



HAL
open science

Étude de la fonction rénale chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes initiant une prophylaxie pré-exposition du VIH par tenofoviridisoproxil fumarate / emtricitabine a la demande dans le cadre de l'essai ANRS-IPERGAY

Geoffroy Liegeon

► **To cite this version:**

Geoffroy Liegeon. Étude de la fonction rénale chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes initiant une prophylaxie pré-exposition du VIH par tenofoviridisoproxil fumarate / emtricitabine a la demande dans le cadre de l'essai ANRS-IPERGAY. Urologie et Néphrologie. 2019. dumas-02958337

HAL Id: dumas-02958337

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02958337>

Submitted on 5 Oct 2020

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

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

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2019

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N°2019ANTI0378

**ETUDE DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES HOMMES AYANT
DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES INITIANT UNE
PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DU VIH PAR TENOFOVIR
DISOPROXIL FUMARATE / EMTRICITABINE A LA DEMANDE
DANS LE CADRE DE L'ESSAI ANRS IPERGAY**

*Changes in Kidney Function Among Gay Men Starting on Demand Tenofovir Disoproxil
Fumarate - Emtricitabine Pre-Exposure Prophylaxis in the ANRS IPERGAY Study*

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Paris DIDEROT de
l'Université Paris 7 pour le compte de la Faculté de Médecine de Hyacinthe BASTARAUD des
Antilles

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 22 février 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

LIEGEON GEOFFROY

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame PERALDI Marie – Noëlle	Professeure des universités	Présidente du jury
Monsieur HOEN Bruno	Professeur des universités	Membre du jury
Monsieur KARRASA Alexandre	Professeur des universités	Membre du jury
Monsieur MOLINA Jean – Michel	Professeur des universités	Directeur de thèse

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2019

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N°2019ANTI0378

**ETUDE DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES HOMMES AYANT
DES RAPPORTS SEXUELS AVEC DES HOMMES INITIANT UNE
PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DU VIH PAR TENOFOVIR
DISOPROXIL FUMARATE / EMTRICITABINE A LA DEMANDE
DANS LE CADRE DE L'ESSAI ANRS IPERGAY**

*Changes in Kidney Function Among Gay Men Starting on Demand Tenofovir Disoproxil
Fumarate - Emtricitabine Pre-Exposure Prophylaxis in the ANRS IPERGAY Study*

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Paris DIDEROT de l'Université
Paris 7 pour le compte de la Faculté de Médecine de Hyacinthe BASTARAUD des Antilles

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 22 février 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

LIEGEON GEOFFROY

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame PERALDI Marie – Noëlle	Professeure des universités	Présidente du jury
Monsieur HOEN Bruno	Professeur des universités	Membre du jury
Monsieur KARRAS Alexandre	Professeur des universités	Membre du jury
Monsieur MOLINA Jean – Michel	Professeur des universités	Directeur de thèse



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

<u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11

Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DEBANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies Infectieuses et Tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
---------------------------	---

<u>Professeur de Médecine Générale</u>	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

<u>Professeur Associé de Médecine Générale</u>	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine Générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

<u>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</u>	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

<u>Maître de Conférence des Université de Médecine Générale</u>	
Philippe CARRERE	Médecine générale.

<u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u>	
Franck MASSE	Médecine générale

<u>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</u>	
BANCEL Paul	ORL/Chirurgie Maxillo-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE Tél. : 0590 89 14 60
BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
BUTORI Pauline	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95
DARCHE Louis	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 20 00
DEBBAGH Hassan	Chirurgie Thoracique CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 22 71
DURTETTE Charlotte	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 22 55
GUERIN Meggie	Parasitologie et Mycologie CH de CAYENNE Tél. : 0594 39 53 59
HENNO Florent	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE Tél. : 0590 89 10 10
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 20 44
LEFEVRE Benjamin	Maladies Infectieuses CHU de POINTE-A-PITRE Tel : 05 90 89 10 10

MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 23 72
MOUREAUX Clément	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE Tél. : 0590 89 13 95
PARIS Eric	Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE Tél. : 0590 89 10 10
PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13

<u>Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux</u>	
<i>(Suite)</i>	
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 23 72
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 20 00
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tél. : 0596 55 20 00
TRAMIER Ambre	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE Tél. : 0590 89 19 89

<u>Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale</u>	
BONIFAY Timothée	Médecine Générale CHU de CAYENNE, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH de CAYENNE/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de MARTINIQUE, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

Professeurs EMERITES (au 31/08/2019)	
Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu le Pr Jean-Michel MOLINA, mon directeur de thèse, de m'avoir témoigné sa confiance en m'offrant la possibilité de mener une thèse sur un sujet d'envergure au sein du groupe de recherche ANRS-IPERGAY. Je ne pouvais souhaiter meilleur encadrant. J'espère arriver un jour à votre capacité de travail, de rigueur, de disponibilité et d'excellence scientifique et clinique. Je me sens très chanceux d'avoir la possibilité de continuer à travailler avec vous dans les années qui viennent.

Mes remerciements vont également au Pr Bruno Hoen, membre du jury, qui m'aura suivi pendant l'ensemble de mon cursus médical, de mon externat à Besançon à mon internat aux Antilles-Guyane. Ses enseignements y sont pour beaucoup dans le choix d'une carrière en infectiologie. Je lui suis très reconnaissant de m'avoir mis le pied à l'étrier et de m'avoir apporté son soutien durant l'ensemble de mon internat. Sans votre aide, je n'aurais pas pu réaliser bon nombre de projets.

Je souhaiterais exprimer ma gratitude au Pr Marie-Noelle Peraldi d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Mon passage dans votre service a été un temps fort de mon internat qui m'aura presque détourné de l'infectiologie. Je vous remercie du temps que vous m'avez consacré, des connaissances que vous m'avez transmises et de l'énergie que vous ne cessez de mettre dans la formation des internes et externes en néphrologie.

Je suis également gré au Pr Alexandre Karras de m'honorer de sa présence dans le jury. Outre vos connaissances médicales rigoureuses, vous avez toujours su cultiver une relation au patient empreinte d'humanité qui devrait être érigée en modèle pour nous autres étudiants. J'espère que j'en serai l'héritier.

Ce travail m'a également appris que la rédaction d'une thèse est loin d'être un travail solitaire. Je tiens donc à remercier l'ensemble de l'équipe de l'Inserm SC10 - US019 en particulier Guillemette Antoni et Laurence Meyer qui ont grandement contribué à la partie statistique et méthodologique de cette étude. Je leur en suis extrêmement reconnaissant. J'espère que nous aurons l'occasion de continuer à travailler ensemble. Mes remerciements vont également à l'ensemble des chercheurs et des équipes impliqués dans le groupe de recherche ANRS-IPERGAY qui, par leur travail et leur engagement, ont permis la réalisation de cette thèse. Ce travail est aussi le leur.

Parce qu'un docteur en médecine est avant tout médecin avant d'être chercheur, j'ai également une pensée pour tous les praticiens hospitaliers et professeurs universitaires qui ont participé à ma formation médicale durant l'ensemble de mon cursus et m'ont donné la possibilité d'être le médecin que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir rappelé que la médecine est avant tout plus une affaire d'humain que de science. J'espère en être à la hauteur et transmettre à mon tour l'enseignement clinique que vous m'avez donné.

DEDICACES

Comme un homme est invariablement le produit de ses rencontres je suis également reconnaissant à tous les amis qui m'ont accompagné pendant ces années.

Je tiens tout d'abord à remercier mes amis bisontins en particulier Irina, Léonie, François, Clément et Henri. Même si nos chemins ont divergé par la suite, j'ai toujours autant de plaisir à vous revoir.

Mes années passées aux Antilles-Guyane ont été également riches de rencontres et d'amitiés parfois éphémères mais non moins passionnées. Merci à Antoine et Alexandre de me donner ce rare sentiment en amitié d'une complicité dans le si près et le si loin.

Ma vie à Paris a également été une période très féconde de rencontre et de partage. Je tiens à remercier ici Yann, Victoria, Marie et Hamzah pour leur amitié et leur soutien. J'ai également une pensée particulière pour Tristan qui au-delà de son amitié s'est toujours investi pour m'apporter aide et soutien dans mes différents projets professionnels. Qu'il en soit profondément remercié.

Ces douze années d'étude auraient également été beaucoup plus difficiles si je n'avais pas eu la chance de pouvoir compter sur une famille unie et d'un soutien irréprochable.

Merci à mes cousines et cousins, Noémie, Julie, Samuel, Emmanuel, Timothée, Marie, Claire et les autres d'avoir toujours fait de nos instants partagés une fête.

Merci à mes oncles en particulier Michel, Jean-Marc, André, Bruno, Jean-Paul, pour les temps privilégiés que vous avez su m'accorder et les différentes passions que vous avez pu me transmettre

Merci à mes tantes en particulier Anne Marie, Colette, Sylviane, Catherine, Geneviève et Marielle de m'avoir toujours consacré du temps et de l'attention dans une énergie altruiste que j'espère un jour épouser.

Merci à ma grand-mère, Marguerite, qui mieux que quiconque a su me montrer ce que s'engager pour sa famille voulait dire.

Merci ma sœur Eva, d'avoir enrichi ma vie de ta présence et de ta personnalité dans une relation qui ne cesse de s'approfondir

Mes remerciements vont enfin à mes parents, Marie Paule et Guy, qui ont toujours été là pour moi et ont toujours su œuvrer à mon épanouissement. Je ne pouvais rêver avoir de meilleurs parents.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	16
A.	Données épidémiologiques sur l'infection par le VIH en France	16
B.	Limites des stratégies actuelles de prévention du VIH dans les groupes à haut risque	18
C.	La prophylaxie pré-exposition du VIH : vers une prise en charge pragmatique des groupes à haut risque d'acquisition du VIH	22
D.	Toxicité rénale du ténofovir chez les PVVIH	26
E.	Toxicité rénale du ténofovir en prophylaxie pré-exposition du VIH.....	30
II.	ARTICLE SCIENTIFIQUE	45
III.	DISCUSSION	65
IV.	CONCLUSION.....	74
V.	BIBLIOGRAPHIE	76

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France de 2003 à 2016.	19
Figure 2. Nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France entre 2003 et 2016 par mode de contamination et lieu de naissance	19
Figure 3. Réduction relative du risque d'infection par le VIH dans les différents essais de PrEP	23
Figure 4. Encadré permettant d'identifier les sujets à haut risque d'acquisition du VIH issu de la brochure d'AMM pour la prescription de l'association TDF/FTC dans le cadre de la PrEP	24
Figure 5. Fascicule relatif au schéma de PrEP à de la demande remis lors de l'activité de « counseling » par le milieu associatif suite à la consultation médicale	25
Figure 6. Eléments physiopathologiques sur la toxicité rénale du ténofovir au sein de la cellule tubulaire proximale	28
Figure 7. Evolution de la fonction rénale chez deux patients ayant présenté un DFGe <70mL/min/1.73m ² pendant le suivi	69
 Figure de l'article scientifique	
Figure 1. Variation over time of estimated glomerular filtration rate according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.....	61
Figure 2. Distribution of estimated glomerular filtration rate changes from baseline at 4 weeks and 6 months according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.....	62
Figure 3. Markers of proximal tubulopathy according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.....	63

Figure 4. Markers of proximal tubulopathy among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.....	64
--	----

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Effets indésirables rénaux dans les principaux essais de PrEP.	31
Tableau 2. Evolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les essais PrEP continue.	36
Tableau 3. Evolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les cohortes de patients sous PrEP.	40
Tableau 4. Réduction moyenne du DFGe dans le bras TDF/FTC par rapport au bras placebo dans les essais de PrEP.	67
Tableau 5. Réduction moyenne du DFGe sous TDF/FTC dans les cohortes de patients sous PrEP.	67

Tableaux de l'article scientifique

Table 1. Characteristics of the participants included in the study.....	57
Table 2. Baseline risk factors associated with eGFR reduction among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.....	58
Table 3. Relationship between tenofovir exposure and eGFR at each visits of the study among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.....	59
Table 4. Kidney adverse events during the blind phase and in all participants initiating TDF/FTC in the IPERGAY Study.....	60

ABREVIATIONS

CDC	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
FTC	Emtricitabine
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
INVS	Institut national de veille sanitaire
IST	Infections sexuellement transmissible
OMS	Organisation mondiale de la santé
PrEP	<i>Pre-exposureprophylaxis</i>
PVVIH	Personnes vivant avec le VIH
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TasP	<i>Treatment as Prevention</i>
TDF	Ténofovirdisoproxil fumarate
TFV	Tenofovir
TPE	Traitement post exposition
UDI	Usagers de drogues intraveineuses
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

I. INTRODUCTION

A. Données épidémiologiques sur l'infection par le VIH en France

L'infection par le VIH / SIDA reste l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. A ce jour, l'organisation mondiale de la santé (OMS) évalue à près de 35 millions le nombre de personnes décédées des suites du SIDA. En 2016, l'OMS estimait que 36.7 millions de personnes vivaient avec le VIH (PVVIH) dans le monde dont 25.6 millions en Afrique [1]. Le nombre de nouvelles contaminations était estimé à 1.8 millions d'individus. Sur les 36.7 millions de PVVIH dans le monde, 20,9 millions de personnes (53%) bénéficiaient d'un traitement antirétroviral tandis que près de 14 millions de personnes (40%) restaient dans l'ignorance de leur séropositivité par manque d'accès à un test de dépistage [1]. En Europe, l'OMS dénombre près de 2.4 millions de PVVIH. Malgré des conditions socio-économiques plus favorables, la situation épidémique à l'échelle de la région reste préoccupante avec près de 160 000 nouvelles contaminations en 2016, soit le plus grand nombre de nouveaux cas enregistrés en un an depuis les années 1980[2].

En France, en 2016, on estimait que près de 172 700 personnes vivaient avec le VIH en France dont près de 24 000 (14%) ignorant leur séropositivité[3]. Bien que l'épidémie soit toujours active, les objectifs fixés par l'ONU SIDA (90 % de PVVIH diagnostiquées, 90 % des personnes diagnostiquées sous traitement et 90 % des personnes sous traitement avec une charge virale contrôlée) sont en passe d'être atteints avec 86% des personnes diagnostiquées dont 88% sous traitement antirétroviral avec une charge virale indétectable dans près de 97% des cas[3]. Néanmoins, sur les 172 700 PVVIH, près de 45 000 personnes (24%) restent actuellement avec une charge virale VIH non contrôlée. Malgré une légère diminution du nombre de nouvelles contaminations par rapport à 2013 (-5%), près de 6003 personnes ont découvert leur séropositivité VIH au cours de l'année 2016[4]. 27% des découvertes sont réalisées à un stade avancé de l'infection (stade SIDA ou $CD4 < 200/mm^3$) malgré l'augmentation de l'activité de dépistage des laboratoires au cours de la même période avec près de 5.4 millions de sérologies VIH réalisées (+3% par rapport à 2013). Le nombre total de découvertes de séropositivité, rapporté à la population entière, était de 90 par million d'habitants en 2015[4] mais l'infection par le VIH en France reste marquée par des grandes disparités régionales.

L'incidence des nouvelles contaminations est beaucoup plus élevée en Guyane (907 par million d'habitants), en Guadeloupe (238), en Ile-de-France (206) et en Martinique (172) par

rapport au reste de la France métropolitaine (27 à 88 par million d'habitants) avec des profils épidémiologiques différents : les hétérosexuels nés à l'étranger représentent la population la plus touchée par le VIH dans les départements d'outre-mer tandis que les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) représentent une part importante des nouvelles contaminations en France métropolitaine.

Le mode de contamination reste majoritairement hétérosexuel (54%). Sur les 3200 personnes contaminées par rapport hétérosexuel en France en 2016, 2300 personnes (72%) étaient nées à l'étranger, dont 80% en Afrique subsaharienne, avec une majorité de femmes (60%). A contrario, sur les 900 personnes hétérosexuelles (28%) nées en France qui ont découvert leur séropositivité en 2016, 54% étaient des hommes[4]. En 2016, le nombre de contaminations dans la population hétérosexuelle continuait à diminuer, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger.

Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) sont actuellement la population la plus touchée par le VIH. En 2016, environ 2 600 HSH ont découvert leur séropositivité VIH, représentant 44% de l'ensemble des nouvelles contaminations[4]. 80% des découvertes de séropositivité chez les HSH concernaient des hommes nés en France. La proportion des 15-24 ans, stable depuis 2012, représentait 15% des découvertes. Le nombre de nouvelles contaminations chez les HSH a augmenté jusqu'en 2012, puis s'est stabilisée, notamment en Ile-de-France. Rapporté à la taille de la population concernée, le taux de découverte d'infection par le VIH chez les HSH est 6 fois plus élevé que chez les hétérosexuels nés à l'étranger et environ 200 fois plus élevé que chez les hétérosexuels nés en France [5]. Les HSH représentent donc actuellement l'un des groupes les plus à risque d'infection par le VIH en France.

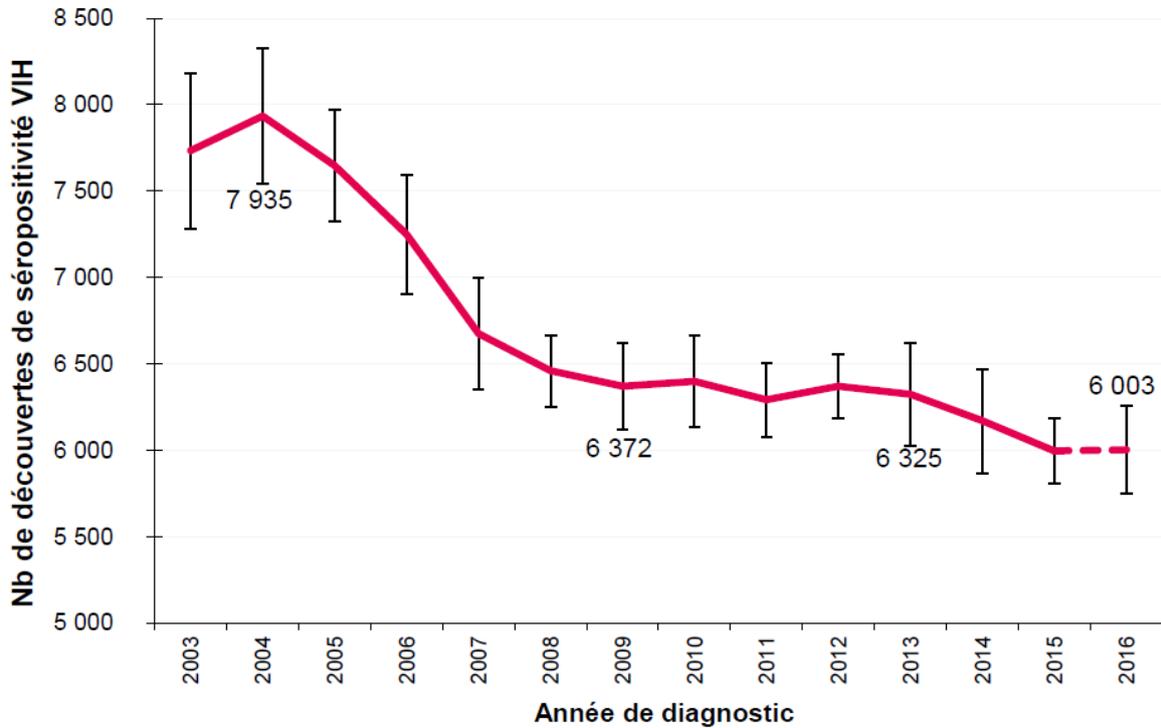
Grace aux politiques de réduction des risques mises en place en France dès la fin des années 1980, l'utilisation de drogues intraveineuses est devenue un mode de contamination rare en France. En 2016, on estimait que près de 1% des nouvelles contaminations était lié à l'utilisation de drogues intra-veineuse [4]. Néanmoins, le risque de contamination par le VIH lié aux échanges de seringues reste bien présent en France, notamment du fait de l'émergence de nouvelles pratiques sexuelles dans le milieu gay passant par l'utilisation en voie injectable de nouveaux produits de synthèse dérivés des amphétamines. Cette pratique, appelée « slam », s'inscrit plus largement dans des pratiques de consommation de produits psychoactifs pendant l'acte sexuel qui sont regroupés sous le terme de « *chemicalsex* » ou « *chemsex* ».

B. Limites des stratégies actuelles de prévention du VIH dans les groupes à haut risque

Malgré des progrès incontestables dans la prise en charge et le dépistage des PVVIH, le nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France ne décroît plus depuis les années 2010 (Figure 1). L'épidémie qualifiée de « concentrée » s'est désormais stabilisée autour de 6000 nouvelles contaminations par an avec une dynamique épidémique qui s'inscrit non plus à une échelle nationale, mais locale, avec des inégalités importantes de répartition entre les territoires. Les groupes de population les plus touchés sont plus que jamais les HSH et les populations des deux sexes originaires d'Afrique sub-saharienne et des territoires français d'Amérique. La situation chez les HSH est particulièrement préoccupante, puisque il s'agit actuellement du seul groupe à risque pour lequel le nombre de nouvelles contaminations n'a pas diminué depuis les années 2000 (Figure 2). Dans ces groupes à haut risque, la prévention de l'infection par le VIH a longtemps reposé sur différentes mesures prophylactiques associant l'utilisation du préservatif, le dépistage systématique des populations à risque, le traitement des PVVIH et le traitement post exposition. Néanmoins ces mesures ont été confrontées à des limitations importantes dans leur mise en œuvre, notamment dans la population des HSH.

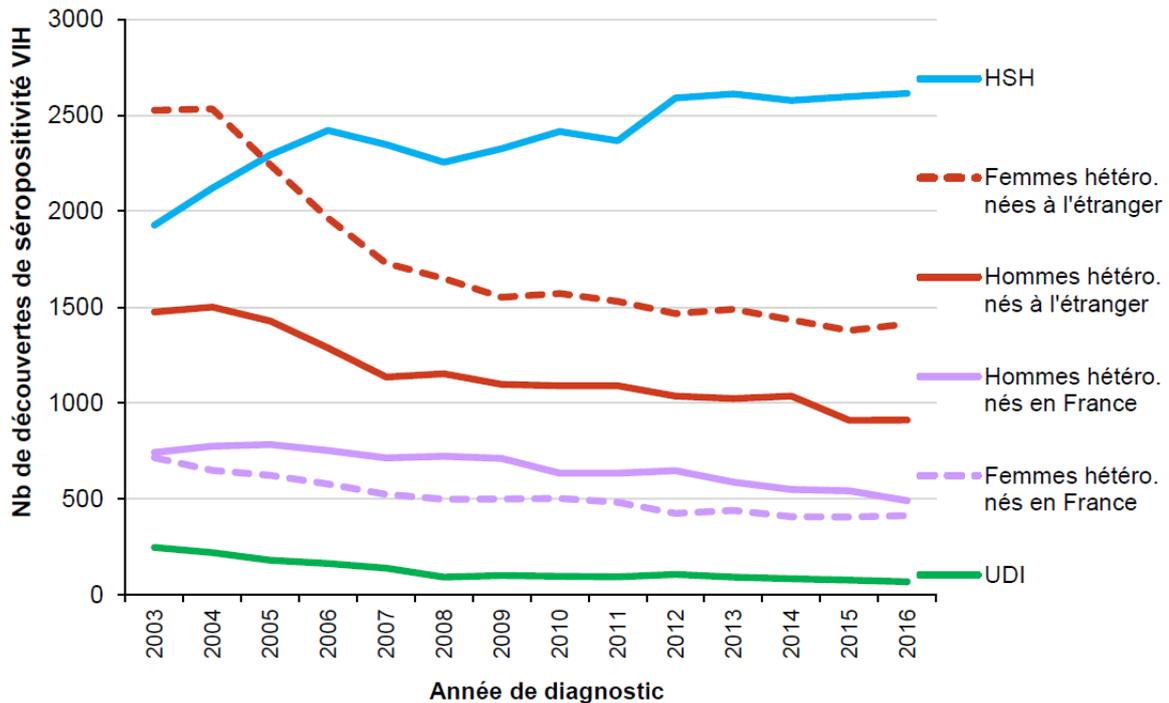
L'utilisation du préservatif reste actuellement le moyen le plus efficace de protection vis-à-vis du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST). L'efficacité théorique du préservatif masculin est élevée mais son efficacité réelle est variable selon les IST et les pratiques sexuelles. Les études récentes montrent que l'usage du préservatif permet une réduction du risque d'infection par le VIH compris entre 70 et 91% chez les HSH[6,7]. Ces niveaux d'efficacité plus faibles s'expliquent par une proportion non négligeable d'incidents par rupture (11%) ou glissement du préservatif (13%) soulignés lors de l'étude Presse Gay de 2004[8]. Malgré la mise en place de campagnes de promotion pour l'usage du préservatif et leur mise à disposition gratuite par l'Etat (5 à 6 millions de préservatifs par an) et les milieux associatifs, l'utilisation du préservatif reste inconstante dans la population HSH. Dans l'enquête Presse Gay réalisée sur près de 10000 HSH par l'Institut national de veille sanitaire (INVS) en 2011, 38% des participants déclaraient avoir au moins eu une pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels de statut sérologique VIH différent ou inconnu dans les 12 derniers mois[9].

Figure 1. Nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France de 2003 à 2016.



Infection par le VIH et IST bactérienne – Données épidémiologiques – Santé Publique France – Novembre 2017

Figure 2. Nombre de nouvelles contaminations par le VIH en France entre 2003 et 2016 par mode de contamination et lieu de naissance.



Infection par le VIH et IST bactérienne – Données épidémiologiques – Santé Publique France – Novembre 2017

Ces données soulignent donc la nécessité de poursuivre la promotion du préservatif, d'en faciliter l'offre et l'apprentissage mais mettent également en évidence la nécessité de développer d'autres stratégies de prévention du VIH chez les utilisateurs non réguliers du préservatif.

La connaissance du statut sérologique est également un élément essentiel dans la stratégie de réduction du risque de transmission du VIH. Une personne se sachant infectée va en effet pouvoir mettre en œuvre des stratégies comportementales pour ne pas transmettre le virus à ses partenaires mais va surtout pouvoir bénéficier de l'initiation rapide d'un traitement antirétroviral dont on sait, désormais, qu'il est capable de bloquer la transmission du virus[10,11]. Malgré l'augmentation du nombre de tests réalisés et l'accès à des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), notamment dans le milieu communautaire, le dépistage de l'infection par le VIH doit encore être intensifié notamment chez les HSH. Rappelons que 26% des HSH ayant découvert leur séropositivité en 2016 déclaraient n'avoir jamais été testés auparavant. Ces données confirment la tendance déjà observée dans l'étude PREVAGAY réalisée en 2015 auprès d'HSH fréquentant les lieux de convivialité gay. Seuls 63% des répondants avaient réalisés un test de dépistage du VIH dans les 12 derniers mois[12]. En ce sens, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en mars 2017 une réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH en France qui recommande un dépistage au minimum une fois par an chez les HSH, devant être rapproché à tous les trois mois chez ceux à haut risque d'exposition ou résidant dans les régions les plus affectées[5].

En droite ligne du dépistage, l'initiation d'un traitement antirétroviral précoce indépendamment du taux de CD4 est recommandé en France depuis 2013. L'initiation d'un traitement antirétroviral précoce présente un bénéfice collectif indéniable puisque qu'une personne séropositive sous traitement avec une charge virale indétectable ne transmet pas le virus à ses partenaires sexuels. Ces données ont été récemment confirmées chez les HSH dans les étude PARTNER 2 où 783 couples HSH sérodifférents furent recrutés dans 14 pays européens et suivis pendant une durée médiane de 1.6 ans [13]. Aucun cas de contamination n'a été enregistré sur les 75 000 actes sexuels enregistrés. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude OPPOSITES ATTRACT avec aucun cas de nouvelle contamination par le VIH dans les couples HSH sérodiscordants [14]. Le traitement antirétroviral est donc devenu un outil de prévention à part entière, résumé par l'acronyme anglais TasP « Treatment

as Prevention ». Au-delà du bénéficiaire collectif, les essais ANRS-TEMPRANO et INSIGHT-START ont également souligné un bénéficiaire individuel à l'initiation d'un traitement antirétroviral précoce par la réduction des complications liées ou non au VIH [15,16]. Néanmoins, cette stratégie de prévention ne peut s'avérer efficace que par l'augmentation du nombre de personnes séropositives dépistées.

De même, la prophylaxie post exposition ou traitement post exposition du VIH (TPE) permet une réduction du risque de contamination par le VIH par la prise d'un traitement antirétroviral dans les 48-72h suivant un accident d'exposition sanguine ou sexuelle au VIH. Bien que cet outil soit intégré depuis 1998 dans les mesures de prévention contre l'infection par le VIH, la prophylaxie post exposition du VIH reste une stratégie mal évaluée qui n'a jamais été validée dans des essais cliniques de grande envergure. Dans une étude cas témoin réalisée chez 712 travailleurs de la santé en Europe et aux États-Unis exposés au VIH suite à une piqure d'aiguille, les travailleurs ayant suivi un TPE avaient une réduction de 81% du risque de contamination par rapport aux travailleurs n'ayant pas reçu de TPE [17]. Dans les accidents d'exposition à caractère sexuel, une étude observationnelle conduite dans la population des HSH suggérait une réduction de 87% du risque de contamination par le VIH lorsque un TPE était débuté [18]. Ces données suggèrent donc que le traitement post exposition réduit le risque de contamination par le VIH mais que cette protection est loin d'être totale. Le TPE souffre également d'un manque important de visibilité dans les populations à risque. Bien que 38% des HSH rapportent un rapport sexuel anal à risque dans la dernière année, le recours au TPE ne concernait seulement que 9% des HSH à risque en France en 2010 [19]. Ce dispositif est particulièrement ignoré chez les personnes migrantes, travailleuses du sexe ou encore usagères de drogues. L'étude ANRS-QUALIPEP a permis de démasquer plusieurs freins au développement du TPE: le délai d'attente aux urgences, le sentiment d'être jugé, les difficultés dans la prise du traitement et du suivi médical et la prise en charge parfois hétérogène entre les centres, souvent mal comprise par les patients, liée aux difficultés pour les soignants d'évaluer la prise de risque sexuel [20]. L'ensemble de ces données soulève des pistes de réflexion intéressantes pour la mise en place de nouvelles stratégies de promotion de ce dispositif qui pourrait en passer par la création de lieu dédié, extra hospitalier, à cette activité.

Utilisation du préservatif, dépistage systématique des groupes à risque, TasP, TPE, les stratégies de prévention du VIH ne manquent pas mais elles sont toutes confrontées à des

limites dans leur mise en application. Aucune de ces approches préventives n'est susceptible à elle seule de faire régresser l'épidémie de manière durable et significative en France. Fort de ces limites, les messages de prévention mettent désormais en avant une approche combinée pour réduire le risque d'infection par le VIH. Il s'agit non plus de promouvoir un moyen unique de prévention du VIH mais de fournir à l'individu des moyens de prévention diversifiés dans une logique de santé sexuelle globale. Néanmoins, malgré l'ensemble de ces mesures de prévention, les professionnels de santé ont du faire le constat pragmatique que le nombre de contaminations en France ne diminuait plus depuis les années 2010, en particulier chez les HSH, témoignant de l'inefficacité des mesures de prévention proposées jusqu'alors dans certaines populations à haut risque d'acquisition du VIH. Afin de pouvoir toucher efficacement ces populations, une nouvelle stratégie de prévention du VIH a vu le jour, venant enrichir la palette d'outils préventifs déjà disponible.

C. La prophylaxie pré-exposition du VIH : vers une prise en charge pragmatique des groupes à haut risque d'acquisition du VIH

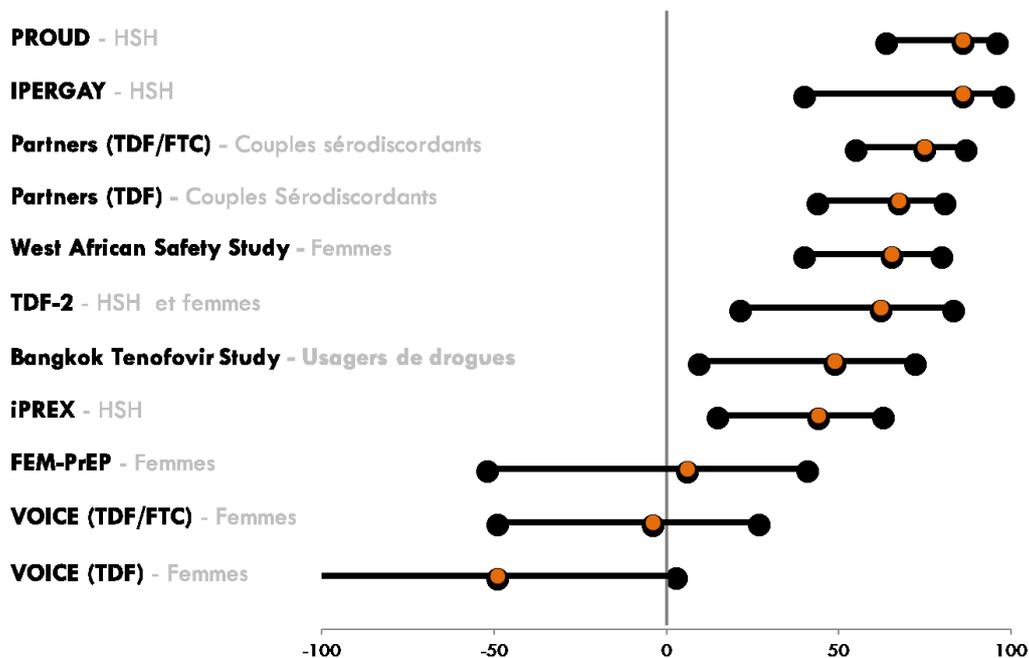
La prophylaxie pré-exposition du VIH ou PrEP (*Pre-Exposure Prophylaxis* en anglais) est une méthode de prévention du VIH basée sur l'administration d'un traitement antirétroviral avant une situation à risque d'exposition au VIH chez des personnes séronégatives. Évaluée pour la première fois en 2010 dans l'essai contrôlé randomisé contre placebo iPrEx, la prophylaxie pré-exposition du VIH, basée sur l'administration quotidienne de l'association ténofovir disoproxil fumarate – emtricitabine (TDF/FTC) (TRUVADA®), avait permis une réduction significative mais modérée de près de 44% du nombre de nouvelles contaminations par le VIH parmi les 2499 HSH ou femmes transgenres enrôlés dans l'étude [21].

Ces résultats encourageants ont conduit à la réalisation de différents essais thérapeutiques dans les populations à haut risque d'acquisition du VIH en particulier chez les HSH, les usagers de drogues intraveineuses et les personnes hétérosexuelles vivant en zone d'endémie du VIH. Les résultats contrastés de ces différents essais sont présentés dans la figure 3. Grâce aux résultats des essais ANRS-IPERGAY et PROUD, qui ont montré une réduction du nombre de nouvelles contaminations par le VIH de l'ordre de 86% à 97% chez les HSH [22–24], la PrEP est devenue une stratégie de prévention à part entière chez les HSH, plébiscitée par les organisations nationales et internationales.

Suite aux résultats favorables de l'essai ANRS-IPERGAY conduit en France et au Québec, les autorités sanitaires française ont émis en janvier 2016 une recommandation temporaire

d'utilisation (RTU) permettant la prescription de TDF/FTC dans le cadre de la PrEP. Faisant suite à la RTU, l'association TDF/FTC dispose désormais d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention du VIH dans chez les HSH et les personnes à haut risque d'acquisition du VIH. Les dernières données de l'assurance maladie, publiées en novembre 2018, estimaient que 10 405 personnes ont initié une PrEP par TDF/FTC entre janvier 2016 et juin 2018, dont plus de la moitié depuis juillet 2017[25]. 98 % des utilisateurs étaient des hommes, dont la moitié vivait en Ile-de-France ce qui représentait près d'un tiers des HSH à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en France si l'on estime la population cible à 32 000 personnes. Notons également que l'association TDF/FTC est remboursée à 100% par la sécurité sociale ce qui renforce l'accessibilité de ce moyen préventif avec un caractère cout-efficacité désormais bien démontré en France dans la population HSH à risque élevé d'infection [26]. L'arrivée sur le marché depuis juillet 2017 de génériques de la combinaison TDF/FTC a permis également une diminution importante du cout de la PrEP, la boîte de 30 comprimés étant passée de 346 € à 176 € ; le cout du traitement étant encore diminué lorsque le traitement est délivré en pharmacie hospitalière.

Figure 3. Réduction relative du risque d'infection par le VIH dans les différents essais de PrEP.



LaPrEP est actuellement recommandée dans les populations à haut risque d'acquisition du VIH identifiées par le libellé de l'AMM détaillé ci-dessous (Encadré 1). Néanmoins, le groupe d'expert sur la prévention du VIH recommande son usage chez tous les HSH ou transgenre séronégatifs du fait de la prévalence et de l'incidence élevée dans ce groupe de population[27]. Le groupe d'expert encourage aussi l'utilisation de la PrEP dans les couples sérodiscordants dont le partenaire séropositif n'est pas contrôlé sous traitement antirétroviral et chez les usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues.

Figure 4. Encadré permettant d'identifier les sujets à haut risque d'acquisition du VIH issu de la brochure d'AMM pour la prescription de l'association TDF/FTC dans le cadre de la PrEP.

<p>Les critères suivants peuvent aider à identifier les individus à haut risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> – Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois ; – Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (syphilis, gonococcie, infection à <i>Chlamydia</i>, primo-infection hépatite B ou hépatite C) ; – 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 (Cf. autre section de ce même chapitre). • 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 : <ul style="list-style-type: none"> – 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 : <ul style="list-style-type: none"> • Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH • Sujet ayant des partenaires sexuels multiples • Sujet usager de drogues injectables – Sujet ayant des rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement ; – Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.
--

La mise à disposition de la PrEP dans ces communautés à haut risque en combinaison avec une approche intensive de dépistage et de promotion des autres moyens de prévention du VIH pourrait à terme entraîner une diminution importante du nombre de nouvelles contaminations. C'est ce que suggère une étude récente conduite en Australie où l'implantation rapide et très large d'un programme de PrEP chez les HSH à haut risque a permis une réduction de près de 30% du nombre de nouvelles contaminations deux ans après la mise en place du dispositif [28]. Cette tendance a également été observée à Londres, avec un déclin marqué des nouveaux diagnostics au cours des deux dernières années parmi les

HSH [29], mais aussi à San Francisco où le nombre de nouvelles contaminations par le VIH a chuté de 49 % entre 2012 et 2016. C'est également l'objet du protocole de recherche ANRS-PREVENIR en France qui vise à déterminer l'impact de la PrEP sur la réduction du nombre de nouvelles contaminations par le VIH en Ile-de-France.

A ce jour, l'association TDF/FTC à raison d'un comprimé par jour est le seul traitement recommandé en PrEP par l'OMS et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américain, en raison du manque de données sur l'efficacité d'autres combinaisons d'antirétroviraux dans cette indication. Néanmoins, les phases aveugle et ouverte de l'essai ANRS-IPERGAY ont démontré l'efficacité d'un schéma de prise à la demande du TDF/FTC, uniquement au moment des rapports sexuels à risque [22,24]. Ce schéma à la demande comprend la prise de deux comprimés de TDF/FTC de 24h à 2h avant l'acte sexuel à risque suivi de la prise d'un comprimé à 24h et à 48h de la première prise (Figure 4). Devant cette efficacité démontrée, la Haute Autorité de Santé [30], l'European AIDS Clinical Society (EACS) [31] et l'International Antiviral Society-USA Panel (IAS-USA) [32] autorisent l'administration de la PrEP à la demande selon le schéma validé dans l'étude IPERGAY. En France, environ 57% des personnes sous PrEP utiliseraient un schéma à la demande.

Figure 5. Fascicule relatif au schéma de PrEP à la demande remis lors de l'activité de « counseling » par le milieu associatif suite à la consultation médicale.



En adaptant la prise de traitement à l'activité sexuelle, le schéma à la demande, lorsqu'il est possible et bien maîtrisé par les usagers, permet de réduire l'exposition de l'individu au TDF/FTC. Rappelons que la médiane de consommation dans l'étude ANRS-IPERGAY était de 15 comprimés par mois soit 50% d'une prise continue. Or, il est légitime de penser que la réduction de l'exposition au TDF/FTC pourrait être associée à une diminution du risque de toxicité. Cela est particulièrement important dans cette démarche préventive, car la survenue d'effets indésirables graves sous traitement ne saurait être tolérée chez des sujets sains, ce qui nécessite d'avoir des données précises sur la sécurité de l'association TDF/FTC. Utilisé depuis des années dans le traitement de l'infection par le VIH, les données de pharmacovigilance issues de l'utilisation du TDF/FTC permettent de mieux appréhender les risques auxquels sont confrontés les patients sous PrEP. Les principaux effets indésirables graves et relativement fréquents sous TDF sont la survenue d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique, liée ou non à une tubulopathie, et d'une ostéoporose après plusieurs années de traitement, qui est probablement une conséquence secondaire de l'atteinte rénale[33]. La survenue d'effets indésirables graves sous emtricitabine est exceptionnelle et se traduit par une acidose lactique grave, une insuffisance hépato-cellulaire ou une rhabdomyolyse. Contrairement à l'utilisation du ténofovir, l'emtricitabine n'est pas associée à un risque de toxicité rénale, ce qui permet notamment sa prescription à des doses adaptées chez les patients insuffisants rénaux chroniques. La survenue d'une toxicité rénale sous ténofovir apparaît donc comme le principal élément de préoccupation lors de la prescription de l'association TDF/FTC chez le patient infecté par le VIH ou dans le cadre de la PrEP.

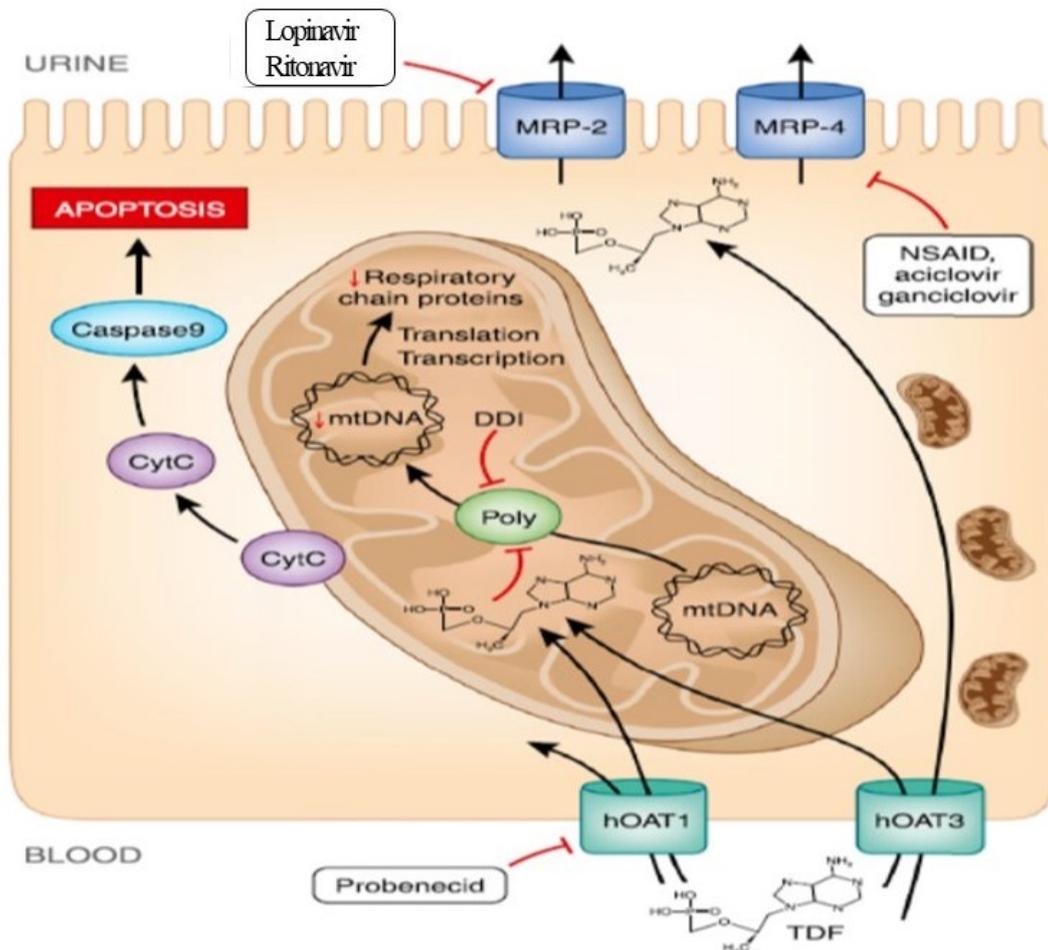
D. Toxicité rénale du ténofovir chez les PVVIH

Commercialisé par la firme américaine Gilead Science, le TDF dispose d'une autorisation de mise sur le marché européen depuis 2005 pour le traitement de l'infection par le VIH et depuis 2008 pour le traitement de l'hépatite virale chronique B. Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine 5' monophosphate qui possède une activité antivirale contre les rétrovirus et les hépadnavirus. Le ténofovir ayant une faible biodisponibilité orale, la molécule est administrée sous la forme d'une prodrogue, le ténofovirdisoproxil fumarate. L'administration orale de TDF assure une biodisponibilité de ténofovir de l'ordre de 25%. Après une administration par voie orale, le TDF est rapidement converti en ténofovir après une hydrolyse par des estérases. La concentration plasmatique maximale de ténofovir (TFV) est obtenue 1 ± 0.4 heure après son administration. Une fois entré dans les cellules cibles, le TFV est rapidement converti en TFV-monophosphate puis dans sa forme active, le TFV-

diphosphate. Le TFV-diphosphate bloque la réplication du VIH en agissant comme un analogue compétitif des nucléotides naturels lors la synthèse de l'ADN pro-viral du virus par la transcriptase inverse. Par l'absence d'extrémité 3'OH, le TFV-diphosphate une fois incorporé à la chaîne d'ADN naissante met fin à l'élongation de l'ADN proviral. Les données de Gilead Science sur la pharmacocinétique du TDF rapportent que la liaison du ténofovir aux protéines plasmatiques est faible ; moins de 1% du ténofovir est lié aux protéines dans le plasma. TDF et TFV ne sont pas le substrat des cytochromes P450. La demi vie plasmatique du ténofovir est de 17h et 70 à 80% du ténofovir est éliminé dans les urines de façon inchangée. Cette élimination rénale est complexe et est associée au risque de survenue d'une insuffisance rénale aigue ou chronique.

Près de 80% du ténofovir plasmatique est éliminé par filtration glomérulaire et 20% par une sécrétion tubulaire active au niveau du tube contourné proximal. Le ténofovir entre dans la cellule épithéliale tubulaire par le pôle basolatéral en utilisant les transporteurs OAT (Organic Anion Transport) [34,35] et est ensuite sécrété dans la lumière tubulaire par les protéines MDR (Multidrug Resistance) notamment Multidrug-resistanceProtein 2 « MPR2 » (ABCC2) et MPR4 (ABCC4)[36,37] (Figure 5). Le polymorphisme des gènes codant ces transporteurs membranaires [38], l'inhibition de ces transporteurs par certaines molécules comme les inhibiteurs de protéase [39] ou l'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir chez des sujets avec un faible poids corporel [40] sont susceptibles d'entraîner une augmentation des concentrations intracellulaires de ténofovir dans les cellules épithéliales tubulaires proximales. Cette augmentation de la concentration de ténofovir peut aboutir à une inhibition partielle de l'ADN polymérase mitochondriale[41] à l'origine d'une dysfonction de la chaîne respiratoire oxydative[42] avec comme conséquence une diminution de la production d'ATP et activation de voie de signalisation intra cellulaire pro-apoptotique. Soumis à une activité métabolique très importante, la diminution de la concentration d'ATP intracellulaire se traduit par une perte de l'activité des transporteurs membranaires ATP-dépendant. Il en résulte un défaut de réabsorption des ions et des molécules de petits poids moléculaires par les transporteurs cellulaires et un dysfonctionnement cellulaire global pouvant conduire à l'apoptose de la cellule tubulaire. L'ensemble de ces dysfonctionnements cellulaires aboutit cliniquement à un spectre large de pathologies tubulaires allant d'une dysfonction rénale chronique asymptomatique au syndrome de Fanconi.

Figure 6. Eléments physiopathologiques sur la toxicité rénale du ténofovir au sein de la cellule tubulaire proximale.



From “Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword?”, *Touret and al*, JASN, 2013

Le syndrome de Fanconi est la manifestation rénale la plus grave rapportée sous ténofovir. Cet effet indésirable a été observé aussi bien chez les PVVIH[43], qu'en traitement post exposition du VIH [44] ou chez les sujet infectés par le virus de l'hépatite B[45]. Le syndrome de Fanconi se traduit par une perte complète ou partielle des fonctions de réabsorption du tubule contourné proximal à l'origine d'une fuite urinaire de glucose, d'acides aminés, de phosphate, de bicarbonates et de protéines de bas poids moléculaire telle la Vitamin D Binding Protein impliquée dans le métabolisme phosphocalcique. Chez l'adulte, le syndrome de Fanconi se manifeste à terme par des douleurs osseuses et une faiblesse musculaire causés par l'ostéomalacie et la perte urinaire chronique de phosphate. Cet effet indésirable reste néanmoins rare ; entre 2001 et 2006 aux Etats-Unis, 164 cas de syndrome de Fanconi chez des PVVIH traitées par ténofovir ont été rapportés à la Food and Drug

Administration (FDA) [46]. Bien plus fréquente, la survenue d'une dysfonction rénale chronique asymptomatique sous TDF concernerait 20 à 30% des PVVIH [47,48]. Cette tubulopathie chronique liée au ténofovir est susceptible d'entraîner des perturbations importantes du métabolisme phosphocalcique à long terme par déperdition chronique de phosphore dans les urines et diminution de production de vitamine D active. Bien que le ténofovir puisse moduler directement l'expression de certains gènes au niveau des ostéoblastes [49], la survenue d'une tubulopathie chronique a très probablement un rôle clef dans la diminution de la densité minérale osseuse chez les PVVIH traitées au long cours par ténofovir [33,48,50].

L'utilisation du ténofovir au long cours pourrait être également associée à une toxicité rénale chronique à l'origine d'une diminution significative du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) chez les PVVIH. Cette inquiétude est d'autant plus légitime, que la maladie rénale chronique est devenue une des principales comorbidités chez les PVVIH [51]. Une méta-analyse conduite en 2010 portant sur 17 études comportant majoritairement des essais cliniques randomisés avec une durée de suivi courte montrait une réduction moyenne de la clairance de la créatinine de 3.92 mL/min à un an [52]. A contrario, les études prospectives portant sur des patients non sélectionnés et suivis sur des périodes prolongées montrent une réduction plus importante du DFGe sous traitement par TDF comparé aux autres traitements antirétroviraux avec un risque accru de maladie rénale chronique. Ainsi, la cohorte internationale D:A:D portant sur près de 22603 personnes infectées par le VIH traitées par TDF-FTC à travers le monde estimait l'incidence de la maladie rénale chronique, définie comme 2 DFGe estimés <60 mL/min à 3 mois d'intervalle, à 1.33 cas/1000 personnes années (PA) après 4.5 ans de suivi et 1.76 cas/1000 PA après 7.2 ans de suivi [53,54]. 1% des patients de la cohorte ont développé une maladie rénale chronique après 7.2 ans de suivi. Cette incidence de la maladie rénale chronique était globalement similaire dans la cohorte EUROSIDA comportant près de 5844 individus traités par TDF-FTC où l'incidence de la maladie rénale chronique était de l'ordre de 1.4 cas/1000 PA après 5 ans [55]. Ces différentes études ont notamment permis d'identifier plusieurs facteurs de risque de réduction du DFGe et de maladie rénale chronique sous TDF en particulier l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la protéase [53,55,56], un DFGe faible à l'introduction du traitement [57], un faible poids corporel [40,58,59], une durée d'exposition importante au TDF-FTC [53] ou un âge avancé à l'initiation du traitement [40]. La réduction à long terme de la fonction rénale et la maîtrise des facteurs de risque associés à ce déclin sont d'autant plus importants qu'une

étude récente menée chez près de 13 000 hommes infectés par le VIH traités par TDF montrait que jusqu'à 38% des patients ne récupéraient pas une fonction rénale normale 3 mois après l'arrêt du traitement [60]. L'ensemble de ces données soulignent les risques rénaux associés à l'utilisation au long cours du ténofovir chez les PVVIH, et ont amené à une surveillance rénale renforcée lors des études ayant permis le développement de la PrEP.

E. Toxicité rénale du ténofovir en prophylaxie pré-exposition du VIH

Tenant compte de la somme des connaissances accumulées sur la toxicité rénale du ténofovir chez les PVVIH, les investigateurs des différents essais de PrEP ont donné une importance particulière au suivi de la fonction rénale lors de leurs essais thérapeutiques. Bien que les patients candidats à la PrEP soient probablement moins à risque de développer des effets indésirables rénaux que les PVVIH, en raison d'un plus jeune âge, d'un nombre plus faible de comorbidités et de l'absence de prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, notamment d'inhibiteurs de protéase, les différents essais de PrEP ont souligné un risque accru d'élévation de la créatinine sous traitement prophylactique par TDF/FTC (Tableau 1). Cette élévation de la créatinine concerne généralement moins de 5% des participants sous PrEP. Néanmoins, seuls les essais IPERGAY et VOICE ont mis en évidence une augmentation du nombre d'évènements indésirables rénaux à type d'élévation de la créatinine dans le bras TDF/FTC par rapport au bras placebo ; 18% contre 10% ($P=0.03$) dans l'étude IPERGAY et 1.3% contre 0.2% ($P=0.004$) dans l'étude VOICE. Cette élévation de la créatinine était dans la majorité des cas de faible amplitude (Grade 1). Les effets indésirables rénaux graves, supérieurs au grade 2, concernaient moins de 1% des patients sous TDF/FTC. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement pour la survenue d'effets indésirables rénaux graves était également extrêmement faible variant, selon les essais, entre 0 et 1.6%. Ces données ont été récemment confirmées dans l'essai clinique ADAPT où 357 HSH de Bangkok et de Harlem ont été randomisés dans 3 bras différents de PrEP : prise continue, à la demande ou 2 pilules par semaine suivies d'une dose supplémentaire après un rapport sexuel (*Time-drivenPreP*) [61]. Après un suivi médian de 6 mois, 17 participants (4.5%) avaient présentés une élévation de la créatinine (16 de grade 1 et 1 de grade 2). Le nombre de participants avec une élévation de la créatinine tendait à être plus élevé dans le groupe PrEP continue : 11 participants en PrEP continue avait une augmentation de la créatinine contre 2 dans le bras *time-drivenPreP* et 4 dans la bras à PrEP à la demande.

Tableau 1. Effets indésirables rénaux dans les principaux essais de PrEP.

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la creatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
iPrEx Grant, <i>NEJM</i> , 2010	Placebo versus TDF/FTC oral tous les jours	HSH (USA, Thaïlande, Afrique du sud) 1248 participants sous placebo 1251 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC	44 [15-63]	14 mois	Tous les grades : Placebo 1.1% TDF/FTC 2% $p=0.08$ Grade 1 : Placebo 1% TDF/FTC 1.8% Grade 2 : Placebo <0.5% TDF/FTC <0.5% Grade 3 et 4 : Placebo <0.5% TDF/FTC 0%	Absence de données	Placebo 3 arrêts TDF/FTC 7 arrêts $p=NS$
IPERGAY Molina, <i>NEJM</i> , 2015	Placebo versus TDF/FTC à la demande	HSH (France, Canada) 201 participants dans le groupe placebo 199 participants sous TDF/FTC à la demande	86 [40-98]	9 mois	Tous les grades : Placebo 10% TDF/FTC 18% $p=0.03$ Grade 1 : Placebo 9% TDF/FTC 18% Grade 2 : Placebo 0% TDF/FTC <1% ClCr <60mL/min : Placebo 0% TDF/FTC 1% $p=NS$	Protéinurie ≥2+ Placebo 4% TDF/FTC 6% $p=0.63$ Glycosurie ≥2+ Placebo 0% TDF/FTC 1% $p=0.50$	Placebo 0 arrêt TDF/FTC 0 arrêt
PROUD McCormack, <i>Lancet</i> , 2016	TDF/FTC différé versus TDF/FTC oral tous les jours	HSH (Angleterre) 269 participants avec TDF/FTC différés 275 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez tous patients	86 [64-96]	12 mois	Grade non précisé TDF/FTC 1.1% $p=NS$	Absence de données	TDF/FTC 3 arrêts

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la créatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
Bangkok Tenofovir Study Choopanya, <i>Lancet</i> , 2013	Placebo versus TDF/FTC oral tous les jours	Usagers de drogues intra-veineuse (Thaïlande) 79% d'hommes, 21% de femmes 1209 participants sous Placebo 1204 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC	49 [6-72]	48 mois	Grade 1 : Placebo 2% TDF/FTC 3% $p=0.27$ Grade 2 : Placebo 0% TDF/FTC <0.5% Grade 3 et 4 : Placebo <0.5% TDF/FTC <0.5%	Absence de données	Placebo 3 arrêts TDF/FTC 5 arrêts $p=NS$
TDF2 Thigpen, <i>NEJM</i> , 2012	Placebo versus TDF oral tous les jours versus	Hommes et femmes hétérosexuels (Bostwana) 46% de femmes 54% d'hommes 608 participants sous placebo 611 participants sous TDF/FTC Observance (compte de pilules) Placebo 83.7% TDF/FTC 84.1%	62 [22-83]	13 mois	Tous les grades : Placebo 0% TDF/FTC 0.2% $p=NS$ Grade 1 : Placebo 0% TDF/FTC 0.2% Grade 2, 3 et 4 : Placebo 0% TDF/FTC 0%	Diminution de la phosphorémie Tous les grades : Placebo 26% TDF/FTC 23% $p=0.65$ Grade 1 : Placebo 5.9% TDF/FTC 6.5% Grade 2 : Placebo 16.8% TDF/FTC 13.4% Grade 3 : Placebo 3.5% TDF/FTC 3.3% Grade 4 : Placebo 0% TDF/FTC 0%	Placebo 0 arrêt TDF/FTC 0 arrêt

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la créatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
FemPreP Van Damme, <i>NEJM</i> , 2012	Placebo versus TDF/FTC oral tous les jours	Femmes hétérosexuelles (Kenya, Tanzanie, Afrique du sud) 1058 participantes sous placebo 1062 participantes sous TDF/FTC Observance TDF détectable chez 37% des patientes au début de la fenêtre d'infection et 24% des patientes à la fin de la fenêtre d'infection	6 [-52 -41]	12 mois	<p>≥ Grade 1 :</p> Placebo 5.2% TDF/FTC 6.6% $p=0.19$	<p>Diminution de la phosphorémie</p> <p>≥ Grade 2 :</p> Placebo 18.9% TDF/FTC 19.6% $p=0.65$ <p>≥ Grade 3 :</p> Placebo 3.9% TDF/FTC 4.4% $p=0.59$	Placebo 5 arrêts (0.5%) TDF/FTC 16 arrêts (1.6%) $p=0.02$
Partners PreP Baeten <i>NEJM</i> , 2012	Placebo versus TDF oral tous les jours versus TDF/FTC oral tous les jours	4747 membres de couples hétérosexuels sérodiscordants (Kenya, Ouganda) 1584 participants sous Placebo 1584 participants sous TDF 1579 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 82% des patients des groupes TDF et TDF/FTC	75 [55-87]	23 mois	<p>Grade 1 :</p> Placebo 1% TDF 1% $p=0.57$ TDF/FTC 1% $p=0.28$ <p>Grade 2 et 3 :</p> Placebo <1% TDF <1% $p=0.62$ TDF/FTC <1% $p=0.62$	<p>Diminution de la phosphorémie</p> <p>Grade 2 :</p> Placebo 8% TDF 8% $p=0.56$ TDF/FTC 8% $p=0.79$ <p>Grade 3 :</p> Placebo 1% TDF 1% $p=0.5$ TDF/FTC 1% $p=1$	Placebo 0 arrêts TDF 0 arrêts TDF/FTC 0 arrêts

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la créatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
VOICE Marrazzo, <i>NEJM</i> , 2015	Placebo versus TDF oral tous les jours versus TDF/FTC tous les jours versus gel de ténofovir vaginal	Femmes hétérosexuelles (Afrique du sud, Ouganda, Zimbabwe) 1008 participantes sous placebo 1002 participantes sous TDF 994 participantes sous TDF/FTC 1000 participantes sous gel vaginal placebo et 1003 sous gel vaginal TFV Observance (dosage sanguin) TDF 30%, TDF/FTC 29% et TFV gel 25%	-4 [-49 -27]	13 mois	Tous les grades : Placebo 0.2% TDF 0.4% <i>p=NS</i> TDF/FTC 1.3% <i>p=0.01</i> Grade 1 : Placebo 0.2% TDF 0.4% TDF/FTC 1.3% Grade 2 : Placebo 0% TDF <0.1% TDF/FTC 0%	Absence de données	Placebo 2 arrêts (<1%) TDF 2 arrêts (<1%) TDF/FTC 5 arrêts (<1%)

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; TFV tenofovir ; FTC emtricitabine ; p-value ; NS non significatif

A côté du risque d'augmentation de la créatinine, les investigateurs de ces différents essais cliniques se sont également intéressés au risque de tubulopathie. L'approche de la tubulopathie étant plus complexe, la majorité des études se sont limitées à la réalisation de bandelettes urinaires ou à la surveillance de la phosphorémie plasmatique. Aucun essai de PrEP n'a montré de différence significative entre les bras placebo et TDF/FTC pour ces deux paramètres. Ainsi, à la vue de ces premières données, les effets indésirables rénaux graves semblent donc rares en prophylaxie pré-exposition du VIH.

Afin de mieux cerner le risque de réduction du DFGe et de tubulopathie en PrEP continue, 3 études ont repris plus en détail l'évolution de la fonction rénale dans les essais iPrEx, Bangkok TenofovirStudy et Partner PrEP[62–65]. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 2. Dans l'essai iPrEx[62], la réduction de clairance de la créatinine 4 semaines après l'initiation du traitement était de $-2.4\text{mL}/\text{min}$ dans le bras TDF/FTC contre -1.1mL dans le bras placebo ($P=0.02$). Cette différence se normalisait après l'arrêt du traitement (TDF/FTC $-0.1\text{ mL}/\text{min}$, Placebo $0\text{ mL}/\text{min}$, $P=0.83$). Dans l'essai Partner PrEP[64], les patients sous TDF/FTC présentaient une réduction significative de leur DFGe à 72 semaines estimée à $-0.22\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($P<0.01$) par rapport à leur valeur à l'inclusion. Cette diminution n'était pas mise en évidence dans le groupe placebo ($+1.37\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Par rapport au groupe placebo, la réduction moyenne du DFGe à 42 semaines était de $-1.59\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ dans le groupe TDF/FTC ($P<0.01$). Cette diminution de la fonction rénale sous TDF/FTC était également constatée dans l'étude Bangkok TenofovirStudy[65] avec une pente moyenne de déclin du DFGe dans le groupe TDF/FTC de $-0.04\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ par mois ($P<0.01$) qui n'était pas observée dans le groupe placebo. La valeur moyenne de DFGe à 60 mois était également significativement plus basse dans le groupe TDF/FTC comparé au groupe placebo (TDF/FTC $88.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, Placebo $91.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, $P=0.01$).

A côté de ces données moyennes de réduction de la fonction rénale qui restent très modérées, certaines données soulignent un risque accru de modification significative de la fonction rénale sous TDF/FTC. Dans l'étude iPrEx, le pourcentage de patients ayant une réduction de la clairance de la créatinine comprise entre 10 et 20% à 12 semaines de traitement était de 19% dans le groupe TDF/FTC contre 15% dans le groupe placebo. Dans l'étude Bangkok TenofovirStudy, la proportion de patients ayant présenté pendant le suivi au moins une valeur de clairance de la créatinine inférieure à $50\text{mL}/\text{min}$ était plus élevée dans le groupe TDF/FTC (TDF/FTC 3.7%, Placebo 2.2%, $P=0.01$).

Tableau 2. Evolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les essais PrEP continue.

Essaithérapeutique	Population / Observance	Médiane de suivi	Evolution de la clairance de la créatinine – DFGe par rapport à l'inclusion	Tubulopathie	Facteurs associés à une réduction de la ClCr – DFGe sous TDF/FTC
<p>Essai iPrEx</p> <p>TDF/FTC Continu vsPlacebo</p> <p>Solomon, <i>AIDS</i>, 2014</p>	<p>2499 HSH (USA, Thaïlande, Afrique du sud)</p> <p>1248 participants sous Placebo 1251 participants sous TDF/FTC</p> <p>TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC</p>	20 mois	<p>A 4 semaines (ClCr) Placebo -1.1 mL/min TDF/FTC -2.4 mL/min $p=0.02$</p> <p>A l'arrêt du traitement (ClCr) Placebo +1.8mL/min TDF/FTC +0.3mL/min $p=0.02$</p> <p>Après arrêt du traitement (ClCr) Placebo 0,0 mL/min TDF/FTC -0,1 mL/min $p=0,83$</p> <p>A 12 semaines : Réduction ClCr > 20% Placebo 2.49% TDF/FTC 3%</p> <p>Réduction ClCr 10-20% Placebo 15.01% TDF/FTC 18.95%</p> <p>Réduction ClCr 0-10% Placebo 38.49% TDF/FTC 38.95%</p>	<p>A l'arrêt du traitement : Fe Phosphore (%) Placebo 7.08%; TDF/FTC 6.89% TDF/FTC SD 7.25% $p=0.26$</p> <p>Glycosurie (mg/l) Placebo 5.87 TDF/FTC 6.12 TDF/FTC SD 4.84 $p=0.85$</p> <p>Protéinurie (mg/dL) Placebo 10.71 TDF/FTC 12.67 TDF/FTC SD 10.45 $p=0.22$</p> <p>Fe AcideUrique (%) Placebo 5.90% TDF/FTC 5.51 TDF/FTC SD 5.87 $p=0.52$</p>	<p>Age $p=NS$</p> <p>Origine ethnique $p=NS$</p> <p>BMI $p=NS$</p> <p>Hypertension $p=NS$</p>
<p>Essai Partner PrEP</p> <p>TDF/FTC Continu vsPlacebo</p> <p>Mugwanya, <i>JAMA Internal Medicine</i>, 2015 & Mugwanya, <i>JID</i>, 2016</p>	<p>4747 membres de couples hétérosexuels sérodiscordants (Kenya, Ouganda)</p> <p>1584 participants sous Placebo 1584 participants sous TDF 1579 participants sous TDF/FTC</p> <p>TDF détectable chez 82% des patients des groupes TDF et TDF/FTC</p>	18 mois	<p>A 72 semaines (DFG) Placebo +1.37 mL/min/1.73m² TDF +0.14 mL/min/1.73m²$p=0.01$ TDF/FTC -0.22 mL/min/1.73m²$p<0.01$</p> <p>Par rapport au groupe placebo (DFG) : A 4 semaines TDF -1.70 mL/min/1.73m²$p=0.01$ TDF/FTC -2.42 mL/min/1.73m²$p<0.01$</p> <p>A 72 semaines TDF -1.23 mL/min/1.73m²$p=0.01$ TDF/FTC -1.59 mL/min/1.73m²$p<0.01$</p>	<p>Après 96 semaines : Tubulopathie¹ Placebo : 1.3% TDF/FTC : 1.7% $p=0.7$</p> <p>Protéinurie Placebo 4.4% TDF/FTC 8% $p<0.01$</p> <p>Fe AcideUrique : Placebo 10 TDF/FTC 27 $p<0.001$</p>	<p>Réduction > 25% DFGe(étude cas-témoin niché dans la cohorte) Sexe féminin OR 3.03; 95% IC95% (1.48-6.21) $p<0.01$</p> <p>Sujet agé OR 5/ans 1.27; IC95% (1.04-1.57) $p=0.02$</p>

<p>Essai Partner PRéP TDF/FTC Continu vs Placebo</p> <p>Mugwanya, <i>JAMA Internal Medicine</i>, 2015 & Mugwanya, <i>JID</i>, 2016</p>	<p>4747 membres de couples hétérosexuels sérodiscordants (Kenya, Ouganda)</p> <p>1584 participants sous Placebo 1584 participants sous TDF 1579 participants sous TDF/FTC</p> <p>TDF détectable chez 82% des patients des groupes TDF et TDF/FTC</p>		<p>Réduction DFGe > 25%</p> <p>A 48 semaines : Placebo 0.9% TDF 1.3% TDF/FTC 1.2% <i>p=NS</i></p> <p>A 144 semaines : Placebo 2.2% TDF 1.8% TDF/FTC 2.5% <i>p=NS</i></p>		
<p>Essai Bangkok Tenofovir Study</p> <p>TDF/FTC Continu vs Placebo</p> <p>Martin, <i>CID</i>, 2014</p>	<p>2413 usagers de drogues intra-veineuse (Thaïlande)</p> <p>79% d'hommes, 21% de femmes</p> <p>1209 participants sous Placebo 1204 participants sous TDF/FTC</p> <p>TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC</p>	60 mois	<p>CICr < 50mL/min au moins une fois : Placebo 2.2% TDF/FTC 3.7% <i>p=0.01</i></p> <p>Analyse transversale (DFG) :</p> <p>A 48 semaines Placebo 93.0 mL/min/1.73m² TDF/FTC 91.4 mL/min/1.73m² <i>p=0.04</i></p> <p>A 192 semaines Placebo 93.1 mL/min/1.73m² TDF/FTC 90.3mL/min/1.73m² <i>p=0.01</i></p> <p>A 240 semaines Placebo 91.9mL/min/1.73m² TDF/FTC 88.5mL/min/1.73m² <i>p=0.01</i></p> <p>Analyse longitudinale :</p> <p>A 240 semaines (DFG) Placebo slope -0.02 Tenofovir slope -0.04 <i>p=0.12</i></p> <p>A 240 semaines (CICr) Placebo slope 0.02, Tenofovir slope -0.04, <i>p<0.01</i></p>	Absence de données	<p>DFGe baseline 60-79 mL/min 80-99 mL/min <i>p=NS</i> >100 mL/min; <i>p=NS</i></p>

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; DFGe débit de filtration glomérulaire estimé ; CICr : clairance de la créatinine ; Fe fraction excrétée ; SD sous dosé ; *p* p-value ; *NS* non significatif ≥ 2 of the following markers of proximal tubular dysfunction at the same time point: tubular proteinuria, defined as proteinuria of >200 mg/g with a urine albumin-total protein ratio <0.4; euglycemic glycosuria, defined as a positive urine glucose level (≥ 10 mg/dL) with a normal random serum glucose level (<126 mg/dL).

Dans l'étude Partner PrEP, il existait également une tendance vers un risque augmenté de déclin de plus de 25% du DFGe par rapport à l'inclusion dans le groupe TDF/FTC comparé au groupe placebo (Hazard ratio 1.45, Intervalle de confiance à 95% IC95% [0.79, 2.64], $P=0.23$). Les analyses exploratoires réalisées mettaient évidence qu'un âge avancé et le sexe féminin étaient des facteurs de risque indépendants de réduction de plus de 25% du DFG. Les études portant sur iPrEx et Bangkok Tenofovir Study n'ont pas permis de mettre en évidence des facteurs de risque associés à un déclin significatif du DFGe.

Ces études ont également permis de mieux appréhender le risque de tubulopathie en utilisant des marqueurs plus précis dans des sous-groupes de patients. Dans l'étude portant sur Partner PrEP [63], le pourcentage de tubulopathie à 96 semaines de traitement, définie par la présence dans les urines pendant le suivi d'au moins 2 marqueurs de tubulopathie sur 4 sur un même échantillon (protéinurie tubulaire, glycosurie euglycémique, phosphaturie et fraction excrétée de l'acide urique augmenté) ne différait pas dans les groupes TDF/FTC et placebo (TDF/FTC 1.7%, Placebo 1.3%, $P=0.7$) bien que la proportion de patients avec une protéinurie ou une fraction excrétée de l'acide urique augmentée soit plus importante dans le groupe TDF/FTC. Dans l'étude portant sur la cohorte iPrEx, la protéinurie, la glycosurie et la fraction excrétée du phosphore et de l'acide urique étaient identiques entre les groupes placebo, et TDF/FTC [62].

Ces analyses portant sur trois essais thérapeutiques majeurs en PrEPs'accordent donc sur le fait que l'utilisation du TDF/FTC est associée à un déclin discret mais significatif de la fonction rénale. Ces données sont également confirmées par une méta-analyse de 2016 reprenant 10 essais de PrEP contre placebo et qui montrait que les patients sous TDF en PrEP continue avaient un risque accru d'élévation de la créatinine (\geq grade 1) par rapport aux individus sous placebo (OR = 1.36, IC95% [1.09 to 1.71]). Dans cette étude, le nombre de patients à traiter pour voir la survenue d'un événement indésirable défini par une élévation de la créatinine \geq grade 1 était de 167 [66]. Bien que ces modifications de la fonction rénale soient minimes, elles ne doivent pas faire occulter le fait qu'un certain nombre de patients ont un risque augmenté de déclin significatif du DFGe sous TDF/FTC. Pour le risque de tubulopathie, ces études ne sont pas parvenues à mettre en évidence une augmentation significative du risque sous TDF/FTC.

Néanmoins, les interprétations de ces études doivent rester prudentes. Comme nous l'avons vu dans les études menées chez les PVVIH, le risque d'effets indésirables rénaux est souvent sous-estimé dans les essais thérapeutiques de part une sélection plus stricte des patients et des durées de suivi plus faibles. Les patients âgés ou à risque de maladie rénale sont souvent exclus de ces essais thérapeutiques rendant parfois difficile l'extrapolation de ces résultats aux patients de la « vraie vie » suivis dans les centres de prévention du VIH. De plus, la plupart de ces essais sont marqués par une forte proportion d'inobservance allant de 49% dans les études siPrExet Bangkok Tenofovir Study à 18% dans l'essai Partner PrEP. Ainsi, le risque de survenue d'effets indésirables rénaux pourraient également être sous-estimé dans ces études où l'observance était imparfaite. Afin de mieux comprendre l'impact de la PrEP sur la fonction rénale, il est donc nécessaire de compléter ces données par des études de cohorte menées sur des patients de la « vraie vie » qui sont plus à risque d'insuffisance rénale aiguë ou chronique de par leurs comorbidités, leur âge ou leur utilisation de médicaments ou drogues néphrotoxiques.

Trois études se sont intéressées à l'évolution la fonction rénale en reprenant les données recueillies dans trois cohortes de PrEP en continu : la cohorte siPrExOLE qui porte sur l'ensemble des patients enrôlés dans de la phase ouverte de l'essai siPrEx, la cohorte KPNC et la cohorte US PREP Demonstration Project [67–71]. Dans l'étude siPrEx OLE, la diminution moyenne de la clairance de la créatinine était de -4.2 mL/min à 72 semaines de traitement soit une diminution de -2.9% sous traitement (IC 95% $[-1.8\% ; -4.2\%]$, $P < 0.01$). En stratifiant sur l'observance thérapeutique, les patients prenant < 2 pilules/semaine avaient une réduction de la clairance de la créatinine inférieure à ceux consommant 7 pilules/semaines (2 pilules/semaine -3.6% , 7 pilules/semaine -4.8% , $P < 0.05$). Dans l'étude de cohorte US PREP Demonstration Project, la réduction moyenne de la fonction rénale à 12 semaines était estimée à -4.8 mL/min soit une réduction de -3.0% (IC 95% $[-1.8\% ; -4.2\%]$, $P < 0.01$). 6.2% des participants avait une réduction de la clairance de la créatinine de plus de 25% par rapport à l'inclusion. Dans la cohorte KPNC, 15.5% des patients présentaient au moins une mesure du $\text{DFGe} < 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ pendant le suivi tandis que 0.2% des participants ont arrêté la PrEP pour cause de toxicité rénale. Pour ce qui est du risque de tubulopathie, les études ont noté une augmentation du débit de protéinurie tubulaire de l'ordre de 15% après l'initiation du traitement sans pour autant pouvoir parler d'une authentique tubulopathie.

Tableau 3. Evolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les cohortes de patients sous PrEP.

Cohorte	Population / Observance	Médiane de suivi	Réduction de la clairance de la créatinine – DFGe par rapport à l'inclusion	Tubulopathie	Facteurs associés à une réduction de la CICr – DFGe sous TDF/FTC
<p>iPrEx OLE</p> <p>Cohorte ouverte de patients sous TDF/FTC</p> <p>Gandhi, <i>Lancet HIV</i>, 2016 & Jotwani, <i>JAIDS</i>, 2018</p>	<p>1224 HSH et femmes transgenres (USA, Thaïlande, Afrique du sud, Brésil)</p> <p>Tous les patients sont sous TDF/FTC</p> <p>Observance (dosage capillaire) 27% TDF non détectable 16% < 2 pilules/semaine 9% 2-3 pilules/semaine 33% 4-6 pilules/semaine 16% prise journalière</p>	18 mois	<p>A 72 semaines (CICr) Données brutes : -4.2 ml/min IC95% (-3.6 ; -4.7) soit -2,9% IC95% (-2.4% ; -3.4%) $p<0.01$</p> <p>En stratifiant par l'âge à baseline : Age < 40ans -2.6% Age 40-50 ans -4.2% $p<0.01$ Age > 50 ans -4.9% $p<0.01$</p> <p>En stratifiant sur l'observance : < 2 pilules/semaine -3.6% 7 pilules / semaines -4.8% $p<0.05$</p>	<p>A 24 semaines Analyse transversale (étude cas-témoin niché dans la cohorte de 200 patients) <i>α 1 microglobuline (mg/dL)</i> Placebo <0.5 TDF/FTC <0.5 $p=0.25$</p> <p><i>ACR (mg/g)</i> Placebo 4.6 TDF/FTC 4.1 $p=0.64$</p> <p><i>PCR (mg/g)</i> Placebo 72 TDF/FTC 78 $p=0.27$</p> <p>Analyse longitudinale (109 patients en PrEP continu) <i>α 1 microglobuline(mg/dL)</i> +20.9% $p<0.01$</p> <p><i>ACR (mg/g)</i> +5.6% $p=0.39$</p> <p><i>PCR (mg/g)</i> +17.5% $p<0.01$</p>	<p>Facteurs de risque de CICr< 70mL/min <i>CICr à l'inclusion < 90 ml/min</i> RR 31, IC95% (16 ; 60)</p> <p>Age 40-50 ans RR 13 IC95% (6 ; 33) Age>50 ans RR 37 IC 95% (16 ; 84)</p> <p>Concentration FTC dans le 4^e quartile RR 8.5 IC95% (1 ; 69)</p> <p>Relation linéaire entre l'augmentation du nombre de dose de TDF/FTC et la réduction moyenne de la CICr par rapport à l'inclusion ($p= 0.01$)</p>

Cohorte	Population / Observance	Médiane	Réduction de la clairance de la créatinine –	Tubulopathie	Facteurs associés à une réduction
---------	-------------------------	---------	--	--------------	-----------------------------------

		de suivi	DFGe par rapport à l'inclusion		de la CICr – DFGe sous TDF/FTC
<p>US PREP Demonstration Project</p> <p>Cohorte ouverte de patients sous TDF/FTC</p> <p>Tang, <i>J.AIDS</i>, 2017 & Gandhi, <i>AIDS</i>, 2017</p>	<p>557 HSH et femmes transgenres (USA)</p> <p>Tous les patients sont sous TDF/FTC</p> <p>Observance (dosage sanguin) 7.5% < 2 pilules/semaine 10.6% 2-3 pilules/semaine 81.9% 4-7 pilules/semaine</p>	12 mois	<p>A 12 semaines (CICr): Données brutes : -4.8 mL/min IC 95% (-3.3 ; -6.3) soit -3.0% IC 95% (-1.8% ; -4.2%) <i>p</i><.01 En stratifiant sur l'observance : <2 pilules/semaines +5mL/min (+5.6%) 2-3 pilules/semaines -4.4mL/min (-3.1%) <i>p</i>=0.64 4-7 pilules/semaines -6.1 mL/min (-4.1%) <i>p</i>=0.09 > 25% réductionCICr : 6.2% des participants(31/499)</p>	<p>Analyse transversale à 12 semaines : 15.7% de protéinurie <i>p</i><0.01</p>	<p>Facteurs de risque de DFGe<70 mL/min/1.73m2.</p> <p><i>Analyse bivariée</i> Age > 40 ans <i>p</i>=0.01 AINS <i>p</i>=0.03 Drogues <i>p</i>=0.03 DFGe<90 mL/min/1.73m2 à baseline<i>p</i><0.01</p> <p><i>Analyse multivariée</i> DFGe à l'inclusion < 90mL/min OR 9.59 IC 95% (3.7 ; 25) Age > 40 ans OR 3.4 IC 95% (1.4 ; 10)</p> <p>Sous-groupe EPIC-HAIR study (dosage TDF/FTC capillaire) Relation linéaire entre le nombre de comprimés /semaine et la réduction moyenne de la CICr par rapport à l'inclusion (<i>p</i>=0.01)</p>
<p>KPNC cohorte</p> <p>Cohorte ouverte de patients sous TDF-FTC</p> <p>Marcus, <i>JAIDS</i>, 2016</p>	<p>972 participants</p> <p>98% homme 2.1% de femmes</p> <p>Tous les patients sont sous TDF/FTC</p> <p>Observance (nombre de pilules) >80% d'observance chez 92% des patients</p>	42 semaines	<p>Après 42 semaines DFGe< 70mL/min/1.73m2 chez 15.5% des patients Toxicité rénale avec arrêt de traitement chez 0.2% des patients</p>	Absence de données	<p>Facteurs de risque de DFGe<70 mL/min/1.73m2</p> <p>DFGe à l'inclusion < 90mL/min RR 7.1 IC95% (4.3 ; 11.6) Age >50 ans Age < 30 RR 0.2 IC95% (0.1 ; 0.5) Age 30–39 RR 0.5 IC95% (0.3 ; 0.8) Age 40–49 RR 0.6 IC95% (0.4 ; 0.9) Tendance chez le diabétique RR 1.7 IC95% (1 ; 2.8)</p>

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; DFGe débit de filtration glomérulaire estimé ; CICr : clairance de la créatinine ; ACR : albuminuria/creatininuria ratio ; PCR : proteinuria/creatininuria ratio ; *pp*-value

Ces études ont également permis d'identifier des groupes particulièrement à risque de déclin significatif du DFG. Les facteurs de risque associés à un déclin significatif de la fonction rénale, défini par les auteurs comme une valeur de clairance de la créatinine ou de $DFGe < 70 \text{ mL/min}$ au moins une fois pendant le suivi, étaient les mêmes dans les trois cohortes, à savoir un $DFGe$ à l'inclusion $< 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ et un âge supérieur à 40 ans. Dans l'étude iPrExOLE, les patients ayant une concentration d'emtricitabine dans le 4^e quartile avait également un risque de déclin significatif de présenter une mesure de clairance de la créatinine $< 70 \text{ mL/min}$ durant le suivi (RR 8.5, 1.0 to 68.9, $P=0.04$).

Par ailleurs, les analyses portant sur les sous-groupes de patients peu observants, basées sur des dosages plasmatiques ou capillaires de TDF, apportent un éclairage intéressant sur le lien entre exposition au TDF et réduction du DFG. Les études iPrExOLE et US PREP Demonstration Project montrent une relation linéaire entre le nombre de comprimés pris par semaine, déterminé à partir des dosages sanguins ou capillaires de TDF, et la réduction moyenne du DFG, suggérant que la réduction du nombre de comprimés liée à une mauvaise observance présenterait un bénéfice en terme de néphroprotection [69,70]. Comme attendu, les réductions moyennes du $DFGe$ observées dans ces cohortes observationnelles sont bien supérieures à celle observées dans les essais thérapeutiques en particulier pour des réductions significatives du $DFGe$ ($DFGe < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ou réduction $> 25\%$ par rapport à l'inclusion). Ces réductions plus importantes de la fonction rénale posent alors la question du potentiel de récupération des patients ayant présenté un déclin significatif du $DFGe$ en PrEP continu. Cette question semble d'autant plus légitime que chez les PVVIH traitées par TDF/FTC jusqu'à 38% des patients ne récupèrent pas une fonction rénale normale après l'arrêt du traitement [60]. A ce titre, la seule étude menée sur le sujet est rassurante. Reprenant les données de l'étude Partner PrEP, les auteurs montraient que plus de 96% des participants avaient une amélioration de leur fonction rénale 2 mois après l'arrêt du traitement correspondant à au moins 75% de leur $DFGe$ initiale [72]. De plus, sur les 62 participants ayant arrêté la PrEP pour des effets indésirables rénaux graves, 57 participants (92%) ont récupéré une fonction rénale normale deux mois après l'arrêt du traitement.

Si la réversibilité de l'atteinte semble probable, la question de la fréquence du suivi de la fonction rénale en PrEP continue reste posée. En effet, la nécessité de réalisation de contrôle sanguin régulier pourrait rendre le déploiement de la PrEP difficile dans les pays du sud où un monitoring régulier de la fonction rénale n'est pas possible en raison de difficultés structurelles et économiques. Afin de répondre à cette question, une étude a comparé la

fréquence de surveillance de la fonction rénale (3 mois versus 6 mois) en comparant les résultats obtenus dans les études Partner PrEP et Partner Demonstration Project[73]. Les auteurs montraient qu'une stratégie de surveillance de la fonction rénale tous les 6 mois était aussi efficace dans la détection des effets indésirables rénaux qu'une stratégie de surveillance tous les 3 mois. Néanmoins, ces 2 études ont été conduites en Afrique sur des populations jeunes, sans comorbidités, qui ne sont pas représentatives du profil des patients suivis dans les centres de prévention du VIH en Europe ou aux Etats Unis. D'autres études sont donc nécessaires dans ces populations occidentales, où l'on pourrait imaginer stratifier la stratégie de suivi des patients lors de la première consultation de PrEP en fonction des facteurs de risque individuels de déclin (âge >40 ans, DFGe à l'inclusion < 90mL/min, comorbidités).

Pour pallier aux effets indésirables rénaux du TDF, une nouvelle prodrogue du ténofovir, le ténofovirafénamide (TAF), associée à l'emtricitabine sous le nom de DESCOVY®, dispose d'une autorisation de mise sur le marché européen depuis mars 2016 dans le traitement de l'infection par le VIH. Chez les PVVIH, l'utilisation du TAF a une efficacité comparable à celle du TDF mais permet une réduction du risque d'effets indésirables rénaux et osseux [74]. L'efficacité de l'association TAF/FTC en PrEP continue a été évaluée dans l'essai DISCOVER où cette association est comparée au standard actuel TDF/FTC [75]. Les résultats de cet essai, qui seront présentés à la CROI (*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*) en mars 2019, montreraient une faible toxicité rénale quelle que soit le bras de randomisation. Ces données vont dans le sens d'une méta-analyse récente d'essais cliniques conduits chez les PVVIH montrant que lorsque le TDF n'est pas associé à un inhibiteur de protéase boosté ou du cobicistat, le bénéfice du TAF par rapport au TDF est tout à fait marginal en terme de survenue d'effets indésirables rénaux et osseux[76]. Il est donc peu probable que le TAF amène un réel bénéfice concernant la tolérance rénale de la PrEP par rapport au TDF en PrEP continue. De plus, le développement du TAF risque d'être limité par des préoccupations économiques et par le manque d'accessibilité des pays à faible revenu à cette nouvelle molécule. L'association TDF-FTC étant désormais génériquable et produite à moindre coût, elle restera probablement la référence dans la majorité des pays, y compris dans certains pays à hauts revenus où le rapport coût-efficacité de la PrEP reste débattu.

A ce jour, l'essai ANRS-IPERGAY[22] est le seul essai de PrEP à avoir été conduit selon un schéma à la demande, avec une efficacité remarquable dans la réduction du risque d'infection par le VIH chez les HSH, qui ne s'est pas démenti dans la phase ouverte de l'étude avec une réduction de près de 97% du risque de nouvelles contaminations [24]. Par la possibilité de réduire l'exposition des individus au TDF/FTC, la PrEP à la demande, lorsqu'elle est possible, pourrait apparaître comme un schéma moins à risque de toxicité qu'un schéma continu. Cela semble d'autant plus vrai en ce qui concerne la toxicité rénale du TDF puisque, comme nous l'avons vu, plusieurs études en PrEP continu indiquent qu'il existe une relation linéaire entre l'augmentation des concentrations sanguines ou capillaires de TDF et la diminution du DFGe[69,70]. Ces données suggèrent donc qu'une limitation de la prise de TDF/FTC, rendue possible par un schéma à la demande, pourrait réduire le risque de réduction du DFGe chez les patients sous PrEP. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a évalué le risque de diminution du DFGe en PrEP à la demande.

Dans cette étude, nous proposons donc d'évaluer l'impact d'un schéma de prophylaxie pré-exposition du VIH à la demande par TDF/FTC sur la fonction rénale en reprenant les données collectées au cours des phases aveugle et ouverte de l'essai ANRS-IPERGAY. Nous veillerons particulièrement au cours de cette étude à :

- Comparer l'évolution moyenne du DFG, le risque de déclin significatif du DFGe et le risque de tubulopathie entre les groupes placebo et TDF/FTC durant la phase aveugle.
- Décrire l'évolution moyenne du DFG, la survenue d'une réduction significative du DFGe et la survenue d'une tubulopathie chez l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement par TDF/FTC en incluant les patients de la phase ouverte.
- Déterminer les facteurs de risques associées à la survenue d'une réduction du DFGe sous TDF/FTC.

II. ARTICLE SCIENTIFIQUE

**Changes in Kidney Function Among Gay Men Starting on Demand
Tenofovir Disoproxil Fumarate - Emtricitabine Pre-Exposure Prophylaxis
in the ANRS-IPERGAY Study**

Abstract

Background

Daily pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir disoproxilfumarate/ emtricitabine (TDF/FTC) is associated with a small but statistically significant decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR). We assessed whether on-demand PrEP could increase the renal safety of TDF/FTC based PrEP among MSM.

Methods

We used data from the randomized double-blind placebo-controlled ANRS-IPERGAY trial conducted among HIV-uninfected MSM with normal kidney function at baseline starting on-demand TDF/FTC based PrEP. Using linear mixed model, we evaluated the mean eGFR change from baseline during both the blind and the open-label extension phase of the study and determined risks factors associated with eGFR decline over time.

Results

During the blind phase, with a median of follow-up of 9.4 months, the mean decline slope of eGFR from baseline was $-0.07\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per month in the placebo group ($n=201$) ($P=0.04$) and $-0.13\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per month in the TDF/FTC group ($n=198$) ($P<0.01$) for a slope difference of $-0.06\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per month ($P=0.27$). Including both phases, 389 participants started on-demand TDF/FTC with a median follow up of 19.2 months. The slope of eGFR reduction was not different in participants with an eGFR at baseline $\leq 90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (slope difference (SD): $0.48\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$, $P=0.44$), an age >40 years (SD: $0.48\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$, $P=0.24$) or hypertension (SD: $2.40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{year}$, $P=0.21$). There was a dose-response relationship between a high exposure level to tenofovir and a lower eGFR at any time of the study when we considered the cumulative number of pills from baseline, the number of pills per month (>15 pills/month: $-0.89\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ when compared to ≤ 15 pills/month, $P<0.001$) or the tenofovir's dosages in plasma (when compared to $\leq 2\text{ng}/\text{mL}$, >2 to $\leq 10\text{ng}/\text{mL}$: $-0.99\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, >10 to $\leq 40\text{ng}/\text{mL}$: $-1.28\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, $>40\text{ng}/\text{mL}$: $-1.82\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, $P<0.001$).

Conclusion

The eGFR decline over time in on-demand PrEP was similar to the placebo group and was not influenced by age or baseline eGFR. However, higher exposure to TDF was associated with a lower eGFR according to a dose-response relationship.

Background

Pre-Exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) – emtricitabine (FTC) is recommended by WHO since July 2012 to prevent HIV acquisition in adults at high risk of infection [77]. This recommendation is based on the results of multiple double-blind randomized control trials conducted in high-risk population [21–23,78–82], especially in men who have sex with men (MSM), with effectiveness in reduction of HIV incidence from 44 to 86% [21–23].

TDF/FTC has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of HIV infected patients since 2004. Although TDF/FTC combination appeared safe in most HIV infected patients in the short term [52], there have been reports that its use was associated with a higher risk of renal toxicity compared to others antiretroviral drugs. TDF associated-nephropathies include a broad spectrum of kidney dysfunction including acute kidney injury, Fanconi syndrome or chronic proximal tubular dysfunction [43,83,47,48]. TDF use is also associated with a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) [54,55,84], especially when combined with a booster drug such as cobicistat or ritonavir [76]. However, the assessment of renal toxicity of TDF remains difficult in HIV infected patients by several confounding factors including HIV-related kidney disease, higher comorbidities or concomitant use of nephrotoxic drugs.

These concerns merit close consideration in the setting of PrEP since the treatment of healthy patients requires a higher level of drug safety with an objective of “zero harm”. Clinical trials conducted in MSM, intravenous drug users or serodiscordant couples on daily PrEP showed that the proportion of patients who stopped PrEP for kidney adverse events is low, ranging from 0% to 1.6% [21,23,78–82]. However, retrospective analysis of trials and cohorts on-daily PrEP highlighted a small but statistically significant decrease in eGFR and/or creatinine clearance [62,65,64,67,71,69]. Individuals with a lower renal function at baseline, an advanced age or a higher exposure to TDF would have a greater risk to experiment significant reduction in eGFR or creatinine clearance [67,69,71].

In 2015, the ANRS-IPERGAY placebo-controlled trial demonstrated the efficacy of sexual activity-dependent “on-demand” PrEP in MSM with a relative reduction of 86% in the risk of HIV-1 infection [22]. Based on the evidence from this trial, on-demand PrEP is now recommended by the European AIDS Clinical Society (EACS) [31] and by the International Antiviral Society-USA Panel [32] in MSM population. In the ANRS-IPERGAY study, event-

driven PrEP allowed to reduce by half the exposition to TDF/FTC compared to daily PrEP, with a median number of 15 pills taken per month. However, it is uncertain whether the reduction of TDF/FTC exposure allowed by on-demand PrEP regimen could minimize the risk of eGFR reduction among MSM.

We aimed in this study to assess whether on-demand TDF/FTC based PrEP could increase the renal safety of TDF in HIV-1 uninfected men by taking advantage of data collected during the ANRS-IPERGAY trial and the subsequent open-label extension study [22,24].

Methods

Study design and participants

The ANRS-IPERGAY study is a double-blind, randomized placebo control trial of on-demand TDF/FTC for preexposure HIV-1 prophylaxis among MSM population (ClinicalTrials.gov number, NCT01473472) [22]. Participants eligible for the study were HIV-negative MSM or transgender women having sex with men, aged 18 years or older, who were at high risk of HIV acquisition, defined as unprotected anal sex with at least two different partners over the previous 6 months. Participants with hepatitis B surface antigen positivity, an alanine aminotransferase (ALT) concentration more than 2.5 times the upper limit of normal, a creatinine clearance below 60 mL/min estimated by Cockcroft and Gault equation and glycosuria or proteinuria of more than 1+ in analysis with urine dipsticks were excluded of this study. From February 2012 through October 2014, 400 patients were enrolled and followed in six study sites in France and one in Canada. Participants were randomly assigned to take a fixed dose combination of TDF/FTC or placebo before and after sexual activity until October 2014. At that time, the first unblinded interim analysis requested by the data and safety monitoring board (DSMB) showed a relative reduction of 86% in the risk of HIV-1 infection. The DSMB then recommended that the placebo group be discontinued and that all the study participants be offered on-demand PrEP with TDF-FTC. The open-label extension (OLE) of the ANRS IPERGAY trial immediately followed the end of the double-blind phase of the study. Between November 2014 and January 2015, 361 participants have been enrolled in the OLE study [24]. Patients were followed up until June 30, 2016, a date at which it was likely that TDF/FTC based PrEP would be approved in France.

Data Collection and Management

Participants received TDF/FTC as a fixed-dose combination of 300 mg tenofovir disoproxil fumarate and 200 mg emtricitabine per pill. For each sexual intercourse, participants took a loading dose of two pills with food 2–24 h before sex, a third pill 24 h after the first drug intake, and a fourth pill 24 h later. In case of multiple consecutive sexual intercourses, we instructed participants to take a pill per day until the last sexual intercourse and then to take the two postexposure prophylaxis pills. We scheduled study visits at enrolment, 4 weeks and 8 weeks later, and every 8 weeks thereafter. Each visit included drug dispensation with enough pills to cover the daily use of TDF/FTC or placebo between visits, pill count and adherence counseling, serum testing for HIV-1 and HIV-2, and biochemical analyses. To assess the adherence, we asked participants to return their study-drug bottles at each visit and did pill counts of unused medication. We also measured tenofovir and FTC levels in plasma in all participants 6 months after their enrolment in the OLE phase using validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method, with a limit of quantification of 1 ng/mL for tenofovir [85]. This plasma assay was able to detect drugs up to 7 days after intake. Adverse events were recorded at each visit. The renal toxicity was graded according to the scale of the severity of adverse events in adults used by the France Recherche Nord et Sud Sida-HIV et Hépatites (National Agency of Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS]) [86].

Assessment of renal function

Serum creatinine was measured in local laboratories at screening, enrolment, 4 weeks and 8 weeks later, and every 2 months thereafter until the end of follow up using automated bioanalyzers with calibration traceable to isotope-dilution mass spectrometry. Baseline serum creatinine was defined as the mean of the measurements during screening and enrollment. Creatinine clearance (ClCr) was estimated by Cockcroft and Gault equation [87] to determine participant eligibility and monitor renal function during the study. We also calculated the eGFR using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation for this study which provides a more accurate estimate of GFR when is greater than 60mL/minute/1.73m² than Cockcroft and Gault or Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation [88]. Urine dipstick testing for protein and glucose was performed at screening and every two months after drug initiation for each participant during the blind and OLE phase.

Ethical consideration

The ANRS-IPERGAY trial protocol and the amendment to implement the open-label extension study were approved by public health authorities and by ethics committees in France (Comité de Protection des Personnes, Paris, Ile de France IV) and Canada (Comité d'éthique de la recherche, Montreal, QC). All patients enrolled in the parent study provided a written consent authorizing the use of their clinical and laboratory data for research purposes and publication.

Statistical analysis

Baseline characteristics were compared by Student test for continuous variables and Chi-2 or Fisher's exact test according to the expected frequencies under the null hypothesis for categorical variables. We evaluated the change over time in creatinine, creatinine clearance and eGFR using a mixed model with random intercept and slope. Using a Kaplan Meier method, we also evaluated the cumulative incidence of eGFR < 60 mL/min/1.73 m², the recommended threshold for discontinuing TDF/FTC on PrEP and the probability of eGFR falling to < 70 mL/min/1.73 m² at least once over the duration of the study. This threshold, already used in the assessment of TDF nephrotoxicity in HIV and PrEP patients [67,69,71,84], represent a clinical relevant eGFR reduction, which alerts the clinician on the need to strengthen renal monitoring or to discontinue TDF/FTC prophylaxis. We conducted univariate analyses using a linear mixed-effect model to identify baseline risk factors associated with eGFR decline on TDF/FTC including baseline eGFR, age, ethnicity, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. Covariates associated with eGFR reduction at a p-value < 0.25 were included in a multivariable mixed model. For time-dependent variable, such as the use of recreational drugs, alcohol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the body mass index (BMI), the cumulative number of pills from baseline, the mean number of pills per month (≤ 15 or > 15 pills per month) and the blood level of tenofovir, we compared the mean eGFR at any time of the study using a linear mixed model. All analyses were conducted with R version 3.4.4. All *P* values and confidence intervals are two-sided.

Results

Characteristics of IPERGAY participants at baseline

From February 2012 through October 2014, 201 participants were enrolled in the placebo group and 199 in the TDF/FTC group. The baseline characteristics were similar in the two treatment groups (Table 1). The median plasma creatinine level was 81 μ mol/L (interquartile range IQR 75-88) in the TDF/FTC arm and 82 μ mol/L (73-87) in the placebo arm ($P=0.52$) for respective median creatinine clearance values of 111mL/min (99-126) and 116mL/min (99-131) ($P=0.18$). The median eGFR at baseline was 106mL/min/1.73m² (97-115) in the TDF/FTC arm and 108mL/min/1.73m² (96-115) in the placebo arm ($P=0.44$). The median follow-up of the blinded phase was 9.4 months (IQR 5.1 to 20.6). Overall, 389 participants initiated on demand TDF/FTC PrEP regimen during the study; 199 participants initiated TDF/FTC during the blind phase while 161 participants from the placebo group and 29 new participants started TDF/FTC during the OLE phase. The characteristics of these participants are detailed in table 1. The median follow-up after TDF/FTC initiation was 19.2 months (IQR 18.0 to 26.9).

Change in eGFR and creatinine clearance in the blind phase of the IPERGAY study

In longitudinal analysis, we observed a significant reduction in mean eGFR from baseline in the two arms with a declining slope of -0.07mL/min/1.73m² per month in the placebo group ($P=0.04$) and -0.13 mL/min/1.73m² per month in the TDF/FTC group ($P<0.01$) for both arms. The difference between the two arms was not statistically significant ($P=0.27$). Using the Cockcroft and Gault equation, we observed a significant reduction in mean creatinine clearance from baseline in the TDF/FTC group (-0.17 mL/min/1.73m² per month, $P<0.01$), but not in the placebo group (-0.06 mL/min/1.73m² per month, $P=0.28$), without significant difference between the two arms ($P=0.14$). The changes over time of eGFR are represented in Figure 1. At 4 weeks, the change from baseline between group was -1.7mL/min/1.73m² (placebo +0.3mL/min/1.73m², TDF/FTC -1.4 mL/min/1.73m², $P=0.07$). Thereafter, the difference between the two groups from baseline was globally similar with -1.5 mL/min/1.73m² ($P=0.16$) at 6 months and -1.2 mL/min/1.73m² ($P=0.55$) at 18 months. The distribution of eGFR changes at 4 weeks showed that most of the participants in both groups

had a less than 10% decrease (or an increase) in eGFR (Figure 2). The proportion of patients with >10% eGFR decrease was 7% in the placebo group and 17% in the TDF/FTC group at 4 weeks ($P<0.01$). The percentage difference remains quite similar thereafter (placebo 9% and TDF/FTC 22% at 6 months).

Overall, 29 participants had at least one eGFR $< 70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ in the blinded phase; 9 participants in the placebo arm and 20 in the TDF/FTC arm (LogRank $P=0.04$). The cumulative proportion of patients who developed an eGFR $< 70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ from baseline at 12 months was 3% (95% confidence interval (CI) 0 to 6%) for placebo and 8% (CI 4 to 13%) for TDF/FTC. None of the patients stopped treatment for renal adverse events in the blind phase.

Change in eGFR among participants starting TDF/FTC during both phases of the IPERGAY study

At baseline, the mean eGFR was $105\pm 0.7\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. After TDF/FTC initiation, there were a small but significant decline in eGFR from baseline of $-0.7\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ at 4 weeks, $-2.1\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ at 6 months, $-3.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ at 24 months and $-5.3\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ at 36 months. The mean slope of eGFR reduction from baseline was $-0.10\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per month ($P<0.01$). At 6 months, 82% of the participants had a less than 10% decrease (or an increase) in eGFR, 14% had a decrease in eGFR of 10-20% and 4% had a decrease more than 20%. During the follow-up, eGFR reduction $<70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ occurred in 45 patients for a cumulative proportion of 14% (CI 9 to 18%) by 24 months. However, on these 45 patients, 22 patients had just one episode of eGFR reduction $<70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ with no further recurrence and only 12 participants had two consecutive measurements of eGFR $<70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Of the 14 participants who had an eGFR $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, 12 of whom had only one measurement below this threshold.

Interactions between risk factors at baseline and eGFR

In univariate analysis, on-demand based PrEP was not associated with a higher slope of eGFR decline among participants with an age > 40 years (slope difference (SD): $0.60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per year, $P=0.16$), a baseline eGFR $<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (SD: $0.72\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per month, $P=0.25$) or hypertension at baseline (SD: $1.32\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, $P=0.20$). (Table 2). In multivariable analysis, none of these factors were associated with a higher slope of eGFR reduction. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

(+0.01mL/min/1.73m², $P=0.92$), recreational drugs (-0.01mL/min/1.73m², $P=0.67$) or alcohol (-0.28mL/min/1.73m², $P=0.67$) was not associated with a significantly lower eGFR at any time of the study.

Relationship between tenofovir exposure and eGFR

There was a dose-response relationship between tenofovir exposure and a lower eGFR at any time of the study whatever the methods used to assess the exposure to tenofovir (Table 3). At each study visit, participants who had taken >15 pills per month during the last two months before the follow-up visit had a lower eGFR of -1.38mL/min/1.73m² ($P<0.001$) when compared to those who had taken ≤ 15 pills per month. A high cumulative number of pills was also associated with a lower eGFR (cumulative number of pills >120: -2.13mL/min/1.73m² when compared to ≤ 120 pills, $P<0.001$). This dose-response relationship was particularly evident when considering the blood level of tenofovir (when compared to ≤ 2 ng/mL; >2 to ≤ 10 ng/mL, -1.27mL/min/1.73m²; >10 to ≤ 40 ng/mL, -1.42mL/min/1.73m² and >40ng/mL, -2.07mL/min/1.73m², $P<0.001$). This association persisted when the analysis was adjusted on the baseline age, eGFR and hypertension.

Serious kidney adverse events and markers of proximal tubulopathy on TDF/FTC

The proportion of participants presenting any serious adverse events in the study was 15% in all participants initiating TDF/FTC. 72 participants (19%) had creatinine elevation of grade 1 and 2 participants (1%) had a grade 2 (Table 4). On the 5 participants who discontinued TDF/FTC during the study, 3 participants had an event related to kidney dysfunction: two participants had grade 1 kidney adverse events (with a decline in eGFR to 58 mL/min/1.73m² and 49 mL/min/1.73m²) and one participant had grade 2 (with a decline to 39 mL/min/1.73m²). In the blind phase, 1222 urine dipsticks were accumulated in the TDF/FTC group and 1162 in the placebo group. During the of follow-up, the proportion of dipstick proteinuria $\geq 2+$ was similar in the two groups (placebo 1%, TDF/FTC 0.9%), as well as the proportion of dipstick glycosuria $\geq 2+$ (placebo <1%, TDF/FTC <1%) (Figure 3). After a median follow-up of 19.2 months (IQR 18.0 to 26.9), 4264 dipsticks have been accumulated after participants started TDF/FTC. The proportion of dipstick proteinuria $\geq 2+$ was 1% at

baseline and was similar on TDF/FTC (1.3%). The proportion of dipstick glycosuria $\geq 2+$ was the same at baseline and after 6 months ($<1\%$) (Figure 4). The proportion of patients who had at least one dipstick proteinuria $\geq 2+$ or glycosuria $\geq 2+$ on TDF/FTC was respectively of 10% and 0.8% and 1 participant had proteinuria + glycosuria $\geq 2+$ during the follow-up. None of the patients discontinued TDF/FTC for tubulopathy in the study.

Discussion

To our knowledge, this is the first study which reports the renal safety of on-demand TDF/FTC based PrEP among high-risk gay men. Because the trial was not designed to assess such a small difference between the two arms, it is likely that on-demand TDF/FTC based PrEP is associated with a very slight decline in eGFR, even if we did not find a statistically significant difference in the blind phase of the study. At 6 months, the mean eGFR difference between the two arms was $-1.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. The magnitude of this effect is closed to those reported in previous placebo-controlled trials of daily PrEP with a difference ranging from -1.42 to $-2.7\text{mL}/\text{min}$ at 6 or 12 months between the TDF/FTC and the placebo arm. However, the adherence to daily PrEP was 51% in iPrEx and Bangkok Tenofovir Study and 82% in Partners PrEP, which suggest that the impact of daily TDF/FTC PrEP on renal function was probably underestimated [21,78]. After 24 months, the mean eGFR reduction from baseline was -3.8% ($-3.97\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). For comparison, the sub-group analysis conducted in MSM with a high adherence to daily PrEP in the cohorts US PrEP Demonstration Project and iPrEx OLE reported, respectively, a mean reduction of -4.1% at 3 months and -4.8% at 18 months [67,69]. The cumulative risk of having at least one eGFR $<70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ during the follow-up was 14% at 24 months and was quite similar to those reported in the cohorts KPNC (15.5% at 10 months) [71] and IPrEx OLE (8.2% in at 12 months in participants with good adherence) [67]. This event was highly reversible since only 12 participants had two successive measurements of eGFR $<70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ of the 22 who crossed this threshold, which highlight the limited clinical relevance of this cut-off value. However, that provide valuable information for clinicians to systematically recheck renal function as this threshold approaches before considering PrEP discontinuation. Beyond the risk of eGFR decline, we did not find that on-demand TDF/FTC based PrEP was associated with a risk of tubulopathy. The proportion of dipstick proteinuria or glycosuria $\geq 2+$ was around 1% at baseline and did not change significantly after TDF/FTC initiation. These findings are consistent with previous

studies conducted on daily PrEP [62,63,68]. Urine dipsticks monitoring seems to have no discernible value and could be probably avoided in event-driven PrEP.

Previous studies on daily PrEP reported that a baseline age >40 years or an eGFR \leq 90ml/min/1.73m² were associated with a higher risk to present at least one episode of eGFR <70mL/min/1.73m² [67,69,71]. In our study, we did not find that participants with markers of renal vulnerability (age >40 years, eGFR at baseline <90mL/min/1.73m² or hypertension) had a higher slope of eGFR reduction over time, which suggest that on-demand TDF/FTC based PrEP is safe, including in these at-risk population. As already described on daily PrEP [67,69], we also reported a dose-response relationship between TDF exposure and lower eGFR. Participants with a recent exposure to TDF assessed by dosage or a high number of cumulative pills had a lower eGFR at any time of the study. It suggests that the renal toxicity of on-demand TDF/FTC based is probably both acute and cumulative. It is important here to precise that the reduction of exposure to TDF/FTC allowed by on-demand PrEP is not associated with a higher risk of HIV infection. In IPERGAY OLE, the relative reduction of HIV incidence was 97% for a median number of 18 pills per month [24]. This suggests that on-demand PrEP maximize the renal safety of TDF while providing a high level of protection against HIV. This benefit, in terms of nephroprotection, is likely to be negligible in young patients with normal eGFR at baseline. In this population, the excellent renal safety of on-demand TDF/FTC based PrEP suggest that the monitoring of the renal function could be spaced further apart, as already suggested on the previous report on daily PrEP [67,73]. That is an important element to reduce the cost of PrEP in resources limited countries and to support the strategies of PrEP de-medicalization in order to achieve a global roll-out of PrEP program. By contrast, the slight benefit on the renal function associated with on-demand PrEP could be interesting for participants who have comorbidities or risk factors of eGFR decline on daily PrEP, especially since we showed that the impact of on-demand TDF/FTC based PrEP on eGFR reduction in participants with low eGFR at baseline was not aggravated. This benefit has probably been underestimated in these patients since few participants had comorbidities in our study. Further studies are still needed to clarify this benefit, especially in patients with borderline renal function, who have currently no alternative options for oral PrEP.

Our work has nevertheless several limitations. First, the study was not designed to assess the impact of on-demand TDF/FTC based PrEP on renal function. The participants were not randomized in sub-groups of TDF exposition, which makes more difficult to model,

retrospectively, the interaction between TDF exposure and eGFR decline, especially as the exposure level to TDF was highly variable in each participant during the follow-up. Second, participants included in this trial were young, with few comorbidities and optimal renal function at baseline. Other studies are required to precise the eGFR decline in risk subpopulations with a low baseline eGFR, risk factors of kidney disease or using nephrotoxic medications. Third, the proportion of tubulopathy could be underestimated by the lack of sensitivity of urine dipstick. A recent study conducted in participants of the IPrEx cohort showed that daily-PrEP may be associated with a subclinical tubulopathy [68]. The clinical impact of this change is unknown and additional data are needed in the setting of on-demand PrEP. Fourth, the median follow-up on TDF/FTC was only 19 months which is probably too short to assess the long term impact of on-demand PrEP on renal function. It appears necessary to continue the follow-up of this cohort. Finally, we did not perform a direct measurement of GFR in the study, which is a common limitation in a large cohort of patients. The study would have gained to confirm the eGFR decline by a direct measure of GFR in a sample of the population.

In conclusion, in this randomized placebo control trial conducted in MSM and its subsequent open-label extension phase, the reduction of exposure to tenofovir allowed by on-demand PrEP improved the renal safety of TDF.

Tables

Table 1. Characteristics of the participants included in the study.

Characteristics	Blind phase			All participants on TDF/FTC ^a (N=389)
	TDF/FTC (N=199)	Placebo (N=201)	P value	
Male sex - no (%)	198 (99.5)	200 (99.5)		387 (99.5)
Transgender female – no. (%)	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (0.5)
Median age (IQR) - year	35 (29-43)	34 (29-42)	0.56	36 (29-43)
Age group – no (%)			0.87	
18-29 yr	57 (29)	57 (28)		105 (27)
30-39 yr	72 (36)	73 (36)		142 (36)
40-49 yr	50 (25)	55 (27)		103 (27)
>50 yr	20 (10)	16 (8)		39 (10)
Site of enrollment - no (%)			0.65	
France				
Paris	96 (48)	105 (52)		189 (49)
Lyon	47 (24)	36 (18)		76 (20)
Nice	13 (7)	18 (9)		34 (9)
Tourcoing	13 (7)	14 (7)		28 (7)
Nantes	9 (5)	6 (3)		19 (5)
Montreal	21 (11)	22 (11)		43 (11)
White race - no (%)	188 (95)	178 (89)	0.04	356 (92)
Use of recreational drugs ^b - no. (%)	86 (44)	92 (48)	0.51	160 (43)
>5 Alcoholic drinks per day of consumption - no (%)	49 (25)	42 (21)	0.42	87 (23)
Medical history				
Diabetes - no (%)	1 (0.5)	2 (1)	1	3 (1)
Hypertension - no (%)	8 (4)	6 (3)	0.58	15 (4)
Dyslipidemia - no (%)	0 (0)	4 (2)	0.13	2 (1)
Concomitant drug use				
NSAID - no (%)	7 (3.5)	4 (2)	0.35	19 (5)
Anti-diabetics - no (%)	1 (0.5)	2 (1)	1	3 (1)
Antihypertensive - no (%)	8 (4)	6 (3)	0.58	14 (4)
Statin - no (%)	1 (0.5)	4 (2)	0.13	3 (1)
Weight (kg) - median (IQR)	71 (65-80)	72 (65-80)	0.56	72 (66-80)
BMI (kg/m ²) - median (IQR)	23 (21-25)	23 (21-25)	0.90	23 (21-25)
Creatinine (μmol/l) - median (IQR)	81 (75-88)	82 (73-87)	0.52	81 (74-88)
Creatinine clearance ^c (mL/min) - median (IQR)	111 (99-126)	116 (99-131)	0.18	113 (110-129)
CrCl> 90mL/minute - no (%)	180 (90)	179 (89)	0.65	346 (89)
CrCl< 90mL/minute - no (%)	19 (10)	22 (11)		42 (11)
eGFR ^d (mL/minute/1.73m ²) - median (IQR)	106 (97-115)	108 (96-115)	0.44	106 (97-115)
eGFR >90mL/min/1.73m ² - no (%)	173 (87%)	169 (84%)	0.42	333 (86%)
eGFR < 90mL/min/1.73m ² - no (%)	26 (13%)	32 (16%)		56 (14%)

a All the patients who initiated TDF/FTC : 199 participants from the TDF/FTC arm, 161 from the placebo arm and 29 new participants including in the OLE phase. b Recreational drugs that were reported in the past 12 months included ecstasy, crack cocaine, cocaine, crystal, speed, and γ -hydroxybutyric acid or γ -butyrolactone. c Estimated by Cockcroft and Gault equation. d Estimated glomerular filtration rate calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. IQR interquartile range; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs ; CrCl creatinine clearance estimated by Cockcroft and Gault equation

Table 2. Baseline risk factors associated with eGFR reduction among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.

	Univariate model ^a			Multivariate model ^a	
	PY	Slope of eGFR reduction (ml/min/1.73m ² per year)	<i>P</i> value	Slope of eGFR reduction (ml/min/1.73m ² per year)	<i>P</i> value
Baseline eGFR					
eGFR >90ml/min/1.73m ²	103	- 1.20 (±0.24)	<0.001		
eGFR ≤90ml/min/1.73m ²	613	- 0.92 (±0.24)	<0.001		
Slope difference		0.72 (±0.60)	0.25	0.48 (±0.60)	0.44
Baseline age					
>18 to ≤40 years (n=247)	433	- 1.32 (±0.24)	<0.001		
>40 years (n=142)	283	- 1.92 (±0.24)	<0.001		
Slope difference		0.60 (±0.36)	0.16	0.48 (±0.36)	0.24
White race					
Yes (n=356)	661	- 1.20 (±0.24)	<0.001		
No (n=33)	50	- 1.08 (±0.48)	<0.001		
Slope difference		0.12 (±0.84)	0.88		
Hypertension					
No (n=347)	688	- 1.20 (±0.24)	<0.001		
Yes (n=15)	28	- 2.52 (±0.48)	<0.001		
Slope difference		1.32 (±0.96)	0.20	2.40 (±0.96)	0.21
Diabetes*					
No (n=386)	386	- 1.20 (±0.24)	<0.001		
Yes (n=3)	3	- 4.32 (±1.20)	<0.001		
Slope difference		3.12 (±2.16)	0.16		
Dyslipidemia					
No (n=387)	713	- 1.20 (±0.24)	<0.001		
Yes (n=2)	3	- 3.84 (±1.20)	<0.001		
Slope difference		2.64 (±3.48)	0.46		

a For univariate and multivariate analysis, we used a linear mixed effects model. SE standard error ; PY persons years ; eGFR estimated glomerular filtration rate; n number of patients *Diabetes have not been included in the multivariate analysis because of the small number of participants with a diabetes at baseline

Table 3. Relationship between tenofovir exposure and eGFR at each visit of the study among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.

	Univariate model ^a			Adjusted analysis ^b	
	PY	Estimation of the effect on eGFR (ml/min/1.73m ²) (±SE)	P value	Estimation of the effect on eGFR (ml/min/1.73m ²) (±SE)	P value
Cumulative number of pills^c					
≤ 120 pills	264	Reference			
> 120 pills	427	- 2.13 (±0.27)	<0.001	- 1.31 (±0.37)	<0.001
Missing	47				
Number of pills per month^d					
≤ 15 pills	255	Reference			
> 15 pills	370	- 1.38 (±0.30)	<0.001	- 0.89 (±0.30)	<0.001
Missing	112				
Tenofovir dosage^e					
≤ 2 ng/mL	321	Reference			
> 2 to ≤ 10 ng/mL	50	- 1.27 (±0.50)		- 0.99 (±0.49)	<0.001
> 10 to ≤ 40 ng/mL	80	- 1.42 (±0.42)		- 1.29 (±0.42)	<0.001
> 40 ng/mL	351	- 2.07 (±0.30)	<0.001	- 1.82 (±0.30)	<0.001
Missing	25				

a For univariate analysis, we used a linear mixed effects model. b linear mixed model adjusted on age > 40 years, baseline eGFR <90mL/min/1.73m² and hypertension. c total number of pills taken since the beginning of the study. d average number of pills taken per month in the last two months before the follow-up visit. e tenofovir dosage reflects the exposure to TDF during the last week before the follow-up visit. SE standard error ; PY persons years ; eGFR estimated glomerular filtration rate

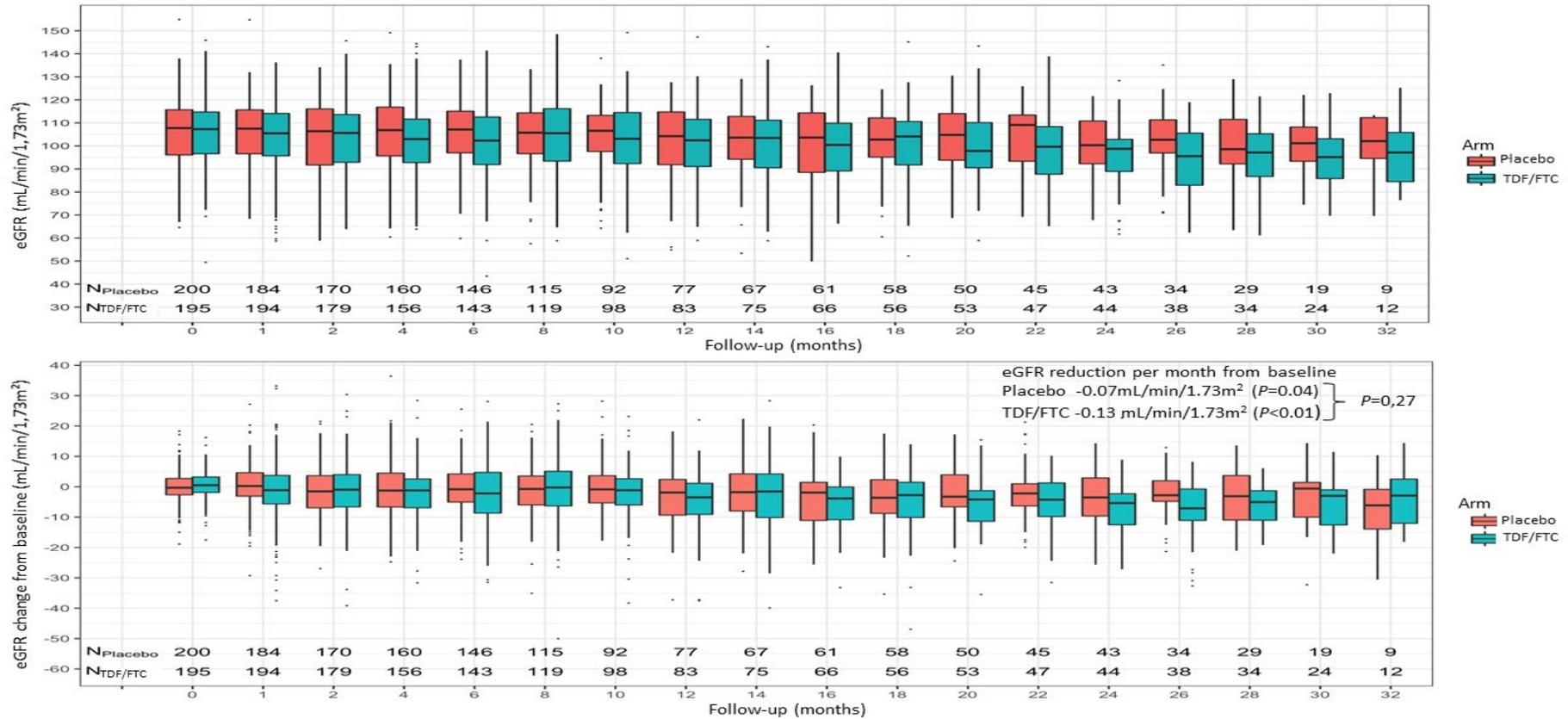
Table 4. Kidney adverse events during the blind phase and in all participants initiating TDF/FTC in the IPERGAY Study.

	Blind phase			All participants on TDF/FTC ^a (N=389)
	Placebo (n=201)	TDF/FTC (n=199)	P-value	
Median of follow-up – months (IQR)	9.4 (5.1-20.6)	9.4 (5.1-20.6)		19.2 (18-26.9)
Any adverse event no - %	181 (90%)	186 (93%)	0.21	380 (98%)
Any serious adverse event no %	17 (8%)	20 (10%)	0.58	58 (15%)
Treatment discontinuation due to adverse event no - %	0	1 (<1%)	0.50	5 (1.3%)
Treatment discontinuation for kidney adverse event no - %	0	0		3* (1%)
Creatinine elevation no - %	20 (10%)	35 (18%)	0.03	74 (19%)
Grade 1	19 (9%)	35 (18%)		72 (19%)
Grade 2	1 (<1%)	0		2 (1%)
Grade 3	0	0		0
Grade 4	0	0		0
Tubulopathy markers no - %				
Proteinuria \geq 2+	9 (4%)	11 (6%)	0.63	39 (10%)
Glycosuria \geq 2+	0	1 (<1%)	0.50	3 (<1%)
Proteinuria + glycosuria \geq 2+	0	0		1 (<1%)

a All the patients who initiated TDF/FTC : 199 participants from the TDF/FTC arm, 161 from the placebo arm and 29 new participants including in the OLE phase. * Two participants had grade 1 kidney adverse events (with a decline in eGFR to 58 mL/min/1.73m² and 49 mL/min/1.73m²) and one participant had grade 2 (with a decline to 39 mL/min/1.73m²) TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine

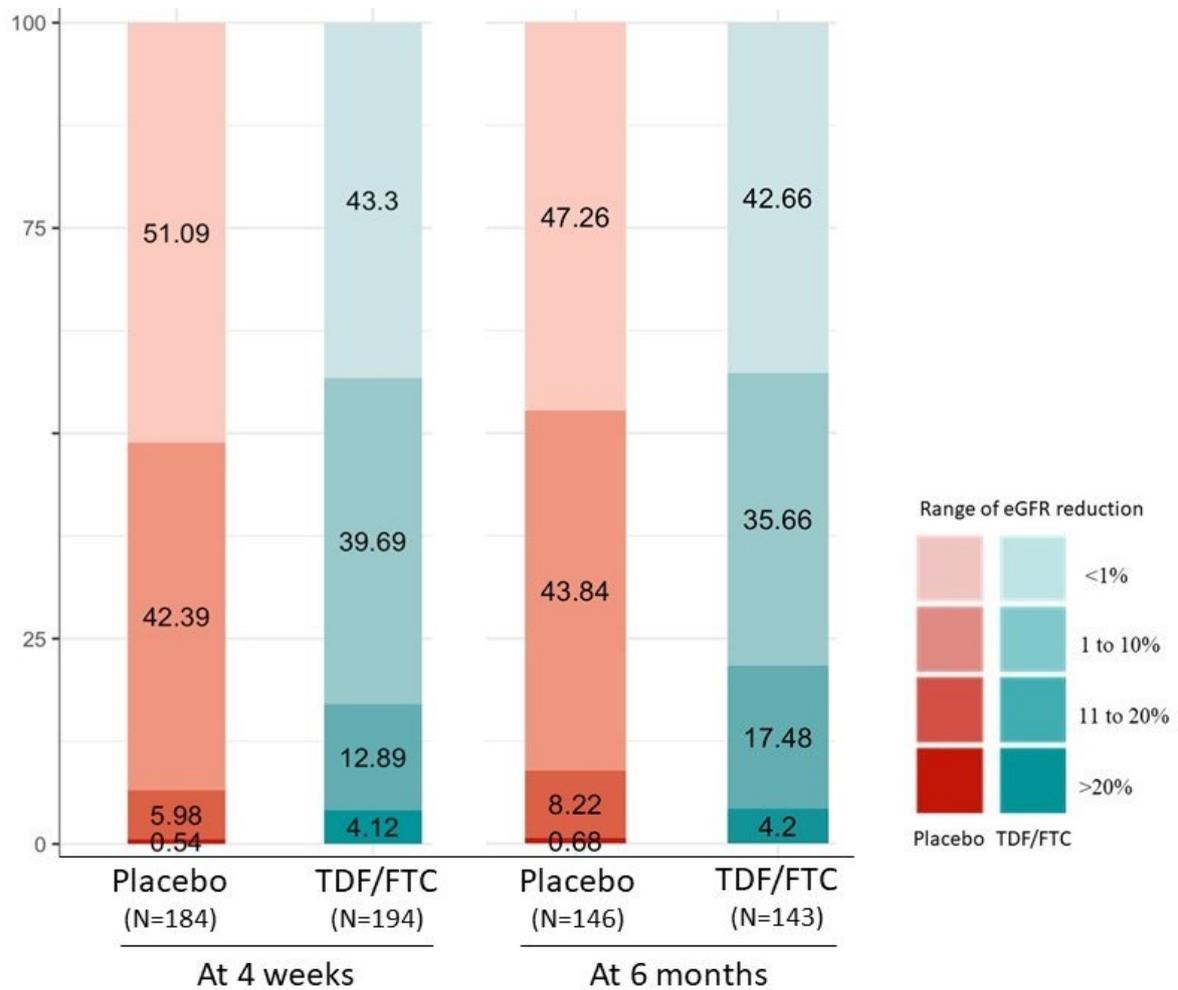
Figures

Figure 1. Variation over time of estimated glomerular filtration rate according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.



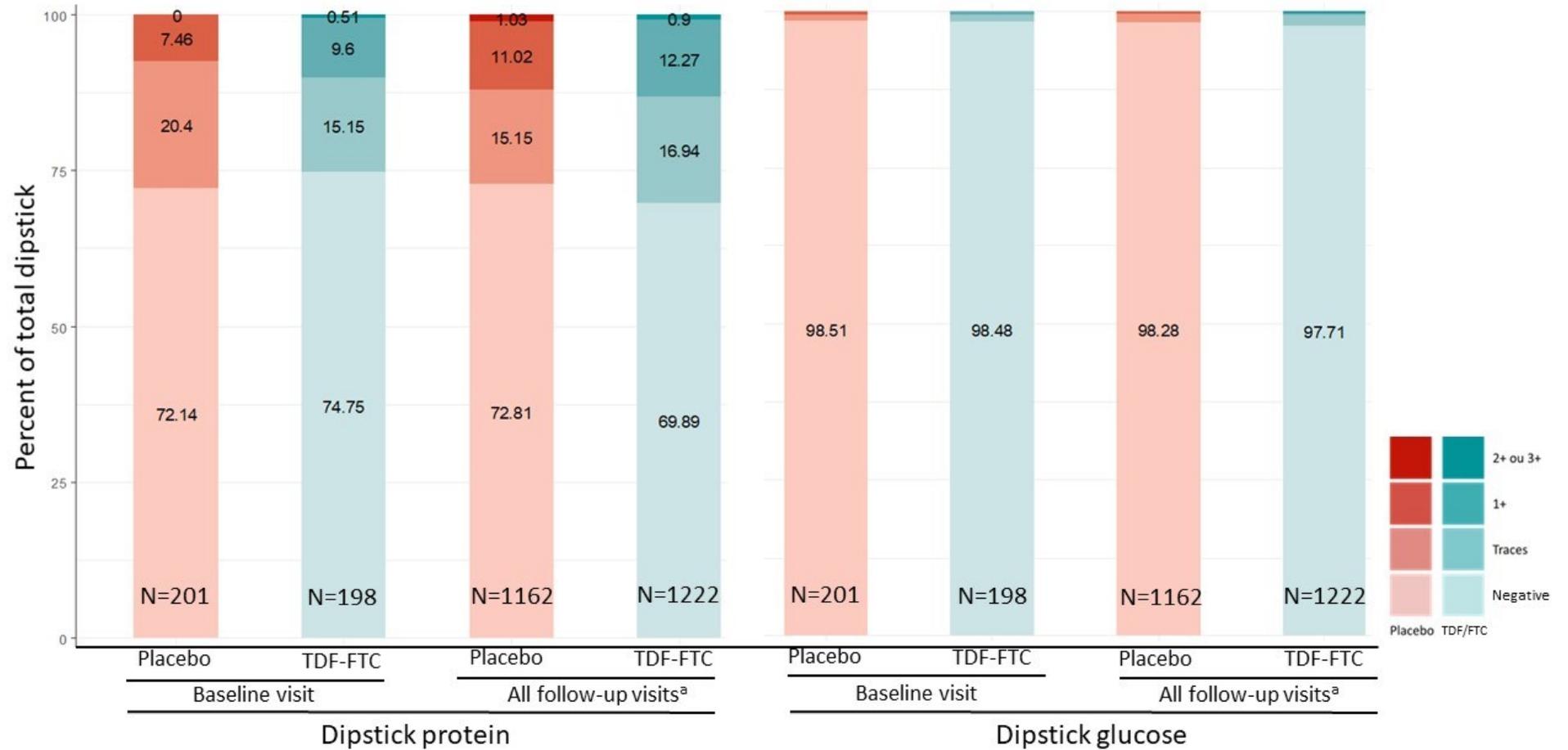
The figure depicts the change over time in eGFR estimated by CKD-EPI equation (first panel) and the change of eGFR from baseline (second panel) by study months and treatment arm. Boxes encompass all data points between the 25th and 75th percentiles (interquartile range, IQR). Thick bars in boxes indicate the median data value. The vertical bar indicates the maximum/minimum values. Data points outside this range ('outliers') are plotted individually as dots. The declining slope of eGFR from baseline was $-0.07 \text{ mL/min/1.73m}^2$ per month in the placebo group ($P=0.04$) and $-0.13 \text{ mL/min/1.73m}^2$ per month in the TDF/FTC group ($P<0.01$) and was no different between the two arms ($P=0.27$). TDF denotes tenofovir disoproxil fumarate and FTC denotes emtricitabine.

Figure 2. Distribution of estimated glomerular filtration rate changes from baseline at 4 weeks and 6 months according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.



The y-axis and the percentages depicted inside the bars are the proportion in each treatment arm falling within the range of change in eGFR depicted to the right of the bars. TDF denotes tenofovir disoproxil fumarate and FTC denotes emtricitabine.

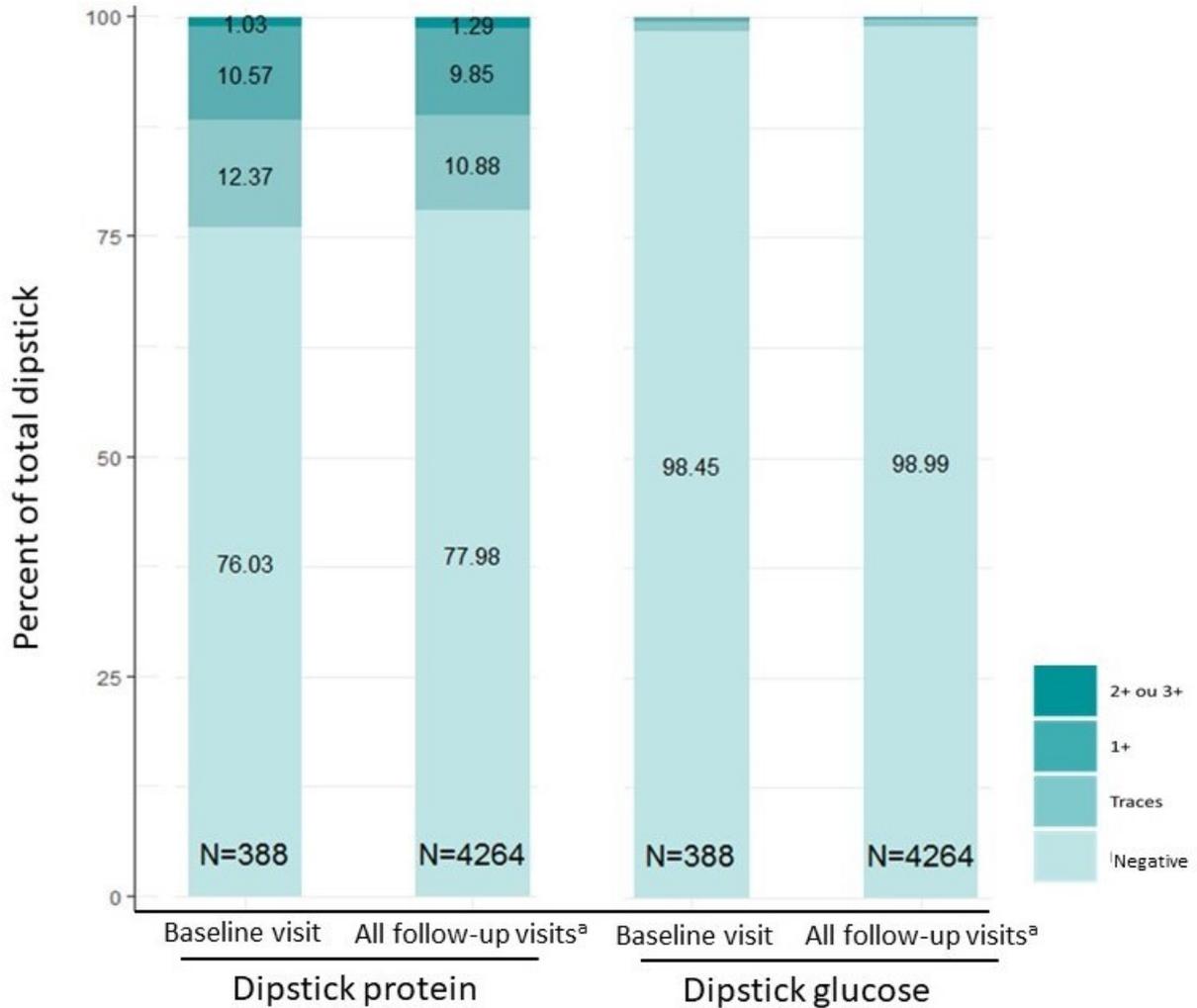
Figure 3. Markers of proximal tubulopathy according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.



^a median of follow-up of 9.4 months (IQR 5.1 to 20.6)

Proportion of study visits with protein and glucose in urine dipsticks at baseline and during the follow-up (median: 9.4 months) in the placebo and TDF/FTC arm. Numbers inside the bars are the number of urine dipstick accumulated after starting treatment.

Figure 4. Markers of proximal tubulopathy among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.



^a median of follow-up of 19.2 months (IQR 18.0 to 26.9).

Proportion of study visits with protein and glucose in urine dipsticks at baseline and during the follow-up (median: 19.2 months) in all participants initiating TDF/FTC. Numbers inside the bars are the number of dipsticks urine accumulated after starting TDF/FTC.

III. DISCUSSION

L'analyse de cet essai contrôlé randomisé en double aveugle et de sa phase d'extension nous a permis de démontrer que la tolérance rénale du TDF/FTC dans le cadre de la PrEP à la demande était bonne, y compris chez les patients de plus de 40 ans ou ceux ayant un DFGe bas avant l'initiation du traitement. A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'étant intéressée au risque rénal associé à l'utilisation du TDF/FTC en prophylaxie pré-exposition du VIH à la demande. Les résultats que nous avons obtenus sont globalement proches de ceux décrits dans les études portant sur la PrEP continue. Dans la phase aveugle de l'essai, la pente moyenne de déclin du DFGe était évaluée à $-0.07 \text{ mL/min/1.73m}^2$ par mois dans le groupe placebo et $-0.13 \text{ mL/min/1.73m}^2$ par mois dans le groupe TDF/FTC, sans que l'on puisse démontrer une différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Ce résultat ne doit pas faire conclure que le TDF/FTC n'a pas d'impact sur la fonction rénale en PrEP à la demande mais plutôt que le temps de suivi et/ou le nombre de patients inclus étaient probablement insuffisants pour démontrer une différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Néanmoins, ce résultat souligne que l'impact du TDF/FTC sur la fonction rénale est minime par rapport au groupe placebo, ce qui témoigne de la relative innocuité du TDF dans cette indication. A l'image des patients inclus dans le bras TDF/FTC, il est intéressant de noter que les patients du bras placebo présentaient également un déclin significatif de leur DFGe au cours du temps. Cette diminution du DFGe dans le groupe placebo a également été rapportée dans les essais thérapeutiques iPrEx et Bangkok Tenofovir Study [62,65]. Ce déclin moyen, estimé à -0.8 mL/an , est proche du déclin physiologique du DFGe de -1 mL/an observé chez les patients âgés de plus de 40 ans [89]. Notre population d'étude étant composée à 35% de participants de plus de 40 ans, la réduction du DFGe dans le bras placebo pourrait être possiblement en rapport avec le déclin physiologique du DFGe dans cette catégorie de population.

Si nous nous intéressons plus en détail à la différence moyenne de DFGe entre les bras placebo et TDF/FTC au cours du temps, il est intéressant de constater que cette différence était maximale à 4 semaines (ΔDFGe à $-1.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$) puis tendait à se stabiliser avant de diminuer. Ces données sont concordantes avec les tendances rapportées dans les essais de PrEP continue iPrEx, Bangkok Tenofovir Study et Partners PrEP où les investigateurs observaient une réduction rapide du DFGe après l'initiation du TDF/FTC suivie d'une phase de plateau puis d'amélioration de la fonction rénale [62,64,65]. Cette cinétique vient à

l'encontre de l'idée que la toxicité rénale du TDF serait cumulative au cours du temps. Néanmoins, nous disposons de peu d'arguments physiopathologiques pour rendre compte de cette évolution. Soit il s'agit d'un artefact lié à une diminution rapide de l'observance de la PrEP après le premier mois de traitement, soit il est possible que la cellule tubulaire rénale mette en place des mécanismes adaptatifs pour échapper au stress oxydatif induit par la toxicité mitochondriale du TDF, mais il n'existe pas de données bibliographiques à ce sujet. Lorsque nous centrons l'analyse sur l'ensemble des patients ayant reçu du TDF/FTC, nous observons un déclin moyen et progressif du DFGe de $-0.10\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ par mois, inférieur à celui observée dans la phase aveugle de l'essai, et proche de celle du groupe placebo estimé à $-0.07\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ par mois. Ces données soulignent l'intérêt de pouvoir confronter nos résultats à un groupe placebo. L'évolution de la fonction rénale chez l'ensemble des participants ayant initié du TDF/FTC aurait pu en effet nous faire conclure à tort qu'il existerait une altération progressive et cumulative du DFGe sous TDF/FTC, ce qui n'est en réalité pas le cas.

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus dans les essais de PrEP continue montre que la différence moyenne de DFGe entre les bras placebo et TDF/FTC par rapport à l'inclusion semble plus faible en PrEP à la demande qu'en PrEP continue. Ainsi, à un an, la différence moyenne entre les groupes placebo et TDF/FTC était de $-1.1\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ dans IPERGAY, contre $-1.7\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ dans Bangkok Tenofovir Study, $-2.01\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ dans Partners PrEP et $-2.09\text{mL}/\text{min}$ dans iPrEx chez les participants les plus observants [62,64,65](Tableau 4). Soulignons, à ce sujet, que l'observance dans ces essais cliniques de PrEP continue était variable et que l'impact du TDF/FTC sur la fonction rénale y a donc probablement été sous-estimé. Les résultats issus des données de cohorte confirment également cette tendance avec une réduction moyenne du DFGe à 18 mois sous TDF/FTC de $-2.80\text{mL}/\text{min}$ dans IPERGAY contre $-3.30\text{mL}/\text{min}$ dans la cohorte iPrEx OLE ($-5.47\text{mL}/\text{min}$ chez les patients avec un dosage compatible avec une prise journalière de TDF/FTC) [67](Tableau 5). La cohorte US PrEP Demonstration Project montrait une réduction du DFGe à 12 mois de $-3.20\text{mL}/\text{min}$ qui était également supérieure à celle rapportée dans IPERGAY [69]. Ces résultats suggèrent donc que la PrEP à la demande serait associée à une meilleure tolérance rénale que la PrEP continue. D'autres études randomisées sont néanmoins nécessaires pour confirmer ces données et mieux cerner le bénéfice rénal de la PrEP à la demande par rapport à la PrEP continue.

Tableau 4. Réduction moyenne du DFGe dans le bras TDF/FTC par rapport au bras placebo dans les essais de PrEP.

Essai clinique	Schéma / Observance	Population	Catégorie de patient	Différence moyenne de DFGe (mL/min/1.73m ²) depuis l'inclusion entre le bras TDF/FTC et le bras placebo				
				1 mois	2 mois	6 mois	12 mois	18 mois
IPERGAY	A la demande	HSH	Tous patients	-1.70		-1.57	-1.10	-1.20
iPrEx ^a	Continu / 51%	HSH	Tous patients Observants	-1.30	-3.04	-0.49	-2.09	
PartnersPrEP	Continu / 82%	Couples hétérosexuels sérodiscordants	Tous patients	-2.42		-1.42	-2.01	-0.26
Bangkok TenofovirStudy	Continu / 51%	Usagers de drogues	Tous patients				-1.70	

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofoviridisoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; DFGe débit de filtration glomérulaire estimé ; ClCr : clairance de la créatinine ; ^a Etude menée en calculant la clairance de la créatinine selon Cockcroft and Gault

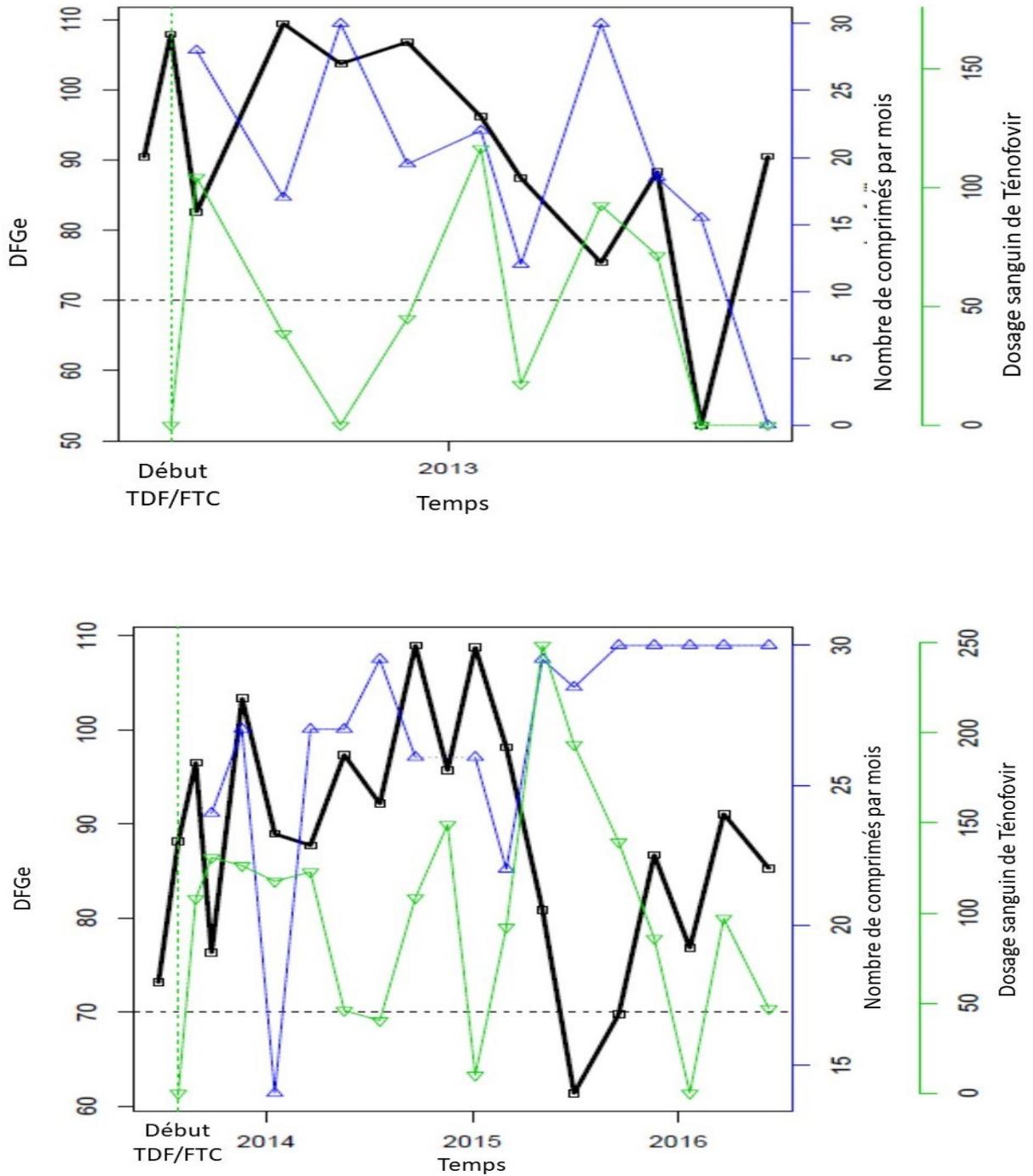
Tableau 5. Réduction moyenne du DFGe sous TDF/FTC dans les cohortes de patients sous PrEP.

Cohorte	Schéma / Observance	Population	Catégorie de patient	Réduction moyenne du DFGe (mL/min/1.73m ²) sous TDF/FTC					
				3 mois	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
IPERGAY OLE	A la demande	HSH	Tous patients		-2.10	-2.5	-2.80	-3.97	-5.37
iPrExOLE ^a	Continu / 51%	HSH	Tous patients				-3.30		
			7 comprimés /semaine				-5.47		
US PrEPDemonstrationProject ^a	Continu / 82%	HSH et transgenre	Tous patients	-3.20		-3.20			
			4-7 comprimés /semaine	-4.80					

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofoviridisoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; DFGe débit de filtration glomérulaire estimé ; ClCr : clairance de la créatinine ; Etude menée en calculant la clairance de la créatinine selon Cockcroft and Gault

Au-delà de l'évolution moyenne du DFGe, nous nous sommes également intéressés au risque de survenue d'une réduction significative du DFGe sous traitement en utilisant deux seuils. Le premier seuil est celui de la maladie rénale chronique défini au niveau international par un $\text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ [90]. Le deuxième seuil que nous avons choisi est celui de $70 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Ce second seuil est en soit plus discutable car, contrairement au premier, il n'est pas validé et il n'a pas de valeur prédictive sur le devenir de la fonction rénale à long terme. Néanmoins, nous avons choisi de l'utiliser pour deux raisons. Premièrement, ce seuil a été utilisé dans toutes les études conduites en PrEP continue et nous permettait de confronter nos résultats à ceux obtenus dans ces études [67,69,71]. Deuxièmement, ce seuil nous semblait cliniquement pertinent car il s'agit d'une zone d'inquiétude pour les prescripteurs qui vont souvent développer des attitudes différentes : maintien du traitement à l'identique, arrêt immédiat de la PrEP, recontrôle systématique, surveillance renforcée.... Il nous paraissait donc intéressant de clarifier l'évolution de la fonction rénale dans cette zone grise. Dans notre étude, la probabilité cumulée d'avoir au moins un épisode de $\text{DFGe} < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ était de 14% à 24 mois. Ce résultat est globalement superposable à ceux rapportés dans les cohortes de PrEP continue ; 15.5% à 10 mois chez l'ensemble des patients de la cohorte KPNC [71] et 8.2 % à 12 mois chez les patients avec une observance satisfaisante dans iPrEx OLE [67]. Ce résultat, qui nous semble élevé, doit être néanmoins relativisé. Dans notre étude, sur 45 patients ayant présentés un $\text{DFGe} < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ pendant le suivi, 22 patients n'ont eu qu'un seul épisode de $\text{DFGe} < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ sans récurrence ultérieure et seulement 12 participants ont présenté deux mesures consécutives de $\text{DFGe} < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Il en était de même pour le seuil de $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ puisque sur les 14 patients ayant franchi ce seuil, seul 2 patients ont eu plus d'une mesure du $\text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ pendant le suivi. L'évolution de la fonction rénale de deux de ces patients est présentée dans la figure 1. Comme nous le voyons, cette évolution est aléatoire et ne semble pas corrélée au degré d'exposition au ténofovir, évalué par dosage sanguin ou par le nombre de comprimés pris de TDF/FTC. Nous voyons donc que ces seuils sont en fait doublement trompeurs. D'une part la réversibilité importante de ces événements rendent ces seuils très peu pertinents d'un point de vue clinique. D'autre part, l'analyse des graphiques ne semblent pas montrer de lien direct entre exposition récente au TDF et survenue de l'évènement ce qui suggère que d'autres facteurs confondants doivent intervenir dans le franchissement de ces seuils. Ainsi le résultat obtenu dans la phase aveugle de l'étude montrant que la probabilité de développer un $\text{DFGe} < 70 \text{ mL/Min/1.73m}^2$ était supérieure dans le bras TDF/FTC par rapport au bras placebo doit être interprété avec prudence.

Figure 7. Evolution de la fonction rénale chez deux patients ayant présenté un $DFGe < 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ pendant le suivi.



Malgré le caractère discutable de ce seuil de 70mL/min/1.73m², les principales études de cohorte en PrEP continue l'ont retenu comme pertinent et ont déterminé des facteurs de risque associés à son franchissement. Les facteurs de risque identifiés étaient un âge >40 ans et un DFGe à l'inclusion > 90mL/min/1.73m²[67,69,71]. Ces facteurs de risque ne sont en rien étonnants car il est facile de présager qu'un patient ayant un DFGe à l'inclusion de 130mL/min a moins de chance d'arriver à un DFGe < 70mL/min qu'un patient initiant le traitement avec un DFGe à 80mL/min. De plus, les individus âgés ont un DFG naturellement plus bas que les sujets jeunes, ce qui donc les rends plus à risque de franchir le seuil de 70mL/min. Notons que si l'analyse avait été conduite dans le groupe placebo, en l'absence de toute intervention, nous serions probablement arrivé aux mêmes conclusions en raison du déclin physiologique de la fonction rénale ; un sujet âgé, et donc avec DFGe plus bas, va arriver plus vite au seuil de 70mL/min/1.73m² qu'un sujet jeune avec un DFGe naturellement plus élevé. De plus, comme la majorité des patients franchissant ce seuil le font de manière transitoire, la détermination des facteurs de risque associée à cet évènement ne présage en rien de l'évolution à long terme de la fonction rénale de ces patients. Une autre limite importante de ce seuil est qu'il ne prend pas en compte les participants qui auraient une modification importante du DFGe au-dessus de ce seuil. Ainsi, un patient avec un DFGe de base à 130mL/min qui perdrait 50mL/min de DFGe sous traitement ne sera pas catégorisé comme ayant présenté un évènement contrairement à un patient âgé qui passerait d'un DFGe de 80 à 70mL/min. Pourtant, la réduction de sa fonction rénale est en soit bien plus significative. Au vue de l'ensemble de ces limites, nous avons décidé de ne pas utiliser ce seuil pour étudier les facteurs de risque associés à la réduction de la fonction rénale sous TDF/FTC. Néanmoins, les données que nous avons pu collecter sur l'évolution du DFGe autour de ce seuil de 70mL/min offre au clinicien des renseignements cliniques pertinents sur la gestion du traitement dans cette zone grise. Nos résultats sont en faveur de poursuivre la PrEP à la demande sans anticiper un nouveau contrôle de la créatinine car sur l'ensemble des participants ayant présenté un premier épisode de DFGe < 70mL/min/1.73m², une faible proportion (27%) a présenté un second DFGe < 70mL/min/1.73m². Il faut également souligner que les modifications importantes du DFGe sous traitement étaient stables au cours du temps. Sous TDF/FTC, la proportion de patients avec un déclin du DFGe de plus de 10% par rapport à l'inclusion était de 15% à 4 semaines et de 18.4% à 6 mois. La proportion de patients présentant des modifications significatives du DFGe ne tendant pas à augmenter dans le temps, ces données vont également dans le sens d'une toxicité non cumulative du ténofovir.

Dans notre étude, un âge >40 ans et un DFGe <90mL/min/1.73m² à l'inclusion n'étaient pas associés à une plus grande réduction du débit de filtration glomérulaire au cours du temps. Il s'agit là d'une donnée essentielle car cela nous suggère que la vitesse de réduction du DFGe sous TDF/FTC en PrEP à la demande n'est pas majorée chez les participants présentant des marqueurs de fragilité rénale à l'initiation du traitement. Ces données sont un argument supplémentaire en faveur de la relative innocuité de la PrEP à la demande, y compris dans ces populations à risque. Notre étude a également permis de démontrer qu'il existait une relation dose dépendante entre le niveau d'exposition au ténofovir et un DFGe plus bas. Cette relation dose dépendante existait quelle que soit la manière dont nous évaluions l'exposition des participants au ténofovir. Ainsi, durant toute l'étude, les participants qui avaient pris en moyenne plus de 15 comprimés de TDF/FTC sur les 2 derniers mois avaient, au moment de la visite de suivi, un DFGe inférieur de -1.3mL/min/1.73m² par rapport à ceux ayant pris, en moyenne, moins de 15 comprimés sur les 2 derniers mois. De même, lorsque un dosage sanguin de ténofovir était réalisé en même temps qu'un dosage de créatinine, les participants qui avaient un dosage sanguin élevé de ténofovir avaient systématiquement un DFGe plus bas, et ce en tout temps de l'étude. Il en était de même pour l'exposition cumulée au ténofovir lorsqu'elle était évaluée par le nombre total de comprimés pris au cours de l'étude. Ces données nous suggèrent donc que la toxicité rénale du ténofovir relève probablement d'un mécanisme mixte, à la fois aigu, comme l'indique les dosages plasmatiques, mais également chronique, comme en témoigne le nombre de comprimés cumulé au cours de l'étude. Les données ne nous permettent pas d'en dire plus. Nous sommes ici confrontés à une limite importante de notre étude. S'agissant d'une analyse rétrospective, nous n'avons pas été en mesure de déterminer si la réduction du DFGe au cours du temps était également influencée par le degré d'exposition au ténofovir. Les participants n'ayant pas été randomisés sur ce critère, leur exposition au ténofovir était extrêmement variable dans le temps. Cela rendait extrêmement complexe la réalisation d'une modélisation fiable des liens entre exposition au ténofovir et réduction du DFGe au cours du temps. Nos données viennent néanmoins confirmer celles obtenues dans les cohortes iPrEx OLE et US PrEP Demonstration Project où les investigateurs avaient démontré une relation linéaire entre un niveau élevé d'exposition au ténofovir, attesté par dosage sanguin ou capillaire, et l'amplitude de la décroissance du DFGe par rapport à l'inclusion [66,68]. Dans notre étude, nous pouvions estimer que les participants

ayant consommant ≤ 15 comprimés par mois ont épargné en moyenne 1 mL/min de DFGe sur l'ensemble de l'étude, comparé à ceux prenant > 15 comprimés par mois. Il est ici important de préciser que la réduction du nombre de comprimés rendue possible par un schéma à la demande n'est pas associée à une augmentation du risque d'infection par le VIH. Dans IPERGAY OLE, l'incidence des nouvelles contaminations par le VIH était estimée à 0.19 pour 100 patients années (PA) quel que soit le nombre de pilules par semaine[24]. Par comparaison, l'incidence des nouvelles contaminations dans la cohorte iPrEx OLE augmentait de 0 à 0.6 PA chez les patients ne prenant que 3 comprimés par semaine[91]. La PrEP à la demande permet donc une optimisation efficace du traitement par TDF/FTC en réduisant la néphrotoxicité du ténofovir tout en maintenant une protection efficace contre le VIH. Le bénéfice escompté en terme de néphroprotection est néanmoins très faible et probablement négligeable chez les patients de moins de 40 ans avec un DFGe > 90 mL/min/1.73m². Dans cette population, un espacement des bilans biologiques semble tout à fait raisonnable d'autant qu'une étude récente conduite sur la cohorte PartnersPrEP a confirmé qu'une surveillance biologique de la fonction rénale tous les 6 mois était tout aussi efficace pour détecter des altérations significatives du DFGe qu'une surveillance biologique trimestrielle[73]. La réduction de la fréquence des bilans biologiques est un élément important pour réduire les couts de la PrEP dans les pays à faible revenus. De plus, la relative innocuité rénale du TDF dans cette population conforte le développement de programme de démedicalisation qui vise à élargir l'offre de PrEP en impliquant des acteurs de santé non médicaux dans sa délivrance. Par opposition, il est légitime de penser que la PrEP à la demande puisse apporter un bénéfice plus important dans des populations plus vulnérables, notamment en cas d'âge avancé, de comorbidités cardiovasculaires, de fonction rénale altérée ou de prise concomitante de médicaments néphrotoxiques. Dans ces populations, le déclin du DFGe n'était pas aggravé par la PrEP à la demande. Néanmoins, ces populations plus vulnérables étaient peu représentées au sein de notre étude. L'âge moyen à l'inclusion était de 36 ans et peu de participants présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire ; seul 4% des patients avaient une HTA et 1% un diabète. Le nombre de patients exposé à la prise concomitante d'un médicament néphrotoxique était également faible. Il est donc possible que nous ayons sous-estimé, dans ces populations, le bénéfice de la PrEP à la demande. Il serait donc intéressant de pouvoir mieux préciser le bénéfice attendu de la PrEP à la demande chez ces patients et de déterminer la place de ce schéma chez ceux ayant une fonction rénale altérée qui n'ont actuellement aucune possibilité de PrEP.

Contrairement à ce que nous avons montré sur le DFGe, l'utilisation de TDF/FTC n'était pas associé dans notre étude à une augmentation significative des marqueurs de tubulopathie lorsqu'ils étaient recherchés par bandelette urinaire. Près de 1% de l'ensemble des bandelettes réalisées présentait une protéinurie et/ou une glycosurie significative à l'inclusion mais cette proportion ne changeait pas après 6 mois de traitement. Cependant, les tubulopathies proximales secondaires au ténofovir se manifestent par une augmentation des protéines de bas poids moléculaire dans les urines qui ne sont pas détectés par les bandelettes urinaires. L'étude aurait donc gagné à utiliser des marqueurs plus précis de tubulopathie bien que les données issues des cohortes de PrEP en continue soit relativement rassurante. Dans une étude de sous-groupe réalisée au sein de l'étude PartnersPrEP le risque de tubulopathie à 24 mois ne différait pas entre les groupes placebo et TDF/FTC (placebo 1.3%, TDF/FTC 1.7%, , $P=0.68$)[63]. La tubulopathie étant définie dans cette étude par la présence d'au moins 2 critères parmi les 4 suivants : protéinurie tubulaire, glycosurie euglycémique, augmentation de la sécrétion urinaire de phosphore. A contrario, dans l'étude de cohorte iPrEx OLE, les auteurs mettaient en évidence, 6 mois après introduction de TDF/FTC, une augmentation respective de l'alpha 1 microglobuline urinaire et de la protéinurie de 21% et de 18% en faveur d'une dysfonction tubulaire subclinique[68]. Dans ces 2 études, la survenue d'une tubulopathie n'était toutefois pas associée à un risque accru de réduction du DFGe. L'impact à long terme de ces modifications tubulaires en PrEP continue est inconnu. Néanmoins, nous savons désormais chez les PVVIH qu'il existe un lien entre tubulopathie subclinique sous TDF/FTC et réduction à long terme de la densité minérale osseuse[33]. Dans ce contexte, nous devons rester prudent sur le risque de tubulopathie en PrEP à la demande. Une étude conduite chez les patients infectés par le VIH a également suggéré que le développement d'une tubulopathie subclinique sous TDF pourrait engendrer une inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine responsable d'une augmentation artificielle du DFGe[92]. Ce mécanisme a déjà été rapporté dans la littérature dans le cadre de tubulopathie secondaire à des dépôts de chaînes légères[93] mais n'a pas été confirmé par la suite dans d'autres études utilisant du TDF. Les variations de la créatinine que nous avons observées étant minimales nous aurions probablement gagné à effectuer des mesures isotopiques du DFG dans un échantillon représentatif de notre population d'étude afin de s'assurer que les différences observées n'étaient pas dues à des augmentations artificielles du DFGe. Quoiqu'il en soit, l'utilisation de bandelettes urinaires dans cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de tubulopathie grave sous traitement et n'est pas suffisamment sensible pour détecter une tubulopathie subclinique. Leur utilisation semble donc peu rentable, à la fois en terme d'apport

diagnostique mais également en terme de coût, suggérant qu'elles pourraient probablement être abandonnées sans risque dans le suivi des patient en PrEP à la demande.

IV. CONCLUSION

L'analyse de cet essai contrôlé randomisé en double aveugle et de sa phase d'extension nous a permis de démontrer que la tolérance rénale du TDF/FTC dans le cadre de la PrEP à la demande était bonne, y compris chez les patients âgés de plus de 40 ans ou ceux ayant un DFGe bas avant l'initiation du traitement. Notre travail a également souligné l'existence d'une relation dose dépendante entre un niveau d'exposition élevé au ténofovir et un DFGe bas. En donnant la possibilité de réduire l'exposition des individus au TDF tout en maintenant un niveau de protection élevée contre le VIH, la PrEP à la demande permet donc d'optimiser au mieux la tolérance rénale du TDF/FTC. Bien que le bénéfice escompté en terme de préservation de la fonction rénale soit relativement faible par rapport à la PrEP continue, la PrEP à la demande pourrait avoir un bénéfice non négligeable dans certaines populations à risque de maladie rénale. Cette étude a voulu d'abord répondre à une préoccupation importante et concrète des patients en consultation : est-ce que choisir un schéma de PrEP à la demande réduit le risque d'effets indésirables par rapport à un schéma continu ? Cette étude tend à démontrer que oui pour ce qui est du risque rénal ; diminuer sa consommation de TDF/FTC permet une meilleure tolérance rénale du médicament. Dans cette stratégie de prévention où le but est que les usagers soit pleinement acteurs du choix et de la gestion de leur traitement, c'est une information nouvelle et importante à préciser aux usagers afin qu'ils puissent choisir, en toute connaissance de cause, le schéma de PrEP le plus adapté à leur situation. En France, près de 57% des utilisateurs de PrEP utilisent un schéma à la demande. Bien que son efficacité soit similaire à celle de la PrEP continue, la PrEP à la demande manque encore de visibilité dans de nombreux pays. Pourtant, il s'agit d'un outil intéressant pour amener à la PrEP des personnes qui jusqu'alors étaient réticents à l'idée de prendre un comprimé journalier ou prenant des risques ponctuellement. Bien que recommandé par l'European AIDS Clinical Society depuis 2016[31] et par l'International AIDS Society – USA Panel depuis 2018[32], la PrEP à la demande n'est pour l'instant pas recommandée par le CDC aux Etats Unis[94] et n'est pas du tout utilisée en Asie à l'exception de Taiwan. Nous espérons que cette étude sera un argument supplémentaire pour sa reconnaissance, sa promotion et son

utilisation. Enfin, et comme tout projet de recherche, notre étude nous a également confrontée aux limites de nos connaissances actuelles sur l'impact rénal de la PrEP à la demande. Nous espérons avoir l'occasion de mener d'autres études afin de préciser le risque de tubulopathie subclinique au sein de cette cohorte, de déterminer l'évolution à long terme de la fonction rénale chez ces usagers et d'évaluer l'impact de la PrEP à la demande dans des populations avec des marqueurs de fragilité rénale.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. | UNAIDS [Internet]. [cited 2017 Jul 20]. Available from: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/UNAIDS_FactSheet
2. WHO Europe | HIV/AIDS [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 28]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hivaids/hivaids>
3. Actualités / Infection à VIH et sida / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites>
4. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 28 novembre 2017. / Actualités / Infection à VIH et sida / VIH-sida / IST / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2018 Nov 28]. Available from: <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>
5. Haute autorité de santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France. Argumentaire scientifique. [Internet]. 2017. Available from: www.has-sante.fr
6. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2015**; 68(3):337–344.
7. Johnson WD, O'Leary A, Flores SA. Per-partner condom effectiveness against HIV for men who have sex with men. *AIDS.* **2018**; 32(11):1499–1505.
8. Enquete Presse Gay 2004 - INVS [Internet]. Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3648
9. Comportements sexuels entre hommes à l'ère de la prévention combinée - Résultats de l'Enquête presse gays et lesbiennes 2011 [Internet]. INVS - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. [cited 2018 Nov 29]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2013/39-40/2013_39-40_3.html
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* **2011**; 365(6):493–505.
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* **2016**; 375(9):830–839.
12. Estimation de la prévalence du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay de cinq villes françaises – PREVAGAY 2015 [Internet]. INVS - Bulletin épidémiologique hebdomadaire; Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/18/2017_18_1.html

13. Rodger A, Cambiano V, Bruun T, et al; PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: the PARTNER2 Study extended results in gay men. In: Program and abstracts of the 22nd International AIDS Conference; July 23-27, 2018; Amsterdam. Abstract WEAX0104LB.
14. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV*. **2018**; 5(8):e438–e447.
15. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. **2015**; 373(9):795–807.
16. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. **2015**; 373(9):808–822.
17. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. **1997**; 337(21):1485–1490.
18. Schechter M, Lago RF do, Mendelsohn AB, et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **2004**; 35(5):519–525.
19. EMIS 2010: the European Men-Who-Have-Sex-With-Men internet survey: findings from 38 countries [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013 p. 240. Available from: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EMIS-2010-european-men-who-have-sex-with-men-survey.pdf>>.
20. Charpentier N, Quatremère G, Mabire X, et al. [Barriers and levers to HIV post-exposure prophylaxis]. *Sante Publique*. **2016**; 28(6):791–799.
21. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. **2010**; 363(27):2587–2599.
22. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. **2015**; 373(23):2237–2246.
23. McCormack S, Dunn DT, 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*. **2016**; 387(10013):53–60.
24. Molina J-M, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. **2017**; 4(9):e402–e410.
25. Plus de 10 000 personnes ont initié une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada ou génériques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Dec 1]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Plus-de-10-000-personnes-ont-initie-une-prophylaxie-pre-exposition-PrEP-au-VIH-par-Truvada-ou-generiques-Point-d->

Information?utm_source=newsletter&identcontact=5Tcyz8Z%2FX3j1kewYMUa4J1jMYBk8ALF5XXC20gRcJv7G%2BZS3Wyjx8JJ5xM9oG0E%2BS9uyMHUnmaOHYj6GByvuYw%3D%3D&utm_medium=email&utm_campaign=actualites-novembre-2018

26. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. *AIDS*. **2018**; 32(1):95–102.
27. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2018 [cited 2018 May 8]. Available from: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
28. Grulich AE, Guy R, Amin J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. **2018**; .
29. Nwokolo N, Hill A, McOwan A, Pozniak A. Rapidly declining HIV infection in MSM in central London. *Lancet HIV*. **2017**; 4(11):e482–e483.
30. HAS. Evaluation et recommandation. Médicaments. Synthèse d'avis et fiches bon usage. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par Truvada. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-truvada.
31. EACS Guidelines [Internet]. [cited 2018 Jan 15]. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
32. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. **2018**; 320(4):379–396.
33. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev*. **2016**; 18(2):59–68.
34. Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. **2001**; 20(4–7):641–648.
35. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. **2006**; 50(10):3297–3304.
36. Mallants R, Van Oosterwyck K, Van Vaeck L, Mols R, De Clercq E, Augustijns P. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) affects hepatobiliary elimination but not the intestinal disposition of tenofovir disoproxil fumarate and its metabolites. *Xenobiotica*. **2005**; 35(10–11):1055–1066.
37. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol*. **2007**; 71(2):619–627.

38. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis.* **2011**; 204(1):145–153.
39. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS.* **2014**; 28(5):621–632.
40. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS ONE.* **2013**; 8(12):e80242.
41. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov.* **2003**; 2(10):812–822.
42. Côté HCF, Magil AB, Harris M, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther (Lond).* **2006**; 11(1):79–86.
43. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* **2003**; 36(8):1070–1073.
44. Penot P, Gosset C, Verine J, Molina J-M. Tenofovir disoproxil fumarate-induced Fanconi's syndrome during HIV postexposure prophylaxis. *AIDS.* **2016**; 30(8):1311–1313.
45. Kim D, Lee J, Kim DH, et al. [A Case of Tenofovir-associated Fanconi Syndrome in Patient with Chronic Hepatitis B]. *Korean J Gastroenterol.* **2016**; 68(6):317–320.
46. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS.* **2008**; 22(2):99–103.
47. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS.* **2009**; 23(6):689–696.
48. Hamzah L, Samarawickrama A, Campbell L, et al. Effects of renal tubular dysfunction on bone in tenofovir-exposed HIV-positive patients. *AIDS.* **2015**; 29(14):1785–1792.
49. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Carlson AE, Mansky KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss. *Biochem Biophys Res Commun.* **2010**; 394(1):48–53.
50. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS.* **2016**; 30(9):1423–1431.
51. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **2014**; 59(9):e96–e138.

52. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* **2010**; 51(5):496–505.
53. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* **2013**; 207(9):1359–1369.
54. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV.* **2016**; 3(1):e23-32.
55. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* **2010**; 24(11):1667–1678.
56. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* **2008**; 197(1):102–108.
57. Quesada PR, Esteban LL, García JR, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm.* **2015**; 37(5):865–872.
58. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naïve patients with HIV infection. *PLoS ONE.* **2012**; 7(1):e29977.
59. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS ONE.* **2011**; 6(7):e22661.
60. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, et al. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis.* **2014**; 210(3):363–373.
61. Grant RM, Mannheimer S, Hughes JP, et al. Daily and Nondaily Oral Preexposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men: The Human Immunodeficiency Virus Prevention Trials Network 067/ADAPT Study. *Clin Infect Dis.* **2018**; 66(11):1712–1721.
62. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS.* **2014**; 28(6):851–859.
63. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, et al. Low Risk of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. *J Infect Dis.* **2016**; 214(7):1050–1057.
64. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate

- preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* **2015**; 175(2):246–254.
65. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis.* **2014**; 59(5):716–724.
 66. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, et al. Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2016**; 71(4):e115-118.
 67. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, et al. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV.* **2016**; 3(11):e521–e528.
 68. Jotwani V, Scherzer R, Glidden DV, et al. Pre-exposure Prophylaxis With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine and Kidney Tubular Dysfunction in HIV-Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2018**; 78(2):169–174.
 69. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, et al. Changes in Kidney Function Associated with Daily Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine for HIV Preexposure Prophylaxis Use in the United States Demonstration Project. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2017**; .
 70. Gandhi M, Murnane PM, Bacchetti P, et al. Hair levels of preexposure prophylaxis drugs measure adherence and are associated with renal decline among men/transwomen. *AIDS.* **2017**; 31(16):2245–2251.
 71. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2016**; 73(5):540–546.
 72. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Reversibility of Glomerular Renal Function Decline in HIV-Uninfected Men and Women Discontinuing Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2016**; 71(4):374–380.
 73. Mugwanya KK, Baeten JM, Wyatt C, et al. Brief Report: Frequency of Monitoring Kidney Function in HIV-Uninfected Persons Using Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2018**; 77(2):206–211.
 74. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* **2015**; 385(9987):2606–2615.
 75. Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Jan 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842086>

76. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad.* **2018**; 4(2):72–79.
77. WHO | Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV [Internet]. WHO. [cited 2018 Sep 2]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en/
78. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* **2012**; 367(5):399–410.
79. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* **2012**; 367(5):423–434.
80. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* **2012**; 367(5):411–422.
81. 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.* **2013**; 381(9883):2083–2090.
82. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* **2015**; 372(6):509–518.
83. Rollot F, Nazal E-M, Chauvelot-Moachon L, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis.* **2003**; 37(12):e174-176.
84. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* **2013**; 207(9):1359–1369.
85. Fonsart J, Saragosti S, Taouk M, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother.* **2017**; 72(2):478–485.
86. ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults. Version 1.0. Nov 4, 2008. <http://www.anrs.fr/Rubriquestransversales/Outils-pour-la-recherche> (accessed Jan 1, 2019).
87. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* **1976**; 16(1):31–41.
88. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* **2009**; 150(9):604–612.
89. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol.* **1976**; 31(2):155–163.

90. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. [cited 2018 Jan 15]. Available from: <https://www.theisn.org/education/education-topics/chronic-kidney-disease/item/839-kdigo-clinical-practice-guideline-for-the-evaluation-and-management-of-chronic-kidney-disease>
91. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* **2014**; 14(9):820–829.
92. Vrouenraets SME, Fux CA, Wit FWNM, et al. Persistent decline in estimated but not measured glomerular filtration rate on tenofovir may reflect tubular rather than glomerular toxicity. *AIDS.* **2011**; 25(17):2149–2155.
93. Stehlé T, Vignon M, Flamant M, et al. Loss of tubular creatinine secretion as the only sign of tubular proximal cell dysfunction in light chain proximal tubulopathy: A case report. *Medicine (Baltimore).* **2016**; 95(26):e3815.
94. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) | HIV Risk and Prevention | HIV/AIDS | CDC [Internet]. 2018 [cited 2018 May 8]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/risk/prep/index.html>

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

NOM Prénom : LIEGEON Geoffroy

TITRE : Changes in Kidney Function Among Gay Men Initiating on Demand Tenofovir Disoproxil Fumarate - Emtricitabine Pre-exposure Prophylaxis in the ANRS-IPERGAY Study

THESE : MEDECINE **Qualification :** Médecine Spécialisée

ANNEE : 2019

NUMERO D'IDENTIFICATION: 2019ANTI0378

MOTS CLEFS: PrEP, On-demand, Tenofovir, Kidney, eGFR.

RESUME

Background: Daily pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) is associated with a small but statistically significant decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR). We assessed whether on-demand PrEP could increase the renal safety of TDF/FTC based PrEP among MSM.

Methods: We used data from the randomized double-blind placebo-controlled ANRS-IPERGAY trial conducted among HIV-uninfected MSM with normal kidney function at baseline starting on-demand TDF/FTC based PrEP. Using linear mixed model, we evaluated the mean eGFR change from baseline during both the blind and the open-label extension phase of the study and determined risks factors associated with eGFR decline over time.

Results: During the blind phase, with a median of follow-up of 9.4 months, the mean decline slope of eGFR from baseline was $-0.07 \text{ mL/min/1.73m}^2$ per month in the placebo group ($n=201$) ($P=0.04$) and $-0.13 \text{ mL/min/1.73m}^2$ per month in the TDF/FTC group ($n=198$) ($P<0.01$) for a slope difference of $-0.06 \text{ mL/min/1.73m}^2$ per month ($P=0.27$). Including both phases, 389 participants started on-demand TDF/FTC with a median follow up of 19.2 months. The slope of eGFR reduction was not different in participants with an eGFR at baseline $\leq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (slope difference (SD): $0.48 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$, $P=0.44$), an age >40 years (SD: $0.48 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$, $P=0.24$) or hypertension (SD: $2.40 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$, $P=0.21$). There was a dose-response relationship between a high exposure level to tenofovir and a lower eGFR at any time of the study when we considered the cumulative number of pills from baseline, the number of pills per month (>15 pills/month: $-0.89 \text{ mL/min/1.73m}^2$ when compared to ≤ 15 pills/month, $P<0.001$) or the tenofovir's dosages in plasma (when compared to $\leq 2 \text{ ng/mL}$, >2 to $\leq 10 \text{ ng/mL}$: $-0.99 \text{ mL/min/1.73m}^2$, >10 to $\leq 40 \text{ ng/mL}$: $-1.28 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $>40 \text{ ng/mL}$: $-1.82 \text{ mL/min/1.73m}^2$, $P<0.001$).

Conclusion: The eGFR decline over time in on-demand PrEP was similar to the placebo group and was not influenced by age or baseline eGFR. However, higher exposure to TDF was associated with a lower eGFR according to a dose-response relationship.

JURY :

Président : Madame la Professeure PERALDI Marie Noelle
1er Assesseur : Monsieur le Professeur HOEN Bruno
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur KARRAS Alexandre
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur MOLINA Jean-Michel

DATE DE SOUTENANCE : 22 février 2019, Université Paris 7