

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 251

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Interne

par

Marie CHAUVEAU

née le 20/12/1988 à Clamart

Présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2017

Evaluation de la tolérance et de l'efficacité
de l'association fixe emtricitabine/tenofovir/rilpivirine (EVIPLERA®)
comme traitement post-exposition au VIH dans
les centres du COREVIH Pays de la Loire

Président : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Clotilde ALLAVENA

Table des matières

Liste des tableaux	3
Liste des figures	4
Liste des annexes	5
Liste des abréviations.....	6
I. Introduction	7
II. Les accidents d'exposition sexuelle, au sang et aux liquides biologique (AES).....	9
A. Risque de transmission du VIH	9
1. Type d'exposition	9
a. Exposition sexuelle	9
b. Exposition sanguine	9
c. Partage de matériel d'injection.....	10
d. Autres expositions.....	10
2. Statut sérologique de la source	10
B. Justificatif du traitement post-exposition	10
1. Données chez l'animal	11
2. Données chez l'homme	12
3. Données médico-économiques	13
C. Choix des antirétroviraux	13
1. Historique en France	13
2. Efficacité	15
3. Facteurs favorisant l'adhésion au traitement.....	15
a. Tolérance.....	15
b. Profil du sujet exposé.....	15
c. Schéma thérapeutique simplifié	16
d. Adhésion.....	16
4. Coût.....	17
D. Recommandations pour la prise en charge des AES	17
1. Contexte mondial.....	17
2. Recommandations françaises : qui traiter ?	19

a. En cas d'exposition sexuelle	19
b. En cas d'exposition au sang et aux liquides biologiques.....	19
c. En cas de partage de matériel d'injection	21
3. Recommandations françaises : comment traiter ?	21
4. Recommandations françaises : quel suivi ?	23
III. L'étude EVIPLERA® dans les AES en Pays de la Loire.....	24
A. Objectifs de l'étude	24
B. Matériel et méthode.....	24
1. Design de l'étude.....	24
2. Centres d'inclusion	24
3. Critères d'inclusion.....	25
4. Critères de jugement et déroulement de l'étude	25
5. Analyse des données	26
C. Résultats.....	26
1. Caractéristiques à l'inclusion	26
a. Population étudiée	26
b. Caractéristiques des AES.....	29
c. Personne source	30
2. Respect des recommandations.....	31
3. Efficacité et tolérance	32
a. Adhérence au traitement	32
b. Tolérance clinique.....	33
c. Tolérance biologique	35
d. Efficacité	37
IV. Discussion	38
V. Conclusion.....	45
Annexes.....	46
Bibliographie.....	50

Liste des tableaux

Tableau 1. Prix publics en ville, TTC, consultés le 31/07/2017 sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie	17
Tableau 2. Comparatif des différentes recommandations nationales et internationales concernant le TPE	18
Tableau 3. Indication de TPE après exposition sexuelle. Rapport Morlat 2013	19
Tableau 4. Indication de TPE après exposition au sang et aux liquides biologiques. Rapport Morlat 2013	20
Tableau 5. Indication de TPE après exposition chez les usagers de drogue intraveineuse. Rapport Morlat 2013	21
Tableau 6. Suivi biologique au décours d'un AES traité par TPE	23
Tableau 7. Suivi biologique au décours d'un AES non traité	23
Tableau 8. Synthèse du suivi clinique et biologique après AES	26
Tableau 9. Caractéristiques médico-socio-démographiques des 162 patients inclus	28
Tableau 10. Circonstance de survenue des 163 AES	29
Tableau 11. Utilisation du préservatif au cours des 148 AES sexuels	29
Tableau 12. Statut sérologique VIH de la personne source	31
Tableau 13. Appartenance de la source à un groupe à prévalence élevée du VIH dans 144 AES sexuels	31
Tableau 14. Description des effets indésirables cliniques	34
Tableau 15. Valeurs des ASAT à J0, S2 et S4	35
Tableau 16. Valeurs des ALAT à J0, S2 et S4	35
Tableau 17. Valeurs de la créatininémie à J0, S2 et S4	35

Liste des figures

Figure 1. Diagramme de flux.....	32
Figure 2. Evolution des ASAT en cours de traitement par EVIPLERA®	36
Figure 3. Evolution des ALAT en cours de traitement par EVIPLERA®	36
Figure 4. Evolution de la créatininémie en cours de traitement par EVIPLERA®	37

Liste des annexes

Annexe 1. Note d'information pour la participation à l'étude.....	46
Annexe 2. Questionnaire téléphonique d'évaluation de la survenue d'effet indésirable.....	48

Liste des abréviations

AES	Accident d'exposition au sang ou sexuel
ATV/r	Atazanavir boosté par du ritonavir
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CNS	Conseil National du Sida et des hépatites virales
COREVIH	Coordination Régionale de lutte contre le VIH
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
FTC	Emtricitabine
LPV/r	Lopinavir boosté par du ritonavir
OIT	Organisation mondiale du travail
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPE	Prophylaxie post-exposition
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirine
SIV	Virus de l'immunodéficience simienne
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TPE	Traitement post-exposition
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
ZDV	Zidovudine
3TC	Lamivudine

I. Introduction

Malgré les progrès thérapeutiques majeurs réalisés ces dernières années concernant la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la prévention de la transmission du virus reste un problème de santé publique préoccupant. Dans le monde, en 2016, 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH et 1,8 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH ; le SIDA a été à l'origine d'un million de décès cette même année (1).

En France, en 2015, environ 6 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués, un chiffre globalement stable depuis plusieurs années (2) ; comme ailleurs dans le monde, on observe au sein du territoire français une grande hétérogénéité du taux de découverte de séropositivité variant entre 28 cas/an/million d'habitant et 743 cas/an/million selon les régions : ce taux est de 42 cas/an/million d'habitant dans les Pays de la Loire. Les découvertes de séropositivité VIH diminuent chez les hétérosexuels, hommes ou femmes, qu'ils soient nés en France ou à l'étranger ; elles sont stables chez les usagers de drogue intraveineuse après avoir diminué pendant plusieurs années ; en revanche, elles ne diminuent pas chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes et représentent 43 % des nouvelles contaminations (2).

Un des enjeux majeurs de la lutte contre l'épidémie reste la prévention de la transmission du virus. Dans ce contexte, la prophylaxie post-exposition (PPE), ou traitement post-exposition (TPE) s'adresse aux personnes ayant été exposées à un risque potentiel de transmission virale, et vise à prévenir la survenue de l'infection par le VIH chez ces personnes exposées.

On considère qu'il y a exposition dès lors qu'un liquide organique (sang, sperme, salive ...) d'une personne dite source, entre en contact avec une peau lésée ou une muqueuse ou pénètre par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse chez la personne exposée. La personne source peut être infectée par le VIH, ou avoir un statut VIH inconnu. L'ensemble des situations exposant au risque de transmission virale (accident d'exposition sexuelle, accident d'exposition au sang ou aux autres liquides biologiques) sont regroupés sous l'appellation AES.

En France, le TPE peut être prescrit par un médecin au sein d'un service d'urgences, ou par un médecin spécialiste en infectiologie, après évaluation du risque de transmission prenant en compte d'une part la nature de l'exposition et d'autre part les caractéristiques de la personne source. Le TPE consiste en une trithérapie antirétrovirale, administrée pour une durée de 28 jours. La simplicité de prise et la bonne tolérance sont des facteurs importants de l'adhésion du patient au traitement, et donc de son efficacité. Très peu de cas de contamination ont été rapportés après un TPE par trithérapie antirétrovirale bien conduit. Dans les Pays de la Loire (sauf Angers), durant l'année 2016, 335 patients ont consulté pour un AES, parmi lesquels 240 ont été traités.

Dans ce travail, nous rapportons une étude prospective multicentrique régionale française réalisée au sein du COREVIH (Coordination Régionale de lutte contre le VIH) des Pays de la Loire évaluant EVIPLERA[®], une association fixe de tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine et rilpivirine, comme traitement post-exposition au VIH.

II. Les accidents d'exposition sexuelle, au sang et aux liquides biologiques (AES)

A. Risque de transmission du VIH

Deux éléments bien distincts sont à prendre en compte dans l'évaluation du risque de transmission du VIH suite à un AES : le type d'exposition et le statut sérologique de la personne source.

1. Type d'exposition

Le risque de transmission du VIH est très variable selon le type d'exposition, sexuelle, sanguine, ou à un autre liquide biologique auquel le sujet est soumis.

a. Exposition sexuelle

Les rapports les plus à risque de transmission du VIH sont les rapports anaux réceptifs non protégés, avec, selon une étude australienne, un risque allant chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 1,43 % en cas d'éjaculation, et 0,65 % sans éjaculation (3). Une méta-analyse a corroboré ces données, évaluant le risque de transmission du VIH à 1,4 % par rapport anal réceptif non protégé, sans différence entre les hommes ayant des relations homosexuelles et les personnes ayant des rapports hétérosexuels (4). En revanche, les rapports anaux insertifs ont un risque plus faible, estimé à 0,11 % (5).

Les rapports vaginaux réceptifs exposent à un risque de transmission du VIH de 0,08 % et les rapports vaginaux insertifs à un risque de 0,04 % (6).

Les rapports oraux insertifs comme réceptifs sont à faible risque de transmission du VIH, sans qu'une estimation chiffrée fiable ne soit réalisable du fait de trop nombreuses expositions sexuelles à risque concurrentes.

Enfin, d'autres facteurs sont à prendre en compte tels que la circoncision chez l'homme qui réduit le risque lors des rapports insertifs (3) ; l'existence de lésions muqueuses, qu'elles soient orales ou génitales, qui majorent le risque (7) ; la survenue de saignements (liés ou non aux menstruations) lors des rapports ou l'éjaculation lors des rapports qui majorent le risque de transmission.

b. Exposition sanguine

Chez les soignants ayant une exposition au sang de patients séropositifs pour le VIH, les facteurs majorant de façon significative le risque de séroconversion sont l'existence d'une plaie profonde, une blessure avec un objet visiblement souillé avec le sang du patient source, une blessure avec une aiguille ayant été placée au préalable à l'intérieur d'une veine ou d'une artère de la personne source (8). Le risque est diminué en cas de port de gant lors de l'AES (9).

c. Partage de matériel d'injection

Le risque de transmission du VIH lié au partage de matériel d'injection chez les utilisateurs de drogues a été estimé à 0,67 % par contact en cas de partage de seringue et/ou d'aiguille (10,11).

d. Autres expositions

Les morsures représentent un risque négligeable de transmission du virus, car la salive non contaminée par du sang contient du virus en quantité extrêmement faible (12). Quelques cas de séroconversion après morsure ont été rapportés, néanmoins, il s'agissait souvent de morsure par des individus séropositifs dont la salive était contaminée par du sang (13–16).

Concernant les expositions muqueuses, 3 études prospectives concluent à un risque de transmission négligeable : une seule de ces études rapporte un cas de séroconversion chez une infirmière qui avait reçu en grande quantité dans la bouche et les yeux des éclaboussures de sang d'un patient hémophile infecté (17). Aucune étude ne rapporte de transmission après un contact sur peau saine avec un liquide biologique. Aucun cas de séroconversion n'a été rapporté après contact avec des crachats, de l'urine, ou des selles (17–19).

2. Statut sérologique de la source

Lors de l'évaluation du risque de transmission du VIH suite à un AES, il convient de préciser, outre le type d'exposition, le statut sérologique de la personne source.

Parmi les individus infectés, le stade de la maladie fait considérablement varier le risque de transmission virale. Ainsi, la période de primo-infection VIH chez le sujet source, durant laquelle la charge virale est très importante, majore nettement le risque de transmission (26 fois plus important que lors de l'infection chronique) (20). Au contraire, le risque est nul si le patient source est traité par antirétroviral avec une charge virale indétectable, comme le prouve l'étude HIV Prevention Trials Network dans laquelle une réduction de 96% du risque relatif de transmission du VIH chez des couples séro-discordants a pu être observée en cas de traitement précoce du partenaire infecté (21). De même, dans l'étude PARTNERS, aucune séroconversion n'a été constatée chez des couples séro-discordants lorsque le partenaire infecté était traité avec une charge virale indétectable (22).

Enfin d'autres facteurs liés à la personne source peuvent majorer le risque de transmission du VIH, tels que l'existence concomitante d'une infection sexuellement transmissible lors d'une exposition sexuelle.

B. Justification du traitement post-exposition

1. Données chez l'animal

Il faut environ 72h pour détecter le virus d'immunodéficience simienne (SIV) dans les ganglions régionaux après inoculation intra-vaginale chez des macaques, et jusqu'à 5 jours pour le détecter dans le sang circulant (3). Cela laisse donc en théorie un bref délai pour bloquer la dissémination sanguine du virus après son inoculation par voie vaginale.

Les études évaluant le TPE chez l'animal ont confirmé qu'il diminue le risque de séroconversion, et ont surtout permis de corréler la précocité d'administration du traitement prophylactique après inoculation et son efficacité.

Une première étude s'est intéressée à l'effet de l'administration de zidovudine en sous-cutané après l'inoculation par voie intraveineuse de SIV. Quatre groupes de cinq singes rhésus étaient traités par zidovudine pour une durée totale de 28 jours ; le traitement était débuté 1 heure, 8 heures, 24 heures, ou 72 heures après inoculation. Un cinquième groupe de cinq singes recevait pendant 28 jours un placebo débuté 1 heure après inoculation. Quatorze jours après inoculation, on constatait une réduction significative de la charge virale de SIV dans les groupes traités précocement (jusqu'à 24 heure après inoculation) par zidovudine par rapport au groupe placebo ; on constatait par ailleurs une charge virale significativement plus basse dans le groupe traité dès 1 heure après inoculation par rapport au groupe traité à 72 heures après inoculation (24).

Une deuxième étude a étudié l'efficacité de l'administration sous-cutanée de tenofovir pendant 28 jours après inoculation intraveineuse de SIV chez des macaques cynomolgus. Dans cette étude, six groupes de quatre singes recevaient :

- un placebo pendant 28 jours,
- ou du tenofovir pendant 28 jours, débuté respectivement 24 heures, 48 heures ou 72 heures après inoculation,
- ou du tenofovir pendant 10 jours, débuté 24 heures après inoculation,
- ou du tenofovir pendant 3 jours, débuté 24 heures après inoculation.

Le suivi était de 46 semaines après inoculation. Alors que les quatre singes ayant reçu le placebo montraient des preuves d'infection virale active, l'administration pendant 28 jours de tenofovir dès 24 heures après inoculation permettait de prévenir l'infection chez 4/4 singes. L'initiation plus tardive diminuait de façon moindre ce risque d'infection : le traitement débuté 48 heures après inoculation semblait plus efficace que s'il était débuté 72 heures après inoculation. Enfin, l'administration de tenofovir pendant 3 jours, bien que débutée précocement (24 heures après inoculation) n'avait aucune efficacité ; une durée de 10 jours de traitement était également moins efficace que 28 jours (25).

Une troisième étude a comparé chez le macaque l'efficacité de l'administration sous-cutanée de tenofovir pendant 28 jours débuté à différents délais après exposition intra-vaginale de VIH-2. Quatre groupes de quatre singes recevaient soit du tenofovir pendant 28 jours, débuté respectivement 24 heures après inoculation, 36 heures après inoculation ou 72 heures après inoculation, soit un placebo. Le suivi était de 24 semaines. Dans cette étude, 3/4 macaques traités par placebo montraient rapidement des signes d'infection virale alors qu'aucun singe ne présentait de signe d'infection dans les groupes traités jusqu'à 36 heures après inoculation ; par contre, on retrouvait des signes d'infections chez 1/4 macaque traité par tenofovir débuté 72 heures après inoculation (26).

Ainsi, ces 3 études montrent l'efficacité potentielle d'une prophylaxie antirétrovirale après exposition sanguine ou intra vaginale au SIV ou au VIH-2 chez le primate, et établissent une différence d'efficacité selon d'une part la durée du traitement, et d'autre part sa précocité d'administration.

Néanmoins, les données chez l'animal sont extrêmement hétérogènes du fait de la variabilité d'une étude à l'autre des espèces animales et des rétrovirus étudiés d'une part, et des volumes d'inoculum et de la voie d'inoculation utilisés d'autre part. Par ailleurs, la plupart de ces travaux n'étudie qu'une monothérapie d'antirétroviral contrairement à ce qui est actuellement utilisé en pratique clinique chez l'homme (27).

2. Données chez l'homme

Les premiers travaux apportant des arguments forts justifiant de la mise en place d'un TPE remontent à 1994, lorsque Connor et *al.* ont montré que l'instauration d'un traitement antirétroviral par zidovudine chez les femmes enceintes infectées par le VIH puis chez le nouveau-né lors des 6 premières semaines de vie permettait une réduction relative de 67,5% (IC 95% [40,7-82,1], $p=0,00006$) du risque de transmission verticale du virus (28). Un travail distinct a par la suite montré que même chez les nouveau-nés dont les mères n'avaient pas été traitées en pré-partum, l'administration de zidovudine dans les 48 premières heures de vie permettait de réduire le taux de transmission périnatale de 26,6 % (IC 95% [21-32,7]) en l'absence de traitement, à 9,3 % (IC 95% [4,1-17,5]), et ce de façon statistiquement significative ($p<0,05$) (29). De là est née l'idée que si le traitement précoce des nouveau-nés permet de réduire la transmission verticale du virus, alors l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral chez les personnes exposées au VIH pourrait permettre de réduire le risque d'infection par transmission horizontale.

Une étude cas-témoin multicentrique internationale chez les soignants exposés au VIH dans un cadre professionnel a alors démontré que l'utilisation de zidovudine pendant 28 jours chez les personnes exposées réduisait de façon significative le risque de séroconversion (8). Néanmoins le

caractère rétrospectif de cette étude, et le faible nombre de cas (n=33) constituent des limites notables.

Aucun essai contrôlé randomisé n'a été mené à terme dans cette indication pour deux raisons : d'une part, le caractère non éthique de l'administration d'un placebo après une exposition au risque viral compte tenu de la gravité des conséquences encourues ; et d'autre part, la faible contagiosité du VIH lors d'expositions en vie réelle (inférieure à 1,5%, cf. supra) qui nécessiterait d'inclure un nombre majeur de sujet (30).

3. Données médico-économiques

Plusieurs études ont montré que le traitement post-exposition n'était globalement pas coût-efficace aux Etats-Unis (31,32) et en Australie (33), à une réserve près : les rapports anaux réceptifs non protégés avec un partenaire infecté par le VIH. En revanche, en France, une étude réalisée entre 1999 et 2003 et publiée en 2006 suggère que le TPE est coût-efficace dans un éventail plus vaste de situations : homme ou femme ayant un rapport anal réceptif avec un partenaire infecté par le VIH, partage de seringues avec un usager de drogues infecté, piqûre profonde chez un professionnel de santé avec du matériel utilisé chez un patient infecté, ou homme ayant un rapport anal réceptif avec un partenaire de statut VIH inconnu (34).

Sans surprise, dans le rapport conjoint du Conseil National du SIDA (CNS) et de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), présidé par le Pr Morlat (Rapport Morlat, 2013), les experts ont considéré que « même si le coût intervient, la décision individuelle de proposer ou non un TPE ne sera pas basée sur cette seule considération » (35).

A titre informatif, le coût des traitements est détaillé plus bas.

C. Choix des antirétroviraux

1. Historique en France

En 1995, pour la première fois en France, une circulaire de la Direction Générale de la Santé recommande l'initiation d'un TPE chez les soignants « en cas d'exposition majeure à du sang dont on a la preuve immédiate qu'il est V.I.H. + ». Le traitement envisagé est alors la zidovudine (ZDV) en monothérapie (36).

Une actualisation en 1996 recommande, pour tout accident d'exposition au sang d'un patient séropositif pour le VIH ou présumé séropositif, une bithérapie associant zidovudine et lamivudine (3TC) ; l'adjonction d'indinavir peut être envisagée si le risque de transmission apparaît très important (37).

En 1998, l'indication de traitement est élargie aux expositions non professionnelles, qu'elles soient sexuelles ou par partage de seringues (38).

En 2003, une nouvelle circulaire recommande la prescription d'une trithérapie antirétrovirale à chaque fois qu'un TPE est indiqué : en première intention est privilégiée l'association fixe ZDV + 3TC (Combivir®) associée à un inhibiteur de protéase : soit le nelfinavir, soit l'association fixe de lopinavir boosté par du ritonavir (LPV/r, le Kaletra®) (39).

En 2006, le rapport Yeni laisse en première intention le choix entre le Combivir® (association fixe de ZDV + 3TC) associée à un inhibiteur de protéase, et le Truvada® (association fixe de tenofovir disoproxil fumarate (TDF) + FTC) associée à un inhibiteur de protéase. Parmi les inhibiteurs de protéase, le lopinavir boosté par du ritonavir (Kaletra®) ou le saquinavir peuvent être employés (40).

Le rapport Yeni de 2010 préconise en première intention l'association TDF + FTC (Truvada®) associée au Kaletra®. L'association ZDV + 3TC (Combivir®) à la place du Truvada® n'est à privilégier qu'en cas d'insuffisance rénale (41).

En 2013, le rapport Morlat recommande en première intention d'associer au Truvada® un inhibiteur de protéase, laissé au choix du prescripteur parmi : lopinavir boosté par du ritonavir, atazanavir (ATV, Reyataz®) boosté par du ritonavir (Norvir®) ou le darunavir (DRV, Prezista®) boosté par du ritonavir (35).

Depuis l'actualisation du rapport Morlat d'octobre 2016, c'est l'association TDF/FTC/rilpivirine (EVIPLERA®) en un comprimé par jour qui est recommandée en première intention.

2. Efficacité

Par analogie avec le traitement du VIH, on utilise pour le TPE une combinaison de 3 molécules antirétrovirales d'au moins deux classes différentes, c'est-à-dire deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur de protéase boosté ou un inhibiteur d'intégrase.

En effet, les régimes à base de 2 ou 3 molécules sont plus efficaces qu'une monothérapie dans la prévention de la transmission per-partum, et ces données ont été extrapolées au TPE (42).

Nous avons déjà souligné le peu de données concernant l'efficacité chez l'homme dans cette indication précise. Néanmoins, bien qu'il existe plusieurs case-reports apportant des échecs de TPE, il convient de souligner deux choses :

- leur faible nombre depuis l'utilisation de trithérapie antirétrovirale par rapport aux tous premiers TPE par zidovudine seule (43–45) ;

- l'existence fréquente de facteurs confondants dans ces cas ne permettant que rarement de conclure formellement à un échec de TPE (virus résistant à la trithérapie prescrite, ré-exposition, inobservance...) (46). Certains auteurs se sont attaché à étudier des échecs apparents de TPE : les analyses génétiques du virus chez le patient source et la personne exposée montraient alors l'absence de corrélation génétique, plaidant donc en faveur d'une réinfection ultérieure à l'épisode ayant justifié le TPE (47).

En France, l'Institut de Veille Sanitaire (actuelle Santé Publique France) a rapporté fin 2009 le nombre de cas de séroconversion VIH professionnelles documentées et présumées depuis 1983. Parmi les 6 cas de séroconversion documentée chez des patients ayant reçu un TPE, les auteurs n'ont conclu à un probable échec de TPE que chez 4 professionnels de santé, dont 3 n'avaient reçu qu'une monothérapie de zidovudine avant 1996. On constatait une franche diminution des cas tant présumés que documentés depuis les premières recommandations de TPE, avec un seul cas documenté entre 2002 et fin 2009 (48).

3. Facteurs favorisant l'adhésion au traitement

a. Tolérance

La tolérance des antirétroviraux dans le cadre du TPE est souvent mauvaise, avec un taux de survenue d'effets indésirables entre 50 % et 90 % selon les études et les molécules employées (49–51).

Plusieurs études multicentriques françaises ont évalué la tolérance et l'adhésion au TPE. Ainsi, les travaux de Rabaud et *al.* ont montré l'intérêt d'avoir évalué, à différentes périodes, différents schémas thérapeutiques dans des études conduites selon la même méthodologie. En 2001, dans l'étude évaluant l'association ZDV/3TC/nelfinavir, on notait la survenue d'effets indésirables chez 85 % des patients suivis à 4 semaines, et 35 % d'arrêt prématuré du nelfinavir à cause d'effets indésirables (52). En 2004, dans l'étude évaluant l'association ZDV/3TC/LPV/r, des effets indésirables étaient survenus chez 59 % des patients suivis à terme, conduisant à l'arrêt prématuré du TPE chez 20 % des patients traités (53). Enfin, dans l'étude parue en 2010 évaluant l'association TDF/FTC/LPV/r, on retrouvait parmi les 188 patients ayant une indication de traitement la survenue d'effets indésirables chez 49 % des patients, conduisant à l'arrêt prématuré du traitement dans 12 % des cas (49).

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont la diarrhée, l'asthénie, les douleurs abdominales et les maux de tête.

b. Profil du sujet exposé

Il est réducteur de n'associer l'observance qu'à la tolérance : ainsi, le contexte de l'AES entre en compte, puisque lors des AES sexuels, 65 % des patients terminent les 28 jours de traitement (54,55), alors que seuls 40 % des patients victimes d'agression sexuelle (54–56) prennent le traitement dans son intégralité.

Par ailleurs, plusieurs études ont souligné une moins bonne adhésion au traitement chez les femmes que chez les hommes (49,53,57).

c. Schéma thérapeutique simplifié

L'utilisation d'associations d'antirétroviraux en un seul comprimé à prendre quotidiennement permet vraisemblablement d'améliorer l'observance : dans une étude évaluant l'association TDF/FTC/elvitegravir/cobicistat (STRIBILD®) en 1 comprimé par jour comme TPE chez 284 patients, 92 % des patients terminaient les 28 jours de traitement alors que 60 % des patients rapportaient la survenue d'au moins un effet indésirable (58). De même, en Australie, chez 100 hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ayant reçu l'association TDF/FTC/rilpivirine (EVIPLERA®) en une prise par jour comme TPE, l'observance était excellente avec 92 % des patients ayant terminé les 28 jours de traitement (50).

d. Adhésion

Plusieurs grandes études de cohorte ont tenté d'évaluer l'adhésion au traitement : ainsi, au Danemark, entre 1998 et 2006, 65 % des patients suivaient leur traitement dans son intégralité (59) ; dans une large cohorte monocentrique québécoise, entre 2000 et 2014, 70 % des patients étaient adhérents au traitement (57).

Une revue récente de la littérature impliquant l'OMS et portant sur le taux d'achèvement et l'arrêt prématuré des antirétroviraux dans le cadre du TPE suggère que les schémas à base de ténofovir disoproxil fumarate associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine sont à favoriser par rapport aux schémas à base de zidovudine, dont les effets indésirables sont plus fréquemment responsables d'arrêt prématuré du traitement. Pour les auteurs, le choix de la troisième molécule est moins évident, et doit prendre en compte son coût, sa tolérance, sa disponibilité, et le risque théorique de de transmission de virus résistant à certains agents : lopinavir boosté par le ritonavir ou atazanavir boosté par le ritonavir dans les pays aux ressources limitées ; raltegravir (RAL) dans les pays ayant des moyens économiques plus importants. Les auteurs soulignent néanmoins le niveau de preuve très faible des données disponibles, avec peu d'essais randomisés (60,61), et de nombreuses données manquantes ou parcellaires dans les études concernant le TPE (62).

4. Coût

Parmi les traitements proposés dans les recommandations françaises (Rapport Morlat, actualisation octobre 2016), les prix pour 28 jours de traitement s'échelonnent entre 681,90 € et 1015,90 € et sont détaillés dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1. Prix publics en ville, TTC, consultés le 31/07/2017 sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie.

DCI	Spécialité	Modalité de prise (/jour)	Coût mensuel (€)
TDF/FTC/RPV	EVIPLERA®	1 cp	681,90
TDF/FTC + DRV 800/r	TRUVADA®-PREZISTA®-NORVIR®	3 cp en 1 prise	854,26
TDF/FTC + RAL	TRUVADA®-TIVICAY®	3 cp en 2 prises	1015,90
TDF/FTC/elvitegravir/cobicistat	STRIBILD®	1 cp en 1 prise	977,09

Il convient par ailleurs de préciser :

- que certaines molécules sont tombées dans le domaine public : ainsi, le TRUVADA® existe dans sa forme générique depuis fin juillet 2017, et coûte 179,90 €/mois (soit 627,29 € pour l'association avec PREZISTA® et NORVIR®, et 788,93 € pour l'association avec TIVICAY®) ;
- que le STRIBILD® est remplacé par GENVOYA® (Tenofovir alafenamide (TAF) au lieu de TDF : meilleure tolérance rénale) : 882,16 €/mois.

D. Recommandations pour la prise en charge des accidents d'exposition au risque viral

1. Contexte mondial

L'OMS/OIT a formulé en 2013 des recommandations internationales. En France, les recommandations actuelles sont énoncées dans le Rapport Morlat actualisé en octobre 2016 (35).

Les recommandations varient d'un pays à l'autre, tant d'un point de vue de l'indication de mise en route d'un TPE, que d'un point de vue des molécules employées. Le tableau 2 résume les similitudes et les différences dans les recommandations émanant de différentes sociétés savantes nationales ou internationales.

Société savante	Pays concernés	Année	Indications de traitement		Délai maximal initiation	Schéma recommandé en 1° intention	Recommandation si clairance < 60mL/min	Durée
			Type d'exposition	Statut de la source				
OMS (63,64)	Mondiale	2014	Exposition parentérale ou muqueuse aux fluides suivants : sang, salive teintée de sang, lait, sécrétions génitales, liquides cérébrospinal, amniotique, synovial, péritonéal, péricardique, pleural	VIH+ ou statut inconnu avec FDR VIH.	72h	TDF + (FTC ou 3TC) + (LPV/r ou ATV/r ou RAL ou DRV/r ou EFV)	Non précisé	28 jours
IAS (65)	Internationale	2016	Non détaillé	Non détaillé	72h	TDF + FTC + (RAL ou DTG ou DRV/r ou cobicistat + elvitegravir)	Non précisé	28 jours
EACS (66)	Europe	2017	Exposition au sang par pénétration SC ou IM d'une aiguille IV/IM ou d'un dispositif intravasculaire.	VIH+ ou statut récent inconnu avec FDR VIH	48-72h	TDF + FTC + (RAL ou DRV/r ou LPV/r ou DTG)	ZDV + 3TC + (RAL ou DRV/r ou LPV/r)	28 jours
			Blessure percutanée avec bistouri ou aiguille IM/SC ou aiguille à suture ; contact > 15 minutes de muqueuse ou peau non intacte avec du sang.	VIH +				
			Rapport sexuel anal ou vaginal	VIH+ et CV détectable ou statut VIH inconnu avec FDR				
			Rapport oral réceptif avec éjaculation	VIH + et CV détectable				
			Usagers de drogues IV : échange de seringue, aiguille, matériel de préparation ou autre matériel.	VIH +				
EAGA (67)	Royaume-Uni	2008, complété 2013-2014	Occupationnel : blessure percutanée, exposition muqueuse ou peau non intacte avec sang/salive teintée de sang/lait/sécrétions génitales/ LCR/liquides amniotique, synovial, péritonéal, péricardique, pleural	VIH+ et CV détectable ou statut VIH inconnu mais à haut risque d'infection VIH.	72h	TDF + FTC + RAL	non proposé	28 jours
BASHH PEPSE (68)	Royaume-Uni	2015	Non-occupationnel : rapport anal, rapport vaginal insertif, partage du matériel d'injection	VIH+ avec CV détectable ou statut VIH inconnu mais groupe à risque	72 h	TDF + FTC + RAL	ZDV + 3TC + (LPV/r ou DRV/r ou ATV/r ou DTG)	28 jours
ASHM (69)	Australie	2016	Tout rapport sexuel sauf rapport oral	VIH+ avec CV détectable ou VIH+ CV inconnue	72h	3 molécules : TDF + (3TC ou FTC) + (RAL ou RPV ou DTG)	précaution d'emploi du TDF si < 60mL clairance ; ZDV + 3TC si CI formelle	28 jours
			Rapport anal insertif ou réceptif ; rapport vaginal insertif ou réceptif	Statut VIH inconnu, HSH ou originaire de pays à forte prévalence		2 molécules : TDF + 3TC ou TDF + FTC		
			Exposition occupationnelle	VIH+, CV indétectable		2 molécules		
				VIH+, CV inconnue ou détectable		3 molécules		
CDC nPEP guidelines (70)	Etats-Unis	2016	Exposition muqueuse, peau non intacte, contact percutané avec sécrétions génitales, sang, lait ou autre liquide contaminé par du sang.	VIH + ou statut inconnu mais à risque (HSH, UDIV)	72h	TDF + FTC + (RAL ou DTG)	ZDV + 3TC + (RAL ou DTG)	28 jours
CDC Occupational exposures (71)	Etats-Unis	2013	Blessure percutanée ou contact muqueuse ou peau non intacte avec sang ou fluide potentiellement infectieux	VIH + ou ayant un risque raisonnable d'être infecté par le VIH	sans limite	TDF + FTC + RAL	ZDV+3TC+RAL	28 jours

Tableau 2. Comparatifs des différentes recommandations nationales et internationales concernant le TPE.

Sociétés savantes :

OMS : Organisation mondiale de la santé
IAS : International AIDS Society
EACS : European AIDS Clinical Society

CDC : Center for Disease Control and Prevention
ASHM : Australasian Society for HIV, Viral hepatitis and Sexual Health Medicine

Autres abréviations :

FDR : facteur de risque
UDIV : usager de drogues intra-veineuses
CV : charge virale

HSH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes
nPEP : non occupational PEP

2. Recommandations françaises : qui traiter ?

Ces recommandations sont celles du rapport Morlat de 2013 actualisé en octobre 2016 (35).

a. En cas d'exposition sexuelle

En cas d'exposition lors d'un rapport sexuel non protégé, un TPE est recommandé si la personne source est séropositive pour le VIH avec une charge virale détectable quel que soit le type de rapport, ou si la charge virale est indétectable mais qu'il y a eu un rapport anal réceptif. Si le statut VIH de la personne source est inconnu, un TPE devra être prescrit si cette dernière appartient à un groupe à prévalence élevée du VIH, c'est-à-dire en cas de partenaires sexuels multiples, si elle est originaire d'une région à prévalence supérieure à 1 % (Afrique, Caraïbes dont les Antilles françaises, Amérique du Sud dont Guyane, Asie), si c'est un usager de drogues injectables. Un TPE est également recommandé si le statut de la personne source est inconnu mais que des facteurs physiques concernant la personne exposée sont susceptibles d'augmenter une éventuelle contagiosité : ulcération génitale ou anale, saignement, viol, infection sexuellement transmissible concomitante. Les indications de TPE après exposition sexuelle sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Indication de TPE après exposition sexuelle. Rapport Morlat 2013.

Expositions sexuelles				
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	positif		inconnu	
	CV détectable	CV indétectable*	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Rapport anal réceptif	TPE recommandé		TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 %, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

*** Un TPE peut néanmoins être envisagé au cas par cas en présence de facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou buccale, IST associée, saignement).

b. En cas d'exposition au sang et aux liquides biologiques

En cas d'exposition au sang et aux liquides biologiques, un TPE est recommandé si le risque lié à la nature de l'exposition est important (piqûre profonde, avec une aiguille creuse après ponction artérielle ou veineuse) et que la personne source est séropositive pour le VIH ou que son statut VIH est inconnu mais qu'elle appartient à un groupe à prévalence du VIH élevée ; le TPE n'est pas recommandé si le statut de la personne source est inconnu et qu'elle appartient à un groupe à prévalence du VIH faible.

Si le risque lié à la nature de l'exposition est intermédiaire (coupure avec un bistouri, piqûre avec une aiguille IM ou SC ou pleine, ou exposition cutanéomuqueuse avec un temps de contact supérieur à 15 minutes), le TPE n'est recommandé que si la personne source a une charge virale détectable, ou bien a un statut VIH inconnu mais appartient à un groupe à prévalence du VIH élevée.

Enfin, si le risque lié à la nature de l'exposition est minime (piqûre avec une seringue abandonnée ou crachats, morsures, griffures), le TPE n'est pas recommandé quel que soit le statut VIH de la personne source.

Les indications de TPE après exposition au sang sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Indications de TPE après exposition au sang et aux liquides biologiques. Rapport Morlat 2013.

Expositions au sang et aux liquides biologiques				
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
	CV détectable	CV indétectable ¹	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Important : – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Intermédiaire : – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 minutes	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Minime : – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures autres cas	TPE non recommandé			

* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivi et traité, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

** Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 %, ou usager de drogue injectable.

¹ CV indétectable : < 50 copies/mL.

c. En cas de partage de matériel d'injection

Lors d'une exposition chez les usagers de drogue intraveineuse, un TPE n'est recommandé que lorsque le risque lié à l'exposition est important, c'est-à-dire en cas de partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation et que la personne source a une charge virale VIH détectable ou un statut VIH inconnu. Un TPE n'est jamais recommandé en cas de partage du récipient, de la cuiller, du filtre ou de l'eau de rinçage, quel que soit le statut VIH de la personne source.

Les indications de TPE après exposition chez les usagers de drogue intraveineuse sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Indications de TPE après exposition chez les usagers de drogue intraveineuse. Rapport Morlat 2013

Expositions chez les usagers de drogue IV			
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source		
	positif		inconnu
	CV détectable	CV indétectable ¹	
Important : – partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé
Intermédiaire : – partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	TPE non recommandé		TPE non recommandé

¹ CV indétectable : < 50 copies/mL.

3. Recommandations françaises : comment traiter ?

En cas d'indication à un TPE, la commission d'experts recommande, depuis l'actualisation d'octobre 2016, d'utiliser en première intention l'association fixe TDF/FTC/rilpivirine (EVIPLERA®) en 1 comprimé par jour, pendant 28 jours, à prendre avec un repas. Il convient de s'assurer de l'absence de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons qui sont contre-indiqués avec EVIPLERA®.

D'autres options sont possibles :

- TDF/FTC + DRV/r (TRUVADA® + PREZISTA® + NORVIR®) qui présente l'inconvénient de nécessiter la prise de 3 comprimés en 1 prise par jour.
- TDF/FTC + RAL (TRUVADA® + ISENTRESS®) dont le coût est nettement plus élevé (1 015,90 € pour 28 jours vs. 682,90 € pour EVIPLERA®) et qui impose la prise de 3 comprimés en 2 prises par jour.

- TDF/FTC/elvitegravir/cobicistat (STRIBILD®) en un comprimé quotidien mais dont le coût est nettement plus important qu'EVIPLERA®.
- En cas d'insuffisance rénale, une association ZDV/3TC avec un inhibiteur de protéase, ou un inhibiteur d'intégrase est recommandée.
- Enfin, chez la femme enceinte, l'association TDF/FTC + DRV/r est recommandée.

Quel que soit le traitement prescrit, il convient de démarrer le plus tôt possible après l'exposition, et au plus tard dans les 48 heures suivant l'exposition.

Les mesures associées comportent :

- le dépistage et la prise en charge des risques liés à l'exposition au VHB (vaccination et/ou administration d'immunoglobulines selon le statut VHB du patient et de la personne source) et au VHC, ainsi que d'éventuelles infections sexuellement transmissibles (syphilis à dépister systématiquement, gonocoque et chlamydia uniquement si présence de symptômes).
- la proposition systématique d'une contraception d'urgence en cas d'exposition sexuelle sans contraception efficace chez les femmes. Le lévonorgestrel, à débiter au plus tard dans les 72 heures après le rapport, sera alors le traitement de choix. En cas de prescription d'un TPE, il est également primordial d'informer les patientes de la moindre efficacité des contraceptifs oraux sous antirétroviraux.
- une information claire du patient sur la nécessité d'utiliser de façon systématique un préservatif jusqu'aux derniers résultats sérologiques de suivi.

Enfin, une vigilance particulière doit être portée au risque d'interactions médicamenteuses potentielles avec :

- les psychotropes : les interactions les plus marquées sont avec les inhibiteurs de protéase. Elle est le plus souvent l'objet d'une diminution de la concentration plasmatique de l'antidépresseur, mais peut aussi être responsable d'une augmentation de la concentration plasmatique de ce dernier. A noter le cas particulier du STRIBILD®, qui du fait de la présence du cobicistat présente des interactions pharmacocinétiques avec presque tous les psychotropes, justifiant d'une surveillance rapprochée et d'une vigilance particulière.
- Les antiacides : l'association avec la rilpivirine est contre-indiquée du fait d'une diminution de la concentration plasmatique de la rilpivirine ; elle est déconseillée pour la même raison avec l'atazanavir.
- D'autres interactions sont à prendre en compte selon les traitements habituels du patient : anticoagulants oraux (anti-vitamines K et anticoagulants oraux directs) avec inhibiteurs de protéase boostés, corticoïdes et IP/r, statines ...

4. Recommandations françaises : quel suivi ?

Avant la mise en route du TPE, il est nécessaire de prélever NFS, ALAT, créatininémie et sérologie VIH, en plus d'un test de grossesse chez les femmes.

Les tableaux 6 et 7 résument, respectivement, le suivi biologique à établir au décours d'un AES selon qu'il est traité (tableau 6) ou non (tableau 7).

Tableau 6. Suivi biologique au décours d'un AES traité par TPE.

	NFS, ALAT, créatininémie, test de grossesse Sérologie VIH et VHC
J0	Anticorps anti-HBs si vacciné et titre anticorps inconnu Anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et AgHBs si non-vacciné ou non-répondeur Sérologie syphilis*
J15	NFS, ALAT, créatininémie
J30	NFS, créatininémie ALAT et sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source
M2	Sérologie VIH Sérologie syphilis*
M4	Sérologie VIH ALAT et sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source Anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et AgHBs si non-vacciné ou non-répondeur

* : en cas d'exposition sexuelle uniquement

Tableau 7. Suivi biologique au décours d'un AES non traité.

	NFS, ALAT, créatininémie, test de grossesse Sérologie VIH et VHC
J0	Anticorps anti-HBs si vacciné et titre anticorps inconnu Anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et AgHBs si non-vacciné ou non-répondeur Sérologie syphilis*
S6	Sérologie VIH et VHC ALAT et sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source Sérologie syphilis*
M3	ALAT et sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source Anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et AgHBs si non-vacciné ou non-répondeur

* : en cas d'exposition sexuelle uniquement.

III. L'étude EVIPLERA® dans les AES en Pays de la Loire

A. Objectifs de l'étude

EVIPLERA® est une trithérapie antirétrovirale co-formulée associant TDF, FTC et rilpivirine en un comprimé par jour déjà utilisée depuis plusieurs années dans le traitement de l'infection par le VIH.

Sa simplicité d'administration, en une prise quotidienne, son bon profil de tolérance chez les patients vivant avec le VIH, le peu d'interactions médicamenteuses et son coût nettement inférieur aux autres trithérapies en font un bon candidat pour un TPE.

Une seule étude, australienne, a évalué EVIPLERA® dans cette indication, chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (50).

Notre étude a pour objectif d'évaluer dans plusieurs centres français la tolérance de l'EVIPLERA® chez des patients tout venant ayant une indication de traitement par TPE. Elle a été conçue puis entreprise 6 mois avant l'actualisation des recommandations d'experts à l'automne 2016.

B. Matériel et méthode

1. Design de l'étude

Cette étude est une étude régionale multicentrique prospective observationnelle, évaluant la tolérance d'EVIPLERA® comme traitement post-exposition au risque d'infection par le VIH au décours d'AES, qu'ils soient sexuels ou non sexuels.

Les patients se présentaient en consultation spécialisée soit directement après un AES, soit dans les 4 jours après avoir consulté aux Urgences pour un AES. L'inclusion avait lieu lors de cette consultation. Ils recevaient un comprimé d'EVIPLERA® par jour, à prendre avec un repas, pendant 28 jours.

Un contact téléphonique était établi après la fin du traitement, entre S4 et S4+7. Des examens biologiques étaient prévus à S4 (évaluation de la tolérance), S8 et S16 (sérologie VIH).

2. Centres d'inclusion

De mars 2016 à mars 2017, cinq centres du COREVIH Pays de la Loire ont participé à l'étude : le CHU de Nantes, le CH du Mans, le CH de La Roche-sur-Yon, le CH de Saint Nazaire et le CH de Laval.

La prise en charge initiale des AES se faisait soit dans le service des urgences, soit en consultation avec un infectiologue. Dans ces centres, le protocole de soin dans le cadre des AES préconisait depuis courant 2015 la prescription d'EVIPLERA® hors situation particulière.

Le protocole AES EVIPLERA® a été validé par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé.

3. Critères d'inclusion

Etaient éligibles à l'inclusion l'ensemble des patients majeurs ayant, selon les recommandations françaises (2013), une indication à un TPE par EVIPLERA® dans le cadre d'un AES, ou ayant déjà débuté depuis moins de 4 jours un traitement par EVIPLERA® suite à un recours aux urgences pour un AES. Les patients sous mesure de protection juridique, les femmes enceintes ou allaitantes, et les patients ayant une sérologie VIH positive à l'inclusion étaient exclus.

Le consentement de participation était recueilli oralement après information orale et remise d'une note d'information écrite (cf. Annexe 1). Le recueil de consentement CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) signé par le patient était nécessaire pour l'utilisation du logiciel NADIS® où l'ensemble des données étaient recueillies.

4. Critères de jugement et déroulement de l'étude

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant interrompu leur traitement prématurément, c'est-à-dire avant le vingt-huitième jour, sauf si l'interruption de traitement avait lieu parce que la personne source s'avérait séronégative pour le VIH ou avec une charge virale indétectable.

Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'effets secondaires cliniques ou biologiques, et la proportion de patient interrompant le traitement pour effet secondaire.

A l'inclusion étaient recueillies des données sociodémographiques et les données concernant les circonstances de l'AES.

Les données concernant la survenue d'effets indésirables étaient recueillies lors du contact téléphonique établi entre le vingt-huitième et le trente-cinquième jour, selon un questionnaire standardisé (cf. Annexe 2).

Comme préconisé dans les recommandations françaises, les sérologies VIH, VHB, VHC, un dosage des ASAT et ALAT, de la créatininémie et une NFS étaient réalisés chez tous les patients lors

de la consultation pour AES ; chez les femmes, on réalisait également un dosage de β -hCG ; en cas d'AES sexuel, on réalisait un TPHA-VDRL.

Le suivi biologique une fois le traitement initié était identique au suivi recommandé en France dans les AES traités et est synthétisé dans le tableau 8.

Tableau 8. Synthèse du suivi clinique et biologique après AES

Actions	J0-J4 : consultation spécialiste	S2	S4	S8	S16
Information du patient	X				
Recueil des antécédents et des traitements en cours	X				
Recueil des événements indésirables (Contact téléphonique)			X		
Sérologie VIH	X			X	X
β HCG (pour les femmes)	X				
NFS	X		X		
ASAT / ALAT	X	X	X		
Créatinine	X	X	X		
PCR VHC (si PCR VHC + chez le patient source)			X		X
Sérologie VHC	X				X
Ac anti HBs, Ac anti HBc et Ag HBs si non vacciné ou non répondeur	X				X
TPHA/VDRL (si AES d'origine sexuel)	X			X	
PCR Chlamydia urines (si AES d'origine sexuel)			X		

5. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées avec un risque α fixé à 5%. Les comparaisons des variables qualitatives ont été réalisées avec le test du Chi-2 ou le test exact de Fischer pour les effectifs inférieurs à 5. Les comparaisons des variables quantitatives ont été réalisées avec le test de Mann-Whitney pour les comparaisons de distribution.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel d'analyse statistique SAS® 9.4.

C. Résultats

1. Caractéristiques à l'inclusion

a. Population étudiée

Entre mars 2016 et mars 2017, 162 patients ont été inclus pour 163 AES : 150 (92 %) AES sexuels, et 13 (8 %) AES non sexuels.

Les caractéristiques socio-démographiques et les données sérologiques des patients à l'inclusion sont représentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Caractéristiques médico-socio-démographiques des 162 patients inclus

	Total	Non sexuel N = 13	Hétérosexuel N = 65	Homosexuel N = 85
Homme	120 (74,07 %)	4 (30,7 %)	32 (49,23 %)	84 (100 %)
Age moyen ± SD (ans)	32,9 ± 11,1	36,9 ± 11,8	30,9 ± 8,7	34,1 ± 12,4
Origine géographique				
Nés en France	137 (84,6 %)	11 (84,6 %)	49 (75,4 %)	77 (91,7 %)
Nés à l'étranger	25 (15,4 %)	2 (15,4 %)	15 (24,6 %)	8 (8,3 %)
Union Européenne*	6 (3,7 %)	-	-	-
Maghreb*	4 (2,5 %)	-	-	-
Afrique subsaharienne*	14 (8,6 %)	-	-	-
Autre*	1 (0,6 %)	-	-	-
Niveau d'étude (n = 128)				
Primaire ou sans diplôme	3 (2,3 %)	0	3 (5,8 %)	0
BEP ou CAP ou Brevet	22 (17,2 %)	2 (20%)	8 (15,4 %)	12 (17,9 %)
Baccalauréat	19 (14,8 %)	1 (10%)	9 (17,3 %)	10 (14,9 %)
Etudes supérieures	84 (65,6 %)	7 (70%)	32 (61,5 %)	45 (67,2 %)
Activité professionnelle (n = 133)				
Actif travaillant	83 (62,4 %)	9 (69,2 %)	32 (61,5 %)	43 (63,2 %)
Etudiant	21 (15,8 %)	0	9 (17,3 %)	12 (17,7 %)
En formation	3 (2,3 %)	1 (7,7 %)	0	2 (2,9 %)
Chômeur	15 (11,3 %)	1 (7,7 %)	9 (17,3 %)	4 (5,9 %)
Autres **	11 (8,3 %)	2 (15,4 %)	2 (3,9 %)	7 (10,3 %)
Antériorité de consultation pour un AES (n = 154)	33 (21,4 %)	3 (25 %)	4 (6,5 %)	26 (32,5 %)
Statut sérologique VHB (n = 122) ⌘				
Protégé par la vaccination	71 (58,2 %)	5 (62,5 %)	31 (56,4 %)	35 (58,3 %)
Protégé par une infection ancienne guérie	6 (4,9 %)	1 (12,5 %)	2 (3,6 %)	4 (6,7 %)
Anticorps anti-HBc + isolé	1 (0,8 %)	0	1 (1,8 %)	0
Antécédent de syphilis (TPHA+) (n = 133)	20 (14,9 %)	0	2 (3,5 %)	18 (24,0 %)
Sérologie VHC positive (n = 140)	0	0	0	0

* *Union Européenne : Allemagne (n = 2), Belgique (n = 1), Espagne (n = 1), Portugal (n = 2)*

Maghreb : Algérie (n = 1), Maroc (n = 1), Tunisie (n=2)

Afrique subsaharienne : Angola (n = 1), Cameroun (n = 2), Congo RDC. Ex Zaïre (n = 1), République du Congo (n = 1), Côte d'Ivoire (n = 3), Gabon (n = 2), Niger (n = 1), Nigeria (n = 3)

Autres : Haïti

** *Invalide (n = 2), retraité (n = 4), autre inactif (n = 5)*

⌘ *Interprétation du statut sérologique VHB :*

- *Protégé par la vaccination : Ac anti-HBs + et Ac anti-HBc -*
- *Protégé par une infection ancienne guérie : Ac anti-HBs + et Ac anti-HBc + ou AC anti-HBs + et anti-HBc douteux*
- *Autres : Ac anti-HBc + isolé*

b. Caractéristiques des AES

Parmi les 13 AES non sexuels, 8 étaient d'origine professionnelle, et 5 d'origine non-professionnelle.

150 AES (92 %) étaient sexuels, dont 85 (56,7 %) étaient survenus lors de rapports homosexuels, et 65 (43,3 %) étaient survenus lors de rapports hétérosexuels.

17 AES sexuels correspondaient à des viols (15 rapports hétérosexuels, et 2 rapports homosexuels).

Le tableau 10 rapporte les circonstances de survenue des AES sexuels.

Tableau 10. Circonstances de survenue des 150 AES sexuels

Rapport hétérosexuel	65 (43,3 %)
Vaginal insertif	30 (46,2 %)
Vaginal réceptif	31 (47,7 %)
Anal insertif	2 (3,1 %)
Anal réceptif	3 (4,6 %)
Fellation insertive	5 (7,7 %)
Fellation réceptive	12 (18,5 %)
Rapport homosexuel	85 (56,7 %)
Anal insertif	41 (48,2 %)
Anal réceptif	48 (56,5 %)
Fellation insertive	29 (34,1 %)
Fellation réceptive	37 (43,5 %)

On rapportait l'absence d'utilisation de préservatif dans 80 AES sexuels (53,3 %). Le tableau 11 présente l'utilisation ou non du préservatif en fonction de la survenue de l'AES lors de rapports hétérosexuels ou homosexuels.

Tableau 11. Utilisation du préservatif au cours de 148 AES sexuels.

	AES hétérosexuel (n = 63)	AES homosexuel (n = 85)
Pas de préservatif	29 (46 %)	51 (60 %)
Rupture ou glissement ou problème autre	34 (54 %)	34 (40 %)

106 patients rapportaient avoir eu un/des partenaire(s) sexuel(s) dans les six mois précédant l'exposition, dont 58 (56,31 %) avaient alors eu des rapports non protégés.

Parmi ces 58 patients, 63% des homosexuels (17/28) ignoraient le statut sérologique VIH de leur(s) partenaire(s), et 25 % des homosexuels (7/28) avaient eu des rapports non protégés avec au moins un partenaire dont il connaissait la séropositivité pour le VIH ; a contrario, 32 % des hétérosexuels (7/22) ignoraient le statut sérologique VIH de leur(s) partenaire(s), et 9,1 % des hétérosexuels (2/22) avaient eu des rapports non protégés avec au moins un partenaire dont il connaissait la séropositivité pour le VIH. Nous ne disposons pas de ces informations pour 8 patients (4 homosexuels, 4 hétérosexuels) ayant eu des rapports sexuels non protégés dans les 6 derniers mois.

Parmi les treize AES non sexuels, huit étaient des AES professionnels, et cinq étaient survenus en dehors du contexte professionnel. Les professionnels concernés étaient infirmiers (n = 3), infirmier de bloc opératoire (n = 1), biologiste (n = 1), médecin (n = 1), sage-femme (n = 1), dentiste (n = 1). Un AES est survenu au domicile d'un patient, et concernait un professionnel libéral ; un AES est survenu en salle de naissance, et 2 AES sont survenus en laboratoire. Six AES professionnels correspondaient à une piqûre, un à une coupure, et à une autre circonstance.

La prise en charge initiale des AES se faisait dans la moitié des cas (49,7 %) dans le service d'accueil des urgences, et ce que l'AES soit sexuel ou non. Le patient venait dans 66,4 % des cas de sa propre initiative, et était adressé par le CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic) ou un médecin de ville dans 11,4 % des cas.

c. Personne source

134 patients (82,2 %) ont déclaré ne pas connaître le statut sérologique de la personne source ; 2 patients ont déclaré connaître le statut séronégatif de la personne source, et 27 ont déclaré connaître le statut séropositif de la personne source.

Parmi les 13 AES non sexuels, le statut sérologique de la source était inconnu dans 7 cas (53,8 %), et positif dans 6 cas dont 2 avec une charge virale détectable. Le tableau 12 synthétise les données sérologiques et immunologiques pour le VIH concernant la personne source dans les 163 AES.

Tableau 12. Statut sérologique VIH de la personne source

	Total	AES non sexuel	AES hétérosexuel	AES homosexuel
Inconnu	134 (82,2 %)	7 (53,8 %)	61 (93,9 %)	66 (77,7 %)
Connu séronégatif	2 (1,2 %)	0 (0 %)	1 (1,5 %)	1 (1,2 %)
Connu séropositif	27 (16,6 %)	6 (46,2 %)	3 (4,6 %)	18 (21,2 %)
➤ Charge virale (n = 27)				
CV < 50 copies/mL	7 (25,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (38,9 %)
CV ≥ 50 copies/mL	3 (11,1 %)	2 (33,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)
CV inconnue	17 (63,0 %)	4 (66,7 %)	2 (66,7 %)	11 (61,1 %)
➤ Suivi du VIH (n = 27)				
VIH non suivi	6 (22,2 %)	3 (50 %)	1 (33,3 %)	2 (11,1 %)
Suivi inconnu	2 (7,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11,1 %)
VIH suivi	19 (70,4 %)	3 (50 %)	2 (66,7 %)	14 (77,8 %)
- Traitement antirétroviral				
Aucun	1 (5,3 %)	0 (0 %)	1 (50 %)	0 (0 %)
Inconnu	5 (26,3 %)	1 (33,3 %)	0 (0 %)	4 (28,6 %)
Traitement ARV	13 (68,4 %)	2 (66,7 %)	1 (50 %)	10 (71,4 %)

Le tableau 13 rapporte l'appartenance de la personne source à un groupe de prévalence élevée du VIH. Chez 12 patients sur 112 (10,7 %), la personne source était un(e) prostitué(e).

Tableau 13. Appartenance de la source à un groupe à prévalence élevée du VIH dans 144 AES sexuels.

Groupe à prévalence élevée (n = 144)	
Homosexuel ou bisexuel	82 (56,9 %)
Hétérosexuel originaire de zone à forte prévalence	14 (9,7 %)
Hétérosexuel multipartenaires	32 (22,2 %)
Autre risque	2 (1,4 %)
Absence de risque identifié	4 (2,8 %)
Inconnu	10 (6,9 %)

2. Respect des recommandations

Deux patients ont été traités alors que la personne source était connue séropositive pour le VIH, traitée, et avec une charge virale indétectable, après avoir eu exclusivement des rapports anaux insertifs sans rapport anal réceptif associé. Ces deux patients ne rentrent donc pas dans les indications de traitement par TPE selon les recommandations françaises. Il s'agissait dans les deux cas d'AES sexuels survenus lors de rapports homosexuels. Ces deux patients ont suivi le traitement dans l'intégralité mais aucun des deux n'a réalisé la sérologie VIH prévue à S16.

3. Efficacité et tolérance

a. Adhérence au traitement

Parmi les 163 AES inclus, 148 (90,8 %) ont été suivis jusqu'à S4 (contact téléphonique), et 99 (60,7 %) ont été suivi jusqu'à S16 (sérologie VIH).

5 patients (3,4 %) ont interrompu le traitement prématurément car la sérologie VIH de la personne source était négative (Figure 1.)

Sur les 148 AES suivis à S4, 136 patients (91,9 %) ont suivi leur traitement pendant 28 jours sans interruption.

7 autres patients (4,7 %) ont interrompu le traitement prématurément :

- 4 (2,7 %) pour survenue d'effet indésirable ;
- 2 (1,4 %) pour inobservance ;
- 1 (0,7 %) par décision du patient (arrêt à J1).

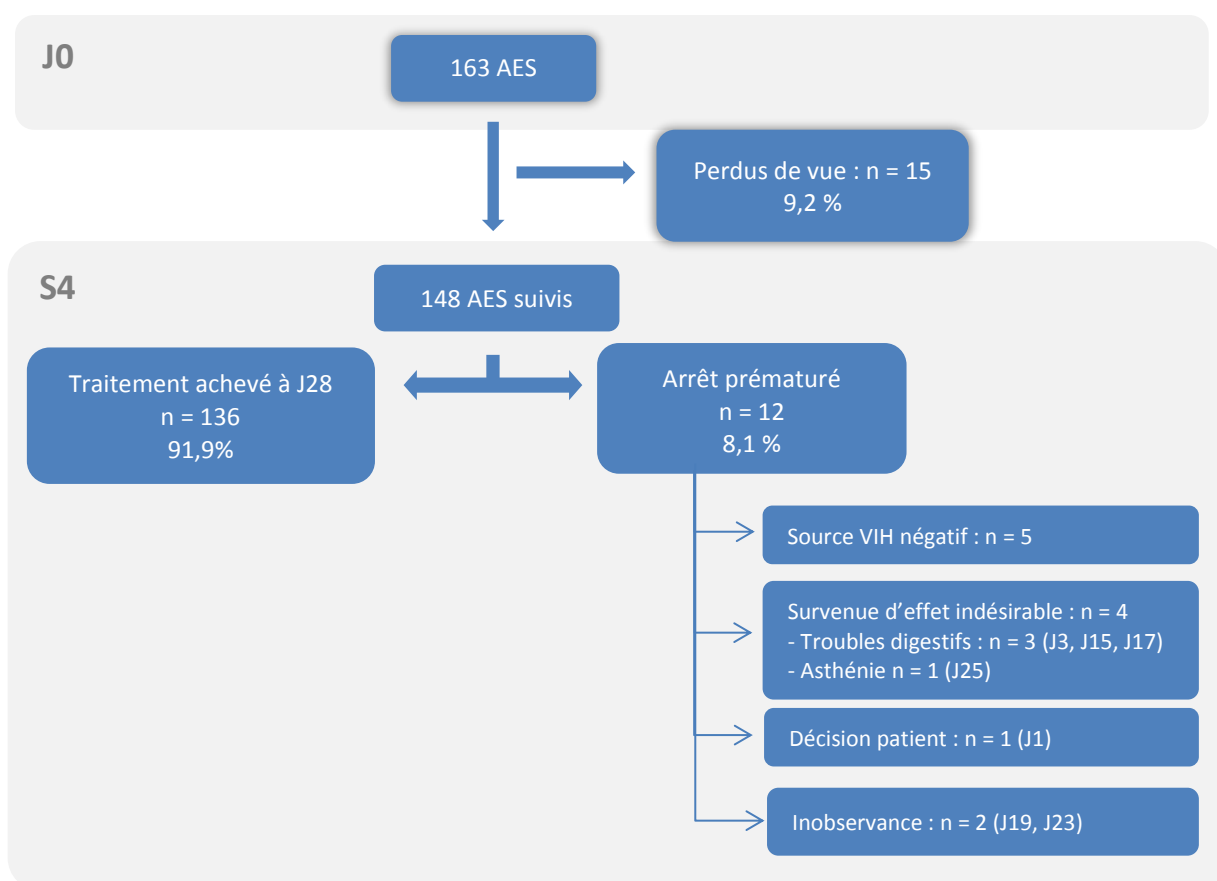


Figure 1. Diagramme de flux des 163 AES inclus.

Parmi les 4 patients ayant interrompu le traitement pour effet indésirable :

- trois patients ont arrêté pour troubles digestifs : le premier a arrêté à J3 pour douleurs abdominales, nausées et vomissements ; le second a arrêté à J15 pour nausées et vomissements ; le troisième a arrêté à J17 pour nausées, vomissements et diarrhées ;
- un patient a arrêté à J25 du fait d'une asthénie.

b. Tolérance clinique

Au total, 103 patients (69,6 %) ont présenté au moins un effet indésirable clinique lors du traitement par EVIPLERA®. Aucun événement indésirable clinique grave n'a été rapporté. Parmi les effets indésirables, les plus fréquents étaient l'asthénie, les troubles digestifs, les céphalées et les troubles du sommeil. L'ensemble des effets indésirables cliniques survenus sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14. Description des effets indésirables cliniques

Type d'effet indésirable	Fréquence		Délai moyen de survenue (jours ± SD)	Grade	Sévérité	
	N	%			N	%
Troubles digestifs						
Nausées	32	21,6	2,75 (6,11)	1-2 3	31 1	96,9 3,1
Diarrhées	28	18,9	5,59 (7,38)	1-2 3	25 3	89,3 10,7
Douleurs abdominales	22	14,9	2,18 (3,58)	1-2 3	21 1	95,5 4,5
Vomissements	9	6,1	3,33 (5,12)	1-2	9	100,0
Constipation	2	1,4	1,50 (0,71)	1-2	2	100,0
Autres troubles digestifs*	21	14,2	2,74 (4,17)	1-2 3	19 2	90,5 9,5
Atteinte cutanée						
Rash	2	1,4	9,5 (13,44)	1-2	2	100,0
Prurit	1	0,7	12	1-2	1	100,0
Autres atteintes cutanées**	3	2,0	8,67 (15,01)	1-2	3	100,0
Signes généraux						
Asthénie	49	33,1	4,31 (8,11)	1-2 3	47 2	95,9 4,1
Myalgies	4	2,7	3,50 (5,00)	1-2 3	3 1	75,0 25,0
Arthralgies	2	1,4	8,00 (11,31)	1-2 3	1 1	50,0 50,0
Autres signes généraux***	4	2,7	3,00 (4,08)	1-2	4	100,0
Troubles du sommeil						
Insomnie	14	9,5	3,92 (9,3)	1-2 3	13 1	92,9 7,1
Rêves anormaux	5	3,4	1,20 (1,79)	1-2	5	100,0
Somnolence	2	1,4	0,5 (0,7)	1-2	2	100,0
Autres troubles du sommeil****	3	2,0	9,00 (6,56)	1-2 3	2 1	66,7 33,3
Signes neurologiques						
Vertiges	14	9,5	4,43 (8,40)	1-2 3	13 1	92,9 7,1
Céphalées	15	10,1	2,73 (5,85)	1-2 3	14 1	93,3 6,7
Paresthésies	2	1,4	13,50 (16,26)	1-2	2	100,0
Autres EI cliniques ⌘	17	11,5		1-2 3	15 2	88,2 11,8

* Anorexie (2), ballonnements (3), boutons visage (1), brûlures gastriques (2), douleurs gastriques (1), douleurs ovariennes (1), éructation (1), flatulences (3), gaz (2), ballonnements (1), hémorroïdes (1), lenteur de digestion (1), selles molles (1), sensation de faim (1).

** démangeaisons (1), eczéma (1), hématome (1).

*** anorexie (1), douleur dorsale (1), malaise (1).

**** céphalées (1), hypersomnie (1), réveil (1).

⌘ angine (1), aphtes (1), baisse de la libido (2), brûlures génitales (1), courbatures (1), douleur articulaire (1), douleur oculaire (1), épistaxis (1), étourdissement (1), gingivorragie (1), hématome (1), lombalgie (1), syndrome grippal (2), tachycardie (1), dyspnée à l'endormissement (1).

c. Tolérance biologique

Aucun évènement indésirable biologique grave n'a été constaté.

Les tableaux 14, 15 et 16 rapportent les paramètres biologiques hépatiques (tableaux 14 et 15) et rénaux (tableau 16) des patients à l'inclusion, à S2 et à S4.

Tableau 15. Valeurs des ASAT à J0, S2 et S4.

ASAT	J0	S2	S4
Minimum (UI/L)	12,6	12	12
Moyenne $\pm$ SD (UI/L)	27,17 $\pm$ 11,69	26,91 $\pm$ 26,09	23,9 $\pm$ 6,6
Médiane (UI/L)	25,1	23	23
Maximum (UI/L)	108,6	277,2	48

Tableau 16. Valeurs des ALAT à J0, S2 et S4.

ALAT	J0	S2	S4
Minimum (UI/L)	7,2	10	7
Moyenne $\pm$ SD (UI/L)	26 $\pm$ 15,4	25,45 $\pm$ 15,2	25,5 $\pm$ 15,2
Médiane (UI/L)	22,45	21	21
Maximum (UI/L)	162,6	106,6	112

Tableau 17. Valeurs de la créatininémie à J0, S2 et S4.

Créatininémie	J0	S2	S4
Minimum (μ mol/L)	49	58,4	44
Moyenne $\pm$ SD (μ mol/L)	79,8 $\pm$ 12,7	87,1 $\pm$ 13,2	85,1 $\pm$ 13,9
Médiane (μ mol/L)	80	87,6	86
Maximum (μ mol/L)	109	129	114

A l'inclusion, les ASAT et les ALAT étaient inférieures à 3 fois la normale chez tous les patients. La créatininémie variait entre 49 et 109 μ mol/L. Les figures 2, 3 et 4 représentent respectivement l'évolution des ASAT, ALAT et de la créatininémie entre J0, S2 et S4.

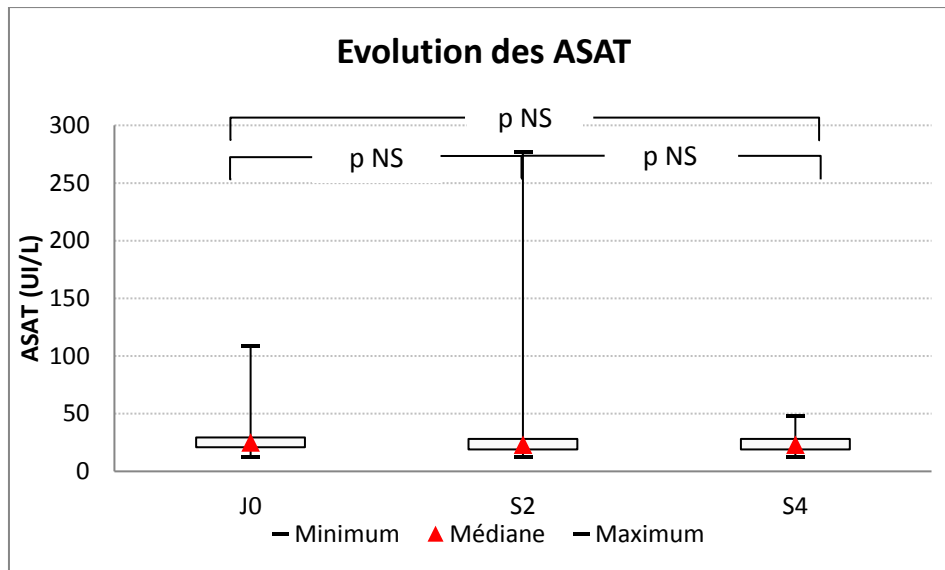


Figure 2. Evolution des ASAT en cours de traitement par EVIPLERA®.

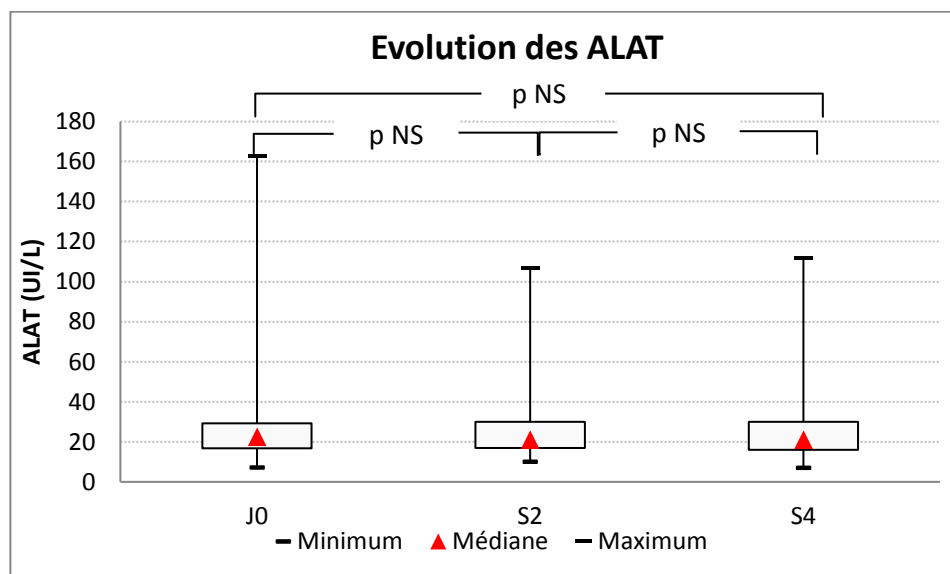


Figure 3. Evolution des ALAT en cours de traitement par EVIPLERA®.

A S2 et S4, il n'y avait pas de modification significative des ASAT et des ALAT par rapport à l'inclusion. Un patient a présenté une élévation importante des ASAT à S2, puis a normalisé son bilan hépatique à S4. On a constaté une augmentation discrète mais significative de la créatininémie entre J0 et S2 d'une part, et J0 et S4 d'autre part : cette élévation était attendue sous tenofovir, et n'a pas eu d'impact clinique.

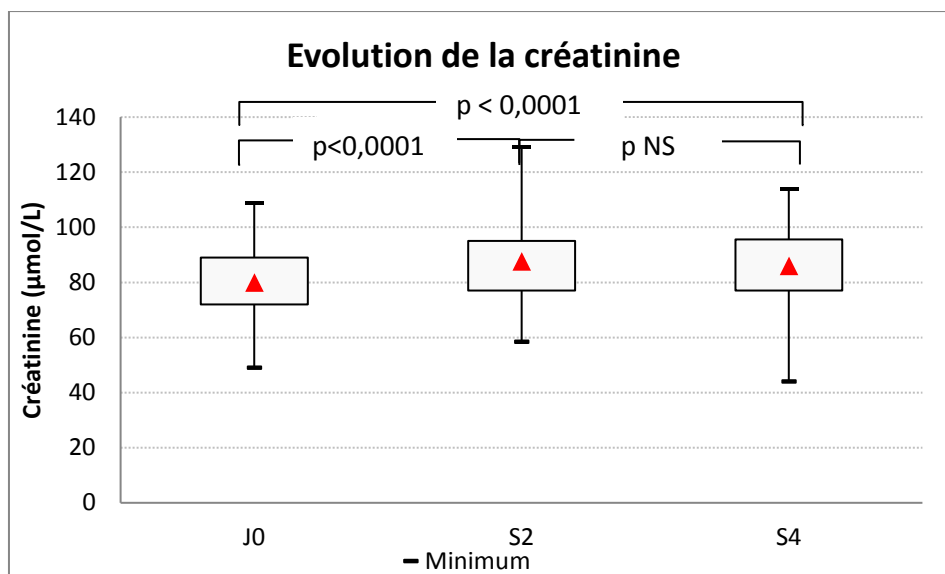


Figure 4. Evolution de la créatininémie en cours de traitement par EVIPLERA®.

Aucun patient n'a été contraint d'arrêter le traitement par EVIPLERA® du fait de la survenue d'un effet indésirable biologique.

d. Efficacité

Aucune sérologie VIH n'était positive à S16 (n = 99).

IV. Discussion

Cette étude est la première étude prospective multicentrique évaluant en France l'utilisation d'EVIPLERA® comme traitement post-exposition au VIH. Sa réalisation a coïncidé avec l'actualisation des recommandations françaises qui, depuis octobre 2016, préconisent l'emploi d'EVIPLERA® en première intention dans cette indication.

Cette étude permet tout d'abord d'avoir un aperçu précis du profil de patients consultant pour AES en région Pays de la Loire. Schématiquement, 3 profils de patients distincts se dégagent de notre étude : d'une part les homosexuels masculins, d'environ 35 ans, nés en France, de niveau socio-culturel élevé, se présentant pour un AES sexuel ; d'autre part, les hétérosexuels, hommes ou femmes, à peine trentenaires, dont un quart est né à l'étranger, et dont le niveau d'étude est discrètement moins élevé que dans le premier groupe, se présentant également pour un AES sexuel ; enfin, les patients consultant pour un AES non sexuel, dont le profil est moins individualisable, mais dont un quart a déjà consulté pour un AES.

Cette population est singulièrement différente de la population touchée par l'infection au VIH en France. En effet, en 2015, 43 % des découvertes de séropositivité VIH avaient lieu chez des homosexuels masculins, dont 82 % étaient nés en France (2) : cette sous-population à risque est bien représentée dans notre étude, et atteste de sa connaissance du TPE et des moyens d'y recourir. Néanmoins, en 2015, 38 % des découvertes de séropositivité pour le VIH avait lieu chez des hétérosexuels nés à l'étranger (2). Par ailleurs, la même année, les résultats de l'étude ANRS-PARCOURS estimaient que 49 % des migrants d'origine subsaharienne infectés par le VIH s'étaient contaminés en France, et non pas dans leur pays d'origine (72). Or, cette sous-population est marginale dans notre étude, et représente moins de 10 % des patients inclus. Deux explications à cette discordance peuvent être avancées : soit la proportion de migrants sub-sahariens en Pays de la Loire est plus faible que dans le reste de l'Hexagone, soit cette population à risque élevé consulte peu après un AES.

Une des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène est la méconnaissance dans cette sous-population de l'existence même d'un TPE, de sa simplicité d'accès en cas de consultation rapide après un AES et de sa prise en charge à 100 % par l'assurance maladie. Une étude très récente réalisée à New York et évaluant la connaissance du TPE et de la prophylaxie pré-exposition chez des individus à haut risque d'acquisition du VIH a mis en évidence le fait que, si 53 % des homosexuels masculins connaissaient l'existence du TPE, seuls 18 % des hétérosexuels pouvaient en dire autant,

et que cette connaissance du TPE était bien plus importante chez les blancs (51 %) que chez les afro-américains (30 %) et hispaniques (36 %) (73). Or, outre les homosexuels masculins, les hétérosexuels afro-américains et hispaniques constituent précisément la population dans laquelle sont diagnostiqués le plus de nouveaux cas d'infection au VIH (74). Autrement dit, les personnes les plus à risque d'acquisition du VIH sont relativement peu informées de l'existence d'un TPE, donc consultent peu en cas d'AES. Ce manque d'information contribue à mettre en échec ce versant de la prévention dans ces sous-populations. Il convient donc vraisemblablement d'intensifier la communication concernant la prévention du VIH en ciblant spécifiquement les personnes nées à l'étranger, et d'insister plus particulièrement sur les possibilités et les conditions de prescription d'un TPE en cas de rapport sexuel à risque de contamination par le VIH.

Un autre élément pouvant contribuer à limiter l'efficacité du TPE à l'échelle de la population réside dans le ressenti très péjoratif que gardent les patients ayant déjà été traité par TPE, les incitant parfois à ne pas consulter de nouveau suite à un AES. En effet dans notre étude, seuls 21,4 % des patients ont déjà consulté pour un AES par le passé. Or, une étude française conduite à Toulouse chez 23 patients suivis pour une infection à VIH et ayant par le passé été traité par TPE a étudié le vécu de ces patients à haut risque d'exposition au VIH lors de la prise en charge de ces AES et l'impact qu'a eu cette expérience sur leur comportement ultérieur. Les témoignages mettent en évidence un vécu très péjoratif de la prise en charge de l'AES, les patients décrivant une anxiété importante, majorée par un temps d'attente aux urgences puis dans le service de maladies infectieuses très long (en dépit du caractère théoriquement semi-urgent de la prise en charge dont ils avaient bien conscience), des difficultés d'accès au service spécialisé puis à la pharmacie hospitalière, un mauvais accueil du personnel hospitalier avec des discours moralisateurs impliquant des sentiments de honte et de culpabilité, des messages de prévention jugés inadaptés puis finalement une mauvaise tolérance du traitement. Au total, alors que certains patients gardaient quand même une image favorable du TPE du fait de son efficacité, d'autres rejetaient totalement le TPE, ne souhaitant pas revivre cette expérience considérée comme traumatisante (75).

Enfin, la population étudiée pourrait être amenée à se modifier notablement dans les mois et années à venir. En effet, depuis mars 2016, le TRUVADA® peut être utilisé comme prophylaxie pré-exposition. Il est indiqué chez les homosexuels masculins ou personnes transgenres séronégatifs pour le VIH ayant eu des rapports sexuels anaux non protégés avec des partenaires sexuels différents dans les six derniers mois, ou ayant eu un épisode d'infection sexuellement transmissible dans les 12 derniers mois ou ayant eu plusieurs recours au TPE dans les 12 derniers mois, ou usant de drogues psycho-actives lors des rapports sexuels. Or, un tiers des homosexuels masculins inclus dans notre étude avait déjà consulté pour AES, et 24 % avaient un antécédent de syphilis (révélé par un TPHA positif) ; ces patients pourraient donc, théoriquement, bénéficier d'une prophylaxie pré-exposition

par TRUVADA®, auquel cas ils n'auraient plus recours au TPE. Néanmoins, il semble prématuré de faire des conjectures, et il convient de voir si la population consultant pour un AES se modifie effectivement et comment.

Cette étude met en évidence la bonne tolérance d'EVIPLERA® comme traitement post-exposition au décours d'AES. Certes, près de 70 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable clinique, mais aucun effet indésirable grave n'est survenu, et les effets indésirables n'ont été responsables d'un arrêt prématuré du traitement que chez 4/148 (2,4 %) patients. Bien que la créatininémie ait augmenté de façon statistiquement significative entre l'inclusion et S4, cette augmentation est faible et n'est pas cliniquement significative.

Ces données corroborent celles de l'étude australienne ayant évalué EVIPLERA® comme TPE chez 100 homosexuels masculins : dans cette étude, 88 % des patients avaient présenté au moins un effet indésirable, et l'on constatait également une très discrète augmentation de la créatinine entre l'inclusion et la fin du traitement. Dans cette étude, un patient a présenté une pancréatite aiguë à une semaine de l'initiation du traitement, sans autre facteur favorisant. Comme dans notre étude, aucun évènement indésirable clinique ou biologique grave n'était survenu (50). Il convient cependant de souligner le contexte souvent particulièrement anxiogène entourant ces 28 jours de traitement, pouvant engendrer ou aggraver des symptômes divers et aspécifiques, alors mis sur le compte d'effets secondaires du traitement (douleurs abdominales, diarrhée, troubles du sommeil, vertiges...). A titre comparatif, dans une étude française récente évaluant dans des centres parisiens la trithérapie associant TDF/FTC/elvitegravir/cobicistat (STRIBILD®) à la posologie d'un comprimé par jour comme TPE après des AES sexuels, 63,2 % des patients avaient présenté au moins un effet indésirable, et seuls trois des 234 patients avaient dû changer de traitement du fait de la survenue d'effets secondaires (58) ; les effets secondaires les plus fréquents étaient similaires à ceux observés dans notre étude.

EVIPLERA® est efficace en vie réelle, et aucune séroconversion n'a été constatée au cours du suivi, jusqu'à 16 semaines après la consultation initiale pour AES. Néanmoins, il convient de souligner un nombre important de données manquantes, puisque 64 sérologies sur 163 n'ont pas été réalisées, soit 39,3 %. Ce chiffre est proche de ceux rapportés dans la littérature : dans une méta-analyse incluant 97 études sur le TPE, 31 % des patients traités seulement avaient un suivi sérologique complet (54). De même, une étude rétrospective menée à Strasbourg retrouvait un taux de suivi sérologique complet de 30 % seulement chez l'ensemble des patients consultant pour un AES, qu'un

TPE ait été instauré ou non ; cette proportion augmentait avec l'âge du patient, la prescription d'un TPE, le fait que la personne source soit un travailleur du sexe, et diminuait avec l'année de survenue de l'AES (76). Ainsi, il est nécessaire d'insister auprès des patients sur l'importance du suivi sérologique complet, et d'inciter les soignants impliqués à une grande vigilance pour parvenir à une prise en charge médicale complète.

Notre étude n'était pas conçue pour évaluer précisément l'adhésion au traitement. Néanmoins, seuls 7 patients ont interrompu prématurément leur traitement malgré une indication formelle à le poursuivre, et 15 patients ont été perdus de vue. Ce chiffre est plus important que ce qui a été observé dans l'étude australienne évaluant EVIPLERA® et dans l'étude parisienne évaluant le STRIBILD®, où seuls 8 % des patients avaient interrompu prématurément le traitement ou étaient perdus de vue (50,58). Une des hypothèses pour expliquer ces différences réside possiblement dans le suivi plus rapproché dans les deux études mentionnées : 3 visites après la visite d'inclusion et avant le vingt-huitième jour de traitement dans l'étude australienne évaluant EVIPLERA® (50), 3 visites à la pharmacie hospitalière à J1, J8 et J15, pour retirer le traitement en plus de la visite d'inclusion, durant lesquelles les patients pouvaient recevoir des conseils concernant la prise médicamenteuse et des informations sur les éventuels effets indésirables par l'équipe de recherche clinique dans l'étude parisienne évaluant le STRIBILD® (58). Ces deux études cherchaient à évaluer l'observance à l'aide de questionnaires d'auto-évaluation, d'un décompte des comprimés restant, et, dans l'étude australienne uniquement, de dosages plasmatiques de tenofovir. Notre étude se rapprochait d'avantage d'une étude de vie réelle, le seul contact établi avec les patients après la prescription d'EVIPLERA® étant le contact téléphonique à S4 évaluant la survenue d'effets indésirables, ce qui peut contribuer à expliquer une moindre adhésion au traitement.

Nous avons tenté d'analyser le respect des recommandations dans la prescription d'un TPE. Un TPE a été initié et poursuivi chez deux patients alors qu'ils ne rentraient pas dans le cadre des indications de traitement retenues dans les recommandations françaises : l'un comme l'autre avaient eu des rapports anaux insertifs uniquement avec un partenaire séropositif dont la charge virale était indétectable. Ceci conforte le fait qu'il s'agissait d'une étude de vie réelle et témoigne de la liberté que sont parfois amenés à prendre les praticiens à l'égard des recommandations lorsque la situation clinique est complexe. Cette situation illustre parfaitement bien la difficulté pour le patient d'accepter l'absence de traitement en dépit de l'anxiété induite par l'exposition, et d'autre part diverses difficultés pour les praticiens : difficulté à expliquer et faire comprendre au patient le

rationnel conduisant à l'absence de prescription médicamenteuse ; difficulté à gérer eux-mêmes un certain degré d'anxiété lié à une non-prescription ; crainte de sous-évaluer le risque de transmission du virus ; crainte de faire face à une séroconversion dans le suivi du patient ; crainte de s'opposer à une demande parfois pressante du patient ; crainte d'être l'objet d'une plainte de la part du patient. Une étude belge s'était intéressée à étudier la bonne prescription de TPE selon les recommandations par des médecins urgentistes ayant accès, si besoin, à l'avis téléphonique d'un spécialiste de maladies infectieuses. Dans cette étude qui analysait rétrospectivement les décisions de prescription ou non de 1357 consultations pour demande de TPE, une erreur de prescription était mise en évidence dans 1,2 % : 9 patients n'avaient pas reçu de traitement alors qu'ils avaient une indication claire à être traités, et 7 patients avaient été traités alors qu'ils avaient une contre-indication claire à initier un TPE. Le taux de prescription adaptées, de 98,8 % était élevé, et validait la prescription initiale de TPE par les médecins urgentistes (77). Néanmoins, dans une étude suisse similaire et plus récente, 22 % des prescriptions étaient en inadéquation avec les recommandations locales : 12 % des patients avaient été traités alors qu'ils n'auraient pas dû l'être, et 10 % des patients n'avaient pas été traités alors qu'ils avaient une indication formelle de traitement (78). Certains patients suisses refusaient le traitement qui leur avait été proposé : peut-on mettre en avant l'insuffisance de communication du praticien à propos de l'importance de ce traitement ? Les auteurs insistaient, dans ces deux études, sur la difficulté à faire entendre à certains patients très insistants dans leur demande de TPE l'absence d'indication lors d'exposition à faible risque ; ils recommandaient de former d'avantages les urgentistes mais également les patients à l'évaluation du risque de transmission lors d'une exposition sexuelle.

Notre étude ne permet pas d'évaluer les insuffisances ou refus de prescription, puisque seuls ont été inclus les patients pour qui un TPE a été prescrit au terme de la consultation initiale, qu'elle ait eu lieu aux urgences ou d'emblée avec un spécialiste. Néanmoins, les chiffres de traitement excessif se situent entre ceux évoqués dans les deux études européennes mentionnées précédemment.

Les forces principales de notre étude résident dans son originalité puisque c'est la première étude française évaluant EVIPLERA® comme TPE au décours d'AES. Alors que la seule étude ayant jusqu'alors évalué ce traitement dans cette indication-là était limitée aux AES sexuels chez les homosexuels masculins (50), notre étude concernait tout type d'AES. Elle est particulièrement intéressante du fait de l'effectif conséquent des patients inclus et traités, et de son caractère multicentrique et prospectif. Enfin, elle permet d'évaluer la pertinence du choix thérapeutique retenu dans les Recommandations françaises parues en octobre 2016, optant pour l'emploi

d'EVIPLERA®, et confirmé dans les toutes récentes Recommandations sur la prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang chez l'adulte et l'enfant, rédigées sous la direction du Professeur Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS, et parues en septembre 2017 (79). Les limites de cette étude sont essentiellement représentées par les données manquantes, en particulier les données sérologiques à S16 (tant les sérologies VIH que VHB et VHC), dont nous avons déjà discuté ci-dessus. Par ailleurs, cette étude était ouverte, et les participants pouvaient de ce fait savoir quels effets indésirables ils étaient susceptibles de présenter.

Les nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge des AES viennent de paraître, et, bien qu'elles n'apportent pas de modifications concernant les modalités thérapeutiques du TPE, elles changent discrètement les indications de traitement d'une part et le suivi biologique au décours des AES d'autre part.

Ainsi, concernant les indications de traitement :

- sont désormais considérés comme personne appartenant à un groupe à prévalence élevée les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ayant des partenaires multiples, les travailleurs du sexe, les personnes originaires de régions à prévalence > 1 % du VIH, les usagers de drogues injectables. Les hétérosexuels ayant des partenaires multiples sont donc exclus de ce groupe.

- Il est recommandé de proposer un traitement aux personnes victimes de viol.

- Après exposition sexuelle : le TPE n'est plus recommandé en cas de rapport anal réceptif si la source est séropositive avec une charge virale indétectable ; il n'est également plus recommandé en cas de fellation réceptive sans éjaculation, ni en cas de fellation insertive même si la source est séropositive avec une charge virale détectable ou si son statut sérologique est inconnu.

- Après exposition au sang : le TPE n'est plus recommandé en cas de risque important lié à l'exposition si la source est connue séropositive avec une charge virale indétectable ; en revanche, lorsque le statut sérologique de la source est inconnu, un TPE est recommandé si le risque lié à l'exposition est important, et il n'est pas recommandé si le risque lié à l'exposition est intermédiaire ou faible, sans distinction entre appartenance de la source à un groupe de prévalence élevée ou non.

- En cas de partage de matériel d'injection, les indications de traitement n'ont pas changé mais le risque en cas de partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage a été requalifié de faible et non plus d'intermédiaire.

Concernant le suivi biologique, on tend vers une simplification du suivi avec une dichotomie moins marquée entre patients traités et patients non traités, et un allègement du suivi biologique en cas de TPE (pas de bilan à J14 et J28 sauf si comorbidité). Par ailleurs, les indications de PCR à la recherche d'infection à gonocoque et *Chlamydia trachomatis* en cas d'AES sexuel ont été précisées : elles doivent être réalisées chez les femmes de moins de 25 ans, les hommes de moins de 30 ans, les homosexuels masculins et chez les patients symptomatiques.

V. Conclusion

L'association tenofovir/emtricitabine/rilpivirine en un comprimé par jour pendant 28 jours est une option thérapeutique bien tolérée dans le cadre d'un traitement post-exposition suite à un AES sexuel ou non sexuel. Cette bonne tolérance et la simplicité du schéma posologique expliquent en partie le faible nombre d'arrêt prématuré de traitement constaté.

En dépit de données manquante, aucune séroconversion n'a été constatée, attestant de l'efficacité de cette trithérapie antirétrovirale dans cette indication.

Cette étude permet ainsi de valider le choix effectué en 2016 et réaffirmé en septembre 2017 dans les recommandations françaises qui ont positionné EVIPLERA® en première intention comme TPE hors situation particulière.

La sous-représentation des patients nés à l'étranger dans notre étude par rapport à la fréquence d'infections à VIH récemment diagnostiqués dans cette population pose la question mal résolue de leur information sur le TPE et de leur accès à cette prise en charge, et doit être à l'origine de nouvelles campagnes de prévention ciblées dans cette population.

ANNEXE 1 : NOTE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A L'ETUDE.



Note d'information pour la participation à la recherche
« Etude de la tolérance de l'Eviplera et description
épidémiologique des patients suivis pour AES »

Titre abrégé : « Etude AES »

Médecin investigateur coordonnateur : Dr Clotilde ALLAVENA
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - 7ème ouest
HOTEL-DIEU – 1 Place Alexis RICORDEAU – 44 093 NANTES Cedex 1 - 02.40.08.31.10

Etablissement responsable de la recherche : CHU de Nantes
Direction de la recherche - 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Secrétariat du département promotion de la direction de la recherche :
02 53 48 28 35 – rderecherche@chu-nantes.fr

Ce document est remis au patient dont l'accord est tracé dans son dossier médical
Un exemplaire daté et signé par l'investigateur est conservé dans une armoire de
recherche clinique

Madame, Monsieur,

Le service d'Infectiologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectue, en partenariat avec la Coordination Régionale de Lutte contre le VIH (COREVIH) des Pays de la Loire, une recherche visant à évaluer la tolérance d'EVIPLERA® prescrit dans le cadre d'un accident d'exposition au sang ou d'exposition sexuel (AES). Il vous sera proposé de participer à la recherche, vous aurez la possibilité d'accepter ou de refuser sans avoir à vous justifier.

Cette recherche se déroule en collaboration avec les Services des Maladies Infectieuses et Tropicales des Centres Hospitaliers Universitaires d'Angers et de Nantes et des Centres Hospitaliers Départementaux du Mans, la Roche sur Yon, Saint Nazaire et Laval.

L'objectif principal est d'évaluer la tolérance du traitement par EVIPLERA® qui vous a été délivré à l'issue de la consultation avec le médecin spécialiste.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées dans un premier temps lors de la consultation initiale avec le médecin spécialiste, et dans un second temps lors d'un entretien téléphonique que nous réaliserons avec vous 4 à 5 semaines plus tard, c'est à dire à la fin de votre traitement. Ce contact sera réalisé soit par le médecin qui vous a vu en consultation, soit par un des membres de notre équipe de recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Cette étude apportera des informations sur les circonstances des AES et leur prise en charge, ainsi que sur la tolérance du traitement délivré. Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche, une fois l'étude effectuée.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées et anonymisées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du médecin dont les coordonnées figurent au début de cette lettre d'information.

Cette étude a reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné par oral toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Date de délivrance de l'information :

Nom de l'investigateur :

Signature de l'investigateur :

ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE TELEPHONIQUE D'EVALUATION DE LA SURVENUE D'EFFET

INDESIRABLE.

Code d'inclusion : _____

Date de l'entretien : __/__/____

Madame, Monsieur,

Suite à la consultation que vous avez effectuée il y a maintenant un mois, un traitement par Eviplera® vous a été prescrit. Vous avez accepté de participer à l'étude qui évalue la tolérance de ce traitement dans le cadre des AES. Comme vous avez pu le lire sur la note d'information qui vous a été remise, nous vous contactons aujourd'hui pour vous poser quelques questions sur la tolérance de ce traitement.

1/ Avez-vous pris le traitement durant les 28 jours ? ☐ OUI ☐ NON

Si non, à quelle date l'avez-vous arrêté ? __/__/____

Pour quelle(s) raison(s) l'avez-vous arrêté ?

- | | |
|---|---|
| ☐ Effets indésirables | ☐ Inobservance |
| ☐ Toxicité biologique | ☐ Adaptation thérapeutique |
| ☐ Patient source VIH négatif | ☐ Décision patient |
| ☐ Autre raison : | |

2/ Avez-vous ressenti des effets indésirables ? ☐ OUI ☐ NON

Si oui, pouvez-vous préciser quel(s) effet(s) indésirable(s) vous avez eu :

- ☐ Troubles digestifs

Type de troubles	Intensité			Date de début	Date de fin
☐ Douleurs abdominales	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Nausées	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Vomissements	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Diarrhées	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Constipation	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Autre	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__

- ☐ Atteinte cutanée

Type de troubles	Intensité			Date de début	Date de fin
☐ Rash	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Prurit	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Urticaire	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Autre	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__

- ☐ Signes généraux

Type de troubles	Intensité			Date de début	Date de fin
☐ Asthénie	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Myalgies	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Arthralgies	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__
☐ Autre	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	__/__/__	__/__/__

☐ Troubles du sommeil

Type de troubles	Intensité			Date de début	Date de fin
☐ Somnolence diurne	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐ Insomnie	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐ Rêves anormaux	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐ Autre	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--

☐ Signes neurologiques

Type de troubles	Intensité			Date de début	Date de fin
☐ Vertiges	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐ Céphalées	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐ Paresthésies	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐ Autre	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--

☐ Autres effets indésirables cliniques

Type de troubles	Intensité			Date de début	Date de fin
☐	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--
☐	☐ Faible	☐ Légère	☐ Modérée	--/ /--	--/ /--

3/ Avez-vous réalisé les bilans biologiques prescrits au 15^{ème} jour et à la 4^{ème} semaine ?

☐ OUI ☐ NON

Si oui, dans quel laboratoire ?

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude, et vous invitons à réaliser les bilans du deuxième et quatrième mois.

Bibliographie

1. ONUSIDA. Fiche d'information - Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de SIDA. 2017. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
2. Santé Publique France. Découvertes de séropositivité VIH et de sida Point épidémiologique. 2017. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-23-mars-2017>
3. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JCG, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS Lond Engl*. 2010 Mar 27;24(6):907–13.
4. Baggaley RF, White RG, Boily M-C. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol*. 2010 Aug;39(4):1048–63.
5. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS Lond Engl*. 2014 Jun 19;28(10):1509–19.
6. Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS Lond Engl*. 1996;10 Suppl A:S75-82.
7. Rothenberg RB, Scarlett M, del Rio C, Reznik D, O'Daniels C. Oral transmission of HIV. *AIDS Lond Engl*. 1998 Nov 12;12(16):2095–105.
8. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. 1997 Nov 20;337(21):1485–90.
9. Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL. Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. *J Infect Dis*. 1993 Dec;168(6):1589–92.
10. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(11):1116–8.
11. Kaplan EH, Heimer R. HIV incidence among New Haven needle exchange participants: updated estimates from syringe tracking and testing data. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1995 Oct 1;10(2):175–6.
12. Richman KM, Rickman LS. The potential for transmission of human immunodeficiency virus through human bites. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Apr;6(4):402–6.
13. Vidmar L, Poljak M, Tomazic J, Seme K, Klavs I. Transmission of HIV-1 by human bite. *Lancet Lond Engl*. 1996 Jun 22;347(9017):1762.

14. Wahn V, Kramer HH, Voit T, Brüster HT, Scrampical B, Scheid A. Horizontal transmission of HIV infection between two siblings. *Lancet Lond Engl*. 1986 Sep 20;2(8508):694.
15. Andreo SMS, Barra LAC, Costa LJ, Sucupira MCA, Souza IEL, Diaz RS. HIV type 1 transmission by human bite. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004 Apr;20(4):349–50.
16. Transmission of HIV by human bite. *Lancet Lond Engl*. 1987 Aug 29;2(8557):522.
17. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med*. 1993 Jun 28;153(12):1451–8.
18. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 1990 Nov 15;113(10):740–6.
19. Nwaiwu CA, Egro FM, Smith S, Harper JD, Spiess AM. Seroconversion rate among health care workers exposed to HIV-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. *Am J Infect Control*. 2017 Aug 1;45(8):896–900.
20. Miller WC, Rosenberg NE, Rutstein SE, Powers KA. Role of acute and early HIV infection in the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Jul;5(4):277–82.
21. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493–505.
22. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171–81.
23. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med*. 1996 Jan 1;183(1):215–25.
24. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1993 Oct;168(4):825–35.
25. Tsai CC, Emau P, Follis KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol*. 1998 May;72(5):4265–73.
26. Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol*. 2000 Oct;74(20):9771–5.
27. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KKA, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S165-169.

28. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173–80.
29. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12;339(20):1409–14.
30. Katz MH, Gerberding JL. Postexposure Treatment of People Exposed to the Human Immunodeficiency Virus through Sexual Contact or Injection-Drug Use. *N Engl J Med*. 1997 Apr 10;336(15):1097–100.
31. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of HIV postexposure prophylaxis following sexual or injection drug exposure in 96 metropolitan areas in the United States. *AIDS Lond Engl*. 2004 Oct 21;18(15):2065–73.
32. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of postexposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):46–54.
33. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, McAllister J, Pierce A, Pell C, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med*. 2009 Apr;10(4):199–208.
34. Herida M, Larsen C, Lot F, Laporte A, Desenclos J-C, Hamers FF. Cost-effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. *AIDS Lond Engl*. 2006 Aug 22;20(13):1753–61.
35. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation française; 2013.
36. Note d'information DGS/DH/DRT n° 81 du 25 septembre 1995 relative aux mesures de prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les professionnels de santé et la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à un autre liquide biologique - APHP DAJ. Available from: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/note-dinformation-dgsdhdt-n-81-du-25-septembre-1995-relative-aux-mesures-de-prevention-de-la-transmission-du-virus-de-limmunodeficiency-humaine-chez-les-professionnels-de-sante-et-la-cond/>
37. Note d'information DGS/DH/DRT no666 du 28 octobre 1996. *Médecine Mal Infect*. 1997 Jun 1;27(6):749–54.
38. Circulaire DGS / DH / DRT / DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH. Available from: <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/1998/Circulaire/090498.pdf>
39. Circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS/SD6 A n° 2003-165 du 2 avril 2003 relative aux recommandations de mise en oeuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH - APHP DAJ. Available from: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhosdrtddssd6-a-n-2003-165-du-2-avril-2003-relative-aux-recommandations-de-mise-en-oeuvre-dun-traitement-antiretroviral-apres-exposition-au-risque-de-transmission-du-vih/>
40. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport d'expert. 2006.

41. Yeni P. Rapport sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du professeur Patrick Yeni. Recommandations du groupe d'experts. La documentation française; 2010.
42. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2368–79.
43. Camacho-Ortiz A. Failure of HIV postexposure prophylaxis after a work-related needlestick injury. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Jun;33(6):646–7.
44. Borba Brum MC, Dantas Filho FF, Yates ZB, Verçoza Viana MC, Martin Chaves EB, Trindade DM. HIV seroconversion in a health care worker who underwent postexposure prophylaxis following needlestick injury. *Am J Infect Control*. 2013 May 1;41(5):471–2.
45. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Katz MH, Franses K, Grant RM, et al. Seroconversion Following Nonoccupational Postexposure Prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41(10):1507–13.
46. Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, Evans B. Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combination post-exposure prophylaxis. *J Infect*. 2001 Jul;43(1):12–5.
47. Jochimsen EM, Luo CC, Beltrami JF, Respass RA, Schable CA, Cardo DM. Investigations of possible failures of postexposure prophylaxis following occupational exposures to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 25;159(19):2361–3.
48. Florence Lot - Institut de veille sanitaire, Dominique Abiteboul – Groupe d'étude sur le risque d'exposition au sang (Geres) ; Service de santé au travail de l'hôpital Bichat. Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé Situation au 31 décembre 2009. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2010/vih_vhc_vhb_personnel_sante_2009/rapport_vih_vhc_vhb_personnel_sante_2009.pdf
49. Tosini W, Muller P, Prazuck T, Benabdelmoumen G, Peyrouse E, Christian B, et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS Lond Engl*. 2010 Sep 24;24(15):2375–80.
50. Foster R, McAllister J, Read TR, Pierce AB, Richardson R, McNulty A, et al. Single-Tablet Emtricitabine-Rilpivirine-Tenofovir as HIV Postexposure Prophylaxis in Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Oct 15;61(8):1336–41.
51. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, Jain S, Gelman M, Zaslow S, et al. Optimal HIV Postexposure Prophylaxis Regimen Completion With Single Tablet Daily Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Compared With More Frequent Dosing Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2017 Aug 15;75(5):535–9.
52. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schuhmacher H, May T, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 May 15;32(10):1494–5.

53. Rabaud C, Burty C, Grandidier M, Christian B, Penalba C, Béguinot I, et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with the combination of zidovudine-lamivudine and lopinavir-ritonavir for HIV infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Jan 15;40(2):303–5.
54. Ford N, Irvine C, Shubber Z, Baggaley R, Beanland R, Vitoria M, et al. Adherence to HIV postexposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2014 Nov 28;28(18):2721–7.
55. WHO | Variation in adherence to post-exposure prophylaxis by exposure type: a meta-analysis. WHO. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/posters/pep-poster-exposure/en/>
56. Chacko L, Ford N, Sbaiti M, Siddiqui R. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis in victims of sexual assault: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2012 Aug;88(5):335–41.
57. Thomas R, Galanakis C, Vézina S, Longpré D, Boissonnault M, Huchet E, et al. Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. *PloS One*. 2015;10(11):e0142534.
58. Valin N, Fonquernie L, Dagueneil A, Campa P, Anthony T, Guiguet M, et al. Evaluation of tolerability with the co-formulation elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for post-HIV exposure prophylaxis. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 29;16(1):718.
59. Lunding S, Katzenstein TL, Kronborg G, Lindberg JA, Jensen J, Nielsen HI, et al. The Danish PEP registry: experience with the use of postexposure prophylaxis (PEP) following sexual exposure to HIV from 1998 to 2006. *Sex Transm Dis*. 2010 Jan;37(1):49–52.
60. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, Peraire J, Domingo P, Clotet B, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther*. 2012;17(2):337–46.
61. Fätkenheuer G, Jessen H, Stoeckl A, Jung N, Jessen AB, Kümmerle T, et al. PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med*. 2016 Jun;17(6):453–9.
62. Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S170-176.
63. WHO | Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children. WHO. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/
64. Ford N, Mayer KH, World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. World Health Organization Guidelines on Postexposure Prophylaxis for HIV: Recommendations for a Public Health Approach. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S161-164.

65. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):191–210.
66. EACS Guidelines. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
67. BHIVA - Change to the recommended regimen for post-exposure prophylaxis (PEP). Available from: <http://www.bhiva.org/change-to-the-recommended-regimen-for-PEP.aspx>
68. BHIVA - UK National Guideline for the Use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure (PEPSE) 2015. Available from: <http://www.bhiva.org/PEPSE-guidelines.aspx>
69. ASHM Expert Reference Group. Post-Exposure Prophylaxis after Non-Occupational and Occupational exposure to HIV Australian National Guidelines. ASHM; 2016.
70. Centers for Disease Control and Prevention,, U.S. Department of Health and Human Services. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV. 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>
71. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Sep;34(9):875–92.
72. Desgrées du Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, Gosselin A, Supervie V, Panjo H, et al groupe A-P. Migrants subsahariens suivis pour le VIH en France : combien ont été infectés après la migration ? Estimation dans l'Étude Parcours (ANRS). *Bull Epidémiol Hebd* 2015;(40-41):752-8. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/40-41/2015_40-41_2.html
73. Misra K, Udeagu C-C. Disparities in Awareness of HIV Postexposure and Preexposure Prophylaxis Among Notified Partners of HIV-Positive Individuals, New York City 2015-2017. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2017 Oct 1;76(2):132–40.
74. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2015. 2016. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>
75. Palich R, Martin-Blondel G, Cuzin L, Le Talec J-Y, Boyer P, Massip P, et al. Experiences of HIV postexposure prophylaxis (PEP) among highly exposed men who have sex with men (MSM). *Sex Transm Infect*. 2017 Nov;93(7):493–8.
76. Gantner P, Treger M, De Miscalc C, Batard M-L, Bernard-Henry C, Cheneau C, et al. Predictors of Standard Follow-Up Completion after Sexual Exposure to HIV: Five-Year Retrospective Analysis in a French HIV-Infection Care Center. *PloS One*. 2015;10(12):e0145440.
77. Malinverni S, Libois A, Gennotte A-F, La Morté C, Mols P. Prescription of Non-Occupational Post-Exposure HIV Prophylaxis by Emergency Physicians: An Analysis on Accuracy of Prescription and Compliance. *PloS One*. 2016;11(4):e0153021.
78. Marzel A, Heinrich H, Schilliger L, Fehr JS, Günthard HF, Kouyos R, et al. Prescription of Postexposure Prophylaxis for HIV-1 in the Emergency Room: Correct Transmission Risk

Assessment Remains Challenging. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2017 Apr 1;74(4):359–66.

79. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge des accidents d'exposition sexuelle et au sang (AES) chez l'adulte et l'enfant. 2017. Available from: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf

Titre de Thèse : Evaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'association fixe emtricitabine/tenofovir/rilpivirine (EVIPLERA®) comme traitement post-exposition au VIH dans les centres du COREVIH Pays de la Loire

RESUME

Le traitement post-exposition (TPE) consiste en une trithérapie antirétrovirale administrée pendant 28 jours après un accident d'exposition sexuelle ou à un liquide biologique (AES), et vise à réduire le risque d'infection par le VIH chez la personne exposée. En France, est indiquée en première intention, l'association fixe tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/rilpivirine (EVIPLERA®) en un comprimé par jour. Nous avons mené une étude observationnelle prospective régionale multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité d'EVIPLERA® comme TPE chez les patients pris en charge dans les centres du COREVIH Pays de la Loire.

Entre mars 2016 et mars 2017, 163 épisodes d'AES ont été traités par EVIPLERA®, parmi lesquels 85 (52,1 %) AES homosexuels, 65 (39,9 %) AES hétérosexuels, et 13 (8 %) AES non sexuels. 148 (90,8 %) patients ont été suivis jusqu'à S4 : parmi eux, 136 (91,9 %) ont terminé les 28 jours de traitement et 4 (2,7 %) ont arrêté leur traitement prématurément du fait des effets indésirables. 103 patients (69,9 %) ont présenté au moins un effet indésirable, mais aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave. Parmi les 97 sérologies VIH réalisées à S16, toutes étaient négatives.

EVIPLERA® semble être une option thérapeutique bien tolérée et efficace comme TPE au décours d'AES sexuels ou non sexuels.

MOTS-CLES

Traitement post-exposition, VIH, EVIPLERA®, AES