



HAL
open science

Les différentes formes de prophylaxies pré-exposition (PrEP) au VIH et l'intérêt de ces nouveaux outils en France à travers l'essai IPERGAY

Clément Réveillé

► **To cite this version:**

Clément Réveillé. Les différentes formes de prophylaxies pré-exposition (PrEP) au VIH et l'intérêt de ces nouveaux outils en France à travers l'essai IPERGAY. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01931914

HAL Id: hal-01931914

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931914>

Submitted on 23 Nov 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le **27 janvier 2017**, sur un sujet dédié à :

**Les différentes formes de prophylaxies pré-exposition au VIH et
l'intérêt de ces nouveaux outils en France à travers l'essai
IPERGAY**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Clément REVEILLE

né le 17 octobre 1990

Membres du Jury

Président : M. Raphaël DUVAL,

Professeur de Microbiologie Clinique, Faculté de
Pharmacie de Nancy

Juges : M. Olivier FRANCOIS,

Docteur en Sciences Pharmaceutiques

M. Lucas RIEGEL,

Docteur en Sciences Pharmaceutiques

M^{me} Emmanuelle BOSCHETTI,

Docteur en Sciences Pharmaceutiques, Praticien
Hospitalier

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✕

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | Thérapie cellulaire |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | Biologie cellulaire |
| Alain NICOLAS | 80 | Chimie analytique et Bromatologie |
| Jean-Michel SIMON | 81 | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique et Epidémiologie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|--|
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie |
| Igor CLAROT ☞ | 85 | Chimie analytique |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | Biophysique, Acoustique, Audioprothèse |
| Raphaël DUVAL | 87 | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Biologie cellulaire, Hématologie |
| Luc FERRARI | 86 | Toxicologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | Mathématiques, Physique |
| Christophe GANTZER | 87 | Microbiologie |
| Frédéric JORAND | 87 | Eau, Santé, Environnement |
| Isabelle LARTAUD | 86 | Pharmacologie |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | Biochimie |
| Pierre LEROY | 85 | Chimie physique |
| Philippe MAINCENT | 85 | Pharmacie galénique |
| Patrick MENU | 86 | Physiologie |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-------------------|----|---|
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Alexandre HARLE ☞ | 82 | Biologie cellulaire oncologique |
| Julien PERRIN | 82 | Hématologie biologique |
| Marie SOCHA | 81 | Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|----|-----------------------------------|
| Sandrine BANAS | 87 | Parasitologie |
| Xavier BELLANGER | 87 | Parasitologie, Mycologie médicale |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | Communication et Santé |
| Isabelle BERTRAND | 87 | Microbiologie |
| Michel BOISBRUN | 86 | Chimie thérapeutique |

| | | |
|-------------------|----|--|
| François BONNEAUX | 86 | Chimie thérapeutique |
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Cédric BOURA | 86 | Physiologie |
| Joël COULON | 87 | Biochimie |
| Sébastien DADE | 85 | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN | 85 | Chimie analytique |
| Roudayna DIAB | 85 | Pharmacie galénique |
| Natacha DREUMONT | 87 | Biochimie générale, Biochimie clinique |
| Florence DUMARCAY | 86 | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS | 86 | Pharmacologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Anthony GANDIN | 87 | Mycologie, Botanique |
| Caroline GAUCHER | 86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD | 86 | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Olivier JOUBERT | 86 | Toxicologie, Sécurité sanitaire |

ENSEIGNANTS (suite)

| | Section CNU* | Discipline d'enseignement |
|-------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Julie LEONHARD | 86/01 | Droit en Santé |
| Christophe MERLIN | 87 | Microbiologie environnementale |
| Maxime MOURER | 86 | Chimie organique |
| Coumba NDIAYE | 86 | Epidémiologie et Santé publique |
| Marianne PARENT ☒ | 85 | Pharmacie galénique |
| Francine PAULUS | 85 | Informatique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Sophie PINEL | 85 | Informatique en Santé (e-santé) |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Guillaume SAUTREY | 85 | Chimie analytique |
| Rosella SPINA | 86 | Pharmacognosie |
| Sabrina TOUCHET ☒ | 86 | Pharmacochimie |
| Mihayl VARBANOV | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | | |
|--------------------|----|------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
|--------------------|----|------------|

PROFESSEUR AGREGE

| | | |
|--------------------|----|---------|
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |
|--------------------|----|---------|

☒ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur R. Duval,

Professeur de Microbiologie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions d'avoir dirigé cette thèse, de nous avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet. Nous vous remercions pour vos conseils et votre professionnalisme.

Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur O. François,

Pharmacien officinal à Verdun.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury.

Je tiens également à vous remercier pour avoir participé à mon apprentissage professionnel de la pharmacie et pour votre gentillesse.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur L. Riegel,

Pharmacien, Chargé de projets Qualité/Évaluation - Association AIDES.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury et de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Je tiens aussi à vous remercier pour le soutien que vous m'avez apporté sur le plan professionnel et personnel au sein de l'équipe PAH.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame E. Boschetti,

Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

MES REMERCIEMENTS VONT AUSSI

A mes parents,

Pour l'amour et l'éducation qu'ils m'ont apportés tout au long de ma vie. Pour leur soutien dans tous les projets que j'entreprends, même les moins conventionnels. Merci pour la confiance et la patience que vous m'accordez !

A mon frère,

Qui malgré son diplôme d'ingénieur dans le BTP n'hésite pas à s'exiler pour aller vendre du fromage sur les marchés londoniens ! Ne change rien ! Merci pour tout ce que l'on partage depuis tant d'années !

A mes grands-parents,

Qui malheureusement n'ont pas pu voir l'aboutissement de cette thèse, merci pour tous les moments de partage familiaux.

Mamie, merci pour tout ce que tu m'apportes, ta rigueur et ta morale, qui m'ont, entre autre, permis de corriger les fautes de ce manuscrit ! Merci pour tes conseils et tes relectures !

A mes amis d'enfance,

Marc, Tib, Cécilou, Momo, Vicky, Titine, Matou Ralou, Pedro, Malo, Coco, et leurs pièces rapportées Max, Bapt, Lulu, Axellou, Chartyer, pour toutes ces soirées passées à boire de l'eau ! Merci d'être là quand je m'amuse, quand je pars en vacances, quand j'ai besoin d'un coup de main, quand j'ai envie de boire une (des ?) bière, quand j'ai besoin d'une oreille, d'une épaule.

A mes amis de la fac,

A mes petits colocs préférés, ma Pepette et mon Maxou, aux autres, Pépito, Maxence, Kel, Dridri, Chloé, Hous, Manu, Sery, Jon, Charlotte ! Merci pour toutes ces années passées sur les bancs de la fac ! Groupe 5 en force !

Aux rencontres que j'ai pu faire,

Je pense particulièrement à mes amis schweizeriens, mes frères gabonais, mes amis PAH,
les planbé !

Merci pour tout ce que nous avons pu partager et vivre !

On est ensemble...

Table des matières

| | | |
|-------------|---|-----------|
| A. | Epidémiologie du VIH | 5 |
| I. | Epidémiologie Internationale | 5 |
| 1. | Aujourd'hui | 5 |
| 2. | Evolution de l'épidémie de l'an 2000 à nos jours | 6 |
| a. | Disparités observées | 7 |
| b. | Un « vieillissement » de l'épidémie de VIH | 8 |
| 3. | Les populations clés | 9 |
| a. | Les populations jeunes | 9 |
| b. | Le VIH chez les enfants | 9 |
| c. | Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes | 10 |
| d. | Les travailleurs du sexe | 10 |
| e. | Les utilisateurs de drogues injectables | 11 |
| f. | Un frein pour les populations clés | 11 |
| 4. | Les objectifs du millénaire pour le développement | 12 |
| II. | Epidémiologie en France | 16 |
| 1. | Les populations touchées par le VIH en France | 16 |
| a. | Incidence et découverte de séropositivité | 16 |
| b. | Caractéristiques sociodémographiques | 17 |
| c. | Mode de contamination | 18 |
| 2. | Dépistage et diagnostic | 22 |
| a. | Diagnostic | 22 |
| b. | Dépistage | 24 |
| c. | Une épidémie « cachée » | 25 |
| 3. | Plan national de lutte contre le VIH/SIDA | 26 |
| III. | La PrEP, un outil intéressant | 27 |
| B. | La Prophylaxie pré-exposition au VIH | 30 |
| I. | Le VIH et les antirétroviraux | 30 |
| 1. | Le virus de l'immunodéficience humaine | 30 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| a. | Composition du virus | 30 |
| b. | Cycle de réplication du VIH..... | 31 |
| 2. | Les différentes classes d'antirétroviraux commercialisés en France..... | 32 |
| a. | Inhibiteur Nucléosi(ti)dique de la Reverse Transcriptase (INRT)..... | 32 |
| b. | Inhibiteur Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase (INNRT)..... | 33 |
| c. | Inhibiteur de la Protéase (IP) | 33 |
| d. | Inhibiteur de fusion | 33 |
| e. | Inhibiteur de l'intégrase..... | 33 |
| f. | Anti CCR-5 | 34 |
| g. | Conclusion..... | 34 |
| II. | Définition de la Prophylaxie Pré-Exposition au VIH | 34 |
| III. | La PrEP topique ou « microbicide » | 35 |
| 1. | Gel vaginal | 36 |
| a. | Etude CAPRISA 004..... | 36 |
| b. | Etude VOICE | 38 |
| 2. | Gel Rectal | 39 |
| 3. | Anneau vaginal | 40 |
| a. | Etude ASPIRE | 40 |
| b. | Etude « The Ring Study » ou IPM 027..... | 41 |
| c. | Autres études | 41 |
| IV. | La PrEP injectable | 43 |
| 1. | Le GSK 744 LA : le cabotegravir | 44 |
| a. | Les études sur le singe | 44 |
| b. | Etude HPTN 077..... | 44 |
| c. | Etude ECLAIR | 45 |
| 2. | Le TMC 278 LA : la rilpivirine..... | 47 |
| a. | Etude MWRI 01 | 47 |
| b. | Etude HPTN 076..... | 48 |
| 3. | Conclusion | 49 |
| V. | La PrEP orale continue..... | 49 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Etude iPrEx | 50 |
| 2. | Etude Partners PrEP | 51 |
| 3. | Etude TDF2..... | 53 |
| 4. | FEM PrEP et VOICE : deux études ne montrant pas d'efficacité de la PrEP orale en continu chez les femmes..... | 56 |
| a. | Etude FEM PrEP | 56 |
| b. | Etude VOICE | 56 |
| 5. | Etude BTS..... | 57 |
| 6. | Conclusion | 58 |
| C. | L'essai IPERGAY et la PrEP orale en France | 61 |
| I. | Etude IPERGAY..... | 61 |
| 1. | Contexte..... | 61 |
| 2. | Méthode | 62 |
| a. | Population étudiée | 62 |
| b. | Randomisation et procédure | 62 |
| c. | Les interventions de prévention | 63 |
| d. | Critère de jugement principal | 63 |
| e. | Evaluation de l'observance | 64 |
| f. | Sécurité du médicament | 64 |
| g. | Les analyses statistiques des données..... | 64 |
| 3. | Résultats | 65 |
| a. | Les participants à l'étude | 65 |
| b. | Observance | 67 |
| c. | Efficacité du Truvada© utilisé en PrEP | 70 |
| d. | Sécurité et effets secondaires..... | 71 |
| 4. | Discussion..... | 72 |
| II. | Argumentaire de l'ANSM pour l'obtention de la RTU..... | 73 |
| 1. | Contexte..... | 73 |
| 2. | Bénéfices | 74 |
| 3. | Risques | 76 |
| a. | Toxicité rénale | 76 |
| b. | Toxicité osseuse..... | 77 |

| | |
|--|-----------|
| c. Résistance..... | 77 |
| d. Comportements sexuels à risque..... | 78 |
| 4. Analyse du rapport bénéfice/risque | 78 |
| a. Pour les HSH..... | 79 |
| b. Pour les hétérosexuels | 79 |
| c. Pour les couples séro-différents (hétérosexuels ou HSH)..... | 79 |
| d. Pour les hétérosexuels séro-différents avec désir de conception | 80 |
| e. Pour les UDI | 80 |
| 5. Discussion..... | 80 |
| III. La RTU de Truvada®..... | 82 |
| 1. Indication..... | 82 |
| 2. Schéma d'administration | 84 |
| 3. Contre-indication et mise en garde..... | 84 |
| a. Mise en garde : infection par le VIH | 84 |
| b. Mise en garde : IST | 85 |
| c. Mise en garde : infection au VHB..... | 85 |
| d. Mise en garde : toxicité rénale du TDF | 85 |
| e. Mise en garde : grossesse et allaitement..... | 86 |
| 4. Effets Indésirables..... | 87 |
| 5. Conditions de prescription et de délivrance | 87 |
| 6. Modalité de suivi..... | 88 |
| 7. Recueil et exploitation des informations relatives aux patients | 88 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH en 2014 par région de l'OMS (3)..... | 6 |
| Figure 2 : Pourcentage des adultes de 50 ans et plus, par rapport au nombre total d'adultes de 15 ans et plus vivant avec le VIH par région de l'ONU (1995-2012) (6) | 8 |
| Figure 3 : Incidence et mortalité en l'absence d'une intensification de la riposte (10) | 15 |
| Figure 4 : Incidence et mortalité en cas d'une intensification de la riposte (10)..... | 15 |
| Figure 5 : Nombre estimé de découverte de séropositivité VIH par année de diagnostic (14) | 16 |
| Figure 6 : Estimation de l'incidence du VIH par région en 2013 par l'ANRS (15) | 18 |
| Figure 7 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de 2003 à 2014 (16)... | 18 |
| Figure 8 : Nombre de découvertes de séropositivité de VIH par mode de contamination et par pays de naissance de 2003 à 2014 (14)..... | 19 |
| Figure 9 : Evolution du nombre de cas de syphilis selon l'orientation sexuelle 2004-2015 (18) | 20 |
| Figure 10 : Evolution du nombre de gonococcies selon l'orientation sexuelle 2004-2015 (18) | 21 |
| Figure 11 : Evolution de la répartition des découvertes de séropositivité VIH selon le caractère précoce ou avancé du diagnostic et le mode de contamination (14) | 23 |
| Figure 12 : Délai médian (en année) entre infection et diagnostic du VIH par région en 2013 (15)..... | 24 |
| Figure 13 : Estimation de l'épidémie cachée en France en 2013 par l'ARNS (14) | 26 |
| Figure 14. Présentation globale du VIH (22)..... | 31 |
| Figure 15. Réplication virale du VIH (23)..... | 32 |
| Figure 16. Mode d'action des antirétroviraux (27)..... | 34 |
| Figure 17. Applicateur du gel au tenofovir 1% (87) | 36 |
| Figure 18. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras tenofovir contre placebo au cours du temps (35) | 37 |
| Figure 19. Anneau vaginal contenant de la dapivirine (86) | 40 |

| | |
|---|----|
| Figure 20. Présentation de la conception de l'anneau vaginal contenant du tenofovir et du levonorgestrel (49) | 42 |
| Figure 21. Design de l'étude ECLAIR (57)..... | 46 |
| Figure 22. Comparaison entre la concentration du cabotegravir dans le plasma observée et attendue en fonction du temps (57) | 47 |
| Figure 23. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras Truvada® contre placebo au cours du temps (61) | 51 |
| Figure 24. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras Truvada® (TDF-FTC) <i>versus</i> Viread® (TDF) <i>versus</i> placebo au cours du temps (60)..... | 52 |
| Figure 25. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras Truvada® contre placebo au cours du temps (64) | 55 |
| Figure 26 : Inscription et Suivi des Participants de l'étude IPERGAY (75) | 66 |
| Figure 27 : Nombre de comprimé utilisés par mois de l'ensemble des participants de l'étude IPERGAY (75)..... | 68 |
| Figure 28 : Proportion des rapports anaux sans préservatifs dans le bras TDF-FTC et dans le bras placebo (75) | 69 |
| Figure 29 : Médiane du nombre de partenaire sexuels au cours des deux derniers mois dans le bras TDF-FTC et le bras placebo (75) | 69 |
| Figure 30 : Estimation de la probabilité cumulative d'acquérir le VIH-1 dans l'étude IPERGAY (75)..... | 70 |
| Figure 31 : Résultats des études de PrEP par voie orale (77) | 75 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I: Evolution dans les régions de l'ONU de l'incidence et de la mortalité du VIH entre 2000 et 2014 (2)..... | 7 |
| Tableau II : Caractéristiques des Participants de l'Etude IPERGAY (75) | 67 |
| Tableau III : Observance de la PrEP au cours du dernier rapport sexuel (75) | 68 |
| Tableau IV : Effets secondaires de l'étude IPERGAY (75)..... | 72 |
| Tableau V : Comparaison des résultats des études PROUD et IPERGAY (77)..... | 76 |
| Tableau VI : Identification des individus à haut risque d'acquérir une infection par le VIH par voie sexuelle (80) | 83 |
| Tableau VII : Examens biologiques à réaliser avant l'initiation et pendant le suivi de la PrEP par Truvada© (80)..... | 88 |

Abréviations

| | |
|-----------------------|---|
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| AINS | Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| AMP | Assistance Médicale à la Procréation |
| ANRS | Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| ARN | Acide RiboNucléique |
| ARNm | Acide RiboNucléique messenger |
| ARV | AntiRétroViral |
| ASIGP-VIH | Association de Suivi et d'Information des Gays sur la Prévention du VIH |
| ASPIRE | « A Study to Prevent Infection with a Ring for Extended use » |
| BTS | « BangkokTenofovir Study » |
| CAPRISA | « Center for the AIDS Program In South Africa » |
| CDAG | Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit |
| CDC | « Center for Disease Control » |
| CeGIDD | Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST |
| CHARM | « Combination HIV Antiretroviral Rectal Microbicide » |
| CIDDIST | Centre d'Information, de Dépistage, et de Diagnostic des IST |
| CNIL | Commission Nationale Informatique et Libertés |
| CROI | « Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections » |
| CRPV | Centre Régional de PharmacoVigilance |
| CSST | Comité Scientifique Spécialisé Temporaire |
| DOM | Départements d'Outre-Mer |
| ELISA | « Enzyme-Linked Immunosorbent Assay » |
| FDA | « Food and Drug Administration » |
| GSK 1265744 LA | « Glaxo SmithKline 1265744 Long Acting » |
| HPTN | « HIV Prevention Trials Network » |
| HSH | Hommes ayant des rapports Sexuels avec les Hommes |
| HSV | « Herpes Simplex Virus » |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| INNRT | Inhibiteur Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase |
| INRT | Inhibiteur Nucléosidique de la Reverse Transcriptase |
| INSERM | Institut Nationale de la Santé Et de la Recherche Médicale |
| InVS | Institut de Veille Sanitaire |
| IP | Inhibiteur de la Protéase |
| IPEGAY | Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays |
| IPM | « International Partnership for Microbicides » |
| iPrEX | « Pre-Exposure Prophylaxis Initiative » |
| MDM | Médecins Du Monde |
| MTN | « Microbicide Trials Network » |
| MWRI | « Magee-Womens Research Institute » |
| NIAID | « National Institute of Allergy and Infectious Diseases » |
| NICHD | « National Institute of Child Health and Human Development » |
| NIH | « National Institutes of Health » |
| ODD | Objectifs de Développement Durable |
| OMD | Objectifs du Millénaire pour le Développement |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |

| | |
|---------------|---|
| ONU | Organisation des Nations Unies |
| PACA | Provence-Alpes-Côte d'Azur |
| PCR | « Polymerase Chain Reaction » |
| PPE | Prophylaxie Post-Exposition |
| PrEP | Prophylaxie Pré-Exposition |
| PROUD | « Pre-exposure Option for Reducing HIV in the UK: immediate or Differed » |
| RNB | Revenu National Brut |
| RTU | Recommandation Temporaire d'Utilisation |
| SIDA | Syndrome de l'Immunodéficience Acquise |
| STRASS | Syndicat du TRAvail Sexuel |
| TAR | Thérapie AntiRétrovirale |
| TasP | « Treatment as Prevention » |
| TDF | Tenofovir Disoproxil Fumarate |
| TDR | Test de Diagnostic Rapide |
| TMC | « Transgenic and Molecular Core » |
| TPE | Traitement Post-Exposition |
| TROD | Test Rapide d'Orientation Diagnostique |
| TRT-5 | Traitements et Recherche Thérapeutique |
| UDI | Utilisateurs de Drogues Injectables |
| VHB | Virus de l'Hépatite B |
| VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |
| VIS | Virus de l'Immunodéficience Simienne |
| VOICE | « Vaginal and Oral Intervention to Control the Epidemic » |

INTRODUCTION

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a été découvert il y a moins de 40 ans (1983) et les avancées sur la connaissance du virus, son traitement, le dépistage de la maladie et la prévention ont été phénoménales. Pourtant le virus responsable du Syndrome de l'Immunodéficience Acquisée (SIDA) tue toujours et reste un problème de santé publique au niveau mondial. Le SIDA est une maladie incurable à ce jour et nécessite un traitement à vie pour les personnes infectées par le virus. Le meilleur moyen de lutter contre le VIH est donc de prévenir sa transmission. Aujourd'hui, la lutte contre le VIH a pris un nouveau tournant axé sur la prévention, et, la Prophylaxie Pré-exposition au VIH (PrEP), est en plein développement.

Le VIH est un thème qui m'a toujours intéressé. En effet j'ai eu l'occasion d'approfondir le sujet au cours de mes études car le VIH a été l'objet de mon projet personnel « Prévention du SIDA en France » et également de mon sujet d'Enseignement aux Grandes Pathologies (EGP) « VIH et antirétroviraux ». Mon orientation à vocation humanitaire m'a poussé à entreprendre un diplôme universitaire en pharmacie humanitaire. Le VIH est un thème central de l'action humanitaire bien que la prophylaxie pré-exposition ne sera pas disponible dans les pays les plus touchés par le VIH avant longtemps.

J'ai donc cherché un sujet me permettant d'approfondir mes connaissances. Le VIH a déjà été traité dans de nombreuses thèses, aussi j'ai voulu présenter un sujet en lien avec l'actualité. La PrEP est en plein essor et fait l'objet de nombreuses études. De plus c'est un sujet qui pose de nombreuses questions d'un point de vue éthique. Il m'a semblé intéressant d'y consacrer cette thèse.

Notre thèse sera divisée en trois parties.

La première partie abordera l'épidémiologie du VIH. Au niveau international, nous verrons l'évolution de l'épidémiologie depuis l'an 2000 et les populations clés touchées par le virus. Au niveau français nous étudierons les populations les plus touchées par le virus et les données de dépistage et de diagnostic. Nous détaillerons en quoi la PrEP peut-être un outil intéressant à ces deux échelles.

La seconde partie détaillera les différentes formes de PrEP qui sont à l'étude aujourd'hui. Nous commencerons par faire un rappel sur le VIH et les AntiRétroViraux (ARV), puis nous

donnerons une définition de la PrEP avant d'exposer les PrEP topiques, injectables et orales continues.

Enfin, la dernière partie sera consacrée aux résultats de l'étude française IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) sur la PrEP orale discontinue. Puis, nous présenterons l'argumentaire de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui a permis l'obtention de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Truvada© comme prophylaxie en France.

Première partie

Epidémiologie du VIH

A. Epidémiologie du VIH

Actuellement, le VIH est encore un problème de santé publique majeur au niveau international mais aussi au niveau français. Nous discuterons de l'épidémiologie aux niveaux international et national. Puis, nous étudierons les nouveaux outils de préventions prévus par la nouvelle stratégie de l'objectif six des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Cet objectif vise à enrayer la propagation du VIH pour mettre fin à l'épidémie d'ici 2030 dans le cadre des Objectifs de Développement Durable (ODD).

I. Epidémiologie Internationale

1. Aujourd'hui

Le VIH est une pandémie mondiale. Depuis le début de l'épidémie on compte plus de 36 millions de morts dans le monde à cause du VIH. En 2015 on estime 36,7 (34-39,8) millions de personnes séropositives et 2,1 (1,8-2,4) millions de nouvelles infections. Au cours de cette même année, on estime que 1,1 (0,94-1,3) million de personnes sont décédées à cause du VIH (1).

En 2016, on estime que 18,2 (16,1-19) millions de séropositifs ont eu accès à la Thérapie Anti-Rétrovirale (TAR). Actuellement, seulement 60% des personnes infectées par le VIH connaissent leur statut selon les estimations de l'OMS (2).

Les disparités entre continents et entre pays sont énormes en termes de prévalence, d'incidence et de décès liés au virus ainsi qu'en couverture du traitement. En se basant sur les régions de l'OMS (Annexe 1), l'Afrique subsaharienne à elle seule concentre 25,8 millions des personnes vivant avec le VIH en 2014 et représente 70% des nouvelles infections à VIH en 2012 (Figure 1). Le SIDA est encore la première cause de mortalité chez les adolescents en Afrique subsaharienne (2).

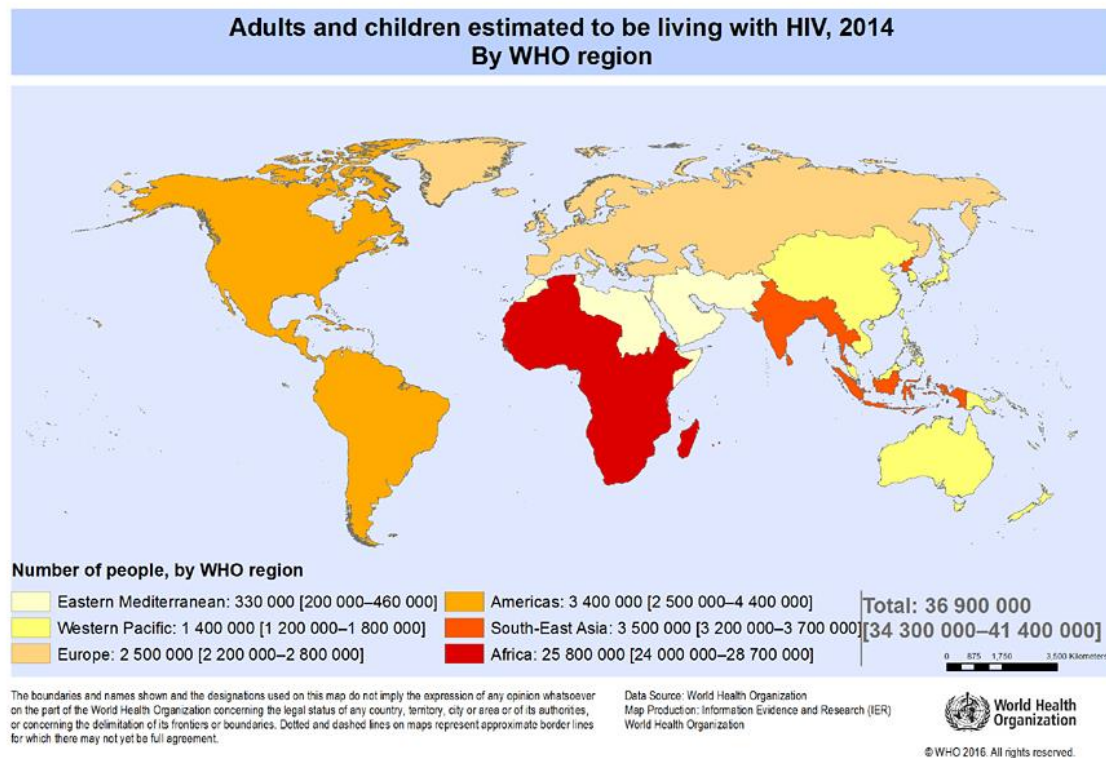


Figure 1 : Estimation du nombre de personnes vivant avec le VIH en 2014 par région de l’OMS (3)

Selon l’OMS les pays à revenu faible et intermédiaire¹ ne sont couverts par le traitement que dans 34% des cas. Il y a également des difficultés sur la continuité des soins. Le maintien des patients sous TAR dans une continuité de soins s’estompe avec le temps (86% à 12 mois et 72% à 60 mois) (4).

2. Evolution de l’épidémie de l’an 2000 à nos jours

Une nette évolution au niveau mondial a été observée grâce à l’implication de la communauté internationale. Depuis l’an 2000 on a observé une réduction de 35% des nouvelles infections à VIH dont 58% de diminution chez les enfants et une augmentation de l’accès à la TAR de 84% (5). Au cours de cette période les décès liés au SIDA ont également diminué de 24% (2).

La diminution du nombre d’infections chez les adultes est principalement due à une réduction de la transmission par voie sexuelle. Les comportements sexuels ont évolué et permettent d’expliquer cette réduction : recul de l’âge du premier rapport, réduction du

¹ Définition « Pays à revenu faible et intermédiaire » de la banque mondiale (agence spécialisée de l’ONU) : c’est une classification des pays en fonction de leur Revenu National Brut (RNB) par habitant et par an. Un RNB par habitant et par an inférieur ou égal à 1 025 dollars définit les pays à faible revenu. Un RNB par habitant et par an compris entre 1 026 et 4 035 dollars définit des pays intermédiaire de la tranche inférieure tandis qu’un RNB compris entre 4 036 et 12 475 dollars définit les pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure (93).

nombre de partenaires, utilisation plus importante du préservatif. La diminution des nouvelles infections chez les enfants s'explique par l'intensification des TAR chez la femme enceinte (2).

a. Disparités observées

L'évolution dans le temps de l'incidence et du nombre de décès montre de fortes disparités entre les différentes régions² de l'Organisation des Nations Unies (ONU) et les pays (Tableau I) (2).

Tableau I: Evolution dans les régions de l'ONU de l'incidence et de la mortalité du VIH entre 2000 et 2014
(2)

| | Année 2000 | | Année 2014 | |
|--|--------------|--------------|--------------|---------|
| | Incidence | Décès | Incidence | Décès |
| Afrique subsaharienne | 2,3 millions | 1,2 millions | 1,4 millions | 790 000 |
| Caraïbes | 27 000 | 18 000 | 13 000 | 8 800 |
| Moyen-Orient et Afrique du nord | 18 000 | 3 600 | 22 000 | 12 000 |
| Amérique latine | 100 000 | 60 000 | 87 000 | 41 000 |
| Europe occidentale et centrale et Amérique du nord | 87 000 | 29 000 | 85 000 | 26 000 |
| Europe orientale et Asie centrale | 100 000 | 20 000 | 140 000 | 62 000 |
| Asie et Pacifique | 500 000 | 22 000 | 340 000 | 240 000 |

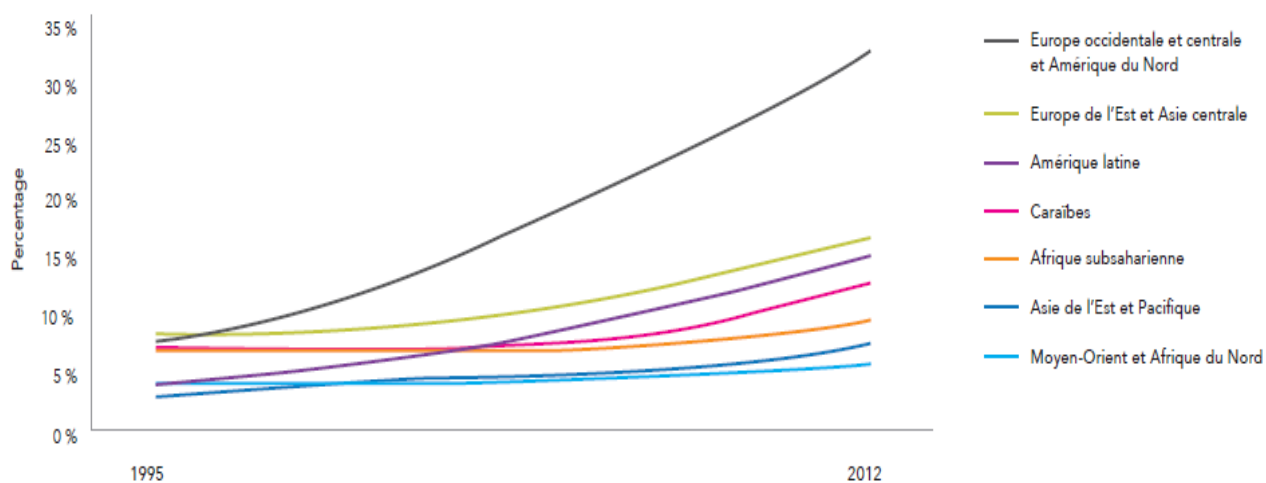
Une nette diminution de l'incidence et de la mortalité est observée en Afrique subsaharienne (Tableau I) grâce à la riposte mondiale contre le VIH, mais elle reste la région la plus touchée par l'épidémie. Les Caraïbes et l'Amérique latine ont considérablement réduit le

² Les régions du monde selon l'ONU : voir Annexe 2.

nombre de nouveaux cas et les décès liés au SIDA. En revanche l'Europe orientale et l'Asie centrale ont montré une forte augmentation en termes de mortalité et d'incidence : la couverture actuelle des traitements n'est pas suffisante et le prix des ARV trop élevé. Dans d'autres régions on observe une stagnation de l'épidémie comme en Europe occidentale et centrale et en Amérique du nord (Tableau I) (2).

b. Un « vieillissement » de l'épidémie de VIH

Malgré une diminution importante du nombre de nouveaux cas, le nombre de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter et l'on assiste à un « vieillissement » de l'épidémie de VIH au niveau mondial (2). En effet, une augmentation importante du nombre de personnes de plus de 50 ans vivant avec le VIH est observée. En 2013 elles ont été estimées à 3,6 millions. Le pourcentage des personnes âgées de plus de 50 ans vivant avec le VIH a aujourd'hui dépassé le seuil des 10% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'Europe occidentale et centrale ainsi que l'Amérique du nord montrent l'augmentation la plus importante de la part des personnes de plus de 50 ans vivant avec le VIH (Figure 2) (4).



Source : estimations 2012 de l'ONUSIDA

Figure 2 : Pourcentage des adultes de 50 ans et plus, par rapport au nombre total d'adultes de 15 ans et plus vivant avec le VIH par région de l'ONU (1995-2012) (6)

Ce « vieillissement » serait la conséquence de trois facteurs : (4)

- La TAR a permis de prolonger la vie des personnes vivant avec le VIH
- La baisse de l'incidence du VIH chez les adultes et les plus jeunes (15 à 49 ans)
- L'augmentation des comportements à risque chez les personnes de plus de 50 ans

Il semble également que les personnes âgées de plus de 50 ans sont moins bien informées sur le VIH que les plus jeunes à l'échelle mondiale selon les études menées dans 9 endroits d'Afrique occidentale, orientale et australe³. En effet, les campagnes de prévention ciblent principalement les jeunes. Selon des études réalisées en Afrique, les personnes de plus de 50 ans qui ignorent leur séropositivité ont moins tendance à faire un test de dépistage du VIH contrairement au reste de la population. L'amincissement de la paroi vaginale chez les femmes de plus de 50 ans ménopausées augmenterait les risques de lésions et de déchirures. Ceci accroîtrait le risque de transmission du VIH lors des rapports sexuels (4).

Globalement, un changement démographique de l'épidémie de VIH est observé. Ce changement est difficile à évaluer car il y a trop peu d'études au niveau mondial sur les personnes de plus de 50 ans. Ceci remet en question une partie des actions de prévention ciblées pour lutter contre cette épidémie (4).

3. Les populations clés

a. Les populations jeunes

Une diminution globale des comportements sexuels à risque est observée dans la population générale au niveau mondial depuis l'an 2000. Les connaissances sur le VIH et la prévention ont progressé chez les jeunes. La proportion des 15-24 ans ayant eu des rapports sexuels avant 15 ans diminue. L'utilisation des préservatifs a augmenté chez les personnes qui ont des partenaires sexuels multiples (7). Néanmoins une augmentation des comportements sexuels à risque chez les jeunes a été observée dans plusieurs pays (4).

On note une augmentation significative du nombre de partenaires sexuels dans certains pays d'Afrique (Afrique du Sud, Burkina Faso, Congo, Côte d'Ivoire, Ethiopie, Gabon, Ouganda, Rwanda, Tanzanie, Zimbabwe) mais aussi en Guyane par exemple (4).

Il a également été observé une diminution de l'utilisation du préservatif en Côte d'Ivoire, au Niger, en Ouganda et au Sénégal (4).

b. Le VIH chez les enfants

Une diminution du nombre de nouvelles infections de 58% a été enregistrée entre 2001 et 2013 chez les enfants. Néanmoins, 190 000 enfants sont morts de maladies liées au SIDA en 2013 et 240 000 enfants ont été nouvellement infectés (8).

Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est inférieur à 5% chez les femmes enceintes séropositives qui prennent une TAR. Le problème est que seulement 67% d'entre elles ont eu accès au traitement et que seulement 42% des enfants exposés au virus ont

³ Les régions d'Afrique de l'ONU sont décrites en Annexe 3.

réalisé un test de dépistage en 2013. La couverture est donc encore insuffisante chez les femmes enceintes et les enfants. En 2012, la couverture du traitement du VIH pour les enfants représentait uniquement la moitié de la couverture pour les adultes (8).

Il existe de nombreux obstacles à l'accès au dépistage et au traitement pour les enfants : (4).

- Les centres de santé sont souvent trop loin des populations
- Les mères hésitent à faire le dépistage par peur de la stigmatisation et de la discrimination au sein de la communauté

c. Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes

L'incidence est en augmentation chez les Hommes ayant des rapports Sexuels avec les Hommes (HSH). Selon les estimations, à l'échelle mondiale, les HSH ont 13 fois plus de risque d'être infectés par le VIH que la population générale (4). La discrimination et la stigmatisation des HSH sont à l'origine de l'isolement de ces populations dans certains pays, notamment en Afrique. Cet isolement ne permet pas d'avoir des données suffisantes à l'échelle mondiale et empêche de fournir une bonne analyse et une bonne représentation de l'épidémiologie du VIH chez les HSH au niveau mondial (7).

Néanmoins les rares données dont on dispose sont inquiétantes. La prévalence des séropositifs chez les HSH est supérieure à 1% dans toutes les régions du monde et est systématiquement plus élevée que dans la population générale (7).

Dans certains pays, les HSH ont un accès extrêmement limité au préservatif et au lubrifiant à base d'eau, ainsi qu'à l'éducation sur la réduction des risques sexuels. Dans de nombreux pays, l'homophobie, la discrimination, la stigmatisation et les systèmes juridiques oppressifs dissuadent les HSH de solliciter les services essentiels en matière de VIH (dépistage, accès au soin, prévention). Ces discriminations ont été observées dans certains pays d'Afrique (Afrique du Sud, République démocratique du Congo, Rwanda, Ethiopie, Cameroun, Nigéria), en Asie (Chine, Népal, Bangladesh, Thaïlande, Malaisie, Sri Lanka) et en Amérique du sud (Argentine, Bolivie, Colombie, Equateur) (7).

d. Les travailleurs du sexe⁴

L'épidémie touche de façon importante les travailleurs du sexe. Ils ont 13,5 fois plus de risques d'être infectés par le VIH que la population générale (7).

Par exemple, en Afrique occidentale, l'ONU estime que 10 à 32% des nouvelles infections sont liées au commerce du sexe (travailleurs du sexe et clients) (7).

⁴ Définition travailleur du sexe : « Terme générique utilisée à l'échelle internationale pour désigner les métiers ou pratiques qui mettent en scène une performance sexuelle qui, dans la majorité des cas, est une prestation de service en échange d'une compensation monétaire » (92).

Le taux de prévalence moyen varie beaucoup d'une région à l'autre. Il est de 22% en Afrique australe et orientale, 17% en Afrique centrale et occidentale et inférieur à 5% dans les autres régions d'Afrique. Néanmoins ces statistiques ne sont pas représentatives des régions puisqu'elles sont uniquement réalisées dans les capitales (7).

La prévalence au cours du temps semble stable. Le taux d'utilisation du préservatif lors du dernier rapport sexuel est en augmentation (85% en 2012 contre 78% en 2009). Cependant, avec le peu de données et d'enquêtes disponibles, il est difficile de tirer des conclusions (7).

Pour les travailleurs du sexe, l'accès aux services de santé et de prévention est difficile à cause de la marginalisation et des désavantages sociaux et juridiques (7).

e. Les utilisateurs de drogues injectables

Les Utilisateurs de Drogues Injectables (UDI) ne représentent que 0,2 à 0,5% de la population dans le monde. Pourtant ils représentent 5 à 10% des personnes vivant avec le VIH selon l'OMS. De fortes disparités existent entre les pays, allant de 5% en Europe orientale à 28% en Asie. Dans certains pays, l'incidence du VIH chez les UDI peut représenter plus de 40% des nouvelles infections (4).

Ces différences peuvent s'expliquer par des prévalences de la consommation de drogues injectables très variables d'un pays à l'autre (7).

Il est très difficile pour ces populations d'accéder au dépistage volontaire et aux services de prévention du VIH/SIDA à cause de la criminalisation, la stigmatisation et la discrimination. De ce fait la couverture des services de prévention du VIH chez les UDI est très faible (7).

Les programmes de prévention chez les UDI à l'échelle mondiale sont insuffisants. Seuls les pays développés se conforment aux recommandations de l'OMS de 200 seringues par UDI et par an. Pour les pays en voies de développement la couverture est souvent inférieure à 10% des UDI pour le traitement de substitution aux opiacées (7).

f. Un frein pour les populations clés

Les lois répressives sont un frein aux traitements proposés par les services de prévention du VIH et à l'accompagnement du patient. Ces lois existent dans de nombreux pays. En 2012, 60% des gouvernements déclarent l'existence de réglementation, de politique ou de lois répressives (4).

Une relation entre deux personnes de même sexe est jugée comme un crime dans 76 pays. Des restrictions à l'entrée, au séjour ou à la résidence en fonction du statut sérologique sont imposées dans 41 pays (4).

Ces lois mènent à une discrimination et à une stigmatisation de certaines populations clés (HSH, travailleurs du sexe et UDI) qui empêchent de les « toucher » de manière efficace (4).

4. Les objectifs du millénaire pour le développement

« Combattre le VIH/SIDA, le paludisme et d'autres maladies » est l'objectif numéro 6 des OMD. Les objectifs pour 2015 ont presque été atteints et les objectifs pour 2030 ont déjà été fixés avec des objectifs intermédiaires pour 2020 (9).

Ces objectifs ciblent toutes les populations qui peuvent être touchées par le VIH et plus particulièrement les populations clés comme les HSH, les UDI, les travailleurs du sexe, les transsexuels, les détenus ainsi que les adolescentes et jeunes femmes en Afrique subsaharienne (5).

Les objectifs attendus pour 2020 sont les suivants : (5)

- Objectifs de traitement 90-90-90
 - 90% des personnes séropositives connaissent leur statut
 - 90% des personnes diagnostiquées reçoivent une TAR
 - 90% des personnes recevant une TAR ont une charge virale indétectable
- Moins de 500 000 nouvelles infections chez les adultes
- Zéro discrimination⁵

Les objectifs pour 2030 sont les suivants : (10)

- Objectifs de traitement 95-95-95
 - 95% des personnes séropositives connaissent leur statut
 - 95% des personnes diagnostiquées reçoivent une TAR
 - 95% des personnes recevant un TAR ont une charge virale indétectable
- Moins de 200 000 nouvelles infections chez les adultes
- Zéro discrimination

Pour atteindre ces objectifs et mettre fin à l'épidémie de SIDA, il faut accélérer la riposte en intensifiant les efforts qui ont déjà été faits. Les principales mesures du programme prévoient une augmentation du nombre de personnes traitées en touchant toute la population, y compris les personnes que les programmes n'ont pas réussi à toucher suffisamment. Une des grandes mesures du programme est d'accélérer la mise à disposition des outils de prévention. Le but est d'optimiser le dépistage et le diagnostic, la prestation des services ainsi que les médicaments et les schémas thérapeutiques (10).

⁵ Définition de Zéro Discrimination : « 90 % des personnes vivant avec ou affectées par le VIH bénéficient d'une protection au sein de leur communauté et de l'égalité d'accès à la santé, à l'emploi, à l'éducation et aux services sociaux » (5).

La stratégie mondiale du secteur de la santé a développé plusieurs orientations : (5)

- « *Des services et des interventions essentiels et de qualité* »
- « *Impact et équité avec un ciblage pour atteindre les populations les plus à risque* »
- « *L'innovation au service d'une accélération des interventions* »
- « *Des financements pour des actions durables* »

Concernant la prévention, l'OMS recommande :

- L'emploi stratégique des TAR pour le traitement mais aussi pour la prévention
- L'utilisation des Tests de Diagnostic Rapide (TDR)
- L'utilisation de la prophylaxie pré-exposition et post-exposition

Mais pour développer tous ces points et atteindre les objectifs pour 2020 et 2030, des financements supplémentaires sont nécessaires pour la riposte. Il faut augmenter les recettes grâce à des mécanismes de financement innovant et à de nouvelles méthodes (5). L'ONUSIDA a estimé que pour accélérer la riposte et atteindre les objectifs de 2020, les pays à revenu faible auront besoin d'un financement de 9,7 milliards de dollars, les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure de 8,7 milliards de dollars et les pays intermédiaires de la tranche supérieure de 17,2 milliards de dollars. Pour ces pays, le financement nécessitera un soutien international (10).

Ces financements sont, entre autre, essentiels pour renforcer les systèmes de santé afin d'être efficaces dans les traitements et la prévention. Il faut un « *système de santé solide, capable de dispenser des soins fiables, efficaces, équitables et axés sur les besoins des individus, dans le secteur public comme dans le secteur privé* ». Il faut des modèles de prestations efficaces qui répondent aux besoins des patients dans leur diversité, du personnel suffisant en nombre et en qualification, un bon dispositif d'information sur la santé, un accès pour tout le monde à un coût abordable (5).

La riposte dans les six prochaines années sera déterminante pour mettre fin à l'épidémie du SIDA. Accélérer cette riposte dans les pays à revenu faible ou intermédiaire pourrait éviter 21 millions de décès liés au virus du SIDA et 28 millions de nouvelles infections d'ici 2030 (10).

Si la réponse n'est pas suffisamment importante, si l'on se contente des outils et des offres qui existent aujourd'hui, l'épidémie continuera de surpasser la riposte.

En effet, si l'intensification de la riposte est nulle, l'incidence et les décès liés au VIH continueront d'augmenter (Figure 3A) dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, et ce, dans toutes les populations (enfants, hétérosexuels, travailleurs du sexe, HSH, UDI) (Figure 3B) (10).

En revanche, si la riposte est suffisante, les objectifs des OMD pourraient être atteints en termes d'incidence et de mortalité liées au VIH dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Figure 4A), et ce, dans toutes les populations (Figure 4B) (10).

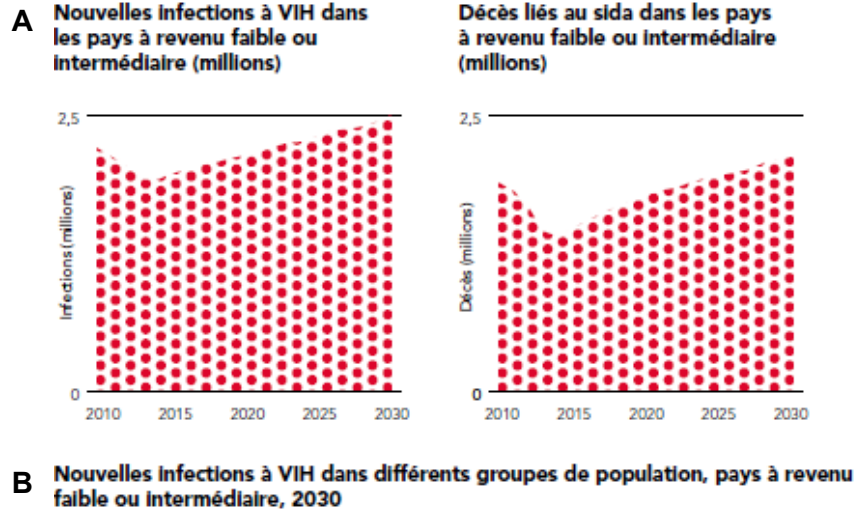


Figure 3 : Incidence et mortalité en l'absence d'une intensification de la riposte (10)

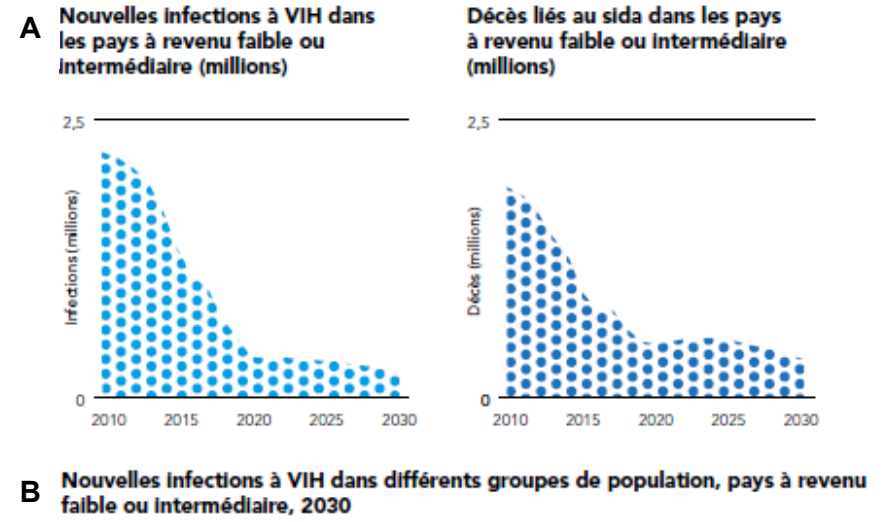


Figure 4 : Incidence et mortalité en cas d'une intensification de la riposte (10)

II. Epidémiologie en France

1. Les populations touchées par le VIH en France

L'infection par le VIH est une maladie à déclaration obligatoire depuis 2003. Ce qui explique que la prévalence du VIH est une estimation et que l'on n'a pas de donnée précise et récente. Les découvertes de séropositivité (Figure 5) sont également estimées en prenant en compte les délais de déclaration obligatoire (11).

La prévalence du VIH dans la France entière (Métropole et Départements d'Outre-Mer (DOM)) a été estimée à 152 000 personnes fin 2008 (135 000-170 000). Les personnes au stade SIDA sont estimées à 31 000, et 40 000 à 50 000 personnes ignorent toujours leur statut (12). En 2010, 728 personnes sont mortes à cause du VIH (13).

a. Incidence et découverte de séropositivité

En 2014, environ 6 600 personnes en France ont découvert leur séropositivité. Ce chiffre est globalement stable depuis 2007 et n'évolue plus significativement après la baisse observée de 2004 à 2007 (Figure 5) (14).

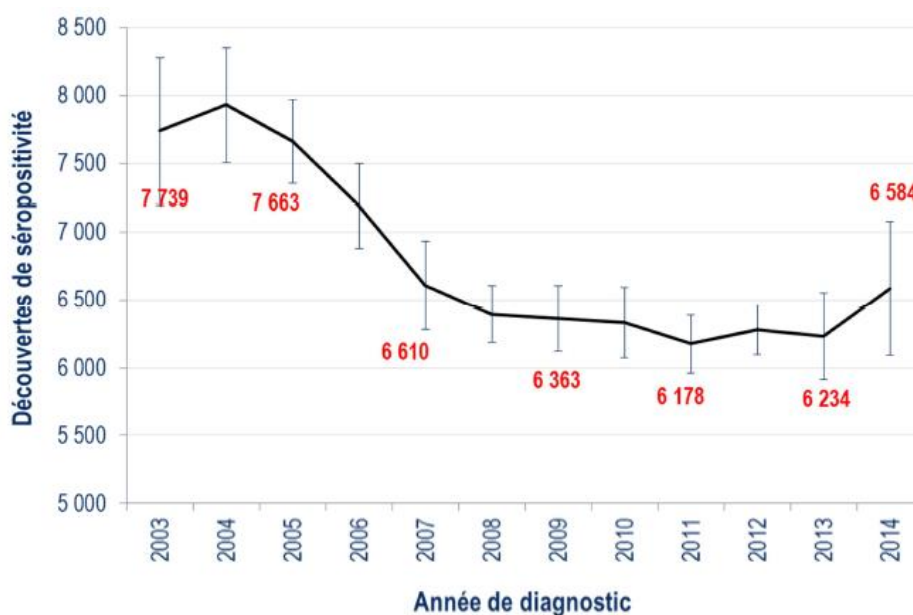


Figure 5 : Nombre estimé de découverte de séropositivité VIH par année de diagnostic (14)

L'incidence est un indicateur plus précis sur l'évolution de l'épidémie car il prend également en compte le nombre de personnes nouvellement contaminées qui n'ont pas été diagnostiquées. En 2012, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a estimé l'incidence à 6 900 personnes. L'incidence a progressivement diminué jusque en 2010 pour se stabiliser de 2010 à 2012 (14).

b. Caractéristiques sociodémographiques

Parmi les personnes qui ont découvert leur séropositivité en 2014, on compte 31% de femmes et 69% d'hommes. La proportion de femmes ayant découvert leur séropositivité a diminué de 2003 (43% cette année-là) à 2012 et s'est stabilisée depuis (14).

L'âge médian du diagnostic est de 38 ans, 36 ans pour les femmes et 39 ans pour les hommes. Les moins de 25 ans représentent 11% des découvertes de séropositivité et cette proportion est stable depuis 2003. En revanche la proportion des hommes de plus de 50 ans est en augmentation constante depuis 2003 passant de 13% en 2003 à 20% en 2014 (14).

Parmi les personnes qui ont découvert leur séropositivité en 2014, 52% sont nées en France, 32% en Afrique subsaharienne, 7% sur le continent Américain et 4% dans un autre pays européen. Les 5% restant viennent d'autres régions du monde. Ces proportions sont stables depuis 2012 après avoir évolué entre 2003 et 2012 : le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité nées en France a augmenté alors que le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité nées en Afrique subsaharienne a diminué (14).

Quant à la situation socio-professionnelle, 26% sont sans professions, 25% sont employés, 17% sont des ouvriers, 12% exercent une profession intermédiaire⁶, 10% une profession intellectuelle supérieure⁷ ; 8% sont des commerçants ou des chefs d'entreprises et un peu moins d'un pour cent sont agriculteurs. La répartition est stable depuis 2005 (14).

Enfin il y a une très grande hétérogénéité du nombre de nouvelles infections entre les différentes régions de la France. En 2013, plus de 50% de ces nouvelles infections ont eu lieu dans seulement trois régions : Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Rhône-Alpes (dont 42% juste en Ile-de-France) (Figure 6A). Si l'on rapporte le nombre de nouvelles infections au nombre d'habitants, les taux sont les plus élevés en Guyane, Guadeloupe et Martinique (Figure 6B) (15).

⁶ **Définition « Profession intermédiaire » de l'Insee** : « L'appellation « professions intermédiaires » est une création de la nouvelle nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles. Deux tiers des membres du groupe occupe effectivement une position intermédiaire entre les cadres et les agents d'exécution, ouvriers ou employés.

Les autres sont intermédiaires dans un sens plus figuré. Ils travaillent dans l'enseignement, la santé et le travail social; parmi eux, les instituteurs, les infirmières, les assistantes sociales » (89).

⁷ **Définition « Profession intellectuelle supérieure » de l'Insee** : « Cette catégorie regroupe des professeurs et professions scientifiques salariés qui appliquent directement des connaissances très approfondies dans les domaines des sciences exactes ou humaines, à des activités d'intérêt général de recherche, d'enseignement ou de santé. Des professionnels de l'information des arts et des spectacles dont l'activité est liée aux arts et aux médias. Des cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, salariés qui ont des responsabilités importantes dans la gestion des entreprises. Des ingénieurs et cadres techniques d'entreprise, salariés exerçant des fonctions de responsabilité qui nécessitent des connaissances scientifiques approfondies » (88).

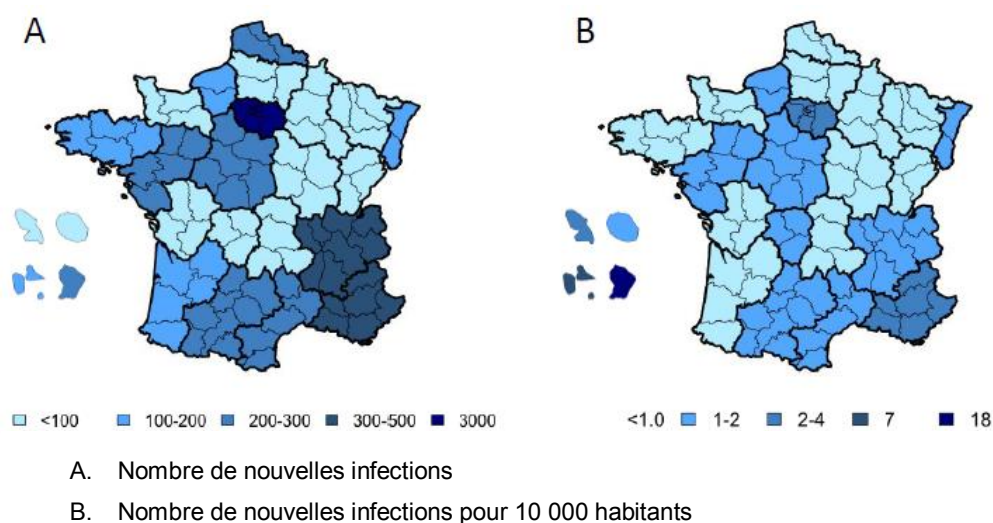


Figure 6 : Estimation de l'incidence du VIH par région en 2013 par l'ANRS (15)

En 2014, 44% des personnes qui ont découvert leur séropositivité se situaient en Ile-de-France et 8% dans les DOM. Depuis 2007, le nombre de découvertes de séropositivité augmente en métropole alors qu'il diminue en Ile-de-France depuis 2004 (Figure 7). L'Ile-de-France reste toujours la plus touchée (16).

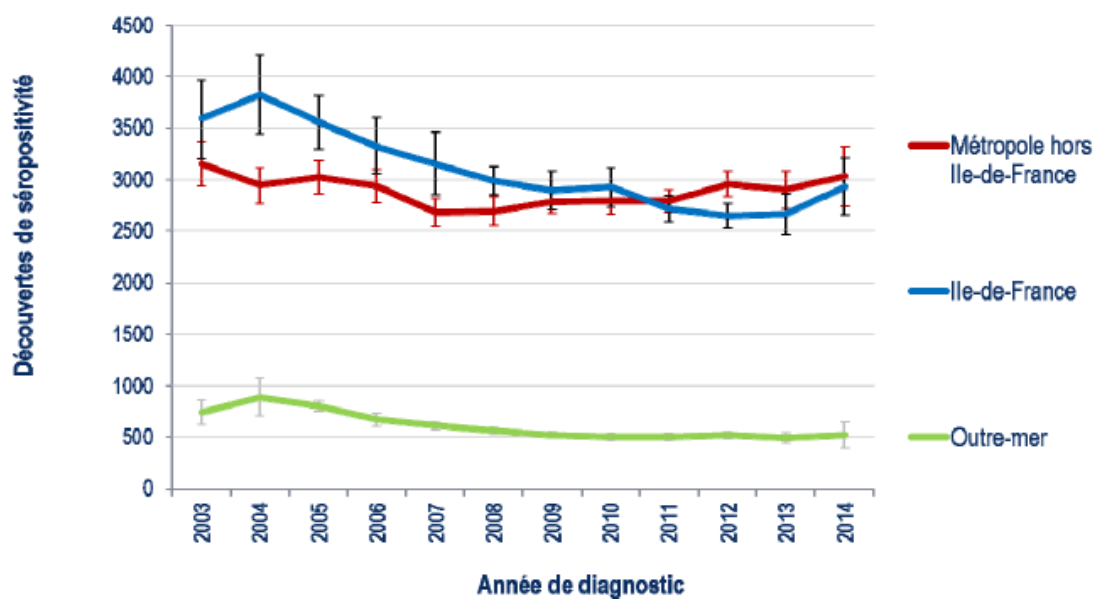


Figure 7 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de 2003 à 2014 (16)

c. Mode de contamination

Parmi les 6 600 personnes qui ont découvert leur séropositivité en 2014 : (17)

- 55,7% ont été contaminés par rapports hétérosexuels
- 42,0% ont été contaminés par rapports sexuels entre hommes

- 1,1% par l'usage de drogues injectables
- 1,2% par un autre mode de contamination

Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels

Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels concentrent la majorité des découvertes de séropositivité (56%) en 2014. Ce nombre ne diminue pas depuis 2013. Au sein de cette population on observe une grande hétérogénéité entre les personnes qui sont nées à l'étranger (39%) et les personnes qui sont nées en France (17%) mais aussi entre les hommes et les femmes dans chaque groupe (Figure 8). Le nombre de découvertes de séropositivité pour les femmes est plus important que pour les hommes concernant les personnes nées à l'étranger (23% de femmes et 16% d'hommes). Pour les personnes nées en France, c'est le contraire, les hommes sont plus touchés (10% d'hommes pour 7% de femmes). Ces tendances sont stables depuis des années (Figure 8) (16).

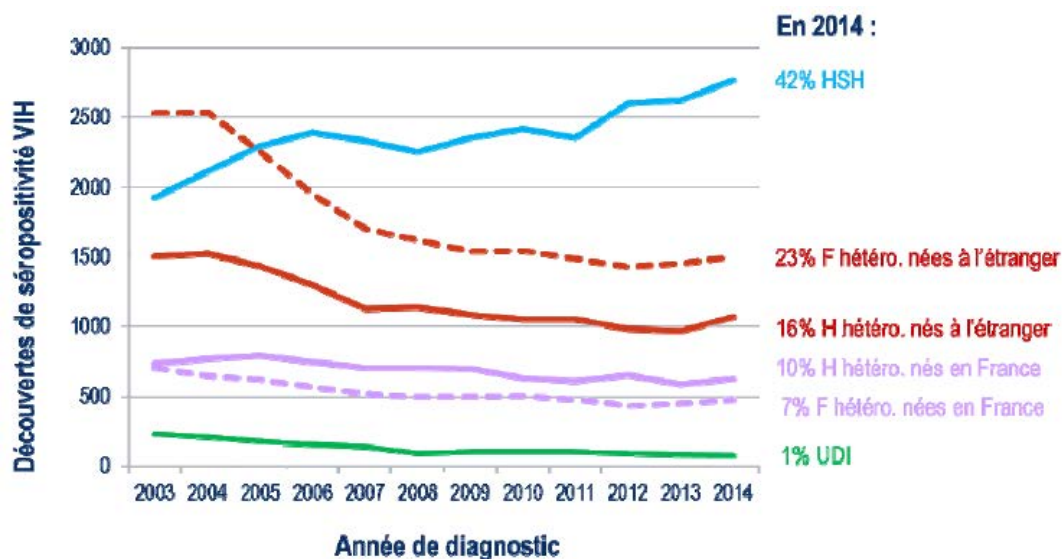


Figure 8 : Nombre de découvertes de séropositivité de VIH par mode de contamination et par pays de naissance de 2003 à 2014 (14)

Les découvertes chez les personnes hétérosexuelles concernent majoritairement des personnes nées à l'étranger (essentiellement en Afrique subsaharienne) et des femmes. Ces femmes découvrent leurs séropositivités plus jeunes que les hommes (âge médian de 34 ans pour les femmes et 40 ans pour les hommes) (14).

Les hommes contaminés par rapports sexuels entre hommes

Ils représentent 42% des nouvelles découvertes de séropositivité en 2014. La majorité, 82%, sont nés en France et l'âge médian est de 35 ans. La proportion de jeunes de moins de 25 ans a doublé entre 2003 et 2012 passant de 8% à 15% avant de se stabiliser jusqu'à

aujourd'hui. En revanche la proportion des personnes de plus de 50 ans a également augmenté au cours des dernières années pour atteindre les 15% en 2014 (14).

Les hommes contaminés par rapports sexuels entre hommes représentent la seule tendance significative depuis 2011 où le nombre de diagnostics d'infection au virus continue d'augmenter (Figure 8) (16).

Parallèlement il y a également une augmentation des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) chez les HSH notamment les infections syphilitiques (Figure 9), les infections à gonocoques (Figure 10) et les infections à *Chlamydia*. En 2014, 80% des infections syphilitiques et plus de 60% des infections à gonocoques traitées dans les structures spécialisées concernent les HSH (Figure 9, 10) (16).

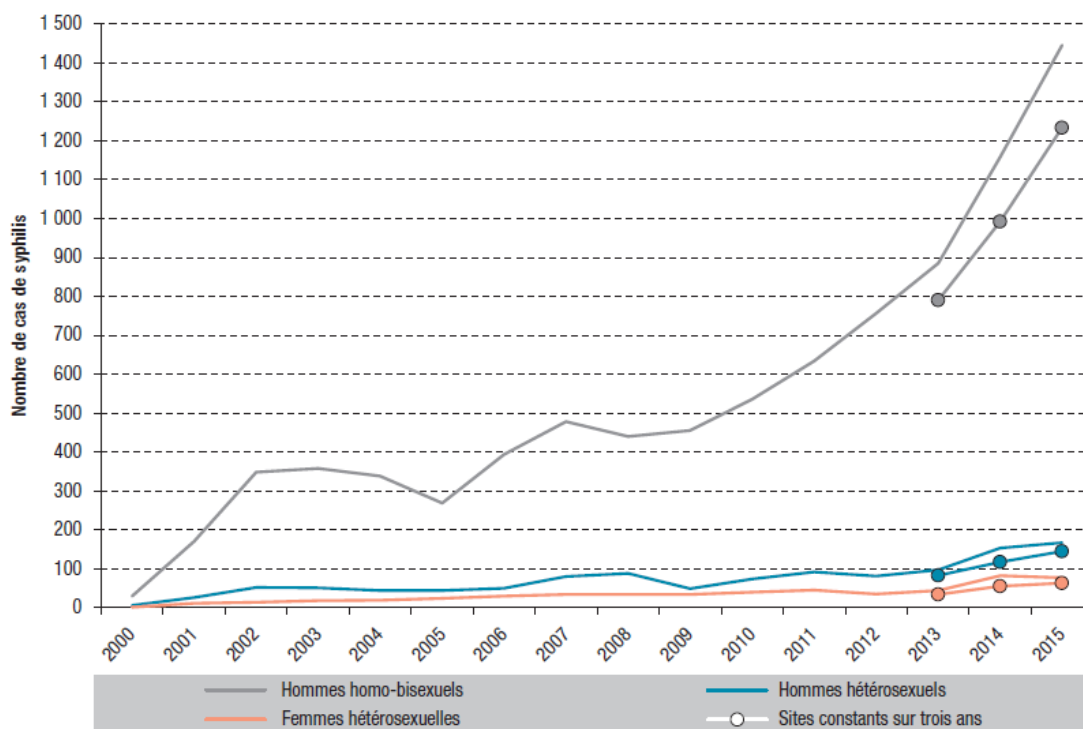


Figure 9 : Evolution du nombre de cas de syphilis selon l'orientation sexuelle 2004-2015 (18)

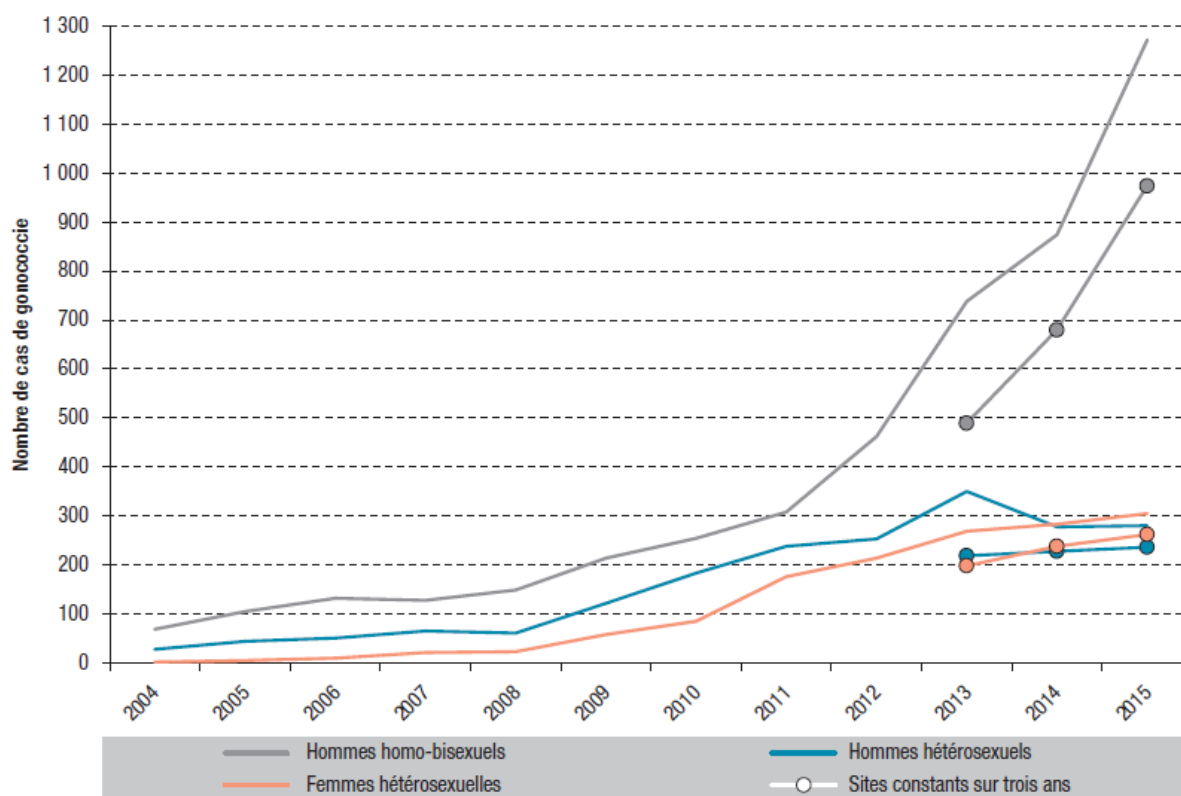


Figure 10 : Evolution du nombre de gonnococcies selon l'orientation sexuelle 2004-2015 (18)

Les augmentations de découvertes de séropositivité et des IST chez les HSH est à mettre en lien avec une augmentation des comportements à risques au cours du temps indépendamment du statut VIH de leur partenaire (16).

Les personnes contaminées par usage de drogues injectables

Les UDI ne représentent qu'un pour cent des nouvelles découvertes de séropositivité en 2014. Ce taux est faible et stable depuis longtemps (Figure 8). En revanche les UDI qui étaient majoritairement des personnes nées à l'étranger (en Europe de l'est et du centre principalement) de 2010 à 2013 sont des personnes nées en France en 2014 (63%). Les UDI ayant découvert leur séropositivité en 2014 sont des hommes dans 84% des cas (16).

On distingue ainsi les deux populations les plus touchées qui sont les HSH et les hétérosexuels nés à l'étranger. Les découvertes de séropositivité sont stables depuis des années dans tous les groupes sauf pour les HSH où le nombre de découvertes est en augmentation significative entre 2011 et 2014 (17).

2. Dépistage et diagnostic

a. Diagnostic

En 2014, 6 600 personnes ont découvert leur séropositivité en France (14).

Stade clinique des personnes diagnostiquées en 2014

- Primo-infection symptomatique : 11%
- Asymptomatique : 67%
- Symptomatique non SIDA : 12%
- SIDA : 11%

La proportion de découvertes asymptomatiques a augmenté au cours du temps. Elle était de 59% en 2003. Alors que la proportion de découvertes au stade SIDA a diminué, elle était de 20% en 2003 (14).

Statut immunologique des personnes diagnostiquées en 2014

- Moins de 200 CD4/mm³ : 25%
- Entre 200 et 349 CD4/mm³ : 20%
- Entre 350 et 499 CD4/mm³ : 22%
- Plus de 500 CD4/mm³ : 33%

Au moment du diagnostic, le nombre médian de lymphocytes CD4/mm³ était de 368 (14).

Depuis 2011 on note une diminution des diagnostics d'infection au VIH à moins de 200 CD4/mm³ et une augmentation des diagnostics à plus de 500CD4/mm³ (14).

Quant à la charge virale, lorsqu'elle était renseignée, elle est supérieure à 100 000 copies/mL dans 36% des cas. La charge virale médiane au diagnostic d'infection au VIH a globalement diminué entre 2012 et 2014, passant de 66 600 copies/mL à 47 440 copies/mL (14).

Précocité du diagnostic en 2014

Si l'on combine les données cliniques et le statut immunologique on peut définir la précocité du diagnostic d'infection au VIH. Ainsi on définit un diagnostic précoce lorsqu'il a été posé au stade clinique de primo-infection ou à un statut immunologique avec un taux de lymphocytes T CD4⁺ supérieur ou égal à 500/mm³. Au contraire, un diagnostic tardif est défini par un stade clinique posé au stade SIDA ou par un taux de lymphocytes T CD4⁺ inférieur à 350/mm³. Entre les deux, la précocité du diagnostic est considérée comme intermédiaire (14).

Ainsi, 39% des découvertes de séropositivité en 2014 ont été précoces, 43% tardives et 26% à un stade avancé (Figure 11). Le diagnostic précoce était plus fréquemment réalisé en ville

(46%) qu'à l'hôpital (35%), et concernait en majorité les jeunes de moins de 25 ans (47%) et les HSH (49%). Le diagnostic tardif concernait majoritairement les personnes de plus de 50 ans (37%), les hommes hétérosexuels nés en France (32%) et les hommes hétérosexuels nés à l'étranger (39%) (14).

De manière générale, la proportion des diagnostics précoces a augmenté entre 2011 et 2013 et s'est stabilisée en 2014 (Figure 11A). Les diagnostics précoces continuent d'augmenter chez les hommes hétérosexuels (Figure 11B). Les diagnostics à un stade tardif ont diminué entre 2011 et 2013 pour être stable en 2014 dans tous les groupes de populations (Figure 11A, C, D) sauf chez les hétérosexuels où l'on observe toujours une diminution en 2014 (Figure 11B) (14).

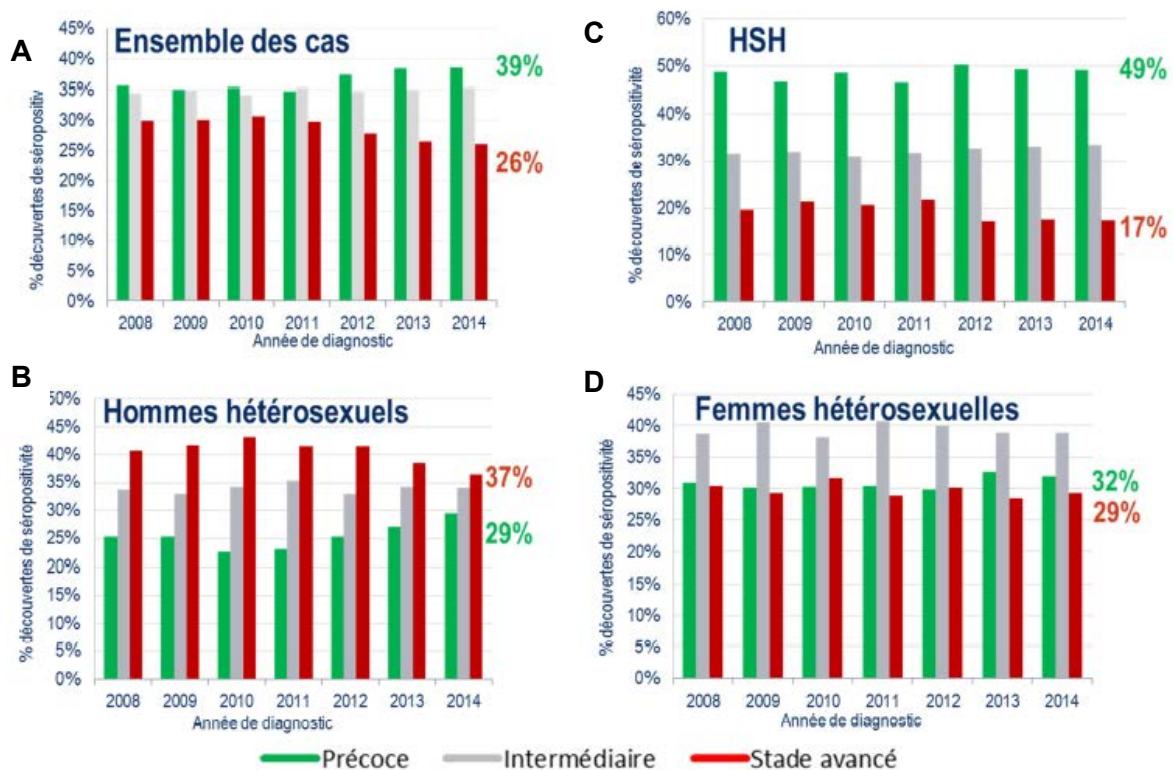


Figure 11 : Evolution de la répartition des découvertes de séropositivité VIH selon le caractère précoce ou avancé du diagnostic et le mode de contamination (14)

Délai entre diagnostic et infection

A l'échelle nationale, le délai entre le diagnostic et l'infection est toujours long avec une médiane de 3,3 ans. Là aussi on observe une grande hétérogénéité entre les différentes régions françaises (Figure 12). La Réunion a un délai médian de 4,2 ans et la Guyane un délai médian de 4 ans (15).

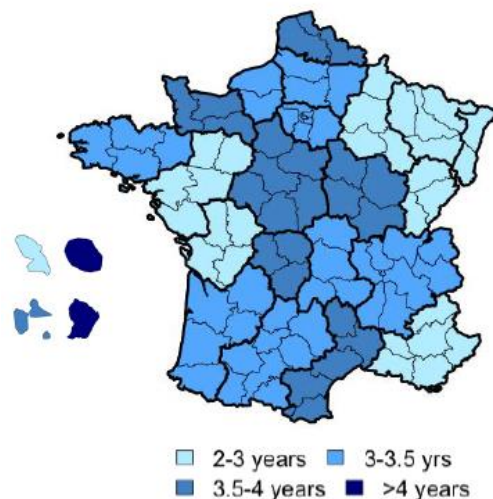


Figure 12 : Délai médian (en année) entre infection et diagnostic du VIH par région en 2013 (15)

La proportion d'adultes diagnostiqués moins de six mois après leur contamination (calculée grâce au test d'infection récente) diminue quand l'âge des personnes augmente. En 2014, elle était de 34% chez les 15-24 ans, 26% chez les 25-49 ans et 23% chez les plus de 50 ans. Elle est stable chez les hétérosexuels alors qu'elle a diminué chez les HSH passant de 47% en 2012 à 38% en 2014 (14).

b. Dépistage

En 2014, 5,3 millions de sérologies ont été réalisées dans les laboratoires d'analyses médicales. Ce chiffre est stable depuis 2011. Seulement 7% des dépistages ont été réalisés dans les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG) et les Centres d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles (CIDDIST). Ce chiffre est stable également dans le temps (16).

Le dépistage généralisé dans la population générale recommandé dans le plan nationale de lutte contre le VIH et les IST de 2010-2014 n'a donc pas été appliqué par les professionnels de santé. En effet, il est difficile de prescrire un test en dehors d'une prise de risque ou d'un contexte clinique évocateur. Les dépistages sont stables dans le temps mais également géographiquement. Aucune évolution n'a été observée ni en Ile-de-France, ni en Métropole ni dans les DOM (16).

En 2014, 27% des personnes qui ont réalisé un dépistage qui s'est révélé positif l'ont fait à cause de la présence de signes cliniques liés au VIH, 21% lors de la réalisation d'un bilan systématique ou prénatal, 19% suite à une notion d'exposition ancienne ou une consultation pour une autre pathologie, 18% suite à une exposition récente au VIH (14).

Les dépistages orientés ont beaucoup augmenté au cours du temps, ils ne représentaient que 2% des diagnostics positifs en 2007 (14).

Dans 78% des cas de diagnostic, la sérologie réalisée était demandée par le médecin et dans 22% des cas, par le patient. Dans 30% des cas, le patient qui faisait une demande de sérologie était un HSH et dans 18% des cas le patient était hétérosexuel. Aucune demande n'a été faite de la part d'un UDI en 2014 (14).

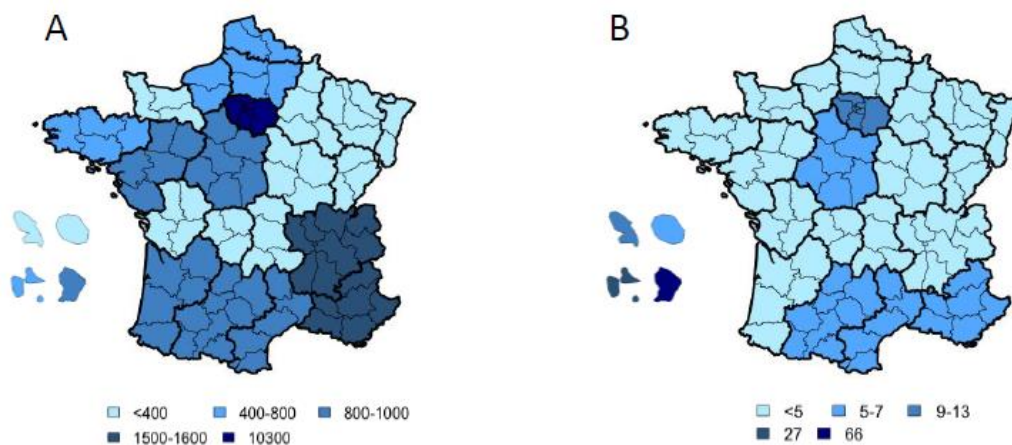
Depuis 2011 les associations de santé communautaires peuvent réaliser un Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD). Leur utilisation a augmenté au cours du temps mais reste très marginale. En 2012, 31 700 TROD ont été réalisés puis 56 500 en 2013 et 61 600 en 2014. A sa sortie en 2012, ce moyen de dépistage était surtout utilisé par les HSH. La population utilisant les TROD s'est ensuite diversifiée. En 2014, 30% des TROD réalisés dans un milieu associatif l'ont été chez les HSH, 28% chez les migrants et 36% chez des personnes n'appartenant pas aux populations les plus exposées. Seulement 500 TROD se sont révélés positifs en 2014 (16).

c. Une épidémie « cachée »

L'incidence estimée par l'InVS chez les HSH (3800 en 2012) est élevée dans cette population. Elle est bien supérieure au nombre de découvertes de séropositivité dans ce groupe (2600 découvertes de séropositivité en 2012). Ce qui montre que le recours au dépistage chez les HSH n'est pas suffisant (16).

Le délai entre le diagnostic et l'infection au VIH est donc assez long ; de ce fait un nombre important de personnes ignorent leur séropositivité en France (24 800 selon l'ANRS fin 2013). On peut donc parler d'une « épidémie cachée » (15).

La répartition géographique des personnes qui ignorent leur séropositivité en 2013 est similaire à la répartition géographique des nouvelles infections. Ainsi on retrouve plus de 50% de « l'épidémie cachée » dans trois régions : en Ile-De-France (42%), en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) (6%) et en Rhône-Alpes (6%) (Figure 13A). En revanche si l'on prend en compte la densité de la population dans les régions, les 4 régions les plus touchées sont la Guyane, la Guadeloupe, la Martinique et l'Ile-de-France (Figure 13B) (15).



- A. Nombre de personnes infectées ignorant leur séropositivité
 B. Nombre de personnes infectées ignorant leur séropositivité pour 10 000 habitants

Figure 13 : Estimation de l'épidémie cachée en France en 2013 par l'ARNS (14)

3. Plan national de lutte contre le VIH/SIDA

Le plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014 est le principal outil de programmation pour la lutte contre l'épidémie en France menée par les pouvoirs publics et leurs partenaires (professionnels de santé, associations) (19).

C'est le cinquième plan de lutte contre le VIH/SIDA et celui-ci vise à enrayer l'épidémie de VIH sur cinq ans en réduisant la morbidité et la mortalité. Ce plan a pour ambition de mettre fin à l'épidémie (19).

Ce plan a été élaboré autour de trois principes : (19)

- Une structuration qui permet de se déployer dans les régions par l'intermédiaire des Agences Régionales de Santé
- Des approches par groupe de population
- Une lutte pour l'égalité des groupes devant les droits, la prévention, les soins et contre les discriminations

Les objectifs du plan étaient les suivants : (19)

- Une réduction de l'incidence de l'infection par le VIH de 50%
- Une réduction de l'incidence du SIDA de 50%
- Une réduction de la proportion des personnes découvrant leur séropositivité VIH au stade SIDA de 50%
- Une réduction de la mortalité liée au SIDA de 20%

Ainsi, pour atteindre les objectifs, le plan a été structuré autour de cinq grands axes stratégiques : (19)

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

Dans le programme on trouve beaucoup d'espoir dans l'utilisation des TROD pour le dépistage (19).

L'évaluation du plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014 a été réalisée par le Haut Conseil de la Santé Publique qui a publié un rapport en février 2016 (20).

Il en ressort que les objectifs généraux de ce plan se voulaient très ambitieux et qu'ils avaient été élaborés sans modélisation ou prospective sur l'évolution de l'épidémie et que par conséquent la pertinence de ces objectifs était discutable (20).

Il est difficile d'évaluer l'impact de ce plan sur la dynamique de l'épidémie de 2010 à 2014 car cinq années ne sont pas suffisantes pour estimer et imputer les effets du plan sur l'épidémiologie de VIH/SIDA. Quant au dépistage, le rapport conclut que l'on ne peut pas juger de sa performance. La baisse des contaminations attendues et définies dans le plan n'a pas eu lieu notamment chez les HSH. De plus, les données épidémiologiques de 2014 ont montré que la mise en place des actions de prévention combinées ciblées envers les populations à risque (migrants, HSH, travailleurs du sexe, UDI) n'a pas encore eu les effets attendus (20).

Il faudra donc plus de recul pour déterminer et juger de l'efficacité de ce plan sur l'épidémie du VIH/SIDA.

III. La PrEP, un outil intéressant

Pour atteindre les OMD de 2030, la stratégie mondiale du secteur de la santé sur le VIH/SIDA axe une partie de sa stratégie sur la prévention de l'acquisition du VIH. La PrEP est une approche nouvelle de la prévention et la PrEP orale est préconisée comme outil supplémentaire pour atteindre les OMD en « *faisant partie intégrante des approches préventives associées* » (5).

Selon l'OMS il sera difficile d'atteindre les objectifs fixés si la communauté internationale se contente des outils existants pour la prévention. Des innovations sont donc nécessaires pour

optimiser la prévention. Ces innovations comprennent l'amélioration de la PrEP orale, topique et injectable (5).

Aujourd'hui l'OMS recommande l'utilisation de la PrEP orale contenant du tenofovir comme un choix de prévention pour toutes les personnes avec un risque potentiel d'acquérir le VIH dans le cadre d'une approche de prévention combinée. Ils précisent que la PrEP ne doit pas se substituer aux autres moyens de préventions (21).

La PrEP a donc toute sa place dans les stratégies de prévention au niveau international afin d'essayer d'atteindre les OMD ambitieux d'ici 2030 (21).

En France, les résultats mitigés du plan national de lutte contre le VIH/SIDA 2010-2014 a amené le Haut Conseil de Santé Publique à faire des recommandations : il faut « *renforcer la prévention combinée et l'accès au traitement auprès des populations les plus exposées (HSH et migrants principalement) par la coordination des actions de prévention, de dépistage et de prise en charge* » (20).

En octobre 2015, le groupe d'experts de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH a appelé à prescrire le Truvada® en prophylaxie chez les personnes à haut risque d'acquérir le VIH par voie sexuelle. Depuis, une RTU a été adoptée fin octobre en France pour que le Truvada® ait une indication préventive. Le ministre en charge de la santé a annoncé le 23 novembre 2015, qu'il était favorable à la publication d'une RTU du Truvada® à titre préventif pris en charge à 100% par la sécurité sociale au début de l'année 2016. Suite à cette annonce, la PrEP est disponible et remboursée en France depuis janvier 2016. Selon les recommandations du groupe d'experts, c'est une prescription encadrée accompagnée par des messages de prévention et d'un suivi clinique et biologique (20).

Deuxième partie

La prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP)

B. La Prophylaxie pré-exposition au VIH

Avant d'aborder la PrEP, nous allons rappeler les différents traitements qui existent aujourd'hui pour traiter une personne atteinte du virus. Pour cela nous décrivons rapidement le VIH ainsi que son cycle de réplication. Cela nous permettra de comprendre le choix des molécules utilisées en prophylaxie et leurs mécanismes d'action.

I. Le VIH et les antirétroviraux

1. Le virus de l'immunodéficience humaine

Le VIH est un virus de la famille des *Retroviridae* du genre Lentivirus.

Il existe deux types de virus :

- Le VIH-1 : c'est le plus répandu. Il se divise en quatre groupes (M, O, N et P)
- Le VIH-2 : plus répandu en Afrique de l'ouest

Le VIH-1 du groupe M est le virus majoritaire et responsable de la pandémie (22).

a. Composition du virus

Le VIH est une particule sphérique de 100 nanomètres. C'est un virus enveloppé avec une double couche lipidique contenant deux glycoprotéines, la Gp 120 externe et la Gp 41 transmembranaire. A l'intérieur de cette enveloppe, on retrouve une matrice et un nucléocapside icosaédrique constitué de protéines p24. Le nucléocapside contient le génome viral constitué de deux Acides Ribonucléiques (ARN) simple brin identiques, la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase (Figure 14) (22).

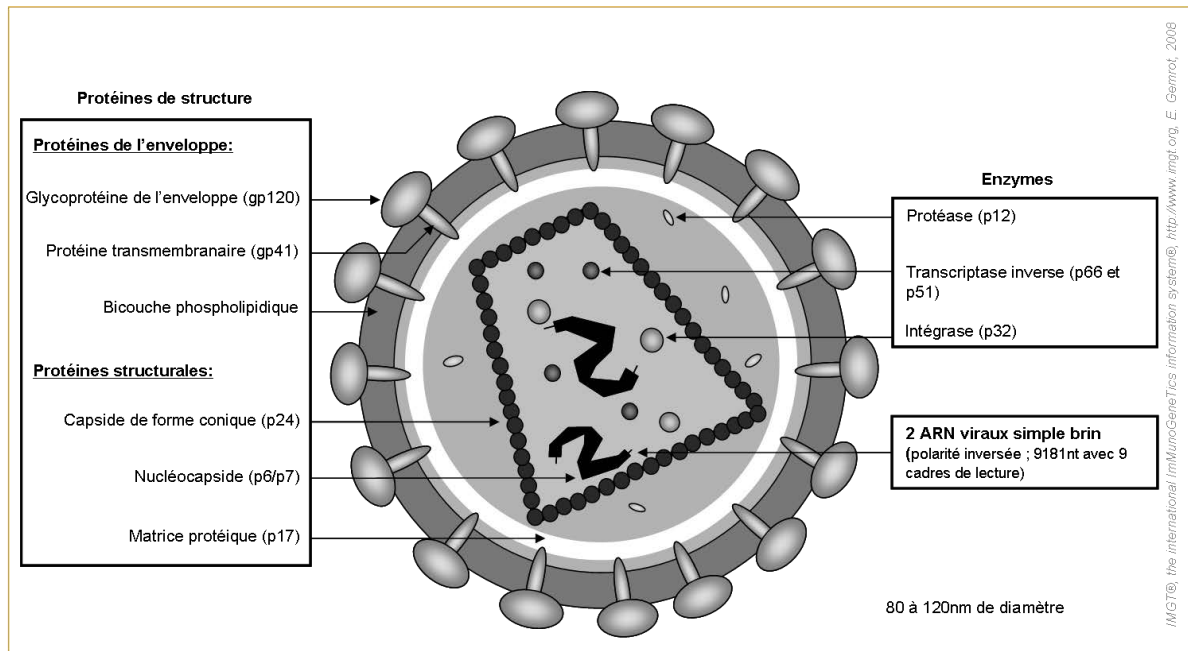


Figure 14. Présentation globale du VIH (22)

b. Cycle de réplication du VIH

Le VIH cible les lymphocytes T CD4+, les monocytes/macrophages, les cellules folliculaires dendritiques ainsi que les cellules de Langerhans cutanées (23).

Le virus va tout d'abord se fixer sur les récepteurs CD4 des cellules par l'intermédiaire de sa glycoprotéine gp 120. Un changement conformationnel s'opère suite à la reconnaissance des co-récepteurs CCR5 ou CXCR4. Il y a fusion entre la gp41 du virus et la membrane cellulaire. La capside virale entre donc dans le cytoplasme de la cellule (Figure 15) (23).

Après cette étape de fusion, il va y avoir une élimination des protéines de la nucléocapside. Cette étape de décapsulation va permettre de libérer le génome viral et les enzymes contenus dans le nucléocapside (23).

L'ARN viral va être transcrit en ADN par rétrotranscription grâce à la transcriptase inverse du virus (23).

L'Acide Désoxyribonucléique (ADN) viral va alors passer dans le noyau de la cellule pour s'intégrer dans son génome grâce à l'intégrase virale (23).

La machinerie cellulaire va ensuite être utilisée pour produire de nouvelles particules virales. L'ADN viral va être transcrit en ARN messager (ARNm) qui va repasser dans le cytoplasme de la cellule pour synthétiser de nouvelles protéines virales. Celles-ci vont s'assembler et mûrir grâce à la protéase virale (23).

Les virus néoformés vont se libérer en emportant une partie de la membrane plasmique de la cellule dans laquelle sont incluses les glycoprotéines gp 41 et gp 120 (23).

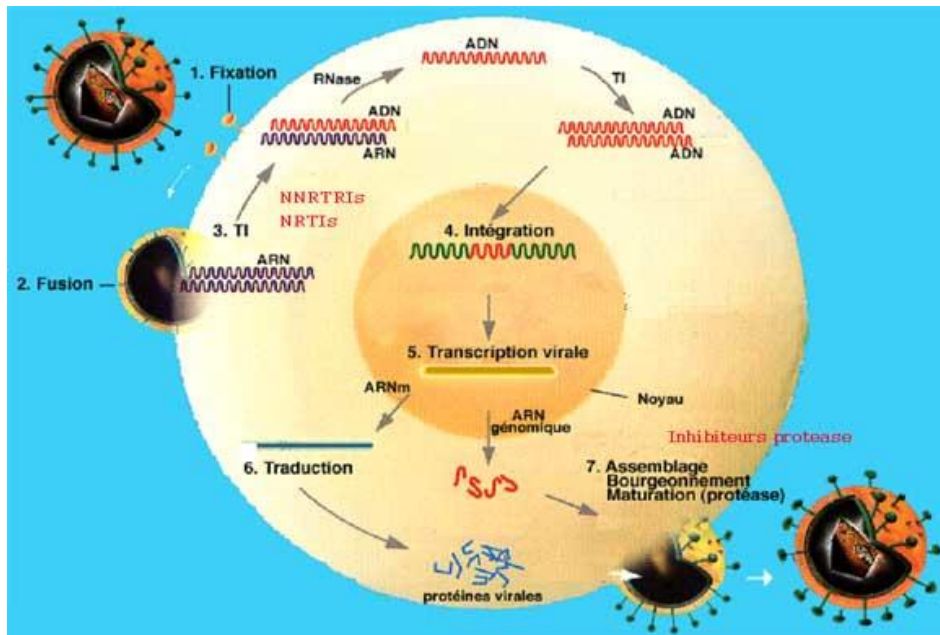


Figure 15. Réplication virale du VIH (23)

2. Les différentes classes d'antirétroviraux commercialisés en France

Les antirétroviraux vont agir à différents niveaux du cycle de réplication du VIH. Le mécanisme d'action de chaque classe d'ARV est résumé dans la Figure 16. Seulement quelques-unes de ces molécules ont été sélectionnées selon des critères précis pour la PrEP.

a. Inhibiteur Nucléosi(ti)dique de la Reverse Transcriptase (INRT)

Les INRT bloquent la transcriptase inverse par compétition avec les nucléotides de la cellule au cours de l'incorporation de ceux-ci dans la chaîne d'ADN (Figure 16) (24).

Les molécules disponibles sont : (25)

- Zidovudine (Rétrovir©)
- Emtricitabine (Emtriva©)
- Didanosine (Videx©)
- Stavudine (Zérit©)
- Lamivudine (Epivir©)
- Abacavir (Ziagen©)
- Tenofovir⁸ (Viread©)

⁸ Le tenofovir est le seul analogue nucléotidique de cette classe.

b. Inhibiteur Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase (INNRT)

Les INNRT agissent directement en inhibant l'action de la transcriptase inverse (Figure 16) en modifiant l'accessibilité au site catalytique de l'enzyme. Cette classe est uniquement active sur le VIH de type 1 (26).

Les molécules disponibles sont : (25)

- Névirapine (Viramune©)
- Efavirenz (Sustiva©)
- Etravirine (Intelence©)
- Rilpivirine (Edurant©)

c. Inhibiteur de la Protéase (IP)

Les IP inhibent la protéase virale.

Les molécules disponibles sont : (25)

- Lopinavir/Ritonavir (Kaletra©)
- FosAmprenavir (Telzir©)
- Saquinavir (Invirase©)
- Nelfinavir (Viracept©)
- Indinavir (Crixivan©)
- Atazanavir (Reyataz©)
- Darunavir (Prezista©)
- Tipranavir (Aptivus©)
- Ritonavir (Norvir©)

d. Inhibiteur de fusion

Il empêche l'entrée du VIH dans la cellule en inhibant la fusion entre les protéines de l'enveloppe du virus (glycoprotéine gp41) et les CD4 des lymphocytes (Figure 16) (24).

La molécule utilisée est l'enfuvirtide (Fuzeon©) (25).

e. Inhibiteur de l'intégrase

Il empêche l'intégration des brins d'ADN viral néoformés dans l'ADN de la cellule hôte en inhibant l'intégrase du VIH (Figure 16) (24).

Les molécules disponibles sont : (25)

- Raltegravir (Isentress©)
- Dolutegravir (Tivicay©)

f. Anti CCR-5

Il empêche l'entrée du virus dans la cellule hôte en agissant sur le co-récepteur CCR-5 du virus (Figure 16). La seule molécule disponible est le maraviroc (Celsentri®). Elle n'est active que sur le tropisme viral CCR-5 et inefficace contre les tropismes CXCR4 ou mixte du virus. Avant de choisir cette ligne de traitement, il faut donc être sûr que le patient est infecté par le VIH à tropisme CCR-5 uniquement. (24)

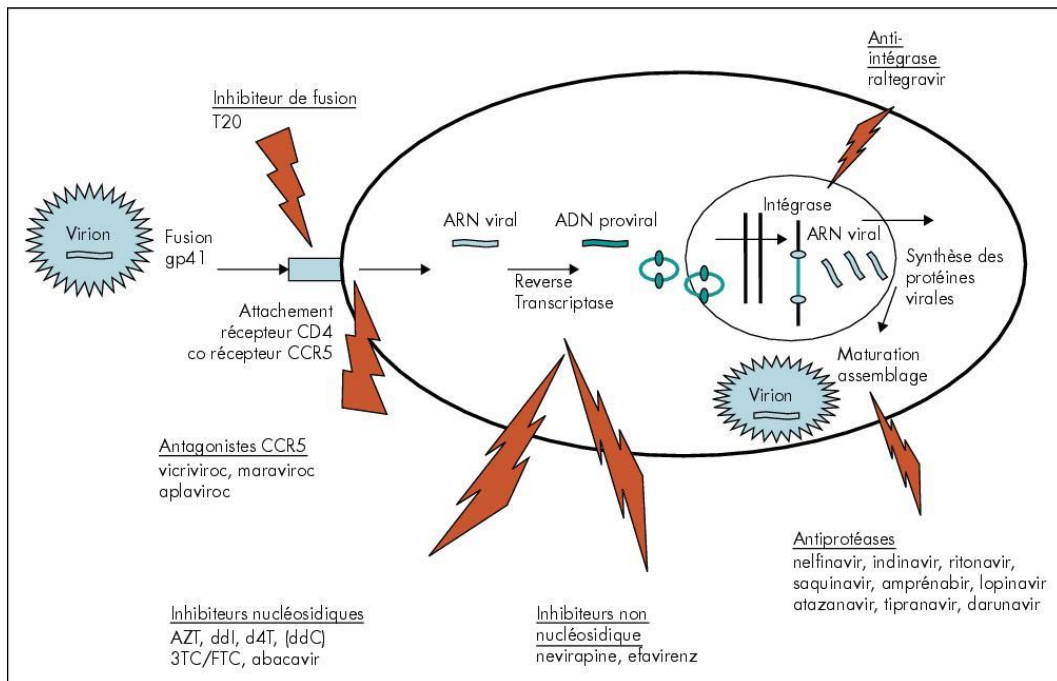


Figure 16. Mode d'action des antirétroviraux (27)

g. Conclusion

Tous ces ARV font partie de l'arsenal thérapeutique utilisé pour lutter contre l'infection du VIH. Le traitement est toujours une association de plusieurs molécules agissant à différents stades du cycle de réplication. La première ligne de traitement est une trithérapie (24).

Seules quelques molécules ont été retenues pour la prophylaxie pré-exposition au VIH. Par conséquent nous ne parlerons plus que du tenofovir, de l'emtricitabine, de la dapivirine du dolutégravir et de la rilpivirine. Ce sont les molécules qui ont été sélectionnées pour les différentes formes de PrEP.

II. Définition de la Prophylaxie Pré-Exposition au VIH

La prophylaxie pré-exposition au VIH ou PrEP est une nouvelle stratégie pour prévenir le risque de transmission du VIH.

Le principe de la PrEP repose sur l'utilisation, par des personnes non-infectées par le virus, d'un ou plusieurs traitement ARV pour diminuer le risque de transmission du virus en cas

d'exposition. Les ARV ne sont plus utilisés à des fins thérapeutiques pour les patients séropositifs mais comme prophylaxie associée aux autres moyens de préventions (28).

Chez les personnes infectées, le traitement empêche la réplication du virus dans les cellules hôtes et permet d'éviter la progression de l'infection au stade SIDA. En prophylaxie, le traitement empêche l'entrée du virus dans les tissus biologiques (28).

Différentes formes de PrEP sont à l'étude ou sont déjà utilisées aujourd'hui : (29)

- Prise d'ARV par voie locale, la PrEP topique ou « microbicide ». Elle se présente sous la forme d'un gel vaginal et/ou rectal. Cette prophylaxie est également développée sous la forme d'un anneau vaginal.
- Prise d'ARV par voie injectable.
- Prise d'ARV par voie orale, en continu.
- Prise d'ARV par voie orale en discontinu, « à la demande », pendant la période des rapports sexuels à risque.

Actuellement la PrEP fait l'objet de nombreuses recherches. Des études ont été menées ou sont en cours sur chacune de ces différentes formes. La seule forme ayant été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) et utilisée aux Etats-Unis est la prise en continu d'un comprimé de Truvada© par jour. Truvada© a également obtenu une RTU en France en janvier 2016 (28).

La PrEP ne s'inscrit pas comme moyen de prévention pour remplacer les autres moyens mais s'inscrit dans une démarche de prévention diversifiée. C'est un outil potentiellement intéressant pour répondre à des situations d'échec ou à des difficultés d'utilisation des moyens de prévention standards (préservatif, « Safer sex », Traitement Post-Exposition (TPE), circoncision, Treatment as Prevention (TasP)) (28).

III. La PrEP topique ou « microbicide »

La PrEP topique ou « microbicide » est un dispositif médical ayant la capacité de prévenir la transmission sexuelle du VIH par voie locale. Il est destiné à une voie vaginale et/ou rectale. Différentes formes sont à l'étude comme le gel vaginal ou rectal et l'anneau vaginal (30).

Les formes étudiées permettent une utilisation ne nécessitant pas la connaissance ou le consentement du partenaire. C'est donc une forme intéressante, surtout pour les femmes qui peuvent difficilement imposer le préservatif à leur partenaire. C'est une protection que les femmes peuvent gérer elles-mêmes. Cette prévention est envisagée en majorité pour les femmes vulnérables. Elle s'avère nécessaire puisqu'à l'échelle mondiale (principalement en Afrique) plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH sont des femmes et que 70 à 90% d'entre elles ont été infectées lors d'un rapport hétérosexuel (31).

Nous résumerons les différentes formes à l'étude mais nous nous focaliserons principalement sur la forme la plus prometteuse pour l'avenir, le gel vaginal au tenofovir 1% et l'étude qui a su démontrer son efficacité, l'étude CAPRISA 004.

1. Gel vaginal

Pour le gel vaginal, des gels ne contenant pas d'antirétroviraux ont été testés. Ce sont les microbicides de première génération contenant du Nonoxynol-9. Ce composé a montré qu'il était bactéricide, spermicide et détruisait le VIH *in vitro*. Tous les résultats se sont révélés inefficaces voire même délétères *in vivo*. Ce composé peut provoquer des irritations qui peuvent favoriser la transmission du VIH. L'OMS estime que l'utilisation du Nonoxynol-9 ne peut être encouragée dans le cadre de programmes de prévention du VIH/SIDA (32).

Les études actuelles se concentrent sur les microbicides de deuxième génération contenant un antirétroviral, dont un particulièrement étudié, le gel au tenofovir 1% (33).

Le gel vaginal s'applique selon le protocole de deux applications maximales en 24 heures. La première application doit avoir lieu dans les douze heures avant le rapport sexuel et la deuxième le plus tôt possible après le rapport sexuel et dans un délai maximal de douze heures. Ce protocole est appelé BAT24: « *one dose of gel within 12 hours Before sex and a second dose of gel as soon as possible within 12 hours After sex and no more than Two doses in a 24 hours period* ». Le gel est utilisé à l'aide d'un applicateur qui délivre 4 mL (Figure 17) (33).



Figure 17. Applicateur du gel au tenofovir 1% (87)

a. Etude CAPRISA 004

L'étude de phase IIb CAPRISA 004 (« Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa » 004) avait pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du gel vaginal au tenofovir à 1%. Cette étude a été réalisée en double aveugle contre placebo sur 889 femmes séronégatives (ratio 1 :1) en Afrique du Sud de mai 2007 à mars 2010. C'est la première étude à avoir démontré une efficacité du gel à base de tenofovir 1%. Les résultats ont été présentés à Vienne en 2010 lors de la conférence internationale sur le SIDA. Cette étude a été menée par le centre de recherche pour le programme du SIDA en Afrique du Sud (34).

Les patientes étaient des femmes de 18 à 40 ans sexuellement actives (au moins deux rapports sexuels au cours des 30 derniers jours) suivies pour une période de 12 à 30 mois. Elles ne devaient pas être enceintes (34).

Les femmes rentraient dans un protocole d'une consultation mensuelle avec dépistage, test de grossesse, « counseling⁹ » sur la réduction du risque et délivrance de préservatifs. Ces consultations permettaient également de traiter les éventuelles IST des femmes. L'observance des patientes était évaluée en fonction des applicateurs du gel que les femmes rapportaient et du nombre de rapports sexuels qu'elles déclaraient (34).

La figure 18 montre la probabilité cumulée d'acquérir le VIH au cours du temps dans les deux groupes étudiés. La probabilité cumulée d'acquérir le VIH dans le bras du gel au tenofovir est bien inférieure au bras placebo (Figure 18).

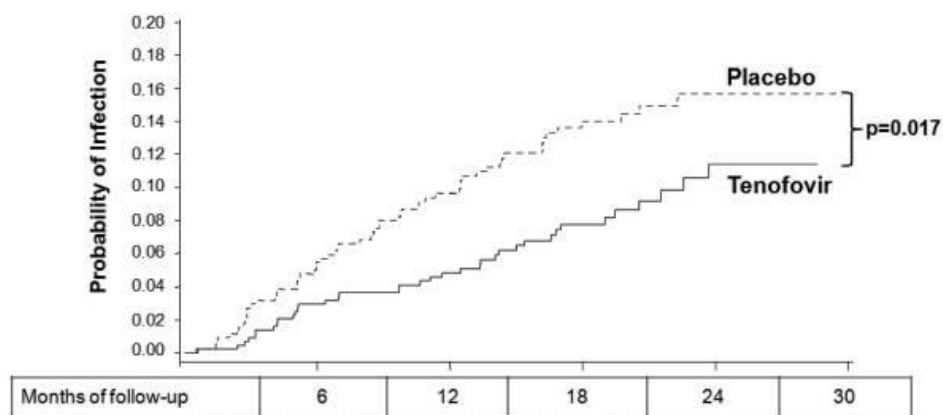


Figure 18. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras tenofovir contre placebo au cours du temps (35)

Les résultats ont montré une réduction de la transmission du VIH de 39% par rapport au bras placebo. Les résultats complémentaires montrent même que la diminution de la transmission est de 54% pour les femmes qui utilisaient le gel dans plus de 80% de leurs rapports sexuels. L'observance est donc un facteur majeur dans les résultats de cette prévention (34).

L'étude montre également que le gel protège d'une infection par le Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2) dans 51% des cas. Il est intéressant pour cette forme de prophylaxie de protéger d'une autre IST virale qui peut favoriser la transmission du VIH (34).

Le gel était très bien toléré et accepté par les femmes : 97,4% des femmes trouvaient le gel acceptable et 97,9% se disaient prêtent à l'utiliser s'il était efficace dans la prévention du VIH. Les taux des effets secondaires étaient de 3,55 par femme et par an dans le bras tenofovir contre 3,44 dans le bras placebo. Il y avait peu de différences significatives d'effets secondaires entre les deux bras : les diarrhées étaient plus fréquentes chez les femmes

⁹ Définition de « Counseling » : « *Information, conseil personnalisé, visant à aider une personne à prendre une décision, résoudre des problèmes, faire face à une crise nécessitant de sa part une série de changements auxquels elle ne se sent pas forcément préparée. Dans le champ de la santé et du dépistage de l'infection par le VIH, le counseling ou information conseil personnalisée se pratique en individuel ou en groupe. Il doit être pratiqué par des professionnels ou des pairs ayant bénéficié d'une formation minimale à la conduite d'entretien et à la thématique de santé nécessitant l'acquisition par un usager ou un patient de savoirs et de compétences spécifiques* » (91).

utilisant le gel au tenofovir 1% que chez les femmes utilisant le gel placebo (16,9% contre 11,0%). Aucune incidence sur le rein, le foie ou la densité osseuse n'a été rapportée (34).

Concernant l'observance, 72,2% des rapports sexuels étaient couverts par l'utilisation de deux doses de gel d'après les déclarations des patientes et le comptage des applicateurs du gel (34).

Aucun cas de résistance au tenofovir n'a été déclaré au cours de l'étude. Ceci peut s'expliquer par un passage systémique très faible. Les taux de tenofovir mesurés dans le sang étaient inférieurs à un nano gramme par millilitre (34).

Aucune augmentation des comportements à risque n'a été observée. L'étude des comportements sexuels a montré que le nombre de rapports au cours du temps a diminué et l'utilisation du préservatif a augmenté dans les deux bras (34).

Suite à ces résultats, des études complémentaires ont été lancées pour étudier l'efficacité du modèle d'application (34).

Suite aux résultats de CAPRISA 004, une autre étude a été lancée par le « Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa ». L'étude CAPRISA 008 a pour but d'évaluer l'efficacité de ce même gel au sein des plannings familiaux en Afrique du Sud. L'essai est terminé depuis décembre 2015. Les résultats n'ont pas encore été publiés (36).

b. Etude VOICE

Une deuxième étude, VOICE (« Vaginal and Oral Intervention to Control the Epidemic »), a également testé le gel au tenofovir 1% à la posologie d'une fois par jour chez la femme. Cette étude n'a pas montré d'efficacité du gel au tenofovir par rapport au placebo (37).

VOICE est une étude menée par le Microbicide Trials Network¹⁰ (MTN) sur 11 sites en Afrique du Sud. C'est une étude qui contient 5 bras comparant l'efficacité et la sécurité d'un gel et de deux formes orales contenant des ARV : (33)

- Un bras reçoit le tenofovir 1% en gel
- Un bras reçoit un gel placebo
- Un bras reçoit un comprimé de l'association de tenofovir et d'emtricitabine
- Un bras reçoit un comprimé de tenofovir
- Un bras reçoit un comprimé placebo

Chaque groupe était constitué de 1 000 femmes (33).

¹⁰ Microbicide Trial Network (MTN) : descriptif en Annexe 4.

Les résultats ont été présentés à la « Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections » (CROI) 2013. Les essais ont été arrêtés car les patientes n'étaient pas observantes. La majorité des femmes n'utilisaient pas le gel quotidiennement (35).

2. Gel Rectal

Des microbicides rectaux sont également à l'étude mais n'ont encore jamais fait l'objet d'étude d'envergure. Ils sont en cours de développement.

En effet, un microbicide rectal est plus difficile à concevoir car la surface de muqueuse à protéger est beaucoup plus importante que la muqueuse vaginale (38).

Différentes formes de gels ont été développées à partir du gel vaginal au tenofovir utilisé dans CAPRISA 004. La quantité de glycérine a été modifiée et l'osmolarité du gel a été étudiée. Ce sont deux paramètres qui jouent un rôle important dans l'élaboration du gel rectal. Différentes posologies ont également été étudiées (38,39).

Le même gel au tenofovir 1% testé dans CAPRISA 004 a été testé en application journalière pour la voie rectale. Il provoquait des crampes et des diarrhées. La forme du gel a donc été remaniée pour maintenir moins de glycérine à l'origine de ces effets indésirables. Ce nouveau gel s'est avéré être bien toléré et sans danger pour les hommes comme pour les femmes dans l'étude MTN 007 (« Microbicide Trials Network »). Cette étude a testé le gel vaginal au tenofovir 1% réduit en glycérine sur une période de 7 jours chez les hommes et les femmes. Il était très bien accepté (accepté par 87% des patients) si on le compare au gel placebo (accepté par 93% des patients). Le groupe d'expert en a déduit que le nouveau gel au tenofovir était bien accepté par les patients au niveau rectal. Les bons résultats ont permis de lancer une seconde étude, MTN 017 (38).

MTN 017 est une étude de phase II qui a testé ce même gel réduit en glycérine sur 195 HSH à différentes posologies (avant/après rapport sexuel ou une fois par jour) pour une durée de huit semaines. Le but était d'évaluer la tolérance au gel. Les résultats ont montré des effets indésirables mineurs avec une très bonne tolérance et un haut taux d'adhésion (40).

D'autres études moins avancées ont également donné des résultats. C'est le cas de CHARM (« Combination HIV Antiretroviral Rectal Microbicide »), une étude qui teste trois formulations de gel au tenofovir 1% à différentes osmolarités. Ces études n'en sont qu'à la phase I (41,42).

Néanmoins, toutes les études menées sur les gels rectaux au tenofovir ont montré des signes pro-inflammatoires des muqueuses rectales (interférons et cytokines pro-inflammatoires retrouvés). Malgré la bonne tolérance observée dans les études, le tenofovir pourrait donc impacter l'inflammation de la muqueuse rectale. Et pour le moment on ne sait pas si cela peut faciliter le passage du virus et impacter le risque d'acquisition du VIH (40,42).

Enfin, une dernière étude de phase I, MTN 026, en attente pour le moment, veut tester la tolérance et la sécurité d'un gel contenant de la dapivirine à 0,05% (43).

Aucune étude n'a pour le moment démontré l'efficacité d'un gel rectal.

A l'heure actuelle, aucun microbicide vaginal ou rectal n'a été approuvé dans quelque partie du monde que ce soit. Les résultats sont prometteurs pour cette forme de prophylaxie mais ils demandent d'autres études sur l'efficacité et de nouvelles formulations. La bonne posologie doit également être trouvée tout en prenant en compte l'observance qui peut être un frein à l'utilisation du gel. A moyen terme, l'utilisation d'un gel vaginal semble être plus probable qu'un gel rectal pour lequel les problématiques sont plus complexes et les études moins avancées.

3. Anneau vaginal

L'anneau vaginal (Figure 19) est basé sur le même principe que l'anneau contraceptif déjà sur le marché (Nuvaring®). Il est composé de silicone flexible et contient 25mg de dapivirine. Une fois placé dans le vagin, il délivre de façon constante et continue le principe actif. Ce dispositif a été étudié pour être utilisé une fois toutes les quatre semaines (44).

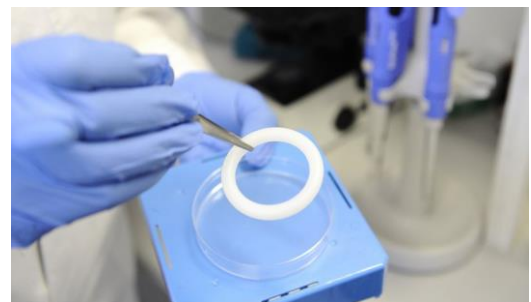


Figure 19. Anneau vaginal contenant de la dapivirine (86)

L'anneau vaginal étudié est un microbicide permettant une autre alternative que les gels à l'étude pour les femmes. Ce dispositif permet de faciliter l'observance de la prophylaxie par sa facilité d'utilisation et par sa posologie. C'est aussi un moyen de prévention qui ne nécessite ni la connaissance ni l'accord du partenaire. Deux études de phase III ont été menées : ASPIRE et « The Ring Study » (45).

a. Etude ASPIRE

ASPIRE (« A Study to Prevent Infection with a Ring for Extended Use ») était une étude de phase III qui évalue anneau vaginal contenant de la dapivirine menée en double aveugle contre placebo (ratio 1 :1) d'août 2012 à juin 2015. Elle a été réalisée sur quinze sites différents au Malawi, Ouganda, Zimbabwe et en Afrique du Sud. Elle avait pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de cet anneau. L'anneau contenant la dapivirine et l'anneau placebo n'étaient pas différenciables. L'anneau était remplacé toutes les quatre semaines lors des visites mensuelles (46).

La population étudiée était composée de femmes âgées de 18 à 45 ans. Au total 2 629 femmes ont été incluses dans le protocole. Chaque femme incluse était sexuellement active, séronégative au VIH et n'était pas enceinte (46).

Tous les mois, une visite de contrôle permettait de délivrer le dispositif médical, contrôler le statut sérologique, effectuer un test de grossesse et délivrer des conseils sur l'observance. Un ensemble de services était délivré, du « counseling » sur la réduction de la prise de risques, le traitement des autres IST et la délivrance de préservatifs (46).

L'étude a montré une réduction de l'incidence du VIH de 27%. En évinçant des statistiques les deux sites dont les patientes étaient les moins observantes, la réduction de l'incidence atteignait les 37%. L'efficacité de l'anneau n'était pas la même en fonction de l'âge de la patiente. L'incidence était réduite de 61% chez les femmes âgées de plus de 25 ans contre 10% pour les femmes de moins de 25 ans. L'étude n'explique pas cette différence d'efficacité mais avance des aspects comportementaux et biologiques : les voies génitales des femmes de moins de 21 ans seraient plus sensibles à l'infection par le virus et donc plus difficiles à protéger avec une prophylaxie antirétrovirale (46).

Aucune différence significative d'effets indésirables, en fréquence et en gravité, n'a été observée entre les deux bras de l'étude. La prophylaxie n'a causé aucun cas de résistance (46).

Les résultats ont donc montré une efficacité de cette forme de PrEP et une très bonne tolérance. Néanmoins les résultats obtenus ne sont pas aussi intéressants que prévus : l'hypothèse de départ était 60% de réduction de l'incidence du VIH (46).

b. Etude « The Ring Study » ou IPM 027

C'est une étude de phase III qui a été menée en parallèle d'ASPIRE avec le même design par IPM (« International Partnership for Microbicides »). Elle a été menée en Afrique du Sud et en Ouganda, incluant 1 959 femmes de 18 à 45 ans. L'étude a débuté en 2012.

La réduction de l'incidence est de 31% dans l'étude des résultats intermédiaires. Les conclusions intermédiaires de l'étude sont très similaires à celles d'ASPIRE sur l'efficacité de la prophylaxie en fonction de l'âge et de la tolérance du dispositif. Les résultats finaux sont attendus pour décembre 2016 (45).

c. Autres études

D'autres études étudient de plus près l'anneau vaginal à la dapivirine : (47)

- MTN 023 teste l'anneau chez les adolescentes (15-17 ans) : de mars 2014 à juin 2016

- MTN 029 étudie la pharmacocinétique de la dapivirine chez les femmes qui allaitent (plus de 18 ans) : de février 2015 à août 2017

Le groupe « Microbicide Trials Network » développe aussi, à un stade beaucoup plus précoce, des anneaux contenant un anti CCR-5 (le vicriviroc ou MK-4176) et un inhibiteur de l'intégrase (MK-2048). Les deux molécules ne sont pas encore sur le marché et sont toujours à l'étude. Les études de ces nouveaux anneaux sont en phase I et permettent de tester la combinaison de deux antirétroviraux dans un microbicide (48).

Un autre anneau vaginal a été élaboré afin de combiner deux effets thérapeutiques (Figure 20). En effet il contient deux molécules :

- Du tenofovir à 7,5 mg par jour pour prévenir de l'infection du VIH.
- Du levonorgestrel à 21 µg par jour comme contraceptif.

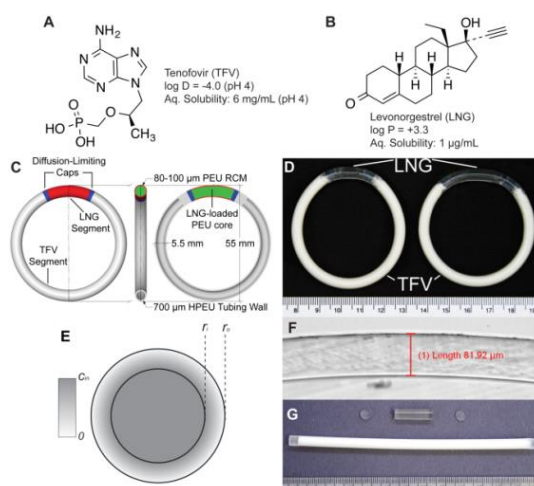


Figure 20. Présentation de la conception de l'anneau vaginal contenant du tenofovir et du levonorgestrel (49)

Il est fait de polyuréthane divisé en réservoirs séparés par des membranes (Figure 20). Le dispositif est conçu pour être utilisé pendant 90 jours (49).

Les études sont encore à un stade précoce, mais une première étude de phase I a montré que le dispositif était bien toléré et que les pharmacocinétiques du tenofovir et du levonorgestrel étaient celles attendues. Le dispositif médical sera testé dans des études de plus grande envergure (50).

Enfin, d'autres anneaux sont en cours d'élaboration (essai MTN 030), c'est le cas de l'anneau contenant de la dapivirine et du levonorgestrel. Cet anneau n'a encore jamais été testé sur la femme, il est en attente pour sa première étude chez l'être humain (51).

IV. La PrEP injectable

La PrEP injectable est une autre forme de prophylaxie utilisant une nouvelle technologie : les nano transporteurs. Deux formes injectables sont aujourd'hui à l'étude :

- L'agent injectable GSK 1265744 LA (« Glaxo SmithKline 1265744 Long Acting »), une formulation injectable à longue durée d'action du cabotegravir dont la structure est analogue à celle du dolutegravir, développé par le laboratoire Glaxo SmithKline (52).
- L'agent injectable TMC 278 LA (« Transgenic and Molecular Core 278 Long Acting »), une formulation injectable à longue durée d'action de la rilpivirine développée par le laboratoire Janssen (53).

Une formulation orale a été développée pour chacun de ces agents injectables. Ce sont des formulations expérimentales pour le moment. Dans les études, les injections se font au niveau du muscle glutéal. La posologie dépend de l'ARV utilisé (54).

Les nano transporteurs améliorent l'action des ARV. Ils permettent de transporter de petites quantités de médicament, ce qui permet une toxicité plus faible du médicament. De surcroît ils passent plus facilement les muqueuses et les barrières physiologiques. Ils améliorent donc l'action des antirétroviraux en les protégeant de la dégradation, en les diffusant mieux dans les tissus, en prolongeant leur effet et en diminuant leur toxicité (54).

L'intérêt des formulations injectable est grand car il facilite la posologie par rapport aux prises orales qui nécessitent une ou plusieurs administrations par jour (54).

L'observance est un problème récurrent dans de nombreuses études de PrEP notamment orale et locale. Une mauvaise observance peut-être à l'origine de l'apparition de virus résistants aux molécules utilisées comme PrEP, ce qui est problématique car la majorité des molécules utilisées en PrEP le sont également dans le traitement des infections au VIH. Les autres formes de PrEP présentent également des effets secondaires ou demandent des schémas posologiques difficiles à suivre. Selon les laboratoires développant ces formulations, les effets secondaires sont moindres et l'observance est grandement facilitée. Cette forme serait donc adaptée à des populations à haut risque de transmission du virus n'utilisant pas les moyens de protection conventionnels et incapables d'être observantes avec une prise quotidienne de médicament (54).

Nous exposerons donc les premiers résultats de ces deux nouvelles formulations injectables.

1. Le GSK 744 LA : le cabotegravir

La formulation injectable du laboratoire GSK contient du cabotegravir qui est un inhibiteur de l'intégrase actif contre le VIH-1. Elle a été testée sur le singe, donnant des résultats probants. Actuellement, deux études en phase IIa ont commencé.

a. Les études sur le singe

Les singes qui participent à ces études sont des macaques rhésus ou *Macaca mulata* car ils sont génétiquement proches de l'homme et présentent un système immunitaire similaire (55).

La première étude concerne douze singes, dont huit reçurent une dose de GSK 744 LA injectable. Après une exposition hebdomadaire au Virus de l'immunodéficience Simienne (VIS) inoculé par voie intrarectale, aucun singe traité n'a été contaminé jusqu'à la sixième semaine alors que les quatre singes ne recevant pas la prophylaxie ont tous été contaminés. Aucun singe n'a été contaminé avant que la dose mesurée de GSK 744 LA dans le plasma ne soit inférieure à trois fois la concentration nécessaire pour éliminer 90% du virus. Les chercheurs ont donc déterminé que la dose dans le sang nécessaire pour qu'il n'y ait aucun risque d'infection devait être au moins égale à trois fois la concentration nécessaire pour éliminer 90% du virus (56).

La seconde étude s'est portée sur douze singes, six prenant la prophylaxie (une injection par mois pendant trois mois) et six singes ne prenant rien. Aucun des singes prenant la prophylaxie n'a été infecté alors que les autres l'ont tous été suite à une exposition régulière au VIS (22 en 12 semaines) au cours des trois mois. Les taux plasmatiques de cabotegravir étaient supérieurs à trois fois la concentration nécessaire pour éliminer 90% du virus. Les chercheurs se sont donc basés sur une injection mensuelle pour le singe. Les concentrations de cabotegravir mesurées dans les sécrétions ont montré que : (56)

- Le taux de cabotegravir dans les sécrétions vaginales était égal à 1/5 du taux sanguin
- Le taux de cabotegravir dans les sécrétions anales était égal à 1/2 du taux sanguin

Ces résultats prometteurs ont permis de commencer les études sur l'homme, l'étude HPTN 077 et l'étude ECLAIR.

b. Etude HPTN 077

Une première étude de phase IIa, HPTN 077 (« HIV Prevention Trials Network » 077) a débuté en novembre 2014 pour une durée de deux ans. C'est une étude en double aveugle menée sur plusieurs sites géographiques (Brésil, Afrique Subsaharienne et Etats-Unis) sur

176 hommes et femmes (60% de femmes) entre 18 et 65 ans. Elle évalue le cabotegravir contre placebo (ratio 3 :1). Les participants de l'étude n'étaient pas infectés par le VIH. Ils ne faisaient pas partie des populations à risque d'acquérir le virus (52).

Le protocole prévoit la prise de comprimés oraux de la formulation orale du GSK 744 LA contenant 30 mg de cabotegravir pendant quatre semaines pour évaluer la tolérance des sujets au produit. Il s'en suit une semaine sans la prise du moindre médicament. Puis une injection de GSK 744 LA de 800 mg (deux injections de 400 mg) ou de placebo tous les trois mois pendant six mois est réalisée, soit trois injections en tout (52).

Cette étude a pour but d'évaluer, dans un premier temps, la sécurité et la tolérance du GSK 744 LA. Dans un second temps l'étude va permettre d'évaluer la pharmacocinétique de la formulation en fonction de l'âge, du genre, de l'origine ethnique, du poids et de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) des sujets. La pharmacocinétique du médicament va également être évaluée chez les femmes prenant une contraception hormonale. Enfin l'incidence du VIH sur les deux bras de l'étude va également être étudiée. Les résultats sont attendus pour juin 2017 (52).

c. Etude ECLAIR

L'étude ECLAIR (« Study to Evaluate Tolerability and Acceptability of Long Acting Injections of the Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitor, GSK1265744, in HIV Uninfected Men ») a un design très proche de HPTN 077. C'est une étude de phase IIa évaluant la tolérance et la pharmacocinétique de la formulation au cabotegravir à longue durée d'action chez des hommes séronégatifs, portée sur dix sites géographiques aux Etats-Unis : 3 sites à New-York, Boston, Atlanta, San Francisco, Washington, Santa Fe, Philadelphia, Newport News (57).

L'étude porte sur 127 hommes de 18 à 65 ans à faible risque d'acquérir le VIH répartis en deux bras : cabotegravir contre placebo (ratio 5 :1) (57).

Le protocole prévoit la prise d'un comprimé par jour de cabotegravir 30 mg pendant quatre semaines, puis une semaine de pause avant de faire les injections de cabotegravir 800 mg la cinquième, dix-septième et vingt-neuvième semaines (Figure 21). Le suivi du patient est ensuite assuré à partir de la semaine 41 jusqu'à la semaine 81 (57).

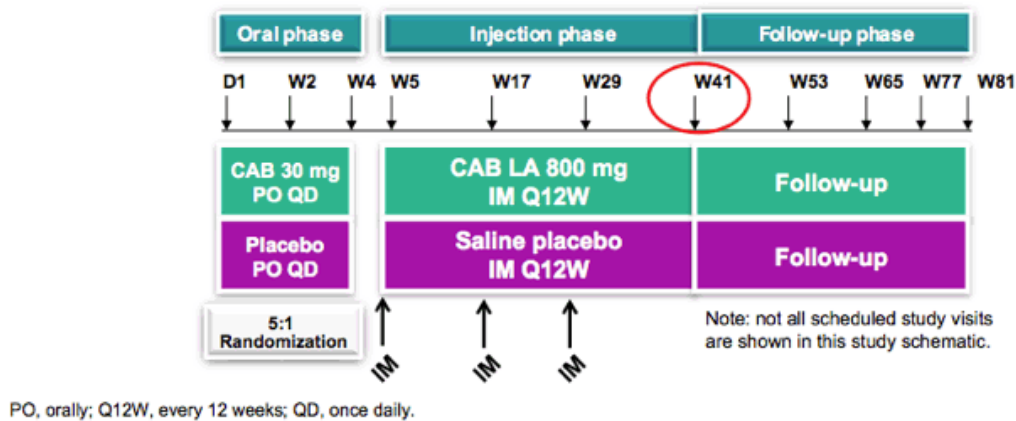


Figure 21. Design de l'étude ECLAIR (57)

Une seule personne a contracté le VIH dans le bras prenant le cabotegravir 24 semaines après la dernière injection alors que le taux de cabotegravir dans son sang était indétectable (57).

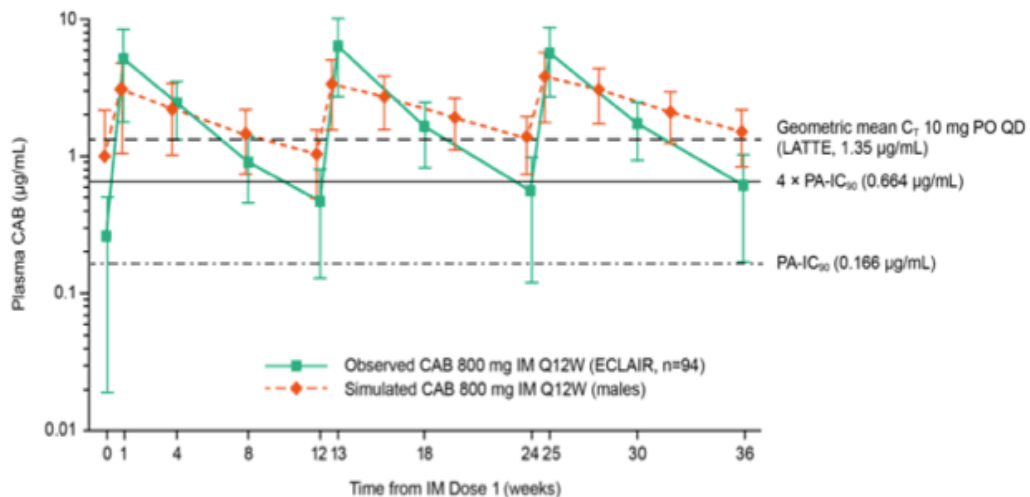
Tolérance

Au cours de la phase orale, 3 effets indésirables modérés et 4 effets indésirables sévères liés à la prise de cabotegravir ont été détectés. Sept personnes sont sorties de l'étude à cause de ces effets indésirables : 3 cas à cause d'une augmentation du taux de créatinine dans le sang, 3 cas à cause de neutropénies et un cas à cause de la fatigue (57).

Au cours de la phase injectable (de la semaine 5 à 41), 80% des personnes dans le bras du cabotegravir ont eu des effets indésirables allant de « modéré » à la « mise en danger de la vie, pouvant entraîner une invalidité ou une incapacité chez le patient ». Les participants avaient des douleurs au niveau du site d'injection dans 59% des cas. Les autres effets indésirables rencontrés étaient la fièvre (7 cas), un prurit au site d'injection (6 cas), des inflammations (6 cas) et un cas grave d'appendicite (57).

Pharmacocinétique

Le modèle pharmacocinétique de l'agent injectable n'a pas été celui attendu au départ. Le modèle pharmacocinétique attendu du cabotegravir est représenté en rouge (Figure 22). Ce qui a été observé au cours de l'étude chez les patients est représenté en vert. Le pic de concentration plasmatique du cabotegravir était plus haut que prévu. La concentration de cabotegravir dans le plasma était inférieure à celle attendue au moment de chaque nouvelle injection (Figure 22). Ce qui a mené à une concentration en cabotegravir inférieure à quatre fois la concentration nécessaire pour éliminer 90% du virus (0,664µg/mL). Ce qui signifie probablement que la concentration en cabotegravir n'est pas suffisante à cette posologie et ne permet pas de protéger du VIH (57).



C_7 , concentration at the end of the dosing interval; $PA-IC_{90}$, protein binding-adjusted 90% inhibitory concentration; SD, standard deviation.

Figure 22. Comparaison entre la concentration du cabotegravir dans le plasma observée et attendue en fonction du temps (57)

Le groupe de chercheurs a conclu que les formes orales et injectables sont correctement tolérées malgré les effets indésirables observés (augmentation de la créatinine, neutropénie, fièvre, prurit au site d'injection, inflammation). L'effet indésirable le plus observé était le prurit au site d'injection. La pharmacocinétique observée au cours de l'étude montre que la posologie n'est pas optimale pour avoir une concentration de cabotegravir nécessaire pour protéger du VIH. Les chercheurs du groupe d'étude proposent une injection de 600 mg de cabotegravir toutes les huit semaines (57).

1. Le TMC 278 LA : la rilpivirine

Cette formulation injectable à longue durée d'action a été développée par le laboratoire Janssen. Elle contient de la rilpivirine qui est un INNRT. Deux études sont en cours actuellement, une étude de phase I et une étude de phase IIa.

a. Etude MWRI 01

L'étude MWRI 01 (« Magee-Womens Research Institute ») porte le nom: « Study to Evaluate safety, acceptability, pharmacokinetic and pharmacodynamics study of intramuscular TMC 278 LA ». C'est une étude de phase I qui s'est portée sur 36 volontaires hommes ou femmes avec une moyenne d'âge de 29 ans à Pittsburg aux Etats-Unis. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des injections de la rilpivirine à longue durée d'action (58).

Un premier schéma posologique d'une injection de 600 mg de rilpivirine montrait que la concentration de la rilpivirine était supérieure à deux fois la concentration nécessaire pour éliminer 90% du virus dans le sang pendant 28 jours (58).

Un deuxième schéma posologique de deux injections de 600 mg avec une heure d'intervalle entre les deux a montré que l'on atteignait plus de quatre fois la concentration nécessaire pour éliminer 90% du virus dans le sang pendant 28 jours (58).

Après injection, les concentrations de principe actif retrouvé dans les tissus rectaux étaient deux fois plus élevées que dans les tissus vaginaux. Les concentrations de principes actifs retrouvés dans les sécrétions vaginales et la glaire cervicale étaient deux fois plus élevées que dans les fluides rectaux (58).

Des biopsies des tissus rectaux, vaginaux et cervicaux ont été faites après la prise de rilpivirine. Ces biopsies ont été exposées au VIH. Seules les cellules rectales se sont montrées résistantes à l'infection du VIH pendant quatre semaines et jusqu'à 56 jours uniquement pour celles ayant reçu une dose de 1 200 mg. En revanche les cellules cervicales et vaginales n'ont montré aucune résistance au virus (58).

L'étude a montré, aux posologies utilisées, que la réplication virale était supprimée dans les cellules rectales, ce qui empêche l'infection au virus mais que la concentration n'était pas suffisante pour supprimer la réplication dans les cellules vaginales et cervicales (58).

Lors de cette étude il a été montré un cas de résistance dû à la PrEP. Ce résultat est à nuancer car l'infection est arrivée lorsque la patiente présentait une concentration de rilpivirine dans son sang à un taux inférieur au seuil de protection. Des douleurs modérées au point d'injection ont également été décrites (58).

b. Etude HPTN 076

C'est une étude de phase IIa réalisée sur plusieurs sites (Etats-Unis, Afrique du Sud et Zimbabwe) en double aveugle sur 132 femmes séronégatives de 18 à 45 ans sur une période de 100 semaines. Elle étudie l'utilisation de la rilpivirine contre placebo (ratio 2 :1). Les objectifs primaires sont d'évaluer la sécurité et la tolérance de la forme injectable à longue durée d'action de la rilpivirine. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la pharmacocinétique du produit dans le plasma, la concentration dans les sécrétions cervico-vaginales et rectales ainsi que dans les tissus. Enfin, l'incidence du VIH sera estimée (53).

Le protocole prévoit quatre semaines de prises orales de rilpivirine à 25 mg à la posologie de un comprimé par jour suivi d'une injection toutes les huit semaines pendant dix mois de la forme injectable développée à 1200mg (53).

La fin de l'étude est prévue pour octobre 2017 (59).

2. Conclusion

Nous avons vu que deux formes de PrEP injectables ont été développées et font l'objet de plusieurs études. Il est encore trop tôt pour dire si elles ont une réelle efficacité en prophylaxie bien que les études sur le singe donnent des résultats encourageants. L'avantage le plus intéressant de cette prophylaxie est l'observance qui est extrêmement facilitée avec les formes injectables. Les études d'aujourd'hui sur les formes injectables sont portées sur la prophylaxie mais l'avenir se porte déjà sur l'intégration de plusieurs antirétroviraux dans les nano-formulations pour pouvoir les utiliser à des fins thérapeutiques.

Néanmoins c'est une forme qui n'est pas dénuée d'effets indésirables et le prix de la fabrication des nano-suspensions est gardé secret par les laboratoires. Le prix risque d'être très élevé pour cette forme de prophylaxie.

V. La PrEP orale continue

La PrEP orale est une forme de prophylaxie utilisant des médicaments déjà utilisés pour traiter les patients séropositifs.

Deux formes ont été étudiées aujourd'hui :

- Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) dont le nom de la spécialité est Viread©
- Tenofovir (TDF) associé à l'emtricitabine (FTC) dont le nom de la spécialité est Truvada©

En effet, concernant la PrEP par voie orale, les études ont utilisé le tenofovir seul ou en association avec l'emtricitabine. Ces molécules sont déjà utilisées depuis longtemps dans le traitement des patients séropositifs. Elles sont donc bien connues. Elles sont efficaces sur tous les types de VIH. Elles ont un meilleur profil de sécurité et de tolérance par rapport aux autres classes d'antirétroviraux (INRT et IP). Le Truvada© présente moins d'effets indésirables en fréquence et en intensité que les autres antirétroviraux. Le Truvada© (demi-vie de 15-16 heures) permet une prise quotidienne unique contrairement au Combivir© (demi-vie de 1,1 heure pour la zidovudine). Il ne nécessite pas de dépistage HLA-B5701¹¹ contrairement au Kivexa©, ce qui facilite sa mise en place. Enfin, il n'y a pas d'interactions avec le traitement pour la Tuberculose, le Paludisme et les contraceptifs hormonaux. Néanmoins il présente quand même des effets indésirables qu'il faut considérer lors de la mise en place d'une prophylaxie ou d'un traitement (26, 28,60).

¹¹ HLA-B5701 est un allèle. L'abacavir contenu dans Kivexa© peut être responsable d'une réaction d'hypersensibilité de type IV potentiellement mortelle nécessitant l'arrêt du traitement. Il y a un lien entre l'hypersensibilité d'un sujet à l'abacavir et le portage de l'allèle HLA-B5701. La prescription d'abacavir est donc conditionnée par la détermination d'HLA-B5701 chez le patient (90).

Ces deux spécialités ont été comparées dans de nombreuses études et sur différents types de populations. La prophylaxie étudiée était systématiquement mise en œuvre à la posologie de un comprimé par jour (28). Nous allons exposer les résultats des différentes études.

1. Etude iPrEx

iPrEx (« Pre-Exposure Prophylaxis Initiative ») est une étude de phase III menée en double aveugle chez les hommes et les transgenres ayant des relations sexuelles avec les hommes. Elle a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la prise d'un comprimé de Truvada® par jour comparé à la prise d'un placebo (ratio 1 :1) dans la prévention de la transmission du VIH. Elle a commencé en juin 2007 et s'est terminée en décembre 2009 avec une médiane de suivi des patients de 1,2 an. Elle s'est déroulée sur onze sites dans six pays (Pérou, Equateur, Afrique du Sud, Brésil, Thaïlande et Etats-Unis). L'étude concerne 2 499 participants (61).

Tous les participants de cette étude étaient des hommes de naissance, séronégatifs au virus du VIH, âgés de plus de 18 ans avec un haut risque de contamination au virus (61).

Des visites de contrôle étaient prévues toutes les quatre semaines et comprenaient la dispensation du médicament, le comptage des comprimés, un test rapide du VIH, du « counseling » et des préservatifs (61).

La figure 23 compare la probabilité cumulée d'acquérir le VIH au cours du temps dans les deux groupes. On observe une probabilité cumulée d'acquérir le VIH bien inférieure dans le bras prenant le Truvada® comparé au bras placebo. Le graphique interne utilise une échelle agrandie pour l'axe des ordonnées pour mettre en évidence cette différence. On observe également qu'il n'y a pas eu de contamination dans le bras Truvada® avant le 16^{ème} mois de l'étude (Figure 23).

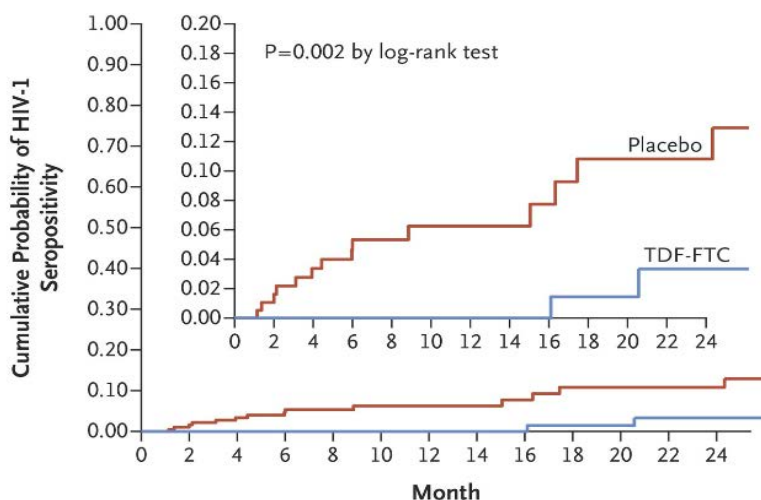


Figure 23. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras Truvada® contre placebo au cours du temps (61)

Dans le groupe prenant le Truvada®, 36 personnes ont été infectées par le virus contre 64 dans le groupe prenant le placebo. L'étude a donc montré une diminution de l'incidence de l'infection par le VIH de 44% (61).

Pour le groupe de personnes ayant pris plus de 90% de leur Truvada®, la diminution de l'incidence était de 78%. L'étude montre que le taux du médicament détectable dans le sang est directement corrélé avec l'efficacité de la prophylaxie. Il y a une réduction du risque de transmission de 92% chez les patients où l'on détecte le médicament dans le sang (61).

Pendant l'étude, dix élévations de la créatinine ont conduit à l'arrêt temporaire des comprimés (3 dans le bras prenant le placebo et 7 dans le bras prenant le Truvada®). Des nausées modérées ont été observées de façon plus importante dans le bras prenant le Truvada®, essentiellement au cours des quatre premières semaines de traitement (61).

Il n'y a eu aucune résistance au traitement chez les patients infectés par le virus au cours de l'étude (61).

Enfin, il a été noté une diminution des comportements à risque des participants de l'étude au cours de celle-ci (61).

L'étude a évolué ensuite pour devenir iPrEx OLE. Les participants prenaient tous la prophylaxie. Les résultats ont confirmé le bilan initial d'iPrEx (62).

2. Etude Partners PrEP

Partners PrEP est une étude de phase III ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Truvada® et du Viread® dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les couples

sérodiscordants (hommes et femmes). Elle a débuté en juillet 2008 (moyenne de suivi des patients de 23 mois) sur 9 sites au Kenya et en Ouganda (63).

L'étude menée en double aveugle s'est portée sur 4 747 patients répartis en 3 bras, un bras prenant le Viread® (1 584 patients), un bras prenant le Truvada® (1 579 patients) et un bras placebo (1 584 patients), soit un ratio 1 :1 :1. Sur ces 4 747 patients, 62% étaient des hommes. Tous les patients de l'étude étaient séronégatifs pour le virus du VIH et avaient un partenaire séropositif. Le partenaire, dans tous les cas ne prenait pas de thérapie antirétrovirale. Tous les bras prenaient un comprimé par jour (63).

Lors du déroulement de l'étude des visites de contrôle étaient réalisées tous les mois permettant la dispensation, le comptage des comprimés non utilisés, du « counseling », le recueil des effets indésirables, l'évaluation des comportements à risque du patient et le test du dépistage du VIH. Le partenaire de chaque patient inclus était également suivi (comptage des lymphocytes T CD4⁺ et services de soins primaires) (63).

La figure 24 montre la probabilité cumulée d'acquérir le VIH au cours du temps dans les trois bras de l'étude : le bras prenant le Truvada®, le bras prenant le Viread® et le bras prenant le placebo. Le graphique interne utilise une échelle agrandie pour l'axe des ordonnées afin de mettre en évidence les différences entre chaque bras. La probabilité cumulée d'acquérir le VIH est bien supérieure dans le bras placebo comparé aux deux autres bras. On observe une probabilité cumulée d'acquérir le VIH légèrement inférieure dans le bras Truvada® comparé au bras Viread® du 11^{ème} au 30^{ème} mois. Puis la probabilité cumulée se rejoint dans les deux bras (Figure 24). Mais les différences entre ces deux bras ne sont pas assez importantes pour être significative.

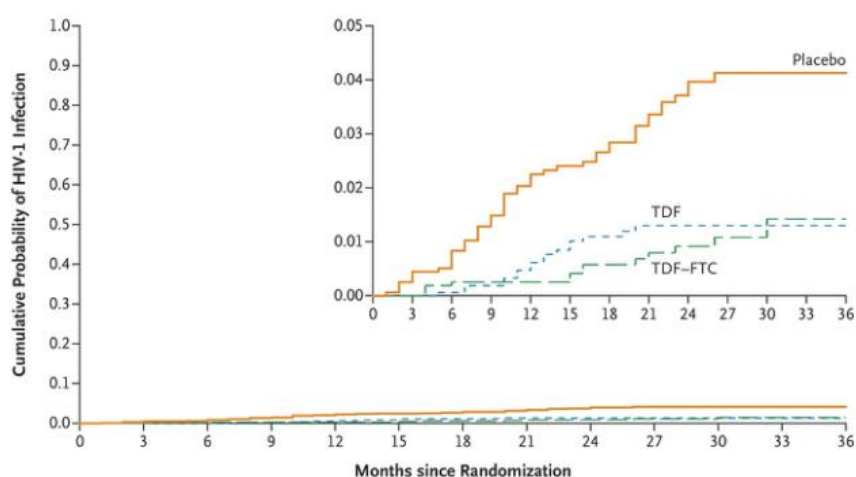


Figure 24. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras Truvada® (TDF-FTC) versus Viread® (TDF) versus placebo au cours du temps (60)

Pendant l'étude il y a eu 82 nouvelles infections au VIH : 17 dans le bras Viread©, 13 dans le bras Truvada©, 52 dans le bras placebo. Partners PrEP a donc montré une réduction du risque de transmission de 67% (intervalle de confiance : 44-81%) pour les patients qui prenaient du Viread© en prophylaxie et une réduction de 75% (intervalle de confiance 55-87%) pour les patients prenant le Truvada©. Enfin, le nombre de patients inclus dans l'étude n'est pas assez grand pour montrer une différence significative de la protection du Viread© par rapport au Truvada© dans la prophylaxie (63).

Si l'on compare les hommes par rapport aux femmes :

- Viread© : 63% de réduction du risque chez l'homme et 71% chez la femme
- Truvada© : 84% de réduction du risque chez l'homme et 66% chez la femme

Il n'a pas été montré de différence significative d'efficacité de la PrEP en fonction du genre (63).

Il est à noter également que la réduction du risque estimé pour les personnes ayant un taux de tenofovir détectable est de 86% pour le Viread© et 90% pour le Truvada© (63).

Aucune différence significative d'effets indésirables entre les différents groupes n'a été observée sauf de la fatigue et des troubles gastro-intestinaux dans les deux groupes prenant des principes actifs majoritairement au cours du premier mois d'administration (63).

Deux cas de résistance ont été détectés, un cas dans le bras prenant le Viread© (mutation K65R, virus résistant au tenofovir) et un dans le bras Truvada© (mutation M184V, virus résistant à l'emtricitabine) (63).

Il a été montré une réduction des comportements à risque avec le temps. Au début de l'étude 27% des patients avaient eu des relations sexuelles sans préservatif avec leur partenaire séropositif au cours du dernier mois. Ce pourcentage est passé à 13% après 12 mois et 9% après 24 mois (63).

Ces résultats montrent que la PrEP par Viread© ou Truvada© est efficace pour la population étudiée et dans les conditions de l'étude, c'est-à-dire quand il y a un suivi important des patients, de l'information et du conseil. Elle a également montré que l'observance est encore une fois indispensable à l'efficacité de la PrEP mais aussi importante pour éviter de voir apparaître l'émergence de résistances au virus (63).

3. Etude TDF2

TDF2 est une étude de phase III qui a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du Truvada© comme PrEP ainsi que d'évaluer l'adhésion des participants à celle-ci. L'étude concerne la population hétérosexuelle adulte (homme ou femme) sexuellement active (64).

Elle est menée en double aveugle. Les participants sont répartis dans deux bras, un prenant le Truvada© et l'autre un placebo avec un ratio 1 :1 (64).

L'étude s'est déroulée de mars 2007 à mai 2010, sur deux sites au Botswana, le pays qui a la seconde plus forte prévalence de l'infection au VIH (estimée en 2008 à 17,6%), avec une médiane de suivi de 1,1 an. Le Truvada© comme dans les autres études est pris une fois par jour (64).

TDF2 est la suite de l'étude TDF1 initiée en 2005 pour évaluer la sécurité et l'efficacité du tenofovir seul dans la PrEP. Suite à des études sur les animaux qui ont montré une plus grande efficacité du Truvada© par rapport à Viread©, l'étude a pris un nouveau tournant en remplaçant Viread© par Truvada© (65).

L'étude TDF2 concerne 1 219 hommes et femmes (54,3% d'hommes et 45,7% de femmes) séronégatifs pour le VIH âgés entre 18 et 39 ans. Les femmes ne devaient ni être enceintes ni allaitantes et prendre une contraception efficace (64).

Des visites de contrôle avaient lieu tous les mois pour faire un dépistage du VIH et un test de grossesse pour les femmes. Lors de ces visites du « counseling » sur la réduction du risque était délivré et l'adhésion au traitement ainsi que l'évolution des comportements et des effets indésirables étaient évaluées. Des préservatifs masculins et féminins étaient délivrés également. Des visites biannuelles faisaient l'objet d'un examen clinique, d'un test ELISA, d'une mesure du taux de lymphocytes T CD4⁺ ainsi que du taux de tenofovir et d'emtricitabine dans le plasma (64).

La figure 25 est un graphique exposant la probabilité cumulée d'acquérir le VIH en fonction du temps dans les deux bras de l'étude. Le graphique interne utilise un format agrandi de l'axe des ordonnées afin d'observer les différences entre les deux bras. On observe que la probabilité cumulée d'acquérir le VIH dans le bras Truvada© est bien inférieure au bras placebo au cours du temps (Figure 25).

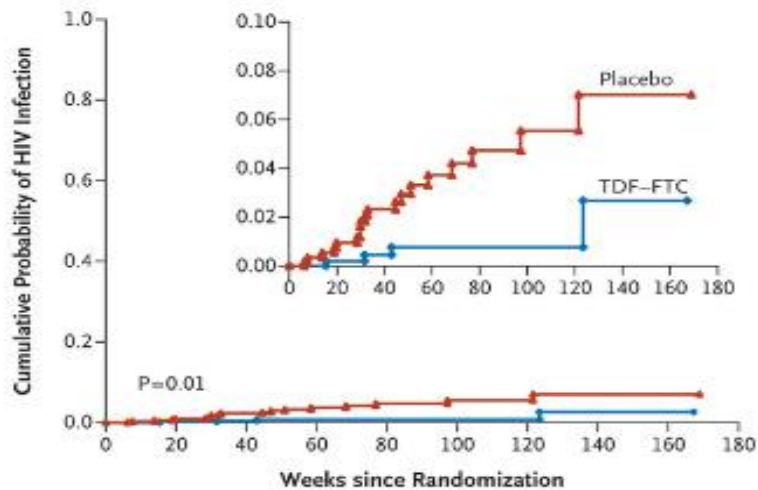


Figure 25. Estimation de la probabilité d'acquérir le VIH-1 dans le bras Truvada® contre placebo au cours du temps (64)

Dans le bras Truvada®, 9 personnes ont été infectées par le VIH contre 24 infections dans le bras placebo. L'étude a donc montré une réduction du risque d'infection au VIH de 62% (Figure 25) en utilisant le Truvada® comme PrEP dans les conditions de l'étude. L'efficacité du Truvada® a été d'autant plus grande si l'on se base uniquement sur les patients qui ont déclarés avoir pris le médicament de l'étude au cours des 30 derniers jours. La réduction du risque atteint alors les 79%. Les taux de tenofovir et emtricitabine mesurés dans le sang des patients infectés dans le bras Truvada® étaient bien inférieurs à ceux qui n'ont pas été infectés. En revanche l'étude concerne trop peu de patients pour pouvoir comparer les résultats en fonction du genre (64).

En ce qui concerne les effets indésirables, des nausées et vomissements ont été significativement plus importants chez les personnes prenant le Truvada®, surtout au cours du premier mois. L'étude montre également une diminution de la densité osseuse chez un certain nombre de patients prenant le Truvada®. Mais ce résultat est difficilement interprétable puisque 57% des patients inclus dans cette étude présentaient une faible densité osseuse au moment de l'inclusion et donc un risque supplémentaire de perte de densité osseuse (64).

Un cas de résistance au tenofovir et à l'emtricitabine a été recensé chez un patient prenant le Truvada® comme PrEP pendant l'étude mais il était infecté avant le début de l'étude. Ce cas rappelle l'importance de la séronégativité du patient avant l'instauration d'une PrEP (64).

Enfin il n'y a pas eu d'augmentation des comportements à risque chez les hommes comme chez les femmes (64).

En conclusion, cette étude montre l'efficacité de la PrEP avec Truvada® chez les hommes et les femmes dans les conditions de l'étude. Mais ces résultats ne peuvent être extrapolés en dehors de ce cadre (64,65).

4. FEM PrEP et VOICE : deux études ne montrant pas d'efficacité de la PrEP orale en continu chez les femmes

FEM PrEP et VOICE sont deux études de phase III menées sur plusieurs sites en Afrique ayant pour but de montrer l'efficacité et la sécurité de la PrEP orale chez les femmes à haut risque d'acquisition du VIH. Le design de ces deux études était similaire aux autres études menées sur la PrEP. Elles n'ont pas montré de différence significative d'efficacité entre le placebo et les comprimés de Truvada® et Viread®.

a. Etude FEM PrEP

C'est une étude sur 2 120 femmes à haut risque de séroconversion réparties en deux groupes pour tester l'efficacité du Truvada®. L'étude n'a montré aucune différence significative d'efficacité avec le placebo mais a montré une augmentation de l'apparition d'effets indésirables chez les personnes prenant le Truvada®. Cette étude, initiée en 2009, au vu des résultats, a été arrêtée prématurément le 18 avril 2011 (66).

En effet une très mauvaise observance des patientes au cours de l'étude est à l'origine des résultats peu concluants de l'étude. Moins de 40% des femmes qui n'ont pas été infectées par le virus ont utilisé le Truvada® de façon régulière pendant la période de séroconversion. Même si lors des consultations hebdomadaires le comptage des comprimés et les entretiens montraient un taux d'adhésion similaires aux autres études, ceci est contradictoire avec les résultats des dosages sanguins du principe actif. Au cours de la période de séroconversion, 26% des femmes prenant le principe actif avaient atteint le taux cible, au début, contre 21% à la fin de cette période (66).

b. Etude VOICE

C'est une étude sur 5 029 femmes réparties en cinq groupes pour tester l'efficacité du Truvada® et du Viread® en comprimé ainsi que le gel vaginal au tenofovir qui a été initiée en septembre 2009. Les bras du Viread® et du tenofovir en gel ont été arrêtés précocement car les résultats intermédiaires n'ont montré aucune efficacité chez la femme. Seules les femmes prenant le Truvada® ont pu aller jusqu'au bout de l'étude mais les résultats n'ont pas montré de différence significative d'efficacité contre le placebo (67).

Dans cette étude, il a également été montré que l'observance était très faible. En effet, 90% des femmes de l'étude affirmaient prendre correctement leur prophylaxie. Pourtant, des traces du médicament ont été retrouvées uniquement chez 25% des femmes prenant le

tenofovir, 29% pour les femmes prenant le Truvada© et 30% pour les femmes utilisant le gel au tenofovir. L'étude a également révélé que les femmes qui prenaient correctement leur traitement étaient des femmes mariées âgées de plus de 25 ans (68).

Une autre étude (VOICE D) a donc été menée sur 127 femmes de l'étude VOICE pour comprendre pourquoi l'observance avait été si mauvaise. Les principaux éléments qui en ressortent sont une peur du produit et de ses effets indésirables, la pression de l'entourage vis-à-vis du produit et la peur d'être stigmatisé par la communauté comme quelqu'un de séropositif (69).

5. Etude BTS

BTS (« Bangkok Tenofovir Study ») est une étude de phase III menée en double aveugle ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Viread© chez les UDI. L'étude se déroule en Thaïlande de juin 2005 à octobre 2014 avec un suivi moyen de 4 ans. Le Viread© devait être pris une fois par jour (70).

Elle concerne 2 413 participants entre 20 et 60 ans avec une médiane de 31 ans. Les participants étaient répartis dans deux bras, l'un prenant le Viread©, l'autre prenant le placebo avec un ratio 1 :1. La majorité des participants étaient des hommes (80%). Tous les participants inclus avaient utilisé de la drogue injectable au cours de l'année précédente (70).

Les patients étaient accompagnés tout au long de l'étude par des entretiens mensuels comprenant du « counseling », un test de dépistage du VIH, des préservatifs, de l'eau de javel permettant de nettoyer le matériel d'injection, le traitement à la méthadone. Les comprimés étaient donnés au jour le jour sous une « surveillance directe » ou bien pour 28 jours à chaque entretien. Le choix de dispensation revenait au patient (70).

Il y a eu 17 infections dans le groupe Viread© contre 33 infections dans le groupe placebo. L'étude a donc conclu à une différence significative de réduction du risque de transmission du VIH de 49%. Le taux d'observance moyen des patients aux interrogatoires était de 94%. Mais seulement 67% des patients (sur un échantillon aléatoire de 138 participants) avaient un taux détectable de tenofovir dans le sang. Si un patient a donc une bonne observance la diminution du risque de transmission du VIH est de 74% (70).

Des nausées et vomissements ont été plus fréquemment observés dans le groupe Viread© par rapport au groupe placebo, essentiellement au cours des deux premiers mois de traitement (70).

Aucun cas de résistance n'a été constaté parmi les patients prenant le Viread© infecté par le VIH au cours de l'étude (70).

Une réduction des comportements à risque a été observée au cours de l'étude. Le nombre de personnes ayant utilisé les drogues injectables au cours des trois derniers mois est passé de 63% au début de l'étude à 23% à la fin de l'étude et un taux de partage d'aiguilles évoluant de 18% à 2%. Ces données sont basées uniquement sur l'interrogatoire du patient aux entretiens (70,71).

6. Conclusion

Les différentes études ont montré une bonne efficacité de la prophylaxie par voie orale en continu. Même si le Truvada© était plus fréquemment utilisé, puisque plus efficace chez l'animal, aucune étude comparant Truvada© et Viread© n'a montré une différence significative d'efficacité entre les deux.

Il n'a pas été montré non plus une différence d'efficacité entre l'homme et la femme.

Les études ont montré que la PrEP orale en continu était efficace chez les HSH, les couples sérodiscordants (homme ou femme séropositif), les hommes et les femmes n'ayant que des rapports hétérosexuels ainsi que les UDI. Chaque population étudiée était considérée comme une population à risque.

Il y a un lien direct entre efficacité et observance. En effet la diminution du taux d'incidence était beaucoup plus marquée pour les personnes où l'observance était meilleure dans toutes les études. Les études qui ont été arrêtées prématurément ou qui n'ont montré aucune efficacité de la PrEP par voie orale en continu ont identifié la mauvaise observance des patients comme la cause de l'échec de l'étude. Les effets indésirables ainsi que la peur d'être stigmatisé par l'entourage ou la communauté seraient à l'origine de la mauvaise prise de la prophylaxie.

Des effets indésirables à cause de la PrEP ont été identifiés : majoritairement des nausées et vomissements, de la fatigue, disparaissant la plupart du temps après un ou deux mois. Des effets indésirables au niveau rénal ou sur la densité osseuse sont rares mais ont pu être observés chez des patients ayant déjà des prédispositions. Quelques cas de résistance au tenofovir à cause de la PrEP ont également été identifiés.

Enfin, globalement, sur l'ensemble des études, une diminution des comportements à risque a été constatée.

Les résultats de l'efficacité de la PrEP par voie orale en continu sont donc très intéressants en termes d'efficacité et de tolérance. Néanmoins c'est une PrEP qui a ses limites. On ne connaît pas les effets indésirables sur le long terme, l'émergence de résistance est possible. La réduction des comportements à risque et l'observance constatée dans les études ne peuvent être une référence pour des patients qui ne sont pas inclus dans ce type d'étude. En

effet les études ont testé la PrEP dans une démarche globale de prévention associant « counseling », dépistage et entretiens personnels. Ce qui n'est pas reproductible en dehors de ce cadre. Enfin, la PrEP ne protège pas des autres IST (*Chlamydia*, gonocoque, syphilis) qui sont en augmentation.

Aujourd'hui la PrEP par Truvada® est déjà utilisée aux Etats-Unis depuis 2012. En effet elle a été recommandée par la FDA (« Food and Drug Administration »). Selon la FDA elle fait partie d'une stratégie globale de prévention associée au « safe sex », au « counseling » sur la réduction du risque et des tests de dépistages réguliers. Suite aux résultats des différentes études sur la PrEP et à la recherche de nouvelles méthodes de prévention pour lutter contre la propagation du virus la FDA a approuvé l'utilisation du Truvada® (72). Le « Center for Disease Control » (CDC) a rédigé un guide pour la bonne mise en place de la prophylaxie et de son suivi « Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States » en 2014 (73).

Enfin l'OMS a progressivement recommandé la PrEP. En 2012 pour les HSH et transgenres ainsi que les couples sérodiscordants. Puis en 2014 l'OMS a étendu les recommandations aux UDI, aux travailleurs du sexe et aux prisonniers. Aujourd'hui les recommandations s'étendent à toutes les personnes avec un risque « substantiel » d'être infecté par le VIH (incidence supérieur à 3%). Selon l'OMS la PrEP « *doit être considérée comme une option supplémentaire de prévention, fondée sur un ensemble global de services comportant le dépistage du VIH, le conseil et le soutien, l'accès aux préservatifs et au matériel pour la sécurité des injections* » (74).

Troisième partie

L'essai IPERGAY et la PrEP orale en France

C. L'essai IPERGAY et la PrEP orale en France

I. Etude IPERGAY

1. Contexte

Le préservatif est aujourd'hui la pierre angulaire en matière de prévention du VIH. En attendant l'arrivée d'un vaccin efficace contre le virus, d'autres stratégies de prévention sont développées, comme la PrEP. C'est un outil intéressant pour la prévention qui permet de toucher des populations cibles qui ont des comportements à risque et qui utilisent peu ou pas le préservatif. Aujourd'hui, en France, mais également dans d'autres pays, l'épidémie est concentrée dans ces populations à risque (75).

L'efficacité de la combinaison de tenofovir et d'emtricitabine a été démontrée dans la PrEP en continu par voie orale contre le VIH-1 chez les HSH, les UDI et les couples sérodiscordants (homme ou femme) (75).

L'étude iPrex est la seule étude qui a démontré l'efficacité de la PrEP par voie orale en continu chez les HSH avec une réduction du risque de transmission de 42% (75).

C'est dans ce contexte qu'une étude française a été initiée, afin d'étudier cette même combinaison de molécules dans la spécialité Truvada® chez les HSH avec un haut risque d'acquisition du VIH. Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Truvada® en PrEP discontinue, dépendante de l'activité sexuelle. IPERGAY fait l'hypothèse que l'observance sera plus élevée avec une prophylaxie dépendante de l'activité sexuelle, et donc, que la PrEP sera plus efficace (75).

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes en Ile-de-France et par le Comité d'Ethique de la recherche de Montreal (75).

L'étude a donc débuté en février 2012 sur plusieurs sites : (75)

- France : Paris, Lyon, Nantes, Nice, Tourcoing
- Canada : Montréal

Tous les participants de l'étude ont été suivis par les services de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM). Le laboratoire Gilead Sciences a fourni les médicaments pour l'étude et les données sur les analyses de la pharmacocinétique du TDF-FTC mais n'a pas participé à la collecte des données, à l'analyse ou l'élaboration des protocoles (75).

2. Méthode

a. Population étudiée

Cette étude concerne uniquement les HSH à haut risque d'acquérir le VIH. Tous les participants de l'étude ont donné leur consentement écrit (75).

Les critères d'inclusion sont les suivants : (75)

- Statut sérologique négatif au VIH
- Age supérieur à 18 ans
- Homme ou femme transgenre ayant des rapports sexuels avec des hommes
- Haut risque d'acquisition du VIH, défini par des rapports anaux avec au moins deux partenaires sans préservatifs au cours des six derniers mois

Les critères d'exclusion sont les suivants : (75)

- Etre positif au test de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B
- Avoir une hépatite C chronique
- Avoir une clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min (calculée avec la formule de Cockcroft et Gault)
- Avoir un taux d'alanine-aminotransférase supérieur à 2,5 fois la limite supérieure à la normale
- Avoir une glycosurie et une protéinurie supérieure à 1+ sur une bandelette urinaire

b. Randomisation et procédure

Au cours des inscriptions, les participants VIH négatifs éligibles selon les critères d'inclusion et d'exclusion, ont été répartis en deux bras avec un ratio 1 :1. Le premier recevait le principe actif (combinaison TDF-FTC) et l'autre, le placebo. L'utilisation d'un placebo était justifiée par l'efficacité inconstante et modérée de la PrEP par voie orale de l'étude iPrex chez les HSH. L'étude a été menée en double-aveugle (75).

La combinaison de TDF-FTC était dosée à 300 mg de TDF et 200 mg de FTC réunis dans une spécialité : le Truvada®. Le schéma posologique est le suivant¹² : « *Deux comprimés de Truvada® dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard deux heures avant), puis un comprimé de Truvada® toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin un dernier comprimé de Truvada® 24 heures plus tard. Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale* » (75).

¹² Des exemples de posologie sont présentés en Annexe 5.

Le nombre de comprimés utilisés lors de la première prise dépend du temps écoulé entre deux périodes d'activité sexuelle : (75)

- Reprise d'une activité sexuelle et dernier comprimé pris moins de 7 jours auparavant : la première prise n'est que d'un seul comprimé.
- Reprise d'une activité sexuelle et dernier comprimé pris il y a 7 jours ou plus : la première prise est de deux comprimés.

Les comprimés doivent être pris à heure fixe avec une tolérance de deux heures avant ou après l'horaire prévu (75).

Des visites de suivi étaient prévues quatre et huit semaines après inscription puis toutes les huit semaines. Ces visites permettaient de dispenser le Truvada® ou le placebo (en quantité suffisante pour couvrir une utilisation continue du médicament). A cette occasion, le comptage des comprimés était réalisé pour vérifier l'adhésion des participants, du « counseling » sur la réduction des risques était délivré, des analyses biochimiques et un dépistage du VIH-1 et VIH-2 étaient réalisés. Enfin le témoignage d'éventuels effets indésirables était rapporté. Avant chaque visite, les participants devaient remplir un questionnaire informatique chez eux afin de collecter les caractéristiques sociodémographiques (consommation d'alcool, utilisation récréative de drogues, comportements sexuels, observance de la PrEP au cours du dernier rapport sexuel) (75).

c. Les interventions de prévention

A chaque visite, les participants de l'étude recevaient un « package » de services de prévention centrés sur le patient. Du « counseling » interactif sur la réduction des risques était réalisé avec un conseiller, membre de la communauté gay. Des préservatifs et du gel étaient donnés. Les conseillers étaient également disponibles entre les visites, au besoin des participants, pour renforcer l'observance au médicament (75).

Au cours de ces interventions, le dépistage des autres IST pouvait être réalisé et un traitement était proposé en cas d'infection. La vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B était offerte à tous les participants à risque. Lors de l'inscription, puis tous les six mois, les patients étaient dépistés pour la syphilis, les *Chlamydia* et le gonocoque. Le traitement des IST était fourni selon les recommandations. La Prophylaxie Post-Exposition (PPE) était disponible en cas de rapport non protégé à risque (75).

d. Critère de jugement principal

Le premier critère de jugement était le diagnostic d'infection au VIH-1, qui se définit, dans l'étude, par la mise en évidence d'anticorps anti-VIH ou bien de l'antigène p24 dans le sérum. Cette mise en évidence était réalisée par un test ELISA (« Enzyme-Linked

Immunosorbent Assay ») combiné de quatrième génération et la détection de l'ARN du VIH-1 dans le plasma par PCR (« Polymerase Chain Reaction »). Si le diagnostic est posé, des tests génotypiques de résistance sont réalisés pour détecter les éventuelles mutations aux positions 184 et 65 du gène codant la transcriptase inverse (75).

e. Evaluation de l'observance

Une première évaluation de l'observance était le comptage des comprimés. Les participants devaient rapporter les comprimés qu'ils n'avaient pas utilisés à chaque visite où le comptage était réalisé (75).

La seconde évaluation était la mesure du taux de TDF et de FTC dans le plasma pour les premiers participants intégrés à l'étude. Les taux étaient mesurés à l'aide d'une méthode de chromatographie liquide associée à une méthode de spectrométrie de masse. Ces techniques permettaient de détecter les molécules neuf jours après leur prise (75).

Enfin, l'observance était évaluée à l'aide des questionnaires informatiques réalisés par les participants avant les visites. L'observance lors du dernier rapport sexuel avant la visite était évaluée. En fonction de l'observance, les participants ont été classés dans trois groupes : (75)

- Utilisation optimale de la PrEP : au moins un comprimé 24h avant le rapport sexuel et un comprimé après le rapport
- Pas d'utilisation de la PrEP : aucun comprimé 48h avant et après le rapport sexuel
- Utilisation suboptimale de la PrEP : pour toute autre utilisation

f. Sécurité du médicament

Chaque participant de l'étude ayant reçu au moins une dose de TDF-FTC ou de placebo a été inclus dans les analyses de sécurité. Les effets indésirables ont été enregistrés à chaque visite. La toxicité a été classée par grade (Annexe 6) selon leur sévérité conformément à la classification de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) (75).

g. Les analyses statistiques des données

L'incidence des infections à VIH-1 attendue au cours de l'étude était de trois cas pour cent personnes par an. Il a été calculé que 64 séroconversions à VIH-1 donnerai 80% de crédibilité à l'étude pour détecter une réduction de l'incidence de 50% dans le bras TDF-FTC comparé au placebo (75).

Il a donc été déterminé que la taille de l'échantillon nécessaire pour atteindre le nombre cible de diagnostics de VIH-1 de l'étude était de 1900 participants sur une période de 12 à 36

mois de suivi avec une perte de 15 à 100 participants par an. Ils ont utilisé la méthode Kaplan-Meier pour estimer la probabilité cumulée d'infection au VIH-1 par groupe et utilisé le test de Mantel-Haenszel pour comparer les deux bras (75).

Les chercheurs du groupe d'étude ont utilisé le concept statistique « Modified Intention To Treat analysis » pour les premières analyses. Ils ont exclu les données des participants qui étaient séropositifs avant de recevoir la première dose de médicament. Ils ont également exclu les données des participants qui ont été perdus au cours de l'étude ou ceux qui ont retiré leur consentement entre la randomisation et l'inscription dans l'étude et qui n'ont pas reçu de médicament (75).

Le 23 octobre 2014, suite aux très bons résultats de l'étude PROUD au Royaume-Uni, l'anonymat a été levé entre les deux bras. En effet l'étude PROUD (« Pre-exposure Option for Reducing HIV in the UK : immediate or Differed ») a un design similaire à l'étude IPERGAY et teste l'efficacité de la PrEP par Truvada© en continu chez les HSH. Les résultats intermédiaires de l'étude ont montré une réduction de l'incidence de 86% dans le groupe prenant le Truvada©. La levée de l'anonymat a permis l'analyse des premiers résultats. Suite à cela, tous les participants ont reçu le Truvada© (75).

3. Résultats

a. Les participants à l'étude

En tout, 445 participants sur six sites d'études en France et au Canada ont été randomisés, du 22 février 2012 au 23 octobre 2014. Seulement 414 ont passé l'étape de randomisation et 400 séronégatifs ont pu être inscrits à l'étude. Le taux de rétention au cours de l'étude était bon, il y a eu un retrait prématuré chez 12% (49) des participants dont la majorité d'entre eux ont retiré leur consentement (Figure 26). La principale raison pour laquelle les patients ne pouvaient pas intégrer l'étude était leur séropositivité au VIH ou leurs résultats anormaux aux analyses biologiques et/ou biochimiques (75).

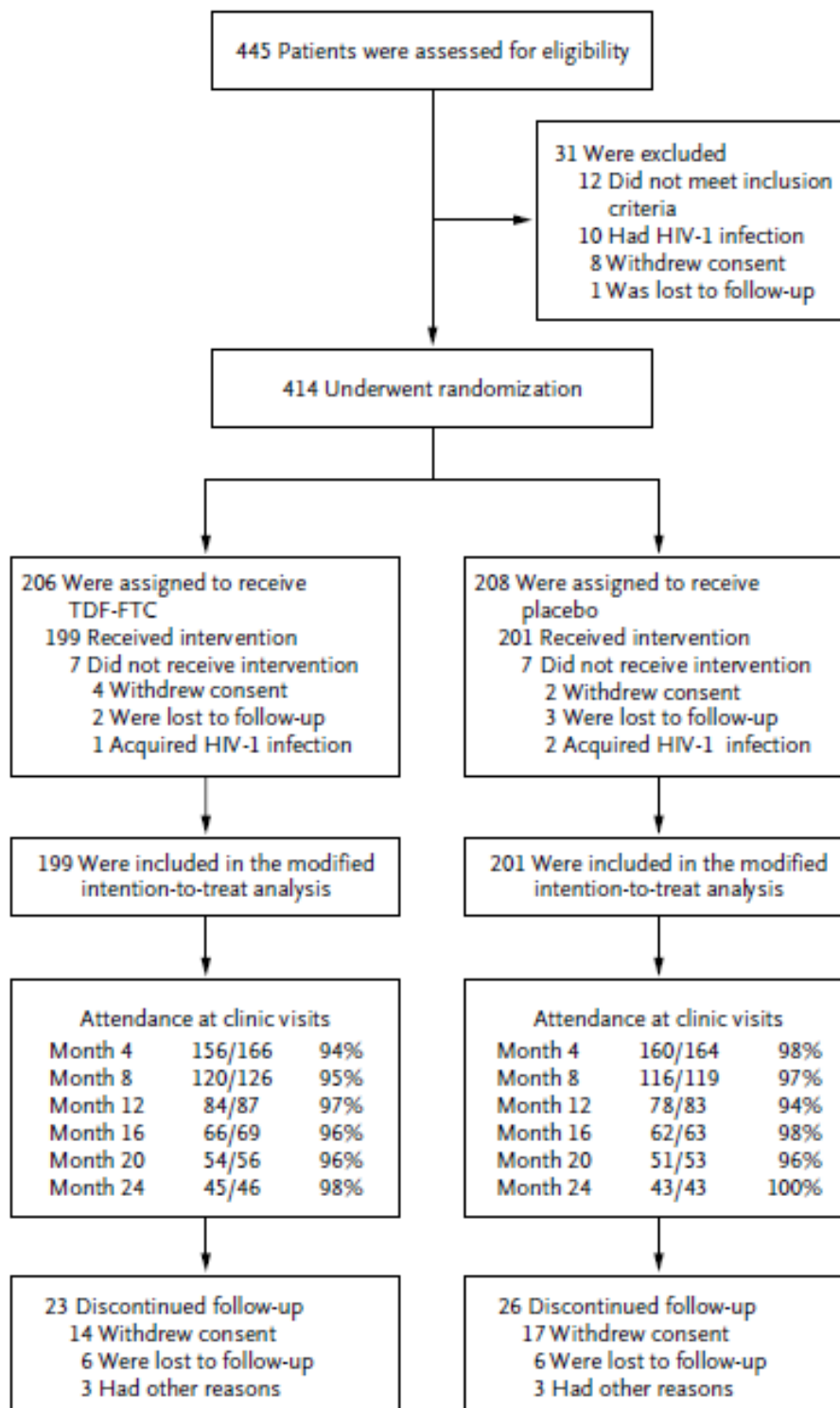


Figure 26 : Inscription et Suivi des Participants de l'étude IPERGAY (75)

Les caractéristiques des participants des deux bras étaient similaires : âge, situation familiale, éducation, consommation d'alcool ou de drogues récréatives, comportement sexuel (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques des Participants de l'Etude IPERGAY (75)

| Characteristic | TDF-FTC (N=199) | Placebo (N=201) | P Value |
|--|--------------------|--------------------|---------|
| Male sex — no. (%) | 199 (100) | 201 (100) | |
| Median age (IQR) — yr | 35 (29–43) | 34 (29–42) | 0.56 |
| Age group — no. (%) | | | 0.87 |
| 18–24 yr | 31 (16) | 27 (13) | |
| 25–29 yr | 26 (13) | 30 (15) | |
| 30–39 yr | 72 (36) | 73 (36) | |
| 40–49 yr | 50 (25) | 55 (27) | |
| ≥50 yr | 20 (10) | 16 (8) | |
| White race — no. (%)† | 188 (94) | 178 (89) | 0.04 |
| Relationship status — no. (%) | | | 0.55 |
| Not in a couple | 144 (72) | 149 (74) | |
| In a couple with HIV-1-positive partner | 19 (10) | 13 (6) | |
| Other | 36 (18) | 39 (19) | |
| Postsecondary education — no. (%) | 146 (73) | 141 (70) | 0.51 |
| >5 Alcoholic drinks per day in past month — no. (%) | 49 (25) | 42 (21) | 0.40 |
| Use of recreational drugs — no. (%)‡ | 85 (43) | 92 (46) | 0.45 |
| Site of enrollment — no. (%) | | | 0.65 |
| France | | | |
| Paris | 96 (48) | 105 (52) | |
| Lyon | 47 (24) | 36 (18) | |
| Nice | 13 (7) | 18 (9) | |
| Tourcoing | 13 (7) | 14 (7) | |
| Nantes | 9 (5) | 6 (3) | |
| Montreal | 21 (11) | 22 (11) | |
| Sexual-risk factors at screening | | | |
| Median no. of partners in past 2 mo (IQR) | 8 (5–17) | 8 (5–16) | 0.47 |
| Median no. of episodes of sexual intercourse in past 4 wk (IQR) | 10 (6–18) | 10 (5–15) | 0.08 |
| Circumcision — no. (%) | 38 (19) | 41 (20) | 0.75 |
| Sexually transmitted infection diagnosed at screening — no. (%)§ | 49 (25) | 62 (31) | 0.17 |
| Hepatitis B virus status — no. (%)¶ | | | 0.12 |
| Susceptible | 46 (23) | 38 (19) | |
| Immune from natural infection | 18 (9) | 31 (15) | |
| Immune from vaccination | 135 (68) | 132 (66) | |

† FTC denotes emtricitabine, IQR interquartile range, and TDF tenofovir disoproxil fumarate.

‡ Race was reported by investigators.

§ Recreational drugs that were reported in the past 12 months included ecstasy, crack cocaine, cocaine, crystal, speed, and γ -hydroxybutyric acid or γ -butyrolactone.

¶ Infections included syphilis (as detected on serologic testing by means of rapid plasma reagin confirmed with the use of a treponema-specific assay) and gonorrhea and chlamydia (as detected on polymerase-chain-reaction assay of urine samples and throat and anal swabs).

¶ Status with respect to hepatitis B virus was based on detection of anti-hepatitis B surface antibodies and anti-hepatitis B core total antibodies in the absence of hepatitis B surface antigen and was determined as follows: immune from natural infection (both antibodies detected), immune from vaccination (only anti-hepatitis B surface antibodies detected), or susceptible (no antibodies detected).

b. Observance

Les résultats du comptage des comprimés ont montré que le bras TDF-FTC et le bras placebo ont tous deux pris une médiane de 15 comprimés par mois. L'étude a montré des schémas de prise très variables au niveau interindividuel (Figure 27) mais aussi intra individuel (75).

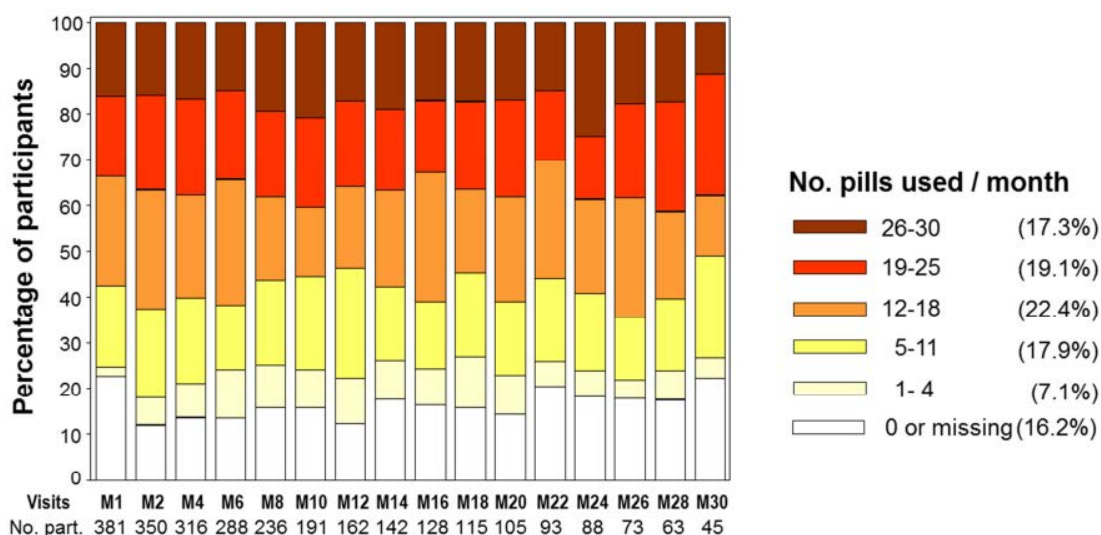


Figure 27 : Nombre de comprimé utilisés par mois de l'ensemble des participants de l'étude IPERGAY (75)

La mesure du taux de TDF et FTC dans le sang a été réalisée chez 113 premiers participants inscrits. Dans le bras TDF-FTC, 86% des participants avaient un taux de TDF détectable et 82% avaient un taux de FTC détectable. Ces taux sont cohérents avec le comptage des comprimés réalisés chez ces participants. TDF et FTC ont également été mesurés chez huit participants du bras placebo, dont trois qui avaient pris une PPE (75).

Enfin les questionnaires informatiques auxquels les participants devaient répondre avant les entretiens ont montré que 28% des participants ne prenaient pas leurs comprimés (dans les deux bras), 29% les prenaient de façon suboptimale et 43% de façon optimale (Tableau III). Aucune différence significative d'observance au cours du dernier rapport sexuel n'a été montrée entre le bras prenant le TDF-FTC et le bras prenant le placebo (Tableau III) (75).

Tableau III : Observance de la PrEP au cours du dernier rapport sexuel (75)

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

Les comportements sexuels des participants n'ont pas changé entre le début et la fin de l'étude. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre de rapports sexuels anaux sans préservatif au cours des quatre dernières semaines

avant les visites (Figure 28). Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant le nombre médian de partenaires sexuels au cours des deux mois précédant les visites (Figure 29) (75).

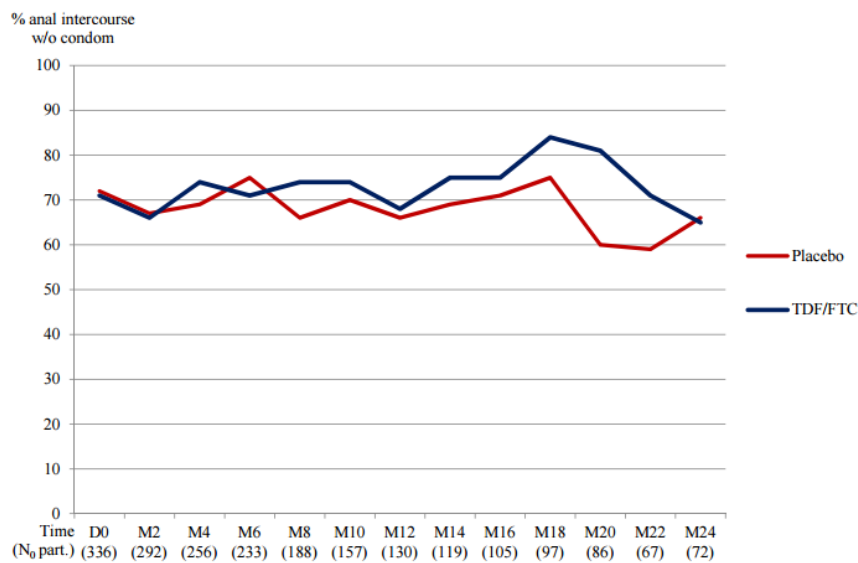


Figure 28 : Proportion des rapports anaux sans préservatifs dans le bras TDF-FTC et dans le bras placebo (75)

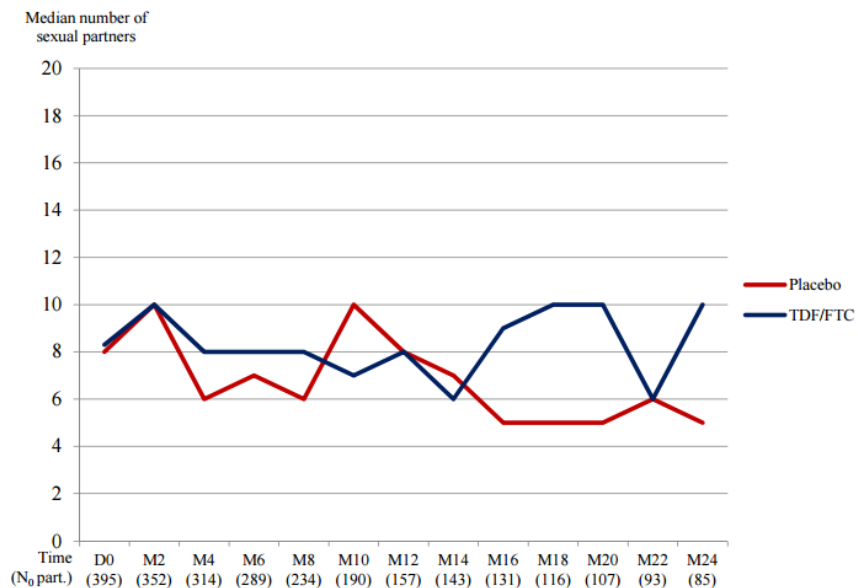


Figure 29 : Médiane du nombre de partenaire sexuels au cours des deux derniers mois dans le bras TDF-FTC et le bras placebo (75)

La proportion de participants avec une nouvelle IST au cours de leur suivi était similaire : 41% dans le bras TDF-FTC et 33% dans le bras placebo. 39% des participants ont eu des infections rectales, 20% une infection à *Chlamydia*, 22% une infection à gonocoque, 10% la syphilis et 1% l'hépatite C. Aucun participant n'a été infecté par le virus de l'hépatite B (75).

c. Efficacité du Truvada© utilisé en PrEP

La figure 30 expose la probabilité cumulée d'acquérir le VIH-1 au cours du temps dans les deux bras de l'étude IPERGAY. Le graphique interne utilise une échelle agrandie pour l'axe des ordonnées dans le but d'observer les différences entre les deux bras. La probabilité cumulée d'acquérir le VIH-1 au cours du temps est bien inférieure dans le bras prenant le Truvada© que dans le bras placebo. On observe également qu'il n'y a eu aucune contamination dans le bras prenant le Truvada© au cours des 16 premiers mois (Figure 30).

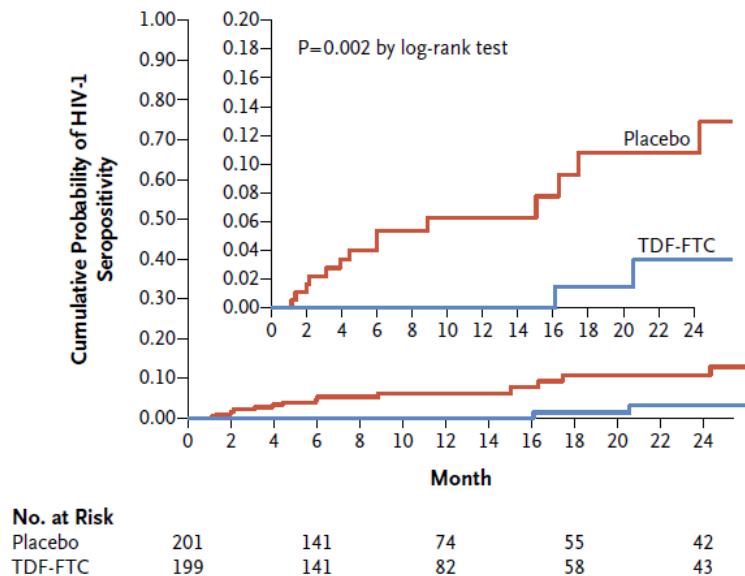


Figure 30 : Estimation de la probabilité cumulée d'acquérir le VIH-1 dans l'étude IPERGAY (75)

Au cours de l'étude, 19 participants ont été diagnostiqués séropositifs au VIH-1 dont 3 ont acquis le virus entre la randomisation et l'inscription. Soit 16 nouvelles infections au VIH-1 après randomisation, 2 dans le bras TDF-FTC et 14 dans le bras placebo. Ces résultats montrent que le pourcentage de réduction du risque relatif d'incidence au VIH-1 est de 86% (75).

Les deux participants du bras TDF-FTC infectés au cours de l'étude ramenaient respectivement 58 et 60 comprimés sur les 60 donnés lors de la visite précédente. Les taux plasmatiques de TDF et FTC étaient indétectables au moment de leur séroconversion. Par conséquent, ces deux participants n'étaient pas observants (75).

Enfin, aucun des 16 patients diagnostiqués séropositifs au cours de l'étude n'a développé de résistance au médicament (75).

d. Sécurité et effets secondaires

Aucune différence significative dans la fréquence des effets indésirables graves¹³ (grade III ou IV) n'a été observée entre les deux bras au cours de l'étude (Tableau IV). Aucun décès n'est survenu (75).

Un seul participant dans le bras TDF-FTC a interrompu sa prophylaxie à cause d'une suspicion d'interaction médicamenteuse avec le dabigatran qu'il prenait, ayant causé une thrombose veineuse profonde (75).

En revanche, des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) ont été plus fréquents dans le bras TDF-FTC (14%) que dans le bras placebo (5%) (Tableau IV) (75).

L'élévation du taux de créatinine était significativement plus important chez les participants prenant le Truvada© (18%) que ceux prenant le placebo (10%) (Tableau IV). Tous ces effets secondaires étaient de grade I sauf un et aucun d'entre eux n'a conduit à l'arrêt de la prophylaxie (75).

Deux participants du bras TDF-FTC ont eu une diminution momentanée de la clairance de la créatinine qui est devenue inférieure à 60 mL/min (75).

¹³ Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte : Voir Annexe 6

Tableau IV : Effets secondaires de l'étude IPERGAY (75)

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

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

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

4. Discussion

L'étude IPERGAY a montré que l'utilisation de TDF-FTC en prophylaxie pré-exposition « à la demande » en fonction de l'activité sexuelle permettait de réduire de 86% le risque d'être infecté par le VIH chez les HSH à haut risque d'acquérir le virus. Cette réduction du risque est la plus importante jamais démontrée dans une étude de PrEP. Mais ce taux de 86% peut être lié au court suivi des participants (20 mois) et à une observance importante des participants comparée à l'étude iPrex¹⁴. L'étude a donc montré que la PrEP par voie orale « à la demande » pouvait être au moins aussi efficace que la PrEP par voie orale continue (75).

¹⁴ iPrex comparait l'efficacité du TDF-FTC contre placebo avec une prise en continu chez les HSH. L'étude a montré une diminution de l'incidence de l'infection par le VIH de 44%. Lorsque les patients prenaient plus de 90% de leur traitement, la réduction de l'incidence de l'infection par le VIH était de 78%.

L'analyse des résultats *a posteriori* de l'étude iPrex suggère qu'il n'y a pas d'infection au VIH chez les participants de l'étude prenant au moins quatre comprimés de TDF-FTC par semaine. Ce résultat est cohérent avec l'efficacité observée dans l'étude IPERGAY où la médiane était de 15 comprimés par mois (75).

Il a également été observé que les comportements sexuels n'ont pas évolué entre le début et la fin de l'étude, ce qui est en accord avec ce qui a été décrit dans les autres études sur la PrEP orale (75).

La PrEP orale discontinue a aussi ses limites. Effectivement, les effets indésirables de l'association médicamenteuse TDF-FTC sont plus importants que pour le placebo, notamment des symptômes gastro-intestinaux et une élévation transitoire de la créatininémie. L'étude IPERGAY n'a pas permis de connaître la toxicité de la PrEP sur le long terme. La PrEP « à la demande » en fonction des rapports sexuels est efficace avec un minimum de quatre comprimés par semaine. Il est difficile de dire si la PrEP serait aussi efficace pour les participants prenant un nombre inférieur de comprimés par semaine. La bonne observance des participants dans le cadre de l'étude ne peut être extrapolée aux personnes utilisant la PrEP en dehors de l'étude. En effet, le suivi des participants, nécessaire à l'étude, n'est pas reproductible en dehors de ce cadre (75).

L'étude a donc montré une diminution de l'incidence du VIH-1 grâce à la PrEP par voie orale en fonction des rapports sexuels chez les HSH ayant des rapports sexuels anaux non protégés. Les participants de cette étude prenant une médiane de 15 comprimés par mois, il est impossible d'extrapoler ces résultats aux HSH ayant moins de rapports sexuels et prenant le TDF-FTC de façon intermittente plus espacée dans le temps (75).

En conclusion, les chercheurs du groupe d'étude recommandent l'utilisation de la PrEP par voie orale chez les HSH à haut risque d'acquérir le VIH, ce qui pourrait contribuer à réduire l'incidence des infections à VIH-1 en attendant l'arrivée d'un vaccin efficace sur le marché (75).

II. Argumentaire de l'ANSM pour l'obtention de la RTU

1. Contexte

Le Truvada® développé par le laboratoire Gilead est enregistré depuis août 2004 aux Etats-Unis et depuis février 2005 en Europe pour le traitement de l'infection à VIH chez l'adulte. Depuis juillet 2012, la FDA aux Etats-Unis a étendu les indications du Truvada®. Il est également indiqué pour la PrEP en prise orale quotidienne de façon continue pour des adultes séronégatifs à haut risque d'acquérir le VIH par voie sexuelle. Et ce grâce aux résultats de l'étude iPrex et Partners PrEP (76).

Truvada® ne dispose pas d'AMM en Europe pour l'indication « Prophylaxie pré-exposition au VIH ». Le laboratoire Gilead a annoncé en février 2016 sa demande d'extension d'AMM de Truvada® pour cette indication en Europe. C'est en attendant une AMM européenne que la demande de RTU du Truvada® pour cette indication a été faite (76).

C'est dans ce contexte que l'association de lutte contre le VIH et les hépatites virales AIDES a fait une demande de mise à disposition du Truvada® en prophylaxie à l'ANSM à travers une RTU. L'ANSM a donc demandé au laboratoire Gilead de soumettre un dossier sur l'utilisation du Truvada® en PrEP et mis en place un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) multidisciplinaire en 2014 pour instruire cette demande (76).

Le CSST a donc évalué le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du Truvada® en PrEP dans les différentes populations à risque d'acquérir le VIH et statué sur l'encadrement à mettre en place pour cette RTU. Le CSST s'est appuyé sur les données épidémiologiques en France et les données d'efficacité de la PrEP des différentes études (76).

Le CSST était composé d'experts spécialistes du VIH : des cliniciens infectiologues, un pharmacologue et un représentant d'un centre régional de pharmacovigilance. D'autres experts ont été auditionnés pour leur expertise. Le CSST s'est également appuyé sur trois experts nommés par l'ANSM : un virologue, un épidémiologiste et un anthropologue. Des représentants du laboratoire Gilead ont également été auditionnés.

Enfin, avant la séance, la position de la société civile a été étudiée :

- AIDES : première association française de lutte contre le VIH/SIDA et les hépatites virales
- TRT-5 : Traitements et Recherche Thérapeutique (groupe interassociatif qui rassemble 9 associations de lutte contre le VIH)
- The Warning : groupe de militants en France et au Québec pour la « santé gaie »
- ASIGP-VIH : Association de Suivi et d'Information des Gays sur la Prévention du VIH
- STRASS : Syndicat du TRAVAIL Sexuel (association qui se bat pour les droits des travailleurs du sexe)
- MDM : Médecins Du Monde (Organisation Non Gouvernementale humanitaire)

Les chercheurs des groupes d'étude d'IPERGAY et de PROUD ont également été auditionnés sur les critères d'inclusion des participants aux études (76).

2. Bénéfices

De nombreuses études sur la PrEP par voie orale, présentées dans cette thèse, ont montré l'efficacité de celle-ci (Figure 31). Mise à part les résultats des études FEM-PrEP et VOICE

qui n'ont montré aucune efficacité. Mais l'étude des résultats a montré que les participants n'étaient pas observants à la PrEP (76).

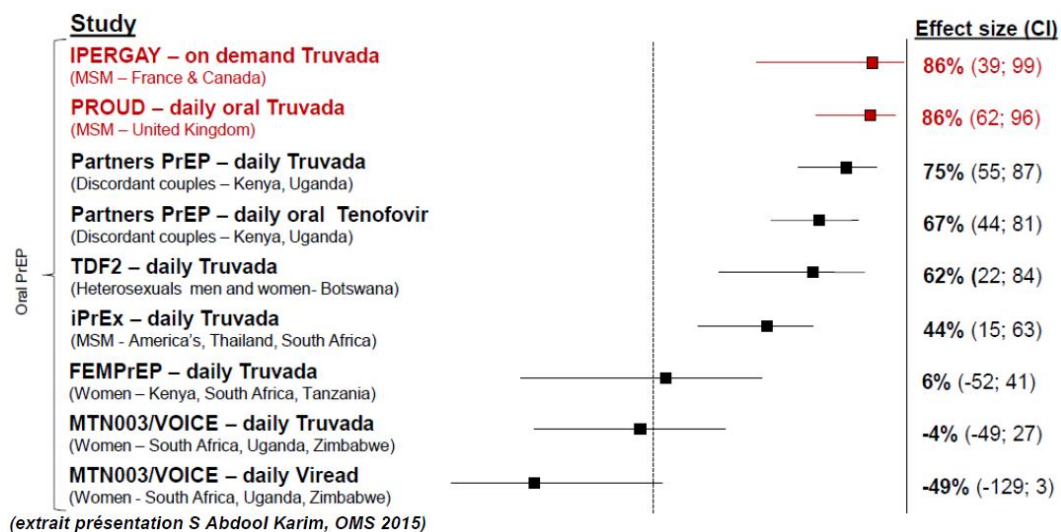


Figure 31 : Résultats des études de PrEP par voie orale (77)

Les études ont donc montré l'intérêt et l'efficacité de la PrEP par voie orale dans différentes populations à risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle (77).

Le laboratoire Gilead a partagé les données post-marketing aux Etats-Unis issues d'une base de données sur les prescriptions délivrées en officines privées. Entre janvier 2012 et mars 2014, 3 253 personnes ont initié une PrEP (42% de femmes et 58% d'hommes). Ces personnes sont majoritairement âgées de plus de 25 ans (89%). Le nombre de prescriptions a augmenté depuis fin 2013 chez les hommes. La prophylaxie n'est initiée par un infectiologue que dans 11% des cas. Sur les 3 100 personnes évaluées, le taux de séroconversion était de 1,57% par an et aucune résistance au tenofovir ou à l'emtricitabine n'a été observée chez les personnes devenues séropositives. Le recueil des données par Gilead est limité et ne permet pas de mieux caractériser les personnes qui utilisent la PrEP aux Etats-Unis (76).

Les résultats des différentes études et les données de Gilead ont été consolidés par les résultats des deux essais cliniques réalisés en Europe : IPERGAY et PROUD¹⁵. Les deux essais étudient la PrEP chez les HSH et ont montré une efficacité similaire de la PrEP orale continue et discontinuée (Tableau V). Selon l'ANSM, les résultats de ces deux essais ont « *marqué en 2015 une étape majeure dans la démonstration de l'efficacité préventive du VIH par Truvada®* » (77).

¹⁵ PROUD: « Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: an open label randomization to immediate or Deferred daily TRUVADA for HIV seronegative gay men ». C'est une étude dont le design est très proche d'IPERGAY réalisée au Royaume-Uni. Elle compare l'efficacité du Truvada® contre placebo chez 544 HSH. La Truvada® est pris de façon quotidienne en continu dans cette étude.

Tableau V : Comparaison des résultats des études PROUD et IPERGAY (77)

| | IPERGAY | PROUD |
|--------------------------------|--|---|
| Séroconversion | 16 2 dans le bras TRUVADA 14 dans le bras Placebo | 23 3 dans le bras traitement TRUVADA immédiat 20 dans le bras traitement différé |
| Réduction du risque | 0.94 cas pour 100 personnes- années dans le bras TRUVADA Vs 6.6 cas pour 100 personnes- années dans le bras placebo 86% IC95% : 40-99, p=0.002 | 1.2 cas pour 100 personnes-années dans le bras TRUVADA immédiat Vs 9.0 cas pour 100 personnes-années dans le bras différé 86% IC90% : 64-96, p=0.0001 |

En effet, à l'exception des essais PROUD et IPERGAY, tous les essais sur la PrEP ont été réalisés hors Europe dans des contextes épidémiologiques différents de celui de la France. Et, à l'exception de l'essai IPERGAY, tous les essais ont testé la PrEP orale sur un modèle continu d'une prise quotidienne de TDF-FTC ou TDF seul (77).

3. Risques

Sur le plan général, Truvada© est bien toléré. En effet, dans les études de PrEP, sa tolérance est généralement comparable au placebo. Néanmoins, les effets indésirables fréquemment retrouvés chez les participants prenant le Truvada© étaient les troubles gastro-intestinaux (principalement des nausées au cours des quatre premières semaines de traitement). Ces effets indésirables étaient connus et attendus (77).

D'autres risques existent avec le Truvada©. Ces risques liés à la PrEP sont principalement dûs à la molécule TDF. Sa toxicité est connue et s'exprime au niveau rénal (principalement des tubulopathies) et au niveau osseux (en lien avec la tubulopathie provoquant une hypophosphatémie secondaire). Les autres risques de la PrEP identifiés sont une évolution des comportements sexuels à risque et l'apparition de résistances à l'une des molécules du Truvada© (76).

Aujourd'hui, on estime que 5 millions de patients-années cumulés infectés par le VIH ou le Virus de l'hépatite B (VHB) sont exposés au TDF. Ce qui permet d'avoir un recul important sur les effets indésirables du TDF sur les reins et les os (76).

a. Toxicité rénale

Au cours des premières années de commercialisation du TDF, des atteintes rénales ont été rapportées. On note principalement des tubulopathies rénales proximales, y compris des syndromes de Fanconi, et des insuffisances rénales. Ces effets indésirables du TDF n'avaient pas été observés au cours des essais cliniques du développement du médicament

chez l'Homme. La médiane du délai d'apparition des tubulopathies rénales proximales est de 9 mois mais elle peut s'avérer être beaucoup plus rapide dans certains cas (inférieure à un mois). Les atteintes rénales sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Elles peuvent néanmoins perdurer chez certains patients qui présentent des facteurs de risque rénaux ou des patients qui reçoivent des médicaments néphrotoxiques et qui sont donc plus à risque de développer une atteinte rénale. Des études de cohorte ont également identifié le TDF comme un facteur de risque rénal indépendant chez les patients séropositifs au VIH. La fréquence des tubulopathies liées au TDF reste rare (entre 0,01% et 0,1%). Il faut tout de même noter que la fréquence des tubulopathies associées au TDF est probablement sous-estimée chez les personnes séropositives au VIH ou au VHB. Les tubulopathies associées à la prise de TDF sont probablement sous-notifiées car les cliniciens constatent qu'en pratique, les modifications de traitement en raison d'une atteinte tubulaire induite par le TDF sont relativement fréquentes (76).

Les études de PrEP ne rapportent pas de différence significative entre les bras Truvada© et les bras placebo concernant l'élévation de la créatininémie. La créatininémie permet d'évaluer la fonction rénale. Dans certaines études (notamment iPrex), des diminutions de la clairance à la créatinine ont été observées chez des patients prenant le Truvada©. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Il n'a pas été observé de tubulopathies rénales proximales liées au TDF dans les études de PrEP (77).

b. Toxicité osseuse

Quelques ostéomalacies ont été observées suite à une tubulopathie proximale rénale ou un syndrome de Fanconi chez des patients séropositifs traités par TDF. Les ostéomalacies peuvent ensuite contribuer à la survenue de fractures. Le TDF est également associé à une diminution de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche. Cet effet apparaît surtout au cours des premières années de traitement, puis, il se stabilise (76).

Dans les études de PrEP, une légère diminution de la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche a été observée, notamment dans les études iPrex et TDF-2. Cette diminution n'a pas eu de conséquences cliniques. Enfin, aucune augmentation du risque de fracture n'a été démontrée dans les études de PrEP (77).

c. Résistance

La barrière génétique d'un ARV décrit sa capacité à sélectionner des virus résistants lorsque la réplication virale n'est pas contrôlée. La barrière génétique est définie en fonction du nombre de changements nucléotidiques pour obtenir une mutation de résistance, de l'impact

de cette mutation sur la sensibilité du virus à l'ARV et sur la capacité de réplication du virus. L'ensemble conditionne la vitesse d'apparition de résistances à un ARV. Lorsque plusieurs ARV sont associés, la barrière génétique de chaque ARV dépend des ARV associés, on parle alors de barrière thérapeutique globale (78).

Le tenofovir est caractérisé par une barrière génétique à la résistance élevée : une émergence de la mutation K65R, signature de la résistance au tenofovir, est possible mais rare. En revanche l'emtricitabine est caractérisé par une faible barrière génétique de résistance (la résistance M184V est la signature de résistance de l'emtricitabine) (77).

La barrière thérapeutique globale de l'association du tenofovir et de l'emtricitabine (Truvada©) est élevée.

Les cas de résistance au Truvada© sont donc rares. Ils sont susceptibles de se produire lorsqu'une PrEP est initiée au cours d'une primo-infection au VIH non détectée ou bien au cours d'une séroconversion sous PrEP (77).

Dans les études de PrEP, les résistances rapportées étaient dues à la mise sous traitement de patients en cours de primo-infection (77).

L'ANSM estime que les données sur le risque d'acquisition de résistance au tenofovir dans un contexte de PrEP sont rassurantes quant au risque d'apparition d'une résistance (77).

d. Comportements sexuels à risque

Une des préoccupations suscitées par la PrEP est l'augmentation des comportements sexuels à risque. Ils sont liés à la désinhibition des patients sous PrEP qui se sentent protégés du risque d'acquisition du VIH. La désinhibition peut se traduire par une augmentation des rapports sexuels non protégés par le préservatif, une augmentation du nombre de partenaires ou bien des pratiques sexuelles plus à risque de transmission. Ce qui augmenterait également la recrudescence des autres IST (77).

Globalement, les études sur la PrEP n'ont pas montré d'augmentation des comportements à risque attendus au départ. Les données issues des phases ouvertes (tous les patients reçoivent le Truvada©) des études iPrex et Partners PrEP vont également dans ce sens. Les chercheurs des groupes d'étude n'ont pas rapporté de risque de désinhibition que ce soit dans l'évolution du nombre de partenaires ou bien dans l'utilisation du préservatif (77).

4. Analyse du rapport bénéfice/risque

Dans le contexte épidémiologique français, le rapport bénéfice/risque sur l'utilisation du Truvada© comme PrEP est le mieux documenté pour les HSH adultes à haut risque d'acquérir le VIH par voie sexuelle. Au vu de l'effet préventif de la PrEP démontré dans les

autres études, l'ANSM admet l'utilisation du Truvada© en PrEP dans d'autres situations à haut risque d'acquisition du VIH prises au cas par cas (79).

« Ainsi, le rapport bénéfice/risque du Truvada© est jugé favorable en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée pour la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les personnes d'âge > 18 ans à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle » (79).

a. Pour les HSH

L'efficacité et la sécurité ont été démontrées dans les études (iPrex, IPERGAY et PROUD) chez les HSH à haut risque d'acquérir le VIH par voie sexuelle. Les données épidémiologiques françaises du VIH chez les HSH montrent que la prévalence et l'incidence de VIH sont fortes. Les rapports sexuels à risque sont croissants et plus fréquents chez les HSH. De nouveaux outils de préventions sont donc nécessaires (79).

Les membres du CSST ont considéré que le rapport bénéfice/risque du Truvada© en PrEP chez les HSH à haut risque d'acquérir le VIH par voie sexuelle est favorable. Le comité rappelle que la PrEP doit être une prévention complémentaire dans l'offre globale de prévention et que le préservatif est le seul moyen de prévention à protéger des autres IST (79).

b. Pour les hétérosexuels

Etant donné que toutes les études de PrEP chez les hétérosexuels se sont déroulées en Afrique, Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la PrEP chez les hétérosexuels dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France. De plus, la prévalence et l'incidence du VIH chez les hétérosexuels vivant en France sont bien moindres que celles observées en Afrique (79).

Les membres du CSST ont donc indiqué que les données disponibles ne permettaient pas de conclure quant à la balance bénéfice/risque. Cependant le CSST considère que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH ont été identifiées chez les personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane. Les membres du CSST admettent que l'effet préventif pour ces populations a été démontré et que les prescripteurs peuvent être confrontés à des situations de besoins au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque (79).

c. Pour les couples séro-différents (hétérosexuels ou HSH)

Une seule étude a été réalisée sur les couples séro-différents (Partners PrEP). Elle a été réalisée dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France en termes

d'incidence, de prévalence et d'accès à la TasP (traitement ARV de la personne séropositive pour le VIH dans le but de prévenir le risque de transmission) (79).

Les membres du CSST ont donc conclu que les données que l'on possède aujourd'hui ne permettraient pas de statuer sur le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de Truvada® en PrEP chez le partenaire séronégatif d'un couple séro-différent pour prévenir le risque de transmission du VIH par voie sexuelle. Cependant, dans la prise en charge de ces couples, le recours à la PrEP peut être discuté au cas par cas pour la personne séronégative quand la charge virale du/de la partenaire séropositif/ve est détectable (79).

d. Pour les hétérosexuels séro-différents avec désir de conception

Des procédures sont déjà efficaces en France pour les couples hétérosexuels séro-différents avec un désir de conception : la TasP combinée à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). L'AMP consiste à réaliser une insémination artificielle si la femme est séropositive ou bien un lavage du sperme quand l'homme est séropositif (79).

Les membres du CSST ont donc conclu que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour documenter le bénéfice/risque de l'utilisation de la PrEP chez les couples hétérosexuels séro-différents avec désir de conception et que les procédures existantes suffisent. Une étude au cas par cas peut être faite quand il y a un désir de conception de la part du couple et que les difficultés liées à l'accessibilité de l'AMP entravent la démarche de conception (79).

e. Pour les UDI

Une seule étude de PrEP a été réalisée chez les UDI (BTS) pour prévenir la transmission du virus par voie parentérale. Elle a été réalisée dans un contexte épidémiologique différent du contexte français. De surcroît, les mesures de réduction des risques liés à l'injection sont effectives depuis près de 30 ans : accès à du matériel d'injection stérile, accès au traitement de substitution aux opiacés, accès à des lieux d'accueil et d'accompagnement (79).

Les membres du CSST ont considéré que les données sur l'utilisation de la PrEP chez les UDI pour prévenir le risque de transmission du VIH par voie parentérale ne permettaient pas de conclure sur le rapport bénéfice/risque dans le contexte épidémiologique français (79).

5. Discussion

Au final, le profil de tolérance du Truvada® est caractérisé depuis des années grâce au développement clinique du médicament et la phase post commercialisation. D'après les experts, il est donc attendu que le profil de sécurité, et plus particulièrement la toxicité

rénale, ne soient pas dégradés chez les personnes séronégatives étant donné qu'elles ont moins de comorbidité et de co-médication que les patients séropositifs (77).

Il a été décidé par le CSST de surveiller la fonction rénale chez les patients utilisant la PrEP avec les mêmes modalités que les patients séropositifs utilisant le Truvada® comme traitement. Le CSST rappelle l'importance de la vigilance des patients quant à l'automédication, particulièrement avec les médicaments néphrotoxiques et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) qui peuvent majorer le risque rénal (77).

Au total, les données sur les résistances acquises au TDF dans le cadre de la PrEP sont rassurantes. Ce risque peut être minimisé en excluant l'initiation d'un traitement chez une personne en cours de séroconversion (77).

Enfin, selon le CSST, les données préliminaires des études sur le risque de désinhibition et de compensation du risque « *ne soulèvent pas de préoccupation particulière* » (77).

L'épidémiologie française présentée dans la première partie de cette thèse montre que les HSH sont une population à risque. C'est le seul groupe de population où le nombre de découvertes de séropositivités par an continue d'augmenter. L'ANSM rappelle que les comportements à risques chez les HSH « sont en augmentation depuis 1997 » et que l'épidémie n'est pas contrôlée. Par conséquent il existe un besoin non couvert chez les HSH en France (76).

Les études IPERGAY et PROUD sont les deux seules études réalisées en Europe dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France (76). « *Si l'ensemble des données disponibles sur Truvada® dans la prEP objective un effet préventif du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, seule une partie des données permet de se prononcer globalement sur le rapport bénéfice/risque de Truvada® dans la PrEP dans un contexte épidémiologique correspondant à celui de la France. Il s'agit des essais réalisés dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle* » (IPERGAY et PROUD) (79).

Suite à ces arguments, et en prenant en compte le contexte épidémiologique français, le CSST a prononcé un rapport bénéfice/risque favorable uniquement chez les HSH de plus de 18 ans à haut risque d'acquérir le VIH par voie sexuelle. Pour les autres situations à risque, des études au cas par cas peuvent être faites (hétérosexuels nés en Afrique subsaharienne, UDI, couples séro-différents avec charge virale du/de la partenaire séropositif/ve détectable, couples séro-différents avec désir de conception pour qui l'AMP empêche le désir de conception) (77).

En ce qui concerne le mode d'administration, le CSST a considéré, au vu des résultats d'IPERGAY et de l'intérêt de la prise « à la demande » que la RTU du Truvada© doit permettre les deux modalités de prises (continue et « à la demande »). Le CSST rappelle que la stratégie en continu est la mieux documentée aujourd'hui (79).

Le comité a donc instruit la demande par l'association AIDES de la mise à disposition du Truvada© en prophylaxie. Ceci a conduit à l'élaboration de la RTU du Truvada© en PrEP par l'ANSM.

III. La RTU de Truvada©

Dans le cadre de l'AMM du Truvada©, cette spécialité est indiquée pour le traitement des adultes âgés de plus de 18 ans infectés par le VIH-1 en association avec d'autres ARV. La posologie est de un comprimé par jour au cours du repas ou avec une collation (80).

« La RTU a pour objet de sécuriser la prescription d'un médicament non conforme à son AMM en vue de répondre aux besoins spéciaux d'un patient et dès lors que l'ANSM estime que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du médicament est présumé favorable dans l'indication considérée. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans cette indication ». Elle est valable pour une période de trois ans renouvelable. Elle peut être modifiée, suspendue, retirée si les conditions ci-dessus ne sont plus remplies (80).

La RTU du Truvada© vise donc à encadrer son utilisation dans une autre indication que celle de son AMM. L'encadrement passe par la mise en place d'un protocole de suivi qui comprend des fiches d'initiation et de séroconversion pour chaque patient (80).

1. Indication

« Dans le cadre de la RTU, Truvada© est indiqué dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée » (80).

La stratégie de prévention diversifiée comprend une information détaillée sur la transmission du VIH et de ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage du préservatif, le recours au dépistage du VIH et des autres IST, la connaissance du statut sérologique du/des partenaires, le recours à la TasP du partenaire séropositif, le recours à la PPE (80).

C'est au prescripteur de faire une analyse du risque d'acquisition du VIH à travers une fiche d'initiation du Truvada© en PrEP. Cette « Fiche d'initiation/ré-initiation de Truvada© en PrEP » permet de récolter des informations relatives au prescripteur, au patient, au traitement, à l'absence de contre-indications. Elle permet aussi d'aider les prescripteurs à

identifier les individus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle à travers un tableau (Tableau VI) (80).

Tableau VI : Identification des individus à haut risque d'acquérir une infection par le VIH par voie sexuelle (80)

| | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Homme ayant des rapports avec les hommes ou personnes transgenres ET au moins l'un des critères ci-dessous : | <input type="checkbox"/> 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 : |
| <input type="checkbox"/> <i>Rapports sexuels anaux non protégés avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les six derniers mois, ou</i> <input type="checkbox"/> <i>Episodes d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans les 12 derniers mois (Syphilis, gonococcie, infection à chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C), si oui préciser :</i> <input type="checkbox"/> <i>Plusieurs recours à la prophylaxie post-exposition (PEP) dans les 12 derniers mois</i> <input type="checkbox"/> <i>Usage de drogues psycho-actives (cocaïne, GHB, MDMA, méphédronne) lors des rapports sexuels</i> | <input type="checkbox"/> <i>Sujet en situation de prostitution soumis à des rapports sexuels non protégés</i> <input type="checkbox"/> <i>Sujet en situation de vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée :</i> <input type="radio"/> <i>Sujet originaire de région à forte prévalence pour le VIH</i> <input type="radio"/> <i>Sujet ayant des partenaires sexuels multiples</i> <input type="radio"/> <i>Sujet usager de drogues injectables</i> <input type="checkbox"/> <i>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</i> <input type="checkbox"/> <i>Autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle :</i> Préciser : |

L'ANSM recommande de réaliser un dépistage des autres IST avant d'initier la PrEP et de les traiter le cas échéant. Puis pendant le traitement de faire des dépistages réguliers des IST et de les traiter si nécessaire. L'ANSM recommande également de rechercher une infection par le VHB et de proposer une vaccination aux personnes qui ne sont pas immunisées (80).

2. Schéma d'administration

Il existe deux schémas d'administration différents. L'un est continu et l'autre est dépendant des rapports sexuels. Selon l'ANSM, le schéma en continu doit être privilégié car c'est le seul autorisé aux Etats-Unis et qu'il est mieux documenté (80).

La dose recommandée est donc de un comprimé par jour par voie orale de façon continue. Suite aux résultats de l'étude IPERGAY, il est également possible d'envisager un schéma discontinu dépendant de l'activité sexuelle pour les HSH identique à celui utilisé dans l'étude. En revanche, le schéma discontinu est contre-indiqué en cas d'infection par le VHB (80).

Truvada® doit être pris de préférence au cours d'un repas ou avec une collation (80).

Les schémas d'administration sont très importants. Toutes les études ont montré que l'efficacité de la PrEP par Truvada® dépendait de la bonne observance du patient (80).

3. Contre-indication et mise en garde

L'initiation de la PrEP par Truvada® est contre-indiquée en cas de : (80)

- Séropositivité au VIH ou sérologie inconnue
- Présence de symptômes cliniques d'infection aiguë au VIH
- Clairance à la créatinine inférieure à 50 mL/min
- Allaitement
- Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à des excipients du Truvada®

a. Mise en garde : infection par le VIH

La PrEP est contre-indiquée en cas d'infection par le VIH : personnes infectées, en cours de séroconversion ou statut sérologique inconnu. Cette contre-indication permet d'éviter les risques de développement de souches du VIH résistantes aux ARV. Pour éviter le développement de ces résistances, il est également important de détecter rapidement une séroconversion en cours de traitement (80).

Pour limiter ce risque le médecin doit prescrire une sérologie VIH (test ELISA combiné de 4^{ème} génération) avant l'instauration d'un traitement. Il doit également rechercher des symptômes évocateurs d'une primo-infection au VIH et aborder les rapports sexuels à risque encouru par le patient au cours du dernier mois. Si des symptômes sont évocateurs d'une primo-infection ou si le patient a eu des rapports sexuels à risque au cours du dernier mois, il faut retarder le début de la PrEP après avoir vérifié une nouvelle fois la séronégativité du patient. Ce délai prend en compte la fenêtre sérologique qui est d'une vingtaine de jours (80).

Pendant le traitement, une sérologie VIH (test ELISA combiné de 4^{ème} génération) doit être réalisée par le patient tous les 3 mois (80).

En cas de séroconversion au VIH pendant l'utilisation de Truvada© en PrEP, le patient doit réaliser un génotypage de résistance au VIH afin de revoir sa prise en charge. Le prescripteur devra remplir une fiche spécifique de séroconversion et faire une déclaration obligatoire d'infection au VIH. La « fiche de séroconversion VIH au cours d'un traitement par Truvada© dans la PrEP » rassemble les informations nécessaires pour comprendre et étudier les raisons des séroconversions des patients. On y retrouve les informations relatives au patient, au prescripteur, au traitement, à la sérologie du patient et aux circonstances probables d'acquisition du VIH (80).

b. Mise en garde : IST

Le Truvada© n'a aucune efficacité sur les autres IST (gonocoque, syphilis *Chlamydia*) contrairement au préservatif. Les nouvelles contaminations aux IST sont en augmentation. Par conséquent l'ANSM recommande de dépister les IST avant l'instauration d'une PrEP et de la traiter le cas échéant (80).

Pendant l'utilisation de la PrEP, il est recommandé aux patients de faire un dépistage régulier des IST et de les traiter (80).

c. Mise en garde : infection au VHB

Pour les sujets qui sont infectés par le VHB ou qui ont une hépatite B chronique active, il y a un risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite à l'arrêt du Truvada© (80).

Pour l'ANSM, il est donc impératif de réaliser un dépistage systématique avant l'instauration du traitement. Le dépistage se fait par la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc et anti-HBs. Il est recommandé de vacciner les sujets qui ne sont pas immunisés (80).

Dans le cas où un patient a une hépatite B chronique, le schéma de prise discontinue est contre-indiqué et il doit s'adresser à un spécialiste (80).

Pour un sujet qui n'est pas immunisé, un contrôle régulier de son statut sérologique au VHB doit être fait (80).

d. Mise en garde : toxicité rénale du TDF

Les patients qui ont des facteurs de risques rénaux ou les patients qui reçoivent des médicaments néphrotoxiques, ont plus de risques de développer une atteinte rénale sous TDF qui peut perdurer après l'arrêt du traitement. La prise d'AINS à forte dose ou l'association de plusieurs AINS peut également engendrer un risque rénal (80).

Avant l'initiation d'une PrEP, il est donc recommandé d'évaluer la fonction rénale et de s'assurer que le sujet n'est pas traité par des médicaments néphrotoxiques ou par des AINS. Il faut également sensibiliser le patient sur le risque d'altération de la fonction rénale en cas

de prise concomitante d'AINS et particulièrement la prise d'AINS en automédication. La fonction rénale s'évalue par la clairance à la créatinine et la créatininémie du patient. Avec une clairance à la créatinine inférieure à 50 mL/min ou en cas de signes de tubulopathie, la PrEP ne doit pas être initiée. Si la clairance à la créatinine est comprise entre 50 et 80 mL/min, l'ANSM recommande de vérifier l'absence de pathologies sous-jacentes qui pourraient altérer la fonction rénale avant d'initier la PrEP, et de renforcer la surveillance rénale le cas échéant (80).

Pendant le traitement, il est recommandé de surveiller la fonction rénale du sujet à 2, à 4 semaines et à 3 mois après le début du traitement et tous les trois mois ensuite. La surveillance de la fonction rénale comprend la clairance de la créatinine, la créatininémie et les phosphates sériques. La fréquence de la surveillance doit être renforcée chez les patients qui ont des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale. Lorsqu'une anomalie dans le bilan (créatininémie et/ou phosphates sériques) est détectée, une seconde évaluation de la fonction rénale doit être faite dans la semaine et un avis spécialisé en néphrologie est recommandé (80).

Truvada® doit être arrêté en cas de dégradation progressive de la fonction rénale, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min ou s'il y a présence de signes de tubulopathies (80).

e. Mise en garde : grossesse et allaitement

Les études de Truvada® menée chez l'animal n'ont pas montré d'effets toxiques ou malformatifs pour le fœtus. Les grossesses exposées au Truvada® (entre 300 et 1000) n'ont pas montré de risque accru de malformation ou de fœtotoxicité pour les enfants exposés. Néanmoins les données actuelles pour évaluer la dangerosité du Truvada® pour le fœtus ne sont pas suffisantes et un effet sur le rein et les os du fœtus ne peut être exclu (80).

Il est recommandé de rechercher une grossesse en cours chez une femme en âge de procréer avant d'initier un traitement. Il est également nécessaire d'informer les patientes sur les données actuellement disponibles sur l'utilisation de Truvada® au cours de la grossesse (80).

Au cours du traitement il est recommandé de rechercher la survenue d'une grossesse. Si une grossesse se déclare en cours de traitement, la poursuite du Truvada® doit être discutée individuellement en fonction du rapport bénéfice/risque (80).

Truvada® est contre-indiqué en cas d'allaitement pour les femmes non infectées par le VIH traitées par Truvada® en PrEP en raison de données limitées sur la toxicité chez l'enfant allaité (80).

4. Effets Indésirables

Le profil de sécurité du Truvada® est caractérisé par une toxicité rénale : insuffisance rénale, augmentation de la créatinine, hypophosphatémie, tubulopathie proximale (dont syndrome de Fanconi). Truvada® est également un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique (80).

Les autres effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et chez les personnes infectées par le VIH sont potentiellement attendus chez les personnes qui utilisent Truvada® en PrEP. Il s'agit de : (80)

- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, flatulences
- Troubles généraux : maux de tête, vertiges, fatigue, insomnie, rêves anormaux
- Affections cutanées : éruptions cutanées, prurit, dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation)
- Réactions allergiques : angioedème, urticaire
- Troubles osseux : diminution de la densité minérale osseuse, ostéomalacie. Les troubles osseux se manifestent par des douleurs osseuses. Dans de rares cas, ils peuvent favoriser une fracture. Ils sont liés à l'atteinte tubulaire rénale.
- Acidose lactique et stéatose hépatique
- Troubles biologiques : augmentation de la créatine kinase, neutropénie, hypertriglycéridémie, augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine ou de l'amylase pancréatique

Lorsqu'un patient sous PrEP présente un effet indésirable lié au Truvada®, une déclaration d'effet indésirable doit être réalisée au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en indiquant que le patient est sous RTU (80).

5. Conditions de prescription et de délivrance

Dans le cadre de la RTU du Truvada®, la prescription est réservée aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant dans les CeGIDD (Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST) expérimentés dans la prise en charge de l'infection au VIH (80).

Truvada® doit être prescrit pour une période maximale de un mois lors de la première prescription. Puis il peut être prescrit par période maximale de trois mois. La prescription doit porter la mention « Prescription sous RTU » (80).

La dispensation peut se faire en pharmacie hospitalière ou en officine de ville (80).

6. Modalité de suivi

L'initiation d'un traitement par Truvada® en PrEP nécessite un suivi particulier qui vise à s'assurer de l'observance du patient, de l'efficacité et la tolérance au traitement (80).

Comme nous l'avons décrit, les consultations de suivi sont effectuées à la fin du premier mois de traitement puis tous les trois mois jusqu'à l'arrêt de la PrEP (80).

Ce suivi permet de : (80)

- Vérifier l'absence de séroconversion au VIH du patient
- Vérifier l'observance
- Rechercher des effets indésirables grâce à l'interrogatoire du patient ainsi qu'au bilan sanguin rénal
- Dépister une éventuelle IST ou une co-infection au VHB/VHC
- Rechercher la survenue d'une grossesse et la déclarer au CRPV si nécessaire
- Informer le sujet sur les méthodes de prévention du VIH

Les examens biologiques à réaliser pour le bon suivi du patient sont résumés dans le tableau suivant (Tableau VII) (80).

Tableau VII : Examens biologiques à réaliser avant l'initiation et pendant le suivi de la PrEP par Truvada® (80)

| Examens biologiques | Avant Initiation de TRUVADA dans la PrEP | Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum) |
|------------------------------|--|--|
| Créatinémie | X | X* |
| Clairance créatinine estimée | X | X* |
| Phosphates sériques | X | X* |
| Sérologie VIH | X | X |
| Sérologie VHB | X | ** |
| Sérologie VHC | X | ** |
| Dépistage des IST | X | ** |
| Recherche d'une grossesse | X | X |

*Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

**Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique

7. Recueil et exploitation des informations relatives aux patients

Pour améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité du Truvada® en PrEP, les prescripteurs se doivent de transmettre les informations relatives aux patients à travers les fiches d'initiation, de séroconversion et de déclaration d'effet indésirable. Ces fiches sont présentes dans la RTU et doivent être remplies en ligne. Les informations seront analysées

par le laboratoire Gilead et feront l'objet de rapports intermédiaires tous les trois mois puis d'un rapport final au bout d'un an. Ces rapports seront validés par l'ANSM (80).

Pour la RTU du Truvada®, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place. Ce suivi est assuré par le CRPV de Besançon (80).

Enfin, les données personnelles des patients ainsi que le recueil et le traitement des données dans le cadre de la RTU sont conformes aux dispositions de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Un numéro d'anonymisation unique est généré pour chaque patient sur la base de ses initiales et de sa date de naissance. Le laboratoire ne conservera pas ces données. Le patient doit être informé de « *son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU* ». Ce droit peut être exercé par le patient auprès du médecin à n'importe quel moment. Le patient a également un « *droit d'opposition au traitement de ses données personnelles* ». Dans ce cas, le prescripteur est responsable de la prescription hors AMM qui ne rentre plus dans le cadre de la RTU (80).

CONCLUSION

Le nombre de personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter dans le monde comme en France. C'est un problème de santé publique. La lutte contre le VIH/SIDA s'organise au niveau mondial à travers l'objectif 6 des OMD pour 2030. En France l'épidémie stagne depuis 2007 dans toutes les populations sauf chez les HSH où le nombre de découvertes de séropositivité est en constante augmentation. La lutte contre le VIH/SIDA doit donc être intensifiée et une nouvelle approche de la prévention s'est développée.

C'est dans ce contexte que différentes formes de PrEP ont été étudiées. Nous avons montré que de nombreuses études se sont portées sur des prophylaxies locales (gel vaginal et/ou rectal, anneau vaginal) et générales (PrEP injectable ou orale). Hormis la PrEP par voie orale, aucune autre étude de PrEP pour une autre forme n'a démontré une efficacité suffisante pour être commercialisée. Le développement de ces différentes formes de prophylaxie nécessite de continuer les recherches et/ou les études mais les résultats sont intéressants.

La forme la plus efficace de prophylaxie est le Truvada®. Son efficacité a été démontrée dans de nombreuses études dans les populations à risque (HSH, couples séro-discordants, UDI).

IPERGAY et PROUD sont les deux seules études qui ont montré l'efficacité du Truvada® en PrEP chez les HSH à haut risque d'acquérir le VIH dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France. L'étude IPERGAY a l'avantage de proposer un schéma de prise innovant. C'est la première étude qui a montré une efficacité de la PrEP par voie orale avec un schéma de prise discontinu.

Compte tenu des offres de prévention déjà disponibles en France, l'ANSM a estimé que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du Truvada® comme PrEP est favorable chez les HSH de plus de 18 ans à haut risque d'acquérir le VIH. Ceci a permis la mise en place de la RTU du Truvada® en France. La PrEP par Truvada® fait donc partie des nouveaux outils de prévention pour lutter contre le VIH/SIDA. Elle doit être inscrite dans une démarche de prévention diversifiée avec un suivi clinique et biologique important et ne se substitue en rien aux autres méthodes de prévention disponibles en France.

Bien que les risques liés à l'utilisation du Truvada® comme outil de prévention soient limités, ils existent quand même : on ne connaît pas les conséquences à long terme de l'utilisation

de ce type de prophylaxie sur les comportements sexuels à risque, l'augmentation du nombre d'IST, le développement de résistances et les effets indésirables.

Ce nouvel outil s'inscrit dans la liste des outils de prévention déjà existants dans la stratégie française de lutte contre le VIH/SIDA. Les études sur les autres formes de PrEP pourraient aboutir à leur mise sur le marché dans les années à venir en attendant la découverte d'un potentiel vaccin.

Bibliographie

1. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. VIH/SIDA. [En ligne] juillet 2016. [Citation : 5 octobre 2016.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>.
2. **ONUSIDA**. Le SIDA en chiffres 2015. [En ligne] 24 novembre 2015. [Citation : 4 juillet 2016.] http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015.
3. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. Global Health Observatory. [En ligne] 19 juillet 2016. [Citation : 25 juillet 2016.] <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.
4. **ONUSIDA**. Le SIDA en chiffres. [En ligne] 20 novembre 2013. [Citation : 4 juillet 2016.] http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2013/JC2571_AIDS_by_the_numbers.
5. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. Projet de stratégie mondiale du secteur de la santé sur le VIH/SIDA, 2016–2021. [En ligne] 10 mars 2015. [Citation : 10 juillet 2016.] <http://www.who.int/hiv/proposed-hiv-strategy2016-2021/fr/>.
6. **ONUSIDA**. Le VIH et le vieillissement. [En ligne] 1 novembre 2013. [Citation : 12 juin 2016.] http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging.
7. **ONUSIDA**. Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA 2013. [En ligne] 23 septembre 2013. [Citation : 7 juillet 2016.] http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2013/20130923_UNAIDS_Global_Report_2013.
8. **ONUSIDA**. Enfants et VIH/SIDA. [En ligne] 8 mai 2014. [Citation : 4 juillet 2016.] http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/20140508_FactSheet_Children.
9. **Organisation des Nations Unies (ONU)**. Eliminer la pauvreté c'est possible, Objectifs du Millénaire pour le Développement et l'après-2015. [En ligne] 2016. [Citation : 7 juillet 2016.] <http://www.un.org/fr/millenniumgoals/bkgd.shtml>.
10. **ONUSIDA**. Accélérer la riposte : mettre fin à l'épidémie de SIDA d'ici 2030. [En ligne] 18 novembre 2014. [Citation : 10 juillet 2016.] http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report.
11. **Institut de Veille Sanitaire (InVS)**. Découvertes de séropositivité VIH et SIDA – France, 2003-2012. [En ligne] 19 décembre 2013. [Citation : 20 novembre 2016.] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/9-10/2014_9-10_1.html.

12. **Institut de Veille Sanitaire (InVS)**. Prévalence du VIH. [En ligne] 7 mars 2013. [Citation : 20 juillet 2016.] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Prevalence-du-VIH>.
13. **Institut de Veille Sanitaire (InVS)**. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. [En ligne] 1 décembre 2012. [Citation : 22 juillet 2016.] http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8631.
14. **Institut de Veille Sanitaire (InVS)**. Découvertes de séropositivité VIH et de SIDA - Point épidémiologique. [En ligne] 1 avril 2016. [Citation : 20 juillet 2016.] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-1er-avril-2016>.
15. **Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS)**. VIH en France : Première cartographie régionale de l'épidémie. [En ligne] 19 juillet 2016. [Citation : 20 juillet 2016.] <http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Sante-publique-Sciences-sociales/Actualites/VIH-en-France-premiere-cartographie-regionale-de-l-epidemie>.
16. **Institut de Veille Sanitaire (InVS)**. Infection par le VIH/SIDA et les IST - Point épidémiologique. [En ligne] 23 novembre 2015. [Citation : 20 juillet 2016.] <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015>.
17. **Sidaction**. Données épidémiologiques VIH/SIDA France 2014. [En ligne] 23 novembre 2015. [Citation : 20 juillet 2016.] <https://www.sidaction.org/donnees-epidemiologiques-vihsida-france-2014>.
18. **Institut de Veille Sanitaire (InVS)**. Les infections sexuellement transmissibles bactériennes en France : situation en 2015 et évolutions récentes. [En ligne] 26 septembre 2016. [Citation : 15 novembre 2016.] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/41-42/2016_41-42_1.html.
19. **Ministère de la Santé et des Sports**. Plan National de Lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014. [En ligne] novembre 2010. [Citation : 12 juillet 2016.] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf.
20. **Haut Conseil de la Santé Publique**. Evaluation du Plan National de Lutte contre le VIH-sida et les IST 2010-2014. [En ligne] février 2016. [Citation : 25 juillet 2016.] www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier...evalpnvihsidaist20102014.pdf.

21. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. [En ligne] septembre 2015. [Citation : 18 juillet 2016.] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf.
22. **The international ImMunoGeneTics information system (IMGT®)**. Présentation des antigènes par MHC-Ia à la surface d'une cellule infectée par un virus à ARN (ex : VIH). [En ligne] 18 mai 2009. [Citation : 11 mai 2015.] http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/MHC/_FR/Presentation/MHC_VIH.html.
23. **Rouzioux et Chaix**. L'infection à VIH : aspects virologiques. [En ligne] 2006. [Citation : 11 mai 2015.] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/vih.html>.
24. **Therrien**. Petit guide des antirétroviraux. [En ligne] novembre 2012. [Citation : 12 mai 2015.] <http://www.guidetherapeutiquevih.com/pdf/GuideAR2006.pdf>.
25. **Vital et Jeune**. *Dorosz*. s.l. : Maloine, 2015.
26. **Yeni**. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. s.l. : La documentation Française, 2010. Recommandations du groupe d'experts.
27. *Hépatotoxicité des antirétroviraux*. **Gervais**. 2009, Hépatogastro & Oncologie Digestive, p. 95.
28. **Conseil National du SIDA et des hépatites virales (CNS)**. Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/SIDA (PrEP). [En ligne] 12 janvier 2012. [Citation : 2 juin 2015.] http://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/2012-01-12_avi_fr_prevention.pdf.
29. **Criton**. SidaSciences L'actualité scientifique sur l'infection à VIH. [En ligne] 31 mai 2012. [Citation : 27 mai 2015.] <http://sidasciences.inist.fr/?Sida-et-prophylaxie-pre-exposition>.
30. **Arkell**. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) par voie orale. [En ligne] 2016. [Citation : 4 juin 2016.] <http://www.catie.ca/fr/feuilles-info/prevention/prophylaxie-pre-exposition-ppre>.
31. **Organisation des Nations Unies (ONU)**. Les Microbicides: un nouvel espoir pour la prévention du HIV. [En ligne] mai 2011. [Citation : 8 juin 2015.] <http://unchronicle.un.org/fr/article/les-microbicides-un-nouvel-espoir-pour-la-pr-vention-du-hiv/>.
32. **Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS; Genève : Organisation mondiale de la Santé**. Nonoxynol-9 dans la prévention de la contamination vaginale par le VIH d'une femme par un homme. [En ligne] 25 septembre 2003. [Citation : 28 octobre 2016.] http://apps.who.int/rhl/hiv_aids/nscom1/fr/.

33. **Canadian Treatment Information Exchange (CATIE)**. Les microbicides. [En ligne] 2015. [Citation : 12 mai 2015.] http://www.catie.ca/fr/vih-canada/4/4-2/4-2-2/4-2-2-5?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_term=17&utm_content=fr&utm_campaign=hi c.
34. **AVAC Global Advocacy for HIV Prevention**. Understanding the results of CAPRISA 004. [En ligne] août 2010. [Citation : 16 mai 2015.] <http://www.avac.org/sites/default/files/resource-files/ACascadeofHopeandQuestions.pdf>.
35. **Quarraishal, et al.** Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. [En ligne] 19 juin 2010. [Citation : 4 octobre 2016.] https://www.ghdonline.org/uploads/Effectiveness_and_Safety_of_Tenofovir_Gel.pdf.
36. **Quarraishal**. Implementation effectiveness and safety of tenofovir gel provision through family planning services. [En ligne] 6 juin 2016. [Citation : 3 juillet 2016.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691768?term=caprisa%20008&rank=1>.
37. **Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)**. VOICE : Deuxième échec d'une étude de PreP. [En ligne] 6 mars 2013. [Citation : 28 octobre 2016.] <http://vih.org/20130306/voice-deuxieme-echec-dune-etude-prep/57806>.
38. **AVAC Global Advocacy for HIV Prevention**. Ready, Set, Rectal Microbicides: An Update on Rectal Microbicide Research and Advocacy. [En ligne] août 2012. [Citation : 12 juin 2015.] <http://www.avac.org/resource/ready-set-rectal-microbicides-update-rectal-microbicide-research-and-advocacy>.
39. **International Rectal Microbicide Advocates (IRMA)**. Tout ce qu'il faut savoir sur les microbicides rectaux. [En ligne] mai 2010. [Citation : 12 juin 2015.] http://www.rectalmicrobicides.org/docs/IRMA_FACT_SHEET_FR.pdf.
40. **Microbicide Trials Network (MTN)**. MTN-017: Phase II Safety and Acceptability Study of Tenofovir Gel Reformulated for Rectal Use. [En ligne] 24 février 2016. [Citation : 15 juin 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn017/backgrounder>.
41. **McGowan et Dezzutti**. Rectal microbicide development. [En ligne] 26 novembre 2014. [Citation : 15 juin 2016.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4245014/>.
42. **Cameron, et al.** Assessing formulations of tenofovir 1% gel in HIV seronegative adults via RNA-Seq. [En ligne] 25 février 2016. [Citation : 15 juin 2016.] <http://www.croiconference.org/sessions/assessing-formulations-tenofovir-1-gel-hiv-seronegative-adults-rna-seq>.
43. **Microbicide Trials Network (MTN)**. MTN-026/IPM 038. [En ligne] 2016. [Citation : 15 juin 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/studies/5922>.

44. **International Partnership for Microbicides (IPM)**. A Long-Acting Ring to. [En ligne] mai 2016. [Citation : 19 juin 2016.] http://www.ipmglobal.org/sites/default/files/attachments/publication/ring_background_20160516.pdf.
45. **International Partnership for Microbicides (IPM)**. Two Large Studies Show IPM's Monthly Vaginal Ring Helps Protect Women Against HIV. [En ligne] 22 février 2016. [Citation : 19 juin 2016.] <http://www.ipmglobal.org/publications/two-large-studies-show-ipm%E2%80%99s-monthly-vaginal-ring-helps-protect-women-against-hiv>.
46. **Baeten, et al.** Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. [En ligne] 22 février 2016. [Citation : 20 juin 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506110#t=article>.
47. **Microbicide Trials Network (MTN)**. Studies. [En ligne] 2016. [Citation : 20 juin 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/studies>.
48. **Microbicide Trials Network (MTN)**. MTN-027. [En ligne] 2016. [Citation : 22 juin 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/studies/5923>.
49. **Clark, et al.** PLOS ONE intravaginal ring for simultaneous prevention of HIV transmission. [En ligne] 5 mars 2014. [Citation : 23 juillet 2015.] <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088509>.
50. **Microbicide Trials Network (MTN)**. Levonorgestrel/Tenofovir Intravaginal Ring MTN Annual Clinical Meeting 2016. [En ligne] 15 mars 2016. [Citation : 23 juin 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/sites/default/files/attachments/MTN%20Presentation%20LNG%20TFV%20CONRAD%20Background%20Thurman%2014%20MAR%202016.pdf>.
51. **Microbicide Trials Network (MTN)**. MTN-030/IPM 041. [En ligne] 2016. [Citation : 23 juin 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/studies/6412>.
52. **HIV Prevention Trials Network (HPTN)**. A Phase IIa Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Investigational. [En ligne] 1 mai 2014. [Citation : 16 juin 2015.] https://www.hptn.org/sites/default/files/2016-05/077V1_01May14.pdf.
53. **Justman, et al.** Phase II safety and acceptability of an investigational injectable product, TMC278LA, for pre-exposure prophylaxis. [En ligne] 21 mai 2014. [Citation : 17 août 2015.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165202>.
54. **Donnars**. Les nanotechnologies s'invitent dans le VIH. [En ligne] 22 mai 2014. [Citation : 16 juin 2015.] <http://presse.sidaction.org/communiqu/5905/Les-nanotechnologies-s-invitent-dans-VIH>.

55. **National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)**. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. [En ligne] 3 mars 2014. [Citation : 28 octobre 2016.] http://www.natap.org/2014/CROI/croi_32.htm.
56. **Cairns**. CROI 2014: monkey studies confirm validity of injectable PrEP. [En ligne] mars 2014. [Citation : 16 juin 2015.] <http://www.hivandhepatitis.com/hiv-aids/hiv-aids-topics/hiv-prevention/4562-croi-2014-monkey-studies-confirm-validity-of-injectable-prep>.
57. **Mascolini**. ECLAIR: Phase 2A safety and PK study of cabotegravir LA in HIV-Uninfected Men.....long-acting cabotegravir data suggest PrEP injections every 8 week. [En ligne] 25 février 2016. [Citation : 29 juin 2016.] http://www.natap.org/2016/CROI/croi_19.htm.
58. **Cairns**. Injectable rilpivirine shows promise in phase I trials – but may work better for anal than vaginal sex. [En ligne] 1 novembre 2014. [Citation : 26 juin 2016.] <http://www.aidsmap.com/Injectable-rilpivirine-shows-promise-in-phase-I-trials-but-may-work-better-for-anal-than-vaginal-sex/page/2918356/>.
59. **AVAC Global Advocacy for HIV Prevention**. HPTN-076. [En ligne] 2016. [Citation : 25 juin 2016.] <http://www.avac.org/trial/hptn-076>.
60. **Baeten, et al**. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. [En ligne] 2 août 2012. [Citation : 27 juin 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524#t=article>.
61. **Molina, et al**. On-demand preexposure prophylaxis in men at High risk for HIV-1 infection. [En ligne] 3 décembre 2015. [Citation : 2 juillet 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506273#t=article>.
62. **NAM aidsmap**. The iPrEx study. [En ligne] 2016. [Citation : 2 juin 2016.] <http://www.aidsmap.com/The-iPrEx-study/page/1746640/>.
63. **Baeten, et al**. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. [En ligne] 2 août 2012. [Citation : juillet 4 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1108524#t=article>.
64. **Thigpen, et al**. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. [En ligne] 2 août 2012. [Citation : 6 juillet 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1110711#t=article>.
65. **Centers for Disease Control and prevention (CDC)**. TDF2 study of pre-exposure prophylaxis (PrEP) among heterosexual men and women in Botswana. [En ligne] 2014. [Citation : 6 juin 2015.] <http://www.cdc.gov/hiv/prep/pdf/TDF2factsheet.pdf>.

66. **Damme, et al.** Preexposure prophylaxis for HIV infection among african women. [En ligne] 2 août 2012. [Citation : 6 juillet 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202614#t=article>.
67. **Saag.** Preventing HIV in women — Still trying to find their VOICE. [En ligne] 5 février 2015. [Citation : 8 juillet 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1415750?af=R&rss=currentIssue>.
68. **Canadian Treatment Information Exchange (CATIE).** Inefficacité de la PPrE orale et topique chez les femmes dans l'étude VOICE. [En ligne] 21 mars 2013. [Citation : 8 juillet 2016.] <http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2013-03-21/inefficacite-ppre-orale-topique-chez-les-femmes-letude-voice>.
69. **Microbicide Trials Network (MTN).** Women who took part in VOICE study speak up about why they didn't use the HIV prevention products being tested. [En ligne] 29 octobre 2014. [Citation : 8 juillet 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/node/6219>.
70. **Centers for Disease Control and prevention (CDC).** BTS : PrEP for HIV prevention among people who inject drugs. [En ligne] juin 2013. [Citation : 6 juillet 2016.] <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/factsheets/archive/prep-idu-factsheet-508.pdf>.
71. **Wilton.** La PrEP serait efficace chez les personnes qui s'injectent des drogues. [En ligne] 2013. [Citation : 6 juillet 2016.] <http://www.catie.ca/fr/pdm/automne-2013/ppre-serait-efficace-chez-les-personnes-qui-s-injectent-drogues>.
72. **U.S Food and Drug Administration.** FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection. [En ligne] 16 juin 2012. [Citation : 11 juillet 2016.] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>.
73. **Centers for Disease Control and prevention (CDC).** Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. [En ligne] 2014. [Citation : 11 juillet 2016.] <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>.
74. **Organistaion Mondiale de la Santé (OMS).** Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH. [En ligne] 30 septembre 2015. [Citation : 11 juillet 2016.] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/>.
75. **Molinal, et al.** On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. [En ligne] 3 décembre 2015. [Citation : 26 juillet 2016.] <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506273#t=article>.

76. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** L'ANSM établit la RTU de Truvada dans la prophylaxie pré-exposition au VIH - Point d'information. [En ligne] 26 janvier 2015. [Citation : 27 juillet 2016.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/985249fa1f81ad459b2bbb3578496383.pdf.
77. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** La RTU Truvada dans La prophylaxie Pré-Exposition (PrEP) au VIH établie par l'ANSM est effective - Point d'Information. [En ligne] 4 janvier 2016. [Citation : 27 juillet 2016.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-RTU-Truvada-dans-la-prophylaxie-Pre-Exposition-PrEP-au-VIH-etablie-par-l-ANSM-est-effective-Point-d-Information>.
78. **Université Paris 7 Denis Diderot.** Fondamentaux de la barrière génétique : du "in vitro" à la clinique. [En ligne] 9 juin 2011. [Citation : 28 Novembre 2016.] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI11/Symposium/JNI2011-Delaugerre.pdf>.
79. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** Comité scientifique spécialisé temporaire "RTU TRUVADA en prophylaxie pré-exposition" N°2. [En ligne] 17 avril 2015. [Citation : 10 octobre 2016.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cb42eb45178bc117e58e6b23d059264e.pdf.
80. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** RTU TRUVADA. [En ligne] 10 juin 2016. [Citation : 11 octobre 2016.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f914b23f0a8cf1b7c53771c001ae4279.pdf.
81. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** WHO regional offices. [En ligne] 2016. [Citation : 26 octobre 2016.] <http://www.who.int/about/regions/en/>.
82. **Organisation des Nations Unies (ONU).** Composition des régions macrogéographiques (continentales), composantes géographiques des régions et composition de groupements sélectionnés économiques et d'autres groupements. [En ligne] 26 septembre 2016. [Citation : 26 octobre 2016.] <http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regnf.htm#africa>.
83. **Microbicide Trials Network (MTN).** About. [En ligne] 11 mars 2014. [Citation : 28 octobre 2016.] <http://www.mtnstopshiv.org/node/84>.

84. **Seronet**. IPERGAY dévoile ses premiers résultats à Melbourne. [En ligne] 22 juillet 2014. [Citation : 31 octobre 2016.] <http://www.seronet.info/article/ipergay-devoile-ses-premiers-resultats-melbourne-68164>.
85. **Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS)**. Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte. [En ligne] 19 octobre 2000. [Citation : 29 octobre 2016.] [file:///C:/Users/CI%C3%A9m/Downloads/ANRS-GradeV4-19Oct2000%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/CI%C3%A9m/Downloads/ANRS-GradeV4-19Oct2000%20(1).pdf).
86. **Le Figaro**. Un anneau contraceptif qui protège aussi contre le VIH. [En ligne] 7 mars 2014. [Citation : 4 octobre 2016.] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/03/07/22081-anneau-contraceptif-qui-protège-aussi-contre-vih>.
87. **USAID from the american people**. How Progress Works: A Disappointing Microbicides Trial and Why We're Not Discouraged. [En ligne] 24 février 2015. [Citation : 4 octobre 2016.] <https://blog.usaid.gov/tag/caprisa-004/>.
88. **Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE)**. Catégorie socioprofessionnelle agrégée 3 Cadres et professions intellectuelles supérieures. [En ligne] 2003. [Citation : 27 octobre 2016.] http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/pcs2003/n1_3.htm.
89. **Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE)**. Catégorie socioprofessionnelle agrégée 4 Professions Intermédiaires. [En ligne] 2003. [Citation : 27 octobre 2016.] http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=nomenclatures/pcs2003/n1_4.htm.
90. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. Détection de l'allèle HLA B-5701 préalable au traitement par abacavir. [En ligne] janvier 2009. [Citation : 29 octobre 2016.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_779534/fr/detection-de-l-allele-hla-b-5701-prealable-au-traitement-par-abacavir.
91. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. Dépistage de l'infection par le VIH en France. [En ligne] octobre 2009. [Citation : 31 octobre 2016.] http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_depistage_vih_HAS_2009-2.pdf.
92. **Le Parisien**. Définition - Travailleur du sexe. [En ligne] 2016. [Citation : 26 octobre 2016.] <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/TRAVAILLEUR%20DU%20SEXE/fr-fr/>.
93. **La Banque Mondiale**. Nouvelle classification des pays en fonction de leur revenu : actualisation 2016. [En ligne] 5 juillet 2016. [Citation : 26 octobre 2016.] <http://blogs.worldbank.org/opendata/fr/nouvelle-classification-des-pays-en-fonction-de-leur-revenu-actualisation-2016>.

Table des Annexes

Annexe 1 : Les régions du monde selon l’OMS (81)

Annexe 2 : Les régions du monde selon l’ONU (6)

Annexe 3 : Les régions d’Afrique selon l’ONU (82)

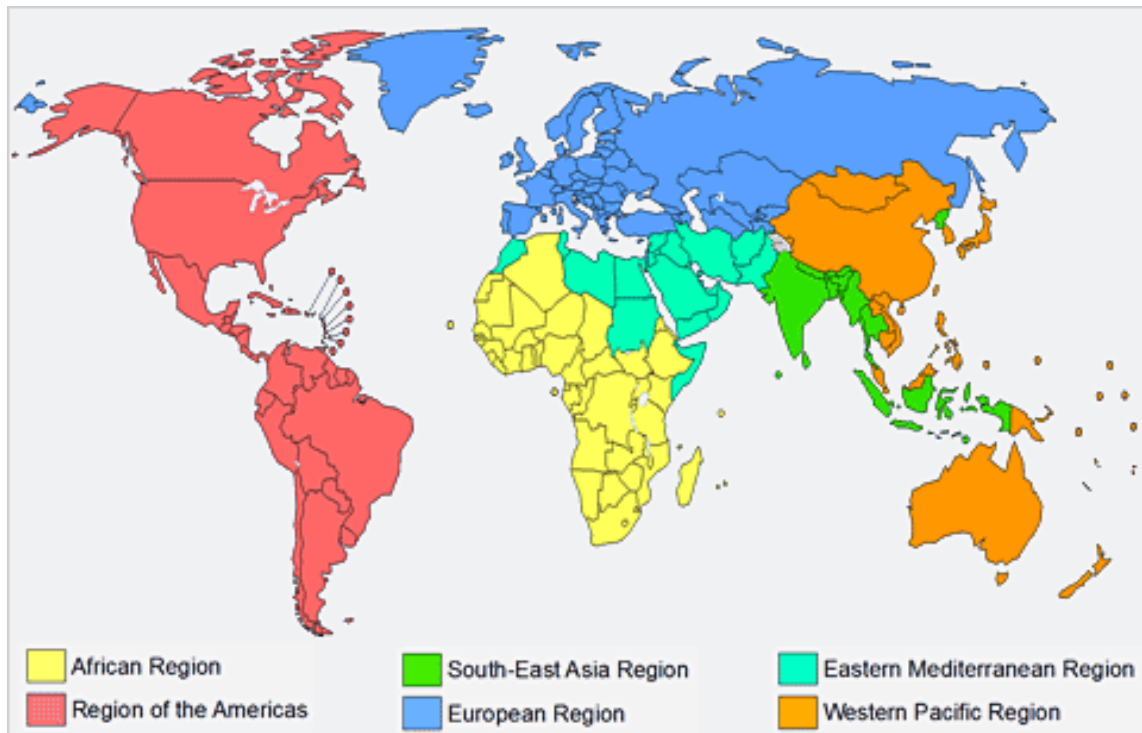
Annexe 4 : Description de Microbicide Trials Network (83)

Annexe 5 : Schémas posologiques du Truvada© dans l’étude IPERGAY (84)

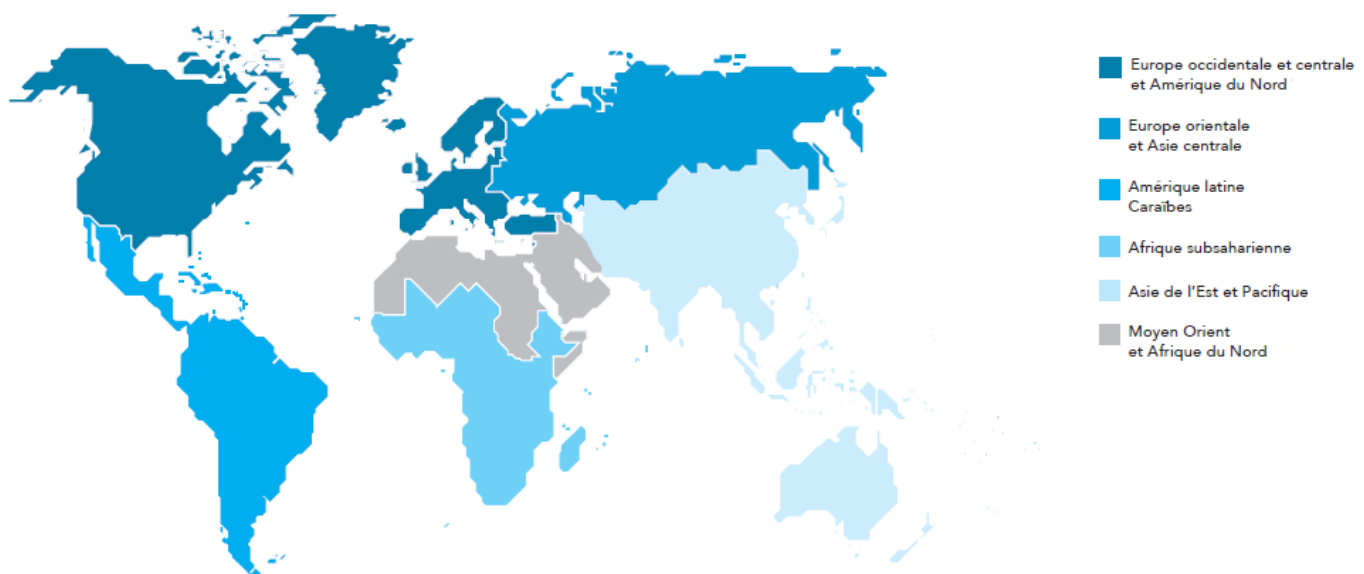
Annexe 6 : Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l’adulte (85)

Annexes

Annexe 1 : Les régions du monde selon l'OMS (81)



Annexe 2 : Les régions du monde selon l'ONU (6)



Source : ONUSIDA

Annexe 3 : Les régions d'Afrique selon l'ONU (82)

Afrique orientale

Burundi
Comores
Djibouti
Érythrée
Éthiopie
Kenya
Madagascar
Malawi
Maurice
Mayotte
Mozambique
Ouganda
République-Unie de
Tanzanie
Réunion
Rwanda
Seychelles
Somalie
Soudan du Sud
Zambie
Zimbabwe

Afrique centrale

Angola
Cameroun
Congo
Gabon
Guinée équatoriale
République centrafricaine
République démocratique
du Congo
Sao Tomé-et-Principe
Tchad

Afrique septentrionale

Algérie
Égypte
Libye
Maroc
Sahara occidental
Soudan
Tunisie

Afrique australe

Afrique du Sud

Botswana
Lesotho
Namibie
Swaziland

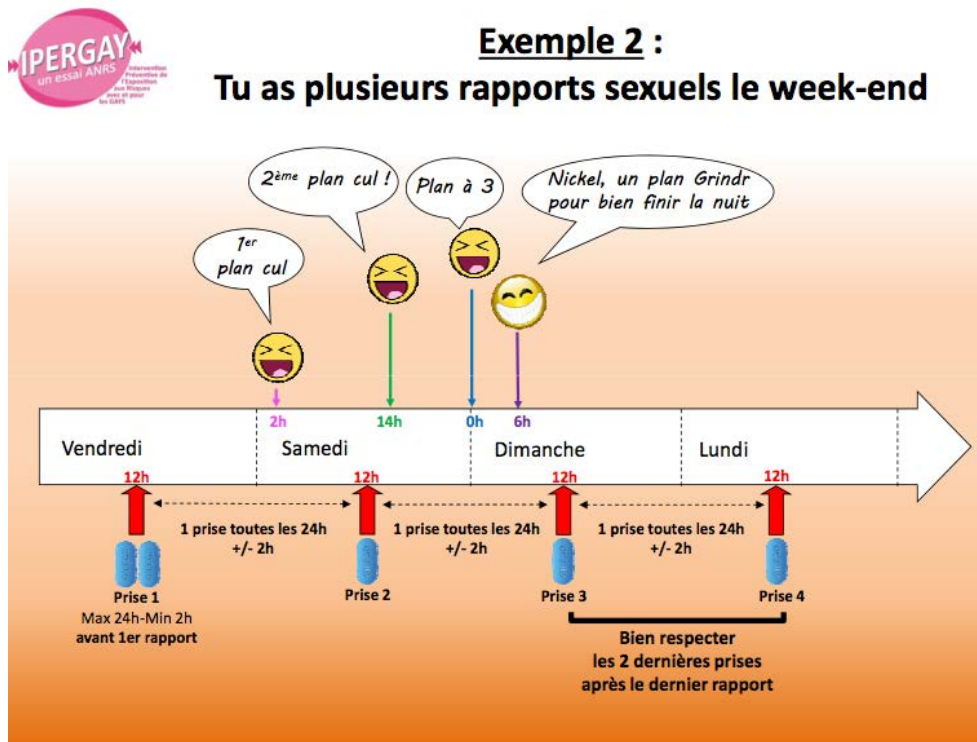
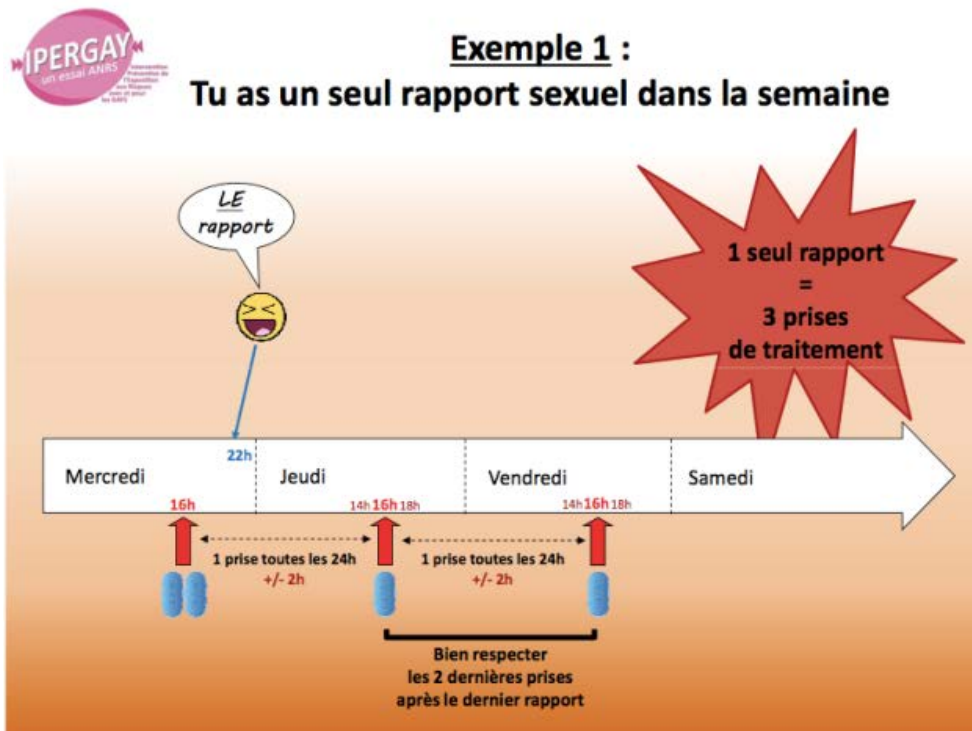
Afrique occidentale

Bénin
Burkina Faso
Cabo Verde
Côte d'Ivoire
Gambie
Ghana
Guinée
Guinée-Bissau
Libéria
Mali
Mauritanie
Niger
Nigéria
Sainte-Hélène
Sénégal
Sierra Leone
Togo

Annexe 4 : Description de Microbicide Trials Network (83)

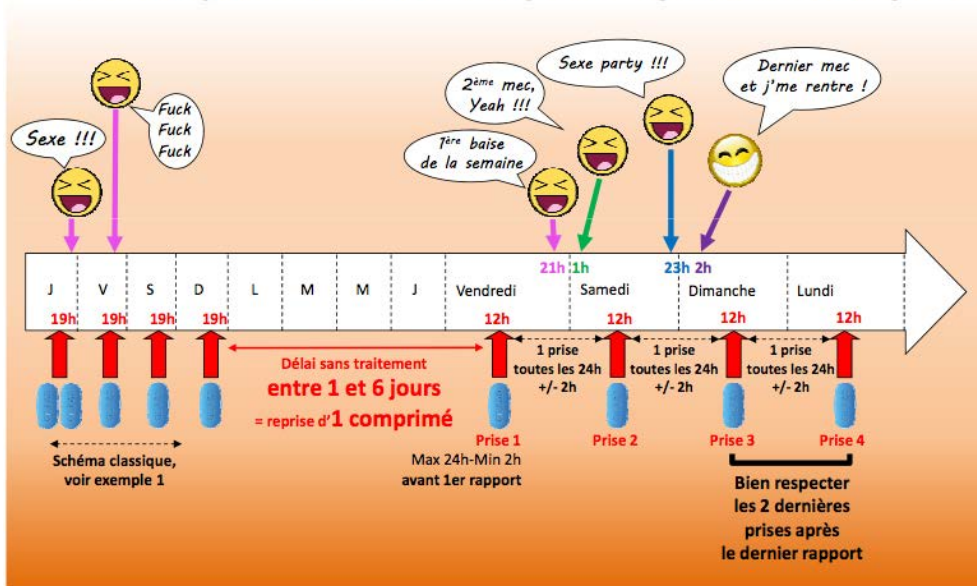
« The Microbicide Trials Network » est un réseau d'essais cliniques sur le VIH/SIDA fondé en 2006 par le « National Institute of Allergy and Infectious Diseases » (NIAID). Il est cofinancé par le « National Institutes of Health » (NIH), le « Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development » (NICHD) et le « National Institute of Mental Health ». Le MTN rassemble des chercheurs internationaux, les communautés et les partenaires industriels dont l'intérêt est de développer et d'évaluer les microbicides prometteurs (produits appliqués dans le vagin ou le rectum pour prévenir la transmission sexuelle du VIH).

Annexe 5 : Schémas posologiques du Truvada© dans l'étude IPERGAY (84)

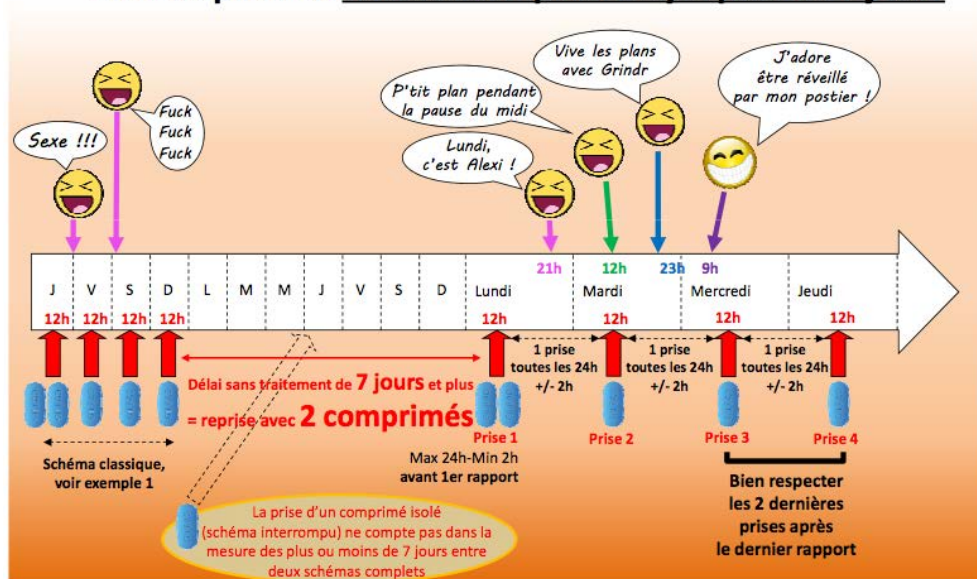




Exemple 3 : Tu reprends une activité sexuelle et tu as pris ton dernier comprimé il y a moins de 7 jours



Exemple 4 : Tu reprends une activité sexuelle et tu as pris ton dernier comprimé il y a plus de 7 jours



Annexe 6 : Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte (85)

Cette échelle de cotation permet de graduer un symptôme observé. Il s'agit d'une table symptomatologique et non pathologique classée par « degrés ».

DEGRE I : anomalie légère ; gêne légère ou transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle ; ne nécessite pas d'intervention médicale ou un traitement correcteur.

DEGRE II : anomalie modérée ; limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle ; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires.

DEGRE III : anomalie sévère ; limitation de l'activité quotidienne habituelle ; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible.

DEGRE IV : menace vitale ; activité très limitée ; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 janvier 2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : REVEILLE Clément

Sujet : Les différentes formes de prophylaxies pré-exposition
au VIH et l'intérêt de ces nouveaux outils en France à travers
l'essai IPERGAYJury :Président : M. Raphael DUVAL, Professeur
Directeur : M. Raphael DUVAL, Professeur
Juges : Mme Emmanuelle BOSCHETTI, Pharmacien
M. Lucas RIEGEL, Pharmacien
M. Olivier FRANCOIS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le

16/12/2016

Le Président du Jury

M. 

Directeur de Thèse

M. 

Vu et approuvé,

Nancy, le 16.12.16.

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 12.01.2017

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9410.

N° d'identification :

TITRE

Les différentes formes de prophylaxies pré-exposition (PrEP) au VIH et l'intérêt de ces nouveaux outils en France à travers l'essai IPERGAY

Thèse soutenue le 27 janvier 2017

Par Clément REVEILLE

RESUME :

Le VIH/SIDA est un problème de santé publique mondial. En France l'épidémie stagne depuis 2007. Pour accélérer la lutte contre le VIH/SIDA, une nouvelle approche de la prévention s'est développée à travers de nouveaux outils : la Prophylaxie Pré-Exposition au VIH ou PrEP. Le principe de la PrEP repose sur l'utilisation, par des personnes non-infectées par le virus, d'un ou plusieurs traitements antirétroviraux pour diminuer le risque de transmission du virus en cas d'exposition.

Il est question, dans cette thèse, de développer l'épidémiologie mondiale et française afin de montrer l'intérêt de ces nouveaux outils en santé publique dans la lutte contre le VIH/SIDA.

Différentes formes de PrEP sont à l'étude : PrEP locales, gel vaginal et/ou anal, anneau vaginal, PrEP injectables et PrEP orales. Le développement de chacune de ces formes a été exposé dans cette thèse.

La PrEP par voie orale par Truvada est la plus avancée. Elle a été approuvée par la Food and Drug Administration en 2012 aux Etats-Unis et utilisée en France depuis janvier 2016.

L'étude IPERGAY avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Truvada en PrEP discontinuée, dépendante de l'activité sexuelle, chez les Hommes ayant des rapports Sexuels avec les Hommes. C'est la seule étude qui a démontré une efficacité de la PrEP par Truvada avec ce schéma posologique dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France. Elle a joué un rôle déterminant dans l'obtention de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Truvada pour cette indication. Il nous a semblé intéressant de développer les résultats de cette étude ainsi que l'argumentaire de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé qui ont conduit à l'obtention de la RTU. L'encadrement de l'utilisation de Truvada en PrEP dans le cadre de la RTU est également présenté dans cette thèse.

La PrEP par Truvada s'inscrit dans la liste des outils de prévention déjà existants dans la stratégie française de lutte contre le VIH/SIDA. Les études sur les autres formes de PrEP pourraient aboutir, dans les années à venir, à leur mise sur le marché, en attendant la découverte d'un potentiel vaccin.

MOTS CLES : VIH, prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP), étude IPERGAY

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--------------------|--|--|
| Monsieur R. Duval | Laboratoire de Microbiologie Moléculaire | Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/> |

Thèmes

- 1 – Sciences fondamentales
- 3** – Médicament
- 5 - Biologie

- 2 – Hygiène/Environnement
- 4 – Alimentation – Nutrition
- 6 – Pratique professionnelle