

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'une prophylaxie antivirale orale pré exposition (PrEP) pour prévenir une contamination par le VIH chez des personnes séronégatives mais à risque élevé de contracter l'infection ?

Référence Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7.

Analyse Jeroen De Man, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Texte sous la responsabilité de la rédaction néerlandophone

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE et EMBASE de 1980 à avril 2012 ; Cochrane Central Register of Controlled Trials
- International Clinical Trials Registry Platform de l'OMS, ClinicalTrials.gov (pour les études en cours)
- listes de références des études incluses ; résumés de conférences
- pas de restriction de langue.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs évaluant l'efficacité de la PrEP orale chez les personnes présentant un risque élevé de contracter l'infection par le VIH
- critère d'exclusion : PrEP à base de médicaments antirétroviraux topiques
- 12 études sélectionnées parmi 2 684 titres et résumés trouvés ; 6 études terminées incluses : monothérapie quotidienne par TDF (fumarate de ténofovir disoproxil) versus placebo ; traitement combiné TDF et FTC (emtricitabine) versus placebo ; traitement combiné TDF et FTC quotidien versus prise intermittente.

Population étudiée

- personnes séronégatives pour le VIH présentant un risque élevé de contamination : prostituées, personnes ayant un partenaire dont le statut sérologique est discordant, toxicomanes prenant des produits par injection intraveineuse, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, jeunes adultes sexuellement actifs
- critères d'exclusion : femmes enceintes, études visant la prévention de la transmission de la mère à l'enfant
- au total, 9 849 participants (144 à 4 758 par étude) âgés de 18 et 65 ans, provenant principalement de pays africains.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence entre le groupe PrEP et le groupe placebo quant à l'incidence d'une infection à VIH, exprimée comme un risque relatif avec un IC à 95%
- critère de jugement secondaire : observance de la PrEP
- effets indésirables de la PrEP.

Contexte

En 2011, l'Institut scientifique de la Santé publique (ISP) a enregistré 1 177 nouveaux cas diagnostiqués d'infection par le VIH en Belgique¹. Un traitement prophylactique post-exposition (post-exposure prophylaxis, PEP) est déjà recommandé après un risque de transmission du VIH, professionnel ou non². Depuis peu, on accorde de plus en plus d'attention à la prophylaxie avant exposition (pre-exposure prophylaxis, PrEP) ; dans certains pays, cette méthode est même mentionnée dans les guides de bonne pratique pour la prévention et le traitement des infections sexuellement transmissibles³. Minerva a déjà publié par le passé un commentaire sur l'effet protecteur de la PrEP chez les hommes homosexuels⁴.

Résultats

- critère de jugement primaire : incidence d'une infection à VIH :
 - ~ TDF-FTC versus placebo (N = 4 ; n = 8 918) : 2,04% avec l'association TDF-FTC versus 3,92% avec le placebo : RR de 0,49 avec IC à 95% de 0,28 à 0,85, avec test I² de 73%
 - ~ TDF versus placebo (N = 2 ; n = 4 027) : 0,94% sous TDF versus 2,87% sous placebo : RR de 0,33 avec IC à 95% de 0,20 à 0,55, avec test I² de 0%
- critères de jugement secondaires : observance de la PrEP et effets indésirables : pas de différence significative entre les 2 groupes.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une PrEP avec ténofovir (TDF) ou avec l'association ténofovir + emtricitabine (TDF-FTC) réduit le risque de contracter l'infection par le VIH chez les personnes pour lesquelles le risque d'exposition est élevé, notamment celles qui ont un partenaire avec un statut sérologique discordant, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et les autres hommes et femmes présentant un risque élevé.

Financement de l'étude Centre for Evidence-Based Health Care South Africa; Review for Africa Programme, South Africa; Nuffield Commonwealth Foundation, UK; South African Cochrane Center

Conflits d'intérêt des auteurs aucun n'est déclaré.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique se base sur une recherche très large dans la littérature des études, publiées ou non. Seuls les résultats des études publiées ont été inclus dans la méta-analyse. La recherche, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité des études incluses ont été effectuées par deux chercheurs indépendamment l'un de l'autre. Les auteurs concluent à un risque de **biais** généralement limité. Dans toutes les études, la randomisation a été bien faite et le **secret d'attribution** a été préservé entre traitement et placebo. En outre, toutes les études sauf une ont été menées en aveugle. Il faut souligner que 2 des 6 études ont été interrompues avant le terme prévu parce que les résultats intermédiaires montraient une absence probable d'effet protecteur du traitement, peut-être en raison d'une observance faible constatée. Pour les différentes analyses de sous-groupes (en fonction du type de traitement et du sexe), l'**hétérogénéité statistique** a été calculée, et les résultats ont été sommés en **modèle d'effets aléatoires**. Outre une hétérogénéité statistique, une hétérogénéité clinique importante est également présente (*voir ci-dessous*).

Mise en perspective des résultats

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse montre qu'une monothérapie par TDF et qu'une association TDF et FTC sont efficaces pour limiter le nombre de contaminations chez les personnes présentant un risque élevé de contracter une infection à VIH. Pour ces 2 types de traitement, nous pouvons calculer un NST égal à environ 50. Comme le nombre d'infections à VIH acquises était inférieur à 200 par bras d'étude, les chercheurs ont considéré que le niveau de preuve était médiocre.

L'inclusion d'une population très hétérogène de personnes à haut risque accroît la validité externe de l'étude. Par contre, il faut se demander si une analyse spécifique de ces groupes à risque, fort différents les uns des autres, n'aurait pas été utile, une autre approche étant peut-être requise dans la pratique selon le groupe de sujets. Soulignons aussi qu'une grande partie de la population provient de pays africains. Les auteurs n'ont pas fait d'analyses de sous-groupes sur la base du risque ou des revenus. Un intérêt de la PrEP et de ses modalités en Belgique n'est pas clair. Le coût par personne s'élèverait actuellement à plus de 6000 euros par an. Des études récentes menées aux États-Unis montrent que la PrEP n'est coût-efficace que dans les populations dont le comportement est nettement plus à risque^{5,6}. L'identification et l'approche de cette population restent cependant difficiles. L'effet de la PrEP dépendra aussi de l'observance du traitement. La présente étude ne montre pas de différence entre le groupe intervention et le groupe placebo quant à l'observance. Il faut cependant souligner que pour les participants chez lesquels les taux sanguins de ces médicaments ont pu être mesurés, la proportion de prises réelles était significativement plus faible que l'observance rapportée, avec aussi une différence entre personnes infectées par le VIH et personnes non infectées. Cette observation suggère que l'efficacité observée est faible en fonction d'une observance observée objectivement comme étant restreinte. Cette situation est cependant plus proche de la réalité quotidienne, avec une observance du traitement peut-être encore plus limitée parce que les patients seront presque toujours moins bien suivis que dans le cadre d'une étude. L'observance sera probablement encore moins bonne chez les personnes présentant un risque élevé d'exposition. Des effets indésirables (mineurs) tels que nausées et vomissements peuvent entraîner une diminution de

l'observance. À côté d'effets indésirables mineurs, le traitement pourrait peut-être aussi avoir des effets toxiques à long terme. Dans certaines des études susmentionnées, une insuffisance rénale chronique a été observée, insuffisance qui a disparu à l'arrêt du traitement, observation qui avait déjà été documentée auparavant⁷. Signalons également que la PrEP pourrait augmenter l'incidence de la résistance aux médicaments antirétroviraux en cas d'infection par le VIH survenant malgré tout. Un autre point négatif extrêmement important de la PrEP est son influence sur le comportement des patients vis-à-vis des autres moyens de prévention, comme l'usage de préservatifs. Nous avons déjà souligné dans la revue Minerva l'importance des conseils au patient (en plus de la PrEP) pour diminuer le risque d'infection⁴. Il est cependant très difficile de prédire de quelle manière les patients vont réagir lorsque la PrEP sera instaurée. D'une part, cette prophylaxie pourrait procurer un sentiment de sécurité, de sorte que les autres moyens de prévention tel que l'usage du préservatif soient laissés de côté^{8,9}. D'autre part, une utilisation plus importante de préservatifs a été observée lorsque les médicaments sont donnés en même temps qu'un counseling visant la réduction du risque. En d'autres mots, une bonne mise en œuvre de la PrEP pourrait donc améliorer la prise de conscience d'un risque de contamination.

Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse d'études randomisées contrôlées, bien élaborées conclut que la prophylaxie avant exposition (PrEP) a un effet protecteur chez les personnes courant un risque élevé d'exposition au VIH. La plupart des études ont été menées dans des pays africains.

Pour la pratique

La plupart des guides de pratique ne parlent pas (encore) de la prophylaxie avant exposition (PrEP) de l'infection par le VIH³. Certaines recommandations⁴ font référence à cette approche. Cette méta-analyse montre qu'une PrEP peut être conseillée aux personnes présentant un risque élevé de contamination et qui sont motivées pour prendre la PrEP tous les jours. Parallèlement, il est important de bien transmettre aux patients l'information que cette méthode ne dispense pas des autres mesures de prévention. Les personnes qui adoptent un comportement à risque doivent donc encore toujours être stimulées à utiliser des préservatifs. Avant qu'une directive précise ne puisse être élaborée en Belgique, il faut d'abord poursuivre la recherche sur le rapport coût/efficacité, l'observance du traitement par le patient et l'effet de la PrEP sur les autres mesures prophylactiques et sur la résistance.

Références voir site web www.minerva-ebm.be