

Prévention 2.0 : PrEP, protectrice, mais jusqu'où ?

Contexte

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament rappelle que l'utilisation de la PrEP contre le VIH s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle comprenant également la promotion de l'usage du préservatif, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres IST, la connaissance du statut virologique VIH du/des partenaires, le recours au « Treatment as Prevention (TasP) » chez le partenaire séropositif et le recours au Traitement post-exposition (TPE). L'étude IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) a établi la PrEP à la demande comme étant une prise de deux comprimés pris 2 à 24 heures avec de la nourriture avant le rapport sexuel, un comprimé 24 heures après la première prise (double) et 1 comprimé après 24 heures (posologie 2-1-1). En cas de contacts sexuels consécutifs, la consigne donnée est de prendre un comprimé toutes les 24 heures jusqu'à deux jours après le dernier rapport au Royaume Uni) ont montré une réduction du risque de 86% (1).

Chez les utilisateurs de la PrEP qui ont été infectés par le VIH, aucune mesure démontrant une utilisation optimale des médicaments n'existe et on ne peut exclure que la transmission soit due à une utilisation insuffisante de PrEP. Toutefois **En 2017, seuls deux cas d'échec de la PrEP avec des concentrations élevées de médicament dans le sang ont été décrits (3). Ces deux personnes avaient été infectées par des virus multirésistants. A ce jour, les résultats des essais scientifiques internationaux démontrent une efficacité remarquable pour ce nouvel outil de prévention : jusqu'à 99% si la PrEP est correctement suivie.**

Dans la publication présentée ici, la personne ayant acquis le VIH-1 sauvage alors qu'elle prenait une PrEP de manière continue, participait au projet "Amsterdam PrEP" (AMPrEP). Ce projet vise à démontrer l'acceptabilité et la faisabilité de l'utilisation de la PrEP y compris de l'observance thérapeutique à long terme chez des HSH et des personnes transgenres. Le projet a débuté en août 2015 au Service de santé publique d'Amsterdam (Amsterdam, Pays-Bas). La PrEP y est proposée dans le cadre d'un programme complet de prévention de l'infection par le VIH et des IST comparable à ce qui était proposé en France dans l'essai IPERGAY.

Description du cas de ce PrEPeur :

Un HSH "blanc" âgé de 50 ans a commencé la PrEP quotidienne en septembre 2015. Il déclare avoir eu des relations sexuelles anales avec 50 partenaires au cours des 3 mois précédant son inclusion dans le projet et des relations sexuelles anales réceptives sans préservatif avec 37 d'entre eux. Au cours de son utilisation de la PrEP, il a

des relations sexuelles anales non protégées avec entre 12 et 75 partenaires par mois, en étant souvent le partenaire réceptif. Au début de l'étude (c'est-à-dire le jour où il a commencé la PrEP), il a été testé négatif pour le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC). Pendant le suivi, le compte de pilules et le recueil quotidien de données indiquaient l'utilisation de sept pilules de PrEP par semaine. L'équipe médicale qui l'accompagne dans le cadre du protocole AMPrEP lui diagnostique et le traite pour plusieurs IST (chlamydia, gonorrhée et lymphogranulome anal). Au cours de sa PrEP, il consomme des produits psychoactifs lors de rapports sexuels, notamment des amphétamines, de la cocaïne, du GHB ou du GBL, de la méphédronne et de la kétamine. Il s'injecte de la kétamine deux fois, par voie intramusculaire, mais il a insisté sur le fait que du matériel d'injection "propre" a été utilisé aux deux occasions. Des tests de dépistage du VIH ont été effectués à 1, 3 et à 6 mois après le début de la PrEP ; les résultats ont été négatifs à chaque fois.

Le 18 mai 2016, soit environ 8 mois après le début de la PrEP, notre homme a subi un test de dépistage du VIH en présence de fièvre et de dysurie (difficulté d'évacuation des urines) mais sans aucun symptôme de proctite (inflammation rectale). De plus, il avait une infection à lymphogranulome vénérien anal ; aucune autre IST n'a été diagnostiquée. L'infection urinaire à *Escherichia coli* a été mise en évidence en cultivant la bactérie à partir de ses urines. Le lymphogranulome vénérien et les infections des voies urinaires ont été traités et il a été adressé au service de santé publique d'Amsterdam pour une confirmation du test VIH. Le 24 mai, le test diagnostique du VIH de 4ème génération révèle une séroconversion au VIH-1, reste négatif pour les protéines virales mais positif pour certains anticorps produits par le système immunitaire contre le VIH. Des tests pour détecter et mesurer le matériel génétique du VIH dans le sang sont effectués mais restent négatifs. Le 6 juin, le patient accepte une sigmoïdoscopie (intervention permettant l'examen de l'état du revêtement intérieur de la dernière partie du colon jusqu'au rectum et éventuellement de prélever de tous petits fragments appelés biopsies). Dans trois échantillons de biopsie sigmoïde prélevés au cours de cette procédure, aucun matériel génétique du VIH n'a pu y être détecté.

Bien que le diagnostic d'une infection aiguë par le VIH à ce stade n'ait pu être confirmé, étant donné le profil atypique de la séroconversion, les investigateurs soupçonnent fortement une infection et décident d'interrompre la PrEP pour éviter le risque de sélection d'une souche virale multirésistante. Le patient n'a signalé aucune relation sexuelle anale non protégée après l'arrêt de la PrEP. Dans un échantillon de sang prélevé au 27e jour après la séroconversion, l'ARN du VIH a été détecté (12 882 copies par ml). Le 23 juin, un traitement antirétroviral a été initié (emtricitabine 200 mg et fumarate de ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour, plus darunavir 800 mg et ritonavir 100 mg en une prise par jour et 50 mg de dolutégravir deux fois par jour). Après un mois de ce traitement, la charge virale plasmatique du patient est indétectable.

Discussion :

Ce cas diffère des cas d'infection par le VIH-1 signalés dans des études antérieures sur la PrEP par le fait qu'on relève ici des concentrations élevées dans le sang des molécules utilisées dans la PrEP, ce qui témoigne d'une bonne utilisation des médicaments, et par l'absence de mutations dans l'ARN de la souche virale isolée susceptibles de conférer au virus des résistances aux molécules utilisées dans la PrEP. Bien que des périodes de non-utilisation soient possibles, les investigateurs pensent que c'est peu probable, car les mesures des concentrations de ces molécules étaient stables dans le temps et élevées, suggérant une utilisation régulière et suffisante du traitement. Le mécanisme d'acquisition du VIH-1 dans le cas de cet homme reste pour l'heure totalement hypothétique et non vérifié.

Les hypothèses proposées sont les suivantes. Il est possible que le volume considérable d'inoculum viral (quantité de virus auquel le patient aurait été exposé lors de son infection) associé à l'ampleur des lésions des muqueuses causées par l'activité sexuelle intense et les IST ont permis une infection localisée répétée dans l'intestin capable de

dépasser l'effet protecteur de la PrEP. La variabilité pharmacocinétique (l'instabilité des concentrations de médicament présents) des molécules utilisées dans la PrEP dans la muqueuse rectale aurait également pu contribuer à une défaillance de la protection. Une infection au niveau du pénis ne peut pas être exclue mais n'a pu être démontrée. Cependant, cet homme a déclaré que lorsqu'il avait des relations sexuelles, c'était souvent dans un rôle réceptif avec plusieurs partenaires le même jour, la plupart des actes sexuels étant sans préservatif. De plus, il a signalé avoir consommé des produits psychoactifs injectables et non injectables au cours des rapports sexuels, ce qui est décrit dans les enquêtes comme des relations sexuelles anales non protégées à haut risque d'acquisition d'IST chez les HSH vivant avec le VIH. En effet, l'étude documente plusieurs IST anales chez ce patient sous PrEP notamment au moment de sa séroconversion, où avaient été diagnostiqués une infection à lymphogranulome vénérien, une IST ulcéreuse associée avec des infections telles que le VHC et le VIH.

Les investigateurs de l'étude soulignent que les concentrations des médicaments de la PrEP au niveau de la muqueuse rectale sont probablement des déterminants importants de la protection contre l'infection par le VIH chez les HSH ayant des pratiques anales. Bien que le ténofovir diphosphate atteigne des concentrations plus élevées dans les cellules de la muqueuse rectale que dans les cellules du sang, les concentrations d'emtricitabine peuvent être plus faibles dans les cellules de la muqueuse rectale, signe que ce médicament n'offre pas seul une protection complète contre l'infection par le VIH. L'observation d'une virémie plasmatique devenue détectable après le retrait de la PrEP pourrait suggérer une infection contenue dans les muqueuses qui ne s'était pas disséminée dans tout l'organisme du patient. Cette notion conforterait l'hypothèse d'une insuffisance rectale des concentrations des molécules utilisées dans la PrEP, permettant ainsi une infection initiale localisée, puis disséminée après l'arrêt de la PrEP. Il est important de noter que si les investigateurs n'ont pu détecter le matériel génétique du VIH dans les biopsies intestinales, c'est peut-être en raison du faible nombre de biopsies réalisées, produisant une erreur d'échantillonnage. Il est en effet connu que la muqueuse intestinale n'est pas homogène sur toute la surface de cet organe.

Enfin, les investigateurs ont estimé que le risque d'acquisition du VIH-1 chez cette personne lorsqu'il a eu recours aux injections de produits psychoactifs en étant sous PrEP était négligeable. Le participant avait signalé l'utilisation d'un matériel d'injection "propre" pour une injection intramusculaire à deux reprises.

Le diagnostic de l'infection par le VIH chez cet homme n'était pas évident en raison des résultats atypiques pour une infection aiguë. Le diagnostic de l'infection aiguë par le VIH-1 repose généralement sur l'apparition séquentielle de tests de diagnostic : on détecte d'abord le matériel génétique viral puis les protéines virales et enfin les anticorps spécifiques du VIH-1 produits par le système immunitaire (6). Par conséquent, la détection chez cet homme de certaines protéines virales du VIH en l'absence de détection du matériel génétique pourrait refléter une infection localisée et contenue par la PrEP, sans qu'il y ait infection généralisée. L'infection généralisée proprement dite ne s'est produite que lorsque la PrEP est arrêtée. L'intervalle de 3 semaines entre l'arrêt de la PrEP et la détection de la charge virale plasmatique conforte cette hypothèse. Enfin, le patient pourrait avoir contracté le VIH après avoir arrêté la PrEP. Cependant, comme il a affirmé à plusieurs reprises n'avoir pas eu de relations sexuelles anales non protégées ni de consommation de produits psychoactifs après avoir arrêté la PrEP, les investigateurs pensent que ce scénario est peu probable.

En conclusion :

Pour les auteurs, ce rapport souligne l'importance du dépistage très régulier du VIH et des IST chez les utilisateurs de la PrEP. Cette étude encourage fortement à la sensibilisation des professionnels de santé suivant les PrEPeurs aux tendances atypiques de la séroconversion. Enfin, la délivrance de la PrEP doit être étroitement surveillée par des prestataires de soins de santé formés et régulièrement informés.

Source :

Sources et références :

(1) Reactup.fr : [PrEP : IPERGAY, PREVENIR, et après ?](#) 25 novembre 2018

(2) Acquisition of wild-type HIV-1 infection in a patient on pre-exposure prophylaxis with high intracellular concentrations of tenofovir diphosphate : a case report
Hoorneborg E et al Lancet 2017 Nov ;4(11):e522-e528. doi : 10.1016/S2352-3018(17)30132-7. Epub 2017 Sep 14.

(3) Drug resistance among patients who acquired HIV infection in a preexposure prophylaxis trial.
Delaugerre C et al AIDS 2018 Oct 23 ;32(16):2353-2361. doi : 10.1097/QAD.0000000000001960.

(4) Reactup.fr : [Analyse d'un « risque caché » de transmission du VIH](#) 4 novembre 2013

(5) Reactup.fr : [La charge virale est plus élevée dans les muqueuses rectales, même sous thérapie antirétrovirale](#) 20 mai 2010

(6) Reactup.fr : [Dépistage du VIH et diagnostic de l'infection](#) 23 avril 2014