

Numéro unique de document : CSST2952015023
Date document : 15/06/2015
Direction : INFHEP
Pôle : Maladies Infectieuses

COMITE SCIENTIFIQUE SPECIALISE TEMPORAIRE « RTU TRUVADA en Prophylaxie pré-exposition » - N°2

Séance du 17 avril 2015 de 14h00 à 17h30 en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)			Copie
		Présent	Absent /excusé	
VITTECOQ Daniel	Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ARSAC Philippe	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BARRE Jérôme	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
CHEMLAL Khadoudja	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GRIMFELD Alain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LERT France	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LOT Florence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LYDIE Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MATHERON Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OHAYON Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VELTER Annie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILDE Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Contexte

Plusieurs essais^{1,2,4,5,7} ont été réalisés sur l'utilisation de TRUVADA dans la PrEP orale en administration journalière continue (*voir compte rendu du 26 janvier 2015, également sur les aspects de sécurité, principalement toxicités rénale et osseuse liées à la composante tenofovir de l'association fixe*). Les deux principaux essais ayant démontré un effet préventif de TRUVADA sur le risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle, sont l'essai iPrEX¹ réalisé dans la population des Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH) et l'essai Partners^{2,3} réalisé chez les sujets hétérosexuels au sein de couples séro-différents.

Sur la base d'un effet préventif de l'infection à VIH de TRUVADA démontré dans ces essais, la Food and Drug Administration (FDA) a octroyé au TRUVADA, en juillet 2012, l'indication de la PrEP/VIH selon une administration journalière continue, chez les personnes adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Récemment, les résultats attendus de deux essais cliniques PrEP VIH avec TRUVADA menés en Europe, en complément d'une stratégie de prévention standard, dans la population HSH ont été rendus publics à la Conférence sur les Retrovirus et les Infections Opportunistes (CROI) fin février 2015. Il s'agit des essais :

- IPERGAY (promoteur Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales/ANRS, France - Canada) essai en double aveugle versus placebo testant une utilisation de TRUVADA à la demande autour de l'acte sexuel à risque. Il s'agissait des premiers résultats connus selon cette modalité d'administration.
- PROUD (promoteur Medical Research Institute/MRC - University College London/UCL, UK) essai en ouvert pragmatique testant une utilisation de TRUVADA en administration continue (comme dans l'essai iPrEX) selon un bras de traitement immédiat versus un bras de traitement différé de douze mois.

Ces deux essais menés en parallèle ont tous deux montré, une forte réduction du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle :

- IPERGAY (N=414 sujets randomisés): 2 infections à VIH acquises dans le groupe TRUVADA versus 14 dans le groupe placebo ; soit un risque de 0.94 versus 6.6 pour 100 sujets année ; soit une réduction du risque d'acquisition du VIH avec TRUVADA de 86% IC95% [40-99], p=0.002
- PROUD (N=545 sujets randomisés): 3 infections à VIH acquises dans le groupe TRUVADA immédiat versus 19 dans le groupe TRUVADA différé ; soit un risque de 1.3 versus 8.9 pour 100 sujets année ; soit une réduction du risque d'acquisition du VIH avec TRUVADA de 86% IC90% [58-96], p=0.002

Ces résultats n'avaient pas été communiqués lors de la première réunion du CSST du 26 janvier 2015. Cependant, il avait été rapporté que la phase comparative de ces essais avait été arrêtée au vu des taux d'efficacité élevés observés, les essais se poursuivant avec un accès au traitement préventif médicamenteux pour l'ensemble des participants.

Après une première séance préparatoire mi-mars en post CROI, le Comité s'est réuni de nouveau le 17 avril pour statuer sur la RTU de TRUVADA dans la PrEP.

La discussion a porté sur les différentes populations à risque d'acquisition du VIH telles que pouvant être définies au travers des recommandations internationales, en analysant les données disponibles pour documenter le rapport bénéfice/risque de TRUVADA dans le contexte épidémiologique français :

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

Compte-tenu :

- Des données d'efficacité et de sécurité disponibles dans la population HSH adulte à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle (essai iPrEx¹ et récemment IPERGAY et PROUD)
- Des données épidémiologiques du VIH sur le territoire français chez les HSH, notamment les fortes prévalence et incidence de l'infection par le VIH

- D'une fréquence élevée et croissante de comportements à risque identifiés dans cette population (notamment rapports non protégés par préservatifs)^{11,12}

Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que le rapport bénéfice/risque de TRUVADA dans la PrEP chez les HSH adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle était favorable. Cependant, il est important de souligner qu'il s'agit d'une modalité complémentaire de prévention de l'infection à VIH qui doit entrer dans l'offre globale de prévention au sein de laquelle le préservatif apporte un bénéfice spécifique dans la mesure où il protège non seulement du risque d'acquisition du VIH mais également des autres Infections Sexuellement Transmissibles.

(voir également les éléments de conclusion)

2) Les hétérosexuels

Compte-tenu :

- Que l'on ne dispose pas de données dans un contexte épidémiologique similaire à celui de la France dans la mesure où les études d'efficacité de TRUVADA dans la PrEP (essai TDF^{2,3} chez les personnes hétérosexuelles ainsi que l'essai Partners^{2,3} chez les personnes hétérosexuelles en couples sérodifférents) ont été réalisées en Afrique sub-saharienne
- Que la prévalence et l'incidence du VIH chez les hétérosexuels vivant en France sont très inférieures à celles observées chez les hétérosexuels vivant en Afrique sub-saharienne

Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les données disponibles sur TRUVADA dans la PrEP ne permettaient pas de documenter globalement son rapport bénéfice/risque dans la population des personnes hétérosexuelles dans le contexte épidémiologique français. Cependant les membres ont considéré nécessaire de souligner, en prenant en compte les données^{13,14} épidémiologiques et comportementales, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH sont identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane.

(voir également les éléments de conclusion)

3) Couples séro-différents

a. Hétérosexuels ou Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH)

Compte tenu :

- Que le seul essai documentant l'utilisation de TRUVADA chez les couples séro-différents est l'essai Partners réalisé chez les couples hétérosexuels, dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France en termes de prévalence et d'incidence du VIH et de recours à la stratégie « Treatment as Prevention »/TasP (*stratégie de mise sous traitement antirétroviral de la personne séropositive pour le VIH dans un objectif de prévention du risque de transmission*)
- Qu'en France la stratégie de « Treatment as Prevention » est recommandée depuis des années^{9,10}, confortée par les résultats de l'essai pivotale HPTN052⁸

Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les données disponibles ne permettraient pas de documenter le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du TRUVADA chez le partenaire séronégatif d'un couple séro-différent pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le contexte épidémiologique français.

(voir également les éléments de conclusion)

b. hétérosexuels avec désir de conception (PrEP-ception)

Compte tenu :

Que les recommandations en France des procédures efficaces pour éviter la contamination du/de la partenaire séronégatif/ve sont :

- . une stratégie TasP pour le ou la partenaire infecté(e) combinée à
- . une Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du partenaire séronégatif (AMP consistant dans ce cas, au minimum à une insémination artificielle, en l'absence de problème de fertilité) ou de la partenaire séronégative (AMP consistant dans ce cas à un lavage de sperme)

Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les conclusions sur les couples sérodifférents s'appliquent également pour la prévention du risque d'acquisition par voie sexuelle du VIH dans le cadre du désir de conception dans le contexte épidémiologique français.

(voir également les éléments de conclusion)

4) Les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI)

Compte tenu :

- Que le seul essai de prévention du risque d'acquisition du VIH par voie parentérale par l'usage de drogues injectables est l'essai Bangkok Tenofovir Study⁶ réalisé avec le tenofovir seul dans un contexte épidémiologique différent de celui de la France
- Qu'en France les mesures de réduction des risques liés à l'injection sont généralisées depuis près de 30 ans

Les membres du Comité ont considéré à l'unanimité des présents que les seules données disponibles pour statuer sur l'utilisation de la PrEP par TRUVADA pour prévenir le risque d'acquisition du VIH par le biais de l'injection de drogues ne permettraient pas de documenter son rapport bénéfice/risque dans le contexte épidémiologique français.

(voir également les éléments de conclusion)

Éléments de conclusion

. Si l'ensemble des données disponibles sur TRUVADA dans la PrEP **objectivent un effet préventif du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle**, seule une partie des données permettent 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.

Les essais dans les autres populations à risque d'acquisition du VIH, ont été réalisés dans des zones géographiques où la prévalence et l'incidence du VIH sont bien supérieures aux données épidémiologiques françaises et où les stratégies de prévention ne sont pas autant déployées (notamment « Treatment as Prevention /TasP »).

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

. En lien avec l'effet préventif démontré, les membres admettent que les prescripteurs pourraient être confrontés en pratique à des situations de besoin au cas par cas. A ce titre, il est en particulier admis, que des situations à risque élevé d'acquisition du VIH sont identifiées chez des personnes hétérosexuelles nées en Afrique subsaharienne ou vivant en Guyane.

Par ailleurs, d'autres situations ont été également évoquées, considérées comme devant être peu fréquentes par les membres du comité:

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

Il est attendu sur ces aspects, que le chapitre prévention du rapport d'experts coordonné par le Professeur Morlat sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, soit actualisé et permette de mieux délimiter les indications de la PrEP orale par TRUVADA. Ceci non seulement pour les situations évoquées hors populations HSH mais également pour définir la notion même de risque élevé d'acquisition du VIH dans la population HSH. Le cadre de la RTU s'articulera avec les recommandations émises par le groupe d'experts coordonné par le Professeur Morlat pour garantir une cohérence globale de l'approche au niveau national.

En ce qui concerne les modalités d'administration du TRUVADA dans la PrEP, les membres du Comité ont considéré au vu des résultats d'IPERGAY et de l'intérêt de la prise à la demande, en termes d'adhérence et de tolérance, que la RTU TRUVADA devrait permettre l'accès aux deux modalités, tout en soulignant que la stratégie en continu était la mieux documentée à ce jour.

Enfin, les modalités d'encadrement et de suivi sont des conditions primordiales pour garantir un rapport bénéfice/risque favorable de TRUVADA dans la PrEP. Elles feront prochainement l'objet d'une réunion

spécifique.

Des membres (France Lert , Florence Lot, Sophie Matheron) n'ayant pu participer à la séance ont exprimé leur adhésion aux positions reflétées dans le compte rendu lors de sa circulation.

Principales références citées

Etudes PrEP citées

- 1.(iPrEX) Grant RM, et al. N Engl J Med 2010
- 2.(Partners) Baeten J, et al. N Engl J Med 2012
- 3.(Partners) Murnane PM, et al. AIDS 2013
- 4.(TDF2) Thigpen MC, et al. N Engl J Med 2012
- 5.(FEM-PrEP) Van Damme L, et al N Engl J Med 2012
- 6.(BTS) Choopanya K, et al. Lancet 2013
- 7.(VOICE) Marrazzo JM, et al. N Engl J Med 2015

Etude TasP citée

- 8.(HPTN052) Cohen MS, et al. N Engl J Med 2011

Rapports d'experts cités :

9. Rapport sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH coordonné par le Professeur Yeni en 2010
10. Rapport sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH coordonné par le Professeur Professeur Morlat en 2013-actualisation 2014

Données épidémiologiques et comportementales

Paragraphe 1)

11. Velter A, Barin F, Bouyssou A, Guinard J, Leon L, Le Vu S, et al. HIV Prevalence and Sexual Risk Behaviors Associated with Awareness of HIV Status Among Men Who Have Sex with Men in Paris, France. AIDS Behav 2012
- 12.Velter A, Saboni L, Sommen C, Bernillon P, Bajos N, Semaille C. Sexual and prevention practices in men who have sex with men in the era of combination HIV prevention: results from the Presse Gays et Lesbiennes survey, France, 2011. Euro Surveill 2015;20(14)

Paragraphe 2)

- 13.Le Vu S, Barin F, Cazein F, Pillonel J, Brunet S, Le Strat Y, et al. HIV incidence in French Caribbean regions, 2003-2010. Poster TUPE203. XIX international AIDS Conference; July 2012; Washington
- 14.Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2010(10):682-7

Liens d'intérêt

Note : en début de séance il a été vérifié que les membres n'avaient pas contracté de liens d'intérêt depuis la précédente réunion du 26 janvier 2015.

De plus, Philippe Arzac membre du groupe, n'a pas assisté à cette séance visant à élaborer les conclusions du CSST, en raison d'un lien identifié lors de la séance du 26 janvier du CSST.