transmission.

1.6 Dépistage

1.6.1 Population cible (21)

Le dépistage peut être ciblé aux populations à risque :

- HSH,
- migrants d'Afrique subsaharienne,
- population des départements français d'Amérique et des autres Caraïbes,
- UDI,
- population en situation de précarité,
- prostitution.

Il peut aussi être axé selon les circonstances :

- devant toute situation à risque ou tout symptôme clinique et/ou biologique évocateur de primo-infection ou d'infection VIH avancée,
- suspicion ou diagnostic d'IST ou d'hépatite C,
- suspicion ou diagnostic de tuberculose,
- projet de grossesse et grossesse,
- interruption volontaire de grossesse,
- première prescription d'une contraception,
- viol,
- entrée en détention ou en cours d'incarcération,
- dons de sang et d'organes.

Le dépistage peut aussi être proposé dans un parcours de soins, coordonné par le médecin référent ou réalisé à l'initiative du patient dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH (CeGIDD). Il doit être proposé largement et ce d'autant plus qu'il existe des situations à risque.

1.6.2 Marqueurs virologiques

Trois types de marqueurs virologiques plasmatiques peuvent être utilisés pour diagnostiquer le VIH (Fig. 7) :

- l'ARN-VIH où on met en évidence le virus dans le plasma sanguin par détection moléculaire. Il est détectable dès le dixième jour après la contamination. La quantification de l'ARN-VIH plasmatique est appelée charge virale,
- l'antigène p24 du VIH-1 détectable environ 15 jours après la contamination, au moment de la primo-infection, et persistant 1 à 2 semaines avant de se « négativer » (mise en place de la réponse anticorps),
- les anticorps anti VIH, détectables en moyenne 22 à 26 jours après la contamination.

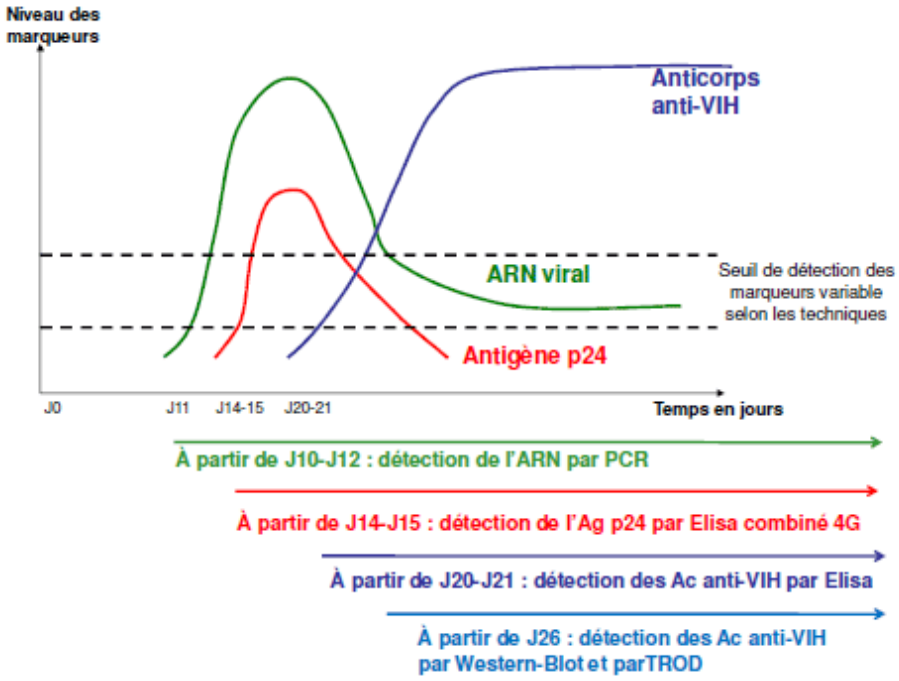


Figure 7 : Détection des marqueurs virologiques en fonction du temps

Pour détecter ces marqueurs, on dispose d'outils virologiques :

- les tests de dépistage

Les tests de référence utilisent des méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA : mise en évidence des anticorps anti-VIH-1 et -2 et de l'Ag p24.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) mettent en évidence des anticorps anti-VIH-1 et -2. Ils sont moins sensibles que les tests ELISA au cours de la primo-infection. Ils constituent un recours pour les situations d'urgence comme pour les AES et sexuels ou pour promouvoir de nouvelles stratégies de dépistage.

- les tests sérologiques de confirmation

La technique de référence est le Western Blot. Il s'agit d'une révélation par une réaction immuno-enzymatique de la présence d'anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH.

- la quantification de la virémie plasmatique par mesure de l'ARN viral (charge virale)

Le principe est l'amplification génomique (méthode PCR), avec un seuil de détection de 20 à 50 copies/mL. Les avantages sont une positivité plus précoce que les sérologies et une valeur pronostique. Cependant la « fenêtre sérologique », c'est à dire le laps de temps entre la contamination et la détection du virus dans le sang, est de 8 à 10 jours.

La stratégie diagnostique de l'infection VIH repose dans un premier temps sur un test ELISA.
Si le résultat est négatif, cela prouve une absence de séroconversion vis-à-vis du VIH donc une absence d'infection au VIH, sauf dans le cas d'une exposition datant de moins de 6 semaines. Dans ce cas, il faut répéter le test de dépistage 6 semaines plus tard.
Si le résultat est positif, on procède à test de confirmation par Western Blot sur le même échantillon sanguin. Si celui-ci est positif, on refait un Western Blot sur un second prélèvement afin d'éliminer une éventuelle erreur d'identité. Si le premier Western Blot est négatif, le diagnostic d'infection à VIH est exclu.

1.6.3 Autotest VIH à l'officine (22) (23) (24)

Depuis septembre 2015, l'autotest VIH est disponible en pharmacie sans ordonnance. Il se présente sous la forme d'un kit contenant tous les éléments nécessaires. Son prix est de 25 à 30 euros et il n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale. Une personne mineure peut l'acheter et faire l'autotest sans l'accord de ses parents.

Pour être fiable, l'autotest doit porter le marquage CE et être utilisé avant la date de péremption spécifiée sur l'emballage. Les consignes de conservation et de réalisation du test fournies par le fabricant doivent être respectées. Il n'est pas nécessaire que la personne soit à jeun. Il est réalisé directement par la personne, sans l'intervention d'un tiers, professionnel de santé ou membre d'une association formé.

La réalisation du test comprend deux étapes : l'auto-prélèvement puis l'auto-analyse du résultat.
Il peut être réalisé sur deux liquides biologiques :

- le sang total prélevé au doigt, technique choisie pour l'autotest français
- le liquide gingival ou craviculaire, obtenu par prélèvement dans le sillon entre la gencive et la face interne des lèvres.

Il détecte les anticorps du VIH-1 et du VIH-2.

L'autotest français est réalisé sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt avec l'autopiqueur. Une très petite quantité suffit, dix fois moins que pour un TROD. Quand l'autotest est placé sur son support, une bande de contrôle doit apparaître en moins d'une minute. Le résultat se lit entre 15 et 20 minutes après sa réalisation. Cette fenêtre de lecture doit être respectée.
Il est négatif si la bande de contrôle reste seule : la personne n'est pas infectée par le VIH. Ce résultat n'est fiable qu'en l'absence de prise de risque depuis au moins trois mois.

Il est positif si une seconde bande apparaît sous la bande de contrôle : la personne est très probablement infectée par le VIH. Ce résultat doit être confirmé par un test ELISA sur prise de sang. Celui-ci peut être réalisé dans un CeGIDD ou dans un laboratoire d'analyses.

Le résultat est indéterminé si :

- aucune bande n'apparaît
- la bande test apparaît seule, sans la bande de contrôle.

La personne ne peut rien conclure. Il faut recommencer un autotest. En cas d'autotests indéterminés répétés, il est recommandé de consulter son médecin.

Réalisé sur du sang, l'autotest de dépistage du VIH fait partie des déchets médicaux. Il ne doit donc pas être jeté dans la poubelle mais dans un conteneur spécial.

Les autotests de dépistage du VIH possèdent :

- une bonne spécificité, capacité à donner un résultat négatif lorsque l'infection n'est pas présente : 98-99 % pour les autotests "salivaires" et près de 100 % pour les autotests sanguins,
- une bonne sensibilité, capacité à donner un résultat positif lorsque l'infection est présente : 92-93 % pour les autotests "salivaires" et 98-99 % pour les autotests sanguins.

C'est en raison de leur meilleure sensibilité que les autotests sanguins ont été choisis en France.

La fenêtre de séroconversion, c'est-à-dire le délai entre le moment de la contamination et le moment auquel le test devient positif peut aller jusqu'à trois mois pour l'autotest. Par conséquent, un résultat négatif est fiable que s'il n'y a pas eu de prise de risque au cours des trois mois précédant la réalisation de l'autotest.

Deux cas particuliers sont à prendre en compte :

- L'enfant :

L'autotest ne doit pas être utilisé chez un enfant de moins de 18 mois. En effet, tout nouveau-né reçoit des anticorps maternels par transfert passif à travers la barrière placentaire. Un nouveau-né de mère séropositive reçoit donc des anticorps anti-VIH. Sa sérologie est positive, qu'il soit infecté ou non, de la naissance à la disparition des anticorps maternels au bout de 15 à 18 mois. Passé ce délai, la sérologie devient négative si l'enfant n'est pas infecté. Si l'enfant est infecté, elle reste positive à cause des anticorps anti-VIH développés par l'enfant lui-même.

- La personne infectée à un stade avancé de l'infection :

A un stade avancé de l'infection à VIH, la concentration en anticorps diminue. Leur nombre devient trop faible pour qu'ils soient détectés par les autotests, en particulier par les autotests salivaires.

1.7 Traitement antirétroviral

1.7.1 Objectif du traitement (18)

L'objectif du traitement est la restauration et le maintien d'un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mm³ en rendant la charge virale plasmatique indétectable (inférieure à 50 copies/mL). Ainsi la mortalité et la morbidité (fréquence des infections opportunistes) diminuent. Les patients en succès thérapeutique ont une espérance de vie qui s'approche de celle de la population générale. Cependant, le traitement ne permet pas l'éradication du VIH. Tout arrêt des antirétroviraux conduit à la reprise de la réplication virale et à la baisse parfois rapide du taux de lymphocytes T CD4. C'est pourquoi c'est un traitement à vie.

1.7.2 Indication du traitement (18)

Tous les patients vivant avec le VIH ont une indication de traitement antirétroviral quel que soit le taux de lymphocytes T CD4 et le stade clinique.

1.7.3 Les 6 classes d'antirétroviraux (25)

1.7.3.1 **Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)** (Tab. 1 et 2)

On les appelle les INTI car ce sont des molécules qui ressemblent beaucoup aux nucléosides, les quatre bases de l'ADN. La particularité des analogues est de ne pas être des nucléosides complets : ils sont capables d'intégrer la chaîne de nucléotides construite par la transcriptase inverse mais à leur suite, on ne peut plus lier d'autres éléments. Ils sont tronqués et réalisent ainsi un processus de terminaison de la chaîne d'ADN. Ainsi, ils bloquent le travail de la transcriptase inverse et donc la rétrotranscription de l'ARN du virus en ADN en vue de son intégration.

DCI	Nom de spécialité
abacavir	Ziagen®
emtricitabine	Emtriva®
lamivudine	Epivir®
ténofovir disoproxil	Viread®
zidovudine	Retrovir®

Tableau 1 : DCI et nom de spécialité des INTI disponibles en France

Associations de plusieurs INTI	Nom de spécialité
abacavir + lamivudine	Kivexa®
emtricitabine + ténofovir alafénamide	Descovy®
emtricitabine + ténofovir disoproxil	Truvada®
zidovudine + lamivudine	Combivir®
zidovudine + lamivudine + abacavir	Trizivir®

Tableau 2 : Liste des associations de plusieurs INTI disponibles en France

1.7.3.2 **Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** (Tab. 3)

Les INNTI sont de petites molécules qui ont la forme nécessaire pour se lier au site actif de la transcriptase inverse et ne plus s'en détacher, bloquant ainsi son activité.

DCI	Nom de spécialité
éfavirenz	Sustiva®
étravirine	Intelence®
névirapine	Viramune®
rilpivirine	Edurant®

Tableau 3 : DCI et nom de spécialité des INNTI disponibles en France

1.7.3.3 Les inhibiteurs de la protéase (IP) (Tab.4)

Les IP sont comme les INNTI, de petites molécules capables de se fixer juste sur le site actif de l'enzyme et d'y rester attachés. Ils empêchent ainsi l'action normale de la protéase et donc la maturation finale des nouveaux virus.

DCI	Nom de spécialité
atazanavir	Reyataz®
darunavir	Prezista®
fosamprénavir	Telzir®
lopinavir + ritonavir	Kaletra®
ritonavir	Norvir®
tipranavir	Aptivus®

Tableau 4 : DCI et nom de spécialité des IP disponibles en France

Le ritonavir a été le premier inhibiteur de protéase. Cependant, du fait de sa faible activité inhibitrice, il est principalement utilisé en pratique clinique comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase. En effet, c'est un inhibiteur enzymatique des cyp450 impliqué dans le métabolisme des autres antirétroviraux. Il permet ainsi un maintien plus longtemps des concentrations efficaces dans le sang des antirétroviraux, réduisant ainsi leur nombre de prises dans la journée.

1.7.3.4 Les inhibiteurs de l'intégrase (INI) (Tab. 5)

Comme leur nom l'indique, ils inhibent l'intégrase donc l'ADN formé ne peut pas s'intégrer au sein du génome de la cellule cible infectée.

DCI	Nom de spécialité
raltégravir	Isentress®
dolutégravir	Tivicay®
elvitégravir	Seulement en association
bictégravir	Seulement en association

Tableau 5 : DCI et nom de spécialité des INI disponibles en France

1.7.3.5 Les inhibiteurs du corécepteur CCR5

Le maraviroc (Celsentri®), est le seul inhibiteur du corécepteur CCR5. C'est une petite molécule inhibitrice de l'interaction gp120-CCR5, qui se lie de façon sélective au récepteur CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules CD4. Il est nécessaire, avant de prescrire cette molécule, d'identifier le tropisme de virus par un test de génotropisme, qui permet ainsi de vérifier l'absence de virus à tropisme CXCR4 ou à double tropisme qui rendrait le traitement inefficace.

1.7.3.6 Les inhibiteurs de fusion

L'enfuvirtide (Fuzeon®) est le seul inhibiteur de fusion. C'est un peptide donc il faut recourir à son injection. Il se « colle » à un segment de la protéine gp41, ainsi la rigidifie et empêche donc la fusion des membranes cellulaire et virale. Bien que ce médicament ait une place thérapeutique très intéressante, la nécessité d'une administration en deux injections par jour n'a pas facilité son observance. De plus, c'est l'antirétroviral le plus cher du marché car sa fabrication est complexe puisqu'il s'agit d'un peptide.

1.7.4 Les combinaisons des antirétroviraux (25) (Tab. 6)

Plusieurs associations fixes de différentes familles d'antirétroviraux sont disponibles, associant 2 INTI et 1 INNTI ou 1 inhibiteur d'intégrase, selon l'association.

DCI	Nom de spécialité
ténofovir disoproxil + emtricitabine + efavirenz	Atripla®
emtricitabine + ténofovir disoproxil + rilpivirine	Evipléra®
emtricitabine + ténofovir alafénamide + rilpivirine	Odefsey®
emtricitabine + ténofovir disoproxil + éviltégravir + cobicistat	Stribild®
emtricitabine + ténofovir alafénamide + éviltégravir + cobicistat	Genvoya®
dolutégravir + abacavir + lamivudine	Triumeq®
bictégravir + emtricitabine + ténofovir	Biktarvy®
dolutégravir + rilpivirine	Juluca®

Tableau 6 : DCI et nom de spécialité des associations des différentes classes d'antirétroviraux disponibles en France

Le cobicistat est comme le ritonavir, un potentialisateur pharmacocinétique d'autres antirétroviraux par l'inhibition enzymatique des cyp450. Dans Stribil® et Genvoya®, le cobicistat potentialise l'action de l'éviltégravir.

1.7.5 Stratégie thérapeutique (25) (Fig. 8)

Les trithérapies recommandées associent soit :

- 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec un inhibiteur de la protéase (+ ritonavir),
- 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse,
- 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de l'intégrase.

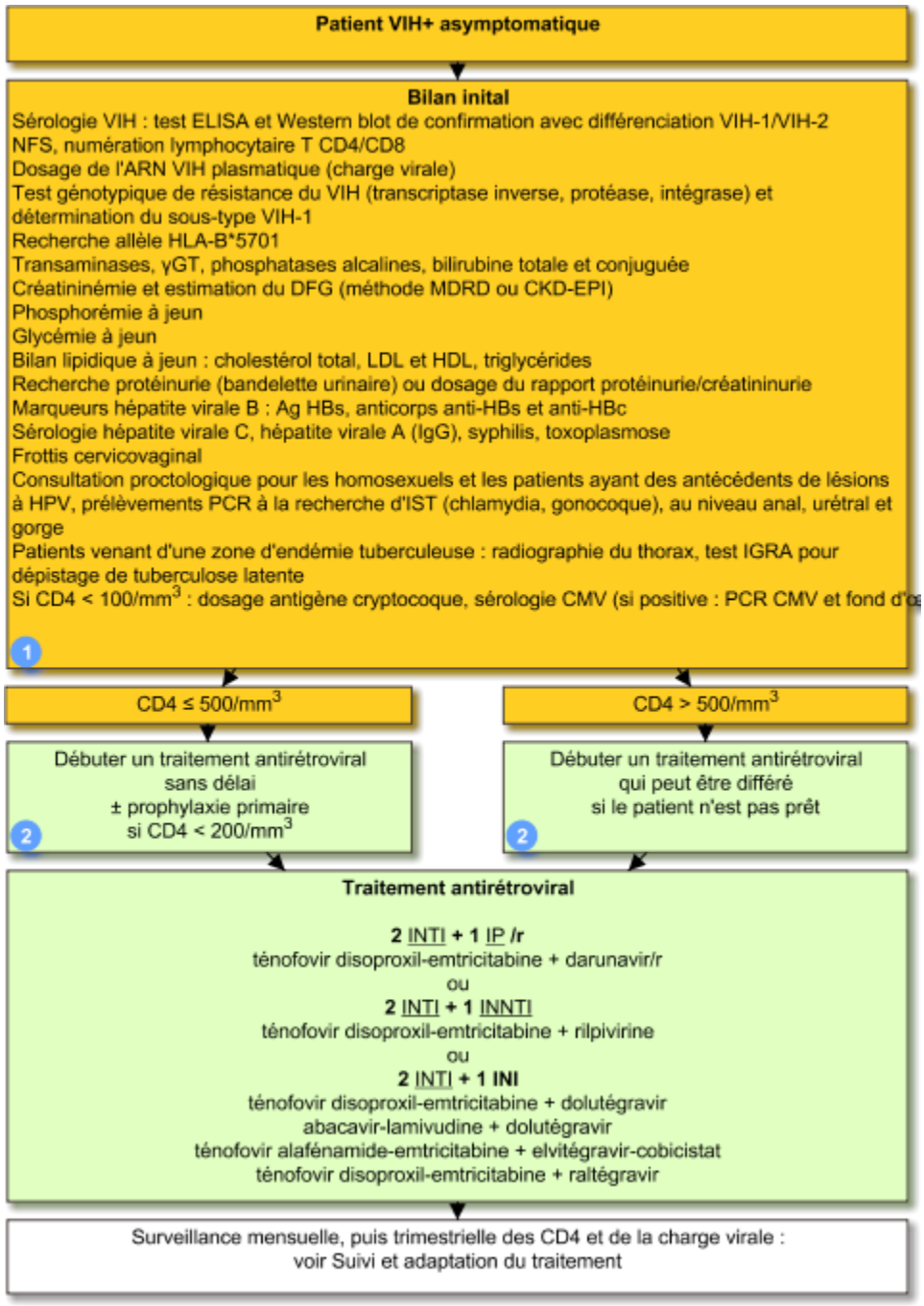


Figure 8 : Recommandations pour la prise en charge d'un patient VIH+ asymptomatique (25)

Les associations ténofovir-emtricitabine et abacavir-lamivudine sont à utiliser préférentiellement en première trithérapie, en préférant ténofovir-emtricitabine si la charge virale est supérieure à 5 log10 copies/ml et abacavir-lamivudine si la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min.

La prise en charge d'un patient VIH+ symptomatique respectera le même arbre décisionnel. Cependant, si l'infection opportuniste nécessite un traitement spécifique, on traitera d'abord le patient pour cette infection avant d'instaurer un traitement antirétroviral.

1.7.6 Récentes avancées dans le traitement du VIH

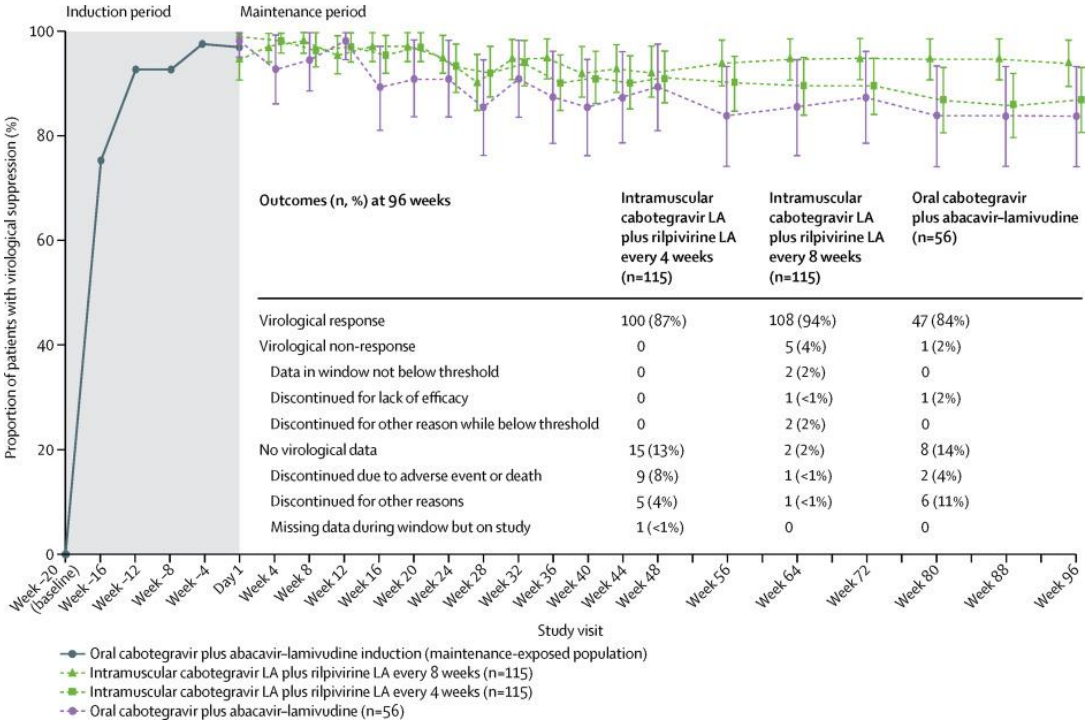
1.7.6.1 Essai clinique LATTE-2 pour une injection mensuelle (26) (27)

Cet essai clinique LATTE-2 a été présenté dans le cadre du congrès international sur le SIDA IAS 2017 (International AIDS Society) et publié dans *The Lancet*. Lors de cet essai de phase 2b, on a étudié chez 230 patients dont la charge virale était indétectable (moins de 40 ou 50 copies/ml), deux formes de médicaments antirétroviraux injectables de longue durée : cabotégravir et rilpivirine.

Pendant près de deux ans :

- 115 patients ont reçu une injection intramusculaire (IM) de cabotégravir et rilpivirine toutes les quatre semaines,
- 115 patients ont reçu une injection IM de cabotégravir et rilpivirine toutes les huit semaines,
- 56 patients ont pris un comprimé par jour de cabotégravir et abacavir-lamivudine.

A l'issue de cette période, 87% d'entre eux avaient toujours une charge virale indétectable dans le groupe qui a reçu une injection toutes les quatre semaines (aucun patient non répondeurs), et 94 % dans le groupe qui a reçu une injection toutes les huit semaines (5 patients non répondeurs). Ces proportions sont comparables à celles rencontrées dans le groupe témoin de 56 patients qui a continué à prendre un comprimé par jour (84 %) (Fig. 9).



Outcomes (n, %) at 96 weeks	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 4 weeks (n=115)	Intramuscular cabotegravir LA plus rilpivirine LA every 8 weeks (n=115)	Oral cabotegravir plus abacavir–lamivudine (n=56)
Virological response	100 (87%)	108 (94%)	47 (84%)
Virological non-response	0	5 (4%)	1 (2%)
Data in window not below threshold	0	2 (2%)	0
Discontinued for lack of efficacy	0	1 (<1%)	1 (2%)
Discontinued for other reason while below threshold	0	2 (2%)	0
No virological data	15 (13%)	2 (2%)	8 (14%)
Discontinued due to adverse event or death	9 (8%)	1 (<1%)	2 (4%)
Discontinued for other reasons	5 (4%)	1 (<1%)	6 (11%)
Missing data during window but on study	1 (<1%)	0	0

Figure 9 : Proportion de patients dont la concentration d'ARN du VIH-1 est inférieure à 50 copies par ml depuis le début de l'essai jusqu'à la 96ème semaine dans les 3 groupes

Concernant la tolérance, la douleur au site d'injection a été signalée le plus souvent. Les réactions au site d'injection étaient d'intensité légère ou modérée et ont rarement entraîné un arrêt du traitement. Deux essais de phase 3 de grande ampleur sont actuellement en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ce traitement basé sur une injection toutes les 4 semaines.

1.7.6.2 Récente découverte d'une nouvelle stratégie possible de traitement (28)

Des recherches menées par l'Institut Pasteur et publiées le 20 décembre 2018 dans la revue *Cell Metabolism* pourraient permettre aux patients infectés par le VIH de vivre sans trithérapie. Les antirétroviraux vont agir contre le virus et sa multiplication mais ne parviennent pas à éliminer les « réservoirs » du virus qui sont logés dans les cellules immunitaires. L'équipe Pasteur a réussi à identifier les caractéristiques des lymphocytes T CD4 qui sont les cibles principales du VIH. Leur étude montre que le virus va infecter prioritairement les cellules à forte activité métabolique. En effet, les cellules réservoirs du VIH ont besoin d'énergie pour infecter d'autres cellules. Les résultats d'une expérience in vitro montrent que les cellules infectées peuvent être supprimées, par exemple en bloquant la consommation de glucose via des inhibiteurs métaboliques.

1.8 Les stratégies de prévention du VIH

1.8.1 La promotion du préservatif (29)

Pour la prévention de la transmission sexuelle du VIH et des IST, le préservatif reste l'outil de référence, le plus répandu et le plus simple. C'est un outil de prévention efficace, mais cette efficacité est déterminée par les conditions de son utilisation. Systématiquement et correctement utilisé, le préservatif réduit le risque de transmission sexuelle du VIH de 80 à 95 % selon les études. Les limites de la prévention par le préservatif dans la vie réelle sont connues : utilisation non systématique, pose et usage incorrects, rupture et glissement.

Dernière actualité en date de novembre 2018 : EDEN®, le premier préservatif remboursé à 60% par la Sécurité Sociale sur prescription par les médecins spécialistes, généralistes et sages-femmes (30). En effet, le constat est, aujourd'hui, alarmant : un jeune sur deux ayant une activité sexuelle ne se protège pas et l'incidence des IST a fortement augmenté depuis une vingtaine d'années.

Malgré sa protection contre le VIH et les autres IST, le préservatif féminin reste peu utilisé car :

- son prix est plus élevé (6 à 9 euros la boîte de trois),
- certaines personnes le trouvent difficile à mettre en place,
- d'autres n'apprécient pas son aspect.

Placé à l'intérieur du vagin, il peut être posé plusieurs heures avant le rapport sexuel et ôté jusqu'à plusieurs heures après.

1.8.2 La prévention chez les usagers de drogues intraveineuses (31)

Depuis la fin des années 1980, la France a développé une politique de santé publique dite de "réduction des risques", dont l'objectif est de prévenir la survenue de problèmes sanitaires et sociaux liés à l'usage de drogues, notamment les infections par le VIH et les virus des hépatites liées au partage de seringues chez les UDI.

Les outils de la réduction des risques sont :

- l'accès aux seringues stériles, le Programme d'échange de seringues (PES) en 1990 et la mise en place du Steribox® en 1994. L'objectif principal des PES est de lutter contre la transmission du VIH et des hépatites chez les UDI par la diminution du partage des seringues et du petit matériel lié à l'injection de drogues. Au-delà de la distribution de matériel d'injection stérile, les PES s'inscrivent dans une approche de prévention globale qui inclut la

sexualité à moindre risque (accès au préservatif) et l'orientation vers des structures de prévention et de soins,

- la diffusion des traitements de substitution aux opiacés (le Subutex® et la Méthadone® en 1995),
- l'accès aux soins avec la création des premiers dispositifs bas seuil à partir de 1993. Cette approche consiste à abaisser le seuil d'exigence vis-à-vis des UDI, notamment sans imposer de sevrage comme condition d'accès au dispositif de prise en charge et de soins, dans les structures d'accueil.

Cette politique de réduction des risques consiste à orienter les UDI vers des structures de prise en charge, à les informer des risques auxquels ils s'exposent et des moyens de s'en protéger. Elle tend également à favoriser leur responsabilisation vis-à-vis de leur santé.

1.8.3 Le dépistage (32)

En France, on estime que 25 000 personnes ignorent leur séropositivité au VIH. De plus, près du tiers des personnes dépistées pour l'infection par le VIH le sont trop tardivement, alors qu'elles sont déjà au stade SIDA ou que leur niveau de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³. Ce retard concerne plus particulièrement des personnes qui ne se considèrent pas comme « à risque » d'infection : personnes de plus de 40 ans, personnes ayant des rapports hétérosexuels, vivant en couple, ayant des enfants, etc.

Donc le dépistage a pour objectifs :

- d'identifier les personnes non diagnostiquées : ceci permettra de diminuer le retard au diagnostic, d'améliorer le délai de prise en charge du VIH et ainsi la durée et qualité de vie,
- de réduire le risque de transmission du virus, grâce à la mise sous traitement et l'adoption de comportements de prévention par les personnes porteuses du virus.

1.8.4 Treat as Prevention (TasP)

En 2008, le Professeur Bernard Hirschel et ses collègues de la Commission fédérale suisse pour les problèmes liés au sida (CFS) font sensation en écrivant dans un avis que "Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune maladie sexuellement transmissible (MST) et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle" (33). C'est la première fois qu'était affirmée officiellement une réalité que les praticiens avaient constatée sur le terrain.

Deux études ont confirmé par la suite cette déclaration avec cependant un taux de transmission du VIH compris entre 0 et 7%.

L'étude Partner concerne plus de 1 100 couples sérodifférents dont près de 35 % de couples homosexuels. Elle ne montre aucune transmission du VIH au sein de ces couples, confirmant l'efficacité du TasP (34).

En juillet 2015, après un suivi de quatre ans, les résultats de l'étude HPTN 052 montrent que le traitement antirétroviral réduit de 93 % les risques de transmission du VIH dans un couple hétérosexuel sérodifférent (35).

1.8.5 Le traitement post-exposition (TPE) (36) (37)

Le TPE s'adresse à une personne qui vient de prendre un risque de contamination par le VIH :

- rupture ou oubli du préservatif avec un/une partenaire dont on ignore le statut sérologique ou dont on connaît la séropositivité,
- partage ou réutilisation de seringue lors d'une consommation de drogue,
- exposition au sang ou à un liquide biologique dans le cadre professionnel (piqûre accidentelle...) ou plus rarement privé.

Le TPE au VIH est une urgence. Il doit être débuté le plus vite possible après l'exposition au risque, au mieux dans les 4 heures, au plus tard dans les 48 heures. Il bloque la multiplication du virus et empêche sa dissémination dans l'organisme et donc la contamination des cellules. Plus ce blocage intervient tôt, plus la chance d'éviter la contamination est grande.

Le TPE associe trois médicaments antirétroviraux, deux INTI (ténofovir + emtricitabine) et un INNTI (rilpivirine).

Quand la personne est vue en consultation par un médecin des urgences, le traitement est prescrit pour une durée initiale de 2 à 4 jours. Une seconde consultation avec un médecin référent pour le VIH dans un service spécialisé évalue plus finement le risque encouru et le bien-fondé du TPE. Si celui-ci est poursuivi, le médecin rédige une ordonnance pour la suite du traitement qui dure au total 28 jours. Quand la personne est vue en première consultation par le médecin référent, le TPE est d'emblée prescrit pour 28 jours s'il est jugé nécessaire.

1.8.6 Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) (38)

Une femme vivant avec le VIH peut transmettre le virus à son enfant pendant la grossesse, au cours de l'accouchement et lors de l'allaitement. Sans traitement, le taux de transmission de la mère à l'enfant est de 20 à 25 %. Depuis 1994, les antirétroviraux sont employés avec succès pour diminuer

ce risque. L'utilisation d'une association d'antirétroviraux chez la mère et l'administration au nouveau-né d'un antirétroviral pendant 4 semaines réduit le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant à 1 % dans les pays industrialisés.

1.8.7 La prophylaxie pré-exposition PrEP

La PrEP est un outil préventif utilisé chez les personnes séronégatives ayant des comportements à risque et qui ne suivent pas les recommandations de prévention primaire dans le cadre du VIH. Plusieurs études ont ainsi montré l'efficacité du Truvada®, une combinaison de deux molécules (emtricitabine et ténofovir) capables d'empêcher l'infection des cellules par le VIH. Ce médicament a été à l'origine commercialisé comme traitement curatif pour les personnes séropositives, puis autorisé en traitement préventif aux Etats-Unis en 2012. La France est le premier pays d'Europe à autoriser sa prescription en RTU en traitement préventif en 2016. Nous allons voir en détail dans cette deuxième partie les essais cliniques de la PrEP au VIH.

2 Essais cliniques de la prophylaxie pré-exposition PrEP au VIH

2.1 Choix des molécules (39)

Dans les années 90, des résultats probants sont obtenus par la prophylaxie antirétrovirale dans la prévention de la transmission materno-fœtale ainsi que par le traitement post-exposition. Cela démontre l'intérêt des antirétroviraux comme outils de prévention et comme une piste majeure pour contrôler l'épidémie du VIH.

Comme pour le traitement des patients infectés par le VIH, les antirétroviraux utilisés en prévention doivent être puissants, avec une activité rapide et une demi-vie longue pour bloquer l'infection. La spécificité de l'utilisation des molécules dans la prévention de la transmission sexuelle du VIH est la diffusion du principe actif au niveau des compartiments génitaux, portes d'entrée du virus. Le mode d'administration par voie générale ou par voie locale et la fréquence des prises sont des facteurs majeurs à prendre en compte pour atteindre une concentration suffisante pour bloquer l'infection. La concentration élevée dans les tissus dépend de la concentration plasmatique et des propriétés physicochimiques permettant la diffusion dans les muqueuses (fraction non liée aux protéines plasmatiques, liposolubilité).

La résistance primaire à certains antirétroviraux étant d'environ 10 à 20 % selon les pays, il ne doit pas ou peu y avoir de résistance primaire décrite à l'antirétroviral ou à la combinaison d'antirétroviraux qui sera choisie. La barrière génétique à la résistance doit être élevée pour ne pas risquer la sélection rapide de variants résistants en cas d'infection sous PrEP.

Enfin, les antirétroviraux utilisés en PrEP doivent être très bien tolérés, le schéma de prise doit être facile (une fois par jour ou moins) et ils doivent avoir un minimum d'interactions médicamenteuses.

Les médicaments antirétroviraux candidats à une utilisation en PrEP se limitent, dans les essais menés jusqu'ici, d'une part, au ténofovir (Viread®) utilisé seul et, d'autre part, à une combinaison fixe associant ténofovir (TDF) et emtricitabine (FTC) (Truvada®).

Ce dernier point pourrait être considéré comme une limite car le Truvada® est une des associations les plus utilisées pour le traitement des patients infectés. En cas de primo-infection malgré l'utilisation de la PrEP, une crainte pourrait être la sélection de variants résistants minoritaires au Truvada® non détectés par les techniques standards. Ces variants minoritaires pourraient être

responsables d'échec virologique si le traitement du patient infecté contient du ténofovir et/ou de l'emtricitabine.

2.2 Essais précliniques

Le recours aux modèles animaux dans la mise en place de la PrEP a été indispensable pour démontrer :

– l'efficacité de la PrEP,

– l'étude de la diffusion des molécules au niveau local après administration par voie orale ou locale,

– la validation de schémas d'administration.

Des études sur les souris BLT ont montré une forte protection du TDF-FTC contre le VIH. Les souris BLT (pour Bone marrow/Liver/Thymus) sont basées sur une souche de souris immunodéficientes (NOD/SCID), dépourvues de système immunitaire murin fonctionnel, dans lesquelles sont greffés un fragment de thymus et de foie fœtal humains. Cet « organoïde » permet de recréer l'environnement dans lequel peuvent se différencier les lymphocytes T humains. Les souris reçoivent ensuite des injections de cellules souches humaines CD34+ qui vont repeupler la moelle osseuse et l'organoïde thymique, pour se différencier dans les différentes populations leucocytaires. Alors que 88% des souris BLT inoculées par le VIH-1 par voie vaginale étaient infectées, aucun des animaux ayant reçu du TDF-FTC n'a présenté de preuve d'infection (40).

Les premières études chez les macaques ont permis de démontrer que l'utilisation continue par voie sous-cutanée de FTC ou par voie orale de TDF-FTC réduisait le nombre d'infections par le SHIV (simian-HIV) comparé à un groupe témoin, et confirmait l'intérêt de combiner l'emtricitabine et le ténofovir (41). Le SHIV, est un virus génétiquement modifié composé d'une « ossature » issue du SIV et des gènes ENV, REV, TAT, et VPU, provenant du VIH.

Une autre étude majeure chez les macaques a évalué la protection contre le VIH par du TDF-FTC oral en schéma intermittent (42). Une dose orale de TDF-FTC, un, trois ou sept jours avant l'exposition au SHIV suivie par une dose deux heures après l'exposition permet d'obtenir une protection aussi efficace qu'une dose quotidienne. Cet effet est probablement dû à la persistance intracellulaire des formes actives des drogues. Par ailleurs, une protection efficace a été montrée avec une double dose initiée deux heures avant et une dose 24 heures après l'exposition.

2.3 Essais cliniques

Huit essais cliniques, en phase 3, en double aveugle, randomisés, ont été testés chez l'homme dans le cadre de la PrEP au VIH. Ils ont été réalisés dans différentes populations à risque :

- HSH : essais iPrEx, IPERGAY et PROUD,
- hommes et femmes hétérosexuels vivant dans des zones géographiques de fortes prévalence/incidence du VIH : essais PARTNERS et TDF2,
- UDI : essai BTS,
- femmes hétérosexuelles vivant dans des zones géographiques de fortes prévalence/incidence du VIH : essais Fem PreP et VOICE.

Pour tous ces essais, les caractéristiques de base des participants à l'étude sont similaires dans les différents groupes.

2.3.1 L'essai iPrEx (Pre-exposure Prophylaxis Initiative) (43)

L'essai iPrEx compare l'administration journalière de TDF-FTC versus placebo pour la prévention de l'acquisition du VIH chez les hommes et les femmes transgenres qui ont des rapports sexuels avec des hommes. Le but est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de TDF-FTC par voie orale par rapport au placebo.

Méthodes:

Du 10 juillet 2007 au 17 décembre 2009, sur 11 sites dans six pays (Pérou, Equateur, Brésil, Etats-Unis, Thaïlande, Afrique du Sud), 2499 hommes (ou femmes transgenres) séronégatifs au VIH, qui ont des rapports sexuels avec des hommes, participent à cet essai. 1251 personnes ont reçu TDF-FTC et 1248 ont reçu un placebo. L'âge des sujets varie de 18 à 67 ans.

Les critères d'inclusion sont le sexe masculin à la naissance, l'âge de 18 ans ou plus, le statut séronégatif du VIH et la preuve d'un risque élevé d'acquisition du VIH. Des tests sérologiques pour l'hépatite B sont effectués au dépistage. La vaccination contre le VHB est offerte à tous les sujets.

Les visites d'étude sont programmées toutes les 4 semaines après l'inclusion. Chacune comprend la dispensation des médicaments, le comptage des comprimés restants non pris, les conseils d'adhésion au traitement, les tests rapides de détection des anticorps contre le VIH. De plus, les sujets reçoivent un ensemble complet de services de prévention du VIH avec des conseils de réduction des risques et des préservatifs. Le diagnostic et le traitement des IST symptomatiques sont également faits. Les

sujets ayant signalé une exposition récente non protégée à un partenaire infecté par le VIH sont renvoyés pour le traitement post-exposition et l'administration du médicament d'étude est temporairement suspendue.

Résultats:

Au total, 100 sujets sont infectés pendant le suivi : 36 dans le groupe TDF-FTC et 64 dans le groupe placebo, ce qui indique une réduction de l'incidence du VIH de 44 % dans le groupe TDF-FTC par rapport au groupe placebo (Fig. 10).

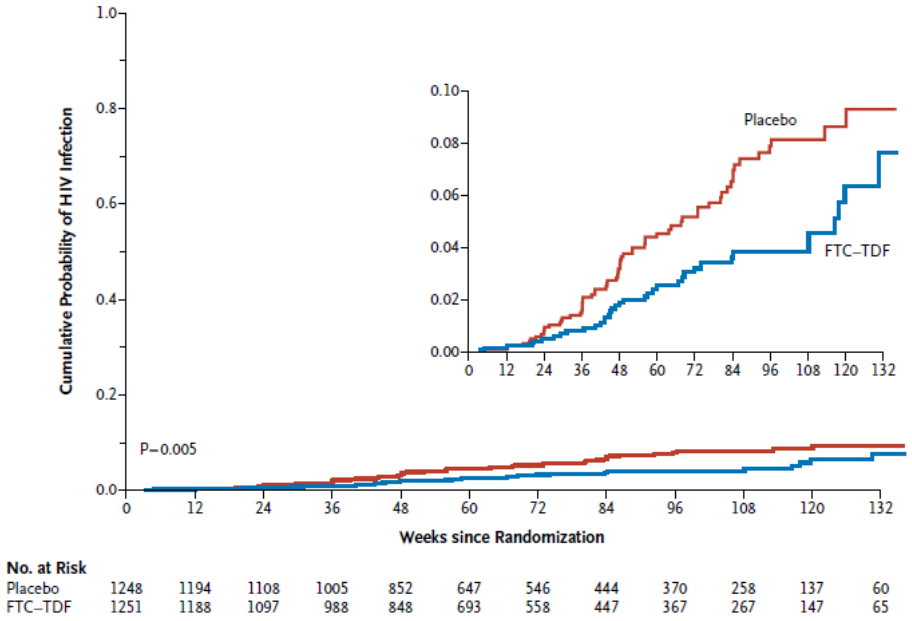


Figure 10 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF-FTC et dans le groupe placebo

Dans le groupe TDF-FTC, le médicament est détecté chez 51% des sujets séronégatifs et chez 9% des sujets infectés par le VIH. Le taux d'utilisation du médicament autodéclarée est similaire (95%) entre le groupe TDF-FTC et le groupe placebo. Dans le groupe TDF-FTC, parmi les sujets ayant un niveau de médicament étudié détectable (les sujets observants), par rapport à ceux sans niveau détectable, la réduction de l'incidence du VIH est de 92 % pour le groupe observant.

Des nausées modérées sont signalées plus fréquemment dans le groupe TDF-FTC que dans le groupe placebo (22 contre 10 cas), ainsi qu'une perte de poids non intentionnelle de 5% ou plus (34 contre 19 cas).

Il y a 41 cas d'élévation de la concentration en créatinine sérique : 2% pour le groupe TDF-FTC contre 1% dans le groupe placebo. Au total, 10 de ces augmentations ont entraîné l'arrêt du médicament d'étude (7 dans le groupe TDF-FTC et 3 dans le groupe placebo). Toutes les élévations du taux de créatinine sérique ont été résolues après l'arrêt du médicament de l'étude.

Les niveaux plasmatiques d'ARN du VIH et le nombre de cellules T CD4 + sont similaires chez les sujets atteints de séroconversion dans les deux groupes.

Les pratiques sexuelles sont similaires dans les deux groupes tout au long de l'essai. Le nombre total de partenaires sexuels a diminué et le pourcentage de ceux qui ont utilisé un préservatif a augmenté après l'inclusion à l'essai. Il n'y a aucune différence significative entre les groupes dans le nombre de sujets atteints d'IST pendant le suivi. Le comportement à haut risque signalé au début de l'inclusion a diminué au cours de l'essai du fait de la prise en charge des sujets.

Parmi les 10 participants infectés lors de l'inclusion, 3 ont une infection résistante au FTC (2 sur 2 dans le groupe TDF-FTC et 1 sur 8 dans le groupe placebo). Aucune infection résistante au TDF n'est observée. Parmi les 36 participants du groupe TDF-FTC et les 64 dans le groupe placebo, infectés par le VIH pendant l'essai, aucune résistance au FTC ou TDF n'est détectée.

2.3.2 L'essai IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) (44)

Le but de cet essai est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la PrEP au VIH dépendante de l'activité sexuelle avec TDF-FTC chez les HSH à haut risque en France (Paris, Lyon, Nantes, Nice, Tourcoing) et au Canada (Montréal). En effet, la prise du médicament ne se fera pas quotidiennement mais ponctuellement lors des rapports sexuels. Donc, cet essai est basé sur l'hypothèse que l'adhérence à la PrEP (et donc son efficacité) pourrait être supérieure à celle d'une prise journalière de médicament.

Méthodes :

Cet essai est mené du 22 février 2012 au 23 octobre 2014. Les participants sont assignés au hasard pour prendre une combinaison de TDF-FTC ou de placebo avant et après l'activité sexuelle.
400 personnes sont inscrites : 199 dans le groupe TDF-FTC et 201 dans le groupe placebo.

Les critères d'inclusion sont :

- une sérologie négative au VIH,
- avoir 18 ans,
- le sexe masculin ou transgenre et ayant des rapports sexuels avec des hommes,
- un risque élevé d'infection par le VIH défini par un rapport anal non protégé avec au moins deux partenaires au cours des 6 derniers mois.

Les critères d'exclusion comprennent :

- un résultat positif sur les tests d'antigène de surface de l'hépatite B,
- une infection chronique par le virus de l'hépatite C,
- une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml par minute,
- un taux d'alanine aminotransférase supérieur à 2,5 fois la normale,
- la présence d'une glycosurie ou protéinurie.

TDF-FTC est administré comme une combinaison à dose fixe de 300 mg de TDF et de 200 mg de FTC par comprimé. Les participants ont reçu comme consigne de prendre une dose de charge de deux comprimés de TDF-FTC ou de placebo avec de la nourriture 2 à 24 heures avant le rapport sexuel, suivie d'un troisième comprimé 24 heures après la première prise de médicament et un quatrième comprimé 24 heures plus tard. En cas de rapports sexuels consécutifs, la prise d'un comprimé par jour est nécessaire jusqu'au dernier rapport sexuel, puis les deux comprimés post-exposition. Lors de la reprise de la PrEP, ils doivent prendre une dose de charge de deux comprimés à moins que la dernière prise de médicament n'ait été inférieure à une semaine plus tôt, auquel cas un seul comprimé suffit.

Des visites sont organisées 4 et 8 semaines après l'inscription et toutes les 8 semaines par la suite. Chacune comprend un ensemble complet de services de prévention, des conseils de réduction des risques, des préservatifs gratuits, le diagnostic et le traitement des IST, une dispense de médicaments avec suffisamment de comprimés pour couvrir l'utilisation quotidienne de TDF-FTC ou de placebo entre les visites, le conseil en matière d'adhérence au traitement, les tests sériques pour le VIH et les analyses biochimiques.

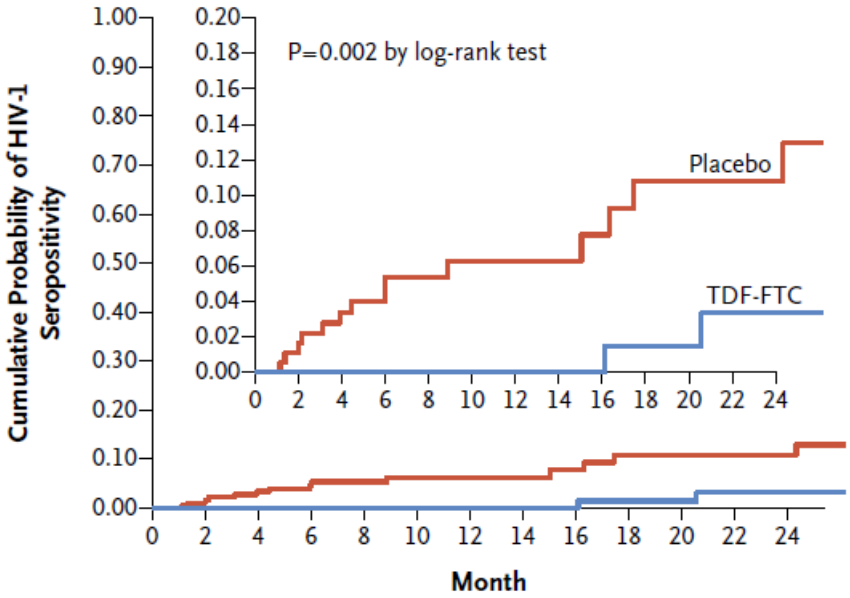
Avant chaque visite, les participants doivent compléter à domicile via leur ordinateur des informations sur leurs caractéristiques sociodémographiques, l'utilisation d'alcool et de drogues récréatives, leur comportement sexuel et l'adhésion à la PrEP.

Pour évaluer l'observance du traitement, ils sont invités, à chaque visite, à rendre les comprimés non pris, et un comptage est effectué. Les concentrations plasmatiques de médicaments sont également mesurées.

La vaccination contre l'hépatite A et B est offerte à tous les participants. Le traitement post-exposition est disponible en cas d'exposition non protégée à un partenaire probablement infecté par le VIH.

Résultats :

Au total, 16 infections au VIH-1 se sont produites pendant le suivi, 2 dans le groupe TDF-FTC et 14 dans le groupe placebo. Le pourcentage de réduction de l'incidence du VIH dans le groupe TDF-FTC est de 86% par rapport au groupe placebo (Fig. 11).



No. at Risk					
Placebo	201	141	74	55	42
TDF-FTC	199	141	82	58	43

Figure 11 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF-FTC et dans le groupe placebo

Les participants ont pris une moyenne de 15 comprimés de TDF-FTC ou de placebo par mois.

Les concentrations de TDF et de FTC dans le plasma ont été mesurées pour les 113 premiers participants inscrits. Dans le groupe TDF-FTC, le taux de détection était de 82%, donc en conformité à la remise des comprimés non pris au cours de la semaine précédente.

Enfin, d'après les informations collectées via l'ordinateur, 28% des participants n'ont pas pris de TDF-FTC ou de placebo lors des rapports sexuels les plus récents, 29% ont pris le médicament attribué à une dose sous-optimale et 43% l'ont pris correctement.

Les effets indésirables gastro-intestinaux liés au médicament (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) sont observés plus fréquemment dans le groupe TDF-FTC que dans le groupe placebo (14% contre 5%). Une augmentation de la concentration en créatinine sérique est constatée chez 35 participants (18%) dans le groupe TDF-FTC et 20 participants (10%) dans le groupe placebo.

Les pratiques sexuelles avant l'essai ont été identiques à celles tout au long de l'essai.
Sur les 400 participants, 56 (14%) ont reçu un traitement post-exposition pendant l'essai : 31 dans le groupe TDF-FTC et 25 dans le groupe placebo.

Aucun des 16 participants, n'ayant subi une infection par le VIH après l'inscription, ne présente des mutations de résistance du virus aux médicaments.

2.3.3 L'essai PROUD (Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: immediate or Deferred) (45)

L'un des objectifs de l'utilisation du placebo dans les précédents essais est d'éviter des biais de confusion en raison de la compensation des risques, qui se produit si les individus se considèrent protégés par la PrEP et deviennent plus susceptibles de s'engager dans des pratiques sexuelles plus risquées. PROUD est le premier essai évaluant l'efficacité de la PrEP dans la vie réelle avec une absence de placebo.

Méthodes :

L'essai PROUD est réalisé dans 13 cliniques de santé sexuelle en Angleterre. Les participants sont des hommes séronégatifs qui ont des rapports sexuels avec des hommes. Ils sont assignés au hasard pour recevoir quotidiennement TDF-FTC immédiatement (groupe immédiat) ou après une période de report de 1 an (groupe différé). Les partenaires sexuels réguliers ont été encouragés à s'inscrire ensemble et sont affectés au même groupe.

544 participants sont inscrits entre le 29 novembre 2012 et le 30 avril 2014 : 275 dans le groupe immédiat, 269 dans le groupe différé.

Les participants éligibles sont des hommes, âgés de 18 ans ou plus, au statut négatif pour le VIH et les IST, qui ont signalé avoir eu des rapports sexuels anaux sans préservatif au cours des 90 jours précédents et qui probablement en auront au cours des trois prochains mois.
Les participants exclus sont ceux :

- atteints d'une maladie virale aiguë éventuellement due à la séroconversion du VIH,
- présentant toute contre-indication au TDF ou au FTC,
- infectés par l'hépatite B.

Le schéma de prise de la PrEP comprend un seul comprimé quotidien de 245 mg de TDF et de 200 mg de FTC. Les participants affectés au groupe immédiat ont initialement reçu 30 comprimés ainsi que des informations sur les effets secondaires potentiels, y compris que la protection maximale contre le VIH ne serait obtenue qu'après avoir atteint des concentrations stables (environ 2 semaines, estimées à partir de cinq demi-vies de la concentration intracellulaire de médicament).

Des visites trimestrielles comprennent un test de dépistage du VIH et des IST. Le dépistage de l'hépatite C est indiqué si le participant a déclaré avoir eu des pratiques à risque comme par exemple l'injection de drogues. La créatinine sérique est contrôlée chaque année. En cas de séroconversion au VIH, l'échantillon est testé pour la résistance aux médicaments. Les participants sont invités à remplir un questionnaire sur leur comportement sexuel (par exemple le nombre et le type de partenaires sexuels au cours des 90 jours précédents) et l'adhésion à la PrEP. Les concentrations plasmatiques de TDF sont également mesurées pour vérifier l'observance au traitement.

Résultats :

Trois infections par le VIH se sont produites dans le groupe immédiat contre vingt dans le groupe différé, indiquant une réduction de l'incidence du VIH de 86 % dans le groupe immédiat par rapport au groupe différé (Fig. 12).

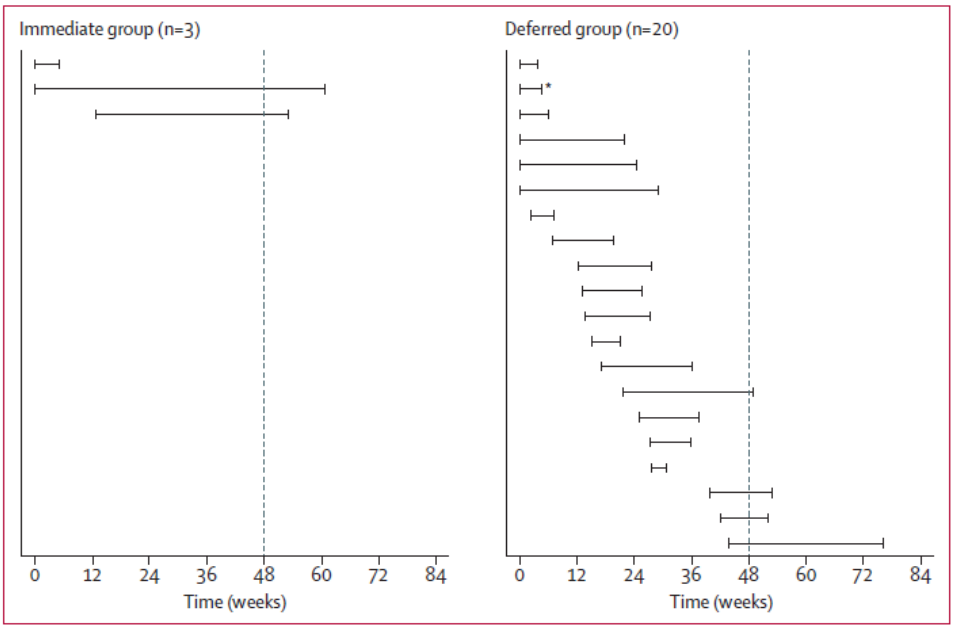


Figure 12 : Incidence de l'infection au VIH dans le groupe immédiat et dans le groupe différé en fonction du temps

Aucun effet indésirable grave n'a été enregistré. Vingt-huit événements indésirables, le plus souvent des nausées, des maux de tête et des arthralgies, ont entraîné une interruption de PrEP. Trois des 21 participants ont interrompu le médicament de l'étude en raison de la forte concentration en créatinine sérique.

L'utilisation du traitement post-exposition était plus fréquente dans le groupe différé (85 participants) que dans le groupe immédiat (12 participants). Aucune différence significative n'a été détectée concernant le nombre total de partenaires sexuels et la prévalence d'IST entre les 2 groupes. Cependant, 21% des participants recevant la PrEP immédiate ont déclaré un rapport sexuel avec dix partenaires ou plus sans préservatif contre 12% chez ceux de la PrEP différée.

Les cinq participants du groupe immédiat infectés par le VIH quelques semaines après l'inscription (ils l'ont contracté surement avant l'inscription) ont été testés pour déterminer la résistance aux médicaments. Deux ont développé des mutations de la transcriptase inverse, probablement liées à l'exposition au FTC. Aucun participant n'a eu de mutations associées au traitement par le TDF.

2.3.4 L'essai PARTNERS PrEP (46)

Cet essai est mené chez des couples hétérosexuels de l'Afrique de l'Est (Kenya et Ouganda) dont l'un des partenaires seulement est infecté par le VIH (couples sérodiscordants au VIH).

Méthodes:

De juillet 2008 à novembre 2010, 4747 personnes sont suivies et réparties au hasard: 1584 recevant du TDF, 1579 du TDF-FTC et 1584 du placebo.

Les partenaires séronégatifs au VIH ont une fonction rénale normale, ne sont pas infectés par le virus de l'hépatite B et ne sont pas enceintes ou allaitantes. Au moment de l'inscription, les partenaires séropositifs au VIH ne reçoivent pas de traitement antirétroviral et ne respectent pas les directives kenyanes ou ougandaises pour l'initiation de celui-ci.

Tous les participants reçoivent un ensemble complet de services de prévention du VIH : conseils de réduction des risques, préservatifs gratuits, recommandations pour la circoncision masculine et pour le traitement post-exposition selon les politiques nationales. Le dépistage et le traitement des IST sont aussi mis en place. La vaccination contre le virus de l'hépatite B est également proposée.

Les participants séronégatifs au VIH doivent se rendre à une visite mensuelle impliquant un dépistage du VIH, une dispense de 30 jours du médicament, la collecte des comprimés non utilisés du mois précédent, un conseil d'adhésion individualisé et une évaluation des comportements sexuels et des effets secondaires du traitement. De plus, des analyses chimiques et hématologiques du sérum sont réalisées. Un test de grossesse est effectué tous les mois pour les femmes. Si une femme débute une grossesse, celle-ci est adressée dans une structure pour les soins prénataux. Elle est autorisée à reprendre les médicaments de l'essai lorsqu'elle n'est plus enceinte ou allaitante.

Les partenaires séropositifs pour le VIH sont suivis trimestriellement, et la numération des CD4 est obtenue tous les 6 mois. Ceux qui sont devenus admissibles à l'initiation du traitement antirétroviral selon les directives nationales, sont activement conseillés pour initier le traitement et se référer aux cliniques locales.

Résultats:

Au total, 82 infections par le VIH se sont produites chez les participants séronégatifs au cours de l'étude, 17 dans le groupe TDF, 13 dans le groupe TDF-FTC et 52 dans le groupe placebo, ce qui indique une réduction relative de 67% de l'incidence du VIH avec TDF et de 75% avec TDF-FTC, chacun par rapport au placebo (Fig. 13).

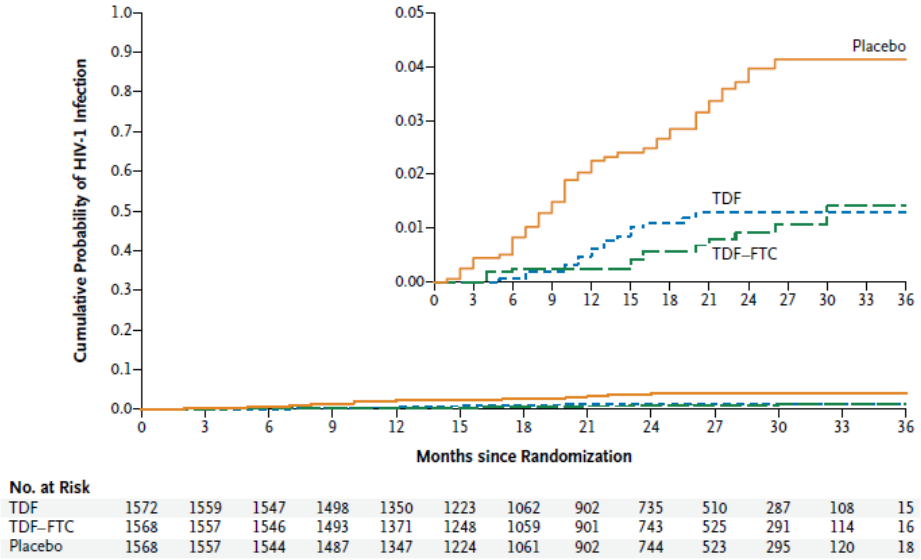


Figure 13 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF, TDF-FTC et placebo

D'après le comptage mensuel des comprimés non pris et le dosage plasmatique de la concentration du médicament, celui-ci était utilisé pendant 92,1% du temps de suivi total.

TDF-FTC et TDF ont été associés à une augmentation modérée d'effets secondaires gastro-intestinaux et de fatigue par rapport au placebo, principalement pendant le premier mois d'administration. Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence des effets indésirables graves ou dans le taux de créatinine sérique dans les différents groupes d'étude.

Lors de l'inscription, 27% des partenaires séronégatifs au VIH ont déclaré des rapports sexuels sans préservatif avec leur partenaire séropositif au cours du mois précédent. Ce pourcentage a diminué au cours de la période de suivi (à 13% et 9% à 12 et 24 mois, respectivement) et était similaire dans les groupes d'étude. La proportion de participants déclarant des partenaires extérieurs et

l'acquisition d'IST au cours de la période de suivi n'a pas varié de manière significative entre les groupes d'étude.

Parmi les 8 participants aux groupes TDF et TDF-FTC qui ont été infectés à la randomisation, la résistance aux médicaments d'étude a été développée chez 2 participants: 1 dans le groupe TDF avec un virus résistant au TDF (mutation K65R) et 1 dans le groupe TDF-FTC avec un virus résistant à la FTC (mutation M184V). Aucun participant ayant acquis le VIH après la randomisation n'a été infecté par une souche VIH avec la mutation K65R ou M184V.

2.3.5 L'essai TDF2 (47)

Le Botswana a la deuxième prévalence de l'infection par le VIH au monde. Bien qu'il soit parmi les premiers pays africains à introduire des programmes de prévention du VIH axés sur la circoncision masculine, la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, les tests de dépistage volontaires pour le VIH, il est nécessaire d'adopter des stratégies de prévention supplémentaires pour mieux contrôler l'épidémie généralisée dans ce pays. Ainsi, l'étude TDF2 est menée pour évaluer si la prophylaxie quotidienne avec TDF-FTC pourrait prévenir l'infection par le VIH chez les adultes hétérosexuels sexuellement actifs.

En 2005, les chercheurs ont lancé l'étude TDF1 pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la PrEP avec TDF par rapport au placebo. Lorsque les données des études chez les animaux ont montré plus tard l'efficacité supérieure de TDF-FTC par rapport au TDF seul, ils ont changé le médicament actif en TDF-FTC (étude TDF2).

<u>Méthodes:</u>

Dans cet essai clinique, 1219 participants (45,7% de femmes) ont subi une randomisation dans les villes du Botswana, de Francistown et de Gaborone. Les hommes et les femmes admissibles sont répartis au hasard pour recevoir du TDF-FTC oral ou du placebo une fois par jour.

Les participants éligibles sont des adultes sexuellement actifs et séronégatifs au VIH, de 18 à 39 ans, avec des résultats normaux sur les analyses chimiques et hématologiques sériques, un résultat négatif pour le virus de l'hépatite B et aucune maladie chronique ou une utilisation prolongée de médicaments. Les femmes ne pouvaient être enceintes ou allaitantes et devaient être prêtes à utiliser une contraception efficace pour s'inscrire à l'essai.

Lors de la visite mensuelle, les participants reçoivent un ensemble complet de services de prévention : le dépistage du VIH, des conseils sur la réduction des risques et l'adhésion aux médicaments, des préservatifs masculin et féminin gratuits, le dépistage et le traitement des IST et la surveillance des événements indésirables. Au cours de ces visites, l'adhésion aux médicaments, l'activité sexuelle et l'utilisation du préservatif sont évalués. Le test de densité minérale osseuse (DMO) est effectué semestriellement dans un sous-groupe de participants.

Résultats :

Au total sur les 1219 hommes et femmes, 36 participants sont infectés par le VIH : 10 dans le groupe TDF-FTC et 26 dans le groupe placebo, ce qui équivaut à une efficacité protectrice de TDF-FTC par rapport au placebo de 61,7%. À l'exclusion de 3 participants infectés par le VIH au moment de l'inscription (1 dans le groupe TDF-FTC et 2 dans le groupe placebo), l'efficacité protectrice globale de TDF-FTC est de 62,2% (Fig. 14).

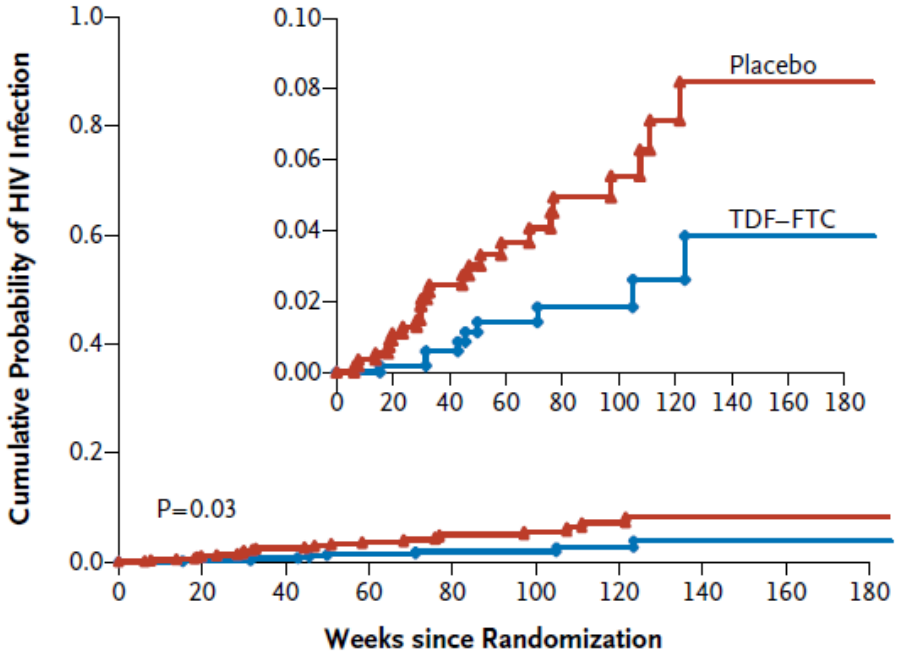


Figure 14 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe FTC-TDF et dans le groupe placebo

Les deux groupes ont eu des taux d'adhésion similaires aux médicaments de l'étude, estimés à la numération des comprimés restants (84,1% dans le groupe TDF-FTC et 83,7% dans le groupe placebo) et l'adhésion auto-déclarée (94,4% et 94,1%, respectivement).

Des nausées, des vomissements et des étourdissements se sont produits plus fréquemment parmi les participants qui ont reçu du TDF-FTC que chez ceux recevant le placebo. Ces symptômes étaient transitoires et, dans la plupart des cas, résolus rapidement. Une baisse significative de la DMO a été observée dans le groupe TDF-FTC par rapport au groupe placebo. 57% de la population d'étude avait une faible DMO au moment de l'inscription, et celle-ci a donc connu un risque accru de perte de DMO tout en prenant du TDF.

Le pourcentage d'épisodes sexuels dans lesquels le préservatif a été utilisé était similaire dans les deux groupes d'étude à l'inscription (81,4% dans le groupe TDF-FTC et 79,2% dans le groupe placebo) et est resté stable durant l'essai. Le nombre de partenaires sexuels déclarés a diminué de manière similaire dans les deux groupes au cours de l'essai. Les taux d'infection par chlamydia et gonorrhée étaient similaires dans les deux groupes.

Les mutations de résistance K65R, M184V et A62V ont été développées chez un participant au groupe TDF-FTC qui avait contracté une infection aiguë par le VIH non reconnue lors de l'inscription.

2.3.6 L'essai BTS (Bangkok Tenofovir Study) (48)

L'étude porte sur l'utilisation quotidienne de TDF qui réduirait le risque de transmission du VIH chez les UDI. Le TDF est un bon candidat dans cette population car il n'altère pas la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la méthadone.

Méthodes:

De juin 2005 à juillet 2010, sur les 2413 participants : 1204 reçoivent du TDF 300mg et 1209 reçoivent du placebo. L'âge moyen des participants est de 31 ans. Ils sont recrutés dans 17 cliniques de traitement de la toxicomanie à Bangkok (Thaïlande). Les participants éligibles sont des individus séronégatifs au VIH âgés de 20 à 60 ans qui s'injectaient de la drogue l'année précédente. Sont exclus les gens infectés par le virus de l'hépatite B et les femmes enceintes ou allaitantes. Des moyens de contraception et le vaccin du VHB sont offerts.

A l'inscription et chaque mois, ils sont questionnés sur les effets indésirables et l'adhérence au traitement. Un dépistage du VIH et un test de grossesse sont aussi effectués. Ils reçoivent également des conseils individualisés pour la réduction des risques et pour avoir une bonne observance médicamenteuse. Des préservatifs et la méthadone sont offerts. Les participants choisissent de

recevoir le traitement au jour le jour ou pour 28 jours à la visite mensuelle, mais peuvent changer d'avis à la prochaine visite. Des analyses de sang sont effectuées tous les 3 mois.

Résultats:

Il y a eu 50 contaminations par le VIH durant l'essai : 17 dans le groupe TDF et 33 dans le groupe placebo, ce qui représente une réduction de 48,9% d'incidence du VIH dans le groupe TDF par rapport au groupe placebo (Fig. 15).

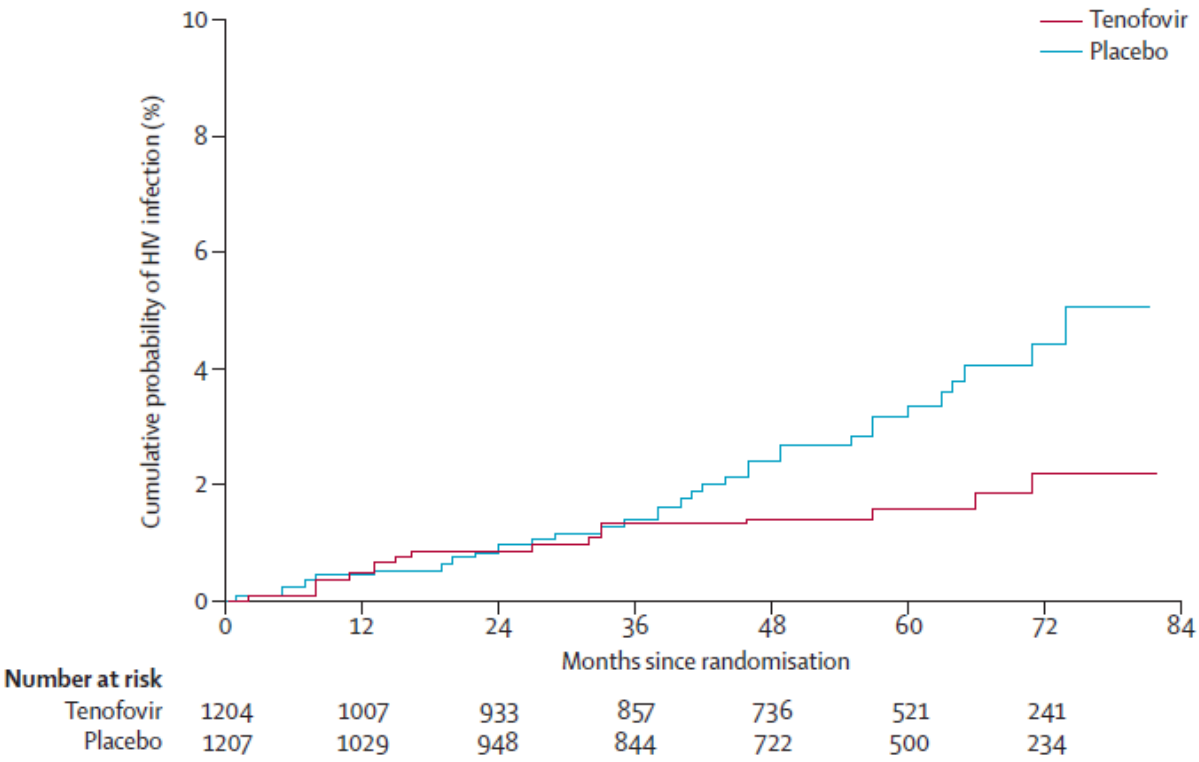


Figure 15 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe ténofovir et dans le groupe placebo

L'adhésion au traitement était de 83,8% en moyenne dans les deux groupes. L'essai montre une plus haute réduction de l'incidence au VIH chez les femmes (79%) et chez les participants âgés de plus de 40 ans (89%). En effet, dans ces deux groupes, il y a eu un fort taux d'adhérence au traitement.

Les nausées et vomissements étaient plus fréquents dans le groupe TDF que dans le groupe placebo, surtout durant les deux premiers mois. L'augmentation du taux de créatinine était similaire entre les deux groupes.

Les pratiques à risque du VIH (nombre d'injections, partage d'aiguilles, nombre de partenaires sexuels) étaient similaires entre les deux groupes.

Tout au long de l'étude une diminution a été observée concernant :

- le nombre de participants qui s'injectaient de la drogue,
- le nombre de partage d'aiguilles,
- le rapport sexuel avec plusieurs partenaires.

Il n'a pas été détecté de résistance au TDF chez les participants positifs au VIH.

2.3.7 L'essai Fem PreP (Preexposure Prophylaxis Trial for HIV Prevention among African Women) (49)

Méthodes :

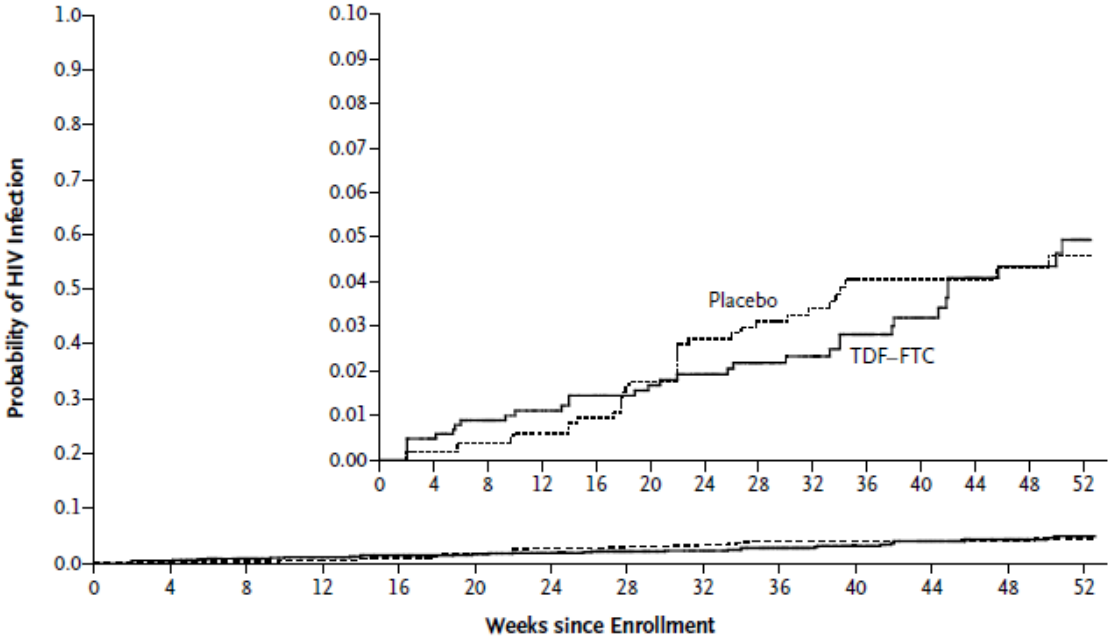
Du 11 juin 2009 au 15 avril 2011, 2120 femmes au Kenya, en Afrique du Sud et en Tanzanie sont assignées pour recevoir du TDF-FTC ou du placebo une fois par jour. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de TDF-FTC dans la prévention de l'acquisition du VIH.

Pour être admissible, les femmes en bonne santé âgées de 18 à 35 ans devaient être séronégatives aux anticorps contre le VIH et être exposées à un risque accru d'infection par le VIH. Ce risque était défini par un ou plusieurs actes sexuels vaginaux au cours des 2 semaines précédentes ou plus d'un partenaire sexuel au cours du mois précédent. De plus, elles ne devaient pas être enceintes ou allaitantes et avaient pour obligation l'utilisation d'une contraception efficace. Elles étaient exclues lors d'une infection par le VHB ou lors de signes d'une fonction hépatique ou rénale anormale.

À chaque visite mensuelle, les participantes ont reçu un mois de traitement. Elles ont subi un test rapide d'anticorps contre le VIH, un test de grossesse et une évaluation des événements indésirables. Elles ont reçu des conseils de réduction des risques et des recommandations pour une bonne adhésion médicamenteuse. Des préservatifs et la contraception leur ont été offerts. En outre, l'adhésion autodéclarée du traitement a été évaluée, les comprimés non pris ont été comptés et des échantillons de sang ont été prélevés. Le test des fonctions hépatique et rénale a été effectué et un questionnaire sur le comportement sexuel a été complété. L'administration du médicament de l'essai a été interrompue temporairement ou définitivement en cas de grossesse, de séroconversion au VIH ou d'anomalies biochimiques.

Résultats :

Sur les 68 infections par le VIH, 33 se sont produites dans le groupe TDF-FTC et 35 dans le groupe placebo conduisant une réduction de 0,94% d'incidence du VIH dans le groupe TDF-FTC par rapport au groupe placebo. L'étude a été arrêtée plutôt que prévu, le 18 avril 2011, en raison de ces résultats décevants (Fig. 16).



No. at Risk														
Placebo	1032	1019	963	917	864	841	799	736	659	565	491	420	360	229
TDF–FTC	1024	1008	953	904	860	844	811	733	663	569	486	418	356	212

Figure 16 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF-FTC et dans le groupe placebo

La proportion de femmes atteintes de nausées, vomissements ou présentant un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALAT), était significativement plus élevée dans le groupe TDF-FTC que dans le groupe placebo.

95% des participantes ont indiqué qu'elles avaient toujours pris le médicament attribué. Les données sur le nombre de comprimés restants étaient conformes à ce qu'elles prétendaient. En revanche, les analyses de la concentration du médicament dans le sang ont révélé des niveaux d'adhérence beaucoup plus faibles. Il est important de comprendre pourquoi tant de femmes sont venues pour la visite mensuelle et ont subi des tests sanguins fréquents mais n'ont pas pris leurs comprimés. Il a été émis comme hypothèse que la perception par les femmes d'avoir un faible risque

d'infection par le VIH peut avoir contribué à la mauvaise adhésion. En outre, le taux plus élevé de grossesse chez les femmes recevant des contraceptifs oraux peut indiquer une difficulté avec un traitement quotidien de comprimés.

2.3.8 L'essai VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic) (50)

Le but de l'essai VOICE est d'estimer l'efficacité quotidienne du gel ténofovir vaginal (TFV) par rapport au gel vaginal placebo et du TDF oral et TDF-FTC oral, par rapport au placebo oral, dans la prévention du VIH chez les femmes.

Méthodes :

De septembre 2009 à juin 2011, 5029 femmes sont suivies dans 15 sites en Afrique du Sud, en Ouganda et au Zimbabwe. Les critères d'inclusion sont des femmes:

- âgées de 18 à 45 ans, ni enceintes ou ni allaitantes,
- ayant des relations sexuelles récurrentes et qui utilisent une contraception efficace,
- ayant une fonction rénale, hématologique et hépatique normales.

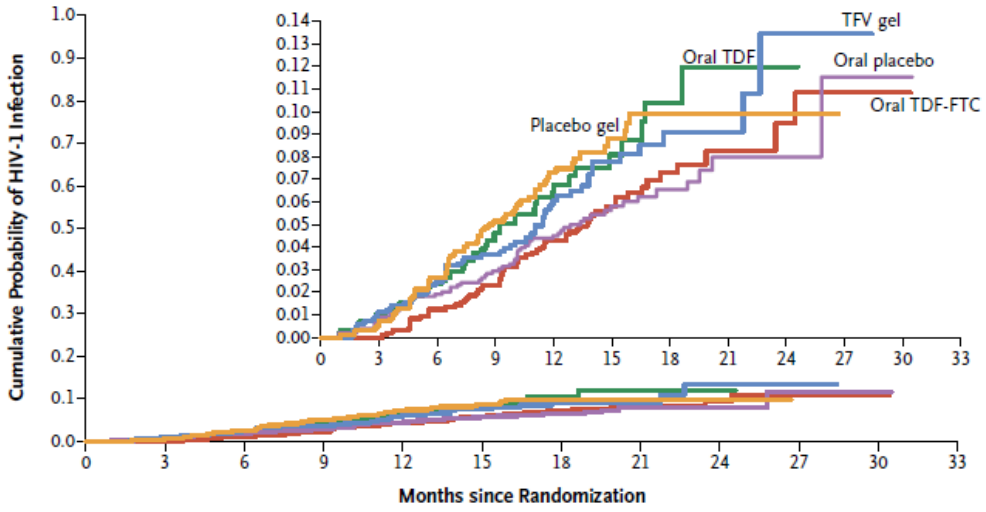
Le principal critère d'exclusion est l'infection par le VIH.

Les participantes ont été réparties au hasard à l'un des cinq groupes suivants: TDF oral (300 mg), TDF-FTC oral (300 mg de TDF et 200 mg de FTC), placebo oral, gel TFV vaginal à 1% ou gel placebo vaginal.

Des conseils standards sur la réduction du risque d'acquisition du VIH et sur une bonne adhésion médicamenteuse ont été prodigués. Elles ont été testées pour les IST au moment de l'inscription, puis régulièrement. Des préservatifs et la vaccination contre l'hépatite B ont été fournis. Les tests de dépistage du VIH ont été effectués chaque mois, et les taux de TFV plasmatique ont été évalués chaque trimestre.

Résultats :

Sur les 312 séroconversions au VIH, 52 ont lieu dans le groupe TDF, 61 dans le groupe TDF-FTC, 61 dans le groupe gel TFV, 60 dans le groupe placebo oral et 70 dans le groupe placebo gel. La réduction de l'incidence du VIH est de -49,0% avec TDF, -4,4% avec TDF-FTC, et 14,5% avec le gel TFV par rapport au placebo (Fig. 17).



No. at Risk											
Oral TDF	1002	966	752	504	309	155	72	23	2	0	0
Oral TDF-FTC	994	971	953	931	802	467	271	143	71	22	2
Oral placebo	1008	982	966	943	818	485	281	152	72	22	1
TFV gel	1003	973	944	702	486	288	154	64	14	1	0
Placebo gel	1000	985	952	699	493	278	145	64	16	0	0

Figure 17 : La probabilité cumulée d'infection au VIH en fonction du temps dans le groupe TDF oral, TDF-FTC oral, placebo oral, gel TFV et placebo gel

Comme pour l'essai Fem PreP, les résultats décevants sont dus au manque d'observance du traitement, prouvé par les taux très faibles de concentrations plasmatiques du TFV.

2.3.9 Conclusion sur les essais

Tous les essais menés concernant la PrEP, excepté les essais Fem PrEP et VOICE, démontrent une efficacité de la PrEP, en prise quotidienne ou en fonction de l'activité sexuelle, dans la réduction du risque d'acquisition du VIH.

Cette efficacité a été constatée chez plusieurs populations : les HSH, les couples sérodiscordants, les hommes et les femmes hétérosexuels, et les UDI. Elle est étroitement corrélée à une bonne observance au traitement. En effet, la réduction de l'incidence du VIH était plus forte pour les personnes qui avaient une meilleure observance. De plus, dans les essais Fem PrEP et VOICE, l'utilisation quotidienne de TDF-FTC n'a pas réduit l'acquisition du VIH chez les femmes car l'adhésion aux médicaments était très faible.

Dans l'ensemble de ces essais, on note l'existence de peu d'effets indésirables liés au TDF et au FTC mis à part quelques troubles digestifs et une élévation de la créatinine sérique.

Il était rassurant qu'il n'y ait pas eu d'augmentation accrue de pratiques à risque pendant le déroulé de ces essais. En effet, les participants bénéficiaient d'un suivi régulier et de conseils (conseils de

réduction des risques, test de dépistage du VIH, distribution de préservatifs, prise en charge des IST). En outre, prendre un comprimé par jour peut avoir servi de rappel quotidien de risques imminents. Lors des infections par le VIH durant les essais, l'absence de mutations de résistance du VIH au TDF-FTC confirme que TDF-FTC est un bon candidat dans le choix de la PrEP.

3 De la RTU à l'obtention de l'AMM du Truvada® en prophylaxie pré-exposition PrEP au VIH

3.1 Généralités sur la RTU (51)

3.1.1 Préambule

En France, pour qu'un médicament soit commercialisé, il doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle est délivrée par les autorités compétentes :
- européenne : la Commission européenne, après avis de l'agence européenne des médicaments (EMA)
- ou nationale : l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Face à la prescription de médicaments en dehors de l'AMM et afin d'encadrer ces pratiques, la loi du 29 Décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (52), créée les RTU, pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France.
L'ANSM est en charge des RTU et le décret n°2012-742 du 9 mai 2012 en précise les conditions (53).

Il faut faire la distinction entre une RTU et une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). En effet, les RTU concernent déjà des médicaments commercialisés en France et donc disposant d'une AMM dans une autre indication thérapeutique que celle de la RTU. Par contre, les ATU s'adressent aux médicaments qui ne bénéficient pas d'AMM et qui ne font pas l'objet d'un essai clinique.
Les RTU concernent aussi bien les médicaments de ville que ceux de l'hôpital.

Deux conditions doivent être remplies pour l'élaboration d'une RTU :

- il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU de cohorte dans l'indication concernée,
- le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et de sécurité.

La RTU a pour but :

- de sécuriser l'utilisation des médicaments prescrits dans un cadre non conforme à leur AMM, en objectivant leur intérêt thérapeutique au regard des risques auxquels ils exposent les patients,

- de garantir la mise en place par le laboratoire concerné d'un suivi des patients traités dans ce cadre dérogatoire à l'AMM. Elle constitue ainsi un levier pour améliorer la connaissance du médicament dans l'utilisation considérée et incite le laboratoire à déposer une demande d'extension d'indication.

3.1.2 Identification du besoin d'une RTU

L'ANSM est la seule instance à pouvoir engager une procédure d'élaboration de RTU. En effet lors de ses missions de surveillance et de bon usage de médicament, elle est à même d'identifier une situation non conforme à l'AMM. Cependant, d'autres organismes comme le Ministre chargé de la santé, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), les associations agrées de patients… peuvent signaler à l'ANSM la prescription d'une spécialité non conforme à l'AMM.

Plusieurs critères sont pris en compte pour l'élaboration d'une RTU : la qualité des preuves scientifiques, le caractère innovant et le profil de sécurité du médicament, le pronostic et la fréquence de la maladie, l'existence d'essai clinique en France dans l'indication.

3.1.3 Elaboration d'une RTU

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'élaboration d'une RTU.
Tout d'abord l'ANSM collecte plusieurs données auprès du laboratoire concerné :

- toutes données cliniques et non cliniques permettant de contribuer à l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du médicament utilisé dans la situation identifiée,
- la liste et l'état d'avancement des essais cliniques en cours et programmés en France ou à l'étranger dans l'indication visée et les sites de recherche en France,
- une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France,
- un projet de protocole de suivi des patients,
- une copie de toute AMM délivrée dans un autre état dans cette indication avec le RCP et le dernier PSUR (Periodic Safety Update Report),
- le cas échéant, une copie de tout refus ou retrait d'AMM dans cette indication par un autre état,
- le cas échéant, une copie de tout avis scientifique de l'EMA ou d'une autre autorité compétente dans cette indication.

L'ANSM évalue le rapport bénéfice/risque présumé de la situation à partir de ces données. Si celui-ci est favorable, l'ANSM prend alors la décision de l'élaboration de la RTU.

3.1.4 Mentions incluses dans la RTU, protocole de suivi des patients et établissement d'une convention

Mentions incluses dans la RTU

La RTU mentionne :

- l'indication dérogatoire,
- la posologie et le mode d'administration,
- des précautions d'emploi, mises en garde ou contre-indications spécifiques à la RTU,
- les effets indésirables,
- le cas échéant, le classement de la spécialité si la RTU implique qu'il diffère de celui indiqué dans l'AMM à la rubrique « conditions de prescriptions et délivrance »,
- sa durée de validité.

Elle est accompagnée d'un argumentaire présentant les résultats scientifiques principaux démontrant le bienfondé de la RTU.

Protocole de suivi des patients

La RTU comporte en annexe un protocole définissant les modalités de recueil des données et de suivi des patients, portant sur les données d'efficacité, de sécurité et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le suivi doit comporter :

- au moins un critère permettant d'évaluer le bénéfice thérapeutique du médicament,
- le recueil des effets indésirables,
- des données relatives aux conditions réelles d'utilisation.

Il ne s'agit en aucun cas d'un essai clinique. Le suivi poursuit un double objectif :

- garantir que le rapport entre les bénéfices et les risques reste présumé favorable pour la situation thérapeutique identifiée et inciter, dans ce contexte, le laboratoire à engager des essais cliniques en vue d'une extension de l'AMM dans cette indication,
- assurer la sécurité des patients.

Il doit être réalisé conformément aux dispositions mentionnées dans la loi «Informatique et Libertés».

Le protocole de suivi des patients annexé à la RTU mentionne par ailleurs les modalités et la périodicité d'envoi à l'ANSM de ces données sous forme de rapports périodiques de synthèse.

L'ANSM peut si besoin se faire assister d'un centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

La mise en place et le financement d'un suivi des patients traités dans le cadre d'une RTU constituent une obligation légale pour le laboratoire. Tout manquement à cette obligation de suivi pourrait conduire à la suspension ou au retrait de la RTU par l'ANSM.

Etablissement d'une convention entre le laboratoire et l'ANSM

Une convention peut être signée avec le laboratoire. Son modèle, fixé par décision du directeur général de l'ANSM, précise notamment :

- les modalités de collecte et de communication à l'ANSM des informations issues du suivi des patients par le laboratoire,
- le rôle des intervenants dans le cadre du suivi et notamment, de l'ANSM, des professionnels de santé et du laboratoire,
- l'engagement, le cas échéant, du laboratoire à déposer une demande de modification d'AMM dans un délai déterminé par l'agence.

3.1.5 Notification, mise en place et suivi d'une RTU

Finalisation et notification

L'ANSM envoie par lettre recommandée avec accusé de réception le projet de RTU et, le cas échéant, le projet de convention au laboratoire. Celui-ci dispose d'un délai de 1 mois (+ 1 mois supplémentaire s'il en fait la demande) à partir de la date de réception du projet pour retourner à l'ANSM la convention signée. À l'expiration de ce délai, le directeur général de l'ANSM signe la RTU et en tant que de besoin, la convention. La RTU et ses mises à jour sont notifiées au laboratoire.

Diffusion

Les RTU ainsi que leurs mises à jour sont adressées au Ministre chargé de la santé, à la Haute autorité de santé (HAS), à l'UNCAM et au Comité économique des produits de santé (CEPS). Elles sont rendues publiques sur le site internet de l'ANSM. Elles sont envoyées aux Ordres professionnels et sociétés savantes concernées. Les Ordres professionnels concernés (médecins, pharmaciens, sages-femmes, chirurgiens-dentistes…) informent leurs adhérents de :

- l'existence, la modification, la suspension ou le retrait de la RTU,
- la mise en place d'un suivi des patients,
- la nécessité de remplir une fiche de recueil de suivi dans le cadre de la RTU,

- la nécessité de transmettre la fiche de recueil de suivi au destinataire identifié dans la RTU.

Une RTU ne peut pas faire l'objet de publicité conformément à l'article L. 5122-3 du code de la santé publique (54). L'ANSM peut demander, sous son contrôle préalable, au laboratoire concerné de mettre en œuvre une information appropriée auprès de professionnels de santé.

Surveillance

L'ANSM s'assure de la sécurité du médicament utilisé dans le cadre d'une RTU, notamment à partir des données collectées :

- d'une part, dans le cadre du suivi des patients, mis en place par le laboratoire, tout effet indésirable grave doit être signalé par le laboratoire à l'ANSM dans les plus brefs délais,
- d'autre part, dans le cadre général de la pharmacovigilance, tout effet indésirable constaté par un professionnel de santé, un patient ou une association agréée de patients doit être signalé au CRPV dont il dépend géographiquement.

Durée

Une RTU est temporaire, elle ne peut excéder 3 ans, mais un renouvellement est possible. En cas de risque pour la santé publique, de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'information, ou s'il est considéré que les conditions de l'article L 5121-12-1 ne sont plus remplies (existence d'une nouvelle alternative thérapeutique disponible), la RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM. Une procédure contradictoire d'un mois avec le laboratoire est mise en œuvre avant toute décision définitive, sauf urgence. Dans ce cas, l'ANSM en informe le Ministre chargé de la santé, la HAS, l'UNCAM et le CEPS, l'Institut national du cancer (INCA) et les centres de référence le cas échéant ainsi que les ordres professionnels et sociétés savantes. Dans les 6 mois précédant le terme de la RTU, l'ANSM analyse les données de suivi collectées (efficacité et sécurité) et recherche d'éventuelles nouvelles alternatives disponibles.

3.1.6 Rôle des professionnels de santé

La RTU offre un cadre réglementaire de prescription effectuée en dehors de l'AMM.
Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le sujet de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament,
- à informer le sujet des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- à porter sur l'ordonnance la mention « prescription sous RTU » ou « prescription hors AMM »,
- à collecter et transmettre, au laboratoire concerné, les données nécessaires au suivi des sujets conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer in fine le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et d'assurer dans cette attente la sécurité des sujets traités dans ce cadre dérogatoire.

3.1.7 Rôle de l'industrie pharmaceutique

Sur demande de l'ANSM, le laboratoire lui transmet toutes les informations dont il dispose, relatives à la situation identifiée par l'agence comme pouvant relever d'une RTU. Il a l'obligation de mettre en place et de financer la collecte des données relatives au suivi des patients tel que décrit dans le protocole. Il doit répondre aux obligations en matière de pharmacovigilance, notamment d'informer l'ANSM de toute nouvelle donnée de nature à modifier le rapport bénéfice/risque (cf. L. 5121-9-2) (55). Il contribue au bon usage du médicament notamment en veillant qu'il soit prescrit dans le respect de son AMM ou de sa RTU. Lorsqu'il constate des prescriptions non conformes au bon usage, il en avise l'ANSM (cf. L. 5121-14-3) (56).

3.2 La RTU du Truvada® dans l'indication PrEP au VIH

Truvada® bénéficie d'une AMM dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte, depuis 2004 aux Etats-Unis et 2005 en Europe. En effet, en France, il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1. Il est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention.

3.2.1 Avis et recommandations internationales concernant la PrEP

En juillet 2012, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis ses premières recommandations (57) en matière d'usage de la PrEP, dans le cadre de projets expérimentaux auprès des populations cibles suivantes : les couples hétérosexuels sérodiscordants et les HSH à haut risque de contracter le VIH. Par cet avis, l'OMS invitait les Etats à engager des projets de prévention du VIH innovants

incluant une offre de PrEP, afin de produire des éléments de connaissance sur le recours à cet outil dans la vie réelle et de contribuer à l'élargissement de la palette préventive existante.

A l'occasion de la Conférence mondiale sur le VIH à Melbourne en Juillet 2014, l'OMS prend une position officielle sur la PrEP dans le cadre de ses nouvelles recommandations sur la prévention de l'infection VIH (58) : la PrEP y est explicitement adoptée comme une stratégie additionnelle en direction des HSH.

En septembre 2015 (59), suite aux nouvelles données factuelles sur l'efficacité et l'acceptabilité de la PrEP, l'OMS a désormais élargi cette recommandation pour étendre cette mesure à d'autres groupes de population exposés à un risque important d'infection par le VIH. 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 aux préservatifs et au matériel pour la sécurité des injections chez les UDI. La PrEP fait également désormais partie intégrante de la stratégie de l'ONUSIDA (programme de l'Organisation des Nations Unies sur le VIH/SIDA) pour mettre fin à l'épidémie en 2030.

3.2.2 Autorisation et déploiement de la PrEP aux Etats-Unis

L'extension d'indication de l'AMM aux Etats-Unis du Truvada® en PrEP au VIH chez les adultes à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle a été octroyée par la Food and drug administration (FDA) en juillet 2012 (60) et a principalement reposé sur l'analyse de deux essais cliniques :

- l'essai iPrEX chez les HSH,
- l'essai PARTNERS chez les couples hétérosexuels sérodifférents.

Au printemps 2014, les Centers for disease control and prevention (CDC) ont émis des recommandations autour de la PrEP (61) préconisant la prise quotidienne d'une combinaison de TDF-FTC pour les UDI et les personnes sexuellement actives (hommes et femmes hétérosexuels et HSH) à risque élevé de contracter le VIH. Parallèlement, les CDC ont créé un guide à destination des médecins rassemblant les éléments pratiques nécessaires pour prescrire une PrEP et suivre les patients concernés (62).

L'exemple de San Francisco

Depuis le début de l'épidémie, 25 000 personnes sont mortes du SIDA à San Francisco. 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. Connue pour sa politique préventive ambitieuse, la ville américaine fait figure de « laboratoire » dans le déploiement à grande échelle de l'outil PrEP.

Associée à des programmes de dépistage communautaire efficaces (seulement 6% des personnes infectées ignorent leur statut) et depuis 2010 à une mise sous traitement immédiat des personnes diagnostiquées quel que soit le niveau de CD4, la PrEP constitue la stratégie complémentaire privilégiée vers l'objectif « SIDA zéro ».

Le rapport de mission produit pour le compte de l'Agence française de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) à la suite d'un voyage de presse à San Francisco en novembre 2015 (63) fait état de files d'attente de patients suivis en PrEP impressionnantes. La demande est telle que certains centres affichent des listes d'attente de plusieurs semaines.

Au total, 5 000 à 6 000 personnes seraient actuellement suivies pour une PrEP à San Francisco. La mission relève que les critères d'inclusion sont très larges, y compris au partenaire séronégatif d'un couple sérodiscordant, la seule demande du patient suffisant à le faire rentrer dans un programme de PrEP.

3.2.3 La RTU du Truvada® en France dans l'indication PrEP au VIH

3.2.3.1 Cheminement et mise en place de cette RTU par l'ANSM

En janvier 2012, l'avis du Conseil National du Sida (CNS) (64) souligne 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 de prévention. Par ailleurs, le CNS, sur la base des données disponibles, ne s'inquiète pas 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.

En janvier 2013, l'association AIDES fait une demande à l'ANSM d'une mise à disposition du Truvada® dans la PrEP en France par le biais d'une RTU.

En 2014, après avoir demandé au laboratoire Gilead de soumettre un dossier sur l'utilisation de Trudava® dans la PrEP, l'ANSM a décidé de mettre en place un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) multidisciplinaire pour instruire cette demande de RTU. Ce comité, présidé par le Professeur Daniel Vittecoq, s'est attaché à discuter le rapport bénéfice/risque de Truvada® dans les différentes populations à risque d'acquisition sexuelle du VIH et a proposé des axes d'encadrement et de suivi des personnes traitées dans le cadre de la RTU.

Outre ce comité spécialisé, l'ANSM a souhaité prendre en considération les différents acteurs concernés par la problématique de la PrEP en France, à savoir la société civile, l'ANRS, les investigateurs de l'essai clinique Ipergay, le Centre National de Référence du VIH, la Société Française de Lutte contre le SIDA (SFLS) et le groupe d'experts coordonné par le Pr Philippe Morlat. Ainsi, l'ensemble de ces acteurs ont été auditionnés au cours du processus de l'instruction.

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 (65), précisant les groupes concernés et les modalités de dispensation et de suivi.

Le 29 octobre 2015, c'est à l'unanimité que le CSST s'est prononcée en faveur de la mise en place d'une RTU pour le Truvada® en PrEP (66). Nous allons voir en détail dans la partie 3.2.1.3.1 l'évaluation de ce rapport bénéfice/risque.

La pression exercée sur les pouvoirs publics s'est encore accentuée avec la publication d'une lettre ouverte à la Ministre de la santé signée par 5 chercheurs, dont le prix Nobel de médecine et co-découvreuse du VIH, Françoise Barré-Sinoussi, des cliniciens, des associations et des institutionnels. Le message est clair : « Il est urgent d'agir et de mettre la PrEP à disposition, prise en charge par l'Assurance-maladie et à un prix abordable pour les individus et pour la collectivité » (67). Parallèlement, certains hôpitaux parisiens ont d'ailleurs annoncé mettre en place sans attendre des consultations pour gérer la demande de PrEP.

C'est ainsi que le 23 novembre 2015, lors du vote du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 à l'Assemblée nationale, la Ministre de la santé, Marisol Touraine, s'est dite favorable à l'instauration d'une RTU pour le Truvada® en tant que PrEP au VIH.

Ainsi, la RTU du Truvada® a débutée le 4 janvier 2016, dans l'indication PrEP au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant

qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée. Cette stratégie comporte une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres IST, la connaissance de la sérologie VIH du partenaire et le recours au TasP chez le partenaire séropositif, le recours au TPE.

3.2.3.2 Evaluation du rapport bénéfice/risque par le comité scientifique spécialisé temporaire (68)

3.2.3.2.1 Bénéfices

Les essais cliniques, vus dans la deuxième partie de cette thèse, ont montré une efficacité de la PrEP avec des taux de réduction significatifs d'acquisition du VIH avec le Truvada® par rapport au placebo chez les sujets à risque (Fig. 18).

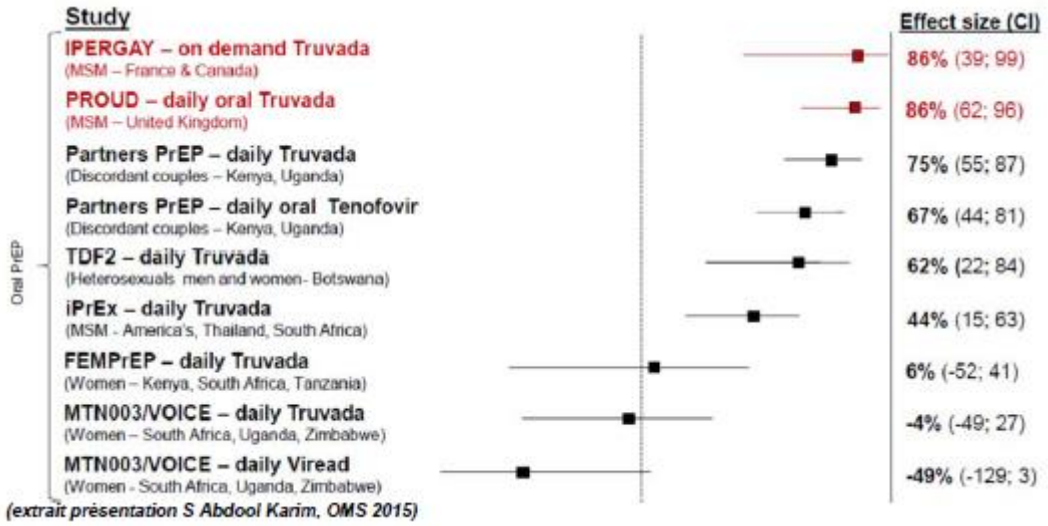


Figure 18 : Taux de réduction d'acquisition du VIH avec le Truvada® par rapport au placebo dans les différents essais cliniques menés (69)

Pour rappel, les essais Fem PrEP et VOICE ont été arrêtés prématurément en lien avec un trop faible niveau d'observance.

L'efficacité de la PrEP était clairement dépendante du niveau d'observance du traitement, qui variait selon les essais et dont l'appréciation la plus objective reposait sur la mesure des taux plasmatiques du médicament (Tab. 7).

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%	
VOICE TRUVADA	-4%	29%	

D'après Amico CID 2014

Tableau 7 : L'efficacité de la PrEP et les taux d'observance dans les différents essais cliniques (70)

3.2.3.2.2 Risques

- Risque de toxicité

La tolérance de l'association emtricitabine et ténofovir repose principalement sur le ténofovir dont la toxicité est caractérisée par le risque d'atteintes rénale (à type de tubulopathie) et osseuse (en lien avec une hypophosphatémie secondaire à la tubulopathie).

<u>Synthèse de l'état des connaissances sur la toxicité rénale et osseuse du ténofovir depuis la mise sur le marché des spécialités contenant cet antirétroviral (données issues de l'utilisation chez le patient infecté par le VIH et/ou le VHB)</u>

A ce jour, l'exposition cumulée au ténofovir est estimée à plus de 5 millions de patients-années chez des patients infectés par le VIH ou le VHB.

Dès les premières années de commercialisation, ont été rapportés des cas d'atteintes rénales notamment des cas de tubulopathies rénales proximales (y compris de syndrome de Fanconi) et d'insuffisance rénale. A noter que cette toxicité n'était pas apparente dans les essais cliniques chez l'homme. Le délai d'apparition médian des tubulopathies rénales proximales est de 9 mois mais celui-ci peut être dans certains cas très rapide (inférieur à 1 mois). Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités contenant du ténofovir, la fréquence des tubulopathies proximales est indiquée comme rare (à savoir entre 0.01% et 0.1%). En règle générale, ces atteintes sont réversibles après l'arrêt du traitement mais certains patients (notamment ceux présentant des facteurs de risque rénaux ou recevant des médicaments néphrotoxiques) sont plus à risque de développer une atteinte rénale perdurant après l'arrêt du ténofovir. La prise d'AINS à fortes doses ou l'association de plusieurs AINS peuvent également majorer le risque rénal.

De rares cas d'anomalies osseuses telles que des ostéomalacies associées à une tubulopathie proximale ou à un syndrome de Fanconi ont également été rapportés chez des patients VIH traités par ténofovir. Ces effets peuvent parfois contribuer à la survenue de fractures. Par ailleurs, des études ont montré que le ténofovir était associé à une diminution de la DMO (au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale) qui était plus importante que celle observée chez les patients ne recevant pas du ténofovir. Cette diminution était principalement observée pendant les premières années de traitement et semblait se stabiliser par la suite.

Synthèse des données de tolérance issues des essais PrEP

Au plan général :
La tolérance était satisfaisante chez les personnes recevant le Truvada®, et généralement comparable au groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe Truvada® étaient, comme attendu, les effets gastro-intestinaux (principalement nausées survenant dans les 4 premières semaines de traitement). Peu d'effets indésirables graves ou d'arrêt de traitement du aux effets indésirables ont été rapportés dans les essais PrEP.

Au plan de la tolérance rénale :
Elle était principalement explorée selon les critères suivants : élévation de la créatininémie et diminution de la clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire, hypophosphatémie, protéinurie, glycosurie et autres marqueurs d'atteintes tubulaires.
Dans l'étude iPrEx, une diminution plus importante de la clairance de la créatinine est rapportée dans le groupe Truvada® par rapport au groupe placebo après 4 semaines de traitement, les valeurs se normalisant après arrêt du traitement.
De façon générale, les études PrEP ne rapportent pas de différences cliniquement significatives entre les groupes Truvada® et placebo en terme d'élévation de la créatinémie. Il n'a pas été observé de tubulopathie rénale proximale associée à la prise de ténofovir.

Au plan de la tolérance osseuse :
Elle était principalement explorée à travers le nombre de fractures et par l'évolution de la DMO.
Une légère diminution de la DMO au niveau du rachis et de la hanche a été observée dans le groupe Truvada® de l'étude iPrEx par rapport au groupe placebo, sans conséquence clinique.
Dans l'essai TDF-2, des diminutions limitées mais statistiquement significatives de la DMO ont été rapportées au niveau de l'avant-bras, de la hanche et de la colonne vertébrale chez les participants ayant reçu le Truvada® par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Plus de la moitié des participants

présentaient une faible DMO avant le début de l'essai, donc la pertinence clinique de cette diminution reste incertaine.
Aucune augmentation du risque de fracture n'a été rapportée dans les études PrEP.

Au total, le profil de tolérance du Truvada® a été largement caractérisé depuis des années au cours du développement clinique et de la phase post commercialisation chez les personnes infectées par le VIH. Il est attendu que le profil de sécurité, et en particulier la toxicité rénale, ne soit pas altéré chez les personnes séronégatives compte tenu des moindres comorbidités et co-médications. Ainsi, dans les essais PrEP, le profil de tolérance était globalement comparable dans les groupes Truvada® et placebo et il n'a pas été identifié de craintes particulières.

Le CSST a décidé que les mêmes modalités de surveillance de la fonction rénale chez les patients infectés par le VIH soient appliquées aux personnes traitées dans le cadre de la PrEP. Une vigilance particulière est d'autant plus requise sur les aspects d'automédication, notamment avec les AINS pouvant majorer la toxicité rénale avec le Truvada®.

- Risque de résistance

Le ténofovir présente une barrière génétique élevée à la résistance, avec une rare émergence de la mutation K65R, signature de résistance. L'emtricitabine est un antiviral proche structurellement de la lamivudine, avec en commun la mutation M184V, signature de résistance.
Contrairement au ténofovir, l'emtricitabine comme la lamivudine est caractérisée par une faible barrière génétique à la résistance.

Le principal risque virologique associé à l'utilisation du Truvada® dans le cadre de la PrEP est le risque d'émergence de résistance en cas de séroconversion sous traitement. Soit un traitement par Truvada® dans le cadre de la PrEP est initié alors que la personne est en cours de séroconversion et que cette primo-infection n'est pas détectée, soit la personne se séroconvertit alors qu'elle est en cours de traitement par Truvada® dans le cadre de la PrEP.
Les données de résistance rapportées dans les essais PrEP le sont principalement dans le contexte d'une mise sous traitement alors que la personne est en cours de primo-infection.

Au total, les données concernant le risque d'acquisition de résistance au ténofovir ou à l'emtricitabine dans le cadre de la PrEP sont rassurantes. Le risque de résistance doit être minimisé

par l'exclusion d'une séroconversion en cours avant d'initier le traitement et par un suivi régulier des séroconversions en cours de traitement.

- Risque de désinhibition et de compensation du risque

Enfin, une des préoccupations soulevée par le développement clinique de la PrEP est le risque de désinhibition et de compensation du risque des personnes se pensant protégées du risque d'acquisition du VIH pouvant se traduire par :

- une augmentation des rapports sexuels non protégés par préservatif [voire d'abandon du préservatif alors qu'il protège non seulement du VIH mais également des autres IST, d'où risque d'augmentation des IST déjà en recrudescence (gonococcie, syphilis)],
- un choix de pratiques sexuelles plus à risque de transmission,
- une augmentation du nombre de partenaires.

Les données issues des essais n'ont pas rapporté de risque de désinhibition, l'évolution du nombre de partenaires et l'utilisation du préservatif restant stables au cours des essais.

La PrEP par Truvada® impliquant un acte médical de prescription vise notamment à accéder à une population à risque jusqu'alors peu accessible et l'intégrer dans une démarche de réduction des risques associant la PrEP, le dépistage, l'usage du préservatif et les conseils de réduction des risques. Si cette stratégie de prévention diversifiée est effective le risque de désinhibition et de compensation devrait être minimisé.

3.2.3.2.3 Rapport bénéfice/risque

- Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)

Compte-tenu des données d'efficacité et de sécurité disponibles dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle (essais iPrEx, IPERGAY et PROUD), des données épidémiologiques du VIH sur le territoire français chez les HSH, notamment la forte prévalence et incidence de l'infection par le VIH, d'une fréquence élevée et croissante de comportements à risque identifiés dans cette population (notamment rapports non protégés par préservatifs), le rapport bénéfice/risque de Truvada® dans la PrEP chez les HSH adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle est favorable.

- Les hétérosexuels

Compte-tenu que l'on ne dispose pas de données dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France dans la mesure où les études d'efficacité de Truvada® dans la PrEP ont été réalisées en Afrique sub-saharienne, (essai TDF2 chez les personnes hétérosexuelles ainsi que l'essai Partners chez les personnes hétérosexuelles en couples sérodifférents), que la prévalence et l'incidence du VIH chez les hétérosexuels vivant en France sont très inférieures à celles observées chez les hétérosexuels vivant en Afrique sub-saharienne, les données disponibles sur Truvada® dans la PrEP ne permettent pas de documenter globalement son rapport bénéfice/risque dans la population des personnes hétérosexuelles dans le contexte épidémiologique français.
Cependant, en prenant en compte les données épidémiologiques et comportementales, des situations à risque élevé d'acquisition du VIH ont été identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique sub-saharienne ou vivant en Guyane.

- Couples séro-différents

<u>Hétérosexuels ou HSH</u>

Compte tenu que le seul essai documentant l'utilisation du Truvada® chez les couples séro-différents est l'essai Partners réalisé chez les couples hétérosexuels, dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France en termes de prévalence et d'incidence du VIH et de recours à la stratégie TasP, qu'en France la stratégie TasP est recommandée depuis des années, confortée par les résultats de l'essai HPTN052, les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du Truvada® chez le partenaire séronégatif d'un couple séro-différent pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le contexte épidémiologique français.

<u>Hétérosexuels avec désir de conception</u>

Compte tenu que les recommandations en France des procédures efficaces pour éviter la contamination du/de la partenaire séronégatif/ve sont : une stratégie TasP pour le ou la partenaire infecté(e) combinée à une Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du partenaire séronégatif (AMP consistant dans ce cas, au minimum à une insémination artificielle, en l'absence de problème de fertilité) ou de la partenaire séronégative (AMP consistant dans ce cas à un lavage de sperme), les conclusions sur les couples sérodifférents s'appliquent également pour la prévention du risque

d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le cadre du désir de conception dans le contexte épidémiologique français.

- Les usagers de drogue intraveineuse

Compte tenu que le seul essai de prévention du risque d'acquisition du VIH par voie parentérale par l'usage de drogues injectables (essai BTS) a été réalisé avec le ténofovir seul dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France, qu'en France les mesures de réduction des risques liés à l'injection sont généralisées depuis près de 30 ans, les seules données disponibles pour statuer sur l'utilisation de la PrEP par Truvada® pour prévenir le risque d'acquisition du VIH par le biais de l'injection de drogues ne permettent pas de documenter son rapport bénéfice/risque dans le contexte épidémiologique français.

3.2.3.2.4 Conclusions

Si l'ensemble des données disponibles sur le Truvada® dans la PrEP démontrent un effet préventif du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, seule une partie permette de se prononcer globalement sur le rapport bénéfice/risque du Truvada® dans la PrEP dans un contexte épidémiologique correspondant à celui de la France. Il s'agit des essais réalisés dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle.
Les essais dans les autres populations à risque d'acquisition du VIH, ont été réalisés dans des zones géographiques où la prévalence et l'incidence du VIH sont bien supérieures aux données épidémiologiques françaises et où les stratégies de prévention ne sont pas autant déployées (notamment le TasP).

Il faut souligner qu'il n'est pas attendu de disposer de données documentant l'effet préventif du Truvada® dans ces autres populations dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France.

En lien avec l'effet préventif démontré, il est admis que les prescripteurs pourraient être confrontés en pratique à des situations de besoin au cas par cas. A ce titre, il est en particulier admis, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH sont identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane.
Par ailleurs, d'autres situations ont été également évoquées, considérées comme devant être peu fréquentes :

- Couples séro-différents : la prise en charge de ces couples pourrait amener à discuter le recours à la PrEP par le Truvada® au cas par cas pour la personne séronégative quand la charge virale du/de la partenaire séropositif/ve est détectable et, pour les couples sérodifférents avec désir de conception, quand des difficultés particulières d'accessibilité à l'AMP sont vécues comme entravant la démarche de conception.
- Usagers de drogue intraveineuse : bien que les données ne permettent pas de documenter le rapport bénéfice/risque du Truvada® dans la prévention du risque d'acquisition du VIH par le biais de drogues injectables, il est admis que la prise de drogues injectables puisse placer les UDI à un risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

3.2.4 Pharmacologie du Truvada® (71)

Truvada® est l'association d'emtricitabine (200mg) et de fumarate de ténofovir disoproxil (245mg).

- Pharmacodynamie

L'emtricitabine et le ténofovir font partis de la classe des INTI.

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur les VIH-1, VIH-2 et VHB.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir pouvaient être totalement phosphorylés lors de leur association au sein des cellules. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

- Pharmacocinétique

<u>Absorption</u>

Après administration orale de Truvada® à des sujets sains, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil ont été rapidement absorbés et le ténofovir disoproxil a été converti en ténofovir. Les concentrations sériques en emtricitabine et ténofovir atteignent leur valeur maximale 0,5 à 3 h après une prise à

jeun. Lors de la prise de Truvada® au cours d'un repas riche ou léger en lipides, l'absorption de ténofovir est retardée d'environ trois quarts d'heure (Tmax) et il y a une augmentation de l'ASC et de la Cmax du ténofovir d'environ 35 % et 15 % respectivement par rapport à une administration à jeun. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre de préférence Truvada® avec de la nourriture.

Distribution

Après administration orale, l'emtricitabine et le ténofovir diffusent largement dans la plupart des tissus.

Biotransformation

Le métabolisme de l'emtricitabine est limité. La biotransformation de l'emtricitabine comporte l'oxydation de la fonction thiol avec formation de 3'-sulfoxyde diastéréomères (environ 9 % de la dose) et conjugaison avec l'acide glucuronique pour former le 2'-O-glucuronide (environ 4 % de la dose). Les études *in vitro* ont montré que ni le ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. L'emtricitabine et le ténofovir n'ont pas entraîné *in vitro* l'inhibition des médicaments métabolisés par chacune des principales isoenzymes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation de ces médicaments. L'emtricitabine n'a pas non plus inhibé l'uridine-5'-diphosphoglucuronyl transférase (UDP-GT), l'enzyme responsable de la glucuronidation.

Elimination

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins, avec récupération complète de la dose dans les urines (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans les urines sous forme de trois métabolites.

Le ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80 % de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse.

3.2.5 Toxicité du Truvada® (71)

- **Effets indésirables**

Comme précédemment décrit, le profil de sécurité d'emploi du ténofovir est principalement caractérisé par une toxicité rénale.

Les autres effets indésirables rapportés avec Truvada® dans les essais cliniques et depuis sa commercialisation dans l'indication du traitement de l'infection à VIH, sont :

- des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, flatulences (très fréquent ≥ 1/10),
- des troubles généraux tels que des maux de tête, des vertiges, de la fatigue, des insomnies ou des rêves anormaux (fréquent ≥ 1/100),
- des affections cutanées telles que des éruptions cutanées, un prurit ou une dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) (fréquent),
- des réactions allergiques, avec possibilité d'angioedème (peu fréquent ≥ 1/1000) ou urticaire (fréquent),
- des troubles osseux : diminution de la densité minérale osseuse (peu fréquent), ostéomalacie liée à l'atteinte tubulaire rénale, se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant favoriser la survenue de fractures (rare ≥ 1/10000),
- une acidose lactique (rare), une stéatose hépatique (rare),
- au niveau biologique : une augmentation de la créatine kinase (très fréquent), une neutropénie, une hypertriglycéridémie, une augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine ou de l'amylase pancréatique (fréquents).

Si le sujet présente un effet indésirable lié au traitement par Truvada® dans le cadre de la PrEP, une déclaration devra être réalisée immédiatement au CRPV en indiquant que le sujet est sous RTU. Les modalités de déclaration des effets indésirables sont disponibles via un formulaire CERFA disponible sur internet.

- **Mises en garde**

  - Infection par le VIH

Truvada® dans la PrEP est contre-indiqué chez les personnes infectées par le VIH ou en cours de séroconversion ou chez les personnes dont le statut sérologique VIH n'est pas connu, ceci en raison du risque de développement de souches virales du VIH résistantes aux antirétroviraux.

Donc avant l'instauration du traitement, le prescripteur doit :

- prescrire une sérologie VIH (ELISA combinée de 4ème génération),
- rechercher des symptômes évocateurs de primo-infection VIH et la notion de rapports sexuels à risque au cours du dernier mois. Dans ces cas, il convient de reporter d'un mois le début de la PrEP après avoir vérifié la séronégativité au VIH compte-tenu de la fenêtre sérologique qui est

habituellement d'une vingtaine de jours, la fenêtre sérologique étant le délai entre la contamination et l'apparition des anticorps.

Pendant le traitement, il faudra contrôler la sérologie VIH des sujets de façon régulière tous les 3 mois selon une procédure standard reposant sur la réalisation d'un test ELISA combiné de 4ème génération.

En cas de séroconversion VIH au cours du traitement par Truvada® dans la PrEP, une fiche spécifique de séroconversion devra être remplie (Annexe 1). Il conviendra de faire un génotypage de résistance au VIH et revoir la prise en charge du patient. Par ailleurs, ne pas oublier de faire une déclaration obligatoire d'infection à VIH sur formulaire CERFA. A noter que si la séroconversion est liée à une mauvaise observance du Truvada® en rapport avec un problème de tolérance, alors il faudra également faire une déclaration d'effets indésirables susceptibles d'être dû à un médicament au CRPV.

- Infections sexuellement transmissibles

Truvada® n'a aucun effet sur la prévention des autres IST.
Compte-tenu de l'augmentation récente de nouvelles contaminations par le VIH et les autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité de Truvada® sur la prévention des IST autre que l'infection à VIH (contrairement aux préservatifs), il est recommandé avant l'instauration du traitement, de dépister une IST et de la traiter le cas échéant, pendant le traitement, de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement le cas échéant.

- Infection par le VHB

Il existe un risque d'exacerbation aigue et sévère de l'hépatite à l'arrêt du Truvada® chez les sujets présentant une hépatite chronique B active (ou infectés par l'hépatite B). Par conséquent, il est impératif :
Avant l'instauration du traitement :
- de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs),
- de recommander la vaccination aux sujets non immunisés,
- d'adresser le sujet à un spécialiste pour avis et prise en charge s'il a une sérologie positive, et une hépatite chronique B active. Chez ces sujets, le schéma de prise non continu de Truvada® en PrEP est contre-indiqué.
Pendant le traitement :

- de contrôler régulièrement le statut sérologique B d'un sujet non immunisé.

- Toxicité rénale du ténofovir

Le profil de sécurité d'emploi du Truvada® est principalement caractérisé par une toxicité rénale associée au ténofovir.

Compte-tenu de cette toxicité rénale, il est recommandé :

Avant d'initier le traitement:
- d'évaluer la créatininémie et la clairance de la créatinine du sujet :
  - si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie, Truvada® ne doit pas être initié,
  - si la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 80 ml/min, la prudence est recommandée ; il convient de s'assurer de l'absence de pathologies sous-jacentes qui pourraient altérer la fonction rénale avant d'initier Truvada® en PrEP et de renforcer la surveillance de la fonction rénale, le cas échéant.
- de s'assurer que le sujet n'est pas traité par ailleurs par des médicaments néphrotoxiques ou par des AINS (à forte dose ou association de plusieurs AINS),
- d'informer les sujets sur la potentialisation du risque d'altération de la fonction rénale en cas de prise concomitante d'AINS (y compris en automédication).

Pendant le traitement:
- de surveiller la fonction rénale du sujet (créatininémie, clairance de la créatinine, phosphate sérique) après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite,
- de renforcer impérativement la fréquence de la surveillance rénale chez les sujets présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale,
- en cas d'anomalie de la créatininémie ou des phosphates sériques, l'évaluation de la fonction rénale doit être répétée dans la semaine et un avis spécialisé en néphrologie est recommandé.

Critères d'arrêt:
- Truvada® doit être interrompu chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min ou en cas de signes de tubulopathie,
- l'interruption de Truvada® s'impose en cas de dégradation progressive de la fonction rénale.

- Grossesse et allaitement

Les données suivantes sont à prendre en considération dans le cadre d'une utilisation chez la femme enceinte ou en âge de procréer :
Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou toxique pour le fœtus de Truvada®. En clinique, l'analyse d'un nombre modéré de grossesses exposées à l'emtricitabine et au ténofovir (entre 300 et 1000 grossesses) n'a pas montré un risque accru de malformations ni une foetotoxicité pour les enfants exposés. Mais à ce stade, un éventuel effet du Truvada® sur le rein et l'os foetal en cas d'exposition prolongée ne peut être exclu.

Compte-tenu de ces données, il est recommandé :

- avant d'initier le traitement chez une femme en âge de procréer :
  - de rechercher une grossesse en cours,
  - d'informer les femmes des données actuellement disponibles sur l'utilisation de Truvada® au cours de la grossesse.
- pendant le traitement :
  - de rechercher la survenue d'une grossesse,
  - en cas de survenue d'une grossesse, la poursuite du Truvada® devra être discutée avec la personne en fonction du rapport bénéfice/risque individuel.

En cas de survenue de grossesse sous traitement, le professionnel de santé devra contacter le CRPV dont il dépend et l'informer de cette grossesse.

Chez les femmes non infectées par le VIH traitées par Truvada® dans le cadre de la PrEP, Truvada® est contre-indiqué en cas d'allaitement en raison de données limitées sur la toxicité de cette combinaison chez l'enfant allaité exposé via le lait maternel.

- **Contre-indications**

Les contre-indications sont les suivantes :
- séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue,
- présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH,
- le schéma d'administration non continu est contre-indiqué en cas d'infection au VHB,
- clairance à la créatinine < 50 ml/min,
- allaitement,
- hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit.

3.2.6 Schéma d'administration

Dans la quasi-totalité des essais cliniques à l'exception de l'essai IPERGAY dans la population des HSH, l'efficacité préventive du Truvada® dans la PrEP a été démontrée dans le cadre d'une administration continue selon la même posologie que pour le traitement de l'infection à VIH. Par ailleurs, seul le schéma d'administration quotidien en continu a été autorisé aux Etats-Unis. Ce schéma est donc à privilégier. La dose recommandée est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale de façon quotidienne. Truvada® sera pris de préférence avec un repas ou une collation.

Chez les HSH, en tenant compte des résultats de l'essai IPERGAY, il est également possible d'envisager un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle selon les mêmes modalités que dans l'essai IPERGAY, à savoir : deux comprimés dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard 2 heures avant), puis 1 comprimé toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin 1 dernier comprimé 24 heures plus tard. Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale.
Ce schéma de traitement non continu dépendant de l'activité sexuelle chez les HSH est contre-indiqué en cas d'infection par le VHB.

Les essais cliniques ont montré que l'efficacité du Truvada® dans la prévention de la transmission du VIH est étroitement corrélée à une bonne observance au traitement.

3.2.7 Conditions de prescription

La prescription de Truvada® dans le cadre de cette RTU est réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant dans les CeGIDD (Centres Gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST), expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH.

Lors d'une première prescription de Truvada®, le médecin doit remplir une fiche d'initiation (Annexe 2). Sur cette fiche, on retrouve des données suivantes :

- le prescripteur,
- le patient,
- le statut virologique au VIH, VHB et VHC,
- les critères identifiant l'individu à haut risque de contracter le VIH,

- les informations relatives au risque d'altération de la fonction rénale,
- les informations relatives à la grossesse (le cas échéant),
- les contre-indications,
- la vérification des informations données au patient,
- la date d'initiation du traitement,
- le schéma d'administration : quotidien ou non continu.

Le médecin remet une note d'information au patient.

Le traitement par Truvada® en PrEP sera prescrit pour une durée de 1 mois maximum pour la prescription initiale, puis par période de 3 mois maximum. L'ordonnance doit porter la mention « Prescription sous RTU ». Les modalités de dispensation de Truvada® dans le cadre de cette RTU sont les mêmes que celles de l'AMM, à savoir en pharmacies hospitalières ou en officines de ville. Le Truvada® appartient à la Liste 1 et est remboursable à 100% par la Sécurité sociale.

L'instauration d'un traitement par Truvada® en PrEP requiert un suivi particulier des sujets traités visant à s'assurer de son observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Les consultations de suivi seront effectuées à la fin du 1er mois de traitement puis tous les 3 mois jusqu'à l'arrêt de Truvada® en PrEP. Ce suivi permettra :

- de vérifier l'absence de séroconversion au VIH (sérologie VIH),
- de vérifier l'observance au traitement,
- de rechercher des effets indésirables du Truvada® (interrogatoire, bilan sanguin rénal...) et de faire une déclaration d'effet indésirable au CRPV le cas échéant y compris en cas de séroconversion VIH (situation qui correspond à une absence d'efficacité du traitement),
- de dépister d'éventuelles IST et co-infections au VHB/VHC,
- de déclarer les éventuelles grossesses au CRPV,
- et d'informer à nouveau le sujet sur les méthodes de prévention du VIH.

3.2.8 Modalités de recueil et exploitation des informations relatives aux sujets

La transmission par les prescripteurs des informations relatives aux sujets traités (via les fiches d'initiation, de séroconversion et de déclaration d'effet indésirable) est indispensable afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du Truvada® en PrEP, et de garantir la sécurité des patients.

Le recueil des informations des fiches d'initiation et de séroconversion est réalisé en ligne sur *https://www.rtutruvada.fr* par la société de service mandatée par le laboratoire concerné. Puis elles seront analysées par le laboratoire et feront l'objet de synthèses, tous les 3 mois après le début de la RTU (rapports intermédiaires) et à la fin de la RTU (rapport final). Ces rapports et leurs résumés seront transmis à l'ANSM qui diffusera sur son site internet les résumés après validation.

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place pour la RTU du Truvada® en PrEP, il est assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Besançon.

Les modalités de recueil et de traitement de données à caractère personnel dans le cadre de cette RTU sont conformes aux dispositions de l'autorisation unique AU-041 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (72).

Un numéro d'anonymisation unique sera automatiquement généré pour chaque sujet sur la base de ses initiales et de sa date de naissance. Le laboratoire ne conservera ni les initiales ni le jour de naissance des sujets.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, le sujet sera informé de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU, ce droit pouvant s'exercer à tout moment auprès de son médecin (73).

3.2.9 Bilan de la RTU du Truvada® (74)

Au 28 février 2017, 3403 sujets ont au total été enregistrés mais l'analyse des données se fera sur 2772 sujets car il manquait pour les autres une date d'initiation de traitement sur les fiches d'initiation.

La majorité des sujets a été enregistrée dans la région Ile-de-France (56,1%) puis en Auvergne Rhône-Alpes (11,2%) et en région PACA (10,6%). La population était principalement masculine (98,1 %) avec une moyenne d'âge de 37,2 ans (2/3 avaient entre 30 et 50 ans). Il y avait également 11 personnes transgenres et 19 femmes.

Tous les sujets sauf 3 ont eu une sérologie VIH négative à l'initiation de la PrEP conformément au protocole de la RTU. Pour 99,8 % d'entre eux, les médecins ont confirmé qu'il n'y avait pas à l'interrogatoire de suspicion d'exposition récente au VIH (< 1mois). A noter la survenue d'une

contamination VIH par voie sexuelle 3 semaines avant l'initiation du Truvada® chez un sujet ayant une sérologie VIH négative lors de l'initiation.

Le risque d'acquisition d'une infection par le VIH le plus souvent déclaré était d'avoir eu des rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois (83,6 %). Les autres facteurs de risque déclarés d'acquisition du VIH par voie sexuelle sont une IST dans les 12 derniers mois (37 %), le recours à une prophylaxie post-exposition à plusieurs reprises au cours de la dernière année (10,9 %) et/ou l'usage de substances psychoactives (23,7%) (cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone, cannabis) pendant les rapports sexuels.

42,5 % des sujets ont utilisé Truvada® en PrEP en administration continue et 57 % en administration à la demande avec une tendance à la baisse de ce schéma d'administration lors de la dernière période (du 1er janvier 2017 au 28 février 2017 51% des sujets ont utilisé le schéma à la demande).

Au cours de la RTU, 6 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 4 séroconversions. Parmi ces 6 cas, on note :
- un cas de grossesse diagnostiquée à l'inclusion interrompue (IVG médicamenteuse) pour des raisons personnelles,

- un cas grave associant céphalées, phonophobie, photophobie puis pancréatite aiguë rapporté 5 mois et demi après l'instauration du Truvada® en administration continue dans un contexte de surdosage en paracétamol. De plus, le patient avait pris de multiples substances psychoactives le week-end précédant la pancréatite, ainsi que du sildénafil de façon répétée dans les 3 mois précédents. Ce tableau a conduit à l'arrêt du Truvada® et tous les symptômes ont régressé au cours de l'hospitalisation,

- quatre séroconversions ont été rapportées après l'initiation du Truvada® en PrEP :
o Pour le premier cas, une ré-analyse du prélèvement sanguin effectué à l'inclusion a révélé que la séroconversion est survenue avant l'initiation du traitement puisque la charge virale était de 800 000 copies/mL sur l'analyse du prélèvement réalisée avant la mise sous PrEP par Truvada®. Il s'agit donc d'une initiation de Truvada® dans la cadre d'une primo-infection non diagnostiquée. Il ne s'agit donc pas d'un échec de la PrEP car la contamination s'est faite 3 semaines avant l'initiation du Truvada®. Le génotypage du virus n'a pas identifié de mutation de résistance.
o La seconde séroconversion, rapportée chez un sujet utilisant Truvada® en administration continue a été diagnostiquée environ un mois après l'inclusion. L'analyse de résistance génotypique a mis en

évidence des mutations (M184I, 10I, 15V, 69K, 89I). La contamination a eu lieu probablement 6 à 9 jours après l'initiation du Truvada®, au cours de multiples rapports non protégés. L'analyse collégiale du cas impliquant notamment le CNR (centre national de référence)-VIH avec le virologue et le médecin prescripteur a conclu qu'il s'agissait d'une séroconversion liée à l'échec de la PrEP, et vraisemblablement d'une acquisition de mutations de résistance au Truvada®, même si l'infection par une souche virale mutée ne peut être totalement exclue.

o Deux autres cas de séroconversion sont survenus après l'interruption du Truvada® en PrEP :
o Un cas est survenu chez un homme de 43 ans, ayant reçu Truvada® en PrEP, en schéma à la demande dans le cadre de l'étude Ipergay pendant deux ans. La contamination a eu lieu environ 3 semaines après la dernière prise de Truvada®. Bien que le sujet ait été inclus dans la RTU Truvada® et que sa séroconversion ait été rapportée dans le cadre de la RTU, il n'avait pas reçu Truvada® dans le cadre de la RTU. Le génotypage du virus n'a pas identifié de mutation de résistance.
o Un autre cas de séroconversion est survenu chez un homme de 44 ans prenant des substances psychoactives (y compris par voie IV) ayant reçu Truvada® en PrEP en schéma continu. Truvada® en PrEP a été suspendu en raison d'une élévation des enzymes hépatiques nécessitant un bilan et un suivi. Le sujet ne s'est pas présenté à nouveau en consultation. La contamination a eu lieu plus de deux mois après la dernière prise de Truvada®. Le génotypage du virus n'a pas identifié de mutation de résistance.

3.2.10 De la RTU à l'obtention de l'AMM

La RTU du Truvada® dans la prophylaxie pré-exposition au VIH établie par l'ANSM en janvier 2016 a pris fin le 28 février 2017, compte tenu de l'extension de son AMM dans cette indication.

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

La récente étude française ANRS Prevenir (75), menée en vie réelle, coordonnée par le Pr Jean Michel Molina et promue par l'ANRS en partenariat avec l'association AIDES, a confirmé l'efficacité de la

PrEP. Entre mai 2017 et mai 2018 en Ile de France, 1435 volontaires séronégatifs à haut risque d'infection (essentiellement des HSH) ont été inclus. Près de 44 % d'entre eux prennent la PrEP quotidiennement et 53% l'utilisent à la demande lors de périodes d'activité sexuelle. A ce jour, il n'a été observé aucun cas d'infection par le VIH dans ces deux populations et aucun arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables. Cette étude prévoit l'inclusion d'ici 2019 de 3 000 volontaires et leur suivi jusqu'en 2020.

3.2.11 Rôle du pharmacien dans la dispensation de la PrEP (76)

En tant que pharmacien d'officine, et professionnel de santé de proximité, nous devons accompagner au mieux les personnes lors de la dispensation de la PrEP. Nous devons nous assurer de la bonne compréhension de l'utilisation de ce traitement par le patient.

En premier lieu, une attitude professionnelle neutre et une absence de jugement sont indispensables. Si possible, recevoir la personne dans un espace de confidentialité, serait l'idéal.
Il faut vérifier la validité l'ordonnance, c'est-à-dire que la prescription initiale a bien été faite par un médecin spécialiste hospitalier ou un médecin exerçant dans un CeGIDD. Le renouvellement peut être fait par tout prescripteur mais la prescription initiale doit dater de moins de 1 an.

Le schéma de prise devra bien être expliqué et il faudra s'assurer qu'il soit bien compris. Il faut insister sur le fait que l'observance du traitement est indispensable pour son efficacité. Il devra être conseillé au patient de prendre le comprimé pendant un repas ou une collation afin de faciliter l'absorption intestinale du médicament et de limiter les effets indésirables digestifs. Si la personne a des difficultés à déglutir, le comprimé peut être délité dans de l'eau. En cas de vomissements dans l'heure suivant la prise, le patient doit prendre un autre comprimé.

Si le patient a un dossier pharmaceutique (DP) le pharmacien peut le consulter pour détecter une prise de médicaments néphrotoxiques par exemple d'AINS. En effet grâce à sa création en 2007, le DP permet aux pharmaciens de consulter l'historique des médicaments dispensés dans toutes les pharmacies au cours des 4 derniers mois (77). Il réunit aussi bien les médicaments prescrits par le médecin que ceux conseillés par le pharmacien. Lorsque le patient n'a pas de DP, il faudra lui demander s'il prend des médicaments en automédication.
Sans être alarmiste, le pharmacien l'informera sur les principaux effets indésirables (troubles digestifs ou du sommeil, maux de tête, éruptions cutanées notamment).

Le pharmacien rappellera surtout que la PrEP ne protège pas des IST et que le préservatif reste l'outil le plus efficace pour prévenir à la fois l'infection par le VIH et les autres IST. Pour promouvoir leur bonne utilisation, diverses marques, tailles et types (externes, internes, sans latex) sont à notre disposition. Il peut lui être conseillé un gel lubrifiant qui réduit considérablement le risque de rupture du préservatif, notamment en cas de rapport anal.

À tout moment, l'apparition d'un signe ou d'un symptôme évocateur d'une primo-infection par le VIH doit être immédiatement signalée au médecin (état grippal avec fièvre persistante, éruption cutanée, fatigue, vomissements ou diarrhées, ganglions, etc.).

Le pharmacien rappellera l'importance du dépistage lors d'une situation à risque. En effet, c'est un outil majeur de prévention collective : une personne infectée et correctement traitée réduit considérablement les risques de transmettre le virus. Ainsi, l'éventail des modes de dépistage disponibles sera expliqué : autotest, TROD, examen sérologique dans un laboratoire de biologie médicale.

Le pharmacien encouragera l'utilisation de matériel à usage unique pour les UDI permettant la réduction du risque de transmission du VIH et des hépatites virales. Il peut délivrer des kits de matériel à usage unique de type Stéribox® et certaines pharmacies participent à des programmes d'échange de seringues, notamment en lien avec des associations spécialisées ou des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD).

Chaque pharmacie peut tenir à la disposition du public une liste de structures locales (CeGIDD, COREVIH, associations,etc.). Voici un exemple pour les pharmacies de PAU et des alentours :

Structure	**Coordonnées**	**Jours et heures d'ouverture**
COREVIH	COREVIH Nouvelle Aquitaine - Groupe Hospitalier Pellegrin - 33 076 Bordeaux – Tel : 05 56 79 56 06 Fax : 05 56 79 60 87 corevih@chu-bordeaux.fr www.corevih-aquitaine.org	

CEGIDD Centre de planification et d'éducation familiale	Planning familial 64 18 rue bourbaki 64000 PAU Tel : 05 59 27 88 43	lundi : 9h-13h mardi : 12h-16h mercredi : 14h-18h jeudi : 18h-21h
Association de lutte contre le VIH et les hépatites CAARUD	AIDES 4 av du 18è Régiment d'Infanterie 64000 PAU Tel : 05 59 83 92 93	Permanences Santé Sex : tous les mercredis de 18 à 20h Permanences CAARUD : tous les mardis, jeudis et vendredis, de 14 à 18h
Laboratoires de biologie médicale (liste non exhaustive)	Laboratoire d'analyses médicales BIOPOLE Pau 200 Avenue Jean Mermoz, 64000 Pau Tel : 05 59 32 10 20	Du lundi au vendredi : 7h-18h30 Le samedi : 7h-12h30
	Laboratoire d'analyses médicales Biopyrénées 1 Rue Deveria, 64000 Pau Tel : 05 59 84 60 00	Du lundi au vendredi : 7h30-12h30 et 13h30-18h30 Le samedi : 7h30-12h30
	Laboratoire d'analyses médicales du Palais des Pyrénées 39 Rue Gachet, 64000 Pau Tel : 05 59 27 90 56	Du lundi au vendredi : 7h30-13h et 13h30-18h30 Le samedi : 7h30-12h

Service hospitalier proposant des consultations VIH	Centre Hospitalier François Mitterrand 4 boulevard Hauterive 64000 Pau Médecine Interne et Infectiologie (Bâtiment François Mitterrand, Niveau 2) Dr Gilles DUMONDIN Tel : 05 59 92 49 68	Consultations sur RDV : le mardi et 1 mercredi sur 2 de 14h30 à 17h
Urgence la plus proche proposant un traitement post-exposition au VIH	Centre Hospitalier François Mitterrand 4 boulevard Hauterive 64000 Pau	

Tableau 8 : Liste de structures locales

Conclusion

Le Truvada® fait indéniablement partie désormais des stratégies de prévention du VIH et permet de faire reculer son incidence. Plusieurs étapes ont été nécessaires pour démontrer son efficacité avec tout d'abord, les essais précliniques chez les souris et les macaques, puis les essais cliniques auprès de différentes populations (HSH, UDI, hommes et femmes hétérosexuels). Des recommandations internationales par l'OMS ont encouragé l'utilisation de la PrEP. C'est ainsi qu'en 2012 aux Etats-Unis, la FDA a octroyé l'AMM du Truvada® dans l'indication PrEP au VIH. Puis, en France, grâce à l'avis du CNS, la demande de l'association AIDES et le rapport bénéfice/risque démontré de la PrEP par le CSST, la RTU du Truvada® fut accordée par l'ANSM et a débuté le 4 janvier 2016.

Si l'ensemble des données disponibles sur le Truvada® dans la PrEP démontrent un effet préventif du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, seule une partie permette de se prononcer globalement sur son rapport bénéfice/risque dans un contexte épidémiologique correspondant à celui de la France. Il s'agit des essais réalisés dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Pour les autres populations (UDI, hommes et femmes hétérosexuels, couples séro-différents), le prescripteur doit décider de l'utilisation de la PrEP au cas par cas.

Les principaux risques soulevés de la PrEP sont : la toxicité du Truvada® en particulier la toxicité rénale du ténofovir, la résistance en cas de séroconversion au VIH, la désinhibition et la compensation du risque. C'est pourquoi, la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée. Elle comporte une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres IST, la connaissance de la sérologie VIH du partenaire et le recours au TasP chez le partenaire séropositif, le recours au traitment post-exposition.

L'obtention de l'AMM, le 28 février 2017, a concrétisé et prouvé que la PrEP avait sa place dans la lutte contre le SIDA.

BIBLIOGRAPHIE

1. ONUSIDA - Fiche d'information - Dernières statistiques sur l'épidémie de sida. Disponible à : http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet (Consulté le 12 octobre 2018).

2. CESPHARM - Rôle du pharmacien. Disponible à : http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien (Consulté le 18 novembre 2018).

3. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science. Juillet 2006 ; 313(5786):523-6.

4. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science. Octobre 2014 ; 346(6205):56-61.

5. CDC. Pneumocystis Pneumonia--Los Angeles. MMWR. 5 Juin 1981 ; 30(21) : 250-2.

6. CDC. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR. 3 Juillet 1981 ; 30(25):305-8.

7. Institut Pasteur -La recherche sur le VIH/SIDA. Disponible à : http://www.pasteur.fr/fr/recherche-vihsida#la-dcouverte-du-virus-du-sida-en-1983 (Consulté le 13 octobre 2018).

8. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gadzar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. PNAS USA 1980 ; 77 : 7415-9.

9. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983 May 20;220(4599):868-71.

10. Eenzyme–HIV Virus Research. Disponible à: http://www.eenzyme.com/hivresearchtools.aspx (Consulté le 15 novembre 2018).

11. ACT UP Paris-SIDA, des bases pour comprendre. 2010 ; p. 80-84.

12. Laguette N, Benichou S, Basmaciogullari S. Effet de la protéine régulatrice Nef sur le pouvoir infectieux du virus de l'immunodéficience humaine. Revue Virologie. Novembre-Décembre 2009, 12 (6) : 439-51.

13. CNRS- Un dixième gène pour le virus du SIDA. Disponible à : http://www.cnrs.fr/ins2i/spip.php?article2241 (Consulté le 13 octobre 2018)

14. CRIPS Ile de France. Disponible à : http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/vih-sida-bases-france/structure-VIH-cycle-replication.htm (Consulté le 13 octobre 2018)

15. Bergamaschi A, David A, Pancino G. Les interactions complexes entre le virus de l'immunodéficience humaine et les macrophages. Revue Virologie. Mars-Avril 2011, 15 (2) : 87-99.

16. Santé Publique France-Infection par le VIH et IST bactériennes-Données épidemiologiques au 28/11/2017. Disponible à : http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-et-les-IST-bacteriennes.-Point-epidemiologique-du-28-novembre-2017 (Consulté le 20 octobre 2018)

17. INSERM- Sida et VIH. Disponible à : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sida-et-vih (Consulté le 16 octobre 2018)

18. Rapport Morlat - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Primo-infection par le VIH.
Disponible à : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/10_Primo_infection_par_le_VIH.pdf (Consulté le 14 octobre 2018)

19. AMELI – Les principaux symptômes de l'infection par le VIH et le diagnostic. Disponible à : https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vih/principaux-symptomes-diagnostic (Consulté le 10 octobre 2018)

20. CATIE – Les infections et les cancers liés au VIH. Disponible à : https://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/vous-et-votre-sante/12 (Consulté le 12 octobre 2018)

21. HAS - Dépistage de l'infection par le VIH en France. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf (Consulté le 17 octobre 2018)

22. CRIPS Ile de France - L'autotest de dépistage. Disponible à : http://www.lecrips-idf.net/miscellaneous/decryptage-autotest-VIH.htm (Consulté le 19 octobre 2018)

23. HAS – Autotests de dépistage de l'infection par le VIH. Mars 2015. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/advih_qr__201503_2015-04-07_12-20-12_604.pdf (Consulté le 15 octobre 2018)

24. CESPHARM- Accompagner la dispensation d'un autotest VIH à l'officine. Disponible à : http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Autotest-VIH-Accompagner-sa-dispensation-a-l-officine-brochure (Consulté le 16 octobre 2018)

25. VIDAL RECO – Infection par le VIH – Disponible à : https://www.vidal.fr/recommandations/ (Consulté le 6 janvier 2019)

26. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet. 23 Septembre 2017 ; 390(10101):1499-1510.

27. Boyd MA, Cooper DA. Long-acting injectable ART: next revolution in HIV? Lancet. 23 Septembre 2017 ; 390(10101):1468-1470.

28. Valle-Casuso JC, Angin M, Volant S et al. Cellular metabolism is a major determinant of HIV-1 reservoir seeding in CD4+ T cells and offers an opportunity to tackle infection. Cell Metabolism. 20 Décembre 2018.

29. CRIPS Ile de France - Le préservatif : la méthode de base. Disponible à : http://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossier-thematique/dossier-prevention-diversifiee-combinee/vih-prevention-combinee-preservatif.htm (Consulté le 20 octobre 2018)

30. Le quotidien du médecin – EDEN : premier préservatif remboursé par la Sécurité sociale. Disponible à : https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/11/27/eden-premier-preservatif-rembourse-par-la-securite-sociale_863446 (Consulté le 16 octobre 2018)

31. INVS – Usagers de drogues. Disponible à : http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Usagers-de-drogues/Aide-memoire (Consulté le 20 octobre 2018)

32. Santé Publique France – Dépistage du VIH et des IST. Disponible à : http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1323.pdf (Consulté le 13 octobre 2018)

33. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M – Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bulletin des médecins suisses. Vol 89, n°5, 2018, p165-169. Disponible à : https://www.unige.ch/sciences-societe/socio/files/4814/0533/6055/Vernazza_2008.pdf (Consulté le 16 octobre 2018)

34. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA.2016 Jul 12;316(2):171-81.

35. Cohen M.S, Chen Y.Q, McCauley M et al. Antiretroviral Therapy for the prevention of HIV-1 transmission. NEJM. 18 Juillet 2016 ; 375:830-9.

36. CRIPS Ile de France – Le traitement post-exposition au VIH. Disponible à : http://www.lecrips-idf.net/miscellaneous/decryptage-traitement-post-exposition-vih.htm (Consulté le 19 octobre 2018)

37. Rapport Morlat - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Prise en charge des accident d'exposition sexuelle et au sang chez l'adulte et l'enfant (Septembre 2017). Disponible à : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf (Consulté le 6 décembre 2018)

38. ONUSIDA – Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Disponible à : http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/prevention_fr_0.pdf

39. Delaugerre C, Gatey C, Chaix M-L, Molina J-M. La prévention pré-exposition au VIH par les antirétroviraux, la PrEP. Revue Virologie. Mai-Juin 2016, 20 (3) : 147-57.

40. Paul W. Denton, Jacob D. Estes, Zhifeng Sun et al. Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis Prevents Vaginal Transmission of HIV-1 in Humanized BLT Mice. PLoS Med. January 2008, 5(1) e16.

41. García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong M-E, Masciotra S, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. PLoS Med 2008 ; 5 : e28.

42. García-Lerma JG, Cong M, Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, et al. Intermittent prophylaxis with oral truvada protects macaques from rectal SHIV infection. Sci Transl Med 2010 ; 2 : 14ra4.

43. Robert M. Grant, M.D., M.P.H., et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. NEJM. 30 Décembre 2010;363:2587-99.

44. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. NEJM. 3 Décembre 2015;373:2237-46.

45. McCormack S, Dunn D, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2 Janvier 2016; 387: 53–60.

46. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. NEJM. 2 Aout 2012;367:399-410.

47. Thigpen M, M.D., Kebaabetswe P, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. NEJM. 2 Aout 2012;367:423-34.

48. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. 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. Lancet. Juin 2013; 381: 2083–90.

49. Van Damme L, M.D., Corneli A, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among african women. NEJM. 2 Aout 2012;367:411-22.

50. Marrazzo J, M.D., Ramjee G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among african women. NEJM. 5 Février 2015;372:509-18.

51. ANSM-RTU Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM - Octobre 2012- Disponible à https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0 (Consulté le 7 novembre 2018)

52. Code de la Santé Publique – Article L5121-12-1. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118&dateTexte=&categorieLien=cid (Consulté le 8 janvier 2019)

53. Décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques – JORF n°0109 du 10 mai 2012 pages 8765 texte n°98. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/5/9/ETSP1222913D/jo/texte (Consulté le 8 janvier 2019)

54. Code de la Santé Publique – Article L5122-3. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idA

rticle=LEGIARTI000006689933&dateTexte=29990101&categorieLien=cid (Consulté le 8 janvier 2019)

55. Code de la Santé Publique Article L5121-9-2. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025085980&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150115 (Consulté le 8 janvier 2019)

56. Code de la Santé Publique. Article L5121-14-3. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000025086782&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150115 (Consulté le 8 janvier 2019)

57. OMS - Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV : recommendations for use in the context of demonstration projects - Genève : OMS, 2012, 14 p.

58. OMS - Policy brief: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations - Genève : OMS, 2014, 8 p.

59. OMS – Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV - Genève: OMS, 2015, 76 p.

60. Food and Drug Administration-FDA Approves First Medication to Reduce HIV Risk. U.S.; Jul 16, 2012.
Disponible à : http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm311821.htm (Consulté le 20 décembre 2018)

61. CDC - Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States, 2014 : a clinical practice guideline - Atlanta : CDC, 2014, 67 p.

62. CDC - Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States, 2014 : clinical providers' supplement - Atlanta : CDC, 2014, 43 p.

63. Cua E, Nguyen VK, Simon M-C - Rapports de mission -voyage de Presse "La PrEP à San Francisco" Du 16 au 20 novembre 2015 - Paris : ANRS, 2016, 31 p.

64. Conseil national du SIDA - Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/sida (PREP) - Paris : CNS, 2012, 34 p. Disponible à : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/2012-01-12_avi_fr_prevention.pdf (Consulté le 20 décembre 2018)

65. Rapport Morlat - Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts actualisation 2015 - Paris : ANRS, 2015, 18 p.

66. 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 : ANSM, 2015, 14 p.

67. COLLECTIF - La PrEP oui …mais quand ? Paris, 2015, 4 p.

68. ANSM - RTU Truvada. Disponible à: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-/La-RTU-Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-Exposition-PrEP-au-VIH-etablie-par-l-ANSM-est-effective-Point-d-Information (Consulté le 8 décembre 2018)

69. Abdool Karim- Présentation powerpoint- WHO- IAS 2015

70. Amico K., Stirratt MJ. Adherence to Preexposure Prophylaxis: Current, Emerging, and Anticipated Bases of Evidence. CID. 2014 Jul;59 Suppl 1:S55-60.

71. VIDAL – Truvada

72. CNIL – Délibération n°2014-501 du 11 décembre 2014. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCnil.do?id=CNILTEXT000030099233 (Consulté le 15 décembre 2018)

73. Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Disponible à : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000886460 (Consulté le 16 décembre 2018)

74. ANSM – RTU Truvada – Résumé du rapport final. Disponible à : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9ff7f276169aa9b961e9a924b401eb07.pdf (consulté le 20 décembre 2018)

75. ANRS – 1ers résultats de l'étude ANRS Prévenir.
Disponible à : http://www.anrs.fr/fr/presse/communiques-de-presse/518/1ers-resultats-de-letude-anrs-prevenir-1-500-volontaires-0 (Consulté le 5 janvier 2019)

76. CESPHARM – PrEP Accompagner sa dispensation.
Disponible à : http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/PrEP-Accompagner-sa-dispensation-brochure (Consulté le 2 décembre 2018)

77. Ordre national des pharmaciens – Le dossier pharmaceutique.
Disponible à http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP (Consulté le 3 décembre 2018)

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de séroconversion VIH au cours d'un traitement par Truvada® dans la PrEP au VIH

Annexe 2 : Fiche d'initiation du Truvada® dans la PrEP au VIH

Annexe 1 : Fiche de séroconversion VIH au cours d'un traitement par Truvada dans la PrEP au VIH

Médecin déclarant :

Nom : ..... **Adresse e-mail :**.....

Cadre d'exercice : .....

☐ **Hôpital (nom, adresse, service) :**

.....

☐ **CeGIDD à l'hôpital (nom, adresse) :**

.....

☐ **CeGIDD hors hôpital (nom, adresse) :**

.....

Etes-vous le médecin prescripteur de la PrEP pour ce sujet ?: ☐ **Oui** ☐ **Non**

Initiales du sujet* : |__| |__| |__| - |__| *(NOM – Prénom)* **Date de naissance*:** |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Sexe: ☐ Masculin ☐ Féminin ☐ Transgenre H vers F ☐ Transgenre F vers H

Lieu de naissance :
☐ France métropolitaine ☐ Guadeloupe, Martinique, Guyane, Saint Martin, Saint-Barthélémy
☐ France d'Outre-Mer autre ☐ Autre pays, préciser : .....

Nationalité :
☐ française ☐ étrangère, préciser : .....

Date de consultation :|__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

*Ces informations, à l'exception du mois et année de naissance, ne seront pas conservées dans la base, un numéro d'anonymat unique sera généré automatiquement à partir des initiales du sujet, jour, mois et année de naissance.

Ne pas oublier :

- de faire une déclaration obligatoire d'infection à VIH sur formulaire CERFA
- si la séroconversion est liée à une mauvaise observance du Truvada en rapport avec un problème de tolérance, faire une déclaration d'effets indésirables susceptible d'être dû à un médicament au CRPV dont vous dépendez sur formulaire CERFA si nécessaire (https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do)

TRUVADA

Date d'initiation du traitement : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Schéma d'administration : ☐ Continu / Quotidien

☐ Non continu dépendant de l'activité sexuelle (HSH), préciser :

.....

.....

Date de la dernière visite médicale de suivi avec prescription : | | | | | | | | | | |

J J M M A A A A

Date du dernier test de sérologie VIH négatif : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Date de la dernière prise de TRUVADA : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Si prise non continue, nombre de comprimés pris au cours de la dernière semaine / du dernier mois (préciser): .....

Comment le sujet estime son niveau d'observance au TRUVADA selon le schéma d'administration qui lui a été prescrit ?

- ☐ **J'ai pris toutes les doses**
- ☐ **J'ai pris la plupart des doses**
- ☐ **J'ai pris environ la moitié des doses**
- ☐ **Je n'ai pris que très peu de doses**
- ☐ **Je n'ai pris aucune dose**

Sérologie VIH actuelle

Date du prélèvement de la sérologie positive (test Elisa combiné de 4ème génération uniquement) :

|__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Type de virus :

- ☐ **VIH-1**
- ☐ **VIH-2**
- ☐ **Non identifié**

Charge virale : |_____| copies/ml

Date : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Coordonnées du laboratoire dans lequel la sérologie positive a été identifiée :

Nom / adresse / Tel. :.....

.....

.....

Réalisation du test de génotypage de résistance du VIH-1 (date, résultat):

Mutations de résistance :

- ☐ M184V/I
- ☐ K65R
- ☐ Autres :

Coordonnées du laboratoire dans lequel le génotypage de résistance a été réalisé:

Nom / adresse / Tel. : :.....

.....

.....

☐ **Statut clinique au moment du diagnostic d'infection à VIH :**

☐ Primo-infection symptomatique. Préciser les symptômes :.....

.....

☐ Asymptomatique

Circonstances probables d'acquisition de l'infection à VIH

Mode(s) probable(s) d'infection au VIH :

☐ Rapports homosexuels

Préciser s'il s'agit d'un homme ayant aussi des rapports hétérosexuels :

☐ Oui

☐ Non

☐ Inconnu

☐ Rapports hétérosexuels

☐ Usage de drogues injectables

☐ Autre, préciser :

☐ Inconnu

La date de l'infection au VIH peut-elle être estimée :

☐ Oui. Si oui, préciser à quelle date ou période :.....

Et comment (prise de risque unique…) : .....

☐ Non

Lieu probable de contamination :

☐ France métropolitaine
☐ Guadeloupe, Martinique, Guyane, Saint Martin, Saint-Barthélémy
☐ France d'Outre-Mer autre
☐ Autre pays
☐ Inconnu

Annexe 2 : Fiche d'initiation du Truvada® dans la PrEP au VIH

Fiche à compléter lors de la première initiation de TRUVADA en PrEP ou après un arrêt d'au moins 6 mois de la PrEP (nouvelle initiation)
☐ Première initiation
☐ Nouvelle initiation après un arrêt d'au moins 6 mois

Médecin prescripteur :

Nom : ..... **Adresse e-mail :**.....

Cadre d'exercice : .....

☐ Hôpital (nom, adresse et service) :

.....

☐ CeGIDD à l'hôpital (nom, adresse) :

.....

☐ CeGIDD hors hôpital (nom, adresse) :

.....

Initiales du sujet *: |__| |__| |__| - |__| *(NOM – Prénom)* **Date de naissance* :** |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

Sexe: ☐ Masculin ☐ Féminin ☐ Transgenre H vers F ☐ Transgenre F vers H

Lieu de naissance :
☐ France métropolitaine ☐ Guadeloupe, Martinique, Guyane, Saint Martin, Saint-Barthélémy
☐ France d'Outre-Mer autre ☐ Autre pays, préciser : .....

Nationalité :
☐ française ☐ étrangère, préciser : .....

Date de consultation : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J M M A A A A

*** Ces informations, à l'exception du mois et année de naissance, ne seront pas conservées dans la base, un numéro d'anonymat unique sera généré automatiquement à partir des initiales du sujet, jour, mois et année de naissance.**

Avant d'initier le traitement par TRUVADA en PrEP, les informations suivantes qui définissent les situations à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle sont collectées :

Informations générales relatives au sujet
☐ **Le sujet est âgé de 18 ans ou plus**
☐ **Le sujet est séronégatif pour le VIH.**
ELISA combiné de 4ème génération : *(seul un test ELISA combiné de 4ème génération doit être utilisé pour confirmer le statut sérologique du patient)* Date du test : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| J J M M A A A A
☐ **Le sujet ne présente pas de signe clinique évoquant une infection aigüe par le VIH**

En cas de présence de tels signes, la séronégativité doit être reconfirmée avec un nouveau test de dépistage réalisé au moins trois semaines après l'apparition de ces signes.

☐ **Il n'existe pas de suspicion à des expositions récentes (< 1 mois) au VIH**

En cas de suspicion, la séronégativité doit être reconfirmée avec un nouveau test de dépistage après un délai d'au moins trois semaines

☐ **Le sujet est à haut risque d'acquisition d'une infection par le VIH par voie sexuelle.**

Il importe au prescripteur de réaliser une analyse exhaustive du risque d'acquisition du VIH chez le sujet demandant TRUVADA en PrEP. ***Les critère(s) suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque [merci de cocher la ou les case(s) correspondante(s)]***

☐ ***Homme ayant des rapports avec les hommes ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous :***	☐ ***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 :***
☐ *Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois, ou* ☐ *Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, infection à chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C), si oui préciser :* …… ☐ *Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois* ☐ *Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone) lors des rapports sexuels*	☐ *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 :* O *Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH* O *Sujet ayant des partenaires sexuels multiples* O *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 :* Préciser : …… …… …… ……

Informations sur le statut virologique (VHB, VHC) du sujet
Test de recherche du VHB (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc totaux). ☐ **Oui** Date du test : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| **J J M M A A A A** Résultat : Ag HBs : ☐ Positif ☐ Négatif Ac anti-HBs : ☐ Positif ☐ Négatif Ac anti-HBc : ☐ Positif ☐ Négatif ☐ **Non** **NB : il est impératif de réaliser un dépistage systématique de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs avant l'instauration du traitement).** **Note importante :** Si l'Ag HBs est positif, le schéma de prise non continu est **contre-indiqué** dans ce cas. Si l'Ag HBs est négatif et les anticorps négatifs (ou à des taux non protecteurs), la vaccination contre le virus de l'hépatite B est fortement recommandée. **Test de recherche du VHC** **Détection des anticorps anti-VHC par test EIA de troisième génération** **Résultat :** ☐ Positif ☐ Négatif ☐ Inconnu
Informations relatives au risque d'altération de la fonction rénale
☐ **La clairance de la créatinine du sujet est supérieure ou égale à 50 ml/min** Date du test : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| **J J M M A A A A** Valeur de la ClCr : (préciser la méthode) :..... (Si CrCl < 50 ml/min, TRUVADA est contre-indiqué) ☐ **Phosphates sériques** : ..... ☐ **Identification des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale le cas échéant :** ☐ Diabète non contrôlé ☐ Hypertension artérielle non contrôlée

☐ Prise d'AINS (à forte dose ou association de plusieurs AINS) au long cours ou de manière itérative dans les derniers mois ☐ Prise concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques, préciser : ..... ☐ Autres co-morbidités, préciser..... .....
Rappel sur la surveillance rénale : *Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les sujets avant l'initiation du traitement par TRUVADA et également de surveiller la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) après deux à quatre semaines de traitement, après trois mois de traitement et tous les trois mois par la suite chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque rénaux. Chez les sujets présentant un risque d'insuffisance rénale, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire.*

Informations relatives à la grossesse (le cas échéant)	
Grossesse :	☐ Oui ☐ Non

Contre-indications
☐ **Séropositivité ou sérologie VIH inconnue** ☐ **Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH-1** ☐ **Clairance de la créatinine < 50 ml/min** ☐ **Le schéma d'administration non continu est contre-indiqué en cas d'infection au VHB.** ☐ **Allaitement** ☐ **Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients du produit**

Vérification des informations données au sujet
☐ Le sujet a été informé qu'un bilan sanguin récent (< 1 mois) comprenant les tests suivants est nécessaire afin de pouvoir initier le traitement par TRUVADA en PrEP : sérologie VIH avec résultat négatif, sérologie VHB, sérologie VHC, clairance de la créatinine estimée, phosphates sériques, créatininémie.
☐ Le sujet a été informé et encouragé dans la réduction des comportements sexuels à risque et a reçu des conseils relatifs aux rapports sexuels sans risques (« *safe sex* »), y compris l'utilisation systématique et correcte de préservatifs.
☐ Le sujet a été informé des risques connus avec TRUVADA dans le cadre de la PrEP. Les effets indésirables potentiels lui ont été expliqués.
☐ Le sujet a été informé de l'importance de connaître son statut virologique pour le VHB et de la contre-indication en cas d'infection avec le schéma d'administration non continu de TRUVADA en PrEP. Le cas échéant, une vaccination anti-hépatite B lui a été proposée.
☐ Dans le cas d'une prescription d'un schéma d'administration non-continu de TRUVADA en PrEP, le sujet a été informé des données limitées disponibles.
☐ Le sujet a été informé de l'importance des consultations de suivi à effectuer, à savoir une première visite de suivi 1 mois après l'initiation du traitement, puis ensuite au moins tous les 3 mois, ainsi que sur les bilans sanguins et des tests de dépistage du VIH pour reconfirmer la séronégativité à effectuer régulièrement pendant la prise de TRUVADA en PrEP.
☐ Le sujet a été avisé de respecter strictement le schéma d'administration de TRUVADA, du fait que l'efficacité de TRUVADA pour réduire le risque d'être infecté par le VIH est fortement corrélée à l'observance du traitement et à l'obtention de taux mesurables de principes actifs dans le plasma.
☐ Le sujet a été informé d'arrêter la prise de TRUVADA en PrEP en cas de séroconversion au VIH, afin de réduire le risque de développement de souches résistantes de VIH.
☐ Le sujet a été informé de l'importance de connaître son statut virologique pour le VIH ainsi que, si possible, celui de son(ses) partenaire(s).
☐ Le sujet a été informé de l'importance de tests de dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles pouvant faciliter la transmission du VIH (ex : syphilis et gonococcie).
☐ Le sujet a été informé des mises en garde relatives aux traitements par AINS pouvant être pris de façon concomitante (y compris en automédication).
☐ Si le sujet est une femme en âge de procréer, elle a été informée, des données actuellement disponibles sur l'utilisation de TRUVADA au cours de la grossesse.
☐ Le sujet a été informé de la nature « hors AMM » de la prescription
☐ Le sujet a été informé des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie.
☐ Le sujet a reçu la note d'information relative à l'utilisation de TRUVADA dans la PrEP et a été informé des modalités de déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé via le formulaire de signalement-patient.

Si le sujet est considéré comme étant à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, qu'il a reçu l'ensemble des informations indiquées ci-dessus et qu'il ne présente pas de contre-indication, alors un traitement par TRUVADA en PrEP peut être initié.

Initiation du traitement : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|
J J **M M** **A A A A**

Schéma d'administration :

☐ Quotidien / Continu

☐ Non continu dépendant de l'activité sexuelle (HSH). Préciser :
.....

SERMENT DE GALIEN

***J**e jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :*

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

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

***D**e ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;*

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

***Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;*

***Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.*

Résumé :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), découvert dans les années 1980, représente toujours un problème majeur de santé publique. Malgré de constantes recherches, aucun traitement curatif n'est disponible aujourd'hui. Le contrôle du SIDA passe aussi par de la prévention avec, en premier lieu, la promotion de l'usage du préservatif.

Une nouvelle méthode de prévention a vu le jour aux Etats-Unis en 2012 puis en France en 2016 : la prévention pré-exposition au VIH : la PrEP. Il s'agit d'un médicament : le Truvada®, composé d'emtricitabine et de ténofovir, empêchant les personnes fortement exposées au VIH de se contaminer lors d'un rapport sexuel à risque.

L'objectif de cette thèse est donc de développer ce nouveau moyen de prévention dans la lutte contre le VIH. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés et ont démontré son efficacité. C'est ainsi qu'en France, le Truvada® a obtenu une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans l'indication PrEP au VIH le 4 janvier 2016. Puis son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée le 28 février 2017.

Discipline :

Pharmacie – Infectiologie

Mots clés :

VIH, PrEP, Truvada

Adresse de l'UFR :

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Université de Bordeaux – Collège Science de la Santé

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex