



HAL
open science

Impact sur la fonction rénale du ténofovir disoproxil utilisé en prévention des infections par le VIH ou par le virus de l'hépatite B

Geoffroy Liegeon

► To cite this version:

Geoffroy Liegeon. Impact sur la fonction rénale du ténofovir disoproxil utilisé en prévention des infections par le VIH ou par le virus de l'hépatite B. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR019 . tel-04148383

HAL Id: tel-04148383

<https://theses.hal.science/tel-04148383>

Submitted on 3 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Impact sur la fonction rénale du ténofovir disoproxil utilisé en prévention des infections par le VIH ou par le virus de l'hépatite B

*Impact on Renal Function of Tenofovir Disoproxil
Used to Prevent HIV or Hepatitis B Infections*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique – Recherche clinique
Graduate School : Santé publique. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité mixte de recherche
"Maladies Infectieuses et Vecteurs : Ecologie, Génétique, Evolution et Contrôle",
MIVIGEC IRD UMR 224, Université de Montpellier,
sous la direction de **Gonzague JOURDAIN**, directeur de recherche et
la co-direction de **Nicole Ngo-Giang-Huong**, directrice de recherche.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 01 décembre 2022, par

Geoffroy LIEGEON

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Bénédicte Stengel Directrice de recherche, CESP-Inserm	Présidente du jury
Corinne Isnard Bagnis PU-PH, Sorbonne Université	Rapportrice et examinatrice
Charles Cazanave PU-PH, Université de Bordeaux	Rapporteur et examinateur
Bruno Hoen Professeur émérite, Université de Lorraine	Examinateur
Gilles Wandeler Professeur, Université de Berne	Examinateur

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier profondément toutes les personnes qui m'ont aidé directement ou indirectement dans la préparation de cette thèse - en particulier :

- le Dr Gonzague Jourdain, mon directeur de thèse, pour m'avoir soutenu, encadré, et accompagné dans ce travail de thèse. Merci Docteur de m'avoir fait découvrir et aimer la recherche clinique, de m'avoir montré ce qu'est une recherche rigoureuse et de qualité et d'avoir toujours été présent pour répondre à mes questions.

- le Pr Jean Michel Molina, pour m'avoir encouragé et soutenu dans ma démarche de recherche. Par vos conseils et votre encadrement, vous avez su me faire progresser pendant toute la durée de mon clinicat, tant sur le plan de la clinique que de la recherche. Je vous suis très reconnaissant de la confiance que vous m'avez accordée et des opportunités que vous m'avez données.

- le Dr Nicole Ngo-Giang-Huong pour m'avoir aidé à rédiger la demande de bourse sur les marqueurs urinaires dans iTAP, pour la réalisation des analyses biologiques sur les échantillons urinaires de cette étude. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises dans sur la physiopathologie de l'infection par le VIH.

Merci également :

- Au Dr Stengel pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury.

- Au Pr Cazanave et au Pr Isnard Bagnis pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse.

- Au Pr Hoen et au Pr Wandeler pour avoir accepté mon invitation à participer à ce jury.

- A Nicolas Salvadori et à Jean Yves Mary pour leur aide et les précieux conseils méthodologiques.

- A l'équipe de l'Inserm SC10 - US019 en particulier à Guillemette Antoni et Laurence Meyer pour m'avoir encadré et associé au travail réalisé dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY. Je vous en suis très reconnaissant.

- A l'unité de recherche clinique de l'IPLESP en charge de l'étude ANRS-PREVENIR, en particulier Lambert Assoumou, Dominique Costagliola et Mayssam El-Mouhebb pour l'assistance qu'ils m'ont apportée.

- A l'ensemble de l'équipe du PHPT en Thaïlande pour son accueil, sa disponibilité, son enthousiasme et son professionnalisme. Je suis très heureux de pouvoir continuer à travailler avec vous sur de nouveaux projets.

- A l'équipe du COREVIH Ile de France Est, en particulier à Alexandre Brun et Gwenn Hamet, pour m'avoir épaulé dans l'étude sur la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis.
- A l'ensemble des collègues du service des maladies infectieuses de l'hôpital Saint Louis qui m'ont accompagné pendant mon clinicat et qui ont participé de près ou de loin à ma formation. Merci de m'avoir soutenu durant ces trois années qui n'ont pas toujours été faciles.
- A l'École Doctorale de Santé Publique (EDSP), pour avoir accepté ma candidature en tant que doctorant et pour le bon suivi et l'encadrement durant ces trois années.
- Enfin merci à mes amis, à ma famille, à ma sœur Eva, et à mes parents, Marie Paule et Guy, qui ont toujours été là pour moi et ont toujours su œuvrer à mon épanouissement. Merci pour votre indéfectible soutien qui a rendu ce travail possible.

LISTE DES COMMUNICATIONS

Communications orales de langue française :

- Journées thématiques PrEP – IST – Santé sexuelle, 30 mars 2021, Conférence virtuelle PrEP et rein : quels sont les risques ? comment les PREVENIR ?
- ANRS | Maladies infectieuses émergentes, 28^{ème} séminaire scientifique technique et scientifique Brésil – France, 9-11 novembre 2021. La toxicité rénale en PrEP : une barrière à l'implémentation ?

Communications orales de langue anglaise :

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4–7 March 2019, Seattle, Washington, United States. Changes in kidney function among MSM initiating on-demand TDF/FTC for HIV PrEP. [Themed discussion] Disponible sur : <http://www.croiwebcasts.org/console/player/41342?mediaType=slideVideo&>
- European AIDS Clinical Society Conference, 27-30 October 2021, London, United Kingdom. Renal toxicity in PrEP. [Invited Speaker - Meet the expert Session]
- European AIDS Clinical Society Conference, 27-30 October 2021, London, United Kingdom. Renal safety of on-demand and daily TDF/FTC for HIV pre-exposure prophylaxis in the ANRS-PREVENIR Study. [Best Poster Presentation].

Communications affichées :

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4–7 March 2019, Seattle, Washington, United States. Changes in kidney function among MSM initiating on-demand TDF/FTC for HIV PrEP.
- AIDS conference 2020, Virtual Conference, 6-10 July 2020. TDF renal safety in HBV-infected, HIV-negative women during pregnancy and post-partum period.
- Journée nationale d'infectiologie, Bordeaux, 15-17 juin 2022. Incidence et facteurs associés aux effets indésirables rénaux graves chez les usagers de PrEP. Prix du meilleur poster VIH.

Publications scientifiques :

- **Liegeon G**, Antoni G, Pialoux G, Capitant C, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Cua E, Senneville E, Raffi F, Meyer L, Molina J.-M, for the ANRS-IPERGAY study group. (2020). Changes in kidney function among men having sex with men starting on demand tenofovir disoproxil fumarate—Emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis. *Journal of the International AIDS Society*, 23(2), e25420.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jia2.25420>
- **Liegeon G**, Ngo-Giang-Huong N, Salvadori N, Bunpo P, Cressey R, Achalapong J, Kanjanavikai P, Na Ayudhaya OP, Prommas S, Siriwachirachai T, Sabsanong P, Mary JY, Jourdain G, for the iTAP Study Team. Proximal tubular dysfunction in pregnant women receiving tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 19 janv 2022;dkab490.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab490>
- **Liegeon G**. Safety of oral tenofovir disoproxil - emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis in adults. *Current Opinion in HIV and AIDS*. juill 2022;17(4):199-204.
DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000747>
- **Liegeon G**, Assoumou L, Ghosn J, El Mouhebb M, Palich R, Palacios C, Slama L, Surgers L, Genin M, Beniguel L, Goldwirt L, Duvivier C, Rojas Castro D, Costagliola D, Molina JM, the ANRS-PREVENIR Study Group. Impact on renal function of daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis in the ANRS-PREVENIR study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 7 oct 2022;dkac336.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac336>
- **Liegeon G**, Brun A, Hamet G, Zeggagh J, Pintado C, Loze B, Tateo M, Ponscarne D, Rozenbaum W, Molina JM. Renal Failure in a Large Cohort of HIV Pre-Exposure Prophylaxis Users using On-Demand and Daily Tenofovir Disoproxil / Emtricitabine. [Soumission prochaine à *Journal of AIDS*]

Table des matières

1	Introduction :	13
1.1	<i>Données épidémiologiques sur l'infection par le VIH et l'hépatite B :</i>	13
1.1.1	Infection par le VIH :	13
1.1.2	Infection par le VHB :	15
1.2	<i>Limites des stratégies actuelles de prévention du VIH et de l'hépatite B :</i>	17
1.2.1	Prévention de l'infection par le VIH :	17
1.2.2	Prévention de l'infection par le VHB :	22
1.3	<i>Utilisation du ténofovir disoproxil dans la prévention des infections par le VIH et l'hépatite B :</i>	25
1.3.1	Le ténofovir disoproxil : un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le virus de l'hépatite B...	25
1.3.2	La prophylaxie pré-exposition du VIH : une méthode efficace pour réduire le risque d'infection par le VIH.	27
1.3.3	Efficacité du ténofovir dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VHB :	33
1.4	<i>La toxicité du ténofovir disoproxil : une potentielle barrière à son utilisation dans la prévention du VIH et de l'hépatite B ?</i>	36
1.4.1	Impact rénal du ténofovir disoproxil :	36
1.4.1.1	Physiopathologie de l'atteinte rénale liée au ténofovir :	36
1.4.1.2	Atteinte tubulaire aiguë :	38
1.4.1.3	Atteinte rénale chronique :	39
1.4.2	Impact osseux du ténofovir disoproxil :	40
1.4.3	Données de sûreté chez la femme enceinte :	41
1.4.4	Toxicité du TDF chez les usagers de PrEP :	42
1.4.4.1	Atteinte osseuse :	43
1.4.4.2	Atteinte rénale :	43
1.5	<i>Mieux appréhender le risque de toxicité rénale du TDF utilisé en prévention de l'infection par le VIH ou le VHB : une nécessité pour promouvoir ces interventions :</i>	54
2	Matériels et méthodes :	59
2.1	<i>Évaluer l'incidence, les facteurs associés et la réversibilité des évènements indésirables rénaux cliniquement pertinents chez les usagers de PrEP.</i>	59
2.1.1	Justification et choix de l'étude princeps :	59
2.1.2	Objectifs du travail sur la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis :	59
2.1.3	Choix de la population et schéma de l'étude :	60
2.1.4	Critères de jugement :	60
2.1.5	Analyse statistique :	61
2.1.6	Aspect éthique :	61
2.2	<i>Évaluer si l'utilisation d'une PrEP à la demande permet de réduire la toxicité rénale du TDF chez les usagers de PrEP</i>	62
2.2.1	Justification et choix des études princeps :	62
2.2.2	Etude de la fonction rénale dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY :	63
2.2.2.1	Objectifs du travail sur l'essai clinique ANRS-IPERGAY :	63
2.2.2.2	L'essai clinique ARNS-IPERGAY :	63
2.2.2.3	Procédure de suivi des participants durant l'essai :	64

2.2.2.4	Choix de la population d'analyse pour la sous-étude sur la fonction rénale :	64
2.2.2.5	Analyse statistique :	65
2.2.2.6	Aspect éthique :	66
2.2.3	Etude la fonction rénale dans la cohorte ANRS-PREVENIR :	66
2.2.3.1	Objectifs du travail sur la cohorte ANRS-PREVENIR :	66
2.2.3.2	La cohorte ANRS-PREVENIR :	66
2.2.3.3	Procédure de suivi des participants dans la cohorte :	67
2.2.3.4	Choix de la population d'analyse pour la sous-étude sur la fonction rénale :	67
2.2.3.5	Critères de jugement :	67
2.2.3.6	Analyse statistique :	68
2.2.3.7	Aspect éthique :	69
2.3	<i>Évaluer le risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF pour la PTME du VHB. ...</i>	69
2.3.1	Justification et choix de l'étude princeps :	69
2.3.2	Objectifs du travail dans l'essai clinique iTAP :	70
2.3.3	L'essai clinique iTAP :	70
2.3.4	Collecte et analyse des échantillons urinaires :	70
2.3.5	Critère de jugement :	71
2.3.6	Analyse statistique :	72
2.3.7	Aspect éthique :	72
3	Résultats :	72
3.1	<i>Incidence et facteurs associés à la survenue d'une insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis :</i>	72
3.1.1	Population de l'étude :	72
3.1.2	Prévalence de l'insuffisance rénale dans la population de l'étude :	73
3.1.3	Incidence et facteurs associés à la survenue d'une insuffisance rénale :	73
3.1.4	Gestion des épisodes d'insuffisance rénale et évolution ultérieure du DFGe :	77
3.1.5	Résumé des résultats dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis :	80
3.2	<i>Etude de la fonction rénale dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY :</i>	80
3.2.1	Caractéristiques des participants de l'étude :	80
3.2.2	Evolution du DFGe dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY :	81
3.2.3	Evolution du DFGe de l'ensemble des participants ayant reçu du TDF/FTC :	85
3.2.4	Association entre les caractéristiques à l'inclusion et la réduction du DFGe au cours du temps :	86
3.2.5	Impact sur le DFGe de différents niveaux d'exposition au TDF/FTC :	86
3.2.6	Association entre la réduction du DFGe et le nombre de comprimés utilisés durant l'étude :	86
3.2.7	Effets indésirables rénaux graves :	88
3.2.8	Surveillance par bandelettes urinaires :	89
3.2.9	Résumé des résultats dans l'essai clinique ANRS-Ipergay et son extension en ouvert :	91
3.3	<i>Etude de la fonction rénale dans la cohorte ANRS-PREVENIR :</i>	91
3.3.1	Caractéristiques des participants inclus dans l'étude :	91
3.3.2	Évolution du DFGe en fonction du schéma posologique de PrEP :	92
3.3.3	Corrélation entre la concentration de TFV-DP dans les DBS à 12 mois et l'AUC de $\Delta eGFR$:	94
3.3.4	Facteurs associés à une AUC négative du $\Delta eGFR$ durant l'étude :	96
3.3.5	Événements indésirables rénaux graves durant l'étude :	96
3.3.6	Résumé des résultats dans la cohorte ANRS-Prevenir :	98
3.4	<i>Risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF pour la PTME du VHB :</i>	98

3.4.1	Caractéristiques des participantes incluse dans l'étude :.....	98
3.4.2	Tubulopathie à 32 semaines de gestation et à 2 mois post-partum :	100
3.4.3	Précocité et réversibilité de la tubulopathie :	101
3.4.4	Conséquence de la tubulopathie sur le développement des enfants :	102
3.4.5	Conséquence de la tubulopathie sur la densité minérale osseuse des mères :	102
4	Discussion.....	105
4.1	<i>Incidence, facteurs associés et réversibilité des évènements indésirables rénaux cliniquement pertinents chez les usagers de PrEP :</i>	105
4.2	<i>Impact de la PrEP à la demande sur la fonction rénale :</i>	108
4.3	<i>Risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF pour la PTME du VHB :</i>	116
5	Perspectives :	119
5.1	<i>Gestion du risque rénal chez les personnes exposées au TDF en prévention de l'infection par le VIH ou le VHB :</i>	119
5.1.1	Faut-il évaluer la fonction rénale avant d'initier le traitement ?	119
5.1.2	A quelle fréquence surveiller la créatinine ?	121
5.1.3	Faut-il surveiller des marqueurs de tubulopathie ?	123
5.1.4	Que faire pour les usagers ayant une fonction rénale suboptimale ?	124
5.1.5	Quand faut-il arrêter le TDF ?	126
5.1.6	Que faire chez les individus présentant une insuffisance rénale ?	127
5.1.7	Quel suivi chez les femmes enceintes et allaitantes sous PrEP ?	129
5.2	<i>Stratégie de démedicalisation dans l'utilisation du TDF en prévention du VIH :</i>	131
5.3	<i>Toxicité rénale du ténofovir en prévention du VIH : un obstacle désuet dans les prochaines années ?</i> 135	
5.3.1	Nouveaux agents de PrEP en cours de développement :	135
5.3.2	Cabotegravir injectable :	137
5.3.3	Lenacapavir injectable :	140
6	Conclusion :	142
7	Références :	143
8	Appendix :	162

Tables des tableaux

Tableau 1. Effets indésirables rénaux dans les principaux essais cliniques de PrEP.	45
Tableau 2. Evolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les essais cliniques de PrEP continue.	49
Tableau 3. Évolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les cohortes d’usagers de PrEP.	52
Tableau 4. Caractéristiques des participants de la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis.	75
Tableau 5. Incidence et facteurs associés à la survenue d’une insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de l’hôpital Saint Louis.	76
Tableau 6. Caractéristiques des usagers de PrEP ayant présenté une insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis.	79
Tableau 7. Caractéristiques des participants inclus dans l’essai clinique ANRS-IPERGAY.	82
Tableau 8. Facteurs à l’inclusion associés à une réduction du DFGe chez tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l’essai clinique ANRS-IPERGAY.	87
Tableau 9. Relation entre le niveau d’exposition au TDF/FTC et le DFGe chez tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l’essai clinique ANRS-IPERGAY.	88
Tableau 10. Effets indésirables rénaux pendant la phase en insu et chez tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l’essai clinique ANRS-IPERGAY.	89
Tableau 11. Caractéristiques des participants de la cohorte ANRS-PREVENIR impliqués dans la sous-étude sur la fonction rénale.	93
Tableau 12. Relation entre la concentration de TFV-DP dans les DBS à 12 mois et l’AUC moyenne de $\Delta eGFR$ de M9 à M12 dans la cohorte ANRS-PREVENIR.	95
Tableau 13. Facteurs associés à une variation négative de l’AUC de $\Delta eGFR$ dans la cohorte ANRS-PREVENIR.	97
Tableau 14. Caractéristiques des femmes incluses dans la sous-étude tubulopathie de l’essai clinique iTAP.	99
Tableau 15. Concentrations des biomarqueurs de dysfonction tubulaire par groupe de traitement dans l’essai clinique iTAP.	101
Tableau 16. Fréquence et pourcentage de femmes présentant une tubulopathie dans l’essai clinique iTAP.	103
Tableau 17. Précocité et réversibilité de la tubulopathie dans l’essai clinique iTAP.	104
Tableau 18. Caractéristiques des nourrissons en fonction de la présence d’une tubulopathie maternelle à 2 mois dans l’essai clinique iTAP.	104
Tableau 19. Recommandations de surveillance de la fonction rénale chez les usagers de PrEP dans différents pays.	122
Tableau 20. Proposition de suivi de la fonction rénale chez les usagers de PrEP.	123

Table des figures

Figure 1. Prévalence de l'hépatite B dans le monde.	16
Figure 2. Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France entre 2012 et 2020.	18
Figure 3. Mécanisme d'action des analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.	25
Figure 4. Résultats des principaux essais cliniques de prophylaxie pré-exposition du VIH.	28
Figure 5. Situations devant faire discuter l'initiation d'une prophylaxie pré-exposition du VIH.	30
Figure 6. Schéma explicatif développé par l'association AIDES sur la PrEP à la demande.	31
Figure 7. Algorithme de prise en charge des femmes infectées par le VHB et de leurs enfants.	35
Figure 8. Impact du ténofovir sur le fonctionnement de la cellule tubulaire proximale rénale.	38
Figure 9. Diagramme de flux des participants impliqués dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis. ...	74
Figure 10. Probabilité cumulée d'apparition d'un premier épisode d'insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis.	77
Figure 11. Gestion des épisodes d'insuffisance rénale et évolution ultérieure du DFGe dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis.	78
Figure 12. Variation au cours du temps du DFGe selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.	83
Figure 13. Distribution des changements de DFGe selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.	84
Figure 14. Probabilité cumulée d'avoir une mesure de DFGe inférieure à 70mL/min/1,73m ² selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.	84
Figure 15. Probabilité cumulée d'avoir une mesure du DFGe en dessous de 70mL/min/1,73m ² parmi tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.	85
Figure 16. Protéinurie et glycosurie sur les bandelettes urinaires réparties selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.	90
Figure 17. Protéinurie et glycosurie sur les bandelettes urinaires réalisées parmi tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.	90
Figure 18. Diagramme de flux des participants de la cohorte ANRS-PREVENIR.	92
Figure 19. Evolution moyenne du DFGe en fonction du schéma posologique de PrEP dans la cohorte ANRS-PREVENIR.	94
Figure 20. Diagramme de flux des femmes incluses dans la sous-étude tubulopathie de l'essai clinique iTAP.	100
Figure 21. Evolution de la fonction rénale dans l'essai clinique DISCOVER.	112
Figure 22. Évolution de la fonction rénale dans l'essai clinique DISCOVER en fonction de l'âge et du DFGe à l'inclusion.	112
Figure 23. Proposition d'algorithme de prise en charge des usagers de PrEP avec un DFGe < 70mL/min/1,73m ²	135
Figure 24. Nouveaux agents de PrEP en cours de développement.	138

Liste des abréviations

CAB	Cabotégravir
CAB-LA	Cabotégravir injectable de longue durée d'action
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
DBS	<i>Dried blood spot</i> (Tache de sang séché)
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DMO	Densité minérale osseuse
FTC	Emtricitabine
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
INVS	Institut national de veille sanitaire
IST	Infections sexuellement transmissibles
LEN	Lénacapavir
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PA	Personnes années
PrEP	<i>Pre-exposure prophylaxis</i>
PBMC	Cellules mononucléaires du sang périphérique
PTME	Prévention de la transmission mère-enfant
PVVIH	Personnes vivant avec le VIH
PVVHB	Personnes vivant avec le VHB
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TAF	Ténofovir fumarate alafenamide
TDF	Ténofovir disoproxil (sel de fumarate et autres)
TFV	Ténofovir
TFV-DP	Ténofovir diphosphate
TPE	Traitement post exposition
TROD	Tests rapides d'orientation diagnostique
UDI	Usagers de drogues intraveineuses
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB	Virus de l'hépatite B

1 Introduction :

1.1 Données épidémiologiques sur l'infection par le VIH et l'hépatite B :

1.1.1 Infection par le VIH :

L'infection par le VIH / SIDA reste un problème majeur de santé publique dans le monde. L'ONUSIDA estime que près de 79,3 millions de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie et que cette infection a été responsable de près de 36,6 millions de décès. En 2020, 37,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde dont 1,7 million d'enfants et 53% de femmes.¹ Près de 16% des personnes infectées par le VIH (6,1 millions d'individus) ne connaissent pas leur séropositivité, expliquant le maintien de la dynamique épidémique à des niveaux élevés. Ces dernières années ont été marquées par des progrès considérables dans l'accès aux antirétroviraux. Depuis 2010, près de 7,8 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont débuté un traitement antirétroviral et près de 28 millions sont actuellement sous traitement, soit 87% des personnes se sachant infectées. Bien que le nombre de nouvelles infections annuelles ait diminué de 31% depuis 2010, près de 1,5 million de personnes ont appris leur séropositivité VIH durant l'année 2020 et 600 000 personnes sont décédées du SIDA et des complications associées au VIH cette même année.¹

L'épidémie à VIH tend à se concentrer de plus en plus dans des populations dites « clés » (clé du point de vue du contrôle de l'épidémie) qui représentent maintenant près de 65% des nouvelles infections par le VIH à l'échelle mondiale et jusqu'à 93% des nouvelles infections en dehors de l'Afrique sub-saharienne.¹ Dans de nombreuses sociétés, ces populations « clés » sont l'objet de processus de marginalisation, de discrimination ou de harcèlement qui contribuent à accroître leur risque d'infection par le VIH tout en restreignant leur accès aux soins. Ces populations clés comprennent les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les personnes transgenres, en particulier les femmes transgenres, les travailleurs du sexe, les usagers de drogues injectables (UDI) et les personnes incarcérées ou en détention. En comparaison aux individus n'appartenant pas à ces populations clés, le risque d'infection par le VIH est multiplié par 35 chez les UDI, 34 chez les femmes transgenres, 26 chez les travailleurs du sexe et 25 chez les HSH.¹ Ces données épidémiologiques indiquent que l'évolution de l'épidémie à VIH n'est pas qu'un problème médical et soulignent la nécessité d'interventions structurelles, comportementales et biomédicales ciblées pour ces populations clés .

Les femmes restent également particulièrement touchées par l'épidémie. Toutes les semaines, près de 4 000 femmes âgées de 15 à 24 ans sont infectées en Afrique sub-saharienne. La proportion de femmes vivant avec le VIH dans cette tranche d'âge est deux fois supérieure à celle des hommes et 6 infections sur 7 chez les 15-19 ans concernent des jeunes femmes ou des adolescentes. Les femmes comptent actuellement pour 63% des nouvelles infections par le VIH dans cette région du monde.¹ Le risque d'acquisition du VIH chez les femmes est augmenté par les violences physiques et sexuelles dont certaines font l'objet. A ce jour, près de 35% des femmes dans le monde rapportent avoir été victimes de violences de la part d'un conjoint ou d'une personne extérieure à leur foyer au cours de leur vie.¹

En France, l'Institut de veille sanitaire estimait en 2016 que près de 172 700 personnes vivaient avec le VIH en France, dont près de 24 000 (14%) ignorant leur séropositivité. Bien que l'épidémie soit toujours active, les objectifs fixés par l'ONUSIDA sont en passe d'être atteints. Néanmoins, sur les 172 700 PVVIH, près de 45 000 personnes (24%) restent actuellement avec une charge virale VIH non contrôlée. Près de 4 900 personnes ont découvert en 2020 leur séropositivité au VIH, soit une diminution de 22 % par rapport à 2019.² Cependant, les mesures de distanciation sociale liées à la pandémie de COVID-19 et la diminution de l'activité de dépistage (-14% entre 2019 et 2020) peuvent aussi expliquer cette réduction du nombre de nouvelles contaminations. Près de 30% des infections sont encore découvertes à un stade avancé de la maladie (stade SIDA ou taux de $CD4 < 200/mm^3$). L'épidémiologie de l'infection reste marquée par de grandes disparités régionales. L'incidence des nouvelles contaminations est beaucoup plus élevée en Guyane (907 par million d'habitants), en Guadeloupe (238), en Ile-de-France (206) et en Martinique (172) par rapport au reste de la France métropolitaine (27 à 88 par million d'habitants) avec des profils de patients différents : les hétérosexuels nés à l'étranger représentent la population la plus touchée par le VIH dans les départements d'outre-mer tandis que les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) représentent une part importante des nouvelles contaminations en France métropolitaine. Le mode de contamination reste majoritairement hétérosexuel (53%) et parmi les personnes contaminées ainsi, 70% étaient nées à l'étranger, dont les trois quarts en Afrique subsaharienne. Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) sont aussi très touchés : en 2020, 42% de l'ensemble des nouvelles contaminations concernaient des HSH (environ 2000), dont 73% étaient nés en France. Le nombre de nouvelles contaminations chez les HSH a augmenté jusqu'en 2012, puis s'est stabilisé, notamment en Ile-de-France. Rapporté à la taille de cette population, le taux de découverte d'infection par le VIH chez les HSH est 6 fois plus élevé que chez les hétérosexuels

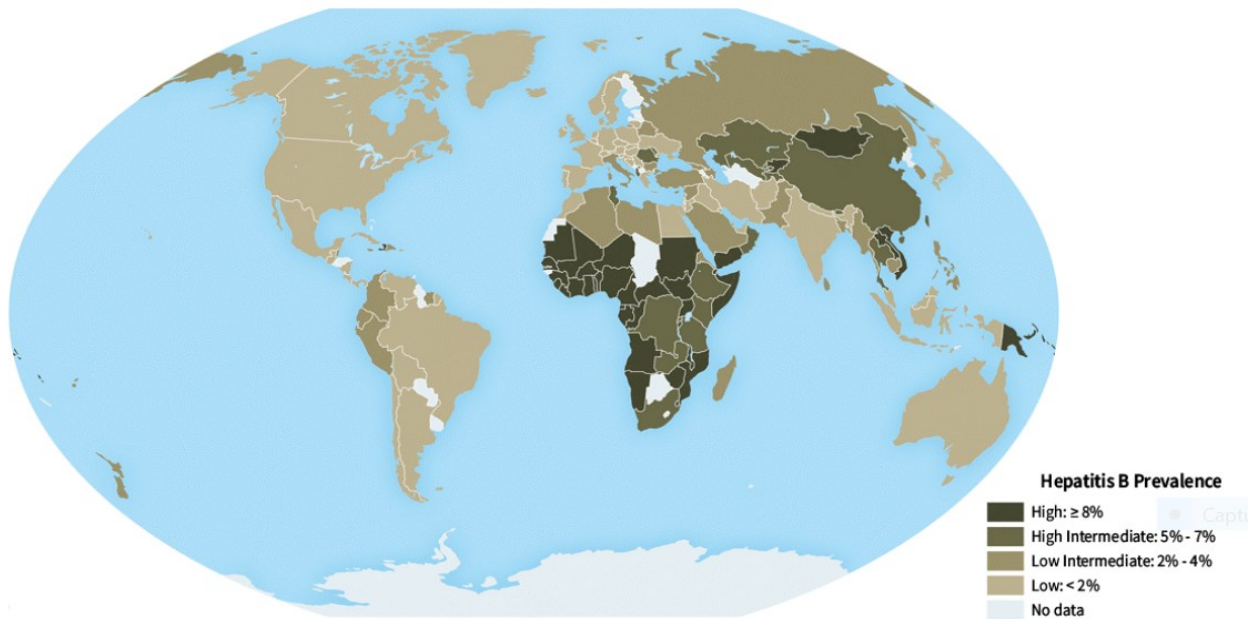
nés à l'étranger et environ 200 fois plus élevé que chez les hétérosexuels nés en France.² Les HSH représentent donc actuellement l'un des groupes les plus à risque d'infection par le VIH. Grâce aux politiques de réduction des risques mises en place en France dès la fin des années 1980, l'utilisation de drogues intraveineuses est devenue un mode de contamination rare. En 2020, Santé publique France estimait que près de 1,5% des nouvelles contaminations survenaient chez des usagers de drogues intraveineuse.² Néanmoins, ce type de contamination persiste en France à la faveur de nouvelles pratiques sexuelles associées à l'utilisation de nouveaux produits de synthèse dérivés des amphétamines par voie injectable. Cette pratique, appelée « slam », s'inscrit plus largement dans des pratiques de consommation de produits psychoactifs pendant l'acte sexuel qui sont regroupés sous le terme de « *chemical sex* » ou « *chemsex* ». L'infection par le VIH est donc loin d'être éradiquée en France, et représente toujours une problématique active de santé publique.

Pour mettre fin à l'épidémie de SIDA d'ici 2030, l'ONUSIDA s'était donné l'objectif ambitieux d'atteindre la cible des 90-90-90 en 2020 (90% des PVVIH connaissent leur statut sérologique, 90% des personnes dépistées séropositives bénéficient d'un traitement antirétroviral et 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral sont indétectables sous traitement). Cet objectif n'a pas pu être atteint avec, en 2020, 84% des PVVIH qui connaissaient leur statut virologique, 87% des personnes dépistées qui avaient accès à un traitement antirétroviral et 90% des PVVIH qui étaient contrôlés sous traitement.¹ L'interruption des traitements antirétroviraux et la restriction d'accès aux services de prévention du VIH pendant la pandémie de COVID-19 pourraient également avoir de graves conséquences en termes de rebond épidémique et d'augmentation de la mortalité liée au VIH dans les prochaines années.

1.1.2 Infection par le VHB :

Le VHB est un virus à ADN, partiellement double brin, enveloppé, de la famille des Hepadnaviridae, qui compte dix génotypes (A-J). En 2019, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait que 296 millions de personnes vivaient avec une hépatite virale chronique B dans le monde et qu'une seule personne sur dix connaissait son infection.³ Chaque année 820.000 personnes vivant avec le VHB (PVVHB) décèdent des complications de l'infection par cirrhose et cancer du foie. La prévalence globale de l'infection est de 3,8% avec de fortes disparités géographiques (Figure 1). L'Afrique et la zone du pacifique ouest totalisent près des deux tiers des personnes infectées par le VHB dans le monde avec des prévalences respectives de 7,5% et 5,9%.

Figure 1. Prévalence de l'hépatite B dans le monde.



Source: Centers for Disease Control and Prevention. [CDC Yellow Book 2020](#): Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2019.

Un pour cent des personnes vivant avec le VHB (PVVHB) ont une infection par le VIH et 7,4% des PVVIH sont infectées par le VHB. La co-infection par le VIH entraîne une progression plus rapide de l'hépatite vers le stade de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire. Actuellement, seules 6,6 millions de PVVHB sont traitées pour leur hépatite dans le monde alors que l'OMS estime le nombre d'individus éligibles entre 36 et 72 millions, ce qui souligne bien le retard pris dans le dépistage et le traitement de cette infection.³ La transmission de la mère à l'enfant du VHB est le principal mode de transmission du virus dans les zones de forte (prévalence $> 9\%$) et de moyenne endémie (prévalence de 2 à 8%) du VHB. Ce mode de transmission est responsable de près de 90% des nouveaux cas d'hépatite B chroniques dans le monde. Ceci s'explique par le fait que près de 90% des enfants exposés au VHB durant la grossesse, l'accouchement ou le post-partum vont développer une infection chronique par le VHB contre seulement 5% des adultes.^{4,5} Les programmes d'immunisation précoce des nourrissons par sérovaccination ont permis de réduire la proportion globale d'enfants de moins de 5 ans présentant une infection chronique par le VHB de 5% dans les années 1980 à 0,9% en 2019.³ Cette cible de moins 1% définie par l'OMS dans sa stratégie d'éradication des hépatites virales n'a pas encore été atteinte en Afrique sub-saharienne. Un travail de modélisation estimait qu'en 2016, à l'échelle mondiale, 87 % des nourrissons recevaient les trois doses du vaccin contre le VHB lors de leur première année de vie, que 46 % avaient bien reçu leur première dose de vaccin dans les 24 heures suivant la naissance et que 13 % avaient reçu des immunoglobulines

anti hépatite B en plus du schéma vaccinal complet.⁶ Par conséquent, le nombre de nouvelles infections par le VHB reste élevé dans le monde avec près de 1,5 million de nouvelles contaminations en 2019.³ D'importants progrès sont donc encore à réaliser pour éradiquer la transmission de la mère à l'enfant de cette infection. Dans cette optique, un plan de lutte ambitieux a été mis en place par l'OMS pour réduire de 90% le nombre de nouveaux cas d'hépatite et de 65% les décès liés aux hépatites à l'horizon 2030.³

La France est un pays de faible endémie pour l'hépatite B. En 2016, une enquête estimait que près de 135 706 personnes dans la population des 18-75 ans étaient infectées par le VHB en métropole.⁷ La prévalence globale de l'hépatite B était de 0,30%. Cette prévalence augmentait significativement avec l'âge, dépendait du lieu de naissance (5,81 % pour les personnes nées en Afrique sub-saharienne contre 0,14 % pour celles nées en France métropolitaine) et des pratiques sexuelles (3,39 % chez les HSH contre 0,16 % pour les autres hommes). Seuls 17,5% des PVVHB connaissaient leur statut infectieux dans cette enquête. Chez les femmes enceintes, les données de l'Enquête Nationale Périnatale (ENP) de 2016 montraient une prévalence de l'antigène HBs de 0,84% mais qui pouvait atteindre 5,5% chez les mères nées en Asie ou en Afrique subsaharienne. La mise en œuvre de la sérovaccination n'était rapportée que pour 70 des 110 nouveau-nés de mères porteuses de l'AgHBs, soulignant que l'implémentation de la sérovaccination systématique reste encore insuffisante en France.⁸ En 2019, près de 34.000 patients étaient en affection de longue durée pour l'hépatite B dont 66% d'hommes. Une enquête nationale sur la mortalité liée à l'hépatite B en 2001 montrait que le nombre de décès imputables au VHB était de 1327 ce qui correspondait à un taux de mortalité de 2,2 pour 100 000 habitants. Le taux de décès était 2,5 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes, avec un âge moyen au décès de 65 ans. La cirrhose était la principale cause de décès (93%) avec un CHC associé à la cirrhose dans 35% des cas.⁹ En 2017, 7 693 nouveaux patients étaient hospitalisés pour CHC en France, 1 822 (23,7%) présentaient une hépatite virale chronique, dont 542 (7,0%) une infection par le VHB.¹⁰ Le nombre de décès secondaires à l'hépatite B reste donc élevé en France et souligne le besoin urgent d'intensifier la stratégie de dépistage du VHB pour PREVENIR les complications liées à cette maladie.

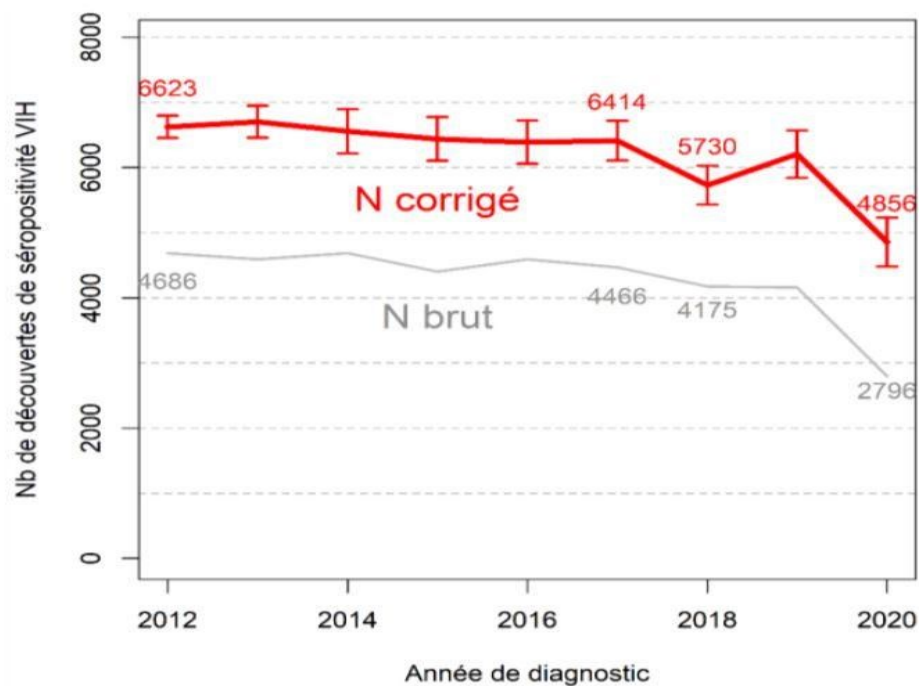
1.2 Limites des stratégies actuelles de prévention du VIH et de l'hépatite B :

1.2.1 Prévention de l'infection par le VIH :

Même si le nombre de nouvelles infections par le VIH a été réduit de 30% à l'échelle mondiale depuis 2010, près de 1,5 million de personnes ont appris leur séropositivité au cours de l'année

2020. Ce chiffre élevé est au-dessus des objectifs fixés par l'ONUSIDA de réduire le nombre des nouvelles infections en dessous de 500.000 cas par an à l'horizon 2020. En France, le nombre de nouvelles contaminations par le VIH ne décroît plus de façon significative depuis les années 2010 (Figure 2). L'épidémie s'est désormais stabilisée autour de 6 000 nouvelles contaminations par an avec une dynamique épidémique qui s'inscrit non plus à une échelle nationale, mais locale, avec des inégalités importantes de répartition entre les territoires. Les groupes de population les plus touchés sont plus que jamais les HSH et les populations des deux sexes originaires d'Afrique sub-saharienne et des territoires français d'Amérique. Le renforcement des stratégies de prévention est donc plus que jamais nécessaire.

Figure 2. Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France entre 2012 et 2020.



Infection par le VIH et IST bactérienne – Données épidémiologiques – Santé Publique France – Décembre 2021

La stratégie actuelle de prévention repose sur la mise en œuvre de plusieurs méthodes visant à casser les chaînes de transmission du VIH. Cette prévention dite combinée repose sur trois piliers : l'utilisation du préservatif, le dépistage systématique des populations à risque, et l'utilisation des traitements antirétroviraux pour le traitement des PVVIH et en cas d'exposition au VIH.

L'utilisation du préservatif est un moyen très efficace de protection vis-à-vis du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST). L'efficacité théorique du préservatif masculin est élevée mais son efficacité réelle est variable selon les IST et les pratiques sexuelles. Les études récentes montrent que l'usage du préservatif permet une réduction du risque d'infection par le VIH compris entre 70 et 91% chez les HSH^{11,12} et de près de 80% en cas de rapports hétérosexuels.¹³ La mauvaise utilisation du préservatif et les incidents par rupture ou glissement sont responsables d'une efficacité sous optimale.¹⁴ Malgré la mise en place de campagnes de promotion depuis près de 30 ans et sa mise à disposition gratuite par les Etats et les milieux associatifs, son utilisation reste inconstante dans les populations-clés. Dans l'enquête européenne de l'ECDC - EMIS-2017 (The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey) réalisée sur près de 40 000 HSH en Europe en 2017, 58% des participants déclaraient avoir eu au moins une pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels de statut sérologique VIH inconnu dans les 12 derniers mois.¹⁵ Paradoxalement, les connaissances de base à propos du VIH et des ISTs étaient élevées dans cette étude et près de 97% des participants savaient que le préservatif pouvait réduire de façon significative le risque d'acquisition du VIH. Il en ressort que l'utilisation du préservatif ne saurait être améliorée uniquement par sa promotion ou l'éducation des individus sur le VIH et les ISTs. Les déterminants de son utilisation sont probablement plus complexes et moins accessibles à des mesures de santé publique pour en renforcer son usage. Ce constat pointe la nécessité de développer d'autres stratégies de prévention du VIH pour répondre aux besoins des utilisateurs irréguliers du préservatif.

Le dépistage est le deuxième pilier de la prévention du VIH. La détection précoce d'une infection par le VIH permet à l'individu de mettre en œuvre des mesures comportementales pour ne pas transmettre le virus à ses partenaires tout en initiant rapidement un traitement antirétroviral dont on sait qu'il bloque la transmission du virus.^{16,17} Les tests de diagnostics du VIH ont fait des progrès considérables depuis 1985. Les tests ELISA actuels dits de 4^e génération reposent sur la détection simultanée des anticorps dirigés contre le VIH-1 ou le VIH-2 et de l'antigène p24 du VIH-1. Ce type de test permet une détection de l'infection par le VIH dès trois semaines après la date de contamination. Les modalités de test se sont également élargies. En plus des tests ELISA réalisés en laboratoire, les tests rapides d'orientation diagnostiques (TRODs) et les autotests de dépistage (ADVHI) permettent de faciliter l'accès au dépistage du VIH. Les TRODs sont des tests rapides du diagnostic du VIH, de réalisation simple, avec un rendu de résultat en de moins de 30 minutes. Ce type de test peut être réalisé

par une tierce personne qui n'est pas forcément un professionnel de santé, ce qui permet sa large implémentation, notamment dans le milieu associatif. Enfin, les autotests de dépistage (ADVIH) sont des tests sanguins rapides disponibles en pharmacie utilisant le même principe que les TRODs mais pouvant être réalisés à domicile de façon totalement autonome. Ces nouveaux tests ont permis la diversification des modalités de dépistage. Le dépistage VIH peut être proposé par un professionnel de santé, une structure associative ou être initié par l'individu lui-même. Ces nouvelles modalités ont permis une augmentation significative du nombre de tests VIH réalisés dans le monde, en particulier dans les pays à faible et moyen revenu. En France, 6,2 millions de sérologies VIH ont été réalisées par les laboratoires de biologie médicale en 2019. L'activité de dépistage a augmenté de +10% sur l'ensemble de la période 2014 - 2018. Cette activité de dépistage doit être renforcée et centrée sur les populations – clés qui sont particulièrement touchées par l'épidémie. En 2016, 26% des HSH ayant découvert leur séropositivité en France déclaraient n'avoir jamais été testés auparavant. Ces données confirment la tendance déjà observée dans l'étude PREVAGAY réalisée en 2015 auprès d'HSH fréquentant les lieux de convivialité gay. Seuls 63% des répondants avaient réalisé un test de dépistage du VIH dans les 12 derniers mois.¹⁸ Pour intensifier l'activité de dépistage dans les populations clés, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en mars 2017 une réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH en France qui recommande un dépistage au minimum une fois par an chez les HSH, devant être rapproché à tous les trois mois chez ceux à haut risque d'exposition ou résidant dans les régions les plus affectées.

Si la politique de dépistage est un enjeu aussi important dans la prévention du VIH, c'est que la mise en place d'un traitement antirétroviral permet de bloquer totalement la transmission du virus. La preuve de ce concept a été apportée en 2011 par l'essai clinique HPTN 052. Cet essai clinique conduit dans 9 pays a suivi 1739 couples hétérosexuels sérodiscordants où l'individu séropositif du couple était randomisé pour recevoir immédiatement ou de façon différée un traitement antirétroviral. Au cours de l'étude, 28 nouvelles infections liées aux partenaires infectés sont survenues, 27 dans le groupe traitement différé contre 1 dans le groupe traitement immédiat.^{16,17} Cette approche a également été validée chez les HSH dans l'étude PARTNER 2 où 783 couples HSH sérodifférents furent recrutés dans 14 pays européens et suivis pendant une durée médiane de 1.6 ans. Aucun cas de contamination n'a été rapporté sur les 75 000 actes sexuels enregistrés impliquant un partenaire avec une charge virale indétectable. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude OPPOSITES ATTRACT avec aucun cas de nouvelle contamination par le VIH dans les couples HSH sérodiscordants.¹⁹ Le traitement antirétroviral

est donc devenu un outil de prévention du VIH à part entière, résumé par l'acronyme anglais TasP « Treatment as Prevention ». Un sujet indétectable sous traitement antirétroviral ne transmet pas le virus. Ce constat a été résumé par le message de santé publique U = U « Undetectable = untransmittable ». Au-delà du bénéfice collectif, les essais ANRS-TEMPRANO et INSIGHT-START ont également démontré le bénéfice individuel pour les PVVIH à initier précocement un traitement antirétroviral pour réduire des complications liées ou non au VIH.^{20,21} Néanmoins, l'impact du TasP sur la réduction du nombre de nouvelles infections par le VIH à l'échelle d'une population reste difficile à évaluer et les résultats des études interventionnelles divergent.²²⁻²⁵ L'efficacité du TasP s'avère conditionnée par les interventions de santé publique mises en œuvre: accès au dépistage et traitement rapide en cas d'infection, efficience des traitements utilisés et rétention des PVVIH dans les structures de soins.

Les traitements antirétroviraux peuvent également s'utiliser chez des individus séronégatifs suite à une exposition au VIH. Cette approche, appelée prophylaxie post-exposition ou traitement post exposition du VIH (TPE), permet une réduction du risque d'infection par le VIH si le traitement est débuté au plus tard dans les 72h suivant un accident d'exposition sanguine ou sexuelle. Bien que cet outil soit intégré depuis 1998 dans les mesures de prévention contre l'infection, la prophylaxie post exposition du VIH reste une stratégie mal évaluée qui n'a jamais été validée dans des essais cliniques de grande envergure. Dans une étude cas témoin réalisée chez 712 travailleurs de santé en Europe et aux États-Unis exposés au VIH suite à une piqûre d'aiguille, les travailleurs ayant suivi un TPE avaient une réduction de 81% du risque de contamination par rapport aux travailleurs n'ayant pas reçu de TPE.²⁶ Dans les accidents d'exposition à caractère sexuel, une étude observationnelle conduite dans la population des HSH suggérait une réduction de 87% du risque de contamination par le VIH lorsqu'un TPE était débuté.²⁷ Ces données suggèrent donc que le traitement post exposition réduit le risque d'infection par le VIH mais que cette protection est loin d'être totale. Le TPE manque également de visibilité dans les populations clés. Dans l'étude européenne EMIS-2017 portant sur près de 110,000 HSH, 45% des personnes interrogées ne connaissaient pas le TPE et seulement 5% en avaient déjà utilisé un.¹⁵ Ce dispositif reste aussi ignoré chez les personnes migrantes, travailleuses du sexe ou encore usagères de drogues. L'étude ANRS-QUALIPEP a permis de démasquer plusieurs freins au développement du TPE. Le délai d'attente aux urgences, le sentiment d'être jugé, la prise en charge hétérogène entre les centres liés aux difficultés pour les soignants d'évaluer le risque, et les difficultés dans la prise du traitement et

du suivi médical sont au premier plan. L'ensemble de ces données soulève des pistes de réflexion intéressantes pour la mise en place de nouvelles stratégies de promotion de ce dispositif.²⁸

D'autres mesures de prévention du VIH ont également fait la preuve de leur efficacité. La circoncision volontaire et médicalisée permet de réduire de 40 à 60% le risque d'acquisition du VIH chez les hommes.²⁹⁻³² Cette stratégie de réduction des risques s'avère intéressante dans les zones de forte endémie du VIH, notamment l'Afrique australe et de l'Est, et dans les populations où elle n'est pas pratiquée pour des raisons religieuses ou culturelles. Chez les usagers de drogues intraveineuses, les programmes de réduction des risques permettant l'accès à des seringues et des aiguilles à usage unique associés à des mesures facilitant l'accès aux soins, au sevrage et au traitement substitutif sont efficaces pour réduire significativement le risque d'infection par le VIH.³³ Enfin, l'utilisation précoce de traitements antirétroviraux chez les femmes enceintes et leur nourrisson a permis de réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant du VIH à moins de 1% dans de nombreux pays.³⁴

Utilisation du préservatif, dépistage systématique des groupes à risque, antirétroviraux pour réduire le risque de transmission du VIH (TasP, TPE), circoncision, programme de réduction des risques, les stratégies de prévention du VIH ne manquent pas mais elles sont toutes confrontées à des limites dans leur implémentation. Malgré l'association de ces différents moyens de prévention, le nombre de nouvelles infections par le VIH reste élevé en France et dans le monde. La dynamique épidémique actuelle est marquée par une augmentation des nouveaux cas d'infection par le VIH dans les populations-clés et leurs partenaires sexuels qui comptent désormais pour 65% des nouvelles contaminations (93% en dehors de l'Afrique subsaharienne). La progression de l'épidémie dans ces populations souligne les limites actuelles de la stratégie de prévention proposée à ces groupes et appelle à d'autres interventions pour atteindre les objectifs de l'ONUSIDA visant à éradiquer l'infection par le VIH comme problème de santé publique d'ici à 2030.

1.2.2 Prévention de l'infection par le VHB :

En 2019, l'OMS estimait à 1,5 millions le nombre de nouvelles infections par le VHB. La transmission de la mère à l'enfant du VHB est le principal mode de transmission du virus dans les zones de forte et de moyenne endémie du VHB. A l'échelle globale, ce mode de transmission est responsable de près de 90% des nouveaux cas d'hépatite.⁵ Le contrôle de l'épidémie passe

donc par des interventions pour réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant du VHB. En l'absence de mesures prophylactiques, à l'âge d'un an, 20 à 40% des enfants nés d'une mère positive pour l'antigène HBs sont infectés par le VHB.³⁵ Le risque de transmission est susceptible de varier en fonction des zones géographiques et des facteurs de risque maternels. Le risque de transmission est nettement majoré (70-90%) lorsque les mères présentent une charge ADN VHB très élevée, qui est souvent associée à l'existence d'un antigène HBe positif. Le risque de chronicisation de l'hépatite B dépend de l'âge de l'enfant au moment de l'infection. Alors que près de 90% des enfants infectés durant la vie fœtale ou la première année de vie développent une infection chronique, le risque de chronicisation est de 25-30% chez les enfants infectés entre l'âge de 1 et 6 ans, et de 5 à 12% chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes.³⁶ La transmission du VHB de la mère à l'enfant peut survenir in utero, durant l'accouchement ou lors de contacts rapprochés après la naissance. L'allaitement ne semble pas augmenter le risque de transmission du VHB et est recommandé par l'OMS.³⁷ Les enfants nés de mères non infectées peuvent aussi s'infecter au contact de personnes infectées en l'absence de vaccination, particulièrement dans les contextes à haute prévalence.

Depuis les années 1980, un vaccin très efficace contre l'hépatite B existe. Ce vaccin contient un antigène HBs de synthèse, très immunogène, produit par une technique d'ADN recombinant. Ce vaccin est produit à faible coût (0,5\$ par dose). L'OMS a commencé à promouvoir un schéma de vaccination avec au moins trois doses, éventuellement intégrées dans les vaccins pentavalents ou hexavalents couvrant d'autres infections potentiellement graves (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenzae type B), dont la première dose est généralement administrée à l'âge de 6 semaines ou 2 mois. En 2019, l'OMS et l'UNICEF estimaient que près de 86% des enfants dans le monde avaient reçu un schéma vaccinal complet avec 3 doses de vaccin.³⁸ Cette intervention a permis une réduction importante des cas d'hépatite B chronique chez les enfants de moins de 5 ans. D'après les dernières estimations de l'OMS, la prévalence globale du portage de l'antigène HBs chez les enfants de moins de 5 ans est passée de 5% à l'ère pré-vaccinale à 0,9% en 2019.³ Cette prévalence est néanmoins variable en fonction des zones géographiques et reste supérieure à 1% notamment en Afrique. Cette persistance de la transmission du VHB s'explique par le fait que certains enfants peuvent être infectés par le VHB avant la première dose de vaccin réalisée à 6 semaines ou 2 mois, en particulier si la mère est porteuse de l'antigène HBs ou si l'enfant est en contact avec une personne infectée par le VHB. Pour couvrir ce risque, l'OMS recommande de vacciner systématiquement contre l'hépatite B tous les nourrissons dans les 24 premières heures de vie

à l'aide d'un vaccin monovalent. Cette vaccination dans les premières heures de vie permet de réduire le risque d'infection périnatale du VHB et augmente la probabilité pour les enfants d'avoir à terme un schéma vaccinal complet.³⁹ Cependant, un travail récent de modélisation estime que seulement 46% des nourrissons à l'échelle mondiale recevaient leur première dose de vaccin à temps.⁶ Des stratégies efficaces ont été proposées pour améliorer la mise en œuvre de la dose de vaccin à la naissance dans les pays à faible et moyen revenu^{40,41}, mais de nombreux obstacles existent, en particulier dans les contextes où les femmes n'accèdent pas systématiquement aux soins prénataux et n'accouchent pas dans une structure de santé.

Chez les enfants nés d'une mère avec une infection chronique par le VHB, la vaccination dans les premières heures de vie suivie de l'administration d'un schéma vaccinal complet permet de diminuer le risque de transmission du VHB à 20 - 25%.⁴² Les essais cliniques et les études de cohortes réalisés montrent que l'administration d'immunoglobulines anti-VHB chez les nouveau-nés de mères chroniquement infectées à haut risque de transmission en plus de la vaccination réduit le risque de transmission du VHB à 7 - 10%.⁴³⁻⁴⁵ La co-administration d'immunoglobulines au nouveau-né est donc insuffisante pour éradiquer totalement le risque de transmission. De plus, du fait des coûts associés, l'administration d'immunoglobulines est difficile à mettre en œuvre dans de nombreux pays à faible revenu particulièrement affectés par l'épidémie.⁴⁶ En effet, les immunoglobulines sont complexes à produire, coûteuses, ont une durée de conservation limitée et nécessitent d'être réfrigérées.

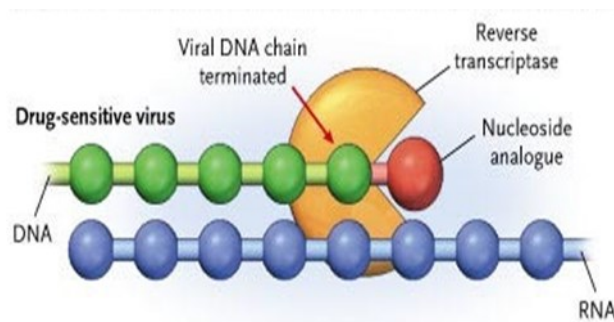
Actuellement, environ un million de femmes dans le monde avec une hépatite virale chronique B et un test antigène HBe positif donnent naissance à un enfant chaque année.⁴⁷ Le risque d'infection chronique de leurs enfants est élevé. Un essai clinique en Thaïlande a montré que l'administration rapidement après la naissance d'immunoglobulines et du vaccin est très efficace, bien qu'imparfaite, pour prévenir la transmission en provenance de la mère (<2%) mais la même stratégie est probablement moins efficace en vie réelle dans des contextes où les soins ne peuvent pas être délivrés de façon aussi ordonnée. Des stratégies complémentaires sont donc nécessaires.

1.3 Utilisation du ténofovir disoproxil dans la prévention des infections par le VIH et l'hépatite B :

1.3.1 Le ténofovir disoproxil : un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le virus de l'hépatite B.

Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine 5' monophosphate qui possède une activité antivirale contre les rétrovirus et les hépadnavirus. Le ténofovir ayant une faible biodisponibilité orale, la molécule est administrée sous la forme d'une prodrogue, le ténofovir disoproxil. L'administration orale de TDF assure une biodisponibilité de ténofovir de l'ordre de 25%. Après une administration par voie orale, le TDF est rapidement converti en ténofovir après une hydrolyse par des estérases. La concentration plasmatique maximale de ténofovir (TFV) est obtenue à 1 ± 0.4 heure après son administration. Une fois entré dans les cellules cibles, le TFV est rapidement converti en TFV-monophosphate puis dans sa forme active, le TFV-diphosphate (TFV-DP). Le TFV-diphosphate bloque la réplication du VIH en agissant comme un analogue compétitif des nucléotides naturels lors la synthèse de l'ADN pro-viral du virus par la transcriptase inverse (Figure 3). Par l'absence d'extrémité 3'OH, le TFV-diphosphate une fois incorporé à la chaîne d'ADN naissante met fin à l'élongation de l'ADN proviral.

Figure 3. Mécanisme d'action des analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.



Tiré de HIV drug resistance, *New England Journal of Medicine*, Clavel, 2004

Les données pharmacocinétiques montrent que le ténofovir a une faible liaison aux protéines plasmatiques (< 1%). La demi-vie plasmatique est de 17h et 70 à 80% du ténofovir est éliminé dans les urines de façon inchangée. Le ténofovir n'étant pas un substrat des cytochromes P450, le risque d'interaction avec d'autres médicaments est limité. Le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) a été initialement commercialisé par la firme Gilead Science®, soit en monothérapie sous le nom de Viread®, soit sous la forme d'une bithérapie en un comprimé unique en

association avec l'emtricitabine (FTC) (Truvada®). Depuis plusieurs années, le brevet du ténofovir disoproxil est tombé dans le domaine public dans plusieurs pays et la molécule est désormais produite par des entreprises de génériques. Ces médicaments génériques combinent le ténofovir disoproxil avec d'autres sels que le fumarate tels le phosphate, le maléate ou le succinate. Par convention, l'acronyme TDF étant utilisé depuis de nombreuses années dans le domaine de l'infection par le VIH et le VHB, nous avons choisi de garder ce terme générique pour désigner le ténofovir disoproxil dans cette thèse, quel que soit le sel qui lui est associé.

Le TDF fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS et est disponible dans les pays à faible et moyen revenu pour un prix de l'ordre 50 à 100 dollars par personne et par an. Le TDF en association avec l'emtricitabine a une autorisation de mise sur le marché en France depuis 2002 pour le traitement de l'infection par le VIH. Cette combinaison est actuellement recommandée par l'OMS en première ligne pour le traitement de l'infection par le VIH en association avec le dolutegravir.⁴⁸ Le TDF en monothérapie est également très actif sur le virus de l'hépatite B et il existe une autorisation de mise sur le marché en Europe dans cette indication depuis 2008. Ce traitement est indiqué en première ligne pour le traitement de l'hépatite B par l'OMS depuis 2015.⁴⁶

L'arrivée du ténofovir sur le marché dans les années 2000 a coïncidé avec un questionnement scientifique autour de la possibilité d'utiliser des antirétroviraux en prévention de l'infection par le VIH. Cet intérêt était notamment suscité par les essais cliniques réalisés dans le champ de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) qui montraient que l'administration d'un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes et leurs enfants permettait de réduire le risque de transmission du virus. Historiquement, cette preuve de concept a été apportée en 1994 par l'essai ACTG 076-ANRS 024 qui démontrait que la zidovudine réduisait de deux tiers le risque de transmission périnatale du VIH par rapport à un placebo.⁴⁹ Parallèlement, les études menées chez les soignants montraient que l'administration précoce d'un traitement antirétroviral après un accident d'exposition au sang réduisait significativement le risque de transmission du VIH.²⁶ Sous l'impulsion de ces résultats, plusieurs études ont été menées dans le modèle macaque et ont permis de démontrer que l'administration orale de ténofovir permettait de réduire de façon significative le risque d'infection par un virus chimérique VIH/SIV après des expositions répétées des macaques par voie vaginale ou rectale.⁵⁰⁻⁵⁵ La preuve définitive de concept a été apportée en 2010 par l'essai clinique CAPRISA conduit en Afrique du Sud.⁵⁶ Dans cette étude clinique en double insu, 889 femmes âgées de 18 à 40 ans étaient randomisées pour appliquer au niveau vaginal dans les 12

heures avant et après une relation sexuelle un gel de ténofovir 1% ou son placebo. L'incidence du VIH dans le groupe ténofovir était de 5,6 pour 100 personnes-années (PA) contre 9,1 pour 100 PA dans le bras placebo, ce qui correspondait à une réduction relative de l'incidence du VIH de 39% (intervalle de confiance 95% : 6-60%). Cette étude majeure a permis l'émergence du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH ou *pre-exposure prophylaxis* (PrEP) en anglais, qui a totalement révolutionné le champ de la prévention du VIH sur les dix dernières années.

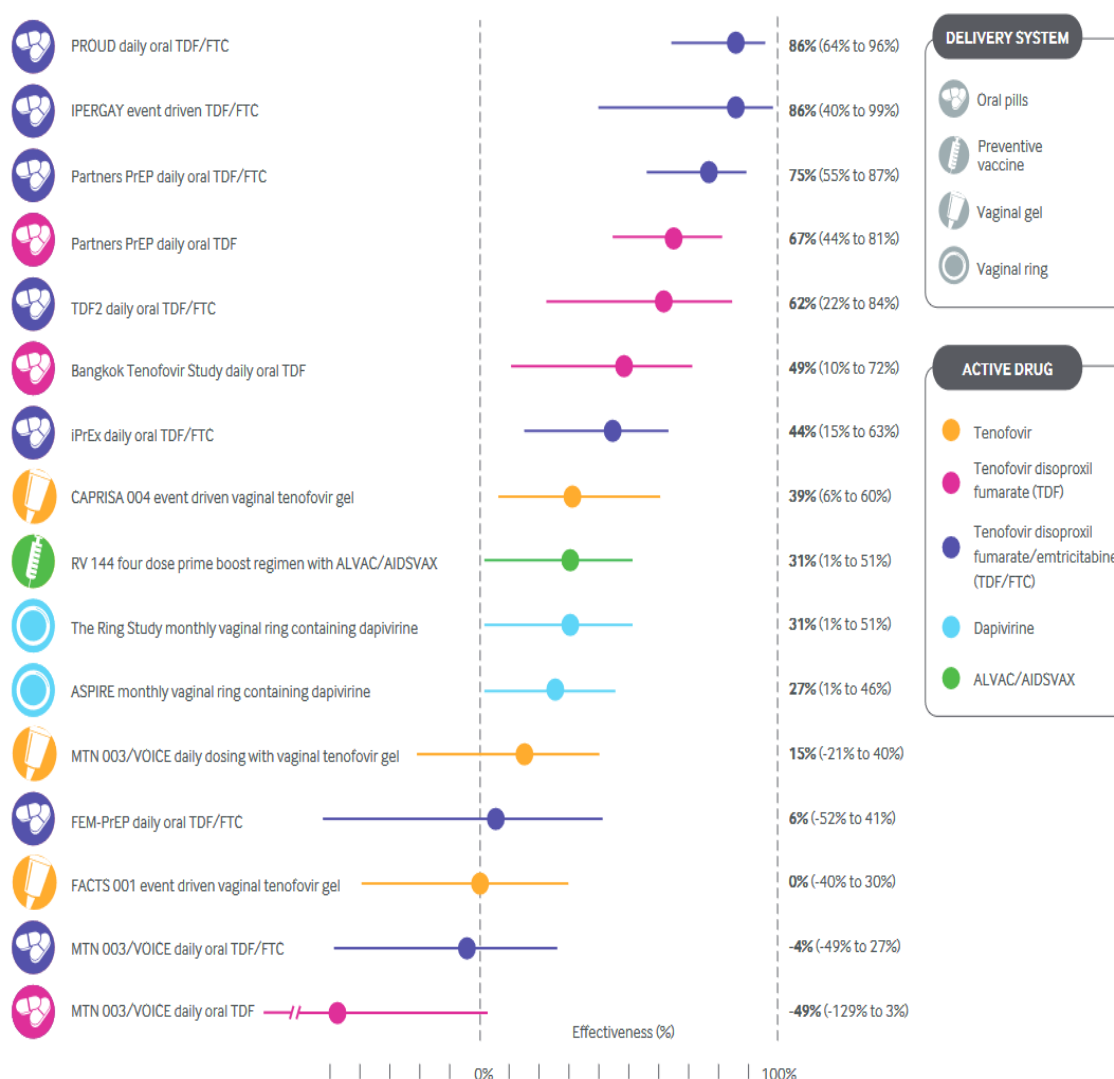
1.3.2 La prophylaxie pré-exposition du VIH : une méthode efficace pour réduire le risque d'infection par le VIH.

La PrEP est une méthode de prévention basée sur l'administration d'un traitement antirétroviral avant une situation à risque d'exposition au VIH chez des personnes séronégatives. En 2010, l'étude iPrEx a été la première étude à démontrer que l'administration de la combinaison ténofovir disoproxil fumarate– emtricitabine (TDF/FTC) avant une exposition sexuelle à risque pouvait réduire le risque d'acquisition du VIH. Dans cet essai clinique, 2 499 HSH et femmes transgenres séronégatifs en Amérique du Nord et du Sud, en Afrique du Sud et en Thaïlande ont été randomisés pour recevoir un comprimé quotidien de TDF-FTC (300 mg/200 mg) ou un placebo. Après un suivi médian de 1,2 an, 36 infections sont survenues dans le groupe TDF/FTC contre 64 dans le groupe placebo, soit une réduction relative de l'incidence du VIH de 44% (IC 95% : 15 à 63).⁵⁷ Ces résultats ont ensuite été confirmés en 2016 dans l'essai clinique PROUD, qui a randomisé des HSH en Angleterre à prendre de façon immédiate ou différée une PrEP continue avec du TDF/FTC.⁵⁸ Parallèlement, l'essai clinique contrôlé randomisé contre placebo ANRS-IPERGAY mené en France et au Québec a démontré l'efficacité du TDF/FTC utilisé à la demande, c'est-à-dire uniquement avant et après un rapport sexuel à risque.⁵⁹ Ces deux études ont montré une réduction du risque relatif d'acquisition du VIH de 86% chez les HSH.

L'efficacité de la PrEP a également été évaluée dans d'autres populations clés. Chez les usagers de drogues intraveineuses, le seul essai randomisé contrôlé par placebo mené auprès de 2 413 participants à Bangkok a montré une réduction relative de l'incidence du VIH de 48,9 % (IC 95 % : 9,6 % à 72,2 %) sous TDF continue.⁶⁰ Dans l'étude Partners PrEP, 4 747 couples hétérosexuels sérodiscordants pour le VIH au Kenya et en Ouganda ont été randomisés pour recevoir de façon journalière du TDF/FTC, du TDF seul ou un placebo : 13, 17 et 52 infections sont survenues respectivement dans chacun des bras de l'étude, ce qui correspondait à une réduction relative de l'incidence du VIH de 67% sous TDF et de 75% sous TDF/FTC.⁶¹

L'efficacité du TDF/FTC en PrEP chez les couples hétérosexuels sérodiscordants a été confirmée dans l'essai clinique TDF-2⁶², tandis que les résultats négatifs obtenus chez les femmes dans les essais cliniques contre placebo VOICE et FEM-PrEP soulignaient que l'observance était un élément essentiel pour atteindre un niveau élevé d'efficacité.^{63,64} Les résultats de ces différents essais cliniques de PrEP sont rapportés dans la figure 4.

Figure 4. Résultats des principaux essais cliniques de prophylaxie pré-exposition du VIH.



Tiré de Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV, *British Medical Journal*, Desai, 2017

Dans l'ensemble, les études montrent que la PrEP orale basée sur l'utilisation du TDF/FTC était très efficace pour prévenir l'infection par le VIH chez les hommes et les femmes. Cette efficacité est directement corrélée au niveau d'observance du traitement. Chez les HSH, la prise de plus

de 4 comprimés par semaine garantit une protection proche de 100%.⁶⁵ Chez les femmes, la protection optimale est atteinte après 3 semaines de traitement continu et nécessite une prise très rigoureuse d'un traitement journalier. Ces différences sont probablement liées à une différence de diffusion du traitement antirétroviral au niveau du compartiment rectal et vaginal. A l'heure actuelle, moins de 10 cas d'échec de PrEP ont été rapportés chez des patients observants de leur traitement. Ces cas étaient majoritairement liés à l'acquisition d'un virus résistant au ténofovir et/ou à l'emtricitabine.⁶⁶

Compte tenu de son efficacité, l'utilisation du TDF/FTC en PrEP est recommandée depuis 2012 par l'OMS pour la prévention de l'infection par le VIH chez les HSH, les femmes transgenres et les couples hétérosexuels discordants. En 2014, l'OMS a élaboré des directives consolidées sur le VIH dans les populations clés recommandant fortement l'utilisation de la PrEP dans ces groupes à risque. A compter de 2016, les recommandations de l'OMS ont été élargies pour proposer la PrEP à toutes les personnes présentant un risque « substantiel » d'infection par le VIH. La PrEP n'est donc plus destinée uniquement à des populations spécifiques mais à tous les individus potentiellement à risque. La notion de risque substantiel est définie par l'OMS par une incidence du VIH supérieure à 3 pour 100 personnes-années en l'absence de PrEP. Les recommandations d'utilisation de la PrEP en France sont détaillées dans la Figure 5.⁶⁷ Ces lignes directrices visent avant tout à identifier les sujets potentiellement à risque et ne doivent pas être utilisées comme critères de sélection. La prescription de la PrEP repose avant tout sur une approche individualisée qui tient compte des prises de risque passées et futures de l'individu.

Depuis 2021, tout médecin en France peut initier et renouveler la PrEP quelle que soit la structure de soins (hôpital, cabinet libéral, CeGIDD, centre de santé...). La première consultation de PrEP vise à évaluer les prises de risques de l'individu, à poser l'indication de la PrEP, à rechercher les contre-indications, à vérifier les résultats du bilan biologique prescrit, à dépister et traiter les infections sexuellement transmissibles (ISTs), à mettre à jour les vaccinations et à informer les individus sur les mesures de prévention du VIH et des ISTs. Les principales contre-indications de la PrEP sont une séropositivité VIH ou un résultat de sérologie VIH inconnu, la présence de signes faisant suspecter une primo-infection VIH, une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60mL/min ou une hypersensibilité à l'un des composants du produit.

Figure 5. Situations devant faire discuter l'initiation d'une prophylaxie pré-exposition du VIH.

Les personnes exposées à des risques majorés d'acquisition du VIH correspondent notamment aux situations suivantes :

– les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ou les personnes transgenres, qu'ils se définissent comme gay, bi ou hétérosexuels, rapportant des situations d'exposition au VIH présentes, passées ou futures ;

– les femmes et les hommes hétérosexuels présentant :

- Un contexte de forte prévalence ou de forte exposition au VIH ;

- personne ou partenaire(s) originaires de pays à forte endémie (en particulier l'Afrique subsaharienne, les Caraïbes et l'Amérique du sud),

- partenaires multiples et/ou partenaires concomitants,

- travailleurs du sexe (TDS),

- sexe transactionnel,

- Un contexte relationnel de forte exposition au VIH :

- partenaires de statut VIH inconnu ou perçu comme à risque d'acquisition du VIH,

- partenaire vivant avec le VIH avec une charge virale détectable ou dont la quantification de la charge virale est inconnue,

- femmes enceintes évoquant une exposition possible au VIH ou à des violences sexuelles,

- frein du ou des partenaires à l'utilisation d'autres moyens de protection,

- Des situations individuelles de forte exposition au VIH :

- non utilisation du préservatif lors de rapports vaginaux ou anaux,

- marqueurs évoquant une exposition (autres IST, IVG...),

- antécédent ou dans les suites d'un traitement post-exposition (TPE) au VIH.

Ces indications ne sont pas des critères de sélection mais servent à guider la discussion avec le patient et à l'aider à prendre une décision éclairée quant à l'utilisation de la PrEP.

– les usagers de produits psycho actifs injectables avec échanges de seringues ;

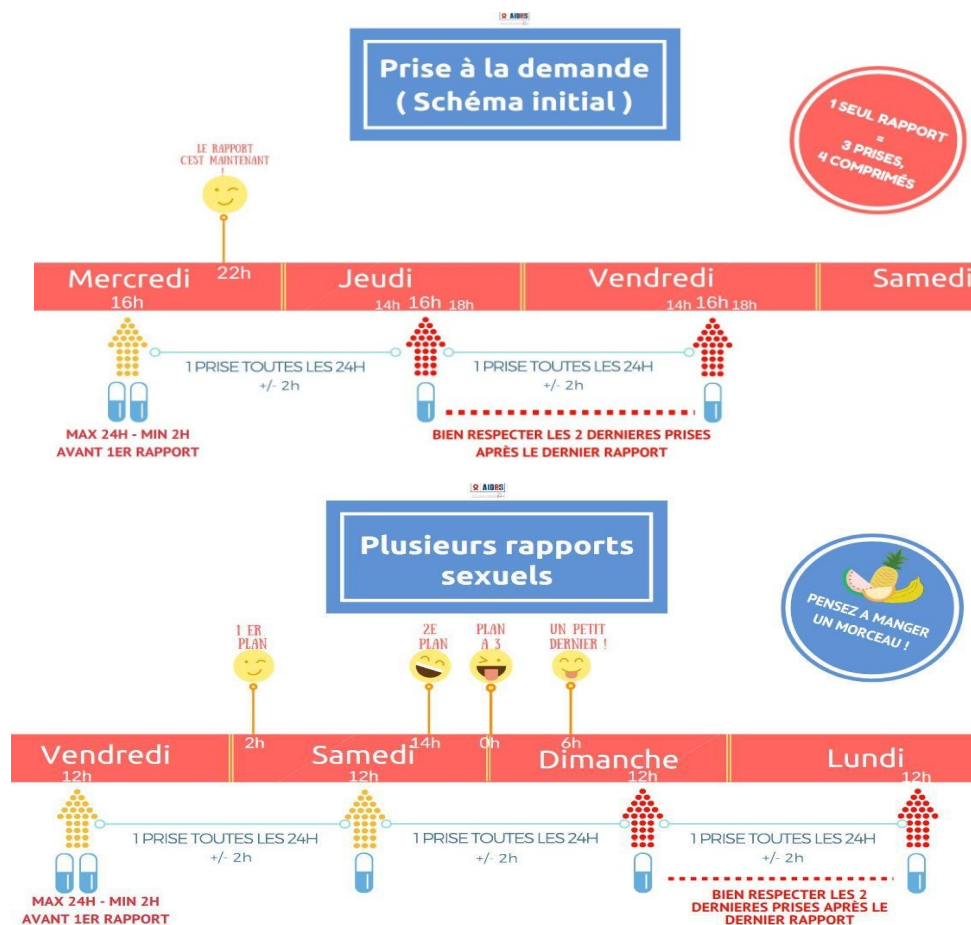
- Partenaire sexuel ou d'injection de statut VIH inconnu ou perçu comme à risque d'infection du VIH,

- Partenaire d'injection positif au VIH,

- Partage du matériel d'injection.

Le bilan biologique initial comprend une sérologie VIH, un dosage de la créatinine, des transaminases (ALAT), des β -HCG chez la femme, une sérologie complète de l'hépatite B (antigène HBs, anticorps HBc, anticorps anti HBs), de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite A (VHA), de la syphilis (TPHH-VDRL) et un dépistage des infections à gonocoque et *Chlamydia trachomatis* par PCR (pharyngé, anal, urinaire ou vaginal). La PrEP peut être prescrite chez les hommes et chez les femmes sur un mode continu qui consiste en la prise d'un comprimé par jour de TDF/FTC, indépendamment des prises de risque. Chez l'homme uniquement, un mode discontinu ou « à la demande » peut être utilisé. Ce schéma comprend la prise de deux comprimés de TDF/FTC de 24h à 2h avant l'acte sexuel à risque suivi de la prise d'un comprimé à 24h et à 48h de la première prise (Figure 6). L'efficacité de ce schéma a été démontrée chez les HSH dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY⁵⁹ et est recommandée par l'OMS depuis 2018.⁶⁸ La première prescription de PrEP est réalisée pour une durée d'un mois. La consultation de réévaluation a pour but de s'assurer de la négativité de la sérologie VIH à un mois qui permet d'exclure une primo-infection par le VIH asymptomatique au moment de l'initiation de la PrEP.

Figure 6. Schéma explicatif développé par l'association AIDES sur la PrEP à la demande.



Les usagers de PrEP sont ensuite suivis en consultation tous les 3 mois avec un dépistage régulier du VIH, des ISTs, associé à un dosage de la créatinine et des transaminases. En France, la PrEP est prise en charge à 100% par l'assurance maladie afin de renforcer l'accessibilité à ce dispositif. Le caractère coût-efficacité de la PrEP a été démontré dans de nombreux pays^{69,70}, y compris en France chez les HSH à risque élevé d'infection.⁷¹ L'arrivée sur le marché depuis juillet 2017 de génériques de TDF/FTC a permis une diminution importante du coût de la PrEP, la boîte de 30 comprimés étant passée de 346 € à 176 €. Les données issues du système national des données de santé (SNDS) estimaient en juin 2021 qu'environ 42 000 personnes avaient débuté une PrEP en France depuis 2016 et que sur le premier semestre 2021, 26 812 personnes avaient bénéficié d'une prescription de PrEP (initiation ou renouvellement).⁷²

Après plusieurs années de déploiement en France et dans le monde, des arguments convaincants suggèrent que la mise en œuvre de la PrEP à grande échelle en association avec les mesures classiques de prévention du VIH peut contribuer de façon significative à une diminution de l'incidence du VIH au niveau communautaire. À San Francisco, la campagne " Getting to Zero ", qui encourageait fortement l'utilisation de la PrEP dans les groupes à risque, a permis de réduire de moitié le nombre de nouvelles infections par le VIH entre 2012 et 2017.⁷³ On estime que 37 % à 45 % des HSH de la ville étaient sous PrEP en 2017. À Londres, le nombre d'infections au VIH a chuté de 32 % chez les HSH dans cinq cliniques de santé sexuelle entre octobre 2015 et septembre 2016, probablement en raison de l'intensification du dépistage, de l'initiation immédiate d'une thérapie antirétrovirale en cas d'infection par le VIH et de l'adoption de la PrEP.⁷⁴ En Australie, la mise en œuvre rapide de la PrEP chez 3 700 HSH à haut risque dans un réseau de 21 sites cliniques de l'État de Nouvelle-Galles du Sud a entraîné une baisse de 31,5 % des infections récentes au VIH après un an de suivi.^{75,76} L'efficacité de la PrEP au niveau communautaire en France est actuellement évaluée dans l'étude de cohorte ANRS-PREVENIR qui suit près de 3000 usagers de PrEP en Ile de France depuis 2017 avec une incidence du VIH sous PrEP extrêmement faible.⁷⁷ L'efficacité de cette approche a également été démontrée dans les zones de forte endémie du VIH au Kenya et en Ouganda.⁷⁸ Ces résultats sont conformes à plusieurs études de modélisation montrant que, associée à d'autres stratégies de prévention, la PrEP pourrait avoir un impact significatif sur l'épidémie de VIH.^{79,80} Le déploiement de la PrEP dans les programmes de prévention du VIH est désormais une priorité majeure pour les décideurs politiques afin d'atteindre les objectifs fixés par l'ONUSIDA en 2030. Néanmoins, la PrEP ne sera efficace à l'échelle globale que si un nombre élevé de personnes l'utilise, ce qui pose des difficultés évidentes d'implémentation, notamment dans les

pays à faible et moyen revenu. La surveillance et la gestion des effets indésirables potentiels liés au TDF/FTC sont une préoccupation importante susceptible de freiner la mise en place de ces stratégies d'implémentation.

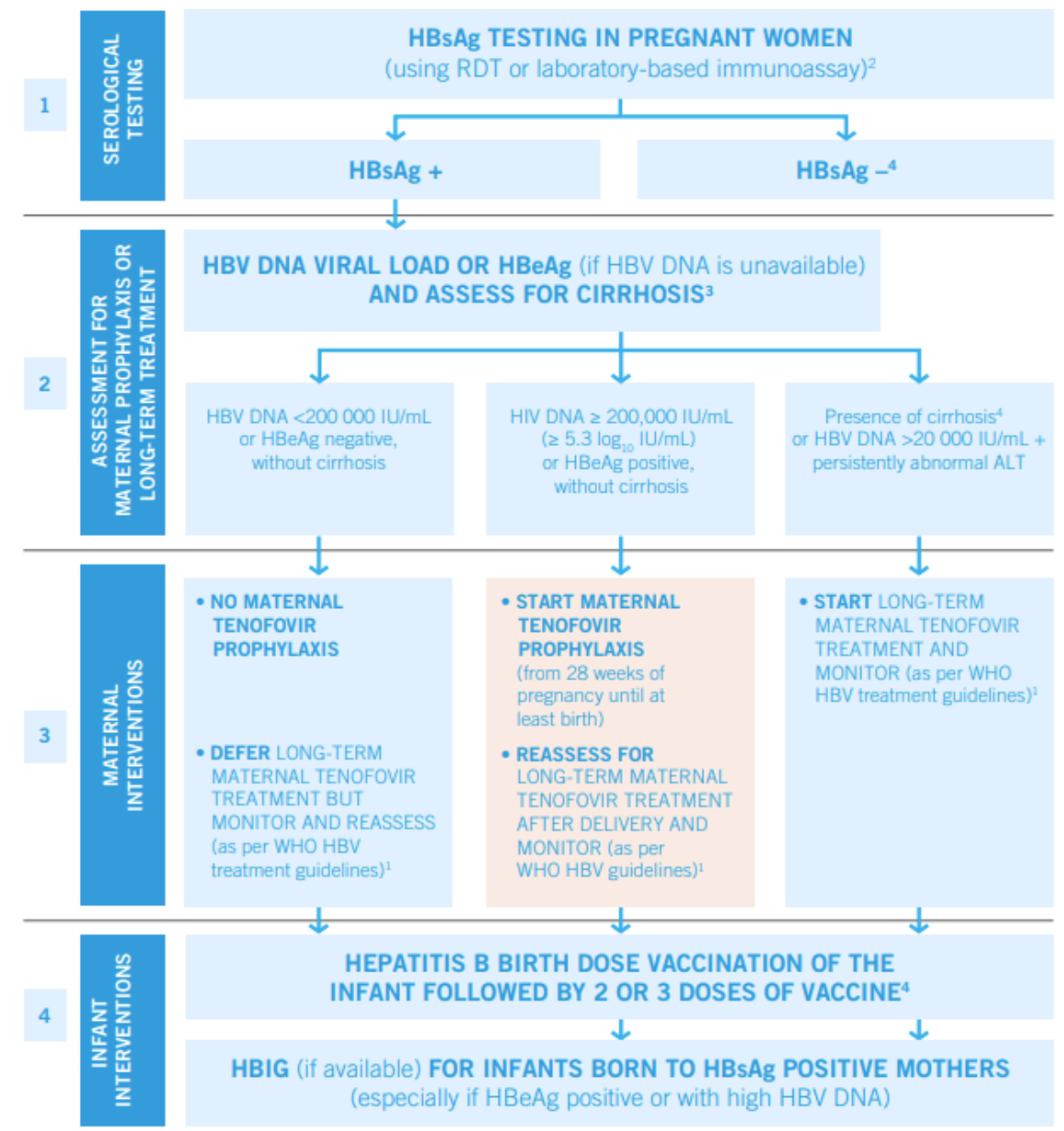
1.3.3 Efficacité du ténofovir dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VHB :

Les progrès importants réalisés dans la PTME du VIH et l'excellente efficacité du TDF dans le traitement de l'infection chronique par le VHB ont amené la communauté scientifique à évaluer l'efficacité du ténofovir dans la prévention périnatale du VHB. Pour rappel, la sérovaccination des enfants nés d'une mère infectée par le VHB avec une charge virale élevée (Ag HBe positif) réduit le risque de transmission périnatale du VHB à 7 – 10%.⁴³⁻⁴⁵ Le risque de transmission reste donc élevé, d'autant que les immunoglobulines ne sont pas accessibles dans de nombreux pays.

A partir la fin des années 2000, plusieurs études de cohorte suggéraient le potentiel bénéfique de l'utilisation de la lamivudine, de la telbivudine ou du TDF dans la PTME du VHB.^{44,81,82} La preuve de concept a été amenée par deux essais cliniques contrôlés randomisés publiés en 2016 et 2018. La première étude est un essai clinique ouvert conduit en Chine et financé par Gilead Science.⁴⁵ Dans cet essai, 200 femmes infectées par le VHB avec un antigène HBe positif et un taux d'ADN du VHB > 200 000 UI par millilitre étaient randomisées pour recevoir du TDF (300 mg 1 fois par jour) de la 30^{ème} semaine de gestation jusqu'à 1 mois post-partum ou des soins courants sans traitement antiviral. L'ensemble des nourrissons bénéficiaient d'une vaccination contre le VHB dans les 12 heures suivant la naissance, puis à 1 mois et à 4 mois en association à une perfusion d'immunoglobuline à la naissance et à un mois. L'allaitement maternel était proscrit. Aucun des 92 nourrissons nés de mères ayant reçu du TDF ne furent infectés, contre 6 des 88 nourrissons (7%) nés de mères ayant reçu les soins courants sans traitement antiviral. Les résultats de cette étude ont été confirmés dans l'essai clinique iTAP dont l'approche méthodologique était plus robuste (avec placebo et double insu).⁸³ Cette étude a été menée dans 17 hôpitaux provinciaux et communautaires en Thaïlande de janvier 2013 à août 2015. L'essai visait à évaluer l'efficacité d'un traitement maternel par TDF administré de 28 semaines d'âge gestationnel à 2 mois du post-partum sur la PTME du VHB. Les nourrissons recevaient une sérovaccination contre le VHB dans les premières heures de vie associée à une vaccination à 1, 2, 4 et 6 mois. Le suivi des mères et des nourrissons était poussé jusqu'à un an après l'accouchement pour s'assurer de l'absence de complications liés au TDF. Dans cet essai,

il n'y a pas eu d'infections parmi les 147 nourrissons nés de mères randomisées dans le groupe TDF, et seulement trois infections (2%) parmi les 147 nourrissons nés de mères appartenant au groupe placebo. Bien que de façon assez étonnante le taux de transmission du VHB sous immunoprophylaxie soit très différent dans les deux études, ces deux essais cliniques ont permis de confirmer que l'administration de ténofovir au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse et dans le post partum chez les femmes avec un antigène HBe positif permettait de bloquer la transmission de la mère à l'enfant du VHB en plus de la sérovaccination des enfants. Cette approche est désormais recommandée par les sociétés savantes d'hépatologie en Europe et aux Etats Unis.^{84,85} En 2020, l'OMS a publié des recommandations spécifiques sur l'utilisation des traitements antiviraux pour la PTME du VHB.⁸⁶ Il ressort de ces recommandations que l'ensemble des femmes avec un antigène HBe positif ou une charge virale VHB > 200.000 UI/mL sont éligibles à un traitement par ténofovir au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. L'utilisation de ces traitements antiviraux pourrait également permettre de réduire le risque de transmission périnatale du VHB en l'absence d'administration d'immunoglobulines. Cette approche est en cours d'évaluation dans l'essai clinique iTAP-2 en Thaïlande et au Laos (NCT03343431). Ces nouvelles recommandations vont déclencher la mise en œuvre de cette nouvelle approche dans les pays à faible et moyen revenu avec les mêmes problématiques d'implémentation que celle en PrEP, à savoir la détection et la gestion de potentiels effets indésirables chez les mères et les enfants sous TDF.

Figure 7. Algorithmme de prise en charge des femmes infectées par le VHB et de leurs enfants.



Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase; HBV: hepatitis B virus; HCC: hepatocellular carcinoma; HBeAg: hepatitis B e antigen; HBIG: hepatitis B immune globulin; HBsAg: hepatitis B surface antigen; RDT: rapid diagnostic test

¹ Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection;

<https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>

² At least once and as early as possible in the pregnancy

³ Using clinical criteria and non-invasive tests (APRI score > 2 in adults or Fibroscan)

⁴ Hepatitis B timely (within 24 hours) birth dose vaccination of the infant followed by 2 or 3 doses of hepatitis B vaccine should be given regardless of HBsAg status of the pregnant mother.

Tiré de The World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy.

1.4 La toxicité du ténofovir disoproxil : une potentielle barrière à son utilisation dans la prévention du VIH et de l'hépatite B ?

Les essais cliniques et la surveillance post-commercialisation ont permis d'identifier les principaux effets indésirables du TDF. En combinaison avec l'emtricitabine, le ténofovir entraîne fréquemment des symptômes gastro-intestinaux, en particulier des nausées et/ou des vomissements. Ces effets indésirables surviennent juste après l'initiation du traitement et concernent 5 à 20% des patients. Les symptômes sont le plus souvent d'intensité limitée et disparaissent d'eux-même en quelques semaines. La tolérance digestive du traitement peut être améliorée avec la prise de nourriture. A côté de cet effet indésirable bénin, les études ont également souligné un risque accru de complications rénales ou osseuses potentiellement graves.

1.4.1 Impact rénal du ténofovir disoproxil :

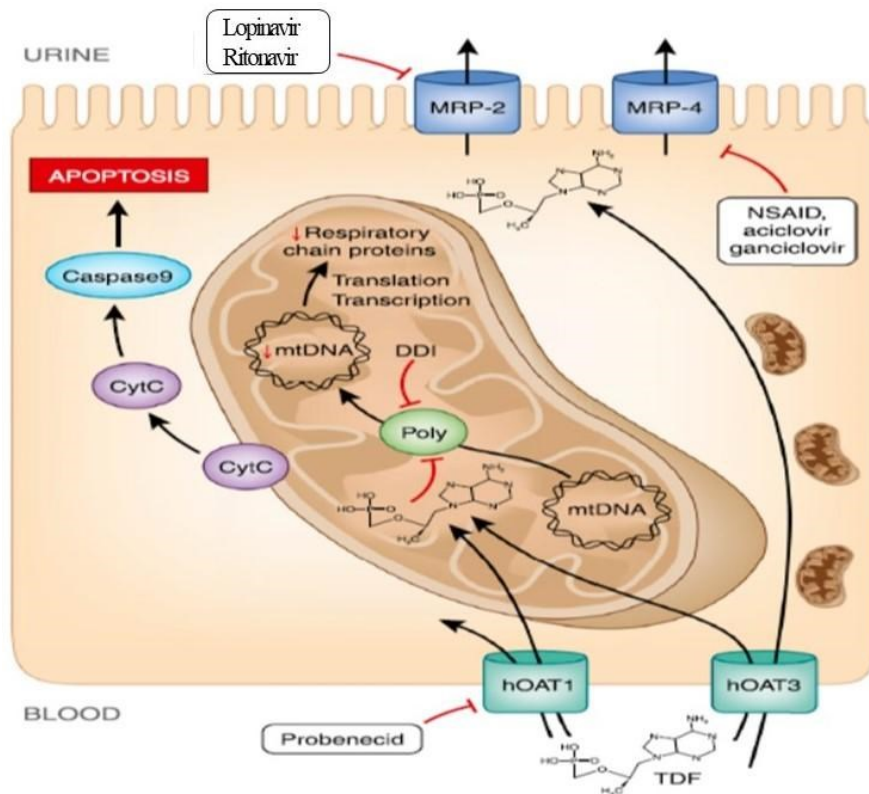
La toxicité rénale est une complication bien connue de certains traitements antiviraux. Parmi la classe des analogues nucléotidiques, dont fait partie le TDF, le cidofovir et l'adéfovir sont responsables de la survenue de tubulopathie sévère et d'insuffisance rénale aiguë qui ont été bien documentées chez les PVVIH.^{87,88} Bien qu'une toxicité rénale ait été rapportée chez l'animal à de fortes doses, l'association TDF/FTC n'était pas associée à une augmentation du risque d'événements indésirables rénaux dans les principaux essais cliniques de phase III.⁸⁹⁻⁹¹ Suite à la commercialisation du traitement, les premiers cas de toxicité rénale secondaire au TDF chez les PVVIH ont été rapportés en France.^{92,93} De nombreuses études publiées sur ce sujet ont alors permis de mieux cerner les mécanismes physiopathologiques et les facteurs associés à la survenue d'une atteinte rénale sous TDF.

1.4.1.1 Physiopathologie de l'atteinte rénale liée au ténofovir :

Le schéma actuel proposé repose sur la survenue d'une toxicité mitochondriale qui est un effet de classe bien connu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. A l'instar du cidofovir et de l'adéfovir, le ténofovir est éliminé dans les urines par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Près de 20% du ténofovir plasmatique est ainsi sécrété de façon active au niveau du tube contourné proximal. Le ténofovir entre dans la cellule épithéliale tubulaire par son pôle basolatéral en utilisant les transporteurs *hOAT 1* (*human Organic Anion Transport*) et *hOAT3*.⁹⁴ Le ténofovir est ensuite sécrété dans la lumière tubulaire via les transporteurs MDR

(Multidrug Resistance) notamment MDR Protein 2 « MPR2 » (ABCC2) et MPR4 (ABCC4) (Figure 8).^{95,96} L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir ou le défaut de sécrétion du ténofovir par les transporteurs MPR est à l'origine d'une augmentation des concentrations intracellulaires de ténofovir qui s'avère délétère pour la cellule tubulaire rénale. En effet, le ténofovir est susceptible d'entraîner une inhibition partielle de l'activité de l'ADN polymérase mitochondrial par son analogie structurelle avec la désoxyadénosine triphosphate (dATP). La déplétion en ADN mitochondrial qui en résulte entraîne l'apparition d'anomalies morphologiques au niveau des mitochondries^{97,98} associée à une dysfonction de la chaîne respiratoire oxydative.^{99,100} La production d'ATP intracellulaire s'en trouve diminuée et la cellule tubulaire proximale rénale n'est plus en mesure de jouer son rôle en réabsorbant les ions et des petites molécules via ses transporteurs membranaires apicaux ATP-dépendant. Il s'ensuit une fuite massive de potassium, de glucose, de phosphate, d'acide urique, d'acides aminés et de protéines de faible poids moléculaire dans les urines. La sécrétion anormalement élevée de ces éléments dans les urines définit un syndrome de Fanconi plus ou moins complet. La cellule tubulaire proximale joue également un rôle majeur dans le métabolisme phospho-calcique en permettant l'activation de la vitamine D par l'hydroxylation en position 1 α de la 25 hydroxyvitamine D et en réabsorbant la protéine de liaison à la vitamine D (RBP). L'altération de ces fonctions et la fuite urinaire du phosphore contribuent aux anomalies du métabolisme phosphocalcique observées sous TDF et peuvent aboutir au développement d'une ostéomalacie. En outre, le stress oxydatif lié au dysfonctionnement de la chaîne respiratoire pourrait favoriser l'activation de voie intracellulaire pro-apoptotique comme cela a déjà été décrit avec le cidofovir.¹⁰¹ Ce mécanisme expliquerait les cas d'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire décrits sous TDF. Enfin, les données chez le rat suggèrent que le ténofovir disoproxil diminuerait l'expression de l'aquaporine 2 dans les cellules épithéliales des tubes collecteurs¹⁰², ce qui pourrait expliquer la survenue de cas de diabète insipide néphrogénique chez l'homme sous traitement.^{92,93} Le polymorphisme des gènes codant les transporteurs membranaires¹⁰³, la prescription concomitante de certaines molécules comme les inhibiteurs de protéase¹⁰⁴ ou l'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir, notamment chez des sujets avec un faible poids corporel¹⁰⁵ sont des facteurs qui potentialisent le risque de toxicité rénale en augmentant des concentrations intracellulaires de ténofovir dans la cellule tubulaire proximale rénale.

Figure 8. Impact du ténofovir sur le fonctionnement de la cellule tubulaire proximale rénale.



Tiré de Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword?, *JASN*, 2013

1.4.1.2 Atteinte tubulaire aiguë :

Le syndrome de Fanconi est la manifestation rénale la plus grave rapportée sous TDF. Cet effet indésirable a été observé aussi bien chez les PVVIH⁹³, qu'en traitement post exposition du VIH ou chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite B.¹⁰⁶ Le syndrome de Fanconi se traduit par une perte complète ou partielle des fonctions de réabsorption du tubule contourné proximal à l'origine d'une fuite urinaire de glucose, d'acide urique, de phosphate, de bicarbonates, d'acides aminés et de protéines de bas poids moléculaire comme la beta-2-microglobulin. Cette fuite urinaire s'associe de façon inconstante au niveau plasmatique à une hypophosphorémie, à une hypo-uricémie ou à une acidose métabolique à trou anionique normal. L'aspect histologique du syndrome de Fanconi est assez typique avec des images de nécroses tubulaires aiguës marquées par une vacuolisation des cellules épithéliales proximales et la disparition de leur bordure en brosse. Cet effet indésirable reste néanmoins rare ; entre 2001 et 2006 aux Etats-Unis, 164 cas de syndrome de Fanconi chez des PVVIH traitées par ténofovir ont été rapportés à la Food and Drug Administration (FDA).¹⁰⁷ Cette complication a nécessité une hospitalisation pour la moitié des patients et 2% ont dû recourir temporairement à de la dialyse. De façon intéressante,

près de trois quarts des patients dans cette série recevaient un traitement avec un inhibiteur de la protéase associée à du ritonavir et près de la moitié d'entre eux recevait un traitement par didanosine. Dans une étude cas témoin, l'utilisation de l'association lopinavir / ritonavir avec le TDF multipliait par 16 le risque de syndrome de Fanconi¹⁰⁸, probablement en raison d'interactions médicamenteuses responsables d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir.^{109,110} Néanmoins, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë associée à la tubulopathie n'est pas systématique et il est probable que la majorité des cas de tubulopathie ne s'accompagne pas d'augmentation de la créatinine sérique, rendant plus difficile la détection de celle-ci. Dans les séries de patients traités par TDF, 20 à 30% des patients présentent une ou plusieurs anomalies urinaires traduisant la présence d'une tubulopathie sub-clinique.^{111,112} Chez les PVVIH, le TDF est également associé à une augmentation significative de certains biomarqueurs traduisant la présence de lésions tubulaires rénales.^{113,114} Ces biomarqueurs ont été associés à la survenue d'une réduction significative du débit de filtration glomérulaire estimée (DFGe) au cours du temps.¹¹⁵⁻¹¹⁷

1.4.1.3 Atteinte rénale chronique :

Plusieurs études de cohorte ont souligné que l'utilisation du TDF chez les PVVIH était associée à une réduction significative du DFGe.^{91,118} Dans une méta-analyse publiée en 2010, regroupant 11 études et portant sur près de 5767 participants, les PVVIH recevant du TDF avaient une réduction moyenne de la clairance de la créatinine de 3.92 mL/min après un suivi médian de 48 semaines comparativement au patient ayant un traitement antirétroviral ne contenant pas de TDF.¹¹⁹ La réduction de la fonction rénale sous TDF rapportée dans les études observationnelles était plus importante que dans les essais cliniques avec une différence moyenne de 4.32 mL/min. Les résultats de cette méta-analyse doivent néanmoins être interprétés avec prudence en raison de la courte durée de suivi des patients et d'une grande hétérogénéité entre les études. La tendance dégagée dans cette méta-analyse s'est ensuite vue confirmée dans des études de cohorte de grande envergure. Dans la cohorte internationale D:A:D portant sur près de 23.905 PVVIH en Europe, en Australie et aux Etats-unis, 285 individus (1%) ont développé une maladie rénale chronique après un suivi médian de 7,2 ans. L'incidence de la maladie rénale chronique, définie comme 2 DFG estimés <60mL/min à 3 mois d'intervalle, était de 1,33 cas pour 1000 PA après un suivi médian de 4,5 ans et de 1,76 cas pour 1000 PA après 7,2 ans de suivi.^{120,121} Après 5 ans d'exposition au TDF, l'incidence de la maladie rénale chronique était multipliée par deux au sein de cette cohorte. Chaque année d'exposition au TDF était associée

à une augmentation de 14% (IC 95% [10-20%]) du risque de développer une maladie rénale chronique. L'utilisation de l'atazanavir et du lopinavir boostés par le ritonavir était associée à une augmentation significative de l'incidence de la maladie rénale chronique dans cette étude. De façon similaire, la cohorte EUROSIDA montrait une augmentation annuelle de 16% du risque de développer une maladie rénale chronique sous TDF.¹²⁸ Les différents travaux épidémiologiques réalisés autour de cette question ont également permis d'identifier des facteurs de risque associés à la survenue d'une toxicité rénale sous traitement. Des concentrations résiduelles élevées de ténofovir¹²², une co-prescription de didanosine ou d'un inhibiteur de la protéase potentialisée^{121,123,124}, un DFGe bas à l'introduction du traitement¹⁰⁵, un faible poids corporel^{105,124}, ou une immunodépression profonde¹²⁵ sont des éléments qui majorent le risque de toxicité rénale sous traitement. Certains polymorphismes au niveau des gènes codant pour les transporteurs MRP2 et MRP4 pourraient également être impliqués.^{126,127} Une surveillance rénale renforcée est donc nécessaire en présence de ces facteurs de risque, d'autant que des données récentes suggèrent que la récupération de la fonction rénale ne pourrait pas être complète en cas d'atteinte rénale chronique, même après l'arrêt du traitement. Dans l'étude United Kingdom Collaborative HIV Cohort qui a suivi près de 13.000 hommes vivant avec le VIH, 22,4% des participants de la cohorte avaient arrêté le TDF après un délai médian d'exposition de 2,6 années. Sur ces 3000 patients, 38% n'avaient pas récupéré une fonction rénale normale après l'arrêt du traitement.¹²⁸

1.4.2 Impact osseux du ténofovir disoproxil :

La survenue d'une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) est une complication bien connue sous TDF. Cette réduction est de l'ordre de 1 à 3% dans les deux premières années de traitement et tend à se stabiliser par la suite¹²⁹, sans que le risque de fracture osseuse ne soit augmenté.^{130,131} Les mécanismes concourant à la survenue de cette ostéopénie sont complexes. Des travaux en recherche fondamentale ont montré que le ténofovir était susceptible de moduler l'expression de certains gènes des ostéoblastes et des ostéoclastes et ainsi de perturber l'ostéogénèse.^{132,133} L'initiation d'un traitement par ténofovir s'accompagne également d'une élévation du niveau de PTH¹³⁴, en particulier chez les PVVIH avec une carence préexistante en vitamine D^{135,136}, qui pourrait favoriser l'augmentation du renouvellement osseux. Une étude plus récente suggère que des taux plasmatiques élevés de ténofovir sont associés à des taux élevés de récepteur de liaison à la vitamine D. L'augmentation de ce récepteur de liaison entraînerait une baisse de la 1,25-hydroxy-vitamine D dans sa forme libre, et biologiquement

active. Cette carence fonctionnelle pourrait favoriser la survenue d'une hyperparathyroïdie secondaire sous traitement.¹³⁶ Comme nous l'avons vu précédemment, la tubulopathie induite par le TDF est également susceptible d'altérer le métabolisme phosphocalcique par un mécanisme composite, associant à des degrés divers, fuite urinaire chronique de phosphore, défaut d'hydroxylation en position 1 α de la 25 hydroxyvitamine D et diminution de la réabsorption de la protéine de liaison de la vitamine D. Plusieurs études ont corrélé de façon significative des biomarqueurs urinaires de tubulopathie à la réduction de la densité minérale osseuse chez des PVVIH recevant du TDF.¹³⁷ Dans une étude portant sur 293 PVVIH, une élévation de plus de 5 fois du rapport Retinol Binding Protein (RBP) / créatinine dans les urines était indépendamment associée à une densité minérale osseuse (DMO) plus basse au niveau du rachis.¹¹² Les mécanismes conduisant à une ostéopénie sous TDF sont donc multiples et encore imparfaitement compris. Bien que modeste chez la plupart des PVVIH, cette réduction de la DMO pourrait s'avérer délétère dans certaines situations où le métabolisme phospho-calcique est particulièrement sollicité. C'est notamment le cas au cours de la grossesse, de l'allaitement et de la croissance des enfants.

1.4.3 Données de sûreté chez la femme enceinte :

L'association TDF/FTC est recommandée par l'OMS dans le traitement de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes depuis 2013.¹³⁸ Cette recommandation est basée sur le résultat de nombreuses études ayant évalué les conséquences infantiles d'une exposition maternelle au ténofovir.¹³⁹ Dans une méta-analyse portant sur 17 études, le risque de prématurité et de mortinatalité chez les enfants nés de femmes ayant reçu une trithérapie contenant du TDF pendant la grossesse était significativement plus bas par rapport aux femmes ayant reçu une trithérapie sans ténofovir.¹⁴⁰ Néanmoins, aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne le risque d'événements indésirables de grade 2, 3 ou 4, de retard de croissance intra-utérin, de fausse couche, d'anomalies congénitales ou d'hypotrophie néonatale. Ces données ont été confirmées dans l'essai clinique PROMISE conduit chez des femmes enceintes de plus de 14 semaines d'aménorrhée et ayant des CD4 \geq 350/mm³. Le risque d'accouchement prématuré (<34 semaines) et de mortinatalité était plus important chez les femmes randomisées pour recevoir un traitement antirétroviral à base de TDF par rapport à celles ayant reçu un traitement antirétroviral à base de zidovudine (ZDV). Le risque n'était par contre pas augmenté en comparaison aux femmes ayant reçu de la zidovudine seule.¹⁴¹ La plupart des études font état d'une croissance infantile normale, en ce qui concerne le poids, la taille, et la circonférence

du crâne rapportée à l'âge, chez les enfants nés de femmes exposées au TDF pendant la grossesse.^{142,143} Bien que plusieurs études n'aient pas mis en évidence d'impact du TDF sur la fonction rénale ou sur le développement osseux des nourrissons¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, deux études montraient que la densité minérale osseuse était plus faible chez les nouveau-nés exposés au TDF.^{142,147}

Ces données issues des femmes enceintes vivant avec le VIH sont donc plutôt rassurantes mais doivent être remises en perspective dans le cadre de la PTME du VHB. En effet, les femmes enceintes infectées par le VHB sont souvent moins comorbides, ne reçoivent du TDF que pendant le 3^e trimestre de grossesse et sans association avec d'autres antirétroviraux. L'impact de l'infection chronique par le VHB sur le développement fœtal est probablement moindre que celui de l'infection par le VIH. Les conséquences infantiles d'une exposition maternelle au TDF en prévention de la transmission materno-fœtale du VHB pourraient donc être moins importantes.

En effet, les modifications physiologiques observées pendant la grossesse tant au niveau du rein que des os, rendent difficile à interpréter l'impact du TDF durant cette période en l'absence de groupe placebo. Dans le champ de l'infection par le VIH, l'utilisation d'un traitement antirétroviral est recommandée dans la PTME du VIH depuis près de 20 ans. L'utilisation d'un bras placebo ou sans traitement n'est pas acceptable sur le plan éthique et a donc rendu difficile l'évaluation de la toxicité rénale du TDF dans ce contexte. Pour ce qui est de la PTME du VHB, seuls deux essais cliniques contrôlés randomisés (l'un contre standard de soins en Chine, l'autre contre placebo en Thaïlande) ont été rapportés.^{45,83} Pendant la grossesse, le métabolisme osseux maternel est régulé par des mécanismes complexes. La croissance osseuse du fœtus et du nourrisson exige pour la mère de fournir de grandes quantités de calcium.¹⁴⁸ Ce processus se poursuit pendant la lactation et entraîne une perte de 5 à 10 % de la masse osseuse totale chez les mères.^{149,150} La survenue d'une tubulopathie pendant cette période pourrait s'avérer particulièrement délétère en aggravant la perte de densité minérale observée de façon physiologique chez les femmes enceintes. La qualité du lait maternel pourrait en être affectée avec des conséquences potentielles sur le développement du nourrisson.

1.4.4 Toxicité du TDF chez les usagers de PrEP :

Contrairement aux PVVIH, les usagers de PrEP sont souvent plus jeunes, ont moins de comorbidités et de comédication. Les données de sécurité issues des études menées chez les PVVIH pourraient donc ne pas être valides dans cette population. Cette préoccupation de sûreté

est d'autant plus légitime que la PrEP s'adresse à des individus majoritairement jeunes et en bonne santé. Compte-tenu de la nature préventive du traitement proposé, le seuil de tolérance concernant la survenue d'effets indésirables graves est abaissé. Au cours des dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux effets indésirables rénaux et osseux du TDF utilisé en prévention de l'infection par le VIH.

1.4.4.1 Atteinte osseuse :

Dans une sous étude de l'essai clinique, contrôlé, randomisé contre placebo IprEx, l'impact du TDF sur la DMO a été évalué chez 498 HSH (247 sous TDF/FTC, 251 sous placebo). A 24 semaines, la diminution de la DMO dans le groupe TDF/FTC par rapport au groupe placebo était de -0,6% au niveau du rachis et de -0,91% au niveau de la hanche.¹⁵¹ Cette différence est restée stable jusqu'à 96 semaines mais le risque de fractures ne différait pas entre les deux groupes. La modification de la DMO était fortement corrélée au niveau d'exposition au TDF. Les participants ayant une concentration plus élevée de ténofovir-diphosphate (TFV-DP) dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) présentaient une réduction plus importante de la DMO. Ces données ont ensuite été confirmées dans une sous-étude de l'essai clinique CDC TDF Safety Study (94 HSH sous TDF et 90 sous placebo). Après 24 semaines, l'exposition au TDF a entraîné une diminution moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion de 1,1% au niveau du col du fémur ($P=0,004$), de 0,8% au niveau de la hanche ($P=0,003$) et de 0,7% au niveau du rachis L2-L4 ($P=0,11$) par rapport au groupe placebo.¹⁵² Une plus grande proportion de participants du groupe TDF présentait également une perte de DMO > 3 % à 24 mois au niveau du col du fémur et de la hanche totale (Col du fémur : TDF 36 % vs. placebo 20 %, $P=0,02$; hanche : TDF 14% vs Placebo 3%, $P=0,02$). Dans une sous-étude de l'essai clinique TDF2 menée chez des couples hétérosexuels, le TDF était également associé à une baisse modeste de la DMO qui ne différait pas entre les hommes et les femmes.¹⁵³ Bien que ces données montrent que le TDF a un impact sur la DMO des usagers, il faut souligner que ce déclin reste modeste, ne semble pas s'aggraver dans le temps et tend à se corriger après l'arrêt du TDF. Les résultats de ces études sont donc parfaitement en accord avec ceux déjà rapportés chez les PVVIH.

1.4.4.2 Atteinte rénale :

Dans les essais cliniques contrôlés randomisés de PrEP, l'utilisation du TDF a rarement été associée à une augmentation significative du risque d'élévation de la créatinine (Tableau 1).

Seuls les essais IPERGAY et VOICE ont mis en évidence une augmentation du nombre d'évènements indésirables rénaux dans le bras TDF/FTC par rapport au bras placebo ; 18% contre 10% dans l'étude IPERGAY conduite chez les HSH ($P=0.03$) et 1.3% contre 0.2% dans l'étude VOICE menée chez les femmes en Afrique sub-saharienne ($P=0.004$). Le nombre de patients ayant arrêté le traitement pour la survenue d'effets indésirables rénaux graves dans les essais cliniques de PrEP était faible et variait entre 0 et 1.6% selon les études. A contrario, les analyses poolées de ces essais cliniques ont mis en évidence que le TDF était associé à une augmentation du risque d'élévation de la créatinine.^{154,155} Dans une méta-analyse de 11 essais contrôlés randomisés de PrEP continue comportant 13 523 participants, les individus ayant reçu du TDF présentaient un risque accru d'élévation de la créatinine de grade ≥ 1 (odds ratio [OR] poolé 1,49, IC 95 % [1,22-1,81]). Le nombre de patients à traiter pour voir la survenue d'un événement indésirable défini par une élévation de la créatinine \geq grade 1 était de 167. Dans cette étude, les élévations de la créatinine de grade ≥ 2 restaient rares (TDF : 13 parmi 6764 utilisateurs, contrôle : 6 parmi 6782 utilisateurs) et ne différaient pas entre les deux groupes (OR 1,75, IC 95 % [0,68-4,49]).¹⁵⁴ Ces données ont été confirmées dans une autre méta-analyse qui s'est intéressée à la survenue d'effets indésirables graves sous PrEP. Dans cette méta-analyse de 13 essais cliniques portant sur près de 15,678 participants randomisés pour recevoir une PrEP basée sur le TDF ou un placebo (ou pas d'intervention), la prévalence des effets indésirables graves ne différait pas de façon significative entre les groupes TDF/FTC (9,4%) et placebo (10,1%). Les augmentations de la créatinine de grade 3 ou plus concernaient seulement 0,1% des participants dans chacun des groupes.¹⁵⁶ Les investigateurs de ces différents essais cliniques se sont également intéressés au risque de tubulopathie sous traitement. Les critères utilisés pour détecter la tubulopathie étaient néanmoins peu sensibles et se limitaient à la surveillance de la phosphorémie plasmatique ou d'anomalies à la bandelette urinaire. Aucun essai clinique de PrEP n'a montré de différence significative entre les groupes placebo et TDF/FTC pour ces deux paramètres.

Tableau 1. Effets indésirables rénaux dans les principaux essais cliniques de PrEP.

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la créatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
iPrEx Grant, <i>NEJM</i> , 2010	Placebo versus TDF/FTC oral tous les jours	HSH (USA, Thaïlande, Afrique du sud) 1248 participants sous placebo 1251 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC	44 [15-63]	14 mois	Tous les grades : Placebo 1.1% TDF/FTC 2% $p=0.08$ Grade 1 : Placebo 1% TDF/FTC 1.8% Grade 2 : Placebo <0.5% TDF/FTC <0.5% Grade 3 et 4 : Placebo <0.5% TDF/FTC 0%	Absence de données	Placebo 3 arrêts TDF/FTC 7 arrêts $p=NS$
IPERGAY Molina, <i>NEJM</i> , 2015	Placebo versus TDF/FTC à la demande	HSH (France, Canada) 201 participants dans le groupe placebo 199 participants sous TDF/FTC à la demande	86 [40-98]	9 mois	Tous les grades : Placebo 10% TDF/FTC 18% $p=0.03$ Grade 1 : Placebo 9% TDF/FTC 18% Grade 2 : Placebo 0% TDF/FTC <1% ClCr<60mL/min : Placebo 0% TDF/FTC 1% $p=NS$	Protéinurie ≥2+ Placebo 4% TDF/FTC 6% $p=0.63$ Glycosurie ≥2+ Placebo 0% TDF/FTC 1% $p=0.50$	Placebo 0 arrêt TDF/FTC 0 arrêt
PROUD McCormack, <i>Lancet</i> , 2016	TDF/FTC différé versus TDF/FTC oral tous les jours	HSH (Angleterre) 269 participants avec TDF/FTC différés 275 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez tous patients	86 [64-96]	12 mois	Grade non précisé TDF/FTC 1.1% $p=NS$	Absence de données	TDF/FTC 3 arrêts

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la créatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
FemPreP Van Damme, NEJM, 2012	Placebo versus TDF/FTC oral tous les jours	Femmes hétérosexuelles (Kenya, Tanzanie, Afrique du sud) 1058 participantes sous placebo 1062 participantes sous TDF/FTC Observance TDF détectable chez 37% des patientes au début de la fenêtre d'infection et 24% des patientes à la fin de la fenêtre d'infection	6 [-52 -41]	12 mois	≥ Grade 1 : Placebo 5.2% TDF/FTC 6.6% p=0.19 ≥ Grade 2 : Placebo 0.2% TDF/FTC 0.4% p=0.45	Diminution de la phosphorémie ≥ Grade 2 : Placebo 18.9% TDF/FTC 19.6% p=0.65 ≥ Grade 3 : Placebo 3.9% TDF/FTC 4.4% p=0.59	Placebo 5 arrêts (0.5%) TDF/FTC 16 arrêts (1.6%) p=0.02
Partners PreP Baeten NEJM, 2012	Placebo versus TDF oral tous les jours versus TDF/FTC oral tous les jours	4747 membres de couples hétérosexuels sérodiscordants (Kenya, Ouganda) 1584 participants sous Placebo 1584 participants sous TDF 1579 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 82% des patients des groupes TDF et TDF/FTC	75 [55-87]	23 mois	Grade 1 : Placebo 1% TDF 1% p=0.57 TDF/FTC 1% p=0.28 Grade 2 et 3 : Placebo <1% TDF <1% p=0.62 TDF/FTC <1% p=0.62	Diminution de la phosphorémie Grade 2 : Placebo 8% TDF 8% p=0.56 TDF/FTC 8% p=0.79 Grade 3 : Placebo 1% TDF 1% p=0.5 TDF/FTC 1% p=1	Placebo 0 arrêts TDF 0 arrêts TDF/FTC 0 arrêts

Essai Référence	Intervention	Population/ Observance	Réduction de l'incidence du VIH % [IC95%]	Médiane de suivi (mois)	Augmentation de la créatinine	Marqueurs de tubulopathie	Arrêt de la PrEP pour toxicité rénale
VOICE Marrazzo, <i>NEJM</i> , 2015	Placebo versus TDF oral tous les jours versus TDF/FTC tous les jours versus gel de ténofovir vaginal	Femmes hétérosexuelles (Afrique du sud, Ouganda, Zimbabwe) 1008 participantes sous placebo 1002 participantes sous TDF 994 participantes sous TDF/FTC 1000 participantes sous gel vaginal placebo et 1003 sous gel vaginal TFV Observance (dosage sanguin) TDF 30%, TDF/FTC 29% et TFV gel 25%	-4 [-49 -27]	13 mois	Tous les grades : Placebo 0.2% TDF 0.4% <i>p=NS</i> TDF/FTC 1.3% <i>p=0.01</i> Grade 1 : Placebo 0.2% TDF 0.4% TDF/FTC 1.3% Grade 2 : Placebo 0% TDF <0.1% TDF/FTC 0%	Absence de données	Placebo 2 arrêts (<1%) TDF 2 arrêts (<1%) TDF/FTC 5 arrêts (<1%)

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; TFV ténofovir ; FTC emtricitabine ; p-value ; NS non significatif

Trois sous-études menées dans les essais cliniques iPrEx, Bangkok Tenofovir Study et Partner PrEP ont évalué plus en détail l'impact d'une PrEP continue à base de TDF sur la fonction rénale.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ Les résultats de ces sous-études sont présentés dans le tableau 2. Dans l'étude iPrEx conduite chez les HSH, le pourcentage de patients ayant une réduction de la clairance de la créatinine comprise entre 10 et 20% à 12 semaines de traitement était de 19% dans le groupe TDF/FTC contre 15% dans le groupe placebo. Dans l'étude Bangkok Tenofovir Study menée chez des usagers de drogues en Thaïlande, la proportion de patients ayant présenté pendant le suivi au moins une valeur de clairance de la créatinine inférieure à 50mL/min était plus élevée dans le groupe TDF/FTC (TDF/FTC 3.7%, Placebo 2.2%, $P=0.01$). Enfin, dans l'étude Partner PrEP réalisée chez des couples hétérosexuels sérodiscordants, il existait également une tendance vers un risque augmenté de réduction de plus de 25% du DFGe par rapport à l'inclusion dans le groupe TDF/FTC comparé au groupe placebo (Hazard ratio 1.45, Intervalle de confiance à 95% IC95%[0.79, 2.64], $P=0.23$). Les analyses exploratoires réalisées dans cette étude mettaient en évidence qu'un âge avancé et le sexe féminin étaient des facteurs de risque indépendants de réduction de plus de 25% du DFGe.

Ces trois études ont également souligné qu'une PrEP continue entraînait une réduction légère mais significative du DFGe ou de la clairance de la créatinine. Dans l'essai clinique iPrEx conduit chez des HSH, la réduction moyenne de la clairance de la créatinine un an après l'initiation du traitement était plus basse de -2.04mL/min dans le bras TDF/FTC en comparaison au bras placebo ($P=0.02$).¹⁵⁷ Cette différence se normalisait après l'arrêt du traitement (TDF/FTC -0,1 mL/min, Placebo 0 mL/min, $P=0,83$). Dans l'essai Partner PrEP mené chez des couples hétérosexuels sérodiscordants, la réduction moyenne du DFGe était de -1.59 mL/min/1.73m² dans le groupe PrEP continue par rapport au bras placebo à 42 semaines ($P<0.01$).¹⁵⁸ Cette diminution de la fonction rénale sous TDF/FTC était également rapportée chez les usagers de drogues intraveineuses dans l'étude Bangkok Tenofovir Study avec une pente moyenne de déclin du DFGe dans le groupe TDF/FTC de -0.04mL/min/1.73m² par mois ($P<0.01$) qui n'était pas observée dans le groupe placebo.¹⁶⁰ La valeur moyenne de DFGe à 60 mois était également significativement plus basse dans le groupe TDF/FTC (TDF/FTC 88.5 mL/min/1.73m², Placebo 91.9 mL/min/1.73m², $P=0.01$).

Tableau 2. Evolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les essais cliniques de PrEP continue.

Essai clinique	Population / Observance	Médiane de suivi	Evolution de la clairance de la créatinine – DFGe par rapport à l'inclusion	Tubulopathie	Facteurs associés à une réduction de la CICr – DFGe sous TDF/FTC
Essai iPrEx TDF/FTC Continu vs Placebo Solomon, <i>AIDS</i> , 2014	2499 HSH (USA, Thaïlande, Afrique du sud) 1248 participants sous Placebo 1251 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC	20 mois	A 4 semaines (CICr) Placebo -1.1 mL/min TDF/FTC -2.4 mL/min <i>p=0.02</i> A l'arrêt du traitement (CICr) Placebo +1.8 mL/min TDF/FTC +0.3 mL/min <i>p=0.02</i> Après arrêt du traitement (CICr) Placebo 0,0 mL/min TDF/FTC -0,1 mL/min <i>p=0,83</i> A 12 semaines : Réduction CICr > 20% Placebo 2.49% TDF/FTC 3% Réduction CICr 10-20% Placebo 15.01% TDF/FTC 18.95% Réduction CICr 0-10% Placebo 38.49% TDF/FTC 38.95%	A l'arrêt du traitement : Fe Phosphore (%) Placebo 7.08%; TDF/FTC 6.89% TDF/FTC SD 7.25% <i>p=0.26</i> Glycosurie (mg/l) Placebo 5.87 TDF/FTC 6.12 TDF/FTC SD 4.84 <i>p=0.85</i> Protéinurie (mg/dL) Placebo 10.71 TDF/FTC 12.67 TDF/FTC SD 10.45 <i>p=0.22</i> Fe Acide Urique (%) Placebo 5.90% TDF/FTC 5.51 TDF/FTC SD 5.87 <i>p=0.52</i>	Age <i>p=NS</i> Origine ethnique <i>p=NS</i> BMI <i>p=NS</i> Hypertension <i>p=NS</i>
Essai Partner PRoP TDF/FTC Continu vs Placebo Mugwanya, <i>JAMA Internal Medicine</i> , 2015 & Mugwanya, <i>JID</i> , 2016	4747 membres de couples hétérosexuels sérodiscordants (Kenya, Ouganda) 1584 participants sous Placebo 1584 participants sous TDF 1579 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 82% des patients des groupes TDF et TDF/FTC	18 mois	A 72 semaines (DFG) Placebo +1.37 mL/min/1.73m ² TDF +0.14 mL/min/1.73m ² <i>p=0.01</i> TDF/FTC -0.22 mL/min/1.73m ² <i>p<0.01</i> Par rapport au groupe placebo (DFG) : A 4 semaines TDF -1.70 mL/min/1.73m ² <i>p=0.01</i> TDF/FTC -2.42 mL/min/1.73m ² <i>p<0.01</i> A 72 semaines TDF -1.23 mL/min/1.73m ² <i>p=0.01</i> TDF/FTC -1.59 mL/min/1.73m ² <i>p<0.01</i>	Après 96 semaines : Tubulopathie¹ Placebo : 1.3% TDF/FTC : 1.7% <i>p=0.7</i> Protéinurie Placebo 4.4% TDF/FTC 8% <i>p<0.01</i> Fe Acide Urique : Placebo 10 TDF/FTC 27 <i>p<0.001</i>	Réduction > 25% DFGe (étude cas-témoin niché dans la cohorte) Sexe féminin OR 3.03; 95% IC95% (1.48-6.21) <i>p<0.01</i> Sujet âgé OR 5/ans 1.27; IC95% (1.04-1.57) <i>p=0.02</i>

			Réduction DFGe > 25% A 48 semaines : Placebo 0.9% TDF 1.3% TDF/FTC 1.2% <i>p=NS</i> A 144 semaines : Placebo 2.2% TDF 1.8% TDF/FTC 2.5% <i>p=NS</i>		
Essai Bangkok Tenofovir Study TDF/FTC Continu vs Placebo Martin, <i>CID</i> , 2014	2413 usagers de drogues intra-veineuse (Thaïlande) 79% d'hommes, 21% de femmes 1209 participants sous Placebo 1204 participants sous TDF/FTC TDF détectable chez 51% des patients du groupe TDF/FTC	60 mois	CICr < 50mL/min au moins une fois : Placebo 2.2% TDF/FTC 3.7% <i>p=0.01</i> Analyse transversale (DFG) : A 48 semaines Placebo 93.0 mL/min/1.73m ² TDF/FTC 91.4 mL/min/1.73m ² <i>p=0.04</i> A 192 semaines Placebo 93.1 mL/min/1.73m ² TDF/FTC 90.3 mL/min/1.73m ² <i>p=0.01</i> A 240 semaines Placebo 91.9 mL/min/1.73m ² TDF/FTC 88.5 mL/min/1.73m ² <i>p=0.01</i> Analyse longitudinale : A 240 semaines (DFG) Placebo slope -0.02 Tenofovir slope -0.04 <i>p=0.12</i> A 240 semaines (CICr) Placebo slope 0.02, Tenofovir slope -0.04, <i>p<0.01</i>	Absence de données	DFGe baseline 60-79 mL/min 80-99 mL/min <i>p=NS</i> >100 mL/min; <i>p=NS</i>

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; DFGe débit de filtration glomérulaire estimé ; CICr : clairance de la créatinine ; Fe fraction excrétée ; SD sous dosé ; *p* p-value ; *NS* non significatif ¹ ≥2 of the following markers of proximal tubular dysfunction at the same time point: tubular proteinuria, defined as proteinuria of >200 mg/g with a urine albumin–total protein ratio <0.4; euglycemic glycosuria, defined as a positive urine glucose level (≥10 mg/dL) with a normal random serum glucose level (<126 mg/dL).

Les sous études menées dans ces essais cliniques ont également permis d'explorer plus en détail le risque de tubulopathie sous PrEP continue en utilisant différents biomarqueurs de tubulopathie. Dans l'étude portant sur Partner PrEP, la prévalence de la tubulopathie à deux ans, définie par la présence dans les urines d'au moins 2 marqueurs sur 4 parmi protéinurie tubulaire, glycosurie euglycémique, phosphaturie et fraction excrétée de l'acide urique augmenté, ne différait pas entre les groupes TDF/FTC et placebo (TDF/FTC 1.7%, Placebo 1.3%, $P=0.7$). Néanmoins, la proportion d'individus ayant une protéinurie tubulaire (TDF 7.3% contre placebo 4%) ou une fraction excrétée de l'acide urique augmentée (TDF 3.5% vs. Placebo) était plus importante dans le groupe TDF/FTC.¹⁵⁹ Ces données concordent avec d'autres études menées chez les HSH qui ont participé à la phase ouverte de l'essai clinique iPrEx.^{161,162} Ces deux études ont montré que l'utilisation du TDF était associée à une augmentation significative de certains biomarqueurs urinaires de dysfonction tubulaire dont l' α 1-microglobuline et la bêta-2 microglobuline. Néanmoins, l'absence de groupe contrôle rend l'interprétation de ces résultats difficiles et il n'est pas certain que l'élévation de ces biomarqueurs soit réellement pertinente sur le plan clinique.

Comme déjà rapporté chez les PVVIH, le risque d'effets indésirables rénaux pourrait être sous-estimé dans ces essais cliniques. D'une part, les patients âgés ou à risque de maladie rénale sont souvent peu représentés dans ces études, d'autre part l'observance dans ces essais cliniques de prévention était loin d'être parfaite, probablement en raison de l'utilisation d'un bras placebo. Les dosages médicamenteux réalisés dans ces études montraient que la proportion d'usagers ayant correctement pris la PrEP allait de 51% dans les essais iPrEx et Bangkok Tenofovir Study à 82% dans l'essai clinique Partner PrEP. Afin de mieux comprendre l'impact de la PrEP sur la fonction rénale, il était donc nécessaire de compléter ces données par des études de cohorte menées sur des individus plus représentatifs des usagers de PrEP.

Trois études de cohorte ont permis d'évaluer l'impact d'une PrEP continue basée sur le TDF/FTC chez les usagers de PrEP. Il s'agissait de la cohorte iPrEx qui portait sur l'ensemble des patients enrôlés dans de la phase ouverte de cet essai clinique, la cohorte KPNC et la cohorte US PREP Demonstration Project.^{161,163-165} Les principaux résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 3. Dans l'étude iPrEx OLE, la diminution moyenne de la clairance de la créatinine était de -4,2mL/min à 72 semaines de traitement soit une diminution de -2,9% sous traitement (IC 95% [-1,8% ; -4,2%], $P<0,01$).

Tableau 3. Évolution de la fonction rénale et risque de tubulopathie dans les cohortes d'usagers de PrEP.

Cohorte	Population / Observance	Médiane de suivi	Réduction de la clairance de la créatinine – DFGe par rapport à l'inclusion	Tubulopathie	Facteurs associés à une réduction de la CICr – DFGe sous TDF/FTC
<p>iPrEx OLE</p> <p>Cohorte ouverte de patients sous TDF/FTC</p> <p>Gandhi, <i>Lancet HIV</i>, 2016 & Jotwani, JAIDS, 2018</p>	<p>1224 HSH et femmes transgenres (USA, Thaïlande, Afrique du sud, Brésil)</p> <p>Tous les patients sont sous TDF/FTC</p> <p>Observance (dosage capillaire) 27% TDF non détectable 16% < 2 pilules/semaine 9% 2-3 pilules/semaine 33% 4-6 pilules/semaine 16% prise journalière</p>	18 mois	<p>A 72 semaines (CICr) Données brutes : -4.2 ml/min IC95% (-3.6 ; -4.7) soit -2,9% IC95% (-2.4% ; -3.4%) $p < 0.01$</p> <p>En stratifiant par l'âge à baseline : Age < 40ans -2.6% Age 40-50 ans -4.2% $p < 0.01$ Age > 50 ans -4.9% $p < 0.01$</p> <p>En stratifiant sur l'observance : < 2 pilules/semaine -3.6% 7 pilules / semaines -4.8% $p < 0.05$</p>	<p>A 24 semaines Analyse transversale (étude cas-témoin niché dans la cohorte de 200 patients) <i>a 1 microglobuline (mg/dL)</i> Placebo <0.5 TDF/FTC <0.5 $p = 0.25$</p> <p>ACR (mg/g) Placebo 4.6 TDF/FTC 4.1 $p = 0.64$</p> <p>PCR (mg/g) Placebo 72 TDF/FTC 78 $p = 0.27$</p> <p>Analyse longitudinale (109 patients en PrEP continu) <i>a 1 microglobuline (mg/dL)</i> +20.9% $p < 0.01$</p> <p>ACR (mg/g) +5.6% $p = 0.39$</p> <p>PCR (mg/g) +17.5% $p < 0.01$</p>	<p>Facteurs de risque de CICr < 70mL/min CICr à l'inclusion < 90 ml/min RR 31, IC95% (16 ; 60)</p> <p>Age 40-50 ans RR 13 IC95% (6 ; 33) Age > 50 ans RR 37 IC 95% (16 ; 84)</p> <p>Concentration FTC dans le 4^e quartile RR 8.5 IC95% (1 ; 69)</p> <p>Relation linéaire entre l'augmentation du nombre de dose de TDF/FTC et la réduction moyenne de la CICr par rapport à l'inclusion ($p = 0.01$)</p>

Cohorte	Population / Observance	Médiane de suivi	Réduction de la clairance de la créatinine – DFGe par rapport à l'inclusion	Tubulopathie	Facteurs associés à une réduction de la CICr – DFGe sous TDF/FTC
<p>US PREP Demonstration Project</p> <p>Cohorte ouverte de patients sous TDF/FTC</p> <p>Tang, <i>J.AIDS</i>, 2017 & Gandhi, <i>AIDS</i>, 2017</p>	<p>557 HSH et femmes transgenres (USA)</p> <p>Tous les patients sont sous TDF/FTC</p> <p>Observance (dosage sanguin) 7.5% < 2 pilules/semaine 10.6% 2-3 pilules/semaine 81.9% 4-7 pilules/semaine</p>	12 mois	<p>A 12 semaines (CICr): Données brutes : -4.8 mL/min IC 95% (-3.3 ; -6.3) soit -3.0% IC 95% (-1.8% ; -4.2%) <i>p</i><.01 En stratifiant sur l'observance : <2 pilules/semaines +5mL/min (+5.6%) 2-3 pilules/semaines -4.4mL/min (-3.1%) <i>p</i>=0.64 4-7 pilules/semaines -6.1 mL/min (-4.1%) <i>p</i>=0.09 > 25% réduction CICr : 6.2% des participants(31/499)</p>	<p>Analyse transversale à 12 semaines : 15.7% de protéinurie <i>p</i><0.01</p>	<p>Facteurs de risque de DFGe <70 mL/min/1.73m2.</p> <p><i>Analyse bivariée</i> <i>Age > 40 ans</i> <i>p</i> =0.01 <i>AINS</i> <i>p</i>=0.03 <i>Drogues</i> <i>p</i>=0.03 DFGe <90 mL/min/1.73m2 à baseline <i>p</i><0.01</p> <p><i>Analyse multivariée</i> DFGe à l'inclusion < 90mL/min OR 9.59 IC 95% (3.7 ; 25) Age > 40 ans OR 3.4 IC 95% (1.4 ; 10)</p> <p>Sous-groupe EPIC-HAIR study (dosage TDF/FTC capillaire) Relation linéaire entre le nombre de comprimés /semaine et la réduction moyenne de la CICr par rapport à l'inclusion (<i>p</i>=0.01)</p>
<p>KPNC cohorte</p> <p>Cohorte ouverte de patients sous TDF/FTC</p> <p>Marcus, <i>JAIDS</i>, 2016</p>	<p>972 participants</p> <p>98% homme 2.1% de femmes</p> <p>Tous les patients sont sous TDF/FTC</p> <p>Observance (nombre de pilules) >80% d'observance chez 92% des patients</p>	42 semaines	<p>Après 42 semaines DFGe < 70mL/min/1.73m2 chez 15.5% des patients Toxicité rénale avec arrêt de traitement chez 0.2% des patients</p>	Absence de données	<p>Facteurs de risque de DFGe <70 mL/min/1.73m2</p> <p>DFGe à l'inclusion < 90mL/min RR 7.1 IC95% (4.3 ; 11.6) Age >50 ans Age < 30 RR 0.2 IC95% (0.1 ; 0.5) Age 30–39 RR 0.5 IC95% (0.3 ; 0.8) Age 40–49 RR 0.6 IC95% (0.4 ; 0.9) Tendance chez le diabétique RR 1.7 IC95% (1 ; 2.8)</p>

HSH homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; DFGe débit de filtration glomérulaire estimé ; CICr : clairance de la créatinine ; ACR : albuminuria/creatininuria ratio ; PCR : proteinuria/creatininuria ratio ; *p* p-value

En stratifiant sur l'observance thérapeutique, les patients prenant < 2 pilules/semaine avaient une réduction de la clairance de la créatinine inférieure à ceux consommant 7 pilules/semaine (2 pilules/semaine : -3,6%, 7 pilules/semaine : -4,8% , $P < 0,05$). Dans l'étude de cohorte US PREP Demonstration Project, la réduction moyenne de la fonction rénale à 12 semaines était estimée à -4,8 mL/min soit une réduction de -3,0% (IC 95% [-1,8% ; -4,2%], $P < 0,01$). 6,2% des participants avaient une réduction de la clairance de la créatinine de plus de 25% par rapport à l'inclusion. Dans la cohorte KPNC, 15.5% des patients présentaient au moins une mesure du DFGe < 70mL/min/1.73m² pendant le suivi tandis que 0.2% des participants ont arrêté la PrEP pour cause de toxicité rénale. Pour ce qui est du risque de tubulopathie, ces études ont noté une augmentation de la protéinurie tubulaire après l'initiation du TDF. Ces études de cohorte ont également permis d'identifier des groupes particulièrement à risque de dégradation de la fonction rénale. Les facteurs de risque associés à la survenue d'une clairance de la créatinine ou d'un DFGe < 70mL/min au moins une fois pendant le suivi étaient identiques dans les trois cohortes, à savoir un DFGe à l'inclusion < 90mL/min/1.73m² et un âge supérieur > 40 ans (Tableau 3). Par ailleurs, les analyses portant sur les sous-groupes de patients peu observants, basées sur des dosages plasmatiques ou capillaires de ténofovir, apportent un éclairage intéressant sur le lien entre exposition au ténofovir et réduction du DFGe. Les études iPrEx OLE et US PREP Demonstration Project montrent une relation linéaire entre le nombre de comprimés pris par semaine, déterminé à partir des dosages sanguins ou capillaires de ténofovir, et la réduction moyenne du DFG. Ces données suggèrent que la réduction du nombre de comprimés liée à une mauvaise observance présenterait un bénéfice en terme de néphroprotection.^{163,164}

1.5 Mieux appréhender le risque de toxicité rénale du TDF utilisé en prévention de l'infection par le VIH ou le VHB : une nécessité pour promouvoir ces interventions :

L'utilisation du TDF est extrêmement efficace en prophylaxie pré-exposition du VIH et en prévention de la transmission périnatale du VHB. Désormais promu par l'OMS dans ses recommandations, le TDF prophylactique associé aux stratégies usuelles de prévention de ces infections, pourrait réduire de façon significative le nombre de nouvelles infections par le VIH et le VHB dans le monde. Cependant cela ne sera possible que si des politiques de mise à l'échelle sont déployées afin d'augmenter de façon majeure le nombre d'utilisateurs. Selon l'OMS, près de 30 millions de personnes sont éligibles à une PrEP du VIH dans le monde et

l'on peut estimer que tous les ans près de 1 million de femmes enceintes ont une indication à recevoir du TDF dans la PTME du VHB. Ces chiffres sont à mettre en regard avec le nombre d'usagers actuels de la PrEP qui se situe autour de 1 million d'utilisateurs. On mesure donc le chemin qui reste à parcourir pour atteindre les objectifs fixés par l'OMS. La mise en œuvre de ces nouvelles stratégies se heurte à des obstacles traditionnels (systèmes de délivrance de l'intervention, accessibilité, coûts, formation, information du public concerné) mais l'utilisation d'un médicament antiviral utilisé à des fins de prévention ajoute à la complexité. L'utilisation d'un médicament est très régulée pour des raisons de santé publique. Par conséquent, l'utilisation du TDF sans visée thérapeutique est régulée de la même façon et nécessite un encadrement médical et une surveillance biologique régulière. Or ces deux éléments font souvent défaut dans les pays à faible et moyen revenu. Ainsi, les pays les plus touchés par les épidémies de VIH et de VHB qui concentrent la majorité des personnes éligibles à ces nouveaux outils de prévention sont les moins susceptibles d'y avoir recours. Si l'ambition de cette nouvelle approche est de briser la dynamique épidémique, sa mise en œuvre doit être adaptée aux contraintes et aux difficultés rencontrées dans ces pays. Les stratégies de démedicalisation offrent un large éventail de solutions pour favoriser l'essor de cette nouvelle approche préventive dans les pays à ressources limitées. Ces stratégies visent à promouvoir une approche décentralisée des soins en permettant l'accès aux médicaments en dehors des centres médicaux (pharmacie, centre communautaire, milieu associatif, à domicile) et en impliquant de nouveaux professionnels de santé non-médicaux (aides-soignants, infirmiers, sage-femmes) ou des membres des communautés spécifiquement formés à cette activité. Or, le risque de toxicité rénale liée à l'utilisation du ténofovir peut constituer un obstacle majeur à la mise en œuvre de ces stratégies qui sont pourtant essentielles pour avoir un impact global sur l'épidémie du VIH et du VHB.

Ainsi, la préoccupation relative à la gestion de la toxicité rénale du TDF complique le déploiement de ces stratégies de prévention dans les pays à faible et moyen revenu. Plusieurs points doivent être signalés :

1. *L'accès au test de surveillance de la fonction rénale.* L'OMS estime que près de 80% des tests VIH à l'échelle mondiale sont réalisés de façon décentralisée, c'est-à-dire dans des centres ne disposant pas d'un laboratoire médical. L'utilisation des tests de diagnostic rapides du VIH et du VHB a permis un accroissement considérable de la capacité de tester dans les pays à faible et moyen revenu. Ces tests peuvent être réalisés partout, sans moyen logistique spécifique et par des individus formés qui peuvent ne pas être des professionnels de santé. Cette avancée dans le dépistage a permis de servir des populations qui avaient

jusqu'alors un accès restreint au système de soins et de toucher des groupes particulièrement à risque d'infection par le VIH. Le dépistage décentralisé, au plus près des populations, est à la fois le point d'entrée pour la PrEP mais aussi un modèle pour le développement des programmes de PrEP. Le problème est donc d'articuler le dépistage du VIH avec la délivrance de la PrEP dans ces structures. Or, la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction rénale complique la mise en place de la PrEP dans ces systèmes de soins décentralisés sans capacité de réaliser des examens de laboratoire tel que le dosage de la créatinine. L'allègement de la surveillance de la fonction rénale basée sur les données actuellement disponibles est donc une évolution nécessaire pour permettre l'accès à la PrEP dans ces centres.

2. *Les contraintes logistiques.* Si les échantillons sanguins ne peuvent être traités sur place, l'envoi des prélèvements vers un laboratoire de biologie centralisé pour le dosage la créatinine plasmatique nécessite la mise en place d'une chaîne logistique pour l'envoi des échantillons. Cela implique de pouvoir recontacter l'utilisateur rapidement en cas de problème pour une consultation et/ou d'autres prélèvements. Or, en Afrique sub-saharienne, près de 30% de la population se trouve à plus de deux heures du premier centre médical.¹⁶⁶ Il n'est donc pas possible pour de nombreux usagers de venir régulièrement dans des centres de santé pour effectuer un bilan biologique de suivi ou s'approvisionner en PrEP.
3. *La surveillance des paramètres rénaux représente un coût supplémentaire dans le suivi des usagers de PrEP qui vient s'ajouter à celui du médicament.* Dans de nombreux pays, la PrEP n'est pas incluse dans la couverture sociale de base. A défaut d'être fournie par le milieu associatif, le coût de la PrEP et de son suivi est à la charge des utilisateurs. En Afrique du Sud et de l'Est, le dosage trimestriel de la créatinine revient de 10 à 16 dollars par an. Pour un pays comme l'Afrique du Sud, où le nombre de personnes qui devraient utiliser la PrEP est estimé à 500.000, cela représente un coût annuel théorique de 5 à 8 millions de dollars par an.
4. *La survenue d'une toxicité rénale sous traitement nécessite de pouvoir référer l'utilisateur de PrEP vers une structure de prise en charge spécialisée avec des compétences en néphrologie.* Même si le risque absolu de problème rénal reste faible, le large déploiement de la PrEP chez des millions d'individus implique un nombre non négligeable de situations nécessitant un avis spécialisé. Or, les ressources médicales sont souvent rares et très centralisées dans ces pays. Rappelons qu'en Afrique sub-saharienne et en Asie du Sud Est,

le ratio de néphrologue est en moyenne de 1 pour 1 million d'habitant contre 31 par million d'habitants en Europe de l'Ouest.¹⁶⁷ D'autre part, l'accès à des examens comme la biopsie rénale ou la dialyse n'est pas possible dans de nombreux pays. Par conséquent, la majorité des usagers ne pourront pas accéder à une prise en charge spécialisée en cas de dégradation de la fonction rénale. En termes d'implémentation, cela implique que les professionnels de santé aient des connaissances renforcées sur la gestion des situations à risque, leur prise en charge et le potentiel de récupération de la fonction rénale en cas d'atteinte rénale.

5. *La délivrance de ces nouveaux outils de prévention dans les pays à faible et moyen revenu nécessite que des professionnels de santé non médicaux ou des membres des communautés formés participent à la délivrance et au suivi des usagers de PrEP.* Pour que cela puisse fonctionner, il faut développer des procédures opérationnelles standardisées (SOP) permettant de former et de guider les professionnels qui seront en première ligne dans la prise en charge des usagers. L'objectif principal est que ceux-ci soient en mesure de repérer les situations à risque nécessitant l'avis d'un professionnel de santé. L'établissement de ces SOP, essentielles à l'implémentation, nécessite des connaissances précises sur les risques rénaux inhérents à l'utilisation du TDF comme outil de prévention.

Le développement de ces nouvelles stratégies de prévention doit donc composer entre une nécessité évidente de démedicalisation visant à implémenter cette approche dans les pays avec des ressources limitées et la gestion du risque d'événements indésirables rénaux graves. Cette thèse se donne pour objectif global d'évaluer précisément le risque de toxicité rénale du TDF utilisé en prévention de l'infection par le VIH et le VHB afin de développer des stratégies d'implémentation et de démedicalisation dans les pays à faible et moyen revenu.

Pour répondre à cet objectif, nous définissons trois axes de recherche visant à :

- 1- Évaluer l'incidence, les facteurs associés et la réversibilité des événements indésirables rénaux cliniquement pertinents chez les usagers de PrEP.
- 2- Évaluer si l'utilisation d'une PrEP à la demande permet de réduire la toxicité rénale du TDF chez les usagers de PrEP.
- 3- Évaluer le risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF dans la PTME du VHB.

En réponse aux questions soulevées par ces différents axes de recherche, nous effectuerons un travail sur les données collectées prospectivement dans des études de cohorte et des essais cliniques de prévention de l'infection par le VIH ou le VHB. Les résultats de ces travaux combinés aux données bibliographiques disponibles nous permettront de proposer des recommandations quant à la gestion du risque d'évènements indésirables rénaux chez les personnes exposées au TDF en prévention de l'infection par le VIH ou par le VHB.

2 Matériels et méthodes :

2.1 Évaluer l'incidence, les facteurs associés et la réversibilité des évènements indésirables rénaux cliniquement pertinents chez les usagers de PrEP.

2.1.1 Justification et choix de l'étude princeps :

Pour ce premier axe de recherche, nous devons identifier une cohorte répondant à un certain nombre de caractéristiques. Il s'agissait de trouver une étude avec un nombre important d'usagers de PrEP afin d'avoir un nombre suffisant d'évènements à analyser. Cette cohorte devait être représentative des utilisateurs de PrEP dans les pays à haut revenu et être assez ancienne afin de pouvoir estimer avec précision l'incidence des évènements indésirables rénaux. Il était également nécessaire que la créatinine soit mesurée de façon très régulière et que le résultat soit systématiquement colligé dans la base de données. Le service de maladies infectieuses de l'hôpital Saint Louis a été un précurseur dans le développement de la PrEP en France, notamment grâce au développement de l'essai clinique ANRS-IPERGAY qui a permis de valider le schéma actuel de PrEP à la demande recommandé par l'OMS chez les HSH.⁵⁹ Depuis 2012, le service a largement développé son activité de prévention du VIH en proposant des consultations dédiées. Ce centre suit actuellement près de 3500 usagers de PrEP, ce qui représente la file active la plus importante en France. Les données des usagers sont collectées prospectivement à chaque visite dans un dossier médical informatisé à partir duquel des extractions de données sont possibles. Cette cohorte avait toutes les caractéristiques requises pour répondre aux objectifs fixés dans ce premier axe de recherche. Ce travail a été mené en étroite collaboration avec le COREVIH Ile de France Est qui centralise les données de suivi des usagers de PrEP suivis à Saint Louis grâce au logiciel de suivi des patients NADIS.

2.1.2 Objectifs du travail sur la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis :

Le travail mené sur cette cohorte vise à :

- Evaluer l'incidence de l'insuffisance rénale chez les usagers de PrEP.
- Déterminer les facteurs associés à la survenue d'un épisode d'insuffisance rénale.
- Evaluer les conduites des prescripteurs de PrEP en cas d'insuffisance rénale.
- Evaluer la récupération rénale après la survenue d'un épisode d'insuffisance rénale.

2.1.3 Choix de la population et schéma de l'étude :

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective observationnelle, monocentrique, basée sur les données recueillies auprès des usagers de PrEP de plus de 18 ans qui ont fréquenté la consultation de prévention du VIH de l'hôpital Saint-Louis à Paris en France, entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2019. Les données de 2020 et 2021 n'ont pas été incluses dans l'analyse en raison de l'impact de la pandémie de COVID 19 sur le suivi des utilisateurs de PrEP. La population étudiée comprenait toutes les personnes ayant reçu une prescription de TDF/FTC (300 mg / 200 mg) pour la PrEP du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2019 et ayant au moins une mesure de la créatinine disponible avant et après la prescription de la PrEP. La PrEP était prescrite en continu ou à la demande. Le schéma posologique à la demande était uniquement recommandé chez les HSH et suivait la posologie étudiée dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY (2 pilules 2h à 24 h avant le rapport sexuel, 1 pilule 24 h plus tard, et une dernière pilule 48 h après la première prise de médicament)⁵⁹. Les visites de suivi étaient prévues 1 mois après l'initiation de la PrEP, puis tous les 3 mois. Les caractéristiques démographiques des participants, leur préférence sexuelle, les effets indésirables liés aux médicaments, les résultats des tests de dépistage du VIH et les paramètres de laboratoire, incluant la créatinine plasmatique, ont été recueillis prospectivement à chaque visite à l'aide du dossier médical informatisé pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique Nadis®. Comme les schémas posologiques de PrEP ne pouvaient être extraits directement du dossier médical, nous avons recueilli cette information dans les dossiers médicaux d'un sous-ensemble aléatoire de 300 participants de l'étude au moment de l'initiation de la PrEP et à un an. L'équation Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) a été utilisée pour calculer le DFGe à chaque visite.

2.1.4 Critères de jugement :

Pour cette étude, nous avons défini l'insuffisance rénale comme la survenue de deux mesures consécutives de DFGe $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$, seuil pertinent d'un point de vue clinique, et en-dessous duquel la plupart des sociétés savantes recommandent d'arrêter la PrEP. Il est important de souligner que le terme d'insuffisance rénale utilisé dans cette étude ne répond ni à la définition de l'insuffisance rénale chronique (généralement définie par deux DFGe $< 60 \text{ mL/min}$ à 3 mois d'intervalle), ni à celle de l'insuffisance rénale aiguë, qui tient uniquement compte d'une élévation de la créatinine en moins de 7 jours et/ou du volume de la diurèse. Les participants ayant un DFGe confirmé $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ à l'inclusion étaient considérés

comme des cas prévalents. Le dossier médical de chaque cas d'insuffisance rénale était repris individuellement afin de documenter les mesures prises par le médecin. Les données recueillies dans le dossier médical comprenaient les éléments suivants : le schéma posologique de PrEP (continue ou à la demande), l'arrêt de la PrEP (oui ou non), le type d'arrêt (permanent ou temporaire), le temps nécessaire avant d'observer une mesure confirmée de DFG_e ≥ 60mL/min/1,73m², et la survenue ou non d'un nouvel épisode d'insuffisance rénale (DFG_e confirmé < 60mL/min/1,73m²). Les facteurs associés à l'insuffisance rénale ont été explorés dans une analyse secondaire. Ces facteurs ont été identifiés à partir d'études antérieures sur la toxicité rénale du TDF et comprenaient les paramètres suivants : le groupe d'âge (<40, 40-49, ≥50 ans), le DFG_e de base (< 90, ≥ 90 ml/min/1,73m²), le pays de naissance (Europe ou autres), les comorbidités cardiovasculaires et l'indice de masse corporelle (≤ 25, >25kg/m²).

2.1.5 Analyse statistique :

Les caractéristiques des usagers ont été rapportées en utilisant le nombre et le pourcentage pour les variables catégorielles et la moyenne, la médiane et l'intervalle interquartile (IQR) pour les variables continues. La durée du suivi de chaque participant correspondait au temps écoulé après la date d'initiation de la PrEP jusqu'à soit la dernière visite disponible, soit le jour où était détectée une insuffisance rénale, soit la date de fin de l'étude (fixée 31 décembre 2019), soit la date de contamination par le VIH. Les participants étaient considérés comme perdus de vue à la date de la dernière visite si la visite datait de plus de 6 mois et si le patient n'était pas revenu en consultation avant la date de fin de l'étude. L'incidence de l'insuffisance rénale pour 1000 personnes-années de suivi ainsi que son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés comme le nombre d'événements sur la durée cumulée du suivi pour tous les participants. La probabilité cumulée d'insuffisance rénale dans le temps a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer l'association entre le risque d'insuffisance rénale et chaque facteur énuméré ci-dessus. Toutes les valeurs de *P* et tous les intervalles de confiance étaient bilatéraux.

2.1.6 Aspect éthique :

Tous les participants ont donné leur consentement éclairé pour que leurs données soient enregistrées dans Nadis (www.dataids.org ; Fedialis Medica), un dossier médical électronique conçu pour le suivi des personnes vivant avec le VIH ou recevant une PrEP. Le formulaire de consentement a été approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital Saint Louis à Paris et la

Commission Nationale Informatiques et Libertés (CNIL). Ce consentement permet l'utilisation des données des patients pour des études non interventionnelles (CNIL, numéro 1171457).

2.2 Évaluer si l'utilisation d'une PrEP à la demande permet de réduire la toxicité rénale du TDF chez les usagers de PrEP

2.2.1 Justification et choix des études princeps :

L'essai clinique contrôlé, randomisé, en double insu, contre placebo ANRS-IPERGAY est le seul essai clinique ayant évalué l'efficacité d'une PrEP à la demande. Cet essai clinique mené en France et au Canada a montré que l'utilisation d'une PrEP à la demande était associée à une réduction relative du risque d'infection par le VIH de près de 86%.⁵⁹ La phase ouverte de l'étude ainsi que les données issues des cohortes d'usagers de PrEP ont permis de démontrer que ce schéma, lorsqu'il était correctement suivi, avait une efficacité proche de 100% dans la réduction du risque d'infection par le VIH.^{59,77,168} L'évaluation de la fonction rénale dans cet essai clinique est donc particulièrement intéressante puisque la randomisation permet d'évaluer de façon très précise l'impact de la PrEP sur la fonction rénale par rapport à un placebo. D'autre part, le suivi des participants dans l'essai clinique a permis de collecter des données individuelles sur le niveau d'exposition au TDF qui pourront être corrélées à l'évolution du DFGe au cours du temps. Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'unité INSERM – SC 10 de Villejuif qui avait la charge de la méthodologie et de la gestion de cet essai clinique.

Néanmoins, les données fournies par l'essai clinique ANRS-IPERGAY ne permettent pas de répondre à toutes les questions concernant l'impact de la PrEP à la demande. En effet, cet essai clinique ne permettait pas de comparer l'impact sur la fonction rénale d'un schéma à la demande par rapport à un schéma continu dans un échantillon de grande taille représentatif de la diversité des utilisateurs de PrEP. Cette analyse plus fine aurait pu être conduite dans la cohorte de l'hôpital Saint Louis. Malheureusement, le schéma de PrEP utilisé n'était pas enregistré dans la base de données et n'aurait pu être extrait des dossiers médicaux qu'en reprenant chacune des 24 000 visites de suivi. Pour cette raison, nous avons choisi de mener ce travail dans la cohorte ANRS-PREVENIR. L'étude ANRS-PREVENIR, lancée en 2017, s'est donnée pour objectif de montrer que la mise en œuvre de la PrEP à grande échelle pourrait avoir un impact de santé publique majeur en réduisant de façon significative le nombre de nouvelles infections par le VIH. Conduite dans 24 centres en Ile de France, cette étude de cohorte de près de 3000 adultes à haut risque d'infection par le VIH vise à réduire d'au moins 15% le nombre de nouvelles

découvertes d'infections par le VIH chez les HSH / transgenres en Ile de France. En raison de la pandémie de COVID-19, l'impact de la PrEP sur le nombre de nouvelles infections par le VIH n'a pas pu être correctement évalué et l'étude a été prolongée. Cette cohorte se caractérise par une proportion importante d'utilisateurs de PrEP à la demande. Les données de cette étude ont permis de démontrer l'efficacité en vie réelle de ce schéma et l'OMS s'est appuyée sur ces résultats pour recommander l'utilisation de la PrEP à la demande chez les HSH en 2019.¹⁶⁹ Cette cohorte représentative de la diversité des utilisateurs de PrEP en Ile de France et colligeant à chaque visite le mode de PrEP utilisé est une excellente opportunité pour évaluer l'impact sur la fonction rénale de différents schémas posologiques de PrEP. Cette sous étude portant sur l'évaluation de la fonction rénale a été menée en collaboration avec l'UMR S1136 de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique qui prend en charge la méthodologie et la gestion de cette cohorte.

2.2.2 Etude de la fonction rénale dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY :

2.2.2.1 Objectifs du travail sur l'essai clinique ANRS-IPERGAY :

Le travail mené sur l'essai clinique ANRS-IPERGAY a pour objectifs :

- De comparer l'impact sur la fonction rénale d'une PrEP à la demande par rapport à un placebo.
- De corrélérer le niveau d'exposition des individus au TDF à la réduction de la fonction rénale sous PrEP.
- D'évaluer le risque de survenue d'évènements indésirables rénaux cliniquement pertinents sous PrEP à la demande.

2.2.2.2 L'essai clinique ARNS-IPERGAY :

L'essai clinique ANRS-IPERGAY était un essai clinique en double insu, randomisé et contrôlé contre placebo visant à évaluer l'efficacité d'une PrEP du VIH basé sur l'utilisation du TDF/FTC à la demande (enregistré sur ClinicalTrials.gov NCT01473472). Cette étude a été menée dans six sites en France et un au Canada.^{59,168} Les participants éligibles pour l'étude étaient des HSH ou des femmes transgenres séronégatifs, âgés de 18 ans ou plus, ayant eu des rapports sexuels anaux non protégés avec au moins deux partenaires différents au cours des 6 mois précédents. Les participants ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min estimée par l'équation de Cockcroft et Gault et une glycosurie ou une protéinurie supérieure à 1+ dans les bandelettes urinaires étaient exclus de cette étude. À partir de février 2012, 400

participants ont été inclus et randomisés pour prendre soit une combinaison à dose fixe de TDF/FTC (300 / 200 mg) soit un placebo, avant et après l'activité sexuelle, selon le schéma suivant : deux pilules à prendre avec de la nourriture 2 à 24 h avant le rapport, une troisième pilule 24 h après la première prise de médicament, et une quatrième pilule 24 h plus tard. En cas de rapports sexuels multiples et consécutifs, les participants devaient continuer à prendre une pilule par jour jusqu'au dernier rapport sexuel, puis les deux pilules de prophylaxie post-exposition (sur deux jours). En octobre 2014, après un suivi médian de 9,3 mois, le comité indépendant de l'étude recommanda d'arrêter le bras placebo et de proposer à tous les participants de l'étude une PrEP à la demande avec du TDF/FTC car la réduction relative du risque d'infection dans le groupe TDF/FTC par rapport au groupe placebo était alors estimée à 86% (intervalle de confiance à 95% 40% à 98%; P = 0.002). Entre novembre 2014 et janvier 2015, 361 participants ont été recrutés dans la phase ouverte de l'étude.¹⁶⁸ Les participants ont été suivis jusqu'au 30 juin 2016, date à laquelle il était probable que la PrEP à base de TDF/FTC soit approuvée en France.

2.2.2.3 Procédure de suivi des participants durant l'essai :

Après l'inclusion, les visites de suivi étaient prévues à 4 semaines, à 8 semaines puis toutes les 8 semaines. Une créatinine plasmatique et une bandelette urinaire étaient réalisées à chaque visite de suivi. La clairance de la créatinine était utilisée pour déterminer l'éligibilité des participants à l'étude puis pour surveiller la fonction rénale durant toute la durée de l'essai. Pour cette sous étude, nous avons utilisé l'équation CKD-EPI qui fournit une estimation plus précise du DFGe chez les individus avec une fonction rénale normale.¹⁷⁰ A chaque visite, les participants rapportaient leur flacon de médicaments afin que les comprimés restants soient comptés. Le taux plasmatique de ténofovir était également mesuré à l'aide d'une méthode validée de chromatographie en phase liquide couplée à de la spectrométrie de masse avec une limite de quantification de 1 ng/mL pour le ténofovir.¹⁷¹ La survenue d'effets indésirables était systématique enregistrée et la toxicité rénale était classée selon l'échelle de gravité des effets indésirables utilisée par l'Agence Nationale de Recherche Nord et Sud sur le Sida-HIV et Hépatites (ANRS).

2.2.2.4 Choix de la population d'analyse pour la sous-étude sur la fonction rénale :

Deux échantillons ont été définis pour l'analyse: l'échantillon « phase insu » comprenant les 201 participants sous placebo et les 199 participants sous TDF/FTC, et l' "échantillon

TDF/FTC" qui comprenait les données de la phase en insu et celle en ouvert de tous les participants ayant reçu du TDF/FTC pendant l'étude (199 participants de la phase en insu, 161 participants du groupe placebo initial qui ont poursuivi l'étude dans la phase ouverte et 29 nouveaux participants qui ont commencé le TDF/FTC pendant cette phase). Le suivi de l'"échantillon sous TDF/FTC" a commencé le jour de la première prescription de la PrEP à la demande avec du TDF/FTC et s'est terminé à la dernière visite de suivi.

2.2.2.5 Analyse statistique :

Les caractéristiques des participants à l'inclusion ont été comparées par le test de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables continues et par le test exact de Fisher pour les variables catégorielles. L'évolution du DFGe au cours du temps a été modélisée par un modèle linéaire mixte. Dans l'analyse de la phase en insu, le bras de traitement, la durée de suivi et l'interaction entre le bras et la durée ont été inclus dans le modèle. Dans l'analyse de l'échantillon "sous TDF/FTC", l'association entre les facteurs de risque à l'initiation du traitement de l'étude et le déclin du DFGe a été étudiée en testant l'interaction entre les facteurs de risque et la durée. Les variables associées soit au DFGe à l'inclusion, soit au déclin du DFGe au cours du temps avec une valeur de $P < 0,30$ ont été incluses dans le modèle multivarié. Un modèle mixte a également permis d'étudier l'association entre l'exposition récente au TDF/FTC, c'est-à-dire juste avant la visite de suivi, et le DFGe au moment de la visite. Le niveau d'exposition des participants au ténofovir était mesuré par le nombre de comprimés utilisés dans les deux derniers mois ($<$ ou $>$ 15 pilules/mois) ou par la concentration plasmatique de ténofovir au moment de la visite, qui reste détectable jusqu'à une semaine après la dernière prise de traitement. Afin de comparer la réduction moyenne du DFGe au cours du temps en fonction du niveau d'utilisation du TDF/FTC dans l'étude, deux profils d'utilisateurs de PrEP ont été définis en fonction du nombre de pilules prises tout au long du suivi : les "faibles utilisateurs" qui ont pris 15 comprimés ou moins par mois à plus de 75% des visites de suivi et les autres participants. L'analyse des facteurs de risque de déclin du DFGe a été réalisée en modélisant une pente unique. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer la probabilité que le DFGe chute en dessous de $70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ au cours de l'étude et le test du Log rank a été utilisé pour comparer les deux bras. Ce seuil, déjà utilisé dans des études précédentes sur la PrEP^{163,165}, constitue un niveau d'alerte pour le clinicien. La méthode de Kaplan-Meier a également été utilisée pour évaluer la probabilité d'avoir une récurrence de DFGe $< 70 \text{ mL/min/1.73m}^2$ après un premier événement. Toutes les valeurs P et les intervalles de confiance étaient bilatéraux.

2.2.2.6 Aspect éthique :

Le protocole de l'essai ANRS-IPERGAY et l'amendement visant à mettre en œuvre la phase ouverte de l'étude ont été approuvés par les autorités de santé publique et par les comités d'éthique en France (Comité de Protection des Personnes, Paris, Ile de France IV) et au Canada (Comité d'éthique de la recherche, Montréal, QC). Tous les participants de l'étude ont fourni un consentement écrit autorisant l'utilisation de leurs données cliniques et de laboratoire à des fins de recherche et de publication.

2.2.3 Etude la fonction rénale dans la cohorte ANRS-PREVENIR :

2.2.3.1 Objectifs du travail sur la cohorte ANRS-PREVENIR :

Le travail mené dans la cohorte ANRS-PREVENIR visait à :

- Evaluer l'impact sur la fonction rénale de différents schémas de PrEP (continue, à la demande, ou passage de l'une à l'autre).
- Evaluer l'association entre le niveau d'exposition au TDF et la réduction de la fonction rénale sous PrEP en utilisant les concentrations de ténofovir diphosphate (TFV-DP) dans les taches de sang séchées (« *dried blood spots* » ou DBS) qui reflètent le niveau d'exposition des individus au TDF sur les deux derniers mois.
- Evaluer l'incidence des événements indésirables rénaux cliniquement pertinents.

2.2.3.2 La cohorte ANRS-PREVENIR :

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective visant à généraliser la PrEP en région parisienne afin de réduire le nombre de nouvelles infections par le VIH chez les HSH (enregistrée sur ClinicalTrials.gov: NCT 03113123). L'étude a débuté en mai 2017 et est toujours en cours dans 24 sites franciliens. Les participants enrôlés dans cette étude étaient des adultes séronégatifs initiant ou poursuivant une PrEP du VIH selon les recommandations françaises. Les principaux critères d'exclusion étaient : une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/mn selon l'équation de Cockcroft et Gault, des antécédents de maladie rénale chronique, d'ostéoporose ou d'ostéopénie, et un antigène de surface de l'hépatite B positif pour les participants optant pour une PrEP à la demande. La PrEP était prescrite en continu ou à la demande selon les préférences des participants et après discussion avec le médecin. Les participants étaient autorisés à passer de la PrEP continue à celle à la demande, et vice versa, à n'importe quel moment du suivi. La prophylaxie par TDF/FTC (245mg/200mg par pilule) était délivrée au participant par des

pharmacies locales ou privées, sous forme de médicament générique ou original (Truvada®). Les caractéristiques sociodémographiques des participants, leur consommation d'alcool et de drogues récréatives, leur comportement sexuel et leur observance de la PrEP au cours du dernier rapport sexuel étaient recueillis avant chaque visite de l'étude à domicile à l'aide d'un entretien structuré assisté par ordinateur (CASI).

2.2.3.3 Procédure de suivi des participants dans la cohorte :

Après l'enrôlement du participant, les visites de suivi avaient lieu à un mois, à 3 mois puis tous les trois mois. La créatinine plasmatique était mesurée dans un laboratoire de ville avant chaque visite de l'étude. Le DFGe était calculé selon l'équation CKD-EPI. Les effets indésirables étaient systématiquement enregistrés à chaque visite et la toxicité rénale était classée selon l'échelle de gravité des effets indésirables de l'ANRS. A chaque visite de l'étude, l'investigateur enregistrait le mode de PrEP utilisé par les participants (continue ou à la demande) et le nombre de pilules prises dans la semaine précédant la visite. Le protocole prévoyait également de mesurer les concentrations de ténofovir diphosphate (TFV-DP) dans les taches de sang séchées (DBS) chez tous les participants lors de la visite à 12 mois. Au moment de cette sous-étude sur la fonction rénale, les concentrations de TFV-DP étaient disponibles dans un échantillon aléatoire de 288 participants. Cette concentration de TFV-DP dans les DBS reflète le niveau d'exposition des individus au TDF dans les 2 mois précédents. La technique d'analyse des DBS a été décrite en détail dans le cadre de l'étude ANRS- IPERGAY.¹⁷²

2.2.3.4 Choix de la population d'analyse pour la sous-étude sur la fonction rénale :

Pour cette sous-étude, nous avons inclus tous les participants qui ont initié la PrEP dans le cadre de l'étude ANRS-PREVENIR et dont la créatinine était disponible lors de l'inclusion et des visites de suivi entre mai 2017 et octobre 2020.

2.2.3.5 Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la variation du DFGe par rapport à sa valeur initiale avant l'initiation de la PrEP (Δ GFR). Les objectifs étaient : 1) déterminer les facteurs associés à une aire sous courbe (AUC) négative de Δ DFGe ; 2) corrélérer la concentration de TFV-DP dans la DBS à 12 mois et l'AUC du Δ DFGe ; 3) étudier la survenue d'évènements indésirables rénaux cliniquement pertinents.

2.2.3.6 Analyse statistique :

Nous avons arbitrairement et rétrospectivement classé la population de l'étude en trois groupes : « PrEP continue » pour les utilisateurs qui ont déclaré utiliser une PrEP lors de plus ≥ 75 % des visites d'étude ; « PrEP à la demande » pour les utilisateurs qui ont déclaré utiliser une PrEP à la demande lors de ≥ 75 % des visites d'étude et « Switch » pour les utilisateurs qui ont alterné des périodes de PrEP à la demande et continue et qui ne répondaient pas aux critères de classification dans le groupe continue ou à la demande. Les caractéristiques des participants au moment de leur enrôlement ont été comparées en utilisant le test de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables continues et le test du chi-deux ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Nous avons calculé l'aire sous la courbe de la variation du DFG_e par rapport à sa valeur à l'inclusion (Δ DFG_e) pour comparer son évolution dans les trois groupes en ayant recours à une analyse de covariance. Nous avons ensuite déterminé les facteurs associés à une aire sous la courbe négative du Δ DFG_e. Le modèle multivarié a pris en compte l'âge, le DFG_e à l'inclusion et toutes les variables dont les valeurs P étaient $< 0,20$ en analyse univariée. Les variables suivantes ont été évaluées : âge (≤ 40 vs > 40 ans), DFG_e de base (< 90 vs ≥ 90 ml/min/1,73m²), caucasien (oui/non), hypertension (oui/non), maladie cardiovasculaire (oui/non), indice de masse corporelle (< 18 , 18-25, > 25 kg/m²), utilisation de chemsex (oui/non) et utilisation de médicaments néphrotoxiques. Une analyse similaire a été réalisée chez les participants présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale sous PrEP au moment de l'initiation de la prophylaxie (âge > 40 ans et/ou un DFG_e de départ < 90 mL/min/1,73m²). Une analyse de covariance non ajustée et ajustée a également été réalisée pour évaluer l'association entre la concentration de TFV-DP mesurée dans les DBS au 12^e mois et l'AUC de Δ DFG_e du 9^e au 12^e mois. Les analyses ont été ajustées sur l'âge, le DFG_e à l'inclusion et l'hypertension. À l'aide de modèles de régression logistique, nous avons également évalué les facteurs de risque associés à une AUC négative de Δ DFG_e. Outre l'âge et le DFG_e initial, toutes les variables décrites associées au seuil de $P < 0,20$ dans les modèles de régression logistique univariés ont été retenues pour le modèle multivarié. La survenue d'événements indésirables rénaux cliniquement pertinents était définie par la survenue d'une réduction de plus de 25 % du DFG_e sur deux mesures consécutives par rapport à la valeur du DFG_e à l'enrôlement, ou par deux mesures consécutives du DFG_e inférieures à 60 mL/min pendant le suivi ou par l'arrêt de la PrEP pour survenue d'événement indésirables rénaux. L'incidence des événements pour 100 personnes-années de suivi et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés

comme le rapport du nombre d'événements sur la durée cumulée de suivi de tous les participants. Toutes les valeurs P et tous les intervalles de confiance étaient bilatéraux.

2.2.3.7 Aspect éthique :

Le protocole de l'étude ANRS-PREVENIR a été approuvé par les autorités de santé publique et par les comités d'éthique en France (CPP Paris Ile de France IV). Tous les participants inscrits à l'étude ANRS-PREVENIR ont fourni un consentement écrit autorisant l'utilisation de leurs données cliniques et de laboratoire à des fins de recherche et de publication.

2.3 Évaluer le risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF pour la PTME du VHB.

2.3.1 Justification et choix de l'étude princeps :

Ce troisième axe de recherche se concentre sur la problématique spécifique de l'utilisation du TDF durant la grossesse. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, il existe des modifications importantes du métabolisme phospho-calcique chez les femmes enceintes et allaitantes permettant d'assurer la croissance osseuse du fœtus et du nourrisson. Ce processus nécessite pour la mère de fournir de grandes quantités de calcium¹⁴⁸ et se solde par une perte de 5 à 10 % de la masse osseuse totale.^{149,150} Au-delà du risque de dégradation de la fonction rénale, la survenue d'une tubulopathie sous TDF au cours de cette période peut s'avérer particulièrement délétère pour les mères avec des conséquences potentielles néfastes sur le développement du fœtus et du nourrisson. Ce risque reste néanmoins particulièrement difficile à évaluer puisqu'il existe des modifications de la physiologie rénale tubulaire pendant la grossesse.¹⁷³ L'existence d'un groupe contrôle était très souhaitable pour estimer le risque de tubulopathie proximale liée au TDF pendant la grossesse. Or, le nombre d'essais cliniques chez des femmes enceintes infectées par le virus de l'hépatite B ayant comparé le TDF en monothérapie contre placebo est très réduit. Afin de répondre à cette question, nous avons utilisé les échantillons urinaires collectés chez les mères qui ont participé à l'étude iTAP-1, le seul essai clinique randomisé en double insu contrôlé contre placebo qui évaluait l'efficacité du TDF dans la PTME du VHB.⁸³ Cette sous étude a été conduite grâce à un financement spécifique de 100.000\$ obtenu en 2018 auprès du *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* aux Etats-Unis ([R03HD096131](#)).

2.3.2 Objectifs du travail dans l'essai clinique iTAP :

Cette sous étude de l'essai clinique iTAP s'est donnée pour objectif :

- D'évaluer si une prophylaxie par TDF administré pour la PTME du VHB était associée à un risque accru de tubulopathie proximale pendant la grossesse et l'allaitement.
- D'évaluer l'impact d'une tubulopathie proximale sur la densité minérale osseuse maternelle et le développement osseux des nourrissons.

2.3.3 L'essai clinique iTAP :

L'étude iTAP était un essai clinique de phase 3, multicentrique, randomisé, en double insu, contrôlé par placebo, qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du TDF 300 mg administré quotidiennement à partir de 28 semaines d'âge gestationnel (28-wk-GA) jusqu'à 2 mois post-partum (2 mois-PP) pour la PTME du VHB dans 17 hôpitaux publics en Thaïlande (identifiant ClinicalTrials.gov NCT01745822).⁸³ Les détails du protocole et des résultats de l'étude ont été publiés précédemment. Cette étude a recruté 331 femmes enceintes (168 sous TDF, 163 sous placebo). Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants : âge de 18 ans ou plus, tests positifs pour les antigènes HBs et HBe, taux d'alanine aminotransférase < 30 UI/L, absence de co-infection par le VIH ou par le VHC, n'avoir reçu aucun traitement anti-HBV pendant la grossesse en cours, avoir une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml par minute selon la formule de Cockcroft-Gault et absence de protéinurie ou de glycosurie à la bandelette urinaire. Les visites de suivi maternelles avaient lieu à 28, 32 et 36 semaines de gestation, à l'accouchement et à 1, 2, 3, 4, 6 et 12 mois après l'accouchement. Les visites du nourrisson ont eu lieu à la naissance et à l'âge de 1, 2, 4, 6, 9 et 12 mois. La créatinine et le phosphore étaient mesurés à chaque visite de l'étude chez les mères et les enfants par les laboratoires des sites. Les concentrations plasmatiques de ténofovir étaient mesurées systématiquement à l'accouchement dans le groupe TDF par une technique de chromatographie liquide-spectrométrie de masse.¹⁷⁴ Après un amendement au protocole en juillet 2015, les mères et les nourrissons qui n'avaient pas encore atteint la dernière visite de l'étude furent invités à participer à une évaluation de la densité minérale osseuse 12 mois après l'accouchement ou la naissance ($\pm 1,5$ mois).¹⁷⁵

2.3.4 Collecte et analyse des échantillons urinaires :

Des échantillons d'urine maternelle ont été collectés auprès de participantes consentantes à 28 et 32 semaines de gestation et à 2 et 12 mois après l'accouchement à compter d'avril 2013 suite

à un amendement au protocole. Ces échantillons ont été centralisés et congelés à -80°C pour être secondairement analysés. La créatininurie, la glycosurie et la phosphaturie ont été mesurées à la Division de chimie de la Faculté des sciences paramédicales de l'Université de Chiang Mai, à l'aide de l'analyseur de chimie clinique et de turbidimétrie BioSystems BA400 (Barcelone, Espagne). Les taux de *retinol binding protein* (RBP) et d' α -1-microglobuline (α 1M) ont été mesurés dans le laboratoire central de l'étude à l'aide du kit ELISA α 1M et RBP (Abcam, USA). Les deux panels de tests de toxicité rénale Bioplex RBM (Biorad, USA) ont été utilisés pour mesurer la β 2-microglobuline (β 2M) et le *kidney injury markers-1* (KIM-1). Tout le personnel de laboratoire effectuant les tests était en insu du groupe de traitement et des informations cliniques des participants.

2.3.5 Critère de jugement :

La tubulopathie proximale a été définie dans l'étude comme la présence d'au moins deux marqueurs de tubulopathie dans le même échantillon urinaire parmi les trois suivants :

- (1) Protéinurie tubulaire, définie comme un rapport protéine/créatinine dans l'urine >30 mg/mmol avec un rapport albumine/protéine totale dans l'urine <0.4 et/ou une concentration élevée d'au moins un des biomarqueurs urinaires suivants : rapport RBP/créatininurie (Cr) >130 $\mu\text{g/g}$, rapport KIM-1/Cr >1.58 $\mu\text{g/g}$, rapport β 2M/Cr urinaire >300 $\mu\text{g/g}$ ou rapport α 1-microglobuline α 1M/Cr >15 mg/g
- (2) Glycosurie euglycémique, définie comme un taux de glucose urinaire positif (≥ 10 mg/dL)
- (3) Fuite urinaire de phosphore, définie comme une résorption tubulaire du phosphore $<82\%$ et/ou une réabsorption tubulaire du phosphate $<95\%$ lorsque le phosphate sérique était <2.6 mg/dL et/ou un rapport entre la réabsorption tubulaire maximale du phosphate (TmP) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) $<0,8$ mmol/L.

Tous ces biomarqueurs ont déjà été utilisés pour détecter précocement une dysfonction tubulaire proximal associée au TDF.¹⁷⁶ Pour chaque marqueur, nous avons utilisé les seuils de pathogénicité similaires à ceux d'études antérieures sur le sujet.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Nous avons analysé tous les échantillons d'urine recueillis à 28 semaines de gestation et à 2 mois post-partum (2-mois-PP). En outre, nous avons sélectionné au hasard 91 échantillons urinaires dans chaque groupe à 32 semaines de gestation pour évaluer le risque de tubulopathie précoce après le début de la prophylaxie. Chez les femmes ayant eu une tubulopathie à 2-mois-PP, les échantillons d'urine collectés à 32 semaines de gestation et à 12-mois-PP ont été systématiquement analysés afin d'évaluer la précocité et la réversibilité de l'atteinte tubulaire.

2.3.6 Analyse statistique :

La distribution des caractéristiques à l'inclusion des femmes ayant participé à l'étude iTAP a déjà été décrite dans la publication originale.⁸³ Nous avons comparé les caractéristiques des mères incluses dans cette sous-étude à celles qui ont été exclues à l'aide du test de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables continues et par le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et discrètes. À 2-mois-PP, l'analyse principale a été effectuée sur des échantillons recueillis dans une fenêtre allant jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement et une analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant une fenêtre plus étroite allant jusqu'à 7 jours. Les proportions de femmes présentant une tubulopathie à 2-mois-PP ont été comparées entre les groupes de traitement à l'aide du test exact de Fisher. La distribution des caractéristiques des nourrissons nés d'une mère présentant une tubulopathie à 2-mois-PP a été comparée à celle des nourrissons nés d'une mère ne présentant pas de tubulopathie à 2-mois-PP en utilisant un test de la somme des rangs de Wilcoxon. Toutes les valeurs *P* étaient bilatérales.

2.3.7 Aspect éthique :

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la faculté des sciences médicales associées de l'université de Chiang Mai, en Thaïlande (n° 367/2018). Toutes les femmes ont fourni un consentement éclairé et écrit.

3 Résultats :

3.1 Incidence et facteurs associés à la survenue d'une insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis :

3.1.1 Population de l'étude :

De janvier 2012 à décembre 2019, 3114 utilisateurs de PrEP ont été inclus dans l'étude pour un total de 24 608 visites. Les caractéristiques des participants à l'inclusion sont détaillées dans le Tableau 4. L'âge médian (intervalle interquartile (IQR)) était de 35 (29-43) ans, 99 % se définissaient comme HSH et 85 % étaient nés en Europe. Le DFGe médian (IQR) à l'inclusion était de 102 (90-112) ml/min/1,73m². Peu de participants présentaient des comorbidités cardiovasculaires (3,9 %). Sur les 3117 utilisateurs de PrEP, 926 (30%) étaient considérés comme à risque de dysfonction rénale avec un âge > 50 ans et/ou un DFGe de base < 90mL/min/1,73m². Dans le sous-groupe des 300 participants sélectionnés au hasard pour

évaluer le type de schéma de PrEP utilisé, 195 (65%) utilisaient une PrEP à la demande suite à la première visite et 152/238 (64%) à un an. La durée médiane (IQR) du suivi par participant était de 1,4 ans (0,6-2,6) pour un total de 5237 personnes-années. Au cours de la période d'étude, 428 utilisateurs étaient perdus de vue, 67 utilisateurs avaient arrêté définitivement la PrEP, principalement par décision personnelle, et 2619 participants étaient toujours sous PrEP (Figure 9).

3.1.2 Prévalence de l'insuffisance rénale dans la population de l'étude :

Sur les 3114 usagers de PrEP inclus dans l'étude, 10 individus (0,32%) présentaient une insuffisance rénale. L'âge médian (IQR) était de 50 (39-54) ans, et aucun utilisateur n'était âgé de moins de 30 ans. Le DFGe était compris entre 51 et 59 mL/min/1,73m². Aucun de ces participants n'avait d'antécédents médicaux ou de comorbidité cardiovasculaire. Sur les 10 personnes présentant une insuffisance rénale à l'inclusion, 6 déclaraient avoir pris des suppléments protéiques pour la musculation et deux ont bénéficié d'une évaluation directe de leur DFG. Le premier est un HSH de 57 ans qui rapportait la prise de suppléments protéinés et utilisait des stéroïdes. La créatinine initiale était de 130µmol/L pour un DFGe de 50mL/min/1,73m² selon l'équation CKD-EPI. La PrEP n'a pas été prescrite devant l'altération de la fonction rénale et des explorations complémentaires ont été réalisées. La clairance plasmatique au ⁵¹Cr EDTA a révélé un DFG de 93mL/min/1,73m². Le deuxième cas était un HSH de 45 ans qui pratiquait quotidiennement la musculation et consommait des protéines de lait dans le cadre de cette activité. Son poids était de 75kg pour un IMC de 23,7kg/m². Le patient a été adressé à un néphrologue pour des mesures répétées de DFGe < 60mL/min/1,73m² avant d'initier la PrEP. La clairance plasmatique au ⁵¹Cr EDTA atteignait 105,9 mL/min/1,73m² pour un DFGe de 62,4 mL/min/1,73m² selon CKD-EPI et pour une clairance de la créatinine de 65,9 mL/min/1,73m² selon Cockcroft et Gault. Dans les deux cas, la PrEP a été retardée d'au moins 6 mois et l'examen des dossiers a montré que certains prescripteurs hésitaient à renouveler les ordonnances de PrEP en raison de l'élévation de la créatinine.

3.1.3 Incidence et facteurs associés à la survenue d'une insuffisance rénale :

Treize participants ont connu une chute du DFGe < 60mL/min/1,73m² sur deux mesures consécutives pendant le suivi, pour une incidence de 2,53 pour 1000 personnes-années (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [1,41;4,45]). La probabilité cumulée d'insuffisance rénale au cours augmentait de manière linéaire dans le temps (Figure 10). L'incidence de

l'insuffisance rénale par sous-groupes de participants est détaillée dans le Tableau 5. Cet événement s'est produit presque exclusivement chez les participants ayant un DFGe à l'inclusion $<90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ pour une incidence (IC 95%) de 9.10 pour 1000 personnes-années dans ce sous-groupe. Dans le modèle de Cox, un DFGe initial $<90\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($P<0,001$) et un âge > 50 ans ($P<0,001$) étaient associés à un risque plus élevé d'insuffisance rénale (Tableau 2).

Figure 9. Diagramme de flux des participants impliqués dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis.

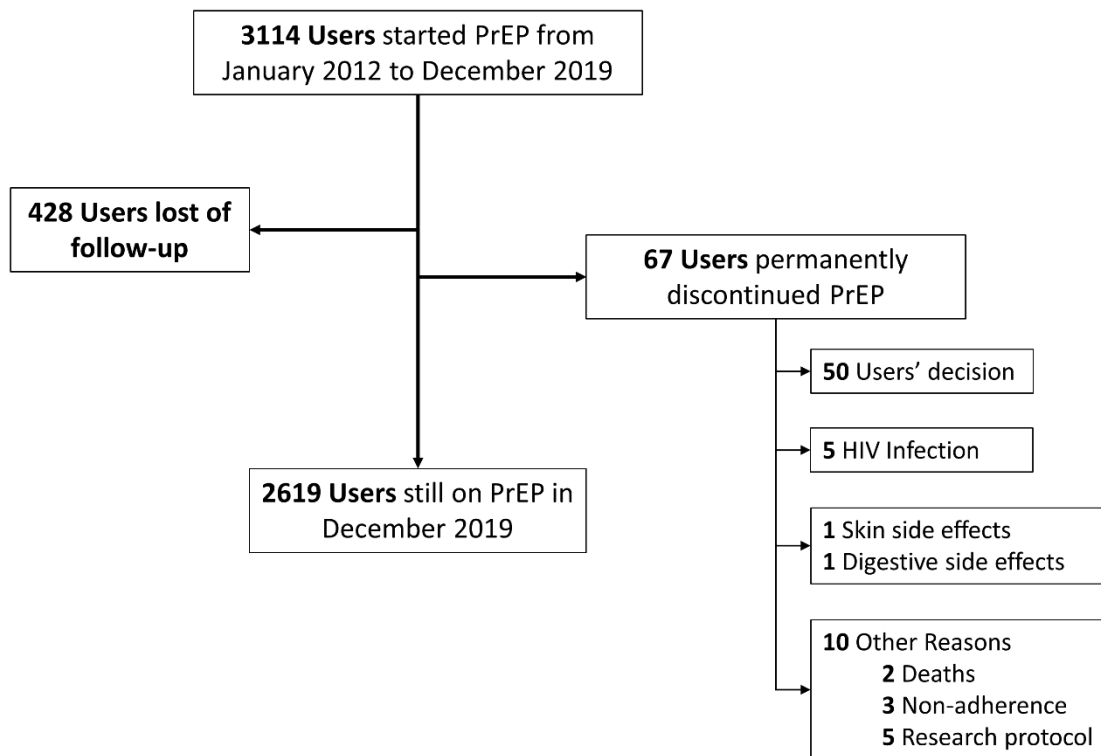


Tableau 4. Caractéristiques des participants de la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis.

Characteristics	PrEP users N = 3114
Gender identity - no (%)	
Men	3095 (99.4)
Women	14 (0.4)
Transgender	5 (0.2)
Median age - year (IQR)	35 (29-43)
Age class - no (%)	
18-29	878 (28.2)
30-40	1243 (39.9)
> 40	992 (31.9)
> 50	294 (9.4)
Country of birth - no (%)	
Europe	2491 (84.9)
Africa	207 (7.1)
West Indies	43 (1.5)
North America	49 (1.7)
Others	144 (4.9)
Medical History - no (%)	
Diabetes	21 (0.7)
Hypertension	87 (2.8)
Dyslipidemia	17 (0.5)
Cardiovascular comorbidities^a – no (%)	120 (3.9)
Weight (kg) - median (IQR)	72 (66-79)
BMI (kg/m²) - median (IQR)	23 (21-25)
< 25	2032 (79.1)
≥ 25	538 (20.9)
Blood pressure (mmHg) – median (IQR)	
Systolic blood pressure	130 (120-139)
Diastolic blood pressure	78 (70-85)
Creatinine (µmol/l) - median (IQR)	84 (77-93)
eGFR (mL/min/1.73m²) - median (IQR)	102 (90-112)
eGFR ≤ 90mL/min/1.73m ²	769 (24.7)
eGFR ≤ 60mL/min/1.73m ²	11 (0.4)
On-demand PrEP^b – %	
At PrEP initiation	65% (195/300)
At one year	64% (152/238)

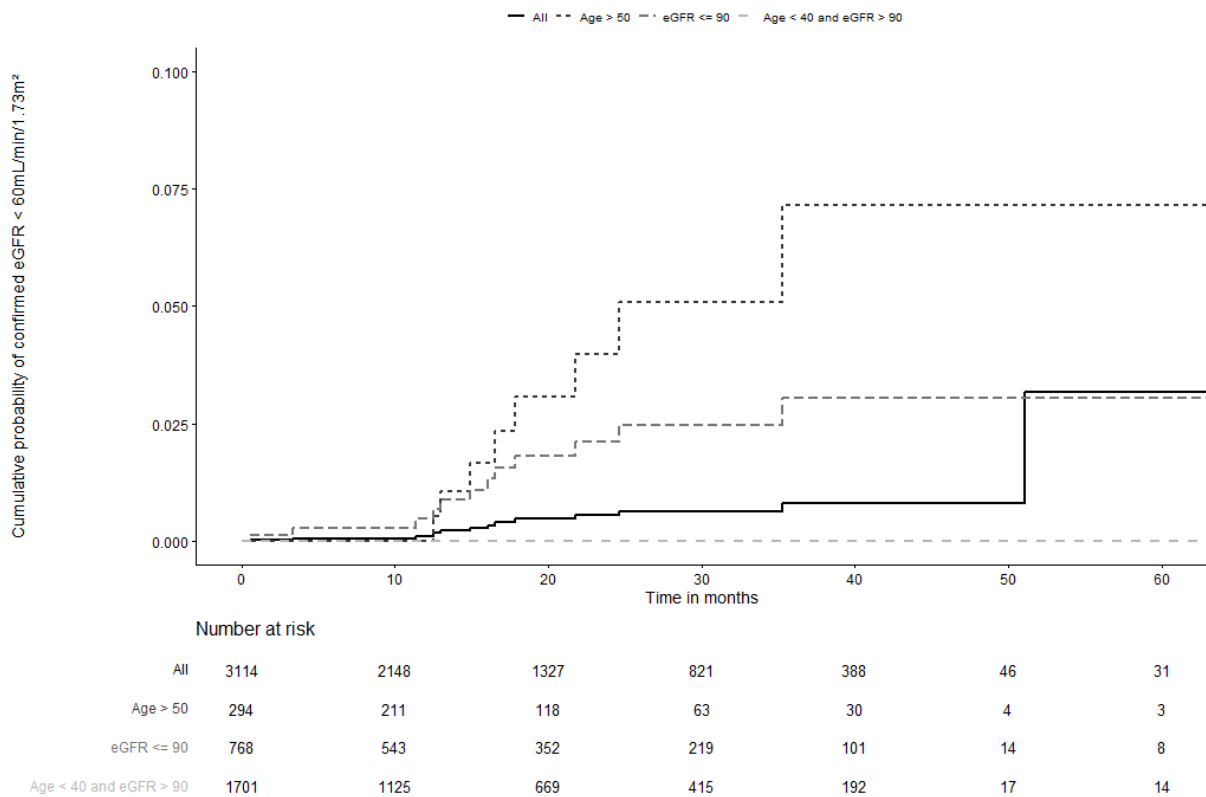
BMI, body mass index; eGFR estimated glomerular filtration rate ^adiabetes and/or hypertension and/or cardiovascular comorbidities ^bage ≥ 50 years and/or baseline eGFR ≤ 90mL/min/1.73m²

Tableau 5. Incidence et facteurs associés à la survenue d'une insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis.

	Number of event	Number of person years	Incidence of renal failure (per 1000 person years)	Cumulative probability of renal failure (95% CI)	P-value (log rank test)	Univariate* HR (95% CI)	P-value
Age group (NA = 0)							
< 50 years (N=2767)	5	4576	1.09	0.03 (0.00 ; 0.08)	Reference	Reference	Reference
≥ 50 years (N= 347)	8	557	14.36	0.08 (0.00 ; 0.20)	<0.001	12.9 (4.2 ; 39.3)	<0.001
Baseline eGFR (NA = 5)							
≥ 90 ml/min per 1.73m ² (N= 2341)	1	3806	0.26	0.03 (0.00 ; 0.10)	Reference	Reference	Reference
< 90 ml/min per 1.73m ² (N= 769)	12	1319	9.10	0.03 (0.01 ; 0.05)	<0.001	33.9 (4.4 ; 260,9)	<0.001
Country of birth (NA = 180)							
Europe (N= 2491)	10	4138	2.42	0.04 (0.00 ; 0.09)	Reference	Reference	Reference
Other (N= 443)	3	702	4.27	0.01 (0.00 ; 0.03)	0.33	1.89 (0.51 ; 6.92)	0.34
Cardiovascular comorbidities (NA = 0)							
No (N=2994)	12	4899	2.45	0.03 (0.00 ; 0.08)	Reference	Reference	Reference
Yes (N= 120)	1	234	4.26	0.01 (0.00 ; 0.04)	0.61	1.67 (0.22 ; 12.90)	0.62
BMI (kg/m²) (NA = 544)							
< 25 (N= 2032)	8	3671	2.18	0.04 (0.00 ; 0.09)	Reference	Reference	Reference
≥ 25 (N= 538)	5	989	5.05	0.02 (0.00 ; 0.04)	0.13	2.31 (0.76 ; 7.08)	0.14

NA, missing data; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. Cardiovascular comorbidities: diabetes and/or hypertension and/or dyslipidaemia * Cox proportional hazards regression model.

Figure 10. Probabilité cumulée d'apparition d'un premier épisode d'insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis.



3.1.4 Gestion des épisodes d'insuffisance rénale et évolution ultérieure du DFGe :

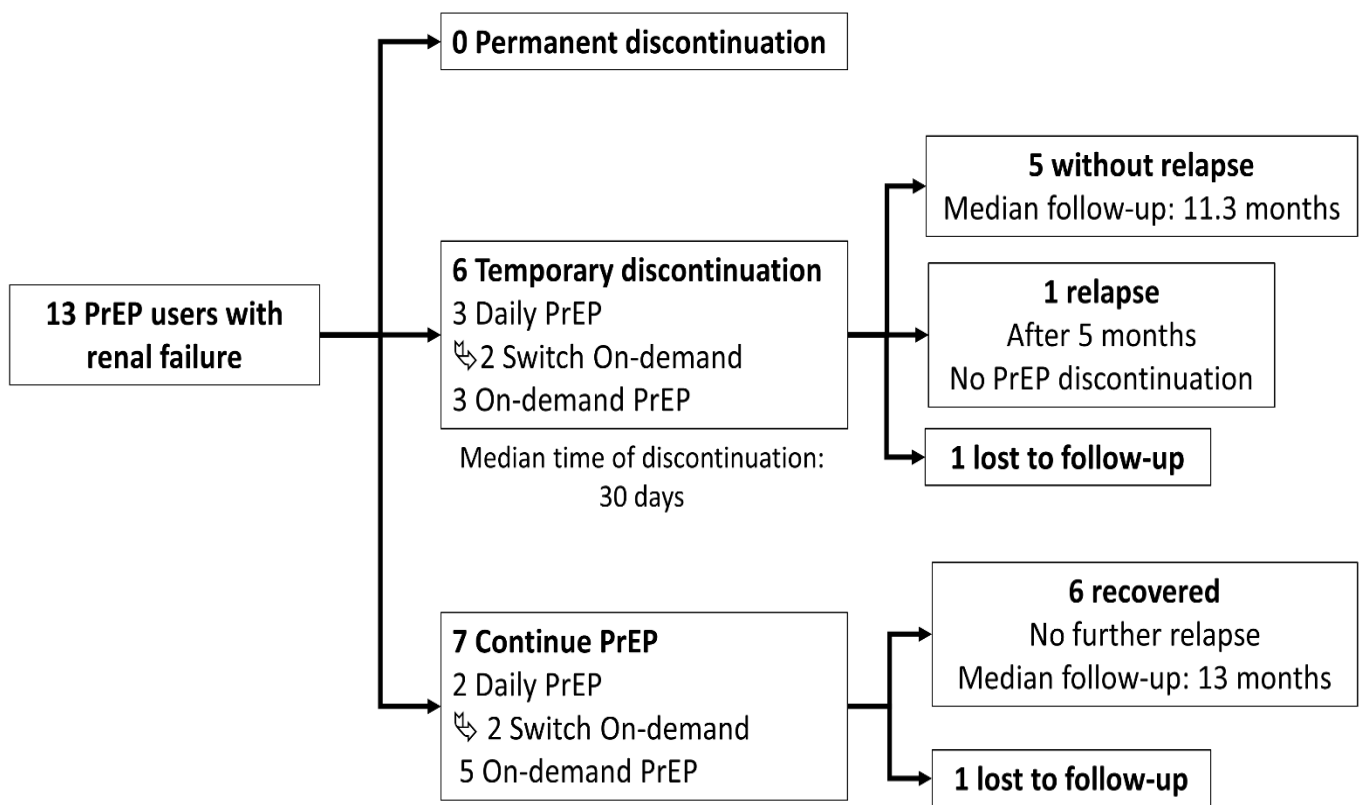
Tous les individus qui avaient une insuffisance rénale à l'inclusion ont commencé une PrEP. Neuf usagers sur dix ont suivi une PrEP à la demande. La durée médiane de suivi (IQR) par participant était de 12,5 mois (IQR : 5,5-27,3). Les prescripteurs ont temporairement arrêté la PrEP chez trois usagers en raison d'une chute du DFGe entre 53 et 56mL/min/1,73m². Deux de ces personnes ont pu reprendre la PrEP après 3 mois sans arrêt ultérieur. Le troisième participant a été perdu de vue après l'arrêt de la PrEP.

Au cours de l'étude, treize usagers ont présenté un épisode d'insuffisance rénale. Les caractéristiques de ces participants sont détaillées dans le Tableau 6. Aucun arrêt définitif de la PrEP n'a été documenté dans les dossiers médicaux et aucune mesure du DFGe n'était en dessous de 50mL/min/1,73m² au moment de l'évènement. L'examen rétrospectif des dossiers a montré que quatre des dix individus (31%) ayant présenté une insuffisance rénale avaient utilisés des suppléments protéinés. Après l'épisode d'insuffisance rénale, 9/10 (90%)

participants ont suivi une PrEP à la demande. Quatre utilisateurs de PrEP continue sont passés à un schéma à la demande sur conseil de leur médecin (Figure 11).

Parmi les 10 utilisateurs qui ont présenté une insuffisance rénale, 6 ont temporairement arrêté la PrEP pendant une durée médiane de 30 jours. Après avoir repris la PrEP, un usager a été perdu de vue, une personne a connu une rechute après 5 mois (DFGe=55mL/min/1,73m²) sans nécessité d'arrêter la PrEP, et 5 participants n'ont pas rechuté après une durée médiane de suivi de 11,3 mois. Parmi les 7 utilisateurs qui n'ont pas arrêté la PrEP, des données de suivi étaient disponibles pour 6 personnes. Six participants ont récupéré une fonction rénale normale sans nouvelle rechute après une durée médiane de suivi de 13 mois. Un participant a été perdu de vue après la survenue de l'évènement.

Figure 11. Gestion des épisodes d'insuffisance rénale et évolution ultérieure du DFGe dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis.



Relapse: confirmed eGFR < 60mL/min/1.73m²

Recovery: eGFR ≥ 60mL/min/1.73m²

Tableau 6. Caractéristiques des usagers de PrEP ayant présenté une insuffisance rénale dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis.

Baseline Characteristics	PrEP users N = 13
Gender identity - no (%)	
Men	13 (100)
Women	0
Transgender	0
Median age - year (IQR)	52 (47-61)
Age class - no (%)	
18-29	0
30-40	1 (7.7)
> 40	12 (92.3)
> 50	8 (61.5)
Country of birth - no (%)	
Europe	10 (77)
Africa	1 (8)
West Indies	0
North America	2 (15)
Others	0
Medical History - no (%)	
Diabetes	0
Hypertension	1 (8)
Dyslipidemia	0
Cardiovascular comorbidites^a - no (%)	1 (7.7)
Weight (kg) - median (IQR)	77 (73-80)
BMI (kg/m²) - median (IQR)	25 (23-26)
< 25	8 (62)
≥ 25	5 (38)
Blood pressure (mmHg) - median (IQR)	
Systolic blood pressure	135 (118-138)
Diastolic blood pressure	86 (77-90)
PrEP dosing regimen - no (%)	
On-demand	9 (69)
Daily	4 (31)
eGFR (mL/min/1.73m²) - median (IQR)	72 (68 - 85)
eGFR ≤ 90mL/min/1.73m² - no. (%)	12 (92)
At the time of the event	
eGFR (mL/min/1.73m²) - median (IQR)	57 (52-58)
eGFR ≤ 50mL/min/1.73m² - no. (%)	0 (0)
PrEP dosing regimen – no (%)	
On-demand	8 (62)
Daily	6 (38)
Protein supplements intake – no (%)	4 (31)

BMI, body mass index; eGFR estimated glomerular filtration rate ^adiabetes and/or hypertension and/or cardiovascular comorbidities ^bage ≥ 50 years and/or baseline eGFR ≤ 90mL/min/1.73²

3.1.5 Résumé des résultats dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis :

En résumé, l'incidence de l'insuffisance rénale dans cette large cohorte était très faible. Les deux facteurs principaux associés à cet événement étaient un DFGe $\leq 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ avant initiation de la PrEP et un âge ≥ 50 ans. Peu de rechutes ont été observées, que la PrEP ait été arrêtée ou non. Plusieurs participants présentant une insuffisance rénale ont rapporté une consommation élevée de protéines, soulignant la nécessité d'une exploration plus approfondie chez ces utilisateurs pour confirmer la baisse du DFGe.

3.2 Etude de la fonction rénale dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY :

3.2.1 Caractéristiques des participants de l'étude :

De février 2012 à octobre 2014, 201 participants ont été enrôlés dans le groupe placebo et 199 dans le groupe TDF/FTC. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement (Tableau 7). Le taux médian de créatinine plasmatique était de 81 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (intervalle interquartile IQR 75-88) dans le groupe TDF/FTC et de 82 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (73-87) dans le groupe placebo ($P=0,52$) pour des DFGe respectifs de 106 (97-115) et 108 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (96-115) ($P=0,44$). Le suivi médian dans la phase insu de l'étude était de 9,4 mois (IQR 5,1 à 20,6).

Au total, 389 participants ont commencé une PrEP à la demande avec du TDF/FTC pendant l'étude ; 199 participants ont commencé la prophylaxie pendant la phase en insu. Ensuite, 161 participants du groupe placebo et 29 nouveaux participants l'ont commencé pendant la phase ouverte. Les caractéristiques de ces participants au moment d'initier le TDF/FTC sont détaillées dans le Tableau 7. L'âge médian était de 35 ans et 92% étaient caucasiens avec un IMC médian de 23 kg/m^2 . Seulement 4 % des participants souffraient d'hypertension et 1 % de diabète ou de dyslipidémie. Le suivi médian après l'initiation du TDF/FTC était de 19,2 mois (IQR 18,0 à 26,9).

3.2.2 Evolution du DFGe dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY :

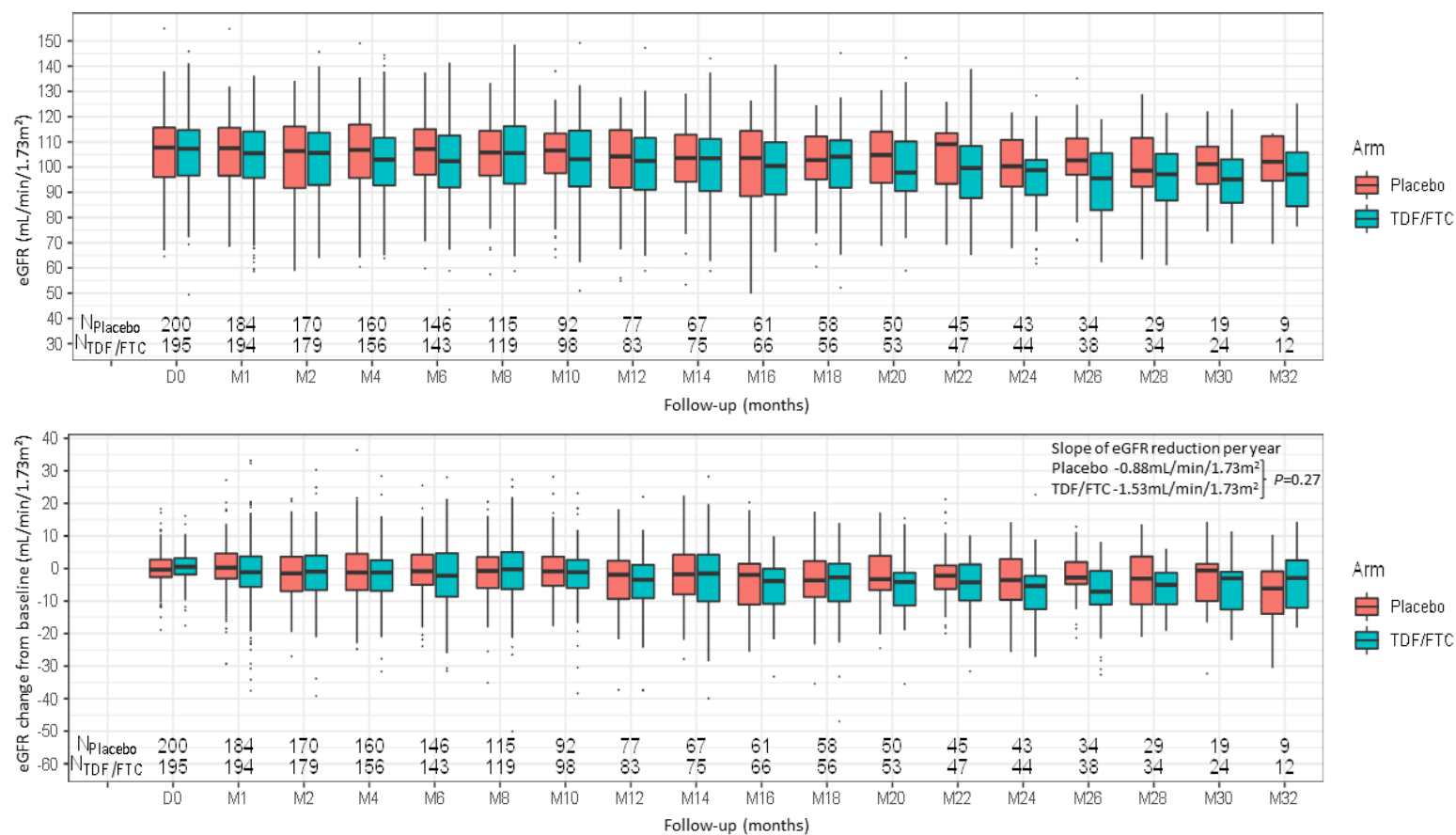
Nous avons observé dans les deux bras de l'étude une réduction significative du DFGe moyen au cours du temps avec une pente de décroissance de $-0,88\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ par an dans le groupe placebo ($P=0,04$) et de $-1,53\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ par an dans le groupe TDF/FTC ($P<0,01$). La différence de pente entre les deux groupes était de $0,65\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ par an ($P=0,27$). L'évolution du DFGe dans les deux groupes est représentée dans la Figure 12. La distribution des changements de DFGe à 4 semaines montrait que la plupart des participants des deux groupes avaient une diminution de moins de 10% du DFGe (Figure 13). La proportion de participants présentant une diminution de $>10\%$ du DFGe était de 7% dans le groupe placebo et de 17% dans le groupe TDF/FTC à 4 semaines ($P<0,01$). Ces pourcentages restaient stables à 6 mois (placebo 9 % et TDF/FTC 21 %). Dans l'ensemble, parmi les participants ayant un DFGe de base $\geq 70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ($N=190$ dans le bras TDF/FTC et 195 dans le bras placebo), 29 participants ont connu un DFGe $<70\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ pendant le suivi de la phase en insu ; 9 dans le groupe placebo et 20 dans le groupe TDF/FTC (test Logrank $P=0,04$) (Figure 14). Aucun des participants n'a arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables rénaux pendant la phase en insu.

Tableau 7. Caractéristiques des participants inclus dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.

Characteristics	Blind phase		All participants on TDF/FTC [†] (N=389)
	TDF/FTC (N=199)	Placebo (N=201)	
Gender - no (%)			
Male	198 (99.5)	200 (99.5)	387 (99.5)
Transgender female	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Median age (IQR) – year	35 (29-43)	34 (28-42)	35 (29-43)
Age group – no (%)			
18-29 yr	57 (29)	57 (28)	105 (27)
30-39 yr	72 (36)	73 (36)	142 (37)
40-49 yr	50 (25)	55 (27)	103 (26)
>50 yr	20 (10)	16 (8)	39 (10)
Site of enrollment - no (%)			
France			
Paris	96 (48)	105 (52)	189 (49)
Lyon	47 (24)	36 (18)	76 (20)
Nice	13 (7)	18 (9)	34 (9)
Tourcoing	13 (7)	14 (7)	28 (7)
Nantes	9 (5)	6 (3)	19 (5)
Montreal	21 (11)	22 (11)	43 (11)
Caucasian - no (%)	188 (94)	178 (89)	356 (92)
Use of recreational drugs[‡] - no (%)	86 (44)	92 (48)	160 (43)
≥5 Alcoholic drinks per day of consumption - no (%)	49 (25)	42 (21)	87 (23)
Medical history			
Diabetes - no (%)	1 (0.5)	2 (1)	3 (1)
Hypertension - no (%)	8 (4)	6 (3)	15 (4)
Dyslipidemia - no (%)	0 (0)	4 (2)	2 (1)
Concomitant drug use			
NSAID - no (%)	7 (3.5)	4 (2)	20 (5)
Antihypertensive - no (%)	8 (4)	6 (3)	14 (4)
Weight (kg) - median (IQR)	71 (65-80)	72 (65-80)	72 (66-80)
BMI (kg/m²) - median (IQR)	23 (21-25)	23 (21-25)	23 (21-25)
Creatinine (μmol/l) - median (IQR)	81 (75-88)	82 (73-87)	81 (74-88)
eGFR[§] (mL/minute/1.73m²) - median (IQR)	106 (97-115)	108 (96-115)	106 (97-115)
eGFR >90mL/min/1.73m ² - no (%)	173 (87%)	169 (84%)	333 (86%)
eGFR < 90mL/min/1.73m ² - no (%)	26 (13%)	32 (16%)	56 (14%)

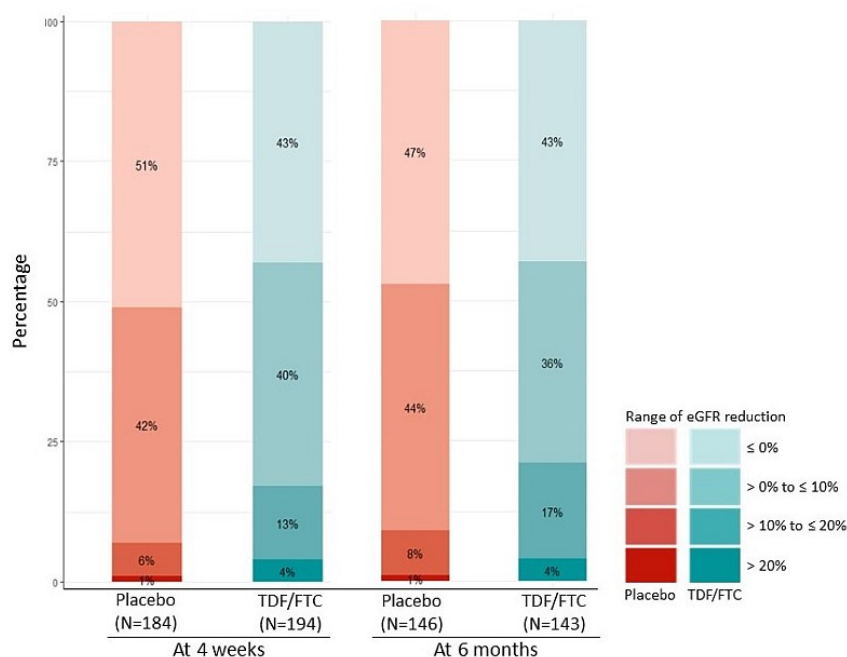
[†] All the participants who initiated TDF/FTC : 199 participants from the TDF/FTC arm, 161 from the placebo arm and 29 new participants included in the open-label extension phase. [‡] Recreational drugs that were reported in the past 12 months included ecstasy, crack cocaine, cocaine, crystal, speed, and γ -hydroxybutyric acid or γ -butyrolactone. [§] Estimated glomerular filtration rate calculated by CKD-EPI. IQR interquartile range; TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine ; NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Figure 12. Variation au cours du temps du DFGe selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.



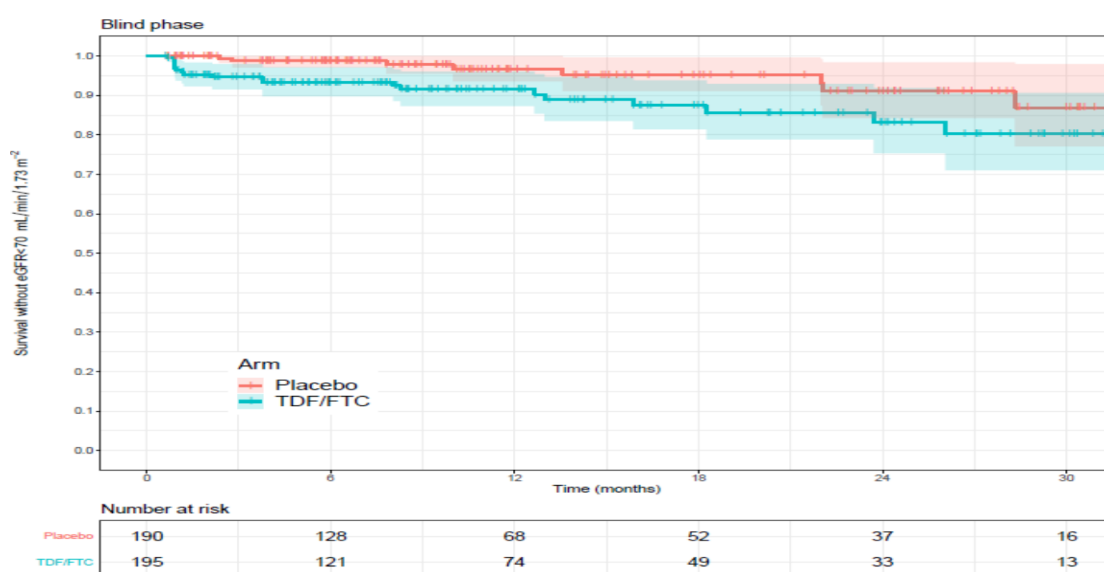
The figure depicts the change over time in eGFR estimated by CKD-EPI equation (first panel) and the change of eGFR from baseline (second panel) by study months and treatment arm. Boxes encompass all data points between the 25th and 75th percentiles. Thick bars in boxes indicate the median data value. The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than $1.5 \times$ Inter-Quartile Range (IQR). The lower whisker extends from the hinge to the smallest value at most $1.5 \times$ IQR of the hinge. Data beyond the end of the whiskers ('outliers') are plotted individually. The declining slope of eGFR from baseline was $-0.88\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per year in the placebo group ($P=0.04$) and $-1.53\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ per year in the TDF/FTC group ($P<0.01$) and was no different between the two arms ($P=0.27$). TDF denotes tenofovir disoproxil fumarate and FTC denotes emtricitabine.

Figure 13. Distribution des changements de DFGe selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.



The y-axis and the percentages depicted inside the bars are the proportion in each treatment arm falling within the range of change in eGFR depicted to the right of the bars. TDF denotes tenofovir disoproxil fumarate and FTC denotes emtricitabine.

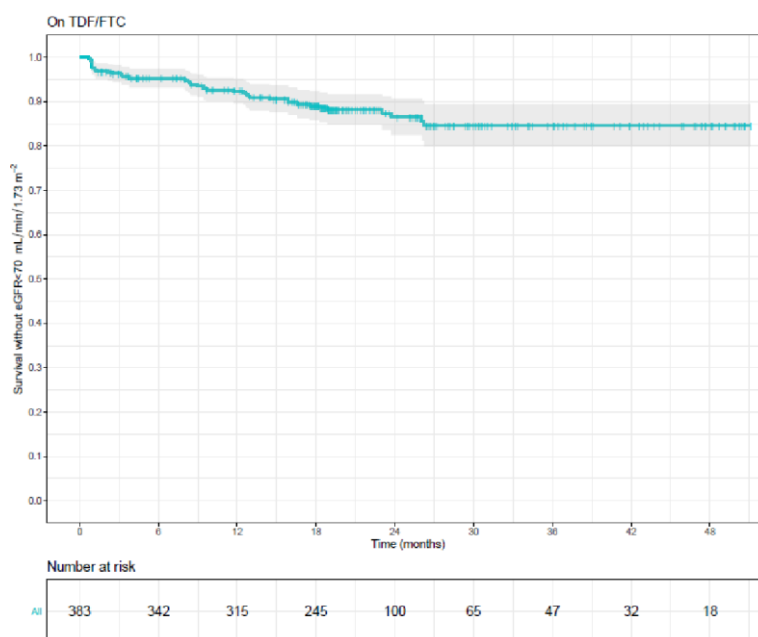
Figure 14. Probabilité cumulée d'avoir une mesure de DFGe inférieure à 70mL/min/1,73m² selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.



3.2.3 Evolution du DFGe de l'ensemble des participants ayant reçu du TDF/FTC :

Le DFGe moyen au moment d'initier la prophylaxie était de 106 mL/min/1,73m² (IQR : 97-115). La pente moyenne de réduction du DFGe au cours du temps était de -1,14 ml/min/1,73m² par an (P<0,001). A 6 mois, 82% des participants avaient une diminution de leur DFGe inférieure à 10%, 14% avaient une diminution de leur DFGe comprise entre 10 et 20% et seulement 4% (n=16) avaient une diminution de plus de 20%. Au cours du suivi, 45 participants ont eu une mesure du DFGe <70mL/min/1,73m², soit une proportion cumulée de 14% (IC 95% : 9 à 18%) à 24 mois. Sur ces 45 participants, deux n'ont pas eu de nouvelles mesures de la créatinine et 43 ont été suivis pendant une durée moyenne de 16 mois (IQR : 10-26). Sur ces 43 participants, 22 (51%) n'ont pas présenté de nouvelles mesures de DFGe <70mL/min/1,73m² et 12 participants ont eu une nouvelle mesure de DFGe <70 mL/min/1,73m² au cours du suivi (Figure 15). Le risque d'avoir une deuxième mesure du DFGe inférieure à 70mL/min/1,73m² dans l'année suivant le premier épisode était de 46 % (IC 95 % : 28 à 60 %). En utilisant un seuil de 60mL/min/1,73m², seuls 15 participants ont connu une mesure de DFGe <60mL/min/1,73m² pendant l'étude, et parmi les 13 participants ayant un suivi ultérieur, 10 n'ont eu qu'une seule valeur inférieure à ce seuil.

Figure 15. Probabilité cumulée d'avoir une mesure du DFGe en dessous de 70mL/min/1,73m² parmi tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.



3.2.4 Association entre les caractéristiques à l'inclusion et la réduction du DFGe au cours du temps :

Les facteurs associés de manière significative au fait d'avoir un DFGe plus bas à l'inclusion étaient un âge >40 ans et une hypertension. Cependant, ces facteurs de risque n'étaient pas associés à une réduction significativement plus importante du DFGe au cours du temps (Tableau 8). Seuls les usagers de drogues récréatives avaient tendance à présenter une réduction plus importante du DFGe au cours du temps (-1,55 contre -0,88 ml/min/1,73m² par an, $P=0,10$). Cette tendance persistait dans le modèle multivarié ($P=0,07$).

3.2.5 Impact sur le DFGe de différents niveaux d'exposition au TDF/FTC :

Parmi l'ensemble des participants ayant reçu la prophylaxie, une exposition plus importante au TDF/FTC avant la visite de suivi était associée à un DFGe plus bas au moment de la visite (Tableau 9). En effet, les participants qui avaient pris >15 comprimés par mois au cours des deux mois précédant la visite de suivi avaient un DFGe significativement plus bas au moment de la visite par rapport à ceux qui avaient pris ≤15 comprimés (différence de DFGe : -0,88ml/min/1,73m², $P<0,001$). De même, des concentrations plasmatiques de ténofovir plus élevées étaient associées à un DFGe plus bas lors de la même visite, selon une relation dose-dépendante (différence de DFGe par rapport au niveau de ténofovir < 2 ng/mL : -0,98, -1,28 et -1,82 ml/min/1,73m², pour >2 à ≤10ng/mL, >10 à ≤40ng/mL et >40ng/mL respectivement, $P<0,001$). Cette association persistait lorsque l'analyse était ajustée en fonction du temps, de l'âge, du DFGe et de la présence d'une hypertension à l'inclusion.

3.2.6 Association entre la réduction du DFGe et le nombre de comprimés utilisés durant l'étude :

Au cours de l'étude, 102 participants qui utilisaient 15 comprimés par mois ou moins à plus de > 75 % des visites de l'étude ont été classifiés comme des "faibles utilisateurs". L'analyse ajustée sur l'âge montrait que le déclin du DFGe au cours du temps était respectivement de -0,55 et -1,25 ml/min/1,73m² par an chez les faibles utilisateurs par rapport aux autres participants ($P=0,16$).

Tableau 8. Facteurs à l'inclusion associés à une réduction du DFGe chez tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.

	Univariate model				Multivariate model †			
	PY	Estimated Mean eGFR at baseline (mL/min/1.73m ²)	P value	Slope of eGFR reduction per year (mL/min/1.73m ²) (±SE)	Slope difference in eGFR per year (mL/min/1.73m ²) (±SE)	P value	Slope difference in eGFR per year (mL/min/1.73m ²) (±SE)	P value*
Baseline eGFR								
eGFR >90ml/min/1.73m ² (n=333)	633	108	<0.001	- 1.22 (±0.21)	0.66 (±0.57)	0.25	0.43 (±0.59)	0.47
eGFR ≤90ml/min/1.73m ² (n=56)	104	84		- 0.56 (±0.53)				
Baseline age								
>18 to ≤40 years (n=247)	448	110	<0.001	- 1.35 (±0.25)	0.56 (±0.39)	0.16	0.55 (±0.41)	0.19
>40 years (n=142)	290	94		- 0.79 (±0.30)				
White race								
Yes (n=356)	685	104	0.09	- 1.15 (±0.20)	0.13 (±0.80)	0.88		
No (n=33)	53	108		- 1.02 (±0.78)				
Hypertension								
No (n=347)	709	105	0.003	- 1.19 (±0.20)	1.29 (±0.99)	0.20	1.52 (±1.00)	0.14
Yes (n=15)	28	93		0.10 (±0.97)				
Baseline body mass index								
18 to 25 kg/m ² (n=282)	534	104	<0.001	- 1.13 (±0.23)	-1.32 (±1.42)	0.65 ^b		
<18 kg/m ² (n=12)	18	124		- 2.45 (±1.41)				
>25 kg/m ² (n=93)	183	103		- 1.09 (±0.39)				
Missing (n=2)	3			0.04 (±0.45)				
Use of recreational drugs								
No (n=215)	417	104	0.26	- 0.88 (±0.25)	-0.67 (±0.40)	0.10	-0.76 (±0.40)	0.07
Yes (n=160)	301	105		- 1.55 (±0.30)				
Missing (n=14)	21							
>=5 Alcoholic drinks per day of consumption								
No (n=294)	562	104	0.25	- 1.31 (±0.22)	0.68 (±0.46)	0.15	0.91 (±0.47)	0.06
Yes (n=87)	166	106		- 0.63 (±0.41)				
Missing (n=8)	10							

† Multivariate analysis included baseline eGFR*time, baseline age*time, race, hypertension*time, BMI, use of recreational drugs at baseline*time, alcoholic drinks*time. SE standard error ; PY persons-years ; eGFR estimated glomerular filtration rate; n number of participants.

Tableau 9. Relation entre le niveau d'exposition au TDF/FTC et le DFGe chez tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.

	Univariate model [†]			Adjusted analysis [‡]	
	PY	Estimation of the effect on eGFR (ml/min/1.73m ²) (±SE)	P value	Estimation of the effect on eGFR (ml/min/1.73m ²) (±SE)	P value
Number of pills per months in the last two months[§]					
≤ 15 pills (n [¶] =1941)	255	Reference			
> 15 pills (n [¶] =2279)	370	- 1.38 (±0.30)	<0.001	- 0.88 (±0.30)	<0.01
Missing	112				
Tenofovir plasma concentration[§]					
≤ 2 ng/mL (n [¶] =1714)	321	Reference			
> 2 to ≤ 10 ng/mL (n [¶] =327)	50	- 1.27 (±0.50)		- 0.98 (±0.49)	
> 10 to ≤ 40 ng/mL (n [¶] =512)	80	- 1.42 (±0.42)	<0.001 ^e	- 1.28 (±0.42)	<0.001 ^e
> 40 ng/mL (n [¶] =2231)	351	- 2.06 (±0.30)		- 1.82 (±0.30)	
Missing	25				

[†] For univariate analysis, we used a linear mixed effects model. [‡] Linear mixed model adjusted for time, age > 40 years, baseline eGFR <90mL/min/1.73m² and hypertension. Interactions terms between age or baseline eGFR and tenofovir exposure were not statistically significant and were thus not included in the final model. [§] Time-dependent variables. [¶] number of visits. ^e global P value. n= number of visit. SE standard error ; PY persons-years ; eGFR estimated glomerular filtration rate.

3.2.7 Effets indésirables rénaux graves :

Une élévation de la créatinine de grade 1 est survenue chez 72 participants (19%) et deux participants (1%) ont eu une élévation de grade 2 (Tableau 10). Sur les cinq participants qui ont arrêté le TDF/FTC pendant l'étude, trois participants (<1%) ont eu un événement lié à un dysfonctionnement rénal : deux participants ont eu un événement indésirable rénal de grade 1 (avec une baisse du DFGe à 58 mL/min/1,73m² et 49 mL/min/1,73m²) et un participant a eu un événement de grade 2 (avec une baisse à 39 mL/min/1,73m²).

Tableau 10. Effets indésirables rénaux pendant la phase en insu et chez tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.

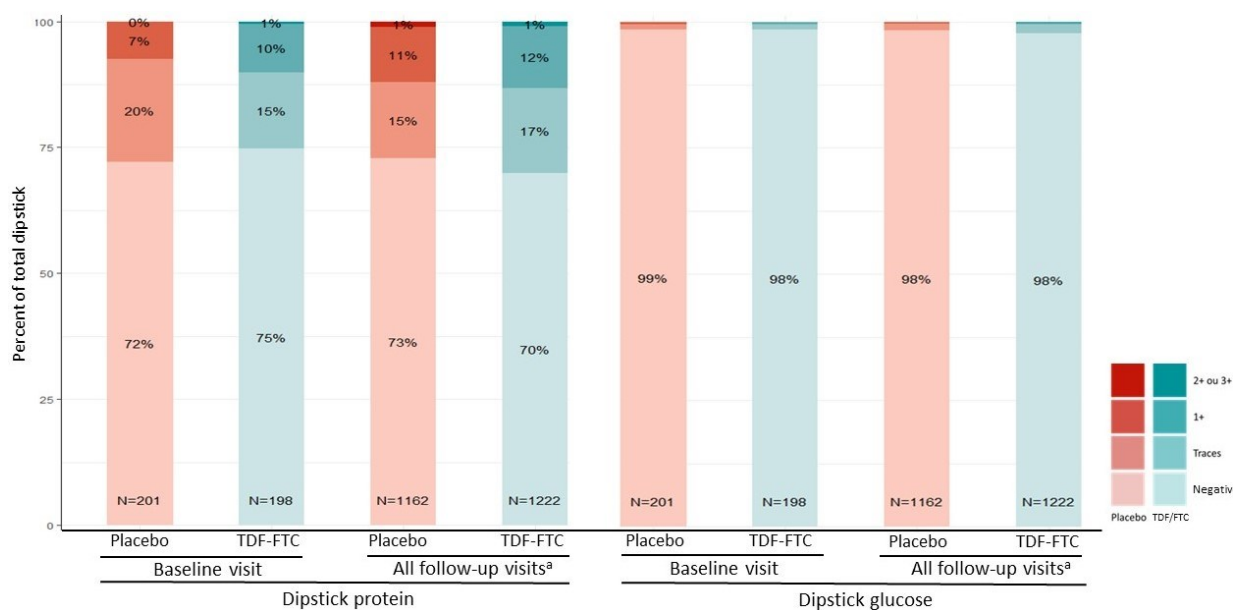
	Blind phase		<i>P</i> value	All participants on
	Placebo (n=201)	TDF/FTC (n=199)		TDF/FTC [†] (N=389)
Median follow-up – months (IQR)	9.0 (5.4-20.3)	9.8 (4.7-21.1)		19.2 (18-26.9)
Any adverse event no - %	182 (91%)	188 (94%)	0.14	380 (98%)
Any serious adverse event no %	17 (8%)	21 (11%)	0.48	58 (15%)
Treatment discontinuation due to adverse event no - %	0	1 (<1%)	0.50	5 (1.3%)
Treatment discontinuation for kidney adverse event no - %	0	0		3 [‡] (<1%)
Creatinine elevation no - %	20 (10%)	35 (18%)	0.03	74 (19%)
Grade 1	19 (9%)	35 (18%)		72 (19%)
Grade 2	1 (<1%)	0		2 (<1%)
Grade 3	0	0		0
Grade 4	0	0		0
Tubulopathy markers no - %				
Proteinuria ≥ 2+	9 (4%)	11 (6%)	0.66	39 (10%)
Glycosuria ≥ 2+	0	1 (<1%)	0.50	3 (<1%)

[†] All the participants who initiated TDF/FTC : 199 participants from the TDF/FTC arm, 161 from the placebo arm and 29 new participants including in the OLE phase. [‡] Two participants had a grade 1 kidney adverse event (with a decline in eGFR to 58 mL/min/1.73m² and 49 mL/min/1.73m²) and one participant had a grade 2 event (with a decline to 39 mL/min/1.73m²). TDF tenofovir disoproxil fumarate ; FTC emtricitabine.

3.2.8 Surveillance par bandelettes urinaires :

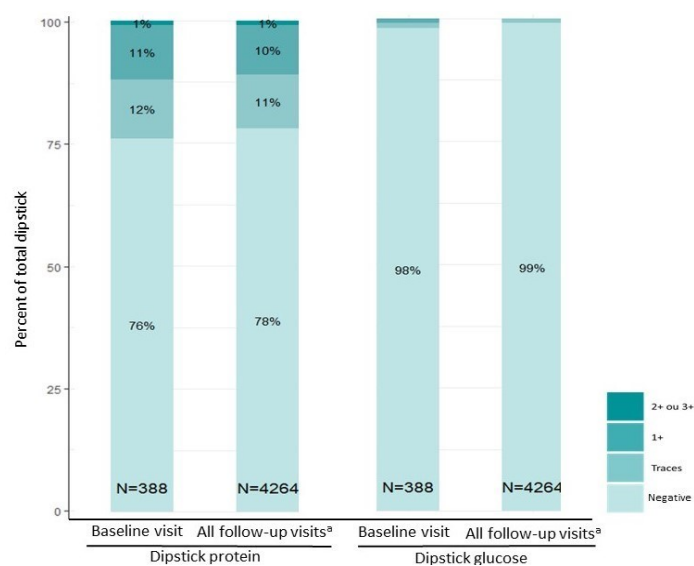
Dans la phase en insu, 1222 bandelettes urinaires ont été recueillies dans le groupe TDF/FTC et 1162 dans le groupe placebo. Au cours du suivi, la proportion de bandelettes urinaires indiquant une protéinurie ≥2+ était similaire dans les deux groupes (placebo 1%, TDF/FTC 0,9%), ainsi que la proportion de bandelettes urinaires indiquant une glycosurie ≥2+ (placebo <1%, TDF/FTC <1%) (Figure 16). En incluant la phase ouverte de l'étude, 4264 bandelettes urinaires ont été réalisées chez les participants ayant reçu du TDF/FTC. La proportion de bandelettes urinaires avec une protéinurie ou une glycosurie ≥2+ était également de l'ordre de 1% (Figure 17). Aucun des participants n'a arrêté le TDF/FTC pour cause de tubulopathie et aucun cas de syndrome de Fanconi n'a été signalé.

Figure 16. Protéinurie et glycosurie sur les bandelettes urinaires réparties selon le bras de traitement dans la phase en insu de l'essai clinique ANRS-IPERGAY.



^a median of follow-up of 9.4 months (IQR 5.1 to 20.6). Proportion of study visits with protein and glucose in urine dipsticks at baseline and during the follow-up (median of 9.4 months) in the placebo and TDF/FTC arm. Numbers inside the bars are the number of urine dipstick accumulated after starting treatment.

Figure 17. Protéinurie et glycosurie sur les bandelettes urinaires réalisées parmi tous les participants ayant reçu du TDF/FTC dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY.



^a median of follow-up of 19.2 months (IQR 18.0 to 26.9). Proportion of study visits with protein and glucose in urine dipsticks at baseline and during the follow-up (median of 19.2 months) in all participants initiating TDF/FTC. Numbers inside the bars are the number of urine dipsticks accumulated after starting TDF/FTC.

3.2.9 Résumé des résultats dans l'essai clinique ANRS-Ipergay et son extension en ouvert :

Dans cette étude, la tolérance rénale de la PrEP à la demande était très bonne chez les HSH. Il existait une relation dose-dépendante entre le niveau d'exposition des individus au TDF et la réduction de la fonction rénale sous traitement. Néanmoins, cette étude n'a pas permis de comparer l'impact sur la fonction rénale d'un PrEP à la demande par rapport à une PrEP continue et ne prenait pas en compte la possibilité pour les usagers de passer d'un schéma de PrEP à l'autre. D'autre part, la population incluse dans l'essai clinique pourrait ne pas être représentative de la diversité des usagers de PrEP. Il était donc important de confirmer ces résultats dans une cohorte représentative des profils et des pratiques des utilisateurs de PrEP. Cette analyse a pu être conduite dans l'étude de cohorte ANRS Prévenir.

3.3 Etude de la fonction rénale dans la cohorte ANRS-PREVENIR :

3.3.1 Caractéristiques des participants inclus dans l'étude :

La sélection et le suivi des participants dans cette sous-étude de la cohorte ANRS-PREVENIR est présentée dans la Figure 18. Parmi les 3067 participants inclus dans l'étude ANRS Prévenir entre mai 2017 et octobre 2020, 1253 étaient éligibles pour cette étude. Parmi eux, 499 (40%) ont été classés comme utilisateurs de PrEP continue, 494 (39%) comme utilisateurs de PrEP à la demande, et 260 (21%) ont été classés dans le groupe Switch qui alternait des périodes de PrEP continue et à la demande. Les caractéristiques des participants par schéma de PrEP sont décrites dans le Tableau 11. Les participants à l'étude étaient principalement des HSH (1233 (98%)) avec un âge médian (IQR) de 34 (27-42) ans. Le nombre médian (IQR) de pilules prises dans la semaine précédant la visite était de 6 (5,2-6,8) dans le groupe PrEP continue, de 4 (2,5-5,3) dans le groupe Switch et de 1,7 (0,2-3,0) sous PrEP à la demande. Peu de participants avaient des antécédents médicaux, 62 (5%) avaient utilisé un médicament néphrotoxique en même temps que la PrEP et 148 (12 %) avaient pratiqué le chemsex lors de leur dernier rapport sexuel. Le DFGe médian (IQR) à l'enrôlement était de 104 (92-114) mL/min/1,73m² et 537 (43%) des participants de l'étude présentaient des facteurs de risque de dysfonction rénale sous PrEP, avec un âge > 40 ans et/ou un DFGe à l'inclusion < 90mL/min/1,73m². La durée médiane du suivi (IQR) était de 22,3 (16,1-24,0) mois. La proportion de participants utilisant une forme générique de TDF/FTC était de 75 % à l'inclusion et a augmenté à 94 % durant la période de suivi.

3.3.2 Évolution du DFGe en fonction du schéma posologique de PrEP :

La variation moyenne du DFGe par rapport à sa valeur à l'inclusion ($\Delta eGFR$) en fonction du schéma posologique de PrEP est décrite dans la Figure 19. Après une baisse du DFGe survenant au cours des 3 premiers mois, une augmentation progressive du DFGe a été observée jusqu'à 24 mois, quel que soit le schéma posologique. Lors de la visite à 24 mois, le $\Delta eGFR$ moyen était de $-0,1 \text{ ml/min/1,73m}^2$ dans le groupe PrEP continue, de $+0,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ dans le groupe switch et de $+2,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ dans le groupe PrEP à la demande. Après une période de suivi médiane (IQR) de 22,3 (16,1-24) mois, l'AUC moyenne du $\Delta eGFR$ était de $-1,09 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC 95% [-1,83;-0,34]) dans le groupe PrEP continue, $-0,69 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC à 95% [-1,72;0,34]) dans le groupe switch et $+0,18 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC à 95% [-0,57;0,93]) sous PrEP à la demande. Par rapport à la PrEP continue, l'AUC du $\Delta eGFR$ était significativement plus élevée dans le groupe PrEP à la demande ($P=0,019$ non ajusté). Cette différence persistait lorsque l'analyse était ajustée sur l'âge et le DFGe à l'inclusion (PrEP continue : $+0,39 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (95%CI [-0,40;1,19]), à la demande : $+1,47 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IC95% [0,70;2,25], P ajusté=0,037). Chez les participants présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale sous PrEP, l'AUC moyenne ajustée du $\Delta eGFR$ était significativement plus élevée dans le groupe à la demande ($+0,21 \text{ ml/min/1,73m}^2$, 95%CI [-1,44 ; 1,85]) par rapport au groupe en continu ($-1,44 \text{ ml/min/1,73m}^2$, 95%CI [-3,01 ; 0,13]) (P ajusté=0,045).

Figure 18. Diagramme de flux des participants de la cohorte ANRS-PREVENIR.

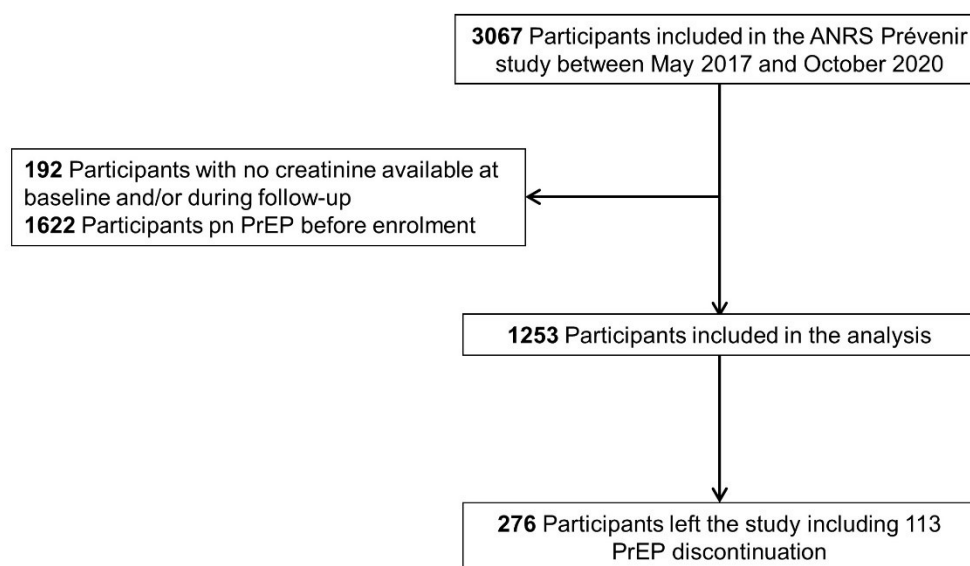
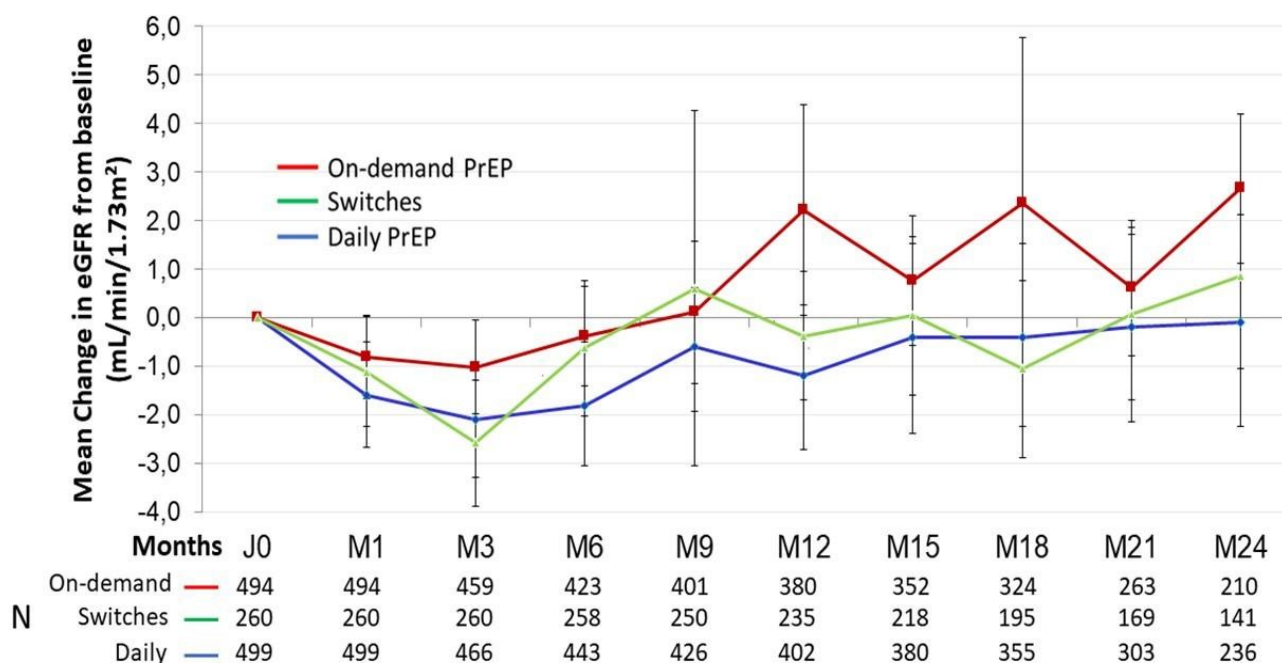


Tableau 11. Caractéristiques des participants de la cohorte ANRS-PREVENIR impliqués dans la sous-étude sur la fonction rénale.

	Total N=1253	Daily N=499 (40%)	Switch N=260 (21%)	On-demand N=494 (39%)	P-value
Gender or sexual orientation - no (%)					
Men having sex with men or bisexual	1233 (98.4%)	488 (97.8%)	255 (98.1%)	490 (99.2%)	
Transgender females having sex with men	5 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4)	0	0.004
Heterosexual Women	6 (0.5%)	6 (1.2)	0	0	
Heterosexual Men	9 (0.7%)	1 (0.2)	4 (1.5)	4 (0.8%)	
Median age (IQR) - year	34 (27-42)	34 (28-42)	32 (24-41)	35 (28-44)	0.001
Age group – no (%)					
18-24 yr	144 (11.5)	54 (10.8)	36 (13.8)	54 (10.9)	
25-29 yr	274 (21.9)	108 (21.6)	69 (26.5)	97 (19.7)	0.13
30-39 yr	416 (33.2)	180 (36.1)	79 (30.4)	157 (31.8)	
>40 yr	449 (33.4)	157 (31.5)	76 (29.3)	186 (37.6)	
Origin - no (%)					
European	1067 (85.1)	413 (82.8)	225 (86.5)	429 (86.4)	
African	40 (3.2)	18 (3.6)	9 (3.5)	13 (2.6)	0.61
Asian	31 (2.5)	13 (2.6)	6 (2.3)	12 (2.4)	
Others	115 (9.2)	55 (11)	20 (7.7)	40 (8.1)	
Chemsex during the last sexual intercourse^a - no (%)	148 (11.8)	54 (10.8)	38 (14.6)	56 (11.3)	0.28
Medical history - no (%)					
Diabetes	9 (0.7)	5 (1)	0	4 (0.8)	0.32
Hypertension	49 (3.9)	29 (5.8)	6 (2.3)	14 (2.8)	0.022
Dyslipidemia	8 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.0)	0.53
Concomitant use of nephrotoxic drugs - no (%)	62 (5.0)	34 (6.8)	7 (2.7)	21 (4.3)	0.033
Weight (kg) - median (IQR)	72 (65-80)	72 (65-80)	72 (66-79)	72 (65-79)	0.83
BMI (kg/m²) - median (IQR)	22.7 (20.9-24.8)	22.9 (21.0-24.9)	22.6 (21.0-24.7)	22.6 (20.9-24.6)	0.51
Creatinine (μmol/l) – mean (IQR)	83.0 (76.0-92.0)	83.0 (75.0-90.0)	83.0 (77.0-93.5)	83.0 (76.0-92.0)	0.047
eGFR^c (mL/minute/1.73m²) - median (IQR)	103.6 (91.5-114.2)	104.6 (92.9-114.5)	102.7 (89.5-116.3)	102.7 (91.3-112.7)	0.12
eGFR < 90mL/min/1.73m ² - no (%)	284 (22.7)	96 (19.2)	68 (26.1)	120 (24.3)	0.053
eGFR ≥ 90mL/min/1.73m ² - no (%)	969 (77.3)	403 (80.8)	192 (73.9)	374 (75.7)	
At risk of kidney dysfunction^d - no (%)	537 (42.9)	198 (39.7)	108 (41.5)	231 (46.8)	0.070

IQR, interquartile range; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BMI, body mass index; TDF, tenofovir disoproxil ^arecreational drugs that were reported at enrolment visit included ecstasy, crack cocaine, cocaine, crystal, speed, and c-hydroxybutyric acid or c-butyrolactone; ^breported in the week before the visit; ^cEstimated glomerular filtration rate calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. ^d age > 40 years or baseline eGFR < 90mL/min/1.73m².

Figure 19. Evolution moyenne du DFGe en fonction du schéma posologique de PrEP dans la cohorte ANRS-PREVENIR.



3.3.3 Corrélation entre la concentration de TFV-DP dans les DBS à 12 mois et l'AUC de $\Delta eGFR$:

Au total, 288 participants avaient un résultat de TFV-DP dans les DBS disponibles lors de la visite à 12 mois. La concentration moyenne de TFV-DP dans les DBS était de 1382 fmol/punch dans le groupe en continu (N=96), 526 fmol/punch dans le groupe à la demande (N=119) et 989 fmol/punch dans le groupe Switch (N=73). La concentration moyenne n'était pas significativement différente chez les personnes de ≤ 40 ans (888 fmol/L) par rapport à celles de > 40 ans (996 fmol/L) ($P=0,279$). Sur les 288 participants, 90 utilisateurs de PrEP avaient une concentration de TFV-DP < 600 fmol/punch, 121 entre 600 et 1250 fmol/punch et 77 au-dessus de 1250 fmol/punch, correspondant, respectivement, à une prise hebdomadaire estimée au cours des deux derniers mois avant la visite à 12 mois de ≤ 2 comprimés, 3 à 5 comprimés et > 5 comprimés. Les participants ayant une concentration plus faible de TFV-DP dans les DBS à 12 mois avaient tendance à avoir une AUC plus élevée de $\Delta eGFR$ entre le mois 9 et le mois 12 (Tableau 12).

Tableau 12. Relation entre la concentration de TFV-DP dans les DBS à 12 mois et l'AUC moyenne de Δ eGFR de M9 à M12 dans la cohorte ANRS-PREVENIR.

Risk factors	Univariate model		Adjusted analysis*	
	Mean AUC of Δ eGFR from M9 to M12 (mL/minute/1.73m ²)	P value	Mean AUC of Δ eGFR from M9 to M12 (mL/minute/1.73m ²)	P value
Concentration of TFV-DP in DBS at 12 months				
< 600 fmol/punch (n=90)	1.41 (-1.31;4.13)	-	2.01 (-0.82;4.83)	-
600 to 1250 fmol/punch (n=121)	-1.42 (-3.65;0.82)	0.12	-0.68 (-3.02;1.65)	0.13
> 1250 fmol/punch (n=77)	-0.76 (-3.54;2.01)	0.27	-0.43 (-3.23;2.37)	0.22
Age				
> 18 to \leq 40 years (n=180)	-0.02 (-1.92;1.89)	-	1.30 (-0.91;3.52)	-
> 40 years (n= 108)	-1.01 (-3.32;1.31)	0.52	-0.71 (-3.04;1.63)	0.22
Baseline eGFR				
< 90mL/min/1.73m ² (n=87)	1.63 (-1.06;4.32)	-	2.193 (-0.56;4.94)	-
\geq 90mL/min/1.73m ² (n=201)	-1.27 (-3.01;0.47)	0.077	-1.56 (-3.50;0.30)	0.031
Hypertension				
Non (n=276)	-0.40 (-1.91;1.10)	-		
Yes (n=12)	-0.62 (-7.43;6.20)	0.95		

eGFR, estimated glomerular filtration rate; DBS, dried blood spot; * adjusted on baseline age and eGFR.

Dans un modèle ajusté pour l'âge et le DFGe à l'inclusion, l'AUC moyenne de Δ eGFR de M9 à M12 était de :

- +2,01mL/min/1,73m² chez les utilisateurs avec une concentration de TFV-DP < 600 fmol/punch à 12 mois comparé à
- -0,68 mL/min/1,73m² chez les participants dont la concentration en TFV-DP était comprise entre 600 et 1250 fmol/punch ($P=0,13$) et
- -0,43 mL/min/1,73m² chez ceux dont la concentration en TFV-DP était > 1250 fmol/punch ($P=0,21$).

Nous avons également observé une corrélation entre la concentration de TFV-DP dans les DBS à 12 mois et le Δ eGFR moyen de M9 à M24 : TFV-DP < 600 fmol/punch : + 2,10 mL/min/1,73m², 600 à 1250 fmol/punch : +0,29 mL/min/1,73m² ($P=0,18$), et > 1250 fmol/punch : -0,41 mL/min/1,73m² ($P=0,09$). Une corrélation similaire a été trouvée entre l'inclusion et M12 : TFV-DP < 600 fmol/punch : + 1,31 mL/min/1,73m², 600 à 1250 fmol/punch : - 0,46 mL/min/1,73m² ($P=0,12$), et > 1250 fmol/punch : - 0,26 mL/min/1,73m² ($P=0,21$).

3.3.4 Facteurs associés à une AUC négative du Δ eGFR durant l'étude :

L'analyse de régression logistique multivariée a montré que l'âge >40 ans, un DFGe initial ≥ 90 mL/min/1,73m², un schéma posologique de PrEP continue ou les Switch, étaient indépendamment associés à un risque plus élevé de variation négative du DFGe par rapport à l'inclusion (Tableau 13). Le risque d'avoir une AUC négative de Δ eGFR était 1,5 fois plus élevé chez les utilisateurs de PrEP continue par rapport aux utilisateurs de PrEP à la demande (OR ajusté=1,45, IC 95% [1,12 ; 1,89]).

3.3.5 Événements indésirables rénaux graves durant l'étude :

Durant un suivi médian de 22,3 mois (IQR : 16,1 à 24,0), correspondant à 1991 personnes-années (PA), 5 utilisateurs de PrEP ont eu une réduction de >25% de leur DFGe par rapport à sa valeur à l'inclusion sur deux mesures consécutives. Cela correspondait à un taux d'incidence de 2,5 pour 1000 personnes-années (IC 95% 0,8 à 5,9). Ces 5 utilisateurs avaient un DFGe de base >90 mL/min/1,73m². Deux étaient dans le groupe PrEP continue, deux dans le groupe PrEP à la demande et un dans le groupe switch. Cinq autres utilisateurs (deux dans le groupe continue, deux dans le groupe à la demande et un dans le groupe switch) ont eu deux DFGe consécutifs <60 mL/min/1,73m² au cours du suivi, pour une incidence de 2,5 pour 1000 PA (IC 95% 0,8 à 5,9). Sur ces 5 usagers, quatre participants avaient un DFGe de base <70 mL/min/1,73m², dont deux ayant un DFGe <60 mL/min/1,73m². Aucun cas de syndrome de Fanconi n'a été signalé. Deux utilisateurs ont temporairement arrêté la PrEP pour diminution du DFGe. L'un, sous PrEP à la demande, a vu son DFGe passer de 72 à 54 mL/min/1,73m² lors de la visite de suivi à 3 mois et l'autre, sous PrEP continue, a eu une diminution du DFGe de 84 à 71 mL/min/1,73m² à lors de la visite à 6 mois. La PrEP a pu être reprise chez ces deux participants sans rechute ultérieure.

Tableau 13. Facteurs associés à une variation négative de l'AUC de Δ eGFR dans la cohorte ANRS-PREVENIR.

	Univariate Model		Multivariate Model	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
PrEP dosing regimen				
On demand PrEP (n=494)	Reference		Reference	
Daily PrEP (n= 499)	1.52 (1.18-1.95)	0.058	1.45 (1.12-1.89)	0.001
Switch (n= 260)	1.34 (0.99-1.82)		1.44 (1.05-1.98)	0.023
Age				
>18 to ≤40 years (n= 834)	Reference		Reference	
>40 years (n= 419)	1.15 (0.91-1.46)	0.24	1.55 (1.18-2.03)	0.002
Baseline eGFR				
<90mL/min/1.73m ² (n=284)	Reference		Reference	
≥ 90mL/min/1.73m ² (n=969)	2.90 (2.21-3.82)	< 0.001	3.53 (2.61-4.76)	< 0.001
White Race				
Yes (n=1213)	Reference		Reference	
No (n=40)	1.70 (0.90-3.24)	0.11	1.58 (0.80-3.12)	0.18
Hypertension				
No (n=1204)	Reference		Reference	
Yes (n=49)	2.46 (1.27-4.77)	0.008	1.21 (0.46-3.18)	0.70
Cardiovascular comorbidites				
No (n=1232)	Reference		Reference	
Yes (n=15)	2.15 (0.68-6.78)	0.19	1.50 (0.42-5.41)	0.53
Body mass index				
18 to 25 kg/m ² (n=908)	Reference			
>25 kg/m ² (n=268)	0.95 (0.72-1.25)	0.57		
<18 kg/m ² (n=29)	1.17 (0.54-2.52)	0.64		
Chemsex				
No (n=1105)	Reference			
Yes (n=148)	1.08 (0.77-1.53)	0.65		
Concomitant use of nephrotoxic drugs				
No (n=1191)	Reference		Reference	
Yes (n=62)	2.53 (1.40-4.57)	0.002	2.12 (0.90-4.99)	0.086

OR, odds ratio; CI confidence interval

3.3.6 Résumé des résultats dans la cohorte ANRS-Prevenir :

Ce travail souligne que l'impact du TDF/FTC sur la fonction rénale est très limité chez les usagers de PrEP, et ce quel que soit le schéma posologique de PrEP utilisé. La PrEP à la demande avait un effet moindre sur l'évolution du DFGe que la PrEP continue. Néanmoins, la différence est faible entre les deux groupes et n'est pas pertinente d'un point de vue clinique chez la majorité des utilisateurs de PrEP. Cependant, dans le sous-groupe des usagers présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale sous PrEP (âge > 50ans et/ou DFGe eGFR < 90mL/min/1.73m²), ces données suggèrent qu'un schéma de PrEP à la demande pourrait minimiser le risque de toxicité rénale.

3.4 Risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF pour la PTME du VHB :

3.4.1 Caractéristiques des participantes incluse dans l'étude :

La figure 20 résume le processus de sélection et de suivi des femmes et de leur enfant au cours de l'étude. La décision de recueillir des échantillons urinaires pour cette sous-étude a été prise peu après le début de l'essai clinique. L'analyse a donc porté sur les 291 femmes incluses (parmi les 331 incluses dans l'étude iTAP) qui avaient eu un échantillon urinaire recueilli à 28 semaines de gestation. Les caractéristiques pertinentes quant au risque de tubulopathie de ces 291 femmes ne différaient pas significativement de celles des autres femmes, à l'exception de la créatinine plasmatique (46,9 µmol/L contre 44,2 µmol/L, respectivement).

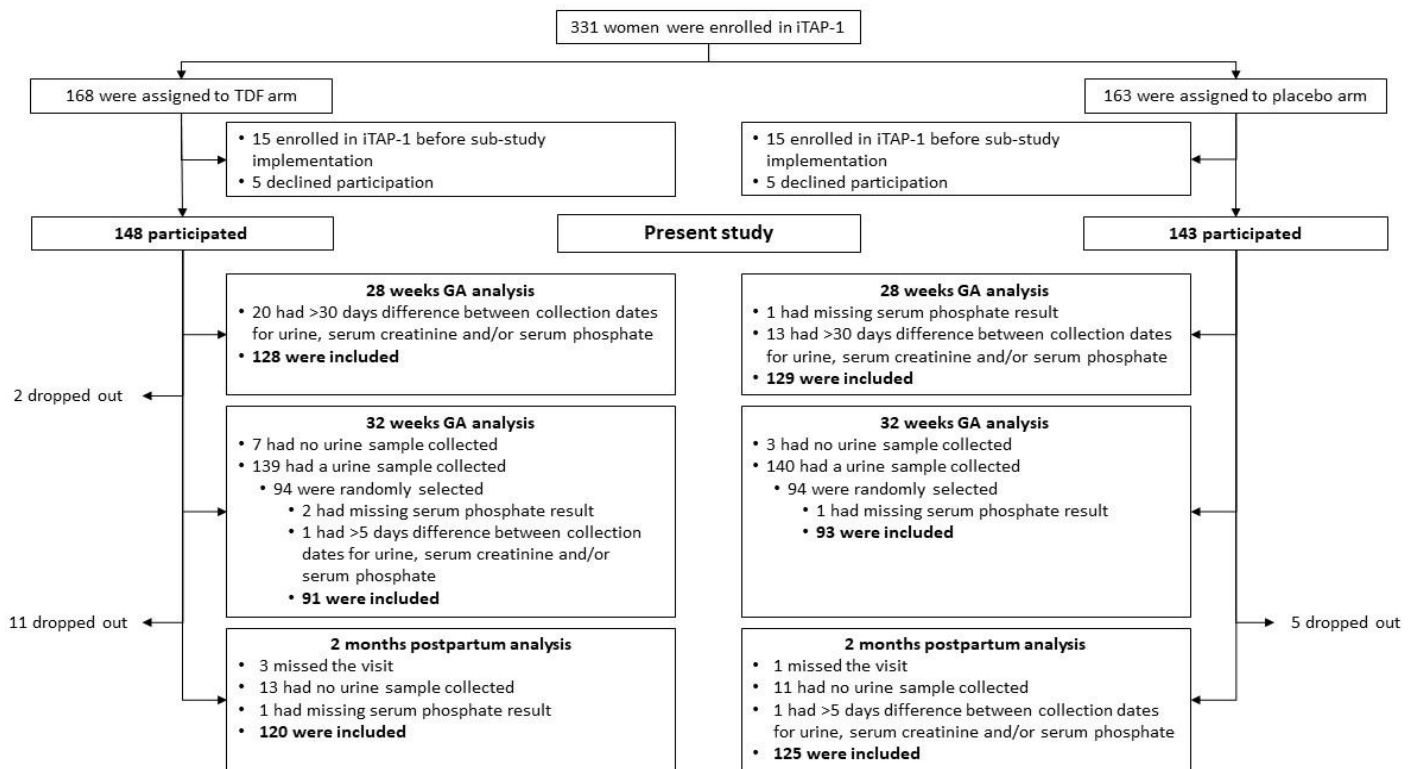
Il y avait 148 femmes du groupe TDF et 143 du groupe placebo. Les caractéristiques de ces femmes sont décrites dans le Tableau 14. La durée médiane entre l'enrôlement et l'accouchement était de 10,7 semaines (intervalle interquartile, 10,0 à 11,6). Un cas de prééclampsie est survenu dans chaque groupe, sans pour autant que ces femmes aient une tubulopathie proximale au cours de leur suivi. Une tubulopathie proximale a été observée chez 28 des 128 (22 %) femmes du groupe TDF et 24 des 129 (19 %) femmes du groupe placebo ($P=0,54$) à 28 semaines de gestation (Tableaux 15 et 16).

Tableau 14. Caractéristiques des femmes incluses dans la sous-étude tubulopathie de l'essai clinique iTAP.

Characteristics	Participated in the substudy (N=291) [1]			Did not participate in the substudy (N=40) [2]		P-value* [1] vs [2]
	TDF Median (IQR) or n (%)	Placebo Median (IQR) or n (%)	P-value	TDF Median (IQR) or n (%)	Placebo Median (IQR) or n (%)	
At 28 weeks of gestation	N=148	N=143		N=20	N=20	
Age (years)	25.8 (22.7 to 29.2)	26.7 (23.3 to 30.4)	0.14	23.5 (21.1 to 27.7)	29.6 (24.7 to 32.7)	0.95
Gestational age (weeks)	28.3 (27.9 to 28.6)	28.1 (27.9 to 28.6)	0.29	28.1 (27.9 to 28.6)	28.6 (28.1 to 28.8)	0.05
Weight (kg)	61.8 (56.0 to 70.4)	60.5 (54.0 to 68.0)	0.32	61.8 (55.3 to 73.0)	60.0 (55.6 to 74.0)	0.54
Height (cm)	158 (154 to 162)	157 (152 to 160)	0.11	160 (153 to 163)	156 (151 to 158)	0.83
BMI (kg/m ²)	24.8 (22.7 to 27.7)	24.6 (22.7 to 27.9)	0.79	24.8 (22.3 to 28.4)	25.6 (22.7 to 30.6)	0.49
Systolic blood pressure (mmHg)	110 (100 to 118) (N=99)	109 (100 to 117) (N=94)	0.65	109 (100 to 120) (N=18)	108 (102 to 110)	0.92
Diastolic blood pressure (mmHg)	65 (60 to 71) (N=99)	67 (60 to 70) (N=94)	0.73	67 (60 to 70) (N=18)	65 (60 to 70)	0.98
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)	8.1 (7.3 to 8.5)	8.0 (6.9 to 8.5)	0.38	8.1 (6.4 to 8.4)	7.5 (5.7 to 8.1)	0.06
HBV DNA >200,000 IU/mL	135 (91%)	127 (89%)	0.56	17 (85%)	15 (75%)	0.10
Serum creatinine (µmol/L)	46.9 (42.4 to 52.6)	46.0 (40.7 to 53.0)	0.47	43.8 (37.6 to 44.2)	44.2 (38.9 to 46.4)	0.008
Serum phosphorus (mg/dL)	3.4 (3.0 to 3.8) (N=147)	3.5 (3.1 to 3.9) (N=142)	0.26	3.4 (3.3 to 3.8) (N=19)	3.5 (3.1 to 3.8)	0.81
Urine dipsticks						
Glycosuria ≥ 2+	1 (1%)	2/142 (1%)	0.62	1 (5%)	0	0.41
Proteinuria ≥ 2+	0	1/142 (1%)	0.49	0	0	1.00
At delivery	N=142	N=140		N=20	N=20	
Gestational age (weeks)	38.9 (38.3 to 39.7)	39.0 (38.1 to 40.0)	0.64	39.0 (38.3 to 39.5)	38.4 (37.9 to 39.4)	0.16
Stillbirth antepartum	0	0	1.00	1 (5%)	0	0.12
Prematurity (<37 weeks)	4 (3%)	7 (5%)	0.38	1 (5%)	3 (15%)	0.10
Tenofovir plasma concentration (ng/mL)	57 (40 to 88)	-		65 (49 to 136)	-	0.19
Tenofovir undetectable	12 (8%)	-		1 (5%)	-	1.00
After delivery	N=142	N=140		N=20	N=20	
Breastfeeding	136 (96%)	134 (96%)	1.00	19 (95%)	20 (100%)	1.00
Duration of breastfeeding (months)	6.1 (3.0 to 12.0) (N=136)	6.2 (4.0 to 12.0) (N=134)	0.22	6.7 (4.1 to 11.3) (N=19)	6.5 (3.2 to 12.1)	0.97

Abbreviations: TDF, tenofovir disoproxil fumarate; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; HBV, hepatitis B virus; SD, standard deviation. *Comparison of the characteristics of women who participated in the substudy and of those who did not. P-values from the Wilcoxon rank-sum test or Fisher's exact test.

Figure 20. Diagramme de flux des femmes incluses dans la sous-étude tubulopathie de l'essai clinique iTAP.



Abbreviations: TDF, tenofovir disoproxil fumarate; GA gestational age

3.4.2 Tubulopathie à 32 semaines de gestation et à 2 mois post-partum :

A 32 semaines de gestation, c'est-à-dire un mois après l'inclusion, la proportion de femmes présentant une tubulopathie proximale dans le bras TDF (32 sur 91, 35%) était supérieure par rapport au bras placebo (20 sur 93, 22%) ($P=0,05$). Cette différence était expliquée par une proportion plus importante de femmes ayant des taux élevés de $\beta 2M$ et de glycosurie dans les urines. A deux mois post-partum (2-mois-PP), une tubulopathie proximale était observée chez 3 femmes sur 120 (3 %) dans le groupe TDF et 3 sur 125 (2 %) dans le groupe placebo ($P=1,00$) (Tableau 16). Le pourcentage de femmes présentant une fuite rénale de phosphore et/ou une protéinurie tubulaire était similaire dans les deux groupes. La présence d'une glycosurie était plus fréquente dans le groupe placebo (19 sur 125, 15 %) que dans le groupe TDF (7 sur 120, 6 %) ($P=0,02$). L'analyse de sensibilité utilisant une fenêtre d'analyse plus étroite après l'arrêt du traitement a conduit à des résultats similaires. A 2 mois-PP, les concentrations des biomarqueurs urinaires de tubulopathie n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes de traitement (Tableau 15). Aucun événement indésirable rénal grave ou menaçant le

pronostic vital n'a été signalé, et le TDF n'a jamais dû être arrêté au cours de l'étude pour des raisons de toxicité rénale.

Tableau 15. Concentrations des biomarqueurs de dysfonction tubulaire par groupe de traitement dans l'essai clinique iTAP.

Markers of renal tubular function	At 28 weeks of gestation			At 2 months post-partum		
	TDF N=128	Placebo N=129	P*	TDF N=120	Placebo N=125	P*
	Median (IQR)	Median (IQR)		Median (IQR)	Median (IQR)	
Serum creatinine (µmol/L)	46.0 (42.4 to 52.6)	46.9 (40.7 to 53.0)	0.77	62.3 (56.6 to 72.5)	61.9 (54.8 to 67.2)	0.15
Serum phosphate (mg/dL)	3.4 (3.1 to 3.8)	3.5 (3.1 to 3.9)	0.32	3.9 (3.4 to 4.4)	3.9 (3.4 to 4.2)	0.83
Urine creatinine (mmol/L)	8.5 (5.1 to 12.5)	9.2 (4.8 to 13.9)	0.80	11.8 (8.2 to 16.5)	13.4 (7.3 to 19.8)	0.32
Urine phosphate (mg/dL)	29.9 (17.7 to 57.8)	27.9 (14.8 to 58.5)	0.75	37.9 (22.5 to 62.9)	47.6 (25.6 to 73.9)	0.08
Urine glucose (mg/dL)	5 (3 to 10)	5 (3 to 9)	0.47	4 (3 to 7)	5 (3 to 8)	0.06
Urine total protein to creatininuria ratio (mg/mmol)	5.8 (4.2 to 8.2)	5.7 (4.2 to 8.8)	0.72	3.3 (2.2 to 5.2)	3.1 (2.1 to 5.0)	0.42
Urine albumin to creatininuria ratio (mg/mmol)	0.63 (0.44 to 0.88)	0.60 (0.48 to 0.91)	0.59	0.67 (0.41 to 1.17)	0.69 (0.42 to 1.10)	0.93
Urine KIM-1 to creatininuria ratio (ng/mmol)	20.4 (12.6 to 31.0)	21.4 (12.3 to 36.4)	0.38	25.8 (15.2 to 40.3)	28.2 (15.6 to 40.7)	0.56
Urine β2-microglobulin to creatininuria ratio (µg/mmol)	26.9 (13.6 to 59.3)	24.1 (14.0 to 52.6)	0.53	4.8 (3.7 to 7.9)	4.7 (3.5 to 6.7)	0.45
Urine RBP to creatininuria ratio (µg/mmol)	25.4 (17.1 to 38.7)	22.0 (15.1 to 37.1)	0.22	9.6 (5.8 to 12.8)	8.0 (5.8 to 12.7)	0.30
Urine α1M to creatininuria ratio (mg/mmol)	1.60 (1.03 to 2.35)	1.65 (0.90 to 2.63)	0.87	0.59 (0.37 to 1.13)	0.59 (0.31 to 1.10)	0.36

Abbreviations: RBP, retinol binding protein; Cr, urine creatinine; KIM-1, kidney injury molecule-1; β2M, β2-microglobulin; α1M, α1 microglobulin; IQR, interquartile range. *Wilcoxon rank-sum test.

3.4.3 Précocité et réversibilité de la tubulopathie :

Dans le groupe TDF, sur les 3 femmes présentant une tubulopathie proximale à 2 mois-PP, toutes avaient une tubulopathie à 28 et à 32 semaines de gestation (Tableau 17). À 12 mois du post-partum, soit 10 mois après l'arrêt du traitement, la fuite rénale de phosphore et de glucose avait disparu, mais une protéinurie tubulaire a persisté chez deux des trois femmes. Dans le groupe placebo, 1 femme sur 3 présentait une tubulopathie proximale à 28 semaines de gestation mais aucune n'avait de tubulopathie à 32 semaines. Une protéinurie tubulaire persistait chez l'une des trois femmes à 12 mois du post-partum.

3.4.4 Conséquence de la tubulopathie sur le développement des enfants :

Les caractéristiques des 6 nourrissons nés de mères présentant une tubulopathie proximale à 2-mois-PP sont résumées dans le Tableau 18. Leurs mesures de croissance à l'accouchement, à 6 mois et à 12 mois post-partum étaient similaires à celles des nourrissons nés de femmes sans tubulopathie. Sur ces 6 nourrissons, 3 avaient bénéficié d'une mesure de densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire à 12 mois post-partum. La DMO médiane était de 0,312g/cm², et ne différait pas de façon significative en comparaison aux 99 autres nourrissons ayant eu une mesure de la DMO (médiane = 0,325g/cm², $P=0,68$).

3.4.5 Conséquence de la tubulopathie sur la densité minérale osseuse des mères :

Sur les 6 femmes présentant une tubulopathie proximale à 2 mois-PP, 4 ont bénéficié d'une mesure de la DMO à 12 mois-PP, c'est-à-dire 10 mois après l'arrêt du traitement. La médiane (IQR) de la DMO maternelle était de 0,816 (0,802 à 0,917) g/cm² pour la hanche totale et de 0,881 (0,768 à 1,026) g/cm² pour la colonne lombaire. La DMO maternelle moyenne n'était pas statistiquement différente entre les 6 femmes présentant une tubulopathie proximale à 2 mois de la PP et les 118 autres sans tubulopathie.

Tableau 16. Fréquence et pourcentage de femmes présentant une tubulopathie dans l'essai clinique iTAP.

	28 weeks GA		32 weeks GA		<i>P</i> *	2 months post-partum		<i>P</i> *
	TDF N=128 n (%)	Placebo N=129 n (%)	TDF N=91 n (%)	Placebo N=93 n (%)		TDF N=120 n (%)	Placebo N=125 n (%)	
Markers of renal tubular function								
Alteration of phosphate handling	3 (2%)	4 (3%)	6 (7%)	3 (3%)	0.33	1 (1%)	0	0.49
Fractional tubular reabsorption of phosphate <82%	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	1.00	0	0	1.00
Tubular maximum phosphate reabsorption to eGFR ratio <0.8 mmol/L	2 (2%)	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)	0.44	1 (1%)	0	0.49
Fractional tubular reabsorption of phosphate <95% and serum phosphate <2.6 mg/dL	1 (1%)	3 (2%)	4 (4%)	0	0.06	0	0	1.00
Alteration of glucose resorption	32 (25%)	30 (23%)	34 (37%)	20 (22%)	0.02	7 (6%)	19 (15%)	0.02
Urine glucose ≥10 mg/dL	32 (25%)	30 (23%)	34 (37%)	20 (22%)	0.02	7 (6%)	19 (15%)	0.02
Tubular proteinuria	109 (85%)	107 (83%)	85 (93%)	83 (89%)	0.43	33 (28%)	36 (29%)	0.89
Urine total protein to creatinine ratio >30 mg/mmol and urine albumin to total protein ratio <0.4 mg/mg	1 (1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0.62	2 (2%)	1 (1%)	0.62
Urine RBP / Cr > 130 µg/g	103 (80%)	100 (78%)	84 (92%)	81 (87%)	0.33	25 (21%)	25 (20%)	0.88
Urine KIM-1 / Cr > 1.58 µg/g	0	2 (2%)	0	0	1.00	0	0	1.00
Urine β2M / Cr > 300 µg/g	52 (41%)	55 (43%)	70 (77%)	52 (56%)	0.003	4 (3%)	3 (2%)	0.72
Urine α1M / Cr > 15 mg/g	59 (46%)	62 (48%)	52 (57%)	40 (43%)	0.08	17 (14%)	16 (13%)	0.85
≥ 2 tubular dysfunctions	28 (22%)	24 (19%)	32 (35%)	20 (22%)	0.05	3 (3%)	3 (2%)	1.00
Alteration of phosphate handling and glucose resorption	0	2 (2%)	5 (5%)	2 (2%)	0.28	0	0	1.00
Alteration of phosphate handling and tubular proteinuria	3 (2%)	4 (3%)	6 (7%)	3 (3%)	0.33	1 (1%)	0	0.49
Alteration of glucose resorption and tubular proteinuria	25 (20%)	22 (17%)	31 (34%)	19 (20%)	0.05	2 (2%)	3 (2%)	1.00
Alterations of phosphate handling, glucose resorption and tubular proteinuria	0	2 (2%)	5 (5%)	2 (2%)	0.28	0	0	1.00

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; RBP, retinol binding protein; Cr, urine creatinine; KIM-1, kidney injury molecule-1; β2M, β2-microglobulin; α1M, α1 microglobulin *Fisher's exact test.

Tableau 17. Précocité et réversibilité de la tubulopathie dans l'essai clinique iTAP.

Woman	Group	28 weeks GA			32 weeks GA			2 months postpartum			12 months postpartum		
		Alteration of phosphate handling	Alteration of glucose handling	Tubular proteinuria	Alteration of phosphate handling	Alteration of glucose handling	Tubular proteinuria	Alteration of phosphate handling	Alteration of glucose handling	Tubular proteinuria	Alteration of phosphate handling	Alteration of glucose handling	Tubular proteinuria
1	TDF	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
2	TDF	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
3	TDF	Not analyzed	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes
4	Placebo	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
5	Placebo	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
6	Placebo	No	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No

Tableau 18. Caractéristiques des nourrissons en fonction de la présence d'une tubulopathie maternelle à 2 mois dans l'essai clinique iTAP.

Children characteristics	Children of mothers with proximal tubulopathy at 2 months post-partum N=6		Children of mothers with no proximal tubulopathy at 2 months post-partum N=241		P*
	N	Median (range)	N	Median (range)	
At birth					
Weight (g)	6	3,245 (2,570 to 3,794)	241	3,070 (2,140 to 4,240)	0.57
Length (cm)	6	52 (49 to 54)	240	50 (40 to 57)	0.21
Head circumference (cm)	6	33 (31 to 34)	240	33 (29 to 37)	0.86
At 6 months					
Weight for age-Z-score	6	0.6 (-0.9 to 1.8)	225	-0.4 (-4.1 to 2.2)	0.06
Length for age-Z-score	6	0.4 (-1.2 to 0.9)	225	-0.3 (-3.2 to 3.6)	0.47
Head circumference for age-Z-score	6	-0.2 (-1.6 to 2.1)	225	-0.6 (-3.5 to 3.7)	0.31
At 12 months					
Weight for age-Z-score	6	0.2 (-1.1 to 0.5)	214	-0.4 (-3.1 to 2.8)	0.21
Length for age-Z-score	6	0.4 (-1.2 to 4.0)	214	-0.6 (-3.6 to 3.5)	0.09
Head circumference for age-Z-score	6	0.2 (-0.3 to 1.5)	213	-0.6 (-3.4 to 7.5)	0.03
Lumbar spine bone mineral density (g/cm ²)	3	0.312 (0.299 to 0.336)	99	0.325 (0.246 to 0.434)	0.68

*Wilcoxon rank-sum tes

4 Discussion

4.1 Incidence, facteurs associés et réversibilité des évènements indésirables rénaux cliniquement pertinents chez les usagers de PrEP :

Le travail mené sur la cohorte de l'hôpital Saint Louis à Paris nous a permis de montrer que la survenue d'une insuffisance rénale restait un événement rare chez les utilisateurs de PrEP suivis en pratique quotidienne. La prévalence de l'insuffisance rénale était de 0,32%. Au cours du suivi, 13 cas d'insuffisance rénale sont survenues pour une incidence de 2,53 pour 1000 personnes-années. L'insuffisance rénale survenait presque exclusivement chez les utilisateurs ayant un âge ≥ 50 ans et/ou ayant un DFGe ≤ 90 mL/min/1,73m² à l'initiation de la prophylaxie. Dix des 23 participants ayant présenté une insuffisance rénale rapportaient l'utilisation de suppléments protéinés. Presque tous les usagers ont suivi un schéma de PrEP à la demande après le premier épisode d'insuffisance rénale. Peu de rechutes sont survenues, que la PrEP ait été poursuivie ou temporairement arrêtée. Ces données ont été également confirmées par le travail que nous avons mené dans la cohorte ANRS-PREVENIR. Seuls 5 participants ont présenté un épisode d'insuffisance rénale pour une incidence de 2,5 pour 1000 personnes-années.

Nos résultats sont concordants avec une analyse conduite dans la cohorte EPIC-New South Wales en Australie qui portait sur 6808 utilisateurs de PrEP. L'incidence de l'insuffisance rénale dans cette cohorte (deux mesures consécutives de DFGe < 60 mL/min/1,73m²) était de 5,8 pour 1000 personnes-années pour une probabilité cumulée à deux ans de 1,34%. Dans cette étude, 14% des participants avaient un âge de plus de 50 ans et 27% un DFGe ≤ 90 mL/min/1,73m² à l'inclusion, soit des caractéristiques proches des usagers de PrEP de la cohorte de l'hôpital Saint Louis. Néanmoins, le risque d'insuffisance rénale reste plus important que celui qui avait été rapporté dans les essais cliniques de PrEP^{155,158,165}, ce qui pourrait être dû aux critères de sélection plus stricts utilisés dans ces essais, avec une proportion plus importante d'usagers à risque de dysfonction rénale dans les cohortes en monde réel. Dans la cohorte de l'Hôpital Saint-Louis, ceux-ci représentaient près d'un tiers de la population de l'étude. De plus, plus la période de suivi est longue, comme dans les cohortes, plus la probabilité de détecter une insuffisance rénale est élevée, comme le montre l'augmentation linéaire du risque avec la durée d'exposition.

A l'image des précédentes études sur le sujet, notre travail sur la cohorte de Saint Louis a également permis de confirmer qu'un âge ≥ 50 ans et/ou un DFGe de base $\leq 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ étaient fortement associés à un risque accru d'insuffisance rénale.^{163-165,181} Un âge ≥ 50 ans et un DFGe $<90\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ multipliaient le risque de survenue d'une insuffisance rénale par un facteur 13 et 34, respectivement. L'ampleur de cet effet était du même ordre que celui rapporté dans l'étude australienne EPIC-NSW.¹⁸¹ Ces résultats vont dans le sens des recommandations 2020 de l'International Antiviral Society-USA Panel et les directives de l'OMS, qui proposent d'individualiser la surveillance rénale des usagers de PrEP en fonction des facteurs de risque des utilisateurs.^{48,182} Comme nous le verrons plus en détail, cette approche individualisée s'avèrera particulièrement importante dans le cadre du déploiement de la PrEP dans les pays à faible et moyen revenu.

Une des originalités de notre étude est d'avoir souligné que près de la moitié des usagers ayant présenté un épisode d'insuffisance rénale consommait des suppléments protéinés dans le cadre d'une pratique sportive. L'impact d'un régime riche en protéines sur la santé rénale est débattu. Une récente méta-analyse ne suggère aucune influence des suppléments protéinés sur la fonction rénale chez les individus en bonne santé.¹⁸³ Cependant, des arguments convaincants suggèrent qu'un régime hyperprotéiné peut accélérer la progression de la maladie rénale chronique chez les patients dont la fonction rénale est altérée.¹⁸⁴ Quoi qu'il en soit, une importante masse musculaire et la consommation de créatine rendent particulièrement difficile l'évaluation de la fonction rénale. En effet, les équations basées sur la créatinine ont tendance à sous-estimer systématiquement la filtration glomérulaire, ce qui peut retarder l'initiation de la PrEP ou conduire à un arrêt prématuré de celle-ci. Les deux cas que nous avons rapportés sont particulièrement instructifs et illustrent les différences importantes qui peuvent exister entre une vraie mesure du DFG et l'utilisation d'une équation basée sur la créatinine. Ces différences étaient de l'ordre de 30 à 40mL/min/1,73m². Cette question a reçu peu d'attention dans les études précédentes portant sur la toxicité rénale de la PrEP. Par conséquent, il est probable que l'incidence de l'insuffisance rénale soit surestimée dans notre étude, ainsi que pour d'autres cohortes d'usagers. La survenue d'une dysfonction rénale sous PrEP doit donc faire systématiquement rechercher une prise de compléments alimentaires protéinés et/ou une pratique sportive intensive de musculation. Dans ces situations, la conduite d'une enquête plus approfondie est nécessaire. Lorsqu'une évaluation directe du DFGe ne peut être effectuée, l'utilisation d'une équation basée sur la cystatine C peut être intéressante, puisque ce biomarqueur n'est pas affecté par la masse musculaire ou le régime alimentaire.

Un certain nombre de limites est néanmoins à souligner dans l'étude réalisée sur la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis. Tout d'abord, nous n'avons pas pu évaluer correctement la part des indésirables rénaux sévères qui pourraient être liés à la survenue d'une tubulopathie sous TDF. En effet, la majorité des usagers ayant présenté une insuffisance rénale n'ont pas bénéficié d'explorations rénales complémentaires incluant des marqueurs de tubulopathie. En pratique, ce risque semble faible. Dans les essais cliniques de PrEP, le risque de tubulopathie proximale ne semblait pas différer entre les participants recevant du TDF ou un placebo.^{158,161} Deuxièmement, malgré la taille importante de notre échantillon d'analyse, la durée médiane de suivi par participant était relativement courte (1,4 an). Cette limite est courante dans les cohortes de PrEP, puisque 30 à 60% des utilisateurs arrêtent la PrEP dans l'année suivant son initiation.¹⁸⁵ Nous ne savons donc pas si le risque d'insuffisance rénale se stabilise ou augmente chez les individus qui utilisent la PrEP de façon prolongée. Enfin, certains usagers ont été perdus de vue au cours de l'étude et nous ne pouvons exclure que certains utilisateurs aient développé une insuffisance rénale après leur dernière prescription de PrEP.

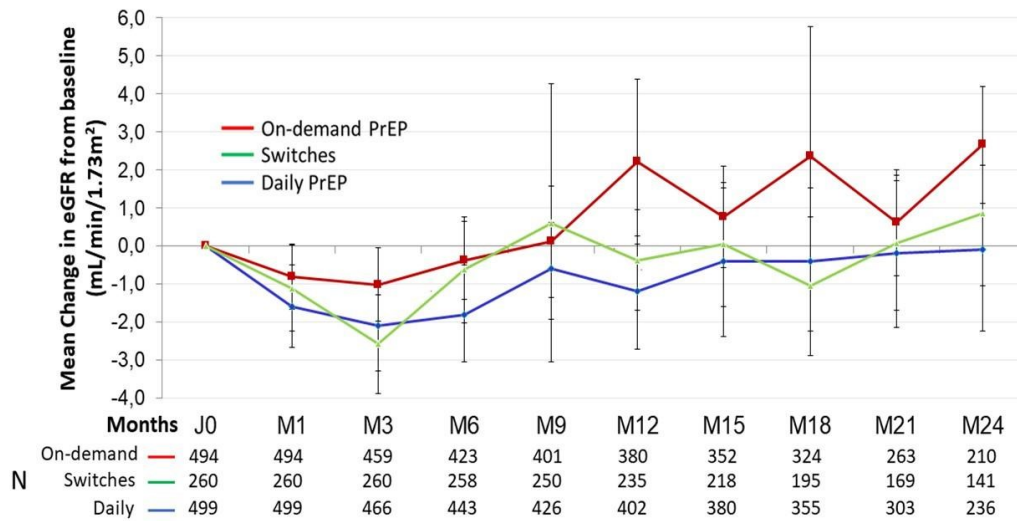
Pour conclure, ce travail mené dans deux grandes cohortes d'usagers de PrEP en France souligne la très bonne tolérance rénale de la PrEP. L'incidence de l'insuffisance rénale est comprise entre 2 et 6 pour 1000 personnes-années, ce qui correspond en pratique à la survenue de 1 à 3 cas d'insuffisance rénale confirmée pour 500 usagers de PrEP suivis pendant un an. Cette incidence est probablement plus faible dans les pays à faible ou moyen revenu compte tenu de la proportion plus faible d'individus âgés de plus de 50 ans. D'autre part, comme nous l'avons vu, cet événement peut être spontanément résolutif, même lorsque la PrEP n'est pas arrêtée, et le DFGe passe rarement sous le seuil de 50mL/min en cas d'insuffisance rénale. Cette toxicité rénale peut aussi être en partie anticipée, puisque la majorité des cas est observée chez des individus présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale sous PrEP qui sont désormais bien identifiés. De ce fait, la rareté et la réversibilité de l'insuffisance rénale comparée au bénéfice apporté par la PrEP sur la réduction du nombre de nouvelles infections par le VIH, tant sur le plan individuel que collectif, plaide pour un large déploiement de cette stratégie de prévention dans l'ensemble des pays, même si les capacités de surveillance de la fonction rénale y sont limitées.

4.2 Impact de la PrEP à la demande sur la fonction rénale :

Dans cette thèse, nous avons souhaité évaluer finement l'impact de la PrEP à la demande sur la fonction rénale en tirant partie des deux principales études qui ont permis de valider l'efficacité de cette prophylaxie chez les HSH.^{59,77} Le premier enjeu était de savoir si l'utilisation d'une PrEP à la demande peut permettre de réduire significativement le risque d'insuffisance rénale sous PrEP que nous avons défini par deux DFGe consécutifs inférieurs à 60mL/min. Cette question est particulièrement difficile puisqu'il n'existe à ce jour aucune étude sur le sujet ayant randomisé les participants entre PrEP continue et à la demande. Il est également peu probable qu'une étude de cohorte puisse répondre définitivement à cette question, en raison de la rareté des épisodes d'insuffisance rénale sous PrEP, de la possibilité pour les utilisateurs d'alterner des périodes de PrEP continue et à la demande et le fait que les usagers les plus à risque suivent plus fréquemment une PrEP à la demande. Ce biais apparaît clairement dans la cohorte ANRS-PREVENIR où les utilisateurs ayant des facteurs de risque de dysfonction rénale (âge > 40 ans ou DFGe < 90mL/min) étaient surreprésentés dans le groupe PrEP à la demande (47%) par rapport au groupe PrEP continue (40%). Cette différence peut s'expliquer soit par des rapports sexuels moins fréquents avec l'âge, ce qui se prête bien à un schéma à la demande, soit par une volonté des prescripteurs de limiter le risque de toxicité chez des individus pressentis comme plus fragiles. Ce point a bien été souligné dans l'étude menée à Saint Louis où l'analyse des dossiers individuels montrait que les prescripteurs recommandaient fréquemment un passage à un schéma à la demande chez les usagers ayant présenté une insuffisance rénale. Si on effectue des comparaisons entre des cohortes ayant la même proportion d'individus à risque ($\approx 30\%$), nous pouvons noter que l'incidence de l'insuffisance rénale était de 2,5 pour 1000 PA (IC95% [0,8 ; 5,9]) dans la cohorte ANRS-Prévenir qui comptait 39% d'utilisateurs à la demande contre 5,8 pour 1000 PA (IC95% [4,4 ; 7,8]) dans la cohorte australienne qui ne comprenait que des usagers de PrEP continue.¹⁸¹ Cela est cohérent avec la notion que la PrEP à la demande peut diminuer le risque d'insuffisance rénale .

A l'instar de ce qui a été rapporté dans de précédentes publications sur la PrEP continue^{157,158,186}, l'évolution du DFGe sous PrEP à la demande suit une évolution biphasique avec une baisse du DFGe dans les premiers mois suivie d'une augmentation progressive (Figure 19).

Figure 19. Evolution moyenne du DFGe en fonction du schéma posologique de PrEP dans la cohorte ANRS-PREVENIR.



Il n’y a pas d’hypothèse physiopathologique claire pour expliquer ce phénomène. Une étude effectuée à l’hôpital Tenon à Paris soulignait que l’estimation du DFGe chez les usagers de PrEP dépendait du marqueur utilisé. Dans ce travail, il existait une réduction significative du DFGe lorsque la créatinine plasmatique était utilisée qui n’était pas retrouvée en recourant à une formule d’estimation du DFG basée sur la cystatine C plasmatique. Contrairement à la cystatine C, la créatinine a une élimination tubulaire. Les différences de mesures observées entre ces deux marqueurs pourraient donc être expliquées par une inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine induite par le ténofovir, possiblement liée au blocage d’un transporteur spécifique et/ou à une toxicité tubulaire du traitement.¹⁸⁷ Néanmoins, d’autres études utilisant la cystatine C tendent à confirmer qu’il existe bien une réduction de la fonction rénale au cours des premiers mois de traitement. Dans une étude menée auprès de 127 usagers de PrEP continue suivis dans la phase ouverte de l’essai clinique IpReX, la réduction moyenne du DFGe à 6 mois selon l’équation CKD-EPI était de -4% en utilisant la créatinine plasmatique contre $-3,3\%$ pour la cystatine C plasmatique.¹⁶¹ Cette étude tend donc à démontrer que la diminution initiale de la fonction rénale observée dans les études de PrEP n’est pas artéfactuelle et suggère un réel impact du TDF sur la physiologie rénale. L’amélioration progressive observée après 3 à 6 mois peut indiquer la mise en place de mécanismes de réparation ou de compensation permettant de restaurer une certaine homéostasie rénale malgré le traitement.

Cette récupération progressive du DFGe après 3 mois souligne aussi que l'impact de la PrEP sur la fonction rénale semble être limité à long terme. Les données chez les PVVIH tendaient plutôt à montrer une réduction progressive de la fonction rénale au cours du temps sous TDF, ce qui ne semble pas se vérifier chez les usagers de PrEP, tout au moins après une période de deux ans. Ces données sont donc rassurantes, d'autant que l'on sait que la majorité des usagers de PrEP utilise rarement celle-ci pendant des durées prolongées. Le recours à la PrEP est souvent périodique, dans certaines phases de la vie où il existe des prises de risque. Une méta-analyse récente d'études suggère que 41% des usagers arrêtent la PrEP après 6 mois.¹⁸⁵ Une autre étude menée aux Etats Unis montre qu'après deux ans, près de 59% des usagers ont stoppé leur traitement.¹⁸⁸ Cela explique aussi l'absence de données sur l'évolution du DFGe après plus de deux ans d'exposition au TDF/FTC.

Dans l'étude ANRS-PREVENIR, la variation moyenne du DFGe à deux ans par rapport à l'inclusion était de $-0,1\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ dans le groupe PrEP continue, ce qui correspondait à la réduction observée sous TDF/FTC dans les essais cliniques de PrEP continue Partners PrEP ($-1,01\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) et DISCOVER ($-0,4\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).^{157,186} En comparaison, la variation moyenne du DFGe sous PrEP à la demande après deux ans était de $+2,7\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, proche de celle observée sous PrEP continue avec l'association ténofovir alafénamide (TAF)-FTC dans l'essai clinique DISCOVER ($+3,7\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). L'analyse réalisées à partir des aires sous courbes a confirmé cette tendance en identifiant l'utilisation d'une PrEP continue comme un facteur indépendant de variation négative du DFGe au cours du temps. On peut aussi noter que cette nouvelle approche méthodologique basée sur l'aire sous courbe a aussi pointé les facteurs classiques de réduction de la fonction rénale sous PrEP, notamment pour les personnes d'un âge de plus de 40-50 ans. A noter que dans cette analyse, la PrEP avait un impact plus important sur la réduction de la fonction rénale chez les usagers avec un DFGe $> 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, ce qui avait déjà été rapporté dans la phase ouverte de l'essai clinique iPrEx.¹⁶³

Il faut souligner ici que les participants à l'étude ont été classés rétrospectivement dans chaque groupe et ne peuvent pas être considérés comme ayant strictement suivi un schéma de PrEP continue ou à la demande, puisque le critère de classification était basé sur le schéma posologique rapporté par les utilisateurs lors de $\geq 75\%$ des visites de l'étude. Ce choix tendait à réduire les différences entre les groupes en terme d'exposition au TDF/FTC ce qui renforce la robustesse de nos résultats. Étant donné qu'un nombre significatif d'utilisateurs de la PrEP alternent des périodes de PrEP quotidienne et à la demande, nous avons aussi fait le choix de définir un groupe « switch » pour refléter la diversité des utilisateurs de PrEP. La notion d'une

différence entre PrEP à la demande et PrEP continue en termes de tolérance rénale est renforcée par la corrélation entre les concentrations de TFV-DP dans les DBS à 12 mois et les variations du DFGe. Les utilisateurs de la PrEP ayant une concentration plus faible de TFV-DP dans les DBS à 12 mois avaient tendance à avoir une AUC positive de $\Delta eGFR$ entre 9 et 12 mois. Cette tendance existait également au cours de la première année après l'initiation de la PrEP et entre 9 et 12 mois, bien que le niveau d'exposition des individus au ténofovir soit inconnu sur ces périodes. Ces résultats sont donc venus confirmer ceux que nous avons observés dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY qui soulignaient la relation dose-dépendante entre le niveau d'exposition des individus au ténofovir et le fait d'avoir un DFGe plus bas lors des visites de suivi. Cette relation dose dépendante se vérifie quelle que soit la méthode utilisée pour mesurer le niveau d'exposition des individus au TDF (simple interrogatoire sur le schéma de PrEP, comptage des comprimés, concentration de TFV plasmatique, concentration intra cellulaire de TFV-DP). La réduction de l'exposition au ténofovir en diminue l'impact sur la fonction rénale comme cela avait déjà été pressenti dans les essais cliniques de PrEP continue.^{163,164} Cette moindre toxicité pourrait être due à la diminution de l'exposition globale au TDF mais aussi possiblement à la nature intermittente de l'exposition. En effet, on peut supposer qu'une période sans prophylaxie favorise la récupération rénale avant une nouvelle exposition.

Bien que la PrEP à la demande semble mieux tolérée sur le plan rénal que la PrEP continue, l'avantage est très limité et cliniquement peu pertinent pour la grande majorité des utilisateurs de PrEP. Ceci est lié à l'excellent profil de tolérance de la PrEP continue, qui a été confirmé dans l'étude ANRS-PREVENIR, puisqu'après deux ans de suivi les usagers de PrEP continue avaient une fonction rénale presque similaire à celle qu'ils avaient au moment d'initier la prophylaxie. Ce constat avait déjà été rapporté dans l'essai clinique contrôlé randomisé DISCOVER qui visait à comparer l'efficacité d'une PrEP continue avec du TAF/FTC par rapport au TDF/FTC.^{197,204} Comme l'indique la figure ci-dessous (Figure 21), la clairance de la créatinine sous TDF/FTC à deux ans était similaire à celle observée à l'inclusion. Néanmoins, cette normalisation de la fonction rénale au cours du temps ne concernait pas tous les usagers. Les utilisateurs âgés de plus de 50 ans avaient une régression progressive du DFGe qui tendait à se stabiliser -2,5mL/min à deux ans (Figure 22). Cette diminution du DFGe au cours du temps ne semble pas refléter le vieillissement rénal physiologique puisque les individus recevant du TAF dans la même classe d'âge n'ont pas cette dégradation de la fonction rénale. De façon assez étonnante, les participants avec un DFGe à l'inclusion < 90mL/min récupèrent une fonction

rénale à deux ans proche de celle observée au début de l'étude. Cela suggère qu'un âge de plus de 50 ans est un facteur de risque de réduction persistante de la fonction rénale sous PrEP.

Figure 21. Evolution de la fonction rénale dans l'essai clinique DISCOVER.

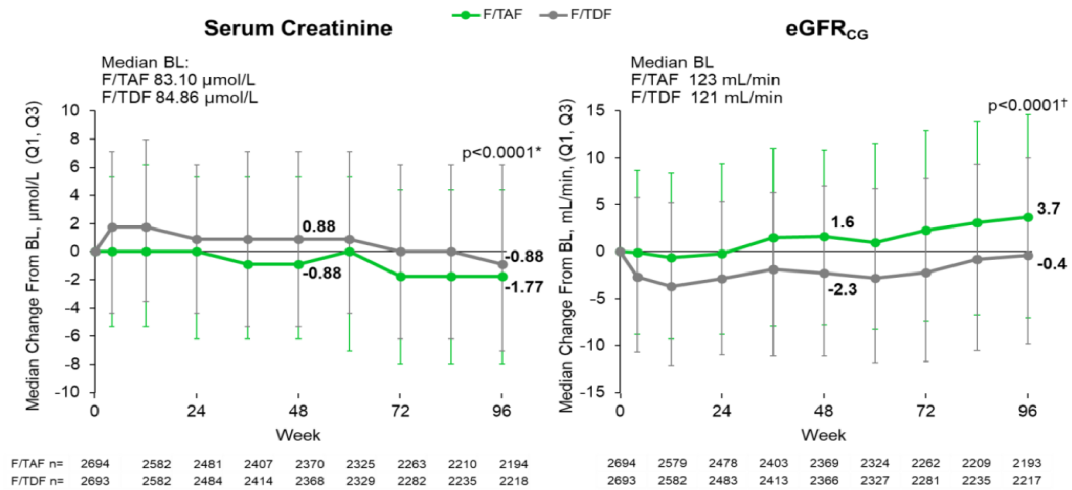
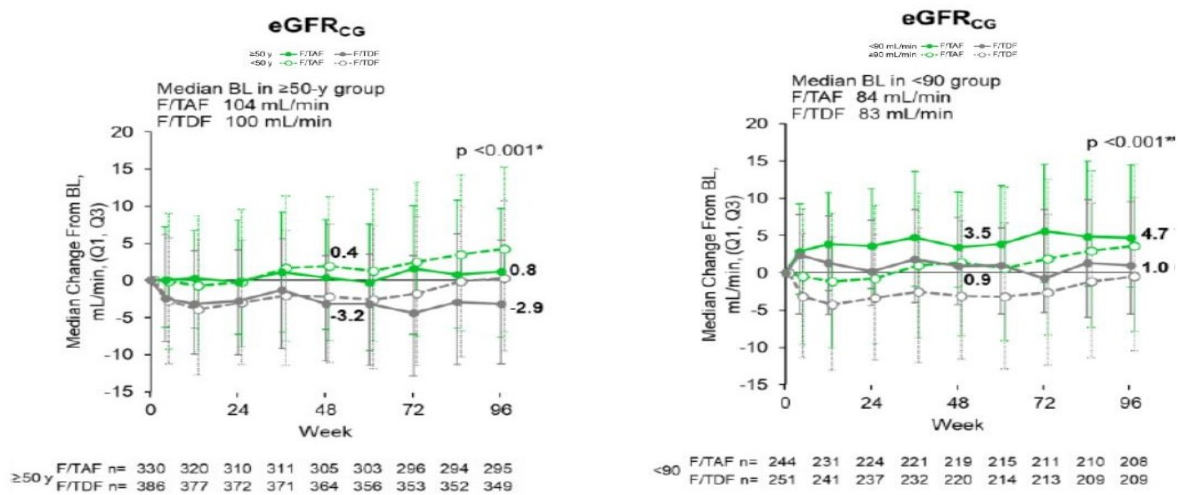


Figure 22. Évolution de la fonction rénale dans l'essai clinique DISCOVER en fonction de l'âge et du DFGe à l'inclusion.



Le Tenofovir alafenamide, sur lequel nous reviendrons, n'étant pas disponible dans l'indication PrEP dans la majorité des pays, la PrEP à la demande pourrait constituer une option viable pour limiter le risque de néphrotoxicité du TDF chez les usagers à risque de dysfonction rénale sous PrEP, en particulier ceux âgés de plus de 50 ans et/ou avec une DFGe inférieur à 90mL/min/1.73m².

Un faisceau de données accumulées dans cette thèse supporte cette approche :

- Dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY, la pente de décroissance du DFGe sous PrEP à la demande au cours du temps n'était pas significativement plus importante chez les usagers ayant des facteurs de risque de dysfonction rénale (âge >40 ans, DFGe au départ <90mL/min/1,73m² ou hypertension), ce qui suggère que ce schéma reste sûr dans cette population.
- Dans la cohorte ANRS-PREVENIR, chez les participants à risque de dysfonction rénale, l'aire sous courbe de la variation moyenne du DFGe était significativement plus élevée dans le groupe à la demande (+0,21 ml/min/1,73m², IC95% [-1,44 ; 1,85]) par rapport au groupe quotidien (-1,44 ml/min/1,73m², IC95% [-3,01 ; 0,13]) (P ajusté=0,045).
- Dans la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis, l'utilisation d'un schéma de PrEP à la demande a permis à un certain nombre d'usagers de pouvoir continuer la PrEP malgré des DFGe entre 50 et 60mL/min sans complications notables et était associée à un faible risque de rechute de l'insuffisance rénale.

Il faut aussi ici rappeler que le terme de PrEP à la demande reste un terme générique qui recouvre une consommation pouvant s'étaler de de 0 à 28 comprimés de TDF/FTC par mois. Dans la cohorte ARNS-PREVENIR, la consommation médiane de comprimés était de l'ordre de 8 par mois dans le groupe PrEP à la demande et de 16 par mois dans le groupe (switch). Dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY, la médiane de comprimés consommés était de 15 par mois dans la phase insu et de 18 par mois dans la phase ouverte. Le bénéfice clinique en terme de néphroprotection relative est donc probablement valable pour une consommation de comprimés inférieure à 15 par mois et est plus incertain en-dessous de ce seuil.

Ce point met en évidence certaines limites des deux sous-études que nous avons menées dans ANRS-IPERGAY et ANRS-PREVENIR. Premièrement, les participants n'ont pas été randomisés en sous-groupes d'exposition différente au TDF, avec pour conséquence le risque de biais dans l'évaluation de l'impact du régime de PrEP sur la fonction rénale. Même si les analyses ont été ajustées sur plusieurs covariables, des facteurs de confusion non identifiés peuvent exister. Deuxièmement, les participants inclus dans ces deux études étaient jeunes, d'origine caucasienne, avec peu de comorbidités et utilisaient peu de médicaments néphrotoxiques. Bien que cette population soit représentative des utilisateurs de PrEP en France, elle n'a pas permis d'explorer correctement l'impact de la PrEP sur la fonction rénale chez les usagers prenant de façon concomitante des médicaments néphrotoxiques ou présentant des comorbidités cardiovasculaires fréquentes comme le diabète et l'hypertension. Le facteur

ethnique pourrait également jouer un rôle dans la tolérance rénale du traitement puisque que l'on sait que certaines prédispositions génétiques, notamment chez les africains, peuvent augmenter le risque de maladie rénale chronique. Néanmoins, dans la majorité des essais cliniques de PrEP multicentriques qui incluait une proportion importante de participants africains ou afro-américains, le facteur ethnique ne semble pas associé à un surrisque d'évènements indésirables rénaux. Troisièmement, la classification rétrospective des participants dans ANRS PREVENIR dans les trois groupes de traitement reposait uniquement sur les déclarations du patient concernant le schéma de PrEP suivi à chaque visite. Par conséquent, certains participants ont pu être classés dans le mauvais groupe de traitement. Pour cette raison, nous avons effectué une analyse complémentaire basée sur les dosages de TFV-DP dans les DBS, mais cette analyse n'a pu être réalisée que sur un sous-groupe de participants et uniquement à la visite à un an, ce qui en limite la portée. Enfin, et comme nous l'avons déjà souligné dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis, le risque de tubulopathie sous TDF n'a pas été évalué dans le détail. Les bandelettes urinaires collectées dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY restent un outil peu fiable pour détecter le risque de tubulopathie puisqu'elles permettent de détecter une albuminurie qui signe une atteinte rénale glomérulaire et non tubulaire. La détection d'une glycosurie sur la bandelette peut également être influencée par de nombreux co-facteurs (pH alcalin, médicaments...), rendant son interprétation délicate. On peut néanmoins souligner qu'aucun cas de tubulopathie sévère n'a été rapporté dans ANRS-IPERGAY et ANRS-PREVENIR ce qui tend à montrer que le risque de tubulopathie ne représente pas un problème susceptible d'entraver le déploiement de la PrEP.

Au final, nos données montrent que la PrEP est très bien tolérée sur le plan rénal chez la majorité des utilisateurs, quel que soit le schéma posologique utilisé. Chez les individus présentant des facteurs de risque de dysfonction rénale sous PrEP, en particulier ceux âgés de plus de 50ans et/ou un avec un DFGe inférieur à 90mL/min/1.73m², la PrEP à la demande représente une option viable pour réduire le risque de néphrotoxicité de la prophylaxie tout en gardant un niveau élevé de protection vis-à-vis de l'infection par le VIH. Au-delà des questions autour de la néphrotoxicité, la PrEP à la demande a également d'autres avantages potentiels :

- Le schéma intermittent permet de favoriser l'observance au traitement chez des individus ayant des rapports sexuels peu fréquents ou ayant des difficultés à suivre un traitement journalier. L'efficacité de la PrEP étant corrélée au niveau d'observance, la PrEP à la demande pourrait s'avérer être d'une meilleure efficacité que la PrEP continue chez certains usagers.

- La PrEP à la demande fournit des données précises sur la manière de commencer et d'arrêter la PrEP. L'utilisation d'une dose de charge de 2 comprimés permet d'atteindre un pic plasmatique dans les 2 heures conférant une protection immédiate contre l'infection par le VIH. La prise de TDF/FTC peut être arrêtée après la prise du dernier comprimé 48 heures après le dernier rapport sexuel à risque.
- La diminution de l'exposition au ténofovir pourrait limiter l'impact sur la densité minérale osseuse par rapport à une PrEP continue.
- La réduction du nombre de comprimés permet de réduire significativement le coût de la PrEP, ce qui représente un bénéfice appréciable notamment dans les pays à faible et moyen revenu.
- La survenue d'une infection par le VIH sous PrEP continue peut entraîner une augmentation du délai de séroconversion¹⁸⁹ et expose à un risque d'émergence de virus résistant au ténofovir et/ou à l'emtricitabine.⁶⁶ La réduction de l'exposition au ténofovir en PrEP à la demande pourrait permettre de diagnostiquer plus rapidement une infection par le VIH et de prévenir le risque d'émergence de mutations de résistance.

Ces potentiels bénéfiques ne doivent pas faire oublier les limites actuelles à l'utilisation de ce schéma posologique. Premièrement, l'efficacité de la PrEP à la demande n'a pas été démontrée chez les femmes. En Afrique sub-saharienne et dans les zones de forte endémie du VIH, les femmes sont particulièrement touchées par l'épidémie de VIH et constituent une population prioritaire dans l'implémentation de la PrEP. La faible diffusion du ténofovir au niveau vaginal nécessite une observance parfaite à un traitement continu pour maintenir un niveau élevé de protection, rendant a priori inadaptée la PrEP intermittente.¹⁹⁰ Or les essais cliniques ont démontré que l'observance au traitement oral journalier représentait une barrière importante pour l'implémentation de la PrEP chez les femmes.^{63,64} De nouveaux médicaments de PrEP, et notamment le cabotegravir injectable, devraient permettre de couvrir et d'atteindre des niveaux plus élevés de protection chez les femmes dans les prochaines années et de réduire significativement le nombre de nouvelles infections par le VIH dans cette population.¹⁹¹ Un autre élément essentiel à prendre en considération est la capacité des individus à planifier leur activité sexuelle. En effet, l'utilisation d'un schéma à la demande nécessite de prendre les premiers comprimés au moins 2 heures avant un rapport à risque. Cette contrainte représente une barrière pour de nombreux usagers. D'autre part, la survenue de rapports sexuels très réguliers ne rend pas possible l'utilisation d'un schéma intermittent de PrEP. Actuellement, la PrEP à la demande reste majoritairement utilisée par des HSH dans les pays à haut revenu. Une

étude récente d'implémentation de la PrEP à la demande conduite en Afrique de l'Ouest montrait que l'incidence du VIH restait élevée sous prophylaxie, ce qui témoigne de la difficulté pour certains usagers de bien respecter le schéma de prise.¹⁹² Pour ces différentes raisons, proposer le passage à une PrEP à la demande pour réduire le risque de toxicité rénale chez les individus à risque de dysfonction rénale n'est donc pas toujours envisageable.

4.3 Risque de tubulopathie chez les femmes enceintes exposées au TDF pour la PTME du VHB :

L'étude que nous avons menée dans l'essai clinique iTAP nous a permis de démontrer que l'utilisation du TDF dans la cadre de la PTME du VHB n'entraînait pas plus de tubulopathie proximale qu'un placebo. A 2 mois post-partum, une tubulopathie proximale n'a été observée que chez 3 femmes dans chacun des groupes et celle-ci n'était pas associée à des anomalies de la croissance du nourrisson ou de la densité minérale osseuse maternelle un an après l'accouchement.

Pendant les premiers mois de la grossesse, l'hyperfiltration glomérulaire entraîne une baisse de 25 % de la concentration de créatinine sérique, qui est suivie d'une augmentation progressive de la créatinine au cours du troisième trimestre et jusqu'à un mois après l'accouchement. Ces changements physiologiques, ainsi que l'absence d'équation validée pour estimer le taux de filtration glomérulaire pendant la grossesse, compliquent la détection d'une dysfonction rénale pendant cette période. Les fonctions tubulaires sont également modifiées. Ces changements peuvent se manifester par l'apparition d'une protéinurie, d'une albuminurie, ou d'une fuite urinaire de phosphore ou de glucose.¹⁷³ La survenue d'une tubulopathie proximale sous TDF peut donc être confondue avec les changements physiologiques de la grossesse. Une force de notre étude est de fournir une comparaison avec un groupe témoin sous placebo nous permettant d'étudier s'il est vraisemblable que les changements des paramètres rénaux observés sont imputables au TDF.

Avant le début du traitement, environ 20 % des femmes avaient ≥ 2 marqueurs de dysfonction tubulaire proximale. Ces résultats doivent être relativisés puisque les seuils pathologiques utilisés pour chacun de ces biomarqueurs n'ont jamais été validés chez les femmes enceintes et ne tiennent donc pas compte des changements tubulaires physiologiques survenant lors de la grossesse. Dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé un panel de protéines urinaires de bas poids moléculaire (RBP, KIM-1, $\beta 2M$, $\alpha 1M$) permettant de détecter précocement une

atteinte du tube contourné proximal. Ces biomarqueurs se sont révélés très sensibles et plus fiables que d'autres biomarqueurs urinaires pour détecter la survenue d'une tubulopathie proximale sous TDF.¹⁷⁶ Ce travail nous a ainsi permis de décrire l'évolution physiologique de ces biomarqueurs chez les femmes infectées par le virus de l'hépatite B enceinte et allaitantes en utilisant les résultats obtenus dans le groupe placebo. Comme prévu, la diminution de la réabsorption tubulaire proximale des protéines de faible poids moléculaire a entraîné des concentrations urinaires élevées de RBP, de β 2M et d' α 1M au cours du troisième trimestre de grossesse. Ces anomalies se sont ensuite normalisées à 2 mois-PP. Il est intéressant de noter que les concentrations urinaires de KIM-1 au cours du troisième trimestre étaient inférieures aux valeurs observées chez les hommes et les femmes en bonne santé, suggérant que ce biomarqueur était moins affecté par les modifications tubulaires liées à la grossesse. A 32 semaines de gestation, la proportion de femmes présentant une tubulopathie proximale était plus élevée dans le groupe TDF, principalement en raison de mesures plus élevées de β 2M, α 1M et de glycosurie. Cela souligne que le TDF a bien un impact sur la physiologie rénale pendant le troisième trimestre de la grossesse. Néanmoins, cet impact semble être limité dans le temps et réversible pendant la période du post-partum. Nos résultats chez les femmes enceintes et allaitantes vont dans le sens des études qui ont évalué le risque de tubulopathie proximale chez les femmes et les hommes recevant du TDF dans le cadre d'une PrEP du VIH. Dans l'essai clinique contrôlé, randomisé, en double insu, contre placebo, Partners PrEP mené chez des hommes et des femmes africaines séronégatives pour le VIH, la fréquence de la tubulopathie proximale après 2 ans était de 1,7 % sous PrEP continue contre 1,3 % sous placebo, mais la protéinurie et l'uricosurie étaient plus fréquentes dans le groupe TDF.¹⁵⁸ Dans une analyse cas-témoins menée dans l'essai clinique IpReX chez des HSH, les participants recevant du TDF n'avaient pas de taux plus élevés d' α 1M, d'albuminurie ou de protéinurie que ceux sous placebo.¹⁶¹ Cependant, dans une analyse longitudinale portant sur les participants de la phase ouverte de cet essai clinique, les concentrations urinaires d' α 1M et de β 2M augmentaient respectivement de 22% et de 14% après 6 mois d'exposition au TDF.¹⁶²

Dans notre étude, toutes les femmes sous TDF présentant une tubulopathie proximale à 2 mois-PP avaient déjà une tubulopathie avant l'initiation du TDF à 28 semaines de gestation, ce qui suggère que la tubulopathie n'était probablement pas imputable au TDF. La plupart des femmes présentant une tubulopathie à 2 mois n'avaient pas de dysfonctionnement tubulaire persistant ni d'altération de la densité minérale osseuse 10 mois après l'arrêt du médicament de l'étude. Les conséquences d'une tubulopathie proximale chez la mère sur la croissance osseuse du

nourrisson n'avaient pas fait l'objet jusqu'alors d'études approfondies. Dans ce travail, la présence d'une tubulopathie proximale chez la mère à 2 mois post-partum n'était pas associée à la survenue d'anomalie du développement chez le nourrisson. Ces données complètent la mesure de la densité minérale osseuse chez les mères et les nourrissons un an après l'accouchement dans le même essai clinique iTAP qui ne montrait pas de différences entre les groupes TDF et placebo.¹⁷⁵ Ceci est cohérent avec d'autres données de sécurité à plus long terme montrant que l'administration de TDF pour la PTME du VHB n'avait pas d'impact sur la fonction rénale et le développement osseux des enfants jusqu'à 6-7 ans après la naissance.¹⁹³ Les recommandations de l'OMS de 2020 concernant l'utilisation du TDF pendant la grossesse pour la PTME du VHB ou celles concernant la PrEP du VIH chez les femmes enceintes en 2017 étaient essentiellement basées sur des études rétrospectives de cohorte incluant des femmes infectées par le VIH recevant ou non du TDF. La validité des comparaisons dans la plupart de ces études était discutable en raison de l'absence de groupe contrôle (pas de placebo, pas de randomisation). Notre étude améliore nos connaissances sur le risque de toxicité rénale du TDF pendant la grossesse et l'allaitement.

Notre travail a néanmoins un certain nombre de limites. Premièrement, nous n'avons pas pu décrire en détail l'évolution des biomarqueurs urinaires entre la 32^{ème} semaine de gestation et la visite à 2 mois post partum car nous n'avons pas collecté d'échantillons d'urine entre ces deux visites. Deuxièmement, les femmes participant à l'étude ont été exposées au TDF pendant une période relativement courte et nos résultats pourraient ne pas être généralisables aux femmes qui commenceraient le TDF plus tôt pendant la grossesse. Troisièmement, les femmes enrôlées dans l'étude étaient à faible risque de complications pendant la grossesse. La plupart des participantes avaient moins de 30 ans, aucune ne souffrait d'hypertension ou de diabète, et les femmes dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 ml par minute ou qui présentaient une protéinurie ou une glycosurie confirmée avaient été exclues de l'essai clinique. Le risque de tubulopathie sous TDF n'a pu être correctement évalué chez les femmes enceintes présentant une fonction rénale altérée, une pré-éclampsie, des comorbidités cardiovasculaires ou utilisant des médicaments néphrotoxiques. Enfin, certains polymorphismes génétiques au niveau des transporteurs tubulaires sont susceptibles de majorer le risque de néphrotoxicité au TDF. La répartition de ces polymorphismes varie selon les zones géographiques.^{127,194} Il sera donc intéressant de valider ses résultats dans une population de femme non asiatiques.

En conclusion, notre étude montre que le TDF peut être utilisé de façon sûre chez les femmes enceintes et allaitantes dans le cadre la PTME du VHB en l'absence de contre-indication à cette prophylaxie.

5 Perspectives :

5.1 Gestion du risque rénal chez les personnes exposées au TDF en prévention de l'infection par le VIH ou le VHB :

Sur la base du travail réalisé au cours de cette thèse et en se basant sur les données bibliographiques disponibles, nous proposons de développer un plan de gestion des risques visant à faciliter l'utilisation du TDF en prévention du VIH ou du VHB, en particulier dans les pays à faible et moyen revenu. Ce plan de gestion des risques vise à répondre aux principales problématiques rencontrées par les professionnels de santé dans l'utilisation du TDF à titre prophylactique.

5.1.1 Faut-il évaluer la fonction rénale avant d'initier le traitement ?

Débuter un traitement par TDF chez un individu présentant une fonction rénale altérée représente un risque à anticiper. Rappelons que le ténofovir ne peut théoriquement pas être employé si le DFG_e du patient est inférieur à 60mL/min. Néanmoins, des adaptations pharmacologiques restent possibles dans certaines situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique au ténofovir. Dans le travail réalisé dans la cohorte d'utilisateurs de PrEP de l'Hôpital Saint Louis, la proportion d'utilisateurs avec un DFG_e < 60mL/min au moment de l'initiation de la PrEP était faible (0,32%). Une méta-analyse récente conduite par l'OMS compilant les données issues d'essais cliniques et d'études de cohorte a montré que seulement 79 individus sur 18 676 (0,42%) avaient un DFG_e < 60 mL/min au moment de l'initiation de la PrEP.¹⁵⁵ Dans une étude réalisée au Kenya, la proportion de femmes en âge de procréer qui étaient inéligibles à la PrEP selon les recommandations nationales en raison d'un DFG_e < 50 mL/min était de 8/4169 (0.2%).¹⁹⁵ Il faut souligner qu'une grande partie de ces cas peuvent être anticipés puisque le risque d'insuffisance rénale augmente avec l'âge, les comorbidités cardiovasculaires, ou la prise de médicaments néphrotoxiques. Par conséquent, en dehors de ces situations à risque, la réalisation de la créatinine ne semble pas indispensable au moment de l'initiation de la PrEP, si celle-ci peut être réalisée dans les mois suivants. Cette approche peut faciliter grandement l'initiation de la PrEP à la faveur d'une stratégie « Test and PrEP ». En effet, le test

VIH peut être réalisé avec un test de diagnostic rapide dans n'importe quelle structure de soins et par des personnes formées qui ne sont pas forcément des professionnels de santé. En cas de négativité du test, la PrEP pourrait être immédiatement initiée et prescrite pour une durée d'un mois. Les usagers seront ensuite revus un mois plus tard pour un nouveau test VIH afin de s'assurer qu'ils n'étaient pas au stade de primo-infection au moment de l'initiation de la PrEP. La mesure de la créatinine plasmatique pourrait être effectuée avant ou à cette visite. La durée de prescription limitée à 30 jours permet aussi de limiter le risque de complications en cas d'insuffisance rénale non diagnostiquée et assure un arrêt de la prise de TDF si l'utilisateur ne se présente pas au bout d'un mois. Conscient de cet enjeu, plusieurs pays d'Afrique subsaharienne ont notifié dans leur recommandation de prise en charge que l'absence de mesure de la créatinine ne devait pas être un obstacle à la délivrance de la PrEP chez les usagers de moins de 50 ans. La PrEP délivrée le jour même du test représente une stratégie très intéressante pour réduire le temps d'obtention du traitement et éviter les pertes de vue. En effet, selon les études, seulement 21 à 67% des personnes référées vers une première consultation de PrEP suite à un test VIH négatif vont effectivement se présenter en consultation.^{196,197} Cette approche pourrait permettre de faciliter le démarrage et l'utilisation de la PrEP chez de nombreux usagers. La surveillance de la créatinine dans des centres ne disposant pas de laboratoire peut aussi être réalisée grâce à des analyseurs portatifs permettant un rendu immédiat de la créatinine plasmatique à partir d'une goutte de sang. Cette approche a été testée avec succès dans un projet d'implémentation de la PrEP chez les femmes au Kenya.¹⁹⁵ Dans cette étude, le temps de rendu du résultat était de 1 minute avec un coût unitaire similaire à celui d'une créatinine réalisée au laboratoire soit 5 dollars. Ce type d'approche est donc coût-efficace et doit être encouragé pour faciliter l'implémentation de la PrEP.

Chez les femmes infectées par le VHB, la grossesse représente une situation à risque de complications maternelles et infantiles.⁴⁷ La réalisation d'une créatinine en début de grossesse permettra de s'assurer de l'absence de maladie rénale liée ou non à l'infection par le VHB. Chez les femmes ayant une indication à recevoir un traitement par TDF, une seconde mesure de la créatinine semble justifiée au début du 3^{ème} trimestre pour écarter le risque d'une insuffisance rénale au moment d'initier le traitement. L'interprétation de la créatinine reste néanmoins délicate du fait de l'augmentation de la filtration glomérulaire (donc celle de la clairance à la créatinine) et de l'absence d'équation validée permettant d'estimer le DFG au cours de la grossesse.

5.1.2 A quelle fréquence surveiller la créatinine ?

L'analyse réalisée sur la cohorte des usagers de PrEP de l'hôpital Saint Louis a permis d'identifier deux facteurs de risque majeurs de survenue d'une insuffisance rénale sous PrEP : un âge de plus de 50 ans ou un DFGe < 90mL/min au moment de l'initiation. L'impact de ces facteurs de risque sur la survenue d'un épisode d'insuffisance rénale été également confirmé dans une méta-analyse récente réalisée par l'OMS¹⁵⁵ et dans une grande cohorte d'usagers de PrEP en Australie.¹⁸¹ En dehors de ces usagers à risque, le risque de développer un épisode d'insuffisance rénale semble très faible. Par conséquent, il semble logique d'adapter la fréquence de surveillance de la créatinine en fonction des facteurs de risque d'insuffisance rénale des usagers. Cette approche permet de concentrer les moyens de dépistage dans les catégories les plus à risque de la population. Le tableau 19 résume les recommandations actuelles de surveillance de la fonction rénale après l'initiation de la PrEP dans différents pays.

Il est intéressant de noter que la plupart des pays ont stratifié la fréquence de surveillance de la créatinine en fonction des facteurs de risque des usagers. Néanmoins, les recommandations diffèrent en fonction des pays en termes de fréquence de surveillance. L'OMS a fait en 2021 un choix fort en rendant la surveillance de la créatinine optionnelle pour les usagers de moins de 30 ans, avec un DFGe > 90mL/min et n'ayant pas de comorbidités cardiovasculaires ou rénales. Cette recommandation est basée sur une méta-analyse de l'OMS conduite sur près de 18.000 utilisateurs de PrEP qui montrait que le risque d'avoir une mesure de DFGe < 60mL/min au cours du suivi dans cette catégorie de population était inférieur à 1%.¹⁵⁵ Le risque de présenter un épisode d'insuffisance rénale semble augmenter à partir de l'âge de 40 ans pour devenir statistiquement significatif au-dessus de 50 ans.^{155,181} Seules les recommandations françaises proposent une stratification plus fine du risque concernant le DFGe à l'inclusion, en faisant notamment une différence de surveillance entre les individus avec un DFGe < 70mL/min et ceux avec un DFGe compris entre 70 et 90mL/min. Cette distinction est particulièrement intéressante car les études montrent bien que le groupe < 70mL/min est particulièrement à risque.^{155,164,165}

Tableau 19. Recommandations de surveillance de la fonction rénale chez les usagers de PrEP dans différents pays.

	France 2021 ⁶⁷	Etats-Unis CDC 2021 ¹⁹⁸	Royaume-Uni 2018 ¹⁹⁹	Espagne 2020	Kenya 2018	OMS 2021 ⁴⁶
Age						
< 30 ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	A un mois, puis tous les 6 mois		Optionnel
< 40 ans	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	A un mois, puis tous les 6 mois		Une mesure 1 à 3 mois après l'initiation
40 – 50 ans	Tous les ans	Tous les ans	Au moins tous les 6 mois	A un mois, puis tous les 3 mois	A un mois, 4 mois puis tous les ans	Une mesure 1 à 3 mois après l'initiation
> 50 ans	Tous les 6 mois à partir de 55 ans	Tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	A un mois, puis tous les 3 mois		A trois mois, puis tous les 6 à 12 mois
DFGe						
> 90mL/min	Tous les ans	Tous les ans	Tous les ans	A un mois, puis tous les 3 mois		Une mesure 1 à 3 mois après l'initiation
70 – 90 mL/min	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	A un mois, puis tous les 3 mois	A un mois, 4 mois puis tous les ans	A trois mois, puis tous les 6 à 12 mois
60 – 70mL/min	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	A un mois, puis tous les 3 mois		A trois mois, puis tous les 6 à 12 mois
Comorbidités cardiovasculaires ou rénales (Diabète, Hypertension)						
	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Au moins tous les 6 mois	Non abordé	Non abordé	A trois mois, puis tous les 6 à 12 mois

A la lumière de ces différents éléments, nous pouvons proposer une table de surveillance spécifique de la fonction rénale basée sur l'âge, le DFGe au moment de l'initiation de la PrEP et la présence de comorbidités rénales (Tableau 20) visant à aider les professionnels de santé dans la prise en charge des usagers de PrEP.

Tableau 20. Proposition de suivi de la fonction rénale chez les usagers de PrEP.

		Age					
		< 30 ans	30 à 39 ans	40 à 49 ans	≥ 50 ans		
DFGe (CKD -EPI)	> 90mL/min	Optionnel ou tous les ans	Optionnel ou tous les ans	Tous les ans	Tous les 6 mois	Non	Comorbidités rénales (diabète, hypertension, prise de néphrotoxiques)
		Tous les ans	Tous les ans	Tous les 6 mois	Tous les 3 mois	Oui	
	71 – 90mL/min	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Tous les 6 mois	Non	
		Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Oui	
	≤ 70mL/min	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Non	
		Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Oui	

Optionnel ou tous les ans
 Tous les ans
 Tous les 6 mois
 Tous les 3 mois

Concernant les femmes enceintes infectées par le VHB, les essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo n’ont pas mis en évidence une élévation significative de la créatinine suite à l’initiation du ténofovir au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse.^{45,83} Par conséquent, il ne semble pas justifié de proposer une surveillance plus régulière de la créatinine plasmatique dans cette situation. Les recommandations générales de suivi des femmes enceintes et allaitantes suffisent.

5.1.3 Faut-il surveiller des marqueurs de tubulopathie ?

La surveillance du risque de tubulopathie, dans les essais cliniques de PrEP contrôlés randomisés, était principalement basée sur la mesure de la phosphorémie plasmatique et sur le dépistage d’anomalies à la bandelette urinaire. Aucun des essais cliniques réalisés contre placebo n’a montré de différence significative entre les deux groupes pour ces deux paramètres. Comme nous l’avons signalé, le travail le plus concluant à ce sujet est une sous étude réalisée dans l’essai clinique contrôlé randomisé en double insu Partner PrEP.¹⁵⁹ La prévalence de la tubulopathie à deux ans, définie par la présence dans les urines d’au moins 2 parmi 4 marqueurs d’atteinte tubulaire (protéinurie tubulaire, glycosurie euglycémique, phosphaturie et fraction excrétée de l’acide urique augmenté), ne différait pas significativement entre les groupes: 1,7% dans le groupe TDF/FTC (n=776), et 1,3% dans le groupe placebo ($P=0.7$). Néanmoins, la proportion d’individus ayant une protéinurie tubulaire (TDF 7,3% contre placebo 4,0%) ou une fraction excrétée de l’acide urique augmentée (TDF 3.5% contre placebo 1,3%) était plus

importante dans le groupe TDF/FTC. D'autres études ont également souligné que l'utilisation du TDF en PrEP était associée à une augmentation significative de certains biomarqueurs urinaires de dysfonction tubulaire dont l' α 1-microglobuline et la bêta-2 microglobuline après l'initiation du traitement.^{161,162} Néanmoins, l'élévation de ces marqueurs n'a pas été associée à la survenue de complications cliniques ou rénales dans ces études. Par conséquent, la surveillance des marqueurs de tubulopathie ne semble pas utile dans le suivi des usagers de PrEP. Chez les femmes enceintes infectées par le VHB, notre étude a clairement démontré que l'utilisation du TDF dans la PTME du VHB n'était pas associée à une augmentation du risque de tubulopathie. Une surveillance des marqueurs de tubulopathie n'est donc pas indiquée lors du 3^e trimestre de grossesse et en post partum. Rappelons néanmoins que le suivi classique des femmes enceintes comporte la réalisation mensuelle d'une bandelette urinaire visant à rechercher une albuminurie et une glycosurie pour détecter une prééclampsie ou un éventuel diabète gestationnel. La découverte de telles anomalies devrait inciter à une surveillance renforcée en cas de prophylaxie par TDF.

5.1.4 Que faire pour les usagers ayant une fonction rénale suboptimale ?

Les usagers de PrEP avec un DFGe compris entre 60 et 70mL/min sont les plus à risque d'atteindre le seuil des 60mL/min/1.73m² nécessitant théoriquement un arrêt de la PrEP. Dans cette catégorie d'utilisateurs, une surveillance rapprochée est indiquée afin de pouvoir détecter précocement une altération de la fonction rénale (Tableau 19). Dans cette situation, il est très important de s'assurer que le DFGe reflète bien la fonction rénale réelle du patient. Comme nous l'avons montré dans l'étude menée à Saint Louis, les usagers de PrEP adeptes de musculation ou rapportant une consommation importante de protéines peuvent avoir une créatinine plasmatique élevée qui fausse le résultat des équations d'estimation du DFG. Dans cette situation, plusieurs propositions peuvent être faites en fonction des moyens disponibles sur les centres :

- Estimer la fonction rénale en utilisant une équation basée sur la créatinine plasmatique prenant en compte le poids de l'individu (Cockcroft and Gault).
- Estimer la fonction rénale en utilisant un marqueur plasmatique indépendant de la masse musculaire comme la cystatine C (Equation CKD-EPI Cystatine C).
- Référer le patient dans un centre spécialisé pour une mesure directe du débit de filtration glomérulaire.

Ces examens complémentaires permettent de pouvoir rassurer l'utilisateur sur l'état de fonctionnement de ses reins, d'initier la PrEP sans arrière-pensées concernant le risque de toxicité et d'adapter secondairement le suivi de la fonction rénale.

Si la valeur limite du DFGe vient à être confirmée, un ensemble de mesures sont à prendre pour prévenir le risque de dégradation de la fonction rénale sous PrEP :

- S'assurer que l'utilisateur ne présente pas une maladie rénale chronique évolutive : mesure de la tension artérielle, dépistage du diabète, recherche d'une maladie urologique ou d'un obstacle sur la voie excrétrice (adénome prostatique notamment) ou antécédents cardiovasculaires. Une bandelette urinaire peut s'avérer utile pour dépister une glomérulopathie. En cas de suspicion clinique de maladie rénale, cette bandelette urinaire peut être complétée par des examens complémentaires simples (protéine et créatininurie sur échantillon, sédiment urinaire, échographie rénale) permettant d'établir un diagnostic de maladie rénale chronique.
- Exclure de l'ordonnance des médicaments potentiellement néphrotoxiques.
- Informer l'utilisateur de PrEP sur les risques liés à l'utilisation de médicaments néphrotoxiques, notamment ceux d'usages courants (AINS, aciclovir) ou ceux utilisés pour traiter l'hépatite C.
- Rechercher et proscrire l'utilisation de drogues récréatives dont on sait qu'elles peuvent favoriser la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (cocaïne, héroïne, ecstasy, MDM ou cathinone...)
- S'assurer du bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.
- Mettre en place des mesures hygiéno-diététiques qui favorisent la santé rénale : arrêt du tabagisme, réduction pondérale, activité physique régulière, alimentation équilibrée.
- Chez les hommes, diminuer l'exposition au TDF en proposant un régime de PrEP à la demande. Un certain nombre d'utilisateurs préfère utiliser une PrEP continue par commodité alors qu'ils n'ont pas des rapports sexuels fréquents. L'expérience en pratique clinique courante montre que la majorité des utilisateurs peuvent passer à un régime de PrEP à la demande. Fréquemment, les activités à risque ont lieu le weekend, ce qui permet de mettre en place une PrEP à partir du vendredi qui pourra ensuite être arrêtée dans les jours suivants si le patient n'a pas eu de rapport à risque d'acquisition du VIH (anal, vaginal).

5.1.5 Quand faut-il arrêter le TDF ?

Les recommandations d'utilisation du TDF/FTC stipulent que l'interruption du traitement doit être envisagée chez les sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60mL/min. La première étape de la prise en charge consiste à bien confirmer que le DFGe est inférieur à 60mL/min. En effet, le travail mené dans l'essai clinique ANRS-IPERGAY a montré que sur les 13 participants ayant une mesure de DFGe < 60mL/min, seuls 3 avaient eu une nouvelle mesure de DFGe < 60mL/min au cours de suivi. Dans la méta-analyse menée par l'OMS, sur les 263 individus ayant eu un suivi après une mesure de DFGe < 60mL/min, 217 (82,8%) avaient une seconde mesure de DFGe supérieure à 60mL/min.¹⁵⁵ Confirmer la dégradation de la fonction rénale sur une deuxième mesure est donc impératif pour ne pas arrêter la PrEP inutilement. Si la 2^{ème} mesure confirme que le DFGe est bien inférieur à 60mL/min, la balance bénéfique / risque du traitement doit être clairement pesée avec l'usager. Les données de l'étude menée sur la cohorte de Saint Louis tendent à montrer que pour des DFGe compris entre 50 et 60mL par minute, l'arrêt temporaire de la PrEP ou sa poursuite ne semble pas avoir d'influence sur la récupération de la fonction rénale. Le risque de récurrence restait également faible, que la PrEP soit arrêtée ou non. Par conséquent, il semble possible pour un DFGe de 50 à 60mL par minute de continuer la PrEP sous couvert d'un suivi renforcé avec une surveillance de la créatinine tous les mois. Les mesures de néphroprotection citées ci-dessus doivent être appliquées. Dans cette situation, le passage à une PrEP à la demande pourrait représenter une plus-value importante. En dessous d'un DFGe inférieur à 50mL/min, les études suggèrent une augmentation de l'exposition au ténofovir d'un facteur 2 à 4. Il semble donc plus prudent d'arrêter le traitement dans cette situation et de suivre de façon rapprochée la fonction rénale pour s'assurer de son rétablissement. Les quelques données disponibles suggèrent que la récupération de la fonction rénale est complète après l'arrêt du traitement. Dans l'essai clinique Partners PrEP, 47 participants recevant du TDF ont arrêté la PrEP pour cause d'augmentation de la créatinine. Tous ces individus avaient récupéré >75% de leur fonction rénale initiale après une médiane de 4 semaines.²⁰⁰ Néanmoins, aucun individu n'avait un DFGe inférieur à 60mL par minute au moment de l'arrêt du traitement. Les données que nous avons rapportées dans la cohorte d'usagers de Saint Louis sont donc particulièrement intéressantes et mériteront d'être confirmées par des études ultérieures. En l'absence d'amélioration de la fonction rénale après l'arrêt du traitement, une consultation auprès d'un néphrologue s'impose.

5.1.6 Que faire chez les individus présentant une insuffisance rénale ?

Pour les usagers présentant un DFGe compris entre 30 et 60mL par minute, l'association ténofovir alafenamide / emtricitabine représente une alternative de choix au TDF/FTC. Le fumarate de ténofovir alafenamide (TAF) est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse qui a été approuvé pour le traitement de l'infection par le VIH par les agences européennes et américaines du médicament en 2016. Comme le TDF, le TAF est une prodrogue du ténofovir, dont la phosphorylation intracellulaire donne la forme active de la drogue, le ténofovir disphosphate (TFV-DP). Les propriétés pharmacocinétique du TAF conduisent à une concentration intracellulaire de TFV-DP 6,5 fois plus élevée que celle obtenue avec le TDF pour des concentrations sériques de ténofovir beaucoup plus faibles.²⁰¹ Ainsi l'administration de 25 mg de TAF entraîne une concentration plasmatique de ténofovir inférieure de 90 % à celle de 300 mg de TDF pour une activité antivirale identique. De plus, contrairement au ténofovir, le TAF n'interagit pas avec les transporteurs rénaux hOATs, ce qui diminue le risque de toxicité au niveau de la cellule tubulaire proximale rénale.²⁰² Il en résulte que le TAF améliore la tolérance rénale et osseuse du ténofovir, bien que les gains en terme de sûreté restent marginaux chez la plupart des PVVIH.²⁰³ Le TAF offre néanmoins la possibilité de pouvoir être utilisé chez des patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60mL/min. Les propriétés du TAF rendent cette molécule partiellement intéressante en prévention du VIH. En effet, par rapport au TDF, le TAF permet d'atteindre rapidement des concentrations plus élevées et durables de TFV-DP dans les PBMC. Ainsi, le seuil de concentration établi comme protecteur dans les PBMCs (40 fmol/106 cellules) est atteint en deux heures avec le TAF, contre 3 à 4 jours avec le TDF en continu.²⁰⁴ À l'état d'équilibre, la concentration de TFV-DP dans les PBMC est également beaucoup plus élevée avec le TAF que le TDF ; dans l'étude DISCOVER, à 4 semaines, elle était 6,3 fois plus élevée avec le F/TAF (404 fmol/106 cellules).²⁰⁵ Enfin, après la dernière dose de traitement, la durée moyenne de protection mesurée par les concentrations de TFV-DP dans les PBMC était de 16 jours sous TAF contre 10 jours sous TDF. Dans l'ensemble, le TAF permet donc d'obtenir une protection plus rapide et prolongée vis-à-vis de l'infection par le VIH, ce qui est particulièrement intéressant en cas de difficulté d'observance ou pour l'élaboration d'un régime de PrEP intermittent. L'évaluation de l'efficacité de l'association TAF-FTC en prévention du VIH a été réalisée dans l'essai DISCOVER. Dans cet essai contrôlé, en double insu, de non-infériorité, 5 387 HSH et femmes transgenres non infectées par le VIH étaient randomisées pour recevoir une PrEP continue avec du TDF/FTC ou du TAF/FTC.^{186,205} L'efficacité du TAF/FTC s'est avérée non inférieure à celle

du F/TDF : sur 8 756 personnes-années de suivi, 7 infections sont survenues sous TAF/FTC contre 15 sous TDF/FTC, soit un ratio de taux d'incidence de 0,47 (IC95% [0,19 ;1,15]). La tolérance rénale de la molécule était excellente (Figure 22). Sur la base de cette étude, la FDA aux Etats-Unis a approuvé l'utilisation du TAF/FTC en PrEP pour réduire le risque d'acquisition sexuelle du VIH, en dehors de rapports vaginaux réceptifs. Bien que les données de sûreté et d'efficacité soient limitées chez les usagers de PrEP avec une fonction rénale comprise entre 30 et 60mL/min, les CDCs aux Etats Unis recommandent l'utilisation de cette association pour ces valeurs de clairance, chez les usagers avec une fonction rénale limite ou ayant des antécédents d'ostéoporose.¹⁹⁸ Le TAF/FTC représente donc la solution la plus satisfaisante en cas d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère. Néanmoins, des freins importants existent concernant l'utilisation de cette molécule :

- 1- Gilead Science a choisi de ne pas déposer de demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication PrEP en Europe et dans plusieurs pays, ce qui ne rend pas possible la prescription de cette molécule chez les utilisateurs de PrEP.
- 2- Le coût du traitement reste un élément prohibitif. Aux Etats-Unis, le coût mensuel du traitement atteint 1500 dollars par mois contre 21 dollars pour le TDF/FTC générique.
- 3- L'efficacité du TAF/FTC n'a pas été démontrée chez les femmes. Une étude clinique de phase III est en cours en Afrique de sud (Purpose 2 – NCT04925752).
- 4- L'efficacité d'un schéma de PrEP intermittent n'a pas été démontrée avec le TAF/FTC. Nous allons débiter un essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un schéma de PrEP à la demande simplifiée chez les HSH (1 comprimé 2 à 24h avant un rapport sexuel à risque, suivi d'un comprimé 24h après) en Thaïlande et en France (Essai clinique ANRS 0029s - SimpPrEP).

Néanmoins, il semble clair que le TAF/FTC devrait venir remplacer à terme le TDF/FTC dans la prévention du VIH. La molécule sera disponible au même prix que le TDF/FTC une fois générique en 2025-2026. Si son efficacité est démontrée chez les femmes et qu'un traitement plus simple à la demande est possible, il n'y aura pas de raison valable de continuer d'utiliser le TDF/FTC en PrEP. Ce changement clora également le débat sur le risque de néphrotoxicité. La tolérance rénale de cette molécule apparaît comme excellente et il est probable qu'une surveillance de la fonction rénale ne soit pas utile chez la majorité des utilisateurs exposés à ce traitement. En attendant, d'autres alternatives doivent être envisagées.

Chez les individus avec une clairance comprise entre 30 et 60mL/min, la posologie du TDF/FTC peut théoriquement être adaptée à la fonction rénale en passant à une prise un jour sur deux. Dans une étude pilote réalisée chez 14 PVVIH sous ténofovir avec un DFGe < 60mL/min/1.73m², cette réduction de la posologie de moitié étaient associée à une amélioration de la fonction rénale (médiane : +11mL/min/1.73m²) et à une réduction de la concentration médiane de ténofovir de 175ng/mL à 66ng/mL après 3 mois de traitement.²⁰⁶ Cette approche semble donc envisageable en PrEP mais elle se doit d'être accompagnée d'un monitoring pharmacologique stricte afin de s'assurer de l'absence de sur ou de sous-dosage. L'objectif est de viser une concentration plasmatique résiduelle de ténofovir au-dessus du seuil protecteur établi en PrEP à 40ng/mL et de ne pas dépasser les 90ng/mL²⁰⁷, seuil au-delà duquel le risque de néphrotoxicité est augmenté. Cette stratégie n'est néanmoins pas applicable dans les unités ne disposant pas d'un accès facilité à un laboratoire de pharmacologie. Pour les usagers avec un DFGe inférieur à 30mL/min, il n'existe à ce jour pas de possibilité d'utiliser une PrEP orale basée sur le TDF. Cependant, l'arrivée prochaine sur le marché de nouveaux traitements devraient permettre aux personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique sévère ou terminale d'accéder à un traitement préventif du VIH sûr et efficace.

5.1.7 Quel suivi chez les femmes enceintes et allaitantes sous PrEP ?

Les femmes enceintes et allaitantes vivant dans des zones où l'incidence du VIH est supérieure à 3% gardent un risque important voire accru d'infection par le VIH pendant la grossesse et l'allaitement. Les modifications hormonales et l'inflammation cervicale au cours de la grossesse peuvent augmenter la susceptibilité vis-à-vis de l'infection par le VIH²⁰⁸⁻²¹⁰ tandis que des facteurs sociaux et comportementaux peuvent accroître l'exposition au VIH.^{210,211} Les femmes contractant le VIH durant leur grossesse ou la période de l'allaitement sont également plus à risque de transmettre l'infection à leurs enfants que les femmes infectées avant la grossesse. Par conséquent, l'OMS recommande que toutes les femmes enceintes et allaitantes puissent bénéficier régulièrement d'un dépistage du VIH et d'un accès à une prophylaxie pré-exposition du VIH. Dans cette situation, l'association TDF/FTC doit être administrée de façon journalière. Dans ses recommandations de 2016, l'OMS souligne notamment n'y a pas de raison d'interdire ou d'interrompre l'utilisation de la PrEP pendant la grossesse et l'allaitement pour des raisons de sécurité et que le bénéfice de la PrEP durant cette période surpasse le risque potentiel de complications maternelle et infantile. Cette affirmation repose sur une revue systématique de la littérature ayant repris 33 publications traitant de la toxicité du ténofovir durant cette période.¹³⁹ Globalement, l'utilisation du ténofovir n'est pas associée à une majoration du risque

d'événements indésirables chez les mères et leurs enfants en comparaison à d'autres antirétroviraux, ou à l'absence de traitement pendant la grossesse. Ces résultats ont été confirmés récemment dans un travail d'analyse portant sur deux études de cohorte ayant suivi des femmes exposées au ténofovir durant leur grossesse aux Etats-Unis.²¹² Suite à la recommandation de l'OMS, plusieurs pays d'Afrique Sub-saharienne ont débuté des programmes de mise en œuvre de la PrEP chez les femmes enceintes avec des résultats contrastés, soulignant les nombreuses barrières structurelles qui restent à lever.^{213,214} Le consortium CHOICE a publié un guide d'implémentation de la PrEP chez les femmes enceintes et allaitantes qui est désormais largement utilisé en Afrique Sub-saharienne.^{215,216} Si on s'intéresse spécifiquement aux aspects rénaux, la surveillance de la créatinine plasmatique est recommandée au moment de l'initiation de la PrEP, puis tous les 3 mois dans les centres qui sont en mesure de la réaliser. Par conséquent, la surveillance de la fonction rénale n'apparaît pas comme un obstacle dans le suivi des femmes exposées au TDF/FTC pendant la grossesse et l'allaitement. Cette recommandation semble assez logique et pragmatique. D'une part, les études réalisées chez les femmes enceintes n'ont pas montré d'impact significatif du ténofovir sur la fonction rénale au cours de la grossesse, d'autre part les études en PrEP ont montré que le risque de dysfonction rénale grave était anecdotique chez les sujets de moins de 40 ans.¹⁵⁵ L'analyse entreprise dans l'essai clinique iTAP est également rassurante quant à l'innocuité du ténofovir pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse et l'allaitement.²¹⁷ Que la créatinine soit mesurée ou non, la mesure de la tension artérielle et la réalisation régulière d'une bandelette urinaire restent de mise pour le dépistage de la prééclampsie. Dans ces recommandations, il est souligné qu'un taux sérique de créatinine supérieur à 80µmol/L doit faire envisager l'arrêt de la PrEP dans ces lignes directrices. On se heurte ici à la difficulté de définir l'insuffisance rénale aiguë chez la femme enceinte. La valeur de 80µmol/L est en effet utilisée dans de nombreuses études mais reste imprécise et peu consensuelle car largement variable entre les femmes. Au-delà d'une mesure unique de la créatinine, c'est surtout la dynamique de son évolution au cours de la grossesse qui est importante. En condition physiologique, la grossesse se traduit par une augmentation progressive du DFG à l'origine d'une réduction par deux de la créatinine plasmatique. Une créatinine stable au cours de la grossesse peut donc traduire une insuffisance rénale aiguë. Cela justifie d'avoir plusieurs mesures de la créatinine au cours de la grossesse pour être en mesure de dépister un problème rénal, qu'il soit lié ou non au TDF. Au final, la large diffusion de ces recommandations devraient permettre de faciliter l'utilisation de la PrEP chez les femmes enceintes et allaitantes dans les pays à faible et moyen revenu.

5.2 Stratégie de démedicalisation dans l'utilisation du TDF en prévention du VIH :

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, la mise en œuvre de ces nouvelles stratégies de prévention du VIH dans les pays à faible et moyens revenus doit tenir compte des contraintes de ces pays en termes de personnels, de logistique, et d'accès aux examens complémentaires. Bien que les centres de prévention et de prise en charge du VIH aient l'expérience et les compétences pour proposer une offre de PrEP, beaucoup de personnes séronégatives font face à des difficultés pour accéder à la PrEP. Ces obstacles imposent la mise en œuvre de stratégie de prévention de proximité, centrée sur les besoins des individus. Afin de répondre à cet objectif, il faut s'affranchir d'une approche médicale et centralisée de la PrEP en favorisant un transfert des tâches vers de nouveaux acteurs de santé. Cette démarche a déjà été implémentée avec succès, que ce soit pour le dépistage du VIH ou pour le suivi des PVVIH. Dans le champ de la PrEP, ce transfert de tâches consiste à diversifier, les lieux où le traitement peut être obtenu et les personnes susceptibles de le délivrer. En effet, les données de sûreté accumulées ces dernières années suggèrent que l'initiation et le suivi de la PrEP ne doivent pas nécessairement être effectués par un spécialiste. Une intervention médicale reste nécessaire pour les cas complexes, les usagers ayant des comorbidités, ou en cas d'anomalies d'un ou de plusieurs tests biologiques.

En dehors de ces situations, le suivi par des professionnels non médicaux peut être envisagé, d'autant que les consultations de PrEP peuvent être facilement protocolisées pour différentes raisons :

- Il n'y a pas de variation posologique en fonction des individus avec des doses identiques pour toutes les combinaisons de TDF/FTC sur le marché.
- Les critères d'initiation de la PrEP sont très bien définis tant sur le plan clinique que comportemental. L'utilisation de score d'évaluation du risque peut permettre de repérer facilement les individus éligibles au traitement, même pour des non-professionnels.²¹⁸
- Les contre-indications à la PrEP sont très rares et se limitent en pratique clinique aux personnes avec un DFGe < 60mL/min, l'hépatite B chronique n'étant plus un critère d'inéligibilité.
- Le risque de toxicité grave est extrêmement faible, les effets indésirables sont connus et peuvent être anticipés.

- Les situations nécessitant un avis médical sont faciles à identifier et reposent essentiellement sur des valeurs biologiques anormales facilement repérables.
- Le suivi est standardisé et presque identique pour tous les utilisateurs de PrEP que ce soit en termes de fréquence des consultations ou de prescriptions des examens biologiques.
- Sur la base de ces éléments, il semble donc possible de changer les modalités actuelles de délivrance de la PrEP en impliquant des professionnels de santé non médicaux (infirmier, pharmacien, sage-femme, aide-soignant) ou des membres des communautés formés à cette activité. L'intervention de ces nouveaux acteurs permet également d'élargir les lieux de délivrance du traitement pour être au plus proche des besoins des utilisateurs (médecin généraliste, pharmacie, centres communautaires, clinique planning familial, dispensaire, cliniques mobiles ou directement à domicile).

L'efficacité et la sûreté de ces interventions ont été évaluée à la faveur de différents modèles d'implémentation :

- Délivrance par les infirmières : ce modèle de délivrance de la PrEP est celui pour lequel nous avons le plus de données. En Australie, la possibilité donnée aux infirmières de délivrer la PrEP a permis d'étendre rapidement son accès à plus de 8000 individus.²¹⁹ En Afrique du sud, l'implication des infirmières s'est traduit par une expansion rapide du programme de PrEP à plus de 2000 établissements de santé dans le pays.²²⁰ Une méta-analyse menée aux Etats Unis a également montré que la probabilité que les infirmières prescrivent la PrEP à leurs patients était de 40 % supérieure à celle des médecins.²²¹ Une récente publication de l'OMS a bien souligné l'importance de ce modèle pour faciliter l'accès à la PrEP, que ce soit dans les pays du nord ou du sud.²²²
- Délivrance en milieu communautaire : ce modèle a été particulièrement développé en Thaïlande par l'équipe de la Croix Rouge à la faveur de son programme Princess PrEP.²²³ Le risque de stigmatisation et de discrimination dans les services de santé représente des obstacles importants à l'accès aux soins pour des individus appartenant à des minorités ethniques ou sexuelles. Une approche communautaire permet d'atteindre ces individus et de leur proposer un large panel d'outils préventifs. L'originalité de ce programme est qu'il est conduit en intégralité par des membres de la communauté qui ont été formés à la délivrance et au suivi sous PrEP. On estime actuellement qu'en Thaïlande, près de la moitié des 40.000 usagers de PrEP ont accès au traitement via un programme communautaire.

- Délivrance par les pharmaciens : les pharmacies sont des centres de santé de premier recours pour beaucoup d'individus et représentent donc un endroit privilégié pour la mise en place de programme de prévention du VIH incluant la PrEP. De nombreuses études ont été publiées sur les facilitateurs et les barrières à la mise en œuvre de la PrEP chez les pharmaciens, notamment aux Etats Unis.²²⁴ Plusieurs projets pilotes ont démontré que ce modèle pouvait fonctionner et répondre aux besoins d'un nombre important d'usagers de PrEP.²²⁵ Ce modèle de délivrance a également été mis en place avec succès dans des pharmacies dédiées à des minorités.^{226,227}

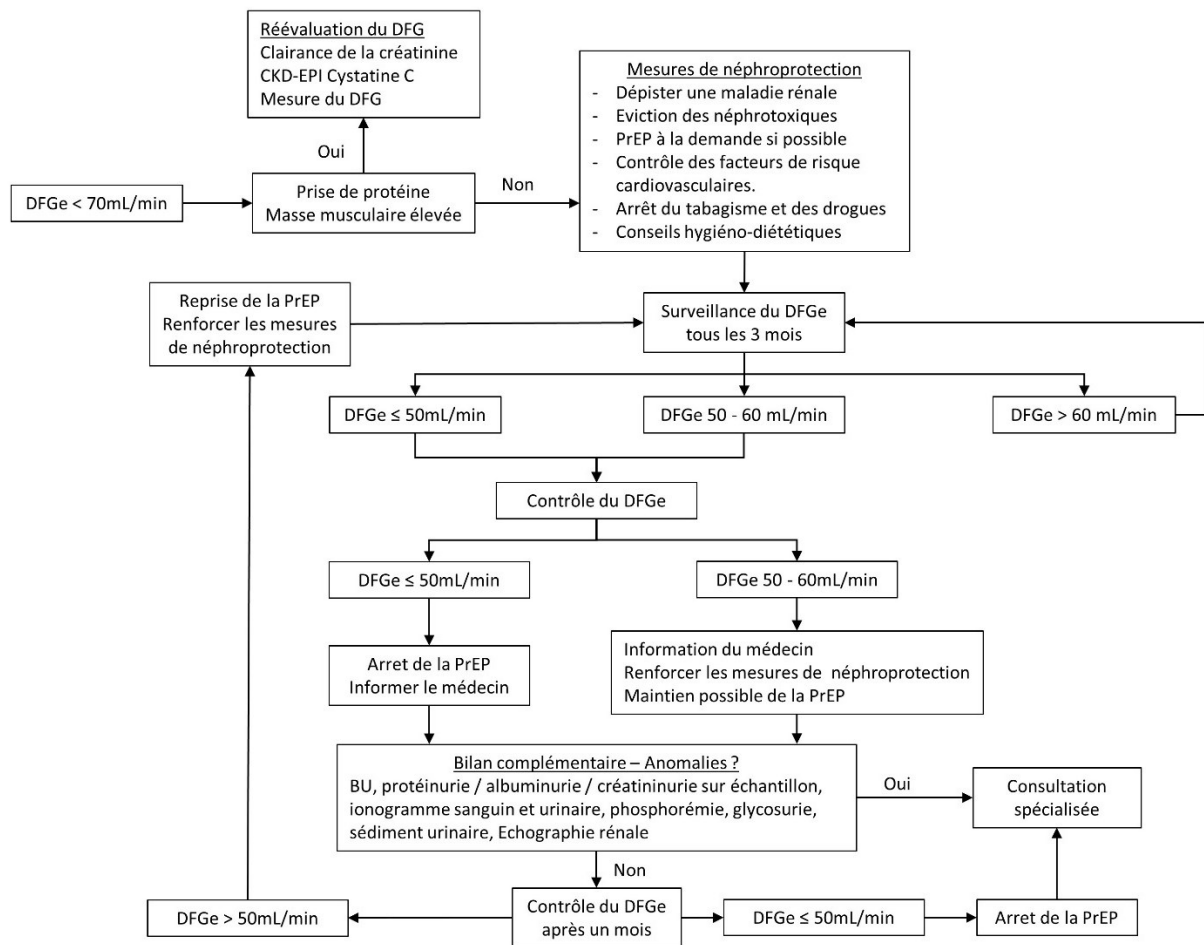
- Délivrance de la PrEP au domicile : des projets pilotes ont évalué la faisabilité d'une PrEP par correspondance. On peut notamment citer l'étude PrEP@home.²²⁸ Dans cette étude conduite chez 55 participants, l'ensemble du suivi était réalisé à distance en remplacement des visites trimestrielles. Les participants recevaient tous les 3 mois un colis contenant un kit permettant la réalisation d'auto-prélèvement biologique au domicile et une enveloppe permettant un envoi sécurisé des échantillons vers un centre de biologie médicale. Le suivi était complété par un auto-questionnaire à remplir en ligne. Après un an de suivi, les usagers n'ont pas rapporté de difficulté majeure pour réaliser les auto-prélèvements et la plupart des participants souhaitaient continuer à utiliser ce mode de suivi à la fin de l'expérimentation. Un essai contrôlé randomisé a débuté pour évaluer l'efficacité de cette intervention sur la rétention des usagers en PrEP par rapport à un suivi conventionnel (NCT03569813).

Au total, ces différents modèles de démedicalisation présentent de nombreux avantages pour les utilisateurs de PrEP et les prestataires par rapport à un suivi classique. Plusieurs points sont à souligner : I) La diversification des modalités de PrEP permet à chacun de trouver le mode de délivrance qui lui convient le mieux, ce qui est susceptible d'améliorer l'observance et la persistance sous traitement, II) Cette approche remet l'individu au centre du modèle de prévention facilitant ainsi son autonomisation et sa responsabilisation, III) Le temps médical est préservé pour les situations complexes IV) ce type de modèle peut être facilement déployé dans les pays à ressources limitées V) Le déploiement de ces modèles est susceptible d'entraîner une augmentation significative du nombre d'individus adoptant la PrEP.

Pour revenir à la question de la toxicité rénale du ténofovir, ce travail de thèse souligne bien que les préoccupations autour de la sûreté rénale ne doivent pas entraver la mise en œuvre de ces stratégies de démedicalisation dans la prévention du VIH. Les complications rénales nécessitant un arrêt du traitement sont très rares, elles surviennent dans des groupes bien identifiés, et semblent réversibles après l'arrêt du traitement. Le passage à un régime à la demande chez les hommes apparaît comme un outil additionnel pour limiter le risque de complications chez les individus avec une fonction rénale limite. L'individualisation du suivi de la fonction rénale en fonction des facteurs de risque des usagers constitue un élément majeur pour aider au processus de démedicalisation et décentralisation du suivi. Etant donné qu'une grande partie de la population à moins de 40 ans en Afrique sub-saharienne, on peut escompter que la majorité des usagers de PrEP n'auront besoin que d'un suivi annuel de la fonction rénale, si celle-ci peut être réalisée. Ce suivi allégé permet de s'affranchir de la nécessité d'avoir accès à un centre de biologie médicale dans le cadre du suivi de la PrEP, de réduire les coûts, et d'espacer le suivi en cas de difficultés d'accès aux centres de soins. Chez les usagers les plus à risque, la réversibilité de l'atteinte rénale après le traitement limite le besoin de recourir à des médecins spécialisés.

Pour faciliter le processus de démedicalisation, les procédures de surveillance de la fonction rénale peuvent être protocolisées et adaptées aux ressources médicales locales. Dans les pays à haut revenu, une intervention médicale semble souhaitable pour des patients dont la fonction rénale est limite avec un DFGe inférieur à 70mL/min. Cette consultation peut être l'occasion de dépister une maladie rénale chronique et de mettre en pratique les mesures expliquées dans le chapitre 5.3.4. Dans les pays ayant moins de ressources médicales, le médecin pourrait être uniquement sollicité en cas de DFGe confirmé inférieur à 60mL/min. Une proposition d'algorithme de prise en charge des usagers ayant une fonction rénale limite est proposée ci-dessous (Figure 23). Cet algorithme associé au Tableau 19 permet de façon simple d'établir un suivi individualisé de la fonction rénale pour chaque utilisateur de PrEP et de gérer les situations à risque pour des professionnels non médicaux. Cet algorithme de prise en charge basé sur les connaissances accumulées lors de ce travail de thèse constitue un outil d'implémentation important pour favoriser l'utilisation de la PrEP dans les pays à faible et moyen revenu.

Figure 23. Proposition d’algorithme de prise en charge des usagers de PrEP avec un DFGe < 70mL/min/1,73m².



5.3 Toxicité rénale du ténofovir en prévention du VIH : un obstacle désuet dans les prochaines années ?

5.3.1 Nouveaux agents de PrEP en cours de développement :

Malgré l’excellente efficacité de la PrEP orale basée sur le TDF, de nombreuses barrières à l’utilisation et à l’implémentation de cette stratégie de prévention existent encore. En Europe, il a été estimé que près de 500.000 HSH éligible à la PrEP ne sont pas en mesure d’y accéder.²²⁹

Les barrières à l’utilisation de la PrEP sont multidimensionnelles et surviennent à chaque étape de la cascade de prise en charge des usagers : (1) identifier les personnes les plus exposées au risque de contracter le VIH, (2) sensibiliser ces personnes au risque de contracter le VIH, (3) sensibiliser à la PrEP, (4) faciliter l'accès à la PrEP, (5) orienter vers des centres de PrEP, (6) prescrire la PrEP, (7) initier le traitement, (8) favoriser l’observance, et (9) maintenir les

personnes sous traitement.^{230,231} Les interventions sociales, économiques et politiques sont cruciales pour améliorer cette cascade de prise en charge, mais de nouvelles innovations en termes de traitement sont également nécessaires. En effet, l'observance au traitement reste problématique avec la PrEP orale. Or, un enseignement important des essais cliniques est que l'efficacité du traitement est directement corrélée à l'observance. Dans la phase ouverte de l'étude iPrEx conduite chez les HSH, l'incidence du VIH était de 4,7% en l'absence de médicament détectable, de 2,3% lorsque les usagers prenaient moins de 2 comprimés/semaine, de 0,6% lors de la prise de 2 à 3 comprimés par semaine et de 0% lors de l'utilisation de 4 comprimés ou plus par semaine.²³² Les facteurs associés à une faible observance sous traitement sont le jeune âge, le faible niveau d'éducation, la faible perception du risque d'infection par le VIH et le coût de la PrEP. Une observance sous-optimale sous PrEP est associée à une faible rétention dans les soins.²³³ La persistance sous PrEP, définie comme l'utilisation de la PrEP dans le temps, reste également faible avec un traitement oral dans la plupart des programmes de prévention du VIH. Il a été estimé que 15 à 62% des utilisateurs de la PrEP l'abandonnent au bout de six mois. Dans une étude récente menée auprès de 7000 utilisateurs de la PrEP aux États-Unis, seuls deux utilisateurs sur cinq persistaient sous PrEP après deux ans.¹⁸⁸ Ainsi, de nombreuses personnes arrêtent la PrEP alors qu'elles gardent un risque d'infection par le VIH. Les données du département de la santé publique de San Francisco suggèrent que les usagers ayant arrêté la PrEP ont un risque d'infection par le VIH 7,5 fois plus élevé que ceux qui continuent à la prendre.²³⁴ L'arrêt de la PrEP reflète aussi de la lassitude et la démotivation vis-à-vis d'un traitement qui est perçu comme trop contraignant.

Le développement de formes alternatives de PrEP est donc nécessaire pour répondre au mieux aux besoins de toutes les personnes à risque et pour faciliter l'acceptation, l'observance et la persistance sous PrEP. Les agents de longue durée d'action et les formulations à libération prolongée sont les approches les plus prometteuses pour améliorer l'acceptation et la couverture des usagers. Cela inclut des agents oraux, des anticorps monoclonaux neutralisants, des implants sous-cutanés à longue durée d'action et des médicaments injectables à longue durée d'action (Figure 24). Bien que d'une efficacité moindre, des agents de PrEP locaux délivrés par l'intermédiaire d'un anneau vaginal, de gel ou de douche rectal sont également en cours de développement. Parmi ces agents, il faut signaler l'existence d'un anneau intravaginal de dapivirine à changement mensuel. Dans les essais cliniques contrôlés randomisés contre placebo, cet anneau était associé à une réduction relative de l'incidence du VIH de l'ordre de 30%.^{235,236} L'OMS recommande depuis 2021 que cet anneau puisse être proposé comme un

choix de prévention supplémentaire pour les femmes à risque vivant dans des zones de forte endémie du VIH. Concernant les nouveaux agents de PrEP, le cabotegravir et le lenacapavir sont en phase terminale de développement et leur arrivée prochaine sur le marché est susceptible de bouleverser le champ de la prévention du VIH. Ne présentant pas de risque majeur en termes de néphrotoxicité, ces nouveaux agents de PrEP devraient à terme supplanter la PrEP actuelle basée sur l'utilisation du ténofovir disoproxil et rendre obsolète la question de la surveillance de la fonction rénale dans le cadre du suivi de la PrEP. Néanmoins, ces médicaments soulèvent d'autres préoccupations en termes d'implémentation.

5.3.2 Cabotegravir injectable :

Le cabotegravir (CAB) est un analogue structurel du dolutégravir doté d'une puissante activité antivirale contre le VIH. En tant qu'inhibiteur du transfert d'intégrase, le CAB bloque l'intégration du VIH dans l'ADN cellulaire par l'inhibition du mécanisme de transfert de brin conduisant à un contrôle rapide et efficace de la réplication du VIH avant une infection irréversible des cellules hôtes. Le CAB est disponible à la fois sous la forme d'un traitement oral de courte durée d'action mais également sous la forme d'une suspension injectable à longue durée d'action. Le CAB injectable à action prolongée diffuse pénètre faiblement dans les tissus rectaux et vaginaux avec un rapport plasma / tissu de 9 et 16%, respectivement. Cette pénétration relativement faible dans les tissus muqueux s'explique par un niveau élevé de liaison aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le CAB est métabolisé dans le foie par les enzymes UGT1A1 et UGT1A9 et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique modérée.

Grâce à sa longue demi-vie, le cabotegravir de longue durée d'action (CAB-LA) devait permettre de résoudre les problèmes d'observance et de persistance sous PrEP. Dans le modèle macaque de transmission du SIV ou du SHIV (une chimère SIV/HIV), le CAB à longue durée d'action s'est montré efficace pour protéger les macaques de l'acquisition du SIV / SHIV, que ce soit après des expositions rectales, vaginales, péniennes ou intraveineuses au SHIV.²³⁷⁻²⁴⁰ Ces mêmes études ont permis d'établir une corrélation entre les concentrations plasmatiques de CAB et la protection contre l'acquisition du SHIV. Ainsi, une concentration plasmatique de CAB supérieure à 4 fois la protéine ajustée-IC90 (PA-IC90) après exposition vaginale et supérieure à 3 fois la PA-IC90 après exposition rectale est associée à une réduction de 90 % de l'acquisition du SHIV *in vivo*.

Figure 24. Nouveaux agents de PrEP en cours de développement.

AVAC The Future of ARV-Based Prevention and More (September 2022)
 Global Advocacy for HIV Prevention

The pipeline of non-vaccine HIV prevention products includes oral pills, vaginal rings, vaginal and rectal gels, vaginal films, long-acting injectable antiretrovirals and more. Also pictured are the range of multipurpose prevention technologies in development that aim to reduce the risk of HIV and STIs and/or provide effective contraception for women. (Visit www.avac.org/hvad for vaccine and broadly neutralizing antibody pipelines.)

PRE-CLINICAL			PHASE I		PHASE II	PHASE III/IIIb/IV	DELIVERY SYSTEM	ACTIVE DRUG	
TNAL CONRAD	TMNV Nigerian Institute for Medical Research	CBCK VIIV	ELVG TNAL CONRAD	OB2H Orion	DPVR Pop Council/IPM 3-monthly	TNAE Gilead Daily		5P12 5P12-RANTES	
CBGK CONRAD	CBGK PATH/ Queens University Belfast	MAVR VIIV/Pfizer	TNFV Johns Hopkins	DSO3 Pop Council/IPM		LNCV Gilead 6-monthly		ACZX Acyclovir-Zovirax	
CBGK CONRAD	DSO3 Queen's University Belfast		ISLV Merck	MK20 University of Pittsburgh		CBGK GSK/VIIV* 6-monthly		AMPR Amphora	
TNFV Gilead	BNAB Rockefeller University		TNAL Oak Crest /CAPRISA	GRFS University of Pittsburgh		ISLV Merck** 1-monthly		BNAB Broadly neutralizing antibody	
TNAE Houston Methodist	TNAL RTI					DPVR Pop Council/IPM 1-monthly		CBGK Cabotegravir/ GSK 744	
5P12 Mintaka	DPVR University of Pittsburgh							CRGN Carrageenan	
Multipurpose Prevention Technologies (MPTs)									
Auritec	PCOS PATH /Pop Council /Kessel	TDDE MCAB UMass and Planet Biotechnology /Oak Crest /MassBiologics	TNAL ELVG CONRAD		TNFV CONRAD	TNFV ELGS ELGS Pop Council /Medicines360 ¹		DLGR Dolutegravir	
CONRAD	CBGK PRGT PATH/Queens University Belfast	DPVR PRIV LVGR University of North Carolina	DPVR LVGR Pop Council /IPM		TNFV LVGR CONRAD	TDDE LVGR Viatrix ¹		DSO3 DS003 (BMS793)	
CONRAD	ELGS GRFS ETEO Pop Council /IPM	ETGS ISLV ETEO University of North Carolina	DPVR LVGR Pop Council /IPM					EFV Efavirenz	
IS3/University of Porto	CRGN GRFS Pop Council /Evoform Biosciences	DPVR LVGR PRIV University of North Carolina						ELVG Elvitegravir	
MAGEE-WOMEN'S RESEARCH INSTITUTE /UNIVERSITY OF PITTSBURGH	DDBI RTI	ISLV University of North Carolina						ETED Ethinylestradiol	
OAK CREST /UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA	PPCM Yaso Therapeutics							ETGS Etonogestrel	
								GRFS Griffithsin	
								ISLV Islatravir	
								LNCV Lenacapavir	
								LVGR Levonorgestrel	
								MAVR Maraviroc	
								MK20 MK-2048	
								MCAB Monoclonal antibody	
								OB2H OB-002H	
								PCOS PC-1005	
								PPCM PPCM	
								PRTV Pritelivir	
								PRGT Progestin	
								TNFV Tenofovir	
								TNAL Tenofovir Alafenamide	
								TNAE Tenofovir alafenamide/emtricitabine	
								TDDE Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine	
								TNMV Tenofovir/Maraviroc	

* Dec. 2021 Approved by the FDA
 ** Dec. 2021 Trials paused

En se basant sur cet objectif, l'essai clinique, contrôlé, randomisé, en double insu contre placebo HPTN 077, a permis de démontrer que l'injection intramusculaire de 600mg de cabotegravir toutes les 8 semaines (après un intervalle initial de quatre semaines entre les injections) permettait d'atteindre les seuils établis de protection aussi bien chez les hommes que chez les femmes.^{191,241} L'efficacité de ce schéma en prévention du VIH a ensuite été évaluée dans deux essais cliniques internationaux randomisés, en double insu, contrôlés par placebo. Dans l'étude HPTN 083, 3999 HSH non infectés par le VIH et 567 femmes transgenres présentant un risque élevé d'infection par le VIH ont été randomisés pour recevoir soit le CAB-LA + un placebo de TDF/FTC, soit le TDF/FTC actif + un placebo de CAB-LA dans 43 sites en Afrique, en Asie, en Amérique latine et aux États-Unis.²⁴¹ Après une période de suivi médiane de 1,4 an, l'incidence du VIH était de 0,41% dans le groupe CAB-LA et de 1,22% dans le groupe TDF/FTC continue, démontrant ainsi la supériorité du CAB-LA par rapport au TDF/FTC pris en continue. Cette supériorité doit être interprétée avec prudence, car l'incidence du VIH sous CAB-LA restait plus élevée que celle observée dans certaines cohortes^{77,242} Le CAB-LA et le TDF/FTC ont tous deux été bien tolérés, et aucun problème de sûreté n'a été identifié. Des réactions au site d'injection sont survenues chez 81% des participants dans le groupe CAB-LA contre 31% dans le groupe TDF/FTC. Ces résultats ont ensuite été confirmés chez des femmes hétérosexuelles dans l'essai HPTN 084.¹⁹¹ Le même plan d'étude a été utilisé pour évaluer l'efficacité du CAB-LA chez 3 224 femmes âgées de 18 à 45 ans vivant en Afrique subsaharienne. Au total, 40 infections par le VIH sont survenues au cours du suivi, avec 4 infections dans le bras CAB-LA (taux d'incidence de 0,20 %) et 36 dans le bras TDF/FTC (taux d'incidence de 1,86 %), démontrant ainsi la nette supériorité du CAB-LA dans la prévention du VIH chez les femmes.

Ces deux études ont apporté la preuve de concept qu'un seul agent à action prolongée pouvait être efficace pour protéger les hommes et les femmes de l'acquisition du VIH. Le CAB-LA pourrait ainsi changer significativement la donne en matière de prévention du VIH. Cependant, les essais cliniques HPTN083 - 084 ont également soulevé certaines préoccupations qui méritent d'être examinées de près. Ces inquiétudes concernent notamment 1) la survenue d'infections par le VIH chez des participants qui avaient bien reçu leur injection de CAB-LA à temps, 2) la modification des paramètres et de la durée de la séroconversion en cas d'infection rendant le diagnostic plus difficile 3) le risque d'émergence et de dissémination de mutations associées à la résistance aux inhibiteurs d'intégrase 4) les considérations logistiques 5) le rapport coût-efficacité par rapport à la PrEP orale. De nombreuses études d'implémentation vont

débuter pour répondre à ces questions, dont une que nous allons mener parmi des usagers de PrEP de la cohorte PREVENIR. Pour l'instant, le médicament a été approuvé par la FDA aux Etats Unis en décembre 2021 et un dossier d'enregistrement a été déposé à l'agence européenne du médicament.

5.3.3 Lenacapavir injectable :

Le lénacapavir (LEN), anciennement GS-6207, est le premier inhibiteur à action prolongée de la capsid du VIH. La capsid est essentielle à de multiples étapes du cycle de réplication du VIH. Le LEN se lie avec une grande affinité à l'hexamère de la capsid à l'interface entre deux monomères adjacents.^{243,244} Cette liaison à la capsid conduit à une puissante activité virale anti-VIH par l'inhibition de plusieurs étapes du cycle de réplication du virus. Le LEN a une faible clairance corporelle et peut être utilisé pour une administration de longue durée d'action à la fois par voie sous-cutanée et par voie orale. Dans les essais cliniques de phase 1, une dose unique de lénacapavir administrée par voie sous-cutanée conduisait à une exposition systémique prolongée des participants au médicament (demi-vie de 7 à 11 semaines), permettant d'envisager l'administration sous la forme d'une injection tous les 6 mois.²⁴⁵ Dans sa formulation orale, la demi-vie est de 12 jours, ce qui rend possible son administration en une dose unique hebdomadaire. Le LEN est principalement excrété dans les fèces (54 %) avec une excrétion minimale dans l'urine. Le traitement est administré en toute sécurité chez les patients présentant une atteinte hépatique légère à modérée ou une insuffisance rénale sévère.²⁴⁶ L'efficacité d'un analogue du lénacapavir (GS-CA1) a été évaluée en prévention du VIH dans le modèle macaque. Après des expositions rectales répétées au SHIV, l'infection chez les macaques recevant une dose sous-cutanée unique de GS-CA1 150mg/kg ou 300mg/kg n'est survenue qu'après une élimination marquée de l'agent. Une concentration de GS-CA1 supérieure à 2 fois la protéine ajustée EC95 (paEC95) a été associée à une protection complète contre l'infection.²⁴⁷ Chez des macaques rhésus indiens femelles recevant une dose sous-cutanée unique de GS-CA1 300mg/kg, aucune infection par le SHIV n'est survenue après 10 expositions vaginales réalisées de façon hebdomadaires.²⁴⁸ Enfin, le lénacapavir sous-cutané s'est également révélé efficace pour prévenir l'infection par le SHIV après des expositions intraveineuses à forte dose chez des macaques à queue de cochon.²⁴⁹ Plusieurs études cliniques impliquant le LEN sont actuellement en cours dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH. Dans l'étude CAPELLA portant sur des patients séropositifs avec une infection par le VIH résistante à de nombreux traitements, le LEN administré par voie sous-cutanée tous les

6 mois en association avec un traitement antirétroviral optimisé a permis l'obtention d'une charge virale indétectable chez 81% des participants à l'étude à 6 mois.²⁵⁰ Chez les personnes n'ayant jamais reçu de traitement et vivant avec le VIH-1, le LEN administré en sous-cutanée tous les 6 mois a permis d'obtenir un ARN-VIH < 50 copies/mL à 6 mois chez 94 % (147/157) des participants à l'étude.²⁵¹ En prophylaxie pré-exposition, l'efficacité de LEN 927mg sous-cutané tous les 6 mois est en cours d'évaluation dans une étude clinique de phase 3 chez des femmes (PURPOSE 1 - NCT04994509), et les HSH (PURPOSE 2 - NCT04925752). Si son efficacité est confirmée, le LEN deviendra l'agent PrEP à action prolongée le plus commode dans la prévention du VIH.

6 Conclusion :

Cette thèse s'est donné pour ambition d'évaluer le risque de toxicité rénale du TDF en prophylaxie pré-exposition du VIH et dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VHB. Le travail réalisé dans la cohorte des usagers de PrEP de Saint Louis a montré que le risque de survenue d'une insuffisance rénale sous traitement était faible et se concentrait spécifiquement dans le groupe des utilisateurs ayant un âge > 50ans et/ou un DFGe inférieur à 90mL/min au moment de l'initiation du traitement. L'ensemble de ces utilisateurs ont pu continuer à utiliser la PrEP, suite ou non à un arrêt temporaire du traitement, avec un faible risque de récurrence de l'insuffisance rénale. L'analyse menée dans l'essai clinique contrôlé randomisé contre placebo IPERGAY ainsi que dans la cohorte des usagers de PrEP en Ile de France ANRS-PREVENIR a également souligné que l'utilisation de la PrEP à la demande permettait d'améliorer la tolérance rénale du traitement. Bien que le bénéfice clinique reste modeste, ce type de schéma intermittent offre une possibilité intéressante pour réduire le risque de survenue d'une toxicité rénale sous traitement en cas de fonction rénale limite. Les données de ces trois études combinées aux données bibliographiques sur le sujet nous ont conduit à proposer des recommandations concernant la surveillance et la gestion de la fonction rénale sous PrEP. Ces recommandations soulignent la nécessité d'individualiser la surveillance de la fonction rénale et permettent d'envisager sans crainte la mise en place de processus de démedicalisation visant à élargir le suivi des usagers à des professionnels non médicaux tout en diversifiant les lieux d'obtention du traitement. Cette approche sera capitale pour augmenter le nombre d'utilisateurs de PrEP et améliorer l'observance et la persistance sous traitement. Dans le cadre de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant de l'hépatite B, notre travail s'est attaché à évaluer spécifiquement le risque de tubulopathie compte-tenu de l'effet très délétère d'une telle atteinte sur la santé maternelle et infantile. Le travail conduit dans l'essai clinique contrôlé randomisé en double insu iTAP nous a permis de démontrer que l'utilisation du TDF n'était pas associée à une augmentation significative du risque de transmission de la mère à l'enfant du VHB et que cette molécule pouvait être utilisée sans risque durant le 3^{ème} trimestre de grossesse et l'allaitement. Au total, ce travail montre que le risque de toxicité rénale du TDF dans la prévention du VIH et de l'hépatite B ne devrait pas être un obstacle à la mise en œuvre de ces stratégies de prévention, en particulier dans les pays à faible ressources qui ne sont pas en mesure d'effectuer une surveillance régulière de la fonction rénale.

7 Références :

1. UNAIDS - Fact Sheet - World AIDS Day 2021. Disponible sur : https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Bulletin de santé publique. Surveillance du VIH et des IST bactériennes. Santé publique France. Décembre 2021. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/393745/document_file/BSP_National_VIH_IST_2021_v2.pdf
3. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Genève.
Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1348210/retrieve>
4. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc Biol Sci* 1993; **253**: 197–201.
5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, *et al.* Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 1981; **2**: 388–93.
6. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; **3**: 383–403.
7. Saboni L, Brouard C, Gautier A, Chevaliez S, Rahib D, Richard JB, *et al.* Prévalence des hépatites chroniques C et B, et antécédents de dépistage en population générale en 2016 : contribution à une nouvelle stratégie de dépistage, Baromètre de Santé publique France-BaroTest. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(24-25):469-77.
Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/24-25/2019_24-25_1.html
8. Brouard C, Koenig C, Bonnet C, Blondel B, Sommen C, Lot F. Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B en France. Enquête nationale périnatale 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020(31-32):612-23.
9. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. Juillet 2008.
Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/184599/document_file/25625_7406-7406-ps.pdf
10. Kudjawu YC, Le Bihan-Benjamin C, Brouard C, Leclerc S, Cohen-Akenine A, Fontaine H, *et al.* Fréquence des facteurs de risques de carcinome hépatocellulaire en France en 2017 : étude à partir de l'appariement des informations du Système national de données de santé. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020(31-32):639-48.
Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/31-32/2020_31-32_5.html

11. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; **68**: 337–44.
 12. Johnson WD, O’Leary A, Flores SA. Per-partner condom effectiveness against HIV for men who have sex with men. *AIDS* 2018; **32**: 1499–505.
 13. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD003255.
 14. Enquete Presse Gay 2004 - INVS.
- Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/enquete-presse-gay-2004>
15. The EMIS Network. EMIS-2017 – The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Key findings from 50 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019.
 16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; **365**: 493–505.
 17. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med* 2016; **375**: 830–9.
 18. Estimation de la prévalence du VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay de cinq villes françaises – PREVAGAY 2015. Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/18/2017_18_1.html
 19. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, *et al.* Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018; **5**: e438–47.
 20. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**: 795–807.
 21. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, *et al.* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; **373**: 808–22.
 22. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J, *et al.* Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label, community cluster randomised trial. *Lancet HIV* 2018; **5**: e116–25.
 23. Makhema J, Wirth KE, Pretorius Holme M, *et al.* Universal Testing, Expanded Treatment, and Incidence of HIV Infection in Botswana. *N Engl J Med* 2019; **381**: 230–42.
 24. Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, *et al.* HIV Testing and Treatment with the Use of a Community Health Approach in Rural Africa. *N Engl J Med* 2019; **381**: 219–29.
 25. Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, *et al.* Effect of Universal Testing and Treatment on HIV Incidence - HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med* 2019; **381**: 207–18.

26. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, *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; **337**: 1485–90.
27. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, *et al.* Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; **35**: 519–25.
28. Charpentier N, Quatremère G, Mabire X, *et al.* Barriers and levers to HIV post-exposure prophylaxis. *Sante Publique* 2016; **28**: 791–9.
29. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; **2**: e298.
30. Bailey RC, Moses S, Parker CB, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **369**: 643–56.
31. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; **369**: 657–66.
32. Loevinsohn G, Kigozi G, Kagaayi J, *et al.* Effectiveness of Voluntary Medical Male Circumcision for Human Immunodeficiency Virus Prevention in Rakai, Uganda. *Clin Infect Dis* 2021; **73**: e1946–53.
33. Dutta A, Wirtz AL, Baral S, Beyrer C, Cleghorn FR. Key harm reduction interventions and their impact on the reduction of risky behavior and HIV incidence among people who inject drugs in low-income and middle-income countries. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; **7**: 362–8.
34. Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV* 2018; **5**: e457–67.
35. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; **292**: 771–4.
36. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 992–1000.
37. World Health Organization. Hepatitis B and Breastfeeding. 1996. Disponible sur : <https://immunizationinfo.com/wp-content/uploads/Hepatitis-B-and-Breastfeeding.pdf>
38. Progress and challenges with sustaining and advancing immunization coverage during the COVID-19 pandemic. 2020 WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage (WUENIC 2020).
Disponible sur : https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/immunization/progress_and_challenges_final_20210715.pdf?sfvrsn=787f03ad_5.
39. Yusuf HR, Daniels D, Smith P, Coronado V, Rodewald L. Association between administration of hepatitis B vaccine at birth and completion of the hepatitis B and 4:3:1:3 vaccine series. *JAMA* 2000; **284**: 978–83.

40. Creati M, Saleh A, Ruff TA, *et al.* Implementing the birth dose of hepatitis B vaccine in rural Indonesia. *Vaccine* 2007; **25**: 5985–93.
41. Murakami H, Van Cuong N, Huynh L, Hipgrave DB. Implementation of and costs associated with providing a birth-dose of hepatitis B vaccine in Viet Nam. *Vaccine* 2008; **26**: 1411–9.
42. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, *et al.* Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984; **1**: 921–6.
43. Wen W-H, Chang M-H, Zhao L-L, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; **59**: 24–30.
44. Chen H-L, Lee C-N, Chang C-H, *et al.* Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; **62**: 375–86.
45. Pan CQ, Duan Z, Dai E, *et al.* Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2324–34.
46. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva. 2015.
- Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549059>
47. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; **18**: 117–30.
48. WHO | Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. *WHO*.
- Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>.
49. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *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; **331**: 1173–80.
50. Otten RA, Smith DK, Adams DR, *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; **74**: 9771–5.
51. Subbarao S, Otten RA, Ramos A, *et al.* Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J Infect Dis* 2006; **194**: 904–11.
52. Van Rompay KKA, Kearney BP, Sexton JJ, *et al.* Evaluation of oral tenofovir disoproxil fumarate and topical tenofovir GS-7340 to protect infant macaques against repeated oral challenges with virulent simian immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **43**: 6–14.

53. Garcia-Lerma JG, Cong M -e., Mitchell J, *et al.* Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. *Science Translational Medicine* 2010; **2**: 14ra4-14ra4.
54. Dobard C, Sharma S, Parikh UM, *et al.* Postexposure protection of macaques from vaginal SHIV infection by topical integrase inhibitors. *Sci Transl Med* 2014; **6**: 227ra35.
55. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, *et al.* Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science* 1995; **270**: 1197–9.
56. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; **329**: 1168–74.
57. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *New England Journal of Medicine* 2010; **363**: 2587–99.
58. McCormack S, Dunn DT, Desai M, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet* 2016; **387**: 53–60.
59. Molina J-M, Capitant C, Spire B, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 2237–46.
60. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2013; **381**: 2083–90.
61. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al.* Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**: 399–410.
62. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**: 423–34.
63. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, *et al.* Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; **367**: 411–22.
64. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, *et al.* Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; **372**: 509–18.
65. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, *et al.* Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; **14**: 820–9.
66. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, Krakower DS. Drug Resistance During HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs* 2019; **79**: 609–19.
67. Haute autorité de santé. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire. 2021.

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/reco_435_reponse_rapide_prep_au_vih_150421_cd_vudoc_am_pg_vd_mel_v0.pdf

68. World Health Organization. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. 2019.

Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>

69. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2012; **156**: 541–50.

70. Cambiano V, Miners A, Dunn D, *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**: 85–94.

71. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, *et al.* Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. *AIDS* 2018; **32**: 95–102.

72. EPI-PHARE. Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/01/20211201-rapport-truvada-prep-2021.pdf>

73. San Francisco Department of Public Health. 2017 HIV epidemiology annual report.

74. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, *et al.* Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)? *Euro Surveill* 2017; **22**.

75. Grulich AE, Guy R, Amin J, *et al.* Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *The Lancet HIV* 2018; **5**: e629–37.

76. Grulich AE, Jin F, Bavinton BR, *et al.* Long-term protection from HIV infection with oral HIV pre-exposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *The Lancet HIV* 2021; **8**: e486–94.

77. Molina J-M, Ghosn J, Assoumou L, *et al.* Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV* 2022: S2352-3018(22)00133-3.

78. Koss CA, Havlir DV, Ayieko J, *et al.* HIV incidence after pre-exposure prophylaxis initiation among women and men at elevated HIV risk: A population-based study in rural Kenya and Uganda Newell M-L, ed. *PLoS Med* 2021; **18**: e1003492.

79. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, *et al.* HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 806–15.
80. Jenness SM, Goodreau SM, Rosenberg E, *et al.* Impact of the Centers for Disease Control’s HIV Preexposure Prophylaxis Guidelines for Men Who Have Sex With Men in the United States. *J Infect Dis* 2016; **214**: 1800–7.
81. Han G-R, Cao M-K, Zhao W, *et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; **55**: 1215–21.
82. Xu W-M, Cui Y-T, Wang L, *et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; **16**: 94–103.
83. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, *et al.* Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 2018; **378**: 911–23.
84. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; **67**: 370–98.
85. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, *et al.* AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; **63**: 261–83.
86. World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. 2020.
- Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8>
87. Vittecoq D, Dumitrescu L, Beaufile H, Deray G. Fanconi syndrome associated with didanosine therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 1846.
88. Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL, *et al.* The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2001; **15**: 1695–700.
89. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, *et al.* Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 2002; **16**: 1257–63.
90. Squires K, Pozniak AL, Pierone G, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 313–20.
91. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1194–8.
92. Verhelst D, Monge M, Meynard J-L, *et al.* Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 1331–3.

93. Karras A, Lafaurie M, Furco A, *et al.* Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 1070–3.
94. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, *et al.* Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 3297–304.
95. Mallants R, Van Oosterwyck K, Van Vaeck L, Mols R, De Clercq E, Augustijns P. Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) affects hepatobiliary elimination but not the intestinal disposition of tenofovir disoproxil fumarate and its metabolites. *Xenobiotica* 2005; **35**: 1055–66.
96. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol* 2007; **71**: 619–27.
97. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **51**: 258–63.
98. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D’Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010; **78**: 1171–7.
99. Tanji N, Tanji K, Kambham N, Markowitz GS, Bell A, D’agati VD. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 2001; **32**: 734–40.
100. Côté HCF, Magil AB, Harris M, *et al.* Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; **11**: 79–86.
101. Ortiz A, Justo P, Sanz A, *et al.* Tubular cell apoptosis and cidofovir-induced acute renal failure. *Antivir Ther* 2005; **10**: 185–90.
102. Libório AB, Andrade L, Pereira LVB, Sanches TRC, Shimizu MH, Seguro AC. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; **74**: 910–8.
103. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, *et al.* Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis* 2011; **204**: 145–53.
104. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, *et al.* Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS* 2014; **28**: 621–32.
105. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, *et al.* Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS ONE* 2013; **8**: e80242.
106. Kim D, Lee J, Kim DH, *et al.* A Case of Tenofovir-associated Fanconi Syndrome in Patient with Chronic Hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2016; **68**: 317–20.

107. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; **22**: 99–103.
108. Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R, *et al.* Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients. *PLoS One* 2014; **9**: e92717.
109. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **43**: 278–83.
110. Pruvost A, Negrodo E, Théodoro F, *et al.* Pilot pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF): investigation of systemic and intracellular interactions between TDF and abacavir, lamivudine, or lopinavir-ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 1937–43.
111. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, *et al.* Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009; **23**: 689–96.
112. Hamzah L, Samarawickrama A, Campbell L, *et al.* Effects of renal tubular dysfunction on bone in tenofovir-exposed HIV-positive patients. *AIDS* 2015; **29**: 1785–92.
113. Zhang WR, Scherzer R, Estrella MM, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate initiation and changes in urinary biomarker concentrations among HIV-infected men and women: *AIDS* 2019; **33**: 723–33.
114. Jotwani V, Scherzer R, Estrella MM, *et al.* Brief Report: Cumulative Tenofovir Disoproxil Fumarate Exposure is Associated With Biomarkers of Tubular Injury and Fibrosis in HIV-Infected Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**: 177–81.
115. Peralta C, Scherzer R, Grunfeld C, *et al.* Urinary biomarkers of kidney injury are associated with all-cause mortality in the Women’s Interagency HIV Study (WIHS). *HIV Med* 2014; **15**: 291–300.
116. Shlipak MG, Scherzer R, Abraham A, *et al.* Urinary markers of kidney injury and kidney function decline in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **61**: 565–73.
117. Jotwani V, Scherzer R, Abraham A, *et al.* Association of urine α 1-microglobulin with kidney function decline and mortality in HIV-infected women. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; **10**: 63–73.
118. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, *et al.* Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS* 2014; **28**: 1903–10.
119. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; **51**: 496–505.

120. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, *et al.* Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013; **207**: 1359–69.
121. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, *et al.* Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV* 2016; **3**: e23-32.
122. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D’avolio A, *et al.* Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010; **24**: 1064–6.
123. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; **24**: 1667–78.
124. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, *et al.* Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS ONE* 2011; **6**: e22661.
125. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, *et al.* The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007; **21**: 1273–81.
126. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, *et al.* Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 743–6.
127. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, *et al.* Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: e108-116.
128. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, *et al.* Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis* 2014; **210**: 363–73.
129. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; **11**: 326–32.
130. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, *et al.* Increased Fracture Incidence in Middle-Aged HIV-Infected and HIV-Uninfected Women: Updated Results From the Women’s Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; **70**: 54–61.
131. Mundy LM, Youk AO, McComsey GA, Bowlin SJ. Overall benefit of antiretroviral treatment on the risk of fracture in HIV: nested case-control analysis in a health-insured population. *AIDS* 2012; **26**: 1073–82.
132. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Carlson AE, Mansky KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; **394**: 48–53.

133. Grigsby IF, Pham L, Gopalakrishnan R, Mansky LM, Mansky KC. Downregulation of Gnas, Got2 and Snord32a following tenofovir exposure of primary osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; **391**: 1324–9.
134. Masiá M, Padilla S, Robledano C, López N, Ramos JM, Gutiérrez F. Early changes in parathyroid hormone concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; **28**: 242–6.
135. Childs KE, Fishman SL, Constable C, *et al.* Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010; **26**: 855–9.
136. Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, *et al.* Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 5619–28.
137. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev* 2016; **18**: 59–68.
138. World Health Organization (WHO). Consolidated ARV guidelines: First-line ART for pregnant and breastfeeding women and ARV drugs for their infants. Geneva. 2013.
139. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017; **31**: 213–32.
140. Nacheга JB, Uthman OA, Mofenson LM, *et al.* Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate-Based Antiretroviral Therapy Regimens in Pregnancy for HIV-Infected Women and Their Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **76**: 1–12.
141. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, *et al.* Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1726–37.
142. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, *et al.* Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 996–1003.
143. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, *et al.* Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS* 2012; **26**: 1151–9.
144. Jao J, Abrams EJ, Phillips T, Petro G, Zerbe A, Myer L. In Utero Tenofovir Exposure Is not Associated With Fetal Long Bone Growth. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: 1604–9.
145. Viganò A, Mora S, Giacomet V, *et al.* In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIV-uninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther* 2011; **16**: 1259–66.
146. Floridia M, Liotta G, Andreotti M, *et al.* Levels of bone markers in a population of infants exposed in utero and during breastfeeding to tenofovir within an Option B+ programme in Malawi. *J Antimicrob Chemother* 2016; **71**: 3206–11.

147. Stranix-Chibanda L, Tierney C, Sebikari D, *et al.* Impact of postpartum tenofovir-based antiretroviral therapy on bone mineral density in breastfeeding women with HIV enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One* 2021; **16**: e0246272.
148. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev* 2016; **96**: 449–547.
149. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; **11**: 1052–60.
150. Chan GM, Slater P, Ronald N, *et al.* Bone mineral status of lactating mothers of different ages. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **144**: 438–41.
151. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, *et al.* Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 572–80.
152. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, *et al.* Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS ONE* 2011; **6**: e23688.
153. Kasonde M, Niska RW, Rose C, *et al.* Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS ONE* 2014; **9**: e90111.
154. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, *et al.* Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **71**: e115-118.
155. Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, *et al.* Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multi-country meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV* 2022; **9**: e242–53.
156. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad* 2018; **4**: 215–24.
157. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, *et al.* Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014; **28**: 851–9.
158. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, *et al.* Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 246–54.
159. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, *et al.* Low Risk of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. *Journal of Infectious Diseases* 2016; **214**: 1050–7.
160. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, *et al.* Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 716–24.

161. Jotwani V, Scherzer R, Glidden DV, *et al.* Pre-exposure Prophylaxis With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine and Kidney Tubular Dysfunction in HIV-Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **78**: 169–74.
162. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, *et al.* HIV preexposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and changes in kidney function and tubular health. *AIDS* 2020; **34**: 699–706.
163. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, *et al.* Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2016; **3**: e521–8.
164. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, *et al.* Changes in Kidney Function Associated with Daily Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine for HIV Preexposure Prophylaxis Use in the United States Demonstration Project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**: 193–8.
165. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, *et al.* Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**: 540–6.
166. Ouma PO, Maina J, Thurania PN, *et al.* Access to emergency hospital care provided by the public sector in sub-Saharan Africa in 2015: a geocoded inventory and spatial analysis. *Lancet Glob Health* 2018; **6**: e342–50.
167. Sharif MU, Elsayed ME, Stack AG. The global nephrology workforce: emerging threats and potential solutions! *Clin Kidney J* 2016; **9**: 11–22.
168. Molina J-M, Charreau I, Spire B, *et al.* Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2017; **4**: e402–10.
169. WHO | What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP.
- Disponible sur : <http://www.who.int/hiv/pub/prep/211/en/>
170. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 461–70.
171. Fonsart J, Saragosti S, Taouk M, *et al.* Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother* 2017; **72**: 478–85.
172. Goldwirt L, Bauer R, Liegeon G, *et al.* Estimated pill intake with on-demand PrEP with oral TDF/FTC using TFV-DP concentration in dried blood spots in the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother* 2021: dkab253.
173. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2013; **20**: 209–14.

174. Cressey TR, Harrison L, Achalapong J, *et al.* Tenofovir Exposure during Pregnancy and Postpartum in Women Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; **62**.
175. Salvadori N, Fan B, Teeyasoontranon W, *et al.* Maternal and Infant Bone Mineral Density 1 Year After Delivery in a Randomized, Controlled Trial of Maternal Tenofovir Disoproxil Fumarate to Prevent Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Infect Dis* 2019; **69**: 144–6.
176. del Palacio M, Romero S, Casado JL. The use of biomarkers for assessing HAART-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2012; **10**: 521–31.
177. Yu Y, Jin H, Holder D, *et al.* Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat Biotechnol* 2010; **28**: 470–7.
178. Pennemans V, Rigo J-M, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med* 2013; **51**: 1795–802.
179. Fiseha T, Gebreweld A. Urinary Markers of Tubular Injury in HIV-Infected Patients. *Biochem Res Int* 2016; **2016**: 1501785.
180. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clinica Chimica Acta* 2018; **487**: 15–21.
181. Drak D, Mcmanus H, Vickers T, *et al.* Renal impairment in a large-scale HIV preexposure prophylaxis implementation cohort. *AIDS* 2021; **35**: 2319–26.
182. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2020; **324**: 1651–69.
183. Devries MC, Sithamparapillai A, Brimble KS, Banfield L, Morton RW, Phillips SM. Changes in Kidney Function Do Not Differ between Healthy Adults Consuming Higher- Compared with Lower- or Normal-Protein Diets: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018; **148**: 1760–75.
184. Ko G-J, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *J Am Soc Nephrol* 2020; **31**: 1667–79.
185. Zhang J, Li C, Xu J, *et al.* Discontinuation, suboptimal adherence, and reinitiation of oral HIV pre-exposure prophylaxis: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2022; **9**: e254–68.
186. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, *et al.* Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2021; **8**: e397–407.

187. Lopez Zaragoza JL, Moutereau S, Matignon M, *et al.* L'élévation de la créatinine sous PrEP témoigne t elle d'une diminution du DFG ou d'un autre mécanisme ?

Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/reunion/2018-prep-ist/2018-prep-ist-lopez.pdf>

188. Coy KC, Hazen RJ, Kirkham HS, Delpino A, Siegler AJ. Persistence on HIV preexposure prophylaxis medication over a 2-year period among a national sample of 7148 PrEP users. *United States* 2015; **2019**; **22(2):e25252**.

189. Donnell D, Ramos E, Celum C, *et al.* The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV-1 seroconversion. *AIDS* 2017; **31**: 2007–16.

190. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, *et al.* A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. *Journal of Infectious Diseases* 2016; **214**: 55–64.

191. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, *et al.* Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet* 2022: S0140-6736(22)00538-4.

192. Laurent C, Dembélé Keita B, Yaya I, *et al.* HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in west Africa: a multicountry demonstration study. *The Lancet HIV* 2021; **8**: e420–8.

193. Wen W-H, Chen H-L, Shih TT-F, *et al.* Long-term growth and bone development in children of HBV-infected mothers with and without fetal exposure to tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2020; **72**: 1082–7.

194. Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 1558–67.

195. Abuna F, Kinuthia J, Lagat H, *et al.* A Field Evaluation of Point-of-Care Creatinine Testing Within a Large PrEP Implementation Program in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; **82**: e8–10.

196. Flash CA, Adegboyega OO, Yu X, *et al.* Correlates of Linkage to HIV Preexposure Prophylaxis Among HIV-Testing Clients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**: 365–72.

197. Patel RR, Nunn AS, Mayer KH, *et al.* Successful Linkage to Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention Using a Multicomponent Implementation Strategy Among the Uninsured/Underinsured. *AIDS Patient Care STDS* 2019; **33**: 45–8.

198. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017 Update: a clinical practice guideline.

Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>

199. Brady M, Rodger A, Asboe D, *et al.* BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018. *HIV Med* 2019; **20 Suppl 2**: s2–80.
200. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, *et al.* Reversibility of Glomerular Renal Function Decline in HIV-Uninfected Men and Women Discontinuing Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **71**: 374–80.
201. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res* 2016; **125**: 63–70.
202. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir Ther* 2014; **19**: 687–92.
203. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018; **4**: 72–9.
204. Custodio J, Zack JZ, *et al.* Enhanced Exposure of Tenofovir-Diphosphate in Peripheral Blood Mononuclear Cells by Tenofovir Alafenamide Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate. ASM Microbe, 2016 16-20 June, Boston, United States. [Poster SUNDAY-409].
205. Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, *et al.* Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; **396**: 239–54.
206. Bregigeon S, Solas C, Faucher O, Obry-Roguet V, Tamalet C, Poizot-Martin I. Impact of tenofovir dose adjustment on both estimated glomerular filtration rate and tenofovir trough concentration. *Antivir Ther* 2017; **22**: 529–33.
207. Mallayasamy S, Chaturvedula A, Fossler MJ, *et al.* Tenofovir Plasma Concentration from Preexposure Prophylaxis at the Time of Potential HIV Exposure: a Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation Study Involving Serodiscordant Couples in East Africa. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; **63**: e00446-19.
208. Morrison C, Fichorova RN, Mauck C, *et al.* Cervical inflammation and immunity associated with hormonal contraception, pregnancy, and HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **66**: 109–17.
209. Sheffield JS, Wendel GD, McIntire DD, Norgard MV. The effect of progesterone levels and pregnancy on HIV-1 coreceptor expression. *Reprod Sci* 2009; **16**: 20–31.
210. Kinuthia J, Drake AL, Matemo D, *et al.* HIV acquisition during pregnancy and postpartum is associated with genital infections and partnership characteristics. *AIDS* 2015; **29**: 2025–33.
211. Peltzer K, Mlambo G. Sexual HIV risk behaviour and associated factors among pregnant women in Mpumalanga, South Africa. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; **13**: 57.

212. Rough K, Seage GR, Williams PL, *et al.* Birth Outcomes for Pregnant Women with HIV Using Tenofovir-Emtricitabine. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1593–603.
213. Joseph Davey D, Myer L, Coates T. PrEP implementation in pregnant and post-partum women. *Lancet HIV* 2020; **7**: e5–6.
214. Kinuthia J, Pintye J, Abuna F, *et al.* Pre-exposure prophylaxis uptake and early continuation among pregnant and post-partum women within maternal and child health clinics in Kenya: results from an implementation programme. *Lancet HIV* 2020; **7**: e38–48.
215. CHOICE. Clinical Practice Guidelines for Providing PrEP for Pregnant and Breastfeeding Populations. 2020.
- Disponible sur :
https://www.prepwatch.org/wpcontent/uploads/2020/12/PrEP_for_PBFW_SampleClinicalPracticeGuidelines.pdf
216. Pintye J, Davey DLJ, Wagner AD, *et al.* Defining gaps in pre-exposure prophylaxis delivery for pregnant and post-partum women in high-burden settings using an implementation science framework. *Lancet HIV* 2020; **7**: e582–92.
217. Liegeon G, Ngo-Giang-Huong N, Salvadori N, *et al.* Proximal tubular dysfunction in pregnant women receiving tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2022: dkab490.
218. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **60**: 421–7.
219. Schmidt H-MA, McIver R, Houghton R, *et al.* Nurse-led pre-exposure prophylaxis: a non-traditional model to provide HIV prevention in a resource-constrained, pragmatic clinical trial. *Sex Health* 2018; **15**: 595–7.
220. Beesham I, Heffron R, Evans S, *et al.* Exploring the Use of Oral Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Among Women from Durban, South Africa as Part of the HIV Prevention Package in a Clinical Trial. *AIDS Behav* 2021; **25**: 1112–9.
221. Zhang C, Mitchell W, Xue Y, LeBlanc N, Liu Y. Understanding the role of nurse practitioners, physician assistants and other nursing staff in HIV pre-exposure prophylaxis care in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nurs* 2020; **19**: 117.
222. Schmidt H-MA, Schaefer R, Nguyen VTT, *et al.* Scaling up access to HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): should nurses do the job? *Lancet HIV* 2022; **9**: e363–6.
223. Phanuphak N, Sungsing T, Jantarapakde J, *et al.* Princess PrEP program: the first key population-led model to deliver pre-exposure prophylaxis to key populations by key populations in Thailand. *Sex Health* 2018; **15**: 542–55.
224. Zhao A, Dangerfield DT, Nunn A, *et al.* Pharmacy-Based Interventions to Increase Use of HIV Pre-exposure Prophylaxis in the United States: A Scoping Review. *AIDS Behav* 2022; **26**: 1377–92.

225. Havens JP, Scarsi KK, Sayles H, Klepser DG, Swindells S, Bares SH. Acceptability and feasibility of a pharmacist-led HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) program in the Midwestern United States. *Open Forum Infect Dis* 2019; **6**: ofz365.
226. Khosropour CM, Backus KV, Means AR, *et al.* A Pharmacist-Led, Same-Day, HIV Pre-Exposure Prophylaxis Initiation Program to Increase PrEP Uptake and Decrease Time to PrEP Initiation. *AIDS Patient Care STDS* 2020; **34**: 1–6.
227. Lopez MI, Cocohoba J, Cohen SE, Trainor N, Levy MM, Dong BJ. Implementation of pre-exposure prophylaxis at a community pharmacy through a collaborative practice agreement with San Francisco Department of Public Health. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2020; **60**: 138–44.
228. Tung EL, Thomas A, Eichner A, Shalit P. Implementation of a community pharmacy-based pre-exposure prophylaxis service: a novel model for pre-exposure prophylaxis care. *Sex Health* 2018; **15**: 556–61.
229. Hayes R, Schmidt AJ, Pharris A, *et al.* Estimating the ‘PrEP Gap’: how implementation and access to PrEP differ between countries in Europe and Central Asia in 2019. *Euro Surveill* 2019; **24**.
230. Kelley CF, Kahle E, Siegler A, *et al.* Applying a PrEP Continuum of Care for Men Who Have Sex With Men in Atlanta, Georgia. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 1590–7.
231. Nunn AS, Brinkley-Rubinstein L, Oldenburg CE. Defining the HIV pre-exposure prophylaxis care continuum. *Aids* 2017; **31**: 731–4.
232. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, *et al.* Emtricitabine-tenofovir exposure and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012; **4**: 151ra125.
233. Spinelli MA, Glidden DV, Anderson PL, *et al.* Brief Report: Short-Term Adherence Marker to PrEP Predicts Future Nonretention in a Large PrEP Demo Project: Implications for Point-of-Care Adherence Testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; **81**: 158–62.
234. Spinelli MA, Laborde N, Kinley P, *et al.* Missed opportunities to prevent HIV infections among pre-exposure prophylaxis users: a population-based mixed methods study, San Francisco, United States. *J Int AIDS Soc* 2020; **23**: e25472.
235. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, *et al.* Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2121–32.
236. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, *et al.* Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2133–43.
237. Andrews CD, Bernard LS, Poon AY, *et al.* Cabotegravir long acting injection protects macaques against intravenous challenge with SIVmac251. *AIDS* 2017; **31**: 461–7.
238. Andrews CD, Yueh YL, Spreen WR, *et al.* A long-acting integrase inhibitor protects female macaques from repeated high-dose intravaginal SHIV challenge. *Sci Transl Med* 2015; **7**: 270ra4.

239. Andrews CD, Spreen WR, Mohri H, *et al.* Long-acting integrase inhibitor protects macaques from intrarectal simian/human immunodeficiency virus. *Science* 2014; **343**: 1151–4.

240. Dobard C, Makarova N, Nishiura K, *et al.* Long-Acting Cabotegravir Protects Macaques Against Repeated Penile Simian-Human Immunodeficiency Virus Exposures. *J Infect Dis* 2020; **222**: 391–5.

241. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, *et al.* Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med* 2021; **385**: 595–608.

242. Grulich AE, Guy R, Amin J, *et al.* Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV* 2018.

243. Bester SM, Wei G, Zhao H, *et al.* Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science* 2020; **370**: 360–4.

244. Link JO, Rhee MS, Tse WC, *et al.* Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature* 2020; **584**: 614–8.

245. Sager J, *et al.* Safety And Pk Of Subcutaneous Gs-6207, A Novel Hiv-1 Capsid Inhibitor. CROI 2020.

Disponible sur : <http://www.croiwebcasts.org/console/player/41310?mediaType=slideVideo&>

246. Vamshi J, *et al.* Pharmacokinetics of Lenacapavir, an HIV-1 capsid inhibitor, in hepatic impairment. CROI 2020.

Disponible sur : <http://www.croiwebcasts.org/console/player/47400?mediaType=slideVideo&>.

247. Bekerman E, *et al.* Long-Acting HIV Capsid Inhibitor Effective As PrEP in a SHIV Rhesus Macaque Model. 2021. Available at: <http://www.croiwebcasts.org/p/2021croi/croi/717>.

248. Bekerman E, *et al.* Long-acting capsid inhibitor effective as PrEP against vaginal SHIV transmission in macaques. IAS conference 2021.

Disponible sur: <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2474>

249. Swanstrom E, Lu B, Wang K, *and al.* Long-acting lenacapavir protects against intravenous challenges with simian-tropic HIV. CROI Virtual. February 12-16, 2022.

Disponible sur : https://www.natap.org/2022/CROI/croi_12.htm

250. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink H-J, *et al.* Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2022; **386**: 1793–803.

251. Gupta SK, *et al.* Long-acting subcutaneous lenacapavir dosed every 6 months as part of a combination regimen in treatment-naïve people with HIV: interim 16-week results of a randomized, open-label, phase 2 induction-maintenance study (CALIBRATE).

Disponible sur : <https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2211>

8 Appendix :

Sont présentées dans cette section les publications suivantes :

- **Liegeon G.** Safety of oral tenofovir disoproxil - emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis in adults. *Current Opinion in HIV and AIDS*. juill 2022;17(4):199-204.
DOI: [10.1097/COH.0000000000000747](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000747).
- **Liegeon G,** Antoni G, Pialoux G, Capitant C, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Cua E, Senneville E, Raffi F, Meyer L, Molina J.-M, for the ANRS-IPERGAY study group. (2020). Changes in kidney function among men having sex with men starting on demand tenofovir disoproxil fumarate—Emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis. *Journal of the International AIDS Society*, 23(2), e25420.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jia2.25420>
- **Liegeon G,** Ngo-Giang-Huong N, Salvadori N, Bunpo P, Cressey R, Achalapong J, Kanjanavikai P, Na Ayudhaya OP, Prommas S, Siriwachirachai T, Sabsanong P, Mary JY, Jourdain G, for the iTAP Study Team. Proximal tubular dysfunction in pregnant women receiving tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 19 janv 2022;dkab490.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab490>
- **Liegeon G,** Assoumou L, Ghosn J, El Mouhebb M, Palich R, Palacios C, Slama L, Surgers L, Genin M, Beniguel L, Goldwirt L, Duvivier C, Rojas Castro D, Costagliola D, Molina JM, the ANRS-PREVENIR Study Group. Impact on renal function of daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis in the ANRS-PREVENIR study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 7 oct 2022;dkac336.
DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac336>

Safety of oral tenofovir disoproxil - emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis in adults

Geoffroy Liegeon

Purpose of review

This review focuses on the safety of oral tenofovir disoproxil and emtricitabine (FTC) combination for HIV preexposure prophylaxis (PrEP) in adults.

Recent findings

Gastrointestinal adverse events are common after treatment initiation but usually resolve within weeks. Although clinical trials did not report an increased risk of serious renal adverse events or tubulopathy, meta-analyses suggest that tenofovir disoproxil-FTC is associated with a slight but non-clinically relevant decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). A decline to less than 60 mL/min remains a rare event, which mainly occurs in users with an age >50 years or a baseline creatinine clearance < 90 mL/min. Similarly, a slight reduction in bone mineral density (BMD) was observed in clinical trials, but it did not result in an increased risk of bone fracture. BMD reduction and eGFR decline tend to resolve after treatment discontinuation. No drug interaction with contraception has been reported in women and no safety signal emerged in pregnant and breastfeeding women.

Summary

Oral tenofovir disoproxil-FTC for HIV PrEP appears safe and well tolerated for most individuals. This supports demedicalization strategies aiming at increasing the number of PrEP users.

Keywords

adverse events, bone, kidney, PrEP, tenofovir disoproxil

INTRODUCTION

Preexposure prophylaxis of HIV based on oral tenofovir disoproxil/emtricitabine (FTC) is highly effective in preventing HIV infection in men and women [1]. PrEP roll-out, as part of a combination prevention approach, has the potential to reduce the number of new HIV infections at the population level [2]. However, to significantly curtail the HIV epidemic, scale-up is urgently needed and, considering resources available, would require some demedicalization processes. This approach includes PrEP provision by a broader range of providers, extending the service delivery sites from medical settings to pharmacies, community centers, or home-based through telemedicine. Because PrEP is intended for mostly healthy individuals, safety requirements are particularly high, and this plan cannot be achieved without assessing the risks as far as the safety and tolerance of tenofovir disoproxil-FTC are concerned. Over the past 20 years, tenofovir disoproxil-FTC has been widely used to treat HIV infection. Emtricitabine is generally very well tolerated, most common adverse events being

diarrhea, headache, and nausea [3]. Most of the adverse severe events observed on the tenofovir disoproxil-FTC combination are those known to be linked with the tenofovir disoproxil component. In people living with HIV (PLWH), tenofovir disoproxil has been associated with renal and bone adverse events requiring careful monitoring [4]. However, those patients' safety data may not apply to PrEP. Indeed, PrEP users are often younger, have fewer comorbidities, take fewer co-medications, and are exposed to treatment for shorter periods than PLWH. In this healthy population, most reliable data on tenofovir disoproxil-FTC use for PrEP derive from clinical trials and PrEP cohort studies. This

Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint Louis et Lariboisière, Paris Cité University, Paris, France

Correspondence to Geoffroy Liegeon, MD, Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint-Louis et Lariboisière, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France. Tel: +33 1 42494991; fax: +33 1 42494820; e-mail: geoffroy.liegeon@aphp.fr

KEY POINTS

- Oral tenofovir disoproxil-FTC-based PrEP does not lead to a higher risk of serious adverse events than a placebo or no intervention.
- Oral tenofovir disoproxil-FTC-based PrEP is associated with a slight but nonclinically relevant decline in estimated glomerular filtration rate and bone mineral density, which resolve after PrEP discontinuation.
- No safety concerns emerged in women of reproductive age during pregnancy and breastfeeding.
- The good safety profile of tenofovir disoproxil-FTC support strategies aiming at demedicalizing PrEP.

review summarizes current data available on the safety of oral tenofovir disoproxil-FTC-based PrEP for HIV prevention in adults.

SERIOUS ADVERSE EVENTS RELATED TO TENOFOVIR DISOPROXIL-EMTRICITABINE-BASED PREEXPOSURE PROPHYLAXIS

Data accumulated in PrEP clinical trials have shown that oral tenofovir disoproxil-FTC was not associated with an increased risk of serious adverse events compared to a placebo or no intervention. A meta-analysis reported no difference in the risk of grade 3/4 adverse events among 15 678 participants randomized to receive tenofovir disoproxil-FTC or placebo (or no intervention) in 13 clinical trials.

The number of grades 3–4 adverse events per total number of people was 17.4% on oral tenofovir disoproxil-based PrEP compared to 16.8% in the control group (placebo or no intervention) (difference = 0%, 95% confidence interval [CI] –1% to +2%). Similarly, the rate of serious adverse events between PrEP users and controls was not statistically different (tenofovir disoproxil-FTC: 9.4%, control 10.1%), as well as for grade 3+ creatinine elevation (tenofovir disoproxil-FTC: 0.1%, control 0.1%), and bone fractures (tenofovir disoproxil-FTC: 3.7%, control 3.3%) [5].

GASTROINTESTINAL SIDE EFFECTS

PrEP users on tenofovir disoproxil-FTC commonly report gastrointestinal symptoms. These include mainly nausea during PrEP initiation, but it can also comprise diarrhea, vomiting, and abdominal pain. In clinical trials, gastrointestinal symptoms were more frequent in participants receiving a tenofovir disoproxil-based regimen. For example, nausea

occurred in 1–18% of participants benefiting from a tenofovir disoproxil-based regimen compared to 0–10% in the control groups [6–9]. On-demand PrEP dosing that requires a loading dose of two tenofovir disoproxil-FTC pills was associated with a higher incidence of gastrointestinal side effects in the ANRS Prevenir study [10]. However, these gastrointestinal disorders are usually limited in intensity and rarely lead to PrEP discontinuation. These symptoms disappear spontaneously within the first few months after initiation. Gastrointestinal tolerance may be improved by taking tenofovir disoproxil-FTC with some food.

RENAL TOXICITY

Tenofovir disoproxil-associated nephrotoxicity is a significant safety concern among PrEP providers and users. Although clinical trials did not show a higher risk of serious renal adverse events on PrEP, pooled analyses suggests that tenofovir disoproxil is associated with an increased risk of creatinine elevation [11,12^{**}]. However, this elevation is modest and not clinically relevant in most PrEP users. In a meta-analysis including 13 523 participants from 11 randomized control trials, participants receiving a tenofovir disoproxil-based PrEP had an increased risk of grade ≥ 1 creatinine elevation (pooled odds ratio [OR] 1.49, 95% CI 1.22–1.81), but grade ≥ 2 creatinine elevation remain rare (TDF: 13 among 6764 users, control: 6 among 6782 users) and did not differ between the two groups (OR 1.75, 0.68–4.49) [12^{**}]. The slight reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR) regimen was also observed in post-hoc analyses of PrEP clinical trials among men who have sex with men (MSM), heterosexual couples or intravenous drug users with a mean eGFR reduction of about 2 mL per minute greater on TDF than on placebo at 12 months [13–15]. Yet, the difference appeared to gradually wane thereafter. Several studies have also assessed the risk of tenofovir disoproxil-associated proximal tubulopathy in individuals on PrEP. Mugwanya and colleagues evaluated the risk of proximal tubulopathy in a subgroup of men and women involved in the Partners PrEP trial after 2 years of exposure to a tenofovir disoproxil-based regimen or a placebo [16]. Proximal tubulopathy was defined as the presence of ≥ 2 markers of proximal tubular dysfunction at 2 years among the following: urinary phosphorus loss, glycosuria, tubular proteinuria, and increased urinary excretion of uric acid. The prevalence of proximal tubulopathy was 1.7% in the tenofovir disoproxil group and 1.3% in the placebo group ($P=0.68$). However, the proportion of users on tenofovir disoproxil experiencing tubular proteinuria or

uricosuria were greater compared to placebo (tenofovir disoproxil 7.3% vs. placebo 4% and tenofovir disoproxil 3.5% vs. placebo 1.3%, respectively). These data align with other studies conducted among MSM who participated in the Preexposure Prophylaxis Initiative open-label extension study (IprEx OLE) [17,18]. After 6 months of tenofovir disoproxil-based PrEP, a significant increase in urine α 1-microglobulin (+22.7%) and beta-2 microglobulin (+14.1%) was observed, suggesting that a tenofovir disoproxil-based regimen impacts tubular physiology, though these limited changes may not be clinically relevant. Currently, guidelines do not recommend monitoring markers of tubular dysfunction in tenofovir disoproxil-based PrEP users [19,20].

In low-income countries, kidney function monitoring can be highly challenging due to limited laboratory capacities. A point of care creatinine testing approach may facilitate PrEP implementation in this setting [21]. However, the proportion of individuals with a contraindication to PrEP because of abnormal renal function is very low. In a global implementation project dataset including the individual data from 18 676 PrEP users from 15 countries, only 72 (0.42%) participants had a baseline creatinine clearance < 60 mL/min, with a greater proportion among participants older than 50 years [12[■]]. Considering this low risk, PrEP guidelines in some African countries state that the lack of creatinine dosage should not delay or restrict PrEP initiation for healthy individuals under age 49 years. In view of PrEP demedicalization strategies, it is also crucial to identify individuals who are most at risk of renal adverse events on PrEP. In the same implementation dataset, the longitudinal analysis included 14 368 PrEP users indicated that 349 (2.43%) individuals had a decline to less than 60 mL/min creatinine clearance during the follow-up. Independent factors associated with one creatinine clearance measurement <60 mL/min/1.73m² was an age > 50 years (adjusted hazard ratio [aHR] 6.05, 95% CI 1.41–26) and a baseline creatinine clearance < 90 mL/min (aHR 8.49, 95% CI 6.44–11.20) [12[■]]. The same findings in iPrEx OLE and in the US PrEP Demonstration project [22,23] prompted the IAS-USA panel guidelines to recommend adapting creatinine monitoring to users' risk factors [19]. PrEP users older than 50 years, or with a creatinine clearance < 90 mL/min before PrEP initiation, or with comorbidities as diabetes or hypertension should be monitored every 3–6 months. Annual creatinine surveillance is sufficient for users without risk factors.

Interestingly, the iPrEx OLE study and the US PrEP Demonstration project reported an association

between level of exposure to tenofovir disoproxil-FTC and eGFR reduction [22,23]. In IprEx OLE, the mean eGFR reduction in the year after PrEP initiation was about –5% in users with a tenofovir hair concentration reflecting the intake of more than 4 tablets per week, compared with –2.5% in users with an undetectable level of tenofovir in hair [22]. This suggests that on-demand PrEP may have an even slighter impact on renal function. Indeed, in the on-demand PrEP Ipergay trial that enrolled 400 MSM, the eGFR reduction decline was not significantly different between the tenofovir disoproxil-FTC and placebo groups [24] and, in the ANRS Prevenir study, after a median follow-up of 22 months, on-demand PrEP had a smaller impact on eGFR than a daily regimen [25[■]]. This suggests that PrEP users with a borderline renal function may better tolerate on-demand dosing.

Few studies have explored the renal function recovery after PrEP discontinuation for renal adverse events. In the Partners PrEP trial, 47 participants stopped TDF-based PrEP for creatinine increased [26] and all recovered >75% of their baseline renal function after a median of 4 weeks. Out of the 43 participants who were rechallenged with TDF, only one participant experienced a relapse. It is therefore unclear whether the original increase in creatinine was related to TDF or other factors. These findings suggest that TDF rechallenge under close monitoring may be useful in case of creatinine increase.

BONE TOXICITY

A decrease in bone mineral density (BMD) is a well-known adverse effect of TD. The mechanism may be related to a chronic loss of phosphorus in urine following tubular damage, a disturbance of vitamin D and calcium metabolism leading to a PTH increase, or a direct action of tenofovir on osteoblasts and osteoclasts [4]. In a placebo-controlled PrEP clinical trial, tenofovir disoproxil-based PrEP was associated with a slight but significant loss in BMD without an increased bone fractures risk. In a sub-study of the IprEx trial involving 498 participants (247 on tenofovir disoproxil/FTC, 251 on placebo), the BMD decrease compared with placebo at 24 weeks was –0.6% and –0.91% at the spine and hip level, respectively, and was then stable up to 96 weeks [27]. Change in BMD was strongly correlated to the level of tenofovir disoproxil exposure. Participants with higher tenofovir diphosphate (TFV-diphosphate) concentration in peripheral blood mononuclear cells had a greater BMD reduction. These data in MSM have been then confirmed in a sub-study of CDC TDF Safety Study (94 on tenofovir disoproxil, 90 on placebo). At 24 weeks,

tenofovir disoproxil exposure resulted in a mean BMD decrease from baseline of 1.1% at the femoral neck ($P=0.004$), 0.8% at the total hip ($P=0.003$), and 0.7% at the L2-L4 spine ($P=0.11$) compared to the placebo group [28]. A greater proportion of participants in the tenofovir disoproxil group also had > 3% BMD loss at 24 months at the femoral neck and total hip (Femoral neck: tenofovir disoproxil 36% vs. placebo 20%, $P=0.02$; total hip: tenofovir disoproxil 14% vs. placebo 3%, $P=0.02$). In a sub-study of the TDF2 study in heterosexual couples, tenofovir disoproxil was also associated with a modest BMD decline, which was not significantly different between men and women [29]. Notably, the proportion of participants with BMD losses of >3.0% at any anatomic site over the 30 months of study was higher for tenofovir disoproxil-FTC vs. placebo (50.0% vs. 32.9%, $P=0.04$), but participants' retention in the study was very low after 12 months (<70%). Although tenofovir disoproxil seems to impact bone health in PrEP users, these studies showed that this modest decline in BMD resolved after PrEP discontinuation. Because in adolescents and young adults reaching their peak bone mass stage accrual, tenofovir disoproxil-associated BMD decline is mainly driven by an endocrine disorder of the PTH-vitamin D-FGF 23 axis [30], studies assessed the potential benefit of calcium and vitamin D supplementation to prevent BMD decline. In an open-label randomized trial conducted in Thai youth receiving daily PrEP, the proportion of participants with > 3% increase in lumbar spine BMD at month 6 compared to baseline was greater in the vitamin D/calcium supplementation group compared to the nonsupplemental group (69% vs. 43%, $P=0.03$) [31]. Other studies are needed to confirm these results. Currently, calcium and vitamin D supplementation and dual-energy X-ray absorptiometry measures are not recommended in PrEP follow-up. Still, it may be considered in users with significant risk factors for osteoporosis or fragility bone fractures.

PREEXPOSURE PROPHYLAXIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Tenofovir disoproxil-based PrEP does not alter the effectiveness of hormonal contraception. In the Partners PrEP and FEM-PrEP clinical trials, the pregnancy rate was not statistically different between women receiving PrEP or placebo [32]. Serum medroxyprogesterone acetate (DMPA) level was not affected by tenofovir disoproxil-FTC use in a sub-study of the FEM-PrEP trial. Furthermore, contraception does not reduce PrEP efficacy. In a sub-study of the Partners PrEP trials, the HIV

relative risk reduction was not statistically different between women using DMPA or no hormonal contraception (65% vs. 76%, adjusted P -value = 0.65) [33]. In 2017, WHO published a technical brief recommending tenofovir disoproxil-based PrEP to prevent HIV infection in pregnant and lactating women [34]. This recommendation was based on a systematic review including 26 studies in HIV-infected and seven in HIV-uninfected women [35]. In these studies, a tenofovir disoproxil-based regimen was not associated with an increased risk of stillbirth, preterm delivery, low birth weight, birth defects, or infant mortality compared to a regimen without tenofovir disoproxil. Most studies reported no significant differences in terms of infant growth or laboratory markers of bone turnover. Additional data on perinatal, infant growth and bone health outcomes will be provided by nine ongoing studies focusing on more than 6000 women exposed to PrEP during pregnancies [36].

POTENTIAL BENEFITS OF TENOFOVIR ALAFENAMIDE IN PREEXPOSURE PROPHYLAXIS

Tenofovir alafenamide fumarate (TAF) is a new pro-drug of tenofovir, which is converted to TFV-diphosphate intracellularly. Compared with 300 mg of tenofovir disoproxil, 25 mg of TAF administration results in a 86% lower plasma tenofovir concentration [37] but achieves higher TFV-diphosphate concentrations in peripheral blood mononuclear cells (PBMC). This lower plasma tenofovir concentration is associated with an improved renal and bone safety profile as compared with tenofovir disoproxil in HIV-infected patients [38,39,40]. In the DISCOVER trial, TAF-FTC for HIV PrEP in MSM was associated with better renal and bone safety parameters than tenofovir disoproxil-FTC. Still, the differences between the two regimens were small and not clinically relevant [41,42]. Thus, the expected benefit of switching from a tenofovir disoproxil to a TAF-based PrEP regimen for a better tolerance seems limited. However, TAF-FTC remains an option for MSM with an eGFR ranging from 30 to 60 mL/min or with osteoporosis risk factors.

CONCLUSION

In 2021, it was estimated that more than a million people used PrEP worldwide [43]. Safety data accumulated in PrEP clinical trials and cohort studies have shown that oral tenofovir disoproxil-FTC is generally safe and well tolerated in healthy HIV-uninfected individuals. Rate of serious adverse

events was similar in people using tenofovir disoproxil-based PrEP or placebo. Although tenofovir disoproxil use is associated with a slight reduction in eGFR and bone mineral density, these changes are not clinically relevant and usually resolve following PrEP discontinuation. Individuals with an age > 50 years or with a baseline eGFR < 90 mL/min have a greater risk of renal impairment and should be monitored regularly. Tenofovir disoproxil-FTC does not interact with contraception in women of reproductive age, and no safety warning emerged in pregnant and breastfeeding women. Overall, available data about tenofovir disoproxil-FTC safety in PrEP users strongly supports the shift towards differentiated PrEP service delivery, including pharmacies, community settings, or home-based with telehealth approach, and the development of PrEP delivery models led by nurses or trained members of communities. To save medical time, especially in limited-resource settings physician intervention may be limited to complex situations. A person-centred delivery approach, adapting services to the needs and preferences of PrEP users, will be essential to increase PrEP uptake and retention in the following years.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, *et al.* Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; 30:1973–1983.
2. Grulich AE, Jin F, Bavinton BR, *et al.* Long-term protection from HIV infection with oral HIV preexposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *The Lancet HIV* 2021; 8:e486–e494.
3. Molina J-M, Cox SL. Emtricitabine: a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41:241–252.
4. Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: understanding at the end. *AIDS Rev* 2016; 18:59–68.
5. Pilkington V, Hill A, Hughes S, *et al.* How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad* 2018; 4:215–224.
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New Engl J Med* 2010; 363:2587–2599.
7. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2013; 381:2083–2090.

8. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *New Engl J Med* 2012; 367:423–434.
9. Molina J-M, Capitant C, Spire B, *et al.* On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *New Engl J Med* 2015; 373:2237–2246.
10. Molina JM, Ghosn J, Delaugerre C, *et al.* Incidence of HIV infection with daily or on-demand oral PrEP with TDF/FTC in France. 2021 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Virtual CROI; March 6–10, 2021. Abstract 148.
11. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, *et al.* Elevations in serum creatinine with tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:e115–118.
12. Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, *et al.* Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral preexposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multicountry meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV* 2022; 9:e242–e253.
- This metanalysis, including 11 randomized PrEP clinical trials, showed that TDF-based PrEP was associated with increased risk of grade 1 and higher kidney adverse events.
13. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, *et al.* Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV preexposure prophylaxis. *AIDS* 2014; 28:851–859.
14. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, *et al.* Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study–Thailand, 2005–2012. *Clin Infect Dis* 2014; 59:716–724.
15. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, *et al.* Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:246–254.
16. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, *et al.* Low risk of proximal tubular dysfunction associated with emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis in men and women. *J Infect Dis* 2016; 214:1050–1057.
17. Jotwani V, Scherzer R, Glidden DV, *et al.* Preexposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and kidney tubular dysfunction in HIV-uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 78:169–174.
18. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, *et al.* HIV preexposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and changes in kidney function and tubular health. *AIDS* 2020; 34:699–706.
19. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, *et al.* Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2020; 324:1651–1669.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2021 Update: a clinical practice guideline. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>
21. Abuna F, Kinuthia J, Lagat H, *et al.* A field evaluation of point-of-care creatinine testing within a large PrEP implementation program in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 82:e8–e10.
22. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, *et al.* Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on preexposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2016; 3:e521–e528.
23. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, *et al.* Changes in kidney function associated with daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis use in the United States demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 77:193–198.
24. Liegeon G, Antoni G, Pialoux G, *et al.* Changes in kidney function among men having sex with men starting on demand tenofovir disoproxil fumarate - emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc* 2020; 23:e25420.
25. Liegeon G, Assoumou L, Ghosn J *et al.* Renal Safety of On-demand and Daily TDF-FTC for HIV Preexposure Prophylaxis in the ANRS-PREVENIR Study. 18th European AIDS Conference; Online and London, United Kingdom; October 27-30, 2021. Abstract BPD2/8.
- This conference presentation describes the impact on eGFR of different TDF-FTC dosing regimens for HIV PrEP.
26. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, *et al.* Reversibility of glomerular renal function decline in HIV-uninfected men and women discontinuing emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:374–380.
27. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, *et al.* Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61:572–580.
28. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, *et al.* Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir preexposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS ONE* 2011; 6:e23688.
29. Kasonde M, Niska RW, Rose C, *et al.* Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of preexposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS ONE* 2014; 9:e90111.
30. Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, *et al.* Decline in bone mass with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine is associated with hormonal changes in the absence of renal impairment when used by HIV-uninfected adolescent boys and young men for HIV preexposure prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017; 64:317–325.
31. Pornpaisalsakul K, Songtaweessin WN, Tepmongkol S, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on bone mineral density among Thai youth using daily HIV preexposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc* 2020; 23:e25624.

32. Heffron R, Mugo N, Were E, *et al.* Preexposure prophylaxis is efficacious for HIV-1 prevention among women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *AIDS* 2014; 28:2771–2776.
 33. Murnane PM, Heffron R, Ronald A, *et al.* Preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention does not diminish the pregnancy prevention effectiveness of hormonal contraception. *AIDS* 2014; 28:1825–1830.
 34. World Health Organization. Technical Brief - Preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of PrEP. 2017. Available at : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-HIV-2017.09>
 35. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017; 31:213–232.
 36. Joseph Davey DL, Pintye J, Baeten JM, *et al.* Emerging evidence from a systematic review of safety of preexposure prophylaxis for pregnant and postpartum women: where are we now and where are we heading? *J Int AIDS Soc* 2020; 23:e25426.
 37. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:449–455.
 38. Sax PE, Wohl D, Yin MT, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trials. *Lancet* 2015; 385:2606–2615.
 39. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, *et al.* Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71:530–537.
 40. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, *et al.* Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, noninferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:43–52.
 41. Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, *et al.* Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, noninferiority trial. *Lancet* 2020; 396:239–254.
 42. Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczar D, *et al.* Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 preexposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2021; 8:e397–e407.
- The 92-week results of the DISCOVER trial with renal safety parameters for TDF and TAF.
43. Segal K, Fitch L, Riaz F *et al.* The evolution of oral PrEP access: tracking trends in global oral PrEP use over time. 2021 HIV Research for Prevention (HIVR4P); Virtual HIVR4P; February 03-04, 2021. Abstract OA11.01.

RESEARCH ARTICLE

Changes in kidney function among men having sex with men starting on demand tenofovir disoproxil fumarate – emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis

Geoffroy Liegeon^{1,§} , Guillemette Antoni², Gilles Pialoux³, Catherine Capitant², Laurent Cotte⁴, Isabelle Charreau², Cécile Tremblay⁵, Eric Cua⁶, Eric Senneville⁷, François Raffi^{8,9}, Laurence Meyer^{2,10}, Jean-Michel Molina^{1,11,12} and for the ANRS-IPERGAY study group

[§]**Corresponding author:** Geoffroy Liegeon, Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint-Louis 1, av. C. Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10 France. Tel: +33-7-67398556. (geoffroy.liegeon@phpt.org)

Abstract

Introduction: Daily pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) is associated with a small but statistically significant decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR). We assessed the renal safety of on-demand PrEP with TDF/FTC in HIV-1 uninfected men.

Methods: We used data from the randomized double-blind placebo-controlled ANRS-IPERGAY trial and its open-label extension conducted between February 2012 and June 2016 among HIV-uninfected MSM starting on-demand PrEP. Using linear mixed model, we evaluated the mean eGFR decline from baseline over time and determined risks factors associated with eGFR decline during the study.

Results: During the blind phase, with a median follow-up of 9.4 months, the mean decline slope of eGFR from baseline was -0.88 and -1.53 mL/min/1.73 m² per year in the placebo (n = 201) and the TDF/FTC group (n = 198) respectively, with a slope difference of 0.65 mL/min/1.73 m² per year ($p = 0.27$). Including both phases, 389 participants started on-demand TDF/FTC with a median follow-up of 19.2 months and a mean decline of eGFR from baseline of -1.14 mL/min/1.73 m² per year ($p < 0.001$). The slope of eGFR reduction was not significantly different in participants with baseline eGFR ≤ 90 mL/min/1.73 m² ($p = 0.44$), age >40 years ($p = 0.24$) or hypertension ($p = 0.21$). There was a dose-response relationship between recent tenofovir exposure and lower eGFR when considering the number of pills taken in the two months prior the visit (eGFR difference of -0.88 mL/min/1.73 m² between >15 pills/month vs. ≤ 15 pills/month, $p < 0.01$) or plasma tenofovir concentrations at the visit (eGFR difference compared to ≤ 2 ng/mL: >2 to ≤ 10 ng/mL: -0.98 mL/min/1.73 m², >10 to ≤ 40 ng/mL: -1.28 mL/min/1.73 m², >40 ng/mL: -1.82 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$). Three participants discontinued TDF/FTC for eGFR < 60 mL/min/1.73 m² during the OLE phase. No case of Fanconi syndrome was reported.

Conclusions: The renal safety of on-demand PrEP with TDF/FTC was good. The overall reduction and intermittent exposure to TDF/FTC may explain this good renal safety.

Keywords: PrEP; on-demand; intermittent; kidney; eGFR; tenofovir; HIV

Additional information may be found under the Supporting Information tab for this article.

Received 9 July 2019; Accepted 2 November 2019

Copyright © 2020 The Authors. *Journal of the International AIDS Society* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the International AIDS Society.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1 | INTRODUCTION

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) – emtricitabine (FTC) raises a lot of expectations to hamper HIV epidemic due to its high effectiveness to prevent HIV acquisition in individuals at high risk of infection [1–7]. However, as already reported in HIV-infected patients [8,9], both PrEP clinical trials and cohorts have shown that the daily use of TDF/FTC in men who have sex with men

(MSM), intravenous drug users or serodiscordant couples was associated with a small but statistically significant decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) and/or creatinine clearance [10–15], especially in users with a baseline eGFR < 90 mL/min/1.73 m², an age >40 years or with higher tenofovir exposure [13–15]. With the global rollout of PrEP programmes, this concern merits close consideration and highlights the need to find new strategies to improve the renal safety of PrEP.

In 2015, the ANRS-IPERGAY placebo-controlled trial have shown that a “on-demand” PrEP regimen was associated with a relative reduction in HIV infection of 86% among MSM [6]. Based on evidence from this trial, on-demand PrEP is now recommended by the European AIDS Clinical Society (EACS) [16] and the International Antiviral Society-USA Panel [17] among MSM. In the ANRS-IPERGAY study, on-demand PrEP allowed to reduce by half the cumulative exposure to TDF/FTC compared to daily PrEP, with a median number of 15 pills taken per month. In addition, intermittent PrEP exposure may also allow reversibility of eGFR reduction during periods off PrEP as previously reported among HIV-infected patients and PrEP users [18,19]. However, it is uncertain whether the overall reduction and intermittent exposure to TDF/FTC allowed by on-demand PrEP could improve the renal safety of PrEP.

We aimed in this study to assess the renal safety of on-demand PrEP with TDF/FTC in MSM by taking advantage of data collected prospectively during the ANRS-IPERGAY trial and its subsequent open-label extension [6,20].

2 | METHODS

2.1 | Study design and participants

The ANRS-IPERGAY study was a double-blind, randomized placebo-controlled trial of on-demand TDF/FTC for PrEP (ClinicalTrials.gov number, NCT01473472) conducted in six study sites in France and one in Canada [6]. Participants eligible for the study were HIV-negative MSM or transgender women, aged 18 years or older, who had unprotected anal sex with at least two different partners over the previous six months. Participants with a creatinine clearance below 60 mL/min estimated by Cockcroft and Gault equation and glycosuria or proteinuria of more than 1+ in urine dipsticks were not included in this study. From February 2012, 400 participants were randomly assigned to take a fixed dose combination of TDF/FTC (300mg TDF with 200 mg of FTC) or a matching placebo before and after sexual activity. For each sexual intercourse, participants took a loading dose of two pills with food two twenty-four hours before sex, a third pill 24 hours after the first drug intake, and a fourth pill 24 hours later. In case of multiple consecutive sexual intercourses, participants took a pill per day until the last sexual intercourse followed by the two postexposure prophylaxis pills. In October 2014, after a median follow-up of 9.3 months, the DSMB recommended that the placebo group be discontinued and that all the study participants be offered on-demand PrEP with TDF/FTC. Between November 2014 and January 2015, 361 participants were enrolled in the OLE study [20]. Participants were followed up until 30 June 2016, a date at which it was likely that TDF/FTC-based PrEP would be approved in France.

2.2 | Procedures

We scheduled study visits for each participants at enrolment, four weeks and eight weeks later, and every eight weeks thereafter. Serum creatinine and urine dipstick testing for proteinuria and glycosuria was measured at each visit. Creatinine clearance was estimated by Cockcroft and Gault equation to determine participant eligibility and monitor renal function. In this study, we used the Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration (CKD-EPI) equation to calculate eGFR which provides a more accurate estimate of GFR [21]. To assess drug adherence, participants returned their study-drug bottles at each visit to perform a pill count of unused medication. We also measured tenofovir levels in plasma in all participants at each visit on stored plasma using a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method, with a limit of quantification of 1 ng/mL for tenofovir [22]. Adverse events were recorded at each visit and renal toxicity was graded according to the scale of the severity of adverse events in adults used by the France Recherche Nord et Sud Sida-HIV et Hépatites (National Agency of Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS)) [23].

2.3 | Statistical analysis

Two samples for analyses were defined: the “blind phase sample” including all the 201 placebo and 199 TDF/FTC, and the “on TDF/FTC sample” including all data from blind and OLE phases of all the participants who initiated on-demand TDF/FTC based PrEP during the study (199 participants from the blind phase, 161 participants from the placebo group who continued the study in the OLE phase and 29 new participants who started TDF/FTC during the OLE phase). The follow-up of the “on TDF/FTC sample” started the day of the first prescription of on-demand PrEP with TDF/FTC and ended at the last visit. Baseline characteristics were compared by Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and chi-squared or Fisher’s exact tests for qualitative variables. The evolution of eGFR over time was modelled by a mixed model with random intercept and slope. In the blind phase sample analysis, the arm, the time and the interaction between arm and time were included in the model. The slope difference between the two arms was assessed through testing an interaction term between arm and time. In the “on TDF/FTC” sample analysis, the association between baseline risk factors and eGFR decline was studied by testing an interaction term between risk factors and time. Covariates associated either with baseline eGFR or with eGFR decline at a $p < 0.30$ were included in the multivariate model. The mixed model also allowed us to study the association between the recent exposure to TDF/FTC, that is, just prior to the visit, and eGFR at the time of the visit, using pill intake (\leq or >15 pills/month in the last two months) or tenofovir plasma concentration at the time of visit, which reflects the exposure to TDF/FTC in the prior week. Finally, in order to compare eGFR decline according to TDF/FTC use in the study, two profiles of PrEP users were defined according to the number of pills taken throughout follow-up: “low users” who have taken 15 pills or less per month at $\geq 75\%$ of visits and other participants. The analysis of risk factors of eGFR decline was carried out by modelling a single slope. The Kaplan-Meier method was used to assess the probability of eGFR falling to <70 mL/min/1.73 m² during the study and a Log rank test was used to compare the two arms. This threshold has already been used in previous studies conducted in PrEP users [13,14] and alerts the clinician on the need to strengthen renal monitoring or to discontinue TDF/FTC prophylaxis. The Kaplan-Meier method was also used to evaluate the probability of having a recurrence of eGFR < 70 after a first event. All p values and confidence intervals were two-sided. All analyses were conducted with R version 3.5.2.

2.4 | Ethical consideration

The ANRS-IPERGAY trial protocol and the amendment to implement the open-label extension study were approved by public health authorities and by ethics committees in France (Comité de Protection des Personnes, Paris, Ile de France IV) and Canada (Comité d'éthique de la recherche, Montreal, QC). All participants enrolled in the parent study provided a written consent authorizing the use of their clinical and laboratory data for research purposes and publication.

3 | RESULTS

3.1 | Characteristics of IPERGAY participants at baseline

From February 2012 through October 2014, 201 participants were enrolled in the placebo group and 199 in the TDF/FTC group. The baseline characteristics were similar in the two treatment groups (Table 1). The median plasma creatinine level was 81 $\mu\text{mol/L}$ (interquartile range IQR 75 to 88) in the

Table 1. Characteristics of the participants included in the study

Characteristics	Blind phase		p value	All participants on TDF/FTC ^a (N = 389)
	TDF/FTC (N = 199)	Placebo (N = 201)		
Gender – no (%)				
Male	198 (99.5)	200 (99.5)		387 (99.5)
Transgender female	1 (0.5)	1 (0.5)		2 (0.5)
Median age (IQR) – year	35 (29 to 43)	34 (28 to 42)	0.56	35 (29 to 43)
Age group – no (%)				
18 to 29 years	57 (29)	57 (28)	0.88	105 (27)
30 to 39 years	72 (36)	73 (36)		142 (37)
40 to 49 years	50 (25)	55 (27)		103 (26)
>50 years	20 (10)	16 (8)		39 (10)
Site of enrolment – no (%)				
France			0.65	
Paris	96 (48)	105 (52)		189 (49)
Lyon	47 (24)	36 (18)		76 (20)
Nice	13 (7)	18 (9)		34 (9)
Tourcoing	13 (7)	14 (7)		28 (7)
Nantes	9 (5)	6 (3)		19 (5)
Montreal	21 (11)	22 (11)		43 (11)
Caucasian – no (%)	188 (94)	178 (89)	0.04	356 (92)
Use of recreational drugs ^b – no (%)	86 (44)	92 (48)	0.51	160 (43)
≥5 Alcoholic drinks per day of consumption – no (%)	49 (25)	42 (21)	0.42	87 (23)
Medical history				
Diabetes – no (%)	1 (0.5)	2 (1)	1	3 (1)
Hypertension – no (%)	8 (4)	6 (3)	0.60	15 (4)
Dyslipidemia – no (%)	0 (0)	4 (2)	0.13	2 (1)
Concomitant drug use				
NSAID – no (%)	7 (3.5)	4 (2)	0.38	20 (5)
Antihypertensive – no (%)	8 (4)	6 (3)	0.60	14 (4)
Weight (kg) – median (IQR)	71 (65 to 80)	72 (65 to 80)	0.56	72 (66 to 80)
BMI (kg/m ²) – median (IQR)	23 (21 to 25)	23 (21 to 25)	0.99	23 (21 to 25)
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$) – median (IQR)	81 (75 to 88)	82 (73 to 87)	0.52	81 (74 to 88)
eGFR ^c (mL/minute/1.73 m ²) – median (IQR)	106 (97 to 115)	108 (96 to 115)	0.44	106 (97 to 115)
eGFR > 90 mL/min/1.73 m ² – no (%)	173 (87%)	169 (84%)	0.42	333 (86%)
eGFR < 90 mL/min/1.73 m ² – no (%)	26 (13%)	32 (16%)		56 (14%)

FTC, emtricitabine; IQR, interquartile range; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^aAll the participants who initiated TDF/FTC: 199 participants from the TDF/FTC arm, 161 from the placebo arm and 29 new participants included in the OLE phase; ^brecreational drugs that were reported in the past 12 months included ecstasy, crack cocaine, cocaine, crystal, speed, and γ -hydroxybutyric acid or γ -butyrolactone; ^cestimated glomerular filtration rate calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

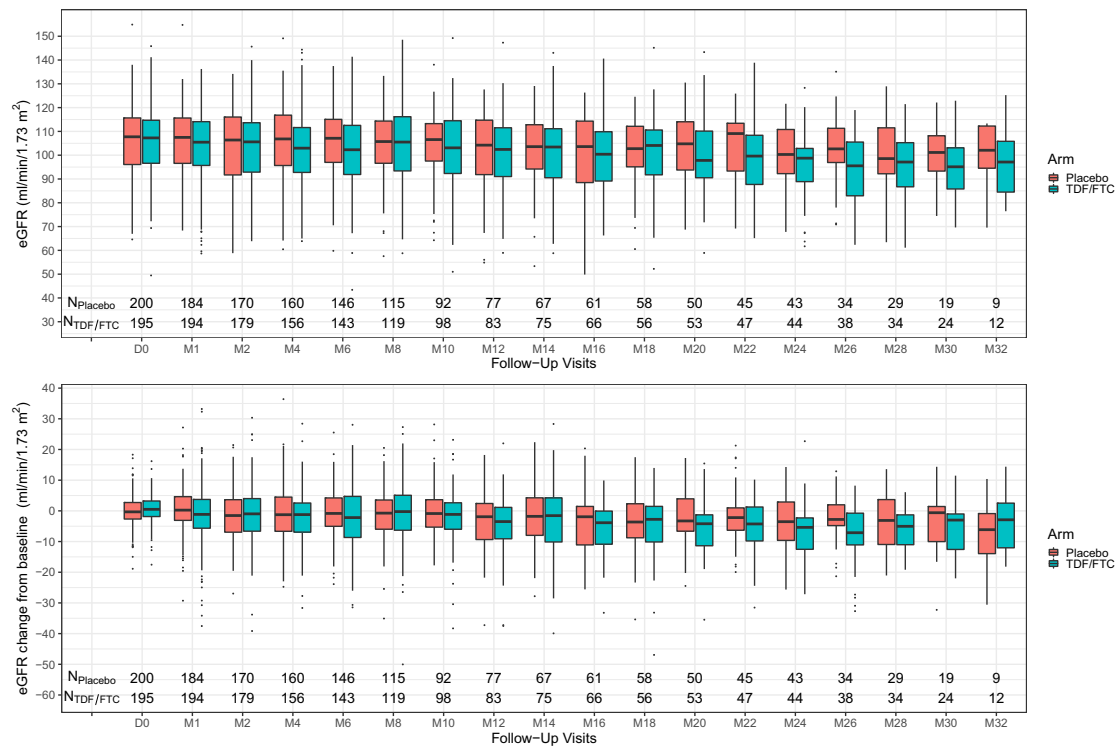


Figure 1. Variation over time of estimated glomerular filtration rate according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.

The figure depicts the change over time in eGFR estimated by CKD-EPI equation (first panel) and the change of eGFR from baseline (second panel) by study months and treatment arm. Boxes encompass all data points between the 25th and 75th percentiles. Thick bars in boxes indicate the median data value. The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than $1.5 \times$ Inter-Quartile Range (IQR). The lower whisker extends from the hinge to the smallest value at most $1.5 \times$ IQR of the hinge. Data beyond the end of the whiskers ('outliers') are plotted individually. The declining slope of eGFR from baseline was -0.88 mL/min/ 1.73 m² per year in the placebo group ($p = 0.04$) and -1.53 mL/min/ 1.73 m² per year in the TDF/FTC group ($p < 0.01$) and was no different between the two arms ($p = 0.27$). TDF denotes tenofovir disoproxil fumarate and FTC denotes emtricitabine.

TDF/FTC arm and 82 μ mol/L (73 to 87) in the placebo arm ($p = 0.52$) with median eGFR values of 106 (97 to 115) and 108 mL/min/ 1.73 m² (96 to 115) respectively ($p = 0.44$). The median follow-up of the blind phase was 9.4 months (IQR 5.1 to 20.6). Overall, 389 participants initiated on-demand TDF/FTC PrEP regimen during the study; 199 participants initiated TDF/FTC during the blind phase while 161 participants from the placebo group and 29 new participants started TDF/FTC during the OLE phase. The characteristics of these participants are detailed in Table 1. All were born male with a median age of 35 years and 92% were white with a median BMI of 23 kg/m². Only 4% had hypertension and 1% diabetes or dyslipidemia. The median follow-up after TDF/FTC initiation was 19.2 months (IQR 18.0 to 26.9).

3.2 | Changes in eGFR in the blind phase of the IPERGAY study

We observed a significant reduction in mean eGFR from baseline in the two arms with a declining slope of -0.88 mL/min/ 1.73 m² per year in the placebo group ($p = 0.04$) and of -1.53 mL/min/ 1.73 m² per year in the TDF/FTC group ($p < 0.01$). The slope difference between the two arms was 0.65 mL/min/ 1.73 m² per year ($p = 0.27$). The changes over

time in eGFR in both groups are represented in Figure 1. The distribution of eGFR changes at four weeks showed that most participants in both groups had a less than 10% decrease in eGFR (Figure 2). The proportion of participants with $>10\%$ eGFR decrease was 7% in the placebo group and 17% in the TDF/FTC group at four weeks ($p < 0.01$). These percentages remained quite similar at six months (placebo 9% and TDF/FTC 21%). Overall, among participants with baseline eGFR ≥ 70 mL/min/ 1.73 m² ($N = 190$ and 195 with TDF/FTC and placebo respectively), 29 participants experienced an eGFR < 70 mL/min/ 1.73 m² during the blind phase follow-up; 9 in the placebo arm and 20 in the TDF/FTC arm (Logrank test $p = 0.04$) (Figure S1). None of the participants stopped treatment for renal adverse events during the blind phase.

3.3 | Change in eGFR among participants starting TDF/FTC during both phases of the IPERGAY study (On TDF/FTC sample)

At baseline, the mean eGFR was 106 mL/min/ 1.73 m² (IQR: 97 to 115). The mean slope of eGFR reduction from baseline was -1.14 mL/min/ 1.73 m² per year ($p < 0.001$). At six months, 82% of the participants had a less than 10%

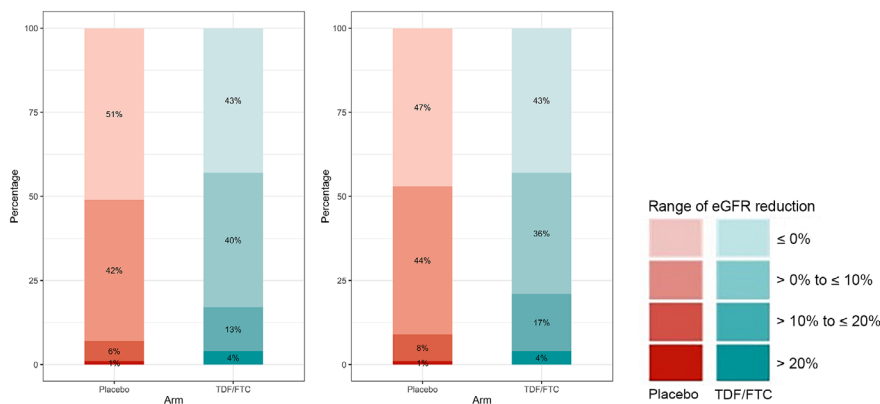


Figure 2. Distribution of estimated glomerular filtration rate changes from baseline at four weeks and six months according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.

The y-axis and the percentages depicted inside the bars are the proportion in each treatment arm falling within the range of change in eGFR depicted to the right of the bars. TDF denotes tenofovir disoproxil fumarate and FTC denotes emtricitabine.

decrease in eGFR, 14% had a decrease in eGFR of 10 to 20% and only 4% ($n = 16$) had a decrease of more than 20%. During follow-up, an eGFR reduction to <70 mL/min/ 1.73 m² occurred in 45 participants for a cumulative proportion of 14% (95% CI: 9 to 18%) by 24 months. Of these 45 participants, two had no further follow-up and 43 had a median of further follow-up of 16 months (IQR: 10 to 26). Of these 43 participants, 22 (51%) had just a single episode of eGFR reduction to <70 mL/min/ 1.73 m² with no further recurrence and only 12 participants had two consecutive measurements of eGFR <70 mL/min/ 1.73 m². The risk of having a second measurement of eGFR below 70 mL/min/ 1.73 m² within one year after the first episode was 46% (95% CI: 28 to 60%) (Figure S2). Using a threshold of 60 mL/min/ 1.73 m², only 15 participants had an eGFR <60 mL/min/ 1.73 m² during the study, and among 13 participants with further follow-up, 10 had only a single value below this threshold.

3.4 | Association between baseline risk factors and eGFR decline

Baseline risk factors significantly associated with a lower eGFR at baseline were an age >40 years, and hypertension. However, these risk factors were not associated with a significantly greater eGFR reduction over time (Table 2). Only recreational drugs users tended to have a greater eGFR reduction (-1.55 vs. -0.88 mL/min/ 1.73 m² per year, $p = 0.10$). This trend persisted in multivariate analysis including all risk factors associated either with baseline eGFR ($p = 0.07$) or with eGFR decline ($p < 0.30$).

3.5 | Relationship between recent tenofovir exposure and eGFR

A higher exposure to TDF/FTC prior to the visit was associated with a lower eGFR at the time of the visit (Table 3). Participants who had taken >15 pills per month in the prior two months had a lower eGFR at the following visit when compared to those who had taken ≤ 15 pills (eGFR difference:

-0.88 mL/min/ 1.73 m², $p < 0.001$). Similarly, higher tenofovir plasma concentrations, which reflect TDF/FTC exposure in the prior week, were associated with lower eGFR at the same visit following a dose-response relationship (eGFR difference compared to tenofovir level <2 ng/mL: -0.98 , -1.28 , and -1.82 mL/min/ 1.73 m², for >2 to ≤ 10 ng/mL, >10 to ≤ 40 ng/mL and >40 ng/mL respectively, $p < 0.001$). This association persisted when the analysis was adjusted for time, age, eGFR and hypertension at baseline.

3.6 | Association between the amount of pills used and eGFR decline

During the study, 102 participants who had taken 15 pills or less per month at $\geq 75\%$ of visits were considered “low PrEP users.” Analysis adjusted for age showed that eGFR decline was -0.55 and -1.25 mL/min/ 1.73 m² per year in low users versus other participants respectively ($p = 0.16$).

3.7 | Serious renal adverse events and urine biomarkers of renal dysfunction on TDF/FTC

A creatinine elevation of grade 1 occurred in 72 participants (19%) and two participants (1%) have had a grade 2 elevation (Table 4). On the five participants who discontinued TDF/FTC during the study, three participants ($<1\%$) had an event related to kidney dysfunction: two participants had a grade 1 kidney adverse events (with a decline in eGFR to 58 mL/min/ 1.73 m² and 49 mL/min/ 1.73 m²) and one participant had a grade 2 (with a decline to 39 mL/min/ 1.73 m²). In the blind phase, 1222 urine dipsticks were collected in the TDF/FTC group and 1162 in the placebo group. During follow-up, the proportion of dipstick proteinuria $\geq 2+$ was similar in the two groups (placebo 1%, TDF/FTC 0.9%), as well as the proportion of dipsticks with glycosuria $\geq 2+$ (placebo $<1\%$, TDF/FTC $<1\%$) (Figure 3). The proportion of dipstick proteinuria or glycosuria $\geq 2+$ was also low in the 4264 dipsticks done after participants started TDF/FTC (Figure 4). One participant had proteinuria and glycosuria $\geq 2+$ during the study but not on the same visit. None of the participants discontinued TDF/

Table 2. Baseline risk factors associated with eGFR reduction among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP

	PY	Estimated Mean eGFR at baseline (mL/min/1.73 m ²)	p value	Univariate model			Multivariate model ^a	
				Slope of eGFR reduction per year (mL/min/1.73 m ²) (±SE)	Slope difference in eGFR per year (mL/min/1.73 m ²) (±SE)	p value	Slope difference in eGFR per year (mL/min/1.73 m ²) (±SE)	p value
Baseline eGFR								
eGFR > 90 mL/min/1.73 m ² (n = 333)	633	108	<0.001	-1.22 (±0.21)	0.66 (±0.57)	0.25	0.43 (±0.59)	0.47
eGFR ≤ 90 mL/min/1.73 m ² (n = 56)	104	84		-0.56 (±0.53)				
Baseline age								
>18 to ≤40 years (n = 247)	448	110	<0.001	-1.35 (±0.25)	0.56 (±0.39)	0.16	0.55 (±0.41)	0.19
>40 years (n = 142)	290	94		-0.79 (±0.30)				
White race								
Yes (n = 356)	685	104	0.09	-1.15 (±0.20)	0.13 (±0.80)	0.88		
No (n = 33)	53	108		-1.02 (±0.78)				
Hypertension								
No (n = 347)	709	105		-1.19 (±0.20)	1.29 (±0.99)	0.20	1.52 (±1.00)	0.14
Yes (n = 15)	28	93		0.10 (±0.97)				
Baseline body mass index								
18 to 25 kg/m ² (n = 282)	534	104		-1.13 (±0.23)		0.65 ^b		
<18 kg/m ² (n = 12)	18	124		-2.45 (±1.41)	-1.32 (±1.42)			
>25 kg/m ² (n = 93)	183	103	<0.001	-1.09 (±0.39)	0.04 (±0.45)			
Missing (n = 2)	3							
Use of recreational drugs								
No (n = 215)	417	104	0.26	-0.88 (±0.25)	-0.67 (±0.40)	0.10	-0.76 (±0.40)	0.07
Yes (n = 160)	301	105		-1.55 (±0.30)				
Missing (n = 14)	21							
≥5 Alcoholic drinks per day of consumption								
No (n = 294)	562	104	0.25	-1.31 (±0.22)	0.68 (±0.46)	0.15	0.91 (±0.47)	0.06
Yes (n = 87)	166	106		-0.63 (±0.41)				
Missing (n = 8)	10							

ASE standard error; PY persons-years; eGFR estimated glomerular filtration rate; n number of participants.

^aMultivariate analysis included baseline eGFR × time, baseline age × time, race, hypertension × time, BMI, use of recreational drugs at baseline × time, alcoholic drinks × time.

FTC for tubulopathy and no case of Fanconi syndrome was reported.

4 | DISCUSSION

In our study, the renal safety of on-demand PrEP with TDF/FTC among young MSM was very good. Indeed, after a median follow-up of 19.2 months on TDF/FTC, less than 1% of participants (n = 3) discontinued TDF/FTC because of a

decline in eGFR < 60 mL/min/1.73 m². On-demand PrEP was not associated with significant emerging proteinuria or glycosuria and no Fanconi syndrome was reported. The proportion of participants with dipstick proteinuria or glycosuria ≥2+ was 1% at baseline and did not increase on TDF/FTC which is consistent with previously reported studies with daily PrEP [10,24,25].

During the blinded phase of our study, eGFR decline from baseline was not significantly different between the TDF/FTC and placebo groups (-0.88 and -1.53 mL/min/1.73 m² per

Table 3. Relationship between recent tenofovir exposure and eGFR at the following visit among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP

	PY	Univariate model ^a		Adjusted analysis ^b	
		Estimation of the effect on eGFR (mL/min/1.73 m ²) (±SE)	p value	Estimation of the effect on eGFR (mL/min/1.73 m ²) (±SE)	p value
Number of pills per months in the last two months ^c					
≤ 15 pills (n ^d = 1941)	255	Reference			
> 15 pills (n ^d = 2279)	370	-1.38 (±0.30)	<0.001	-0.88 (±0.30)	<0.01
Missing	112				
Tenofovir plasma concentration ^c					
≤ 2 ng/mL (n ^d = 1714)	321	Reference			
> 2 to ≤10 ng/mL (n ^d = 327)	50	-1.27 (±0.50)	<0.001 ^e	-0.98 (±0.49)	<0.001 ^e
> 10 to ≤40 ng/mL (n ^d = 512)	80	-1.42 (±0.42)		-1.28 (±0.42)	
> 40 ng/mL (n ^d = 2231)	351	-2.06 (±0.30)		-1.82 (±0.30)	
Missing	25				

eGFR, estimated glomerular filtration rate; n, number of visit; PY persons-years; SE standard error.

^aFor univariate analysis, we used a linear mixed effects model; ^blinear mixed model adjusted for time, age >40 years, baseline eGFR < 90 mL/min/1.73 m² and hypertension. Interactions terms between age or baseline eGFR and tenofovir exposure were not statistically significant and were thus not included in the final model.; ^ctime-dependent variables; ^dnumber of visits; ^eglobal p value.

Table 4. Kidney adverse events during the blind phase and in all participants initiating TDF/FTC in the IPERGAY study

	Blind phase			All participants on TDF/FTC ^a (N = 389)
	Placebo (n = 201)	TDF/FTC (n = 199)	p value	
Median follow-up – months (IQR)	9.0 (5.4 to 20.3)	9.8 (4.7 to 21.1)		19.2 (18 to 26.9)
Any adverse event no – %	182 (91%)	188 (94%)	0.14	380 (98%)
Any serious adverse event no %	17 (8%)	21 (11%)	0.48	58 (15%)
Treatment discontinuation due to adverse event no – %	0	1 (<1%)	0.50	5 (1.3%)
Treatment discontinuation for kidney adverse event no – %	0	0		3 ^b (<1%)
Creatinine elevation no – %	20 (10%)	35 (18%)	0.03	74 (19%)
Grade 1	19 (9%)	35 (18%)		72 (19%)
Grade 2	1 (<1%)	0		2 (<1%)
Grade 3	0	0		0
Grade 4	0	0		0
Tubulopathy markers no – %				
Proteinuria ≥2+	9 (4%)	11 (6%)	0.66	39 (10%)
Glycosuria ≥2+	0	1 (<1%)	0.50	3 (<1%)

FTC, emtricitabine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^aAll the participants who initiated TDF/FTC: 199 participants from the TDF/FTC arm, 161 from the placebo arm and 29 new participants including in the OLE phase; ^btwo participants had a grade 1 kidney adverse event (with a decline in eGFR to 58 mL/min/1.73 m² and 49 mL/min/1.73 m²) and one participant had a grade 2 event (with a decline to 39 mL/min/1.73 m²).

year respectively, with a slope difference of only 0.65 mL/min/1.73 m² per year ($p = 0.27$). In addition, the mean slope of eGFR reduction from baseline was only -1.14 mL/min/1.73 m² per year when considering all 389 participants who started TDF/FTC during both study phases, and was not significantly different according to age or eGFR at baseline. This

small reduction in eGFR in our study with on-demand TDF/FTC seems to be lower than those reported with daily PrEP at one year: -2.09 mL/min/1.73 m² in the iPrEx trial among participants with high adherence [10], -2.01 mL/min/1.73 m² in the Partners PrEP trial [12] and -1.70 mL/min/1.73 m² in the Bangkok Tenofovir Study [11]. In the Discover trial, the

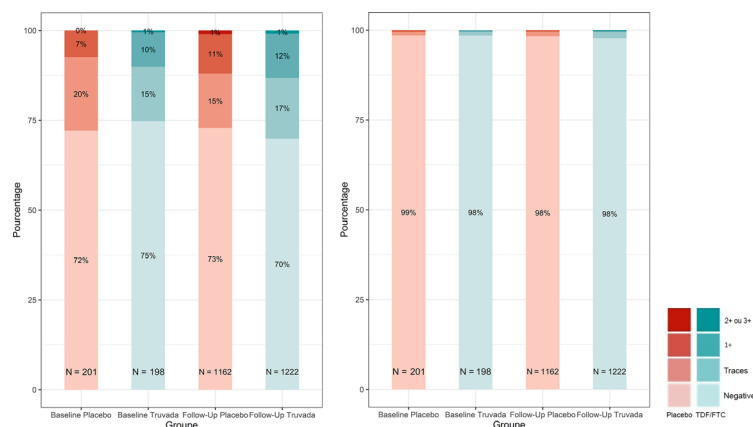


Figure 3. Markers of proximal tubulopathy according to treatment arms in the blind phase of the IPERGAY trial.

^aMedian of follow-up of 9.4 months (IQR 5.1 to 20.6). Proportion of study visits with protein and glucose in urine dipsticks at baseline and during the follow-up (median of 9.4 months) in the placebo and TDF/FTC arm. Numbers inside the bars are the number of urine dipstick accumulated after starting treatment.

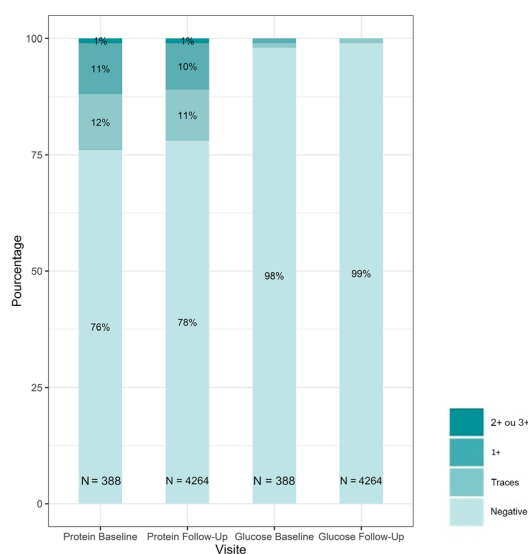


Figure 4. Markers of proximal tubulopathy among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP.

^aMedian of follow-up of 19.2 months (IQR 18.0 to 26.9). Proportion of study visits with protein and glucose in urine dipsticks at baseline and during the follow-up (median of 19.2 months) in all participants initiating TDF/FTC. Numbers inside the bars are the number of urine dipsticks accumulated after starting TDF/FTC.

mean reduction in creatinine clearance at one year in the TDF/FTC arm was -2.30 mL/min [26]. The mean eGFR reduction was even more pronounced in the EPIC – NSW study (-4.5 mL/min/ 1.73 m² per year) [27].

The overall reduction and intermittent exposure to TDF/FTC in our study as compared to a daily regimen, may explain the better renal safety of on-demand PrEP. As already reported with daily PrEP [13,15], we found a dose-response relationship between recent TDF exposure (prior two months or prior week) and a lower eGFR at the following visit, which strongly supports that an overall reduction of exposure to TDF/FTC may have a positive impact on renal function. The intermittent nature of TDF/FTC exposure is also important to consider with on-demand

PrEP according to the reported large inter and intra-participant variability in pill use over time in the study [6]. On-demand regimen may promote short periods with no exposure to TDF/FTC allowing reversibility of glomerular renal function decline before a new exposition, including in users with a high level of exposure to TDF/FTC. Indeed, partial reversibility of renal dysfunction upon TDF discontinuation has already been reported in patients with HIV-infection [18] and among daily PrEP users. Mugwanya et al. showed that 70% and 96% of participants in the Partners PrEP study had a confirmed >75% of eGFR rebound to baseline level by four and eight weeks respectively after drug discontinuation [19]. This phenomenon may explain why no significant difference in eGFR decline was seen in our study

between “low PrEP users” and other participants. It is also important to underline that the intermittent exposure to TDF/FTC with on-demand PrEP was associated with a strong reduction in the relative risk of HIV infection, up to 97% with a median number of 18 pills per month [20]. These data suggest that on-demand PrEP may maximize the renal safety of TDF while providing a high level of protection against HIV.

Although daily PrEP with TDF/FTC is associated with a slight decline in eGFR, meta-analysis of clinical trials showed that the use of TDF/FTC in PrEP remains safe [28]. Most of the participants included in these clinical trials were young with normal renal function at baseline and no comorbidities. Compared to daily PrEP, the benefit of on-demand regimen in terms of preservation of renal function is likely to be negligible in these users. However, with the global roll-out of PrEP programmes, new PrEP users have emerged with higher risk of kidney dysfunction on TDF. Previous studies on daily PrEP highlighted that a baseline age >40 years or a baseline eGFR ≤ 90 mL/min/1.73 m² were associated with a greater eGFR reduction [13–15]. In our study, we did not find that participants at-risk of renal dysfunction (age >40 years, eGFR at baseline <90 mL/min/1.73 m² or hypertension) had a significantly greater slope of eGFR reduction over time, suggesting that on-demand PrEP may remain safe in this population. In the DISCOVER trial, daily PrEP with tenofovir alafenamide (TAF)/FTC was as effective as TDF to prevent HIV acquisition but was not associated with any creatinine clearance reduction at one year [26]. These data suggest that TAF/FTC will be probably the safest option for PrEP users with markers of renal vulnerability. However, its cost and availability may be important barriers for its use and on-demand PrEP with TDF/FTC may remain a valuable alternative.

Our study has several limitations. First, participants were not randomized in sub-groups by TDF exposure, which makes more difficult to model, retrospectively, the interaction between TDF exposure and eGFR decline, especially as TDF exposure was highly variable for each participant during follow-up due to the on demand dosing regimen which was linked to sexual activity. Second, participants included in the IPERGAY trial were young, caucasian, with few comorbidities and had normal renal function at baseline. Other studies are required to precise the safety of on demand PrEP with TDF/FTC in participants with altered renal function, other ethnicity, using nephrotoxic medications or with comorbidities such as diabetes or hypertension. Third, the proportion of TDF-induced tubulopathy may have been underestimated in our study by the lack of sensitivity of urine dipstick to detect proximal tubular dysfunction. A recent study conducted in participants of the IPrEx cohort showed that daily-PrEP may be associated with markers of renal tubular dysfunction [25]. The long term impact of such change is unknown and additional data are needed in the setting of on-demand PrEP. Fourth, the median follow-up in our study was only 19 months which could be too short to assess the long term renal impact of on-demand PrEP since PrEP use might last for several years in people at risk of HIV acquisition. Finally, we did not perform a direct measurement of GFR in our study, which is a common limitation in a large cohort of participants. The study would have gained to assess eGFR decline by a direct measure of GFR in a sample of the population.

5 | CONCLUSIONS

In the setting of the ANRS-IPERGAY PrEP trial conducted among MSM in France and Canada, the renal safety of on-demand PrEP was very good. Relative to daily PrEP, the overall reduction and intermittent exposure to TDF/FTC with such regimen may explain this beneficial outcome and have clinical relevance on the long term.

AUTHORS' AFFILIATIONS

¹Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ²INSERM, Villejuif, France; ³Hôpital Tenon, Paris, France; ⁴Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁵Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada; ⁶Hôpital de l'Archet, Nice, France; ⁷Hôpital G. Dron, Centre Hospitalier Universitaire de Tourcoing, Tourcoing, France; ⁸INSERM UIC 143 Nantes University, Nantes, France; ⁹Services des Maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire de l'Hôtel-Dieu, Nantes, France; ¹⁰Université Paris Sud, Paris Saclay, France; ¹¹Université de Paris Diderot Paris 7, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; ¹²INSERM UMR 944, Paris, France

COMPETING INTERESTS

JMM has participated to advisory boards for Gilead, Merck, ViiV and Teva and his institution has received research grants from Gilead. GP has received consulting fees from Gilead, Boehringer Ingelheim, Nephrotek, ViiVhealthcare, Abbvie, MSD and Bristol Myers Squibb. LC has received personal fees and non-financial support from Gilead Sciences, Janssen Cilag, Abbvie, MSD, ViiV Healthcare outside the submitted work. CT reports receiving support from Gilead Sciences and Pfizer. EC reports receiving support as an adviser for Janssen, MSD, and ViiV Healthcare, and non-financial support from Gilead Sciences. FR has received personal fees from Gilead, Janssen, Merck, Mylan and ViiV Healthcare, outside the submitted work. All other authors declare no competing interests.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

J-MM and GL designed the study. GL wrote the first draft of the report. GA, LM and IC designed the analysis. J-MM, GL, GA, LM, IC and CCa analysed the data. CCa coordinated data management. J-MM, GP, CC, CT, EC, ES, LC, FR took part in the study at their sites. All authors critically reviewed and approved the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the study participants for their trust in the study, the National Agency for Research on AIDS and Hepatitis (ANRS; France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites) and its Director Jean-François Delfraissy, Canadian HIV Trials Network, Fondation Pierre Bergé pour la prevention/Sidaction, and the Bill & Melinda Gates Foundation for their grant support, and to Gilead Sciences for donation of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. We thank the gay communities in France and Canada (AIDES, COQSIDA, REZO) who supported this work.

The ANRS IPERGAY Study Team includes the authors of this report and the following:

INSERM SC10-US19: L Meyer, C Capitant, I Charreau, E Netzer, N Leturque, J Binesse, V Foubert, M Saouzanet, F Euphrasie, D Carette, B Guillon, Y Saïdi, and J P Aboulker.

INSERM UMR 912 SESSTIM: B Spire, M Suzan, G Cattin, B Demoulin, L Sagaon-Teyssier, and N Lorente. ANRS: V Doré, E Choucair, S Le Mestre, A Mennequier, N Etien, M C Simon, A Diallo, S Gibowski, and J F Delfraissy.

Rezo Canada: D Thompson.

The Canadian HIV Trials Network: J Sas, J Pankovitch, M Klein, and A Anis.

Members of the Scientific Committee: Jean-Michel Molina (Chair), Mark A Wainberg, Benoit Trottier, Cécile Tremblay, Jean-Guy Baril, Gilles Pialoux, Laurent Cotte, Antoine Chéret, Armelle Pasquet, Eric Cua, Nolwenn Hall, Willy Rozenbaum, Christian Chidiac, Constance Delaugerre, Nathalie Bajos, Julie Timsit, Gilles Peytavin, Julien Fonsart, Isabelle Durand-Zaleski, Laurence Meyer, Jean-Pierre Aboulker, Bruno Spire, Marie Suzan-Monti, Gabriel Girard, Daniela Rojas Castro, Marie Préau, Michel Morin, David Thompson, Catherine Capitant, Anaïs Mennequier, Elias Choucair, Véronique Doré, Marie-Christine Simon,

Isabelle Charreau, Joanne Otis, France Lert, Alpha Diallo, Séverine Gibowski, and Cecile Rabian.

FUNDING

This work was supported by the ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites); the Canadian HIV Trials Network; the Fonds de dotation Pierre Bergé pour la Prévention – SIDACTION; Gilead Sciences; and the Bill and Melinda Gates Foundation.

REFERENCES

1. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363:2587–99.
2. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367:399–410.
3. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411–22.
4. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:2083–90.
5. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372:509–18.
6. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237–46.
7. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;387:53–60.
8. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3:e23–32.
9. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2012;26:867–75.
10. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS Lond Engl*. 2014;28:851–9.
11. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study–Thailand, 2005–2012. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;59:716–24.
12. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:246–54.
13. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, et al. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3:e521–8.
14. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure prophylaxis for HIV prevention in a large integrated health care system: adherence, renal safety, and discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;2016(73):540–6.
15. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, et al. Changes in kidney function associated with daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis use in the United States demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77(2):193–8.

16. Guidelines EACS. [cited 2018 Jan 15]. Available from: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
17. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA*. 2018;320:379–96.
18. Wever K, van Aghmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;2010(55):78–81.
19. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Reversibility of glomerular renal function decline in HIV-uninfected men and women discontinuing emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;2016(71):374–80.
20. Molina J-M, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4:e402–10.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
22. Fonsart J, Saragosti S, Taouk M, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral tenofovir and emtricitabine in blood, saliva and rectal tissue: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:478–85.
23. ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults. Version 1.0. Nov 4, 2008 [cited 2019 Jan 1]. Available from: <http://www.anrs.fr/Rubriquestransversales/Outils-pour-la-recherche>
24. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, et al. Low risk of proximal tubular dysfunction associated with emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis in men and women. *J Infect Dis*. 2016;214:1050–7.
25. Jotwani V, Scherzer R, Glidden DV, et al. Pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and kidney tubular dysfunction in HIV-uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;2018(78):169–74.
26. Hare C, Coll J, Ruane P, et al. The Phase 3 DISCOVER Study: daily F/TAF or F/TDF for HIV Pre-exposure Prophylaxis. 2019[Abstract 104] 26th Conference on Retroviruses and opportunistic infections (CROI) 4–7 March.
27. Drak D, Barratt H, Templeton DJ, et al. Renal function and risk factors for renal disease for patients receiving HIV pre-exposure prophylaxis at an inner metropolitan health service. *PLoS ONE*. 2019;14:e0210106.
28. Pilkington V, Hill A, Hughes S, et al. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad*. 2018;4:215–24.



SUPPORTING INFORMATION

Additional information may be found under the Supporting Information tab for this article.

Figure S1. Cumulative probability to have one measurement of estimated glomerular filtration rate falling below 70 mL/min/1.73 m² according to the treatment arm during the blind phase of the IPERGAY trial.

Figure S2. Cumulative probability to have one measurement of estimated glomerular filtration rate falling below 70 mL/min/1.73 m² among all participants initiating on-demand TDF/FTC based PrEP during the IPERGAY trial.

Impact on renal function of daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis in the ANRS-PREVENIR study

Geoffroy Liegeon^{1,2*}, Lambert Assoumou³, Jade Ghosn^{2,4}, Mayssam El Mouhebb², Romain Palich ⁵, Christia Palacios⁶, Laurence Slama⁷, Laure Surgers^{3,8}, Michèle Genin³, Lydie Beniguel³, Lauriane Goldwirt⁹, Claudine Duvivier^{10,11,12}, Daniela Rojas Castro¹³, Dominique Costagliola ³ and Jean-Michel Molina^{1,2,14} On behalf of the ANRS-PREVENIR Study Group†

¹Service des maladies infectieuses, Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Saint Louis et Lariboisière, Paris 75010, France; ²Université Paris Cité, Paris 75006, France; ³Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris 75646, France; ⁴Service des maladies infectieuses, AP-HP, Hôpital Bichat, Paris 75018, France; ⁵Service des maladies infectieuses, AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris 75013, France; ⁶Service des maladies infectieuses, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris 75020, France; ⁷Service des maladies infectieuses, AP-HP, Hôpital Hôtel Dieu, Paris 75004, France; ⁸Service des maladies infectieuses, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Paris 75012, France; ⁹Service de pharmacologie clinique, AP-HP, Hôpital Saint Louis, Paris 75010, France; ¹⁰Service des maladies infectieuses, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker Pasteur; IHU Imagine, Paris 75015, France; ¹¹Institut Cochin - CNRS 8104 - INSERM U1016 - RIL (Retrovirus, Infection, and Latency) Team, Université Paris Cité, Paris 75014, France; ¹²Institut Pasteur, Centre Médical de l'Institut Pasteur, Paris 75015 France; ¹³Association AIDES et Coalition plus, Pantin 93500, France; ¹⁴INSERM UMR 941, Paris 75010, France

Objectives: To assess the impact on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) of different tenofovir disoproxil/emtricitabine dosing regimens for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP).

Patients and methods: We included in the study individuals with baseline eGFR > 50 mL/min/1.73 m² who initiated PrEP in the ongoing ANRS-PREVENIR PrEP cohort. We retrospectively classified PrEP users in three groups: 'on-demand' (reported at ≥75% of study visits), 'daily' (≥75% of study visits) or 'switches'. We compared the area under curve (AUC) of the eGFR variation from baseline (ΔeGFR) between groups using analysis of covariance, and assessed factors associated with a negative AUC of ΔeGFR.

Results: From May 2017 to October 2020, 1253 PrEP-naïve participants (98% of MSM) were included in the study with a median follow-up of 22 months. 499 (40%), 494 (39%) and 260 (21%) users were in the group daily, on-demand and switches, respectively, for a median number of pills taken per week of 6, 1.7 and 4. The mean AUC of the ΔeGFR was -1.09 mL/min/1.73 m² in the daily PrEP group, -0.69 mL/min/1.73 m² in the switches group and +0.18 mL/min/1.73 m² with on-demand PrEP. In a model adjusted on baseline age and eGFR, the AUC of the ΔeGFR was significantly higher with on-demand PrEP compared to daily PrEP ($P=0.037$). Independent factors associated with a negative AUC of ΔeGFR were a daily PrEP regimen, a switches regimen, an age > 40 years and a baseline eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m².

Conclusions: On-demand PrEP dosing had a smaller impact on eGFR evolution than daily PrEP, but the difference was not clinically relevant.

Introduction

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir disoproxil/emtricitabine is highly effective in protecting individuals from HIV acquisition if adherence is high. As part of a combination prevention approach, a large PrEP rollout led to a significant reduction in the number of new HIV infections in different settings.^{1,2} Incorporating PrEP into

HIV prevention programmes is now a priority of HIV prevention policymakers, but barriers to PrEP uptake and implementation still exist. Tenofovir disoproxil-associated renal toxicity is the main safety concern that may hamper PrEP implementation and demedicalization strategies. In randomized placebo-controlled PrEP clinical trials, daily use of tenofovir disoproxil was not associated with an increased risk of tubulopathy or serious renal adverse events.³⁻⁵ However, a slight

but significant reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR) was reported in participants receiving tenofovir disoproxil in these trials.^{6–8} With the global rollout of PrEP programmes, this merits close consideration and new strategies need to be developed to reduce the risk of renal toxicity on PrEP. In daily PrEP cohort studies, an age ≥ 40 years or a baseline eGFR < 90 mL/min/1.73 m² were associated with a higher risk of creatinine clearance falling < 70 mL/min/1.73 m².^{9,10} Interestingly, these studies also correlated tenofovir concentration in hair or dried blood spots and eGFR decrease from baseline.^{9,10} In the randomized placebo-controlled on-demand PrEP ANRS-Ipergay trial, the mean slope of eGFR reduction was not statistically different between the tenofovir disoproxil and the placebo group.¹¹ This suggests that the reduction of exposure to tenofovir disoproxil with an on-demand PrEP regimen may improve the renal safety of PrEP. Although several cohort studies involve PrEP users following a daily or an on-demand PrEP regimens,^{12,13} the long-term impact of these PrEP regimen on the eGFR evolution has been poorly studied. We aimed in this study to compare the eGFR evolution between different PrEP dosing regimens in participants who initiated PrEP for the first time in the ongoing ANRS-PREVENIR PrEP cohort and to evaluate the occurrence of serious renal adverse events in PrEP users by taking advantage of data collected prospectively in the ANRS-Prevenir cohort study.

Patients and methods

Study design and participants

Data were collected from the ANRS-Prevenir study, an ongoing prospective cohort study aiming to scale-up PrEP in the Paris region to reduce the number of new HIV diagnoses among MSM (NCT 03113123). The study started in May 2017 in 24 sites in the Ile de France area. Participants enrolled in the Prevenir study were HIV-negative adults initiating or continuing PrEP according to French guidelines.¹⁴ The main exclusion criteria included a creatinine clearance below 50 mL/min by the Cockcroft and Gault equation, a history of chronic kidney disease, osteoporosis or osteopenia and a positive hepatitis B surface antigen for participants opting for on-demand PrEP. For the present analysis, only participants who initiated PrEP in the Prevenir study, with a creatinine value available at baseline and at least at one follow-up visit, were selected. PrEP was prescribed as a daily or on-demand regimen according to participants' preferences after discussion with the study investigator. Participants were allowed to switch between daily and on-demand regimen during the follow-up. This information was collected at each study visit. A fixed-dose combination of tenofovir disoproxil and emtricitabine (245 mg/200 mg per pill) was delivered by local or private pharmacies. As generics drugs of tenofovir disoproxil/emtricitabine are available in France, participants were asked to report whether they used generic or branded drugs. Socio-demographic characteristics, alcohol and recreational drug use, sexual behaviour and adherence to PrEP during the last sexual intercourse were collected before each study visit at home using a computer-assisted structured interview.

Data collection

Study visits were scheduled at enrolment, 1 month and every 3 months thereafter. Serum creatinine was measured in a city laboratory before each study visit. In the present analysis, we used the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to calculate eGFR, which provides a more accurate estimate of GFR.¹⁵ Adverse events were recorded, and renal toxicity was graded according to the scale of the severity of adverse events in adults used by the France Recherche Nord et Sud Sida-HIV et Hépatites (National Agency of Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS)).¹⁶ At each study visit, the study investigator assessed the PrEP regimen used by the

participants and the number of pills taken in the week before the visit. The ANRS-Prevenir study protocol planned to measure the tenofovir diphosphate and emtricitabine triphosphate concentrations in dried blood spots in all participants at the 12-month visit, as previously described.¹⁷ At the time of this sub-study, drug concentrations in dried blood spots (DBS) were available in a random sample of 288 participants who were included in the analysis.

Outcomes

The primary outcome was the change from baseline in eGFR. The secondary endpoints were: (i) factors associated with a negative AUC of Δ eGFR; (ii) correlation between the concentration of tenofovir diphosphate (TFV-DP) in DBS at 12 months and the AUC of Δ eGFR; (iii) the occurrence of more than 25% reduction in eGFR from baseline on two consecutive measurements; (iv) occurrence of two consecutive eGFR measurement below 60 mL/min during follow up and (v) incidence of PrEP discontinuation for renal adverse events.

Statistical analysis

For this analysis, we included all participants who initiated PrEP within the ANRS-Prevenir study and had a creatinine available at enrolment and follow-up visits between May 2017 and October 2020. We arbitrarily and retrospectively classified the study population into three groups: daily for users who reported to use daily PrEP at $\geq 75\%$ of study visits; on-demand for users who reported to use on-demand PrEP at $\geq 75\%$ of study visits and switches for users who alternated periods of on-demand and daily PrEP and did not meet the criteria for classification in the on-demand or daily group. Baseline characteristics were compared by Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and chi-square or Fisher's exact tests for qualitative variables. We calculated the AUC of the eGFR variation from baseline (Δ eGFR) to evaluate the eGFR evolution over the study period. Unadjusted and adjusted analysis of covariance was done to compare the impact of PrEP dosing strategy on the AUC of Δ eGFR. The multivariable model accounted for age, baseline eGFR, and all variables with univariate P values < 0.20 . The following variables were assessed: age (≤ 40 versus > 40 years), baseline eGFR (< 90 versus ≥ 90 mL/min/1.73 m²), white race (yes/no), hypertension (yes/no), cardiovascular disease (yes/no), body mass index (< 18 , 18 – 25 , > 25 kg/m²), use of chemsex (yes/no) and use of nephrotoxic drugs. A similar analysis was performed on participants with high-risk factors of kidney dysfunction on PrEP at baseline (age > 40 years and/or a baseline eGFR < 90 mL/min/1.73 m²). Unadjusted and adjusted analysis of covariance was also performed to assess the association between the concentration of TFV-DP in DBS measured at 12 months and the AUC of Δ eGFR from months 9 to 12, because DBS at month 12 measures the drug concentration of the last 2 months. Age, baseline eGFR and hypertension were used for adjustment. Using logistic regression models, we also assessed risk factors associated with a negative AUC of Δ eGFR. In addition to age and baseline eGFR, all variables described before with a P value < 0.20 in the univariable logistic regression models were retained for the multivariable model. Renal adverse events were defined by the occurrence of more than 25% reduction in eGFR from baseline on two consecutive measurements, or two consecutive eGFR measurements less than 60 mL/min during follow-up or PrEP discontinuation for renal adverse events. The incidence of each endpoint per 100 person-years of follow-up along its 95% confidence interval (95% CI) was calculated as the number of events over the cumulated duration of follow-up for all participants. All P values and confidence intervals were two-sided. All analyses were conducted using SAS software (v.9.4, SAS Institute).

Ethics

The protocol of the ANRS-PREVENIR study was approved by public health authorities and by ethics committees in France (CPP Paris Ile de France IV). All participants enrolled in the ANRS-Prevenir study provided written

consent authorizing the use of their clinical and laboratory data for research purposes and publication.

Results

Characteristics of study participants

The disposition of PrEP users is depicted in Figure 1. Of the 3067 participants included in the ANRS-Prevenir study between May 2017 and October 2020, 1253 were eligible for this study. Among them, 499 (40%) were classified as daily PrEP users, 494 (39%) as on-demand PrEP users and 260 (21%) were classified in the switches group. The characteristics of participants by PrEP dosing regimen are described in Table 1. Study participants were mostly MSM (1233 (98%)) with a median (IQR) age of 34 (27–42) years. Few participants reported medical history, 62 (5%) used a nephrotoxic drug concomitantly with PrEP and 148 (12%) had chemsex during the last sexual intercourse. The median eGFR (IQR) at baseline was 104 (92–114) mL/min/1.73 m² and 537 (43%) of study participants had baseline risk factors of kidney dysfunction with an age >40 years and/or a baseline eGFR <90 mL/min/1.73 m². During the study, the median (IQR) number of pills reported in the week before the visit was six (5.2–6.8) in the daily PrEP group, four (2.5–5.3) in the switches group and 1.7 (0.2–3.0) for on-demand PrEP. The median follow-up time (IQR) was 22.3 (16.1–24.0) months. The proportion of participants using a generic form of tenofovir disoproxil/emtricitabine was 75% at baseline and increased to 94% during the study.

Evolution of eGFR according to PrEP dosing regimen

The mean eGFR variation from baseline (Δ eGFR) by PrEP dosing regimen is described in Figure 2. After a drop in eGFR occurring in the first 3 months after PrEP initiation, there was a gradual increase

in eGFR until 24 months, whatever the PrEP dosing regimen. At 24-month visit, the mean I_e eGFR from baseline was -0.1 mL/min/1.73 m² in the daily PrEP group, $+0.9$ mL/min/1.73 m² in the switches group and $+2.7$ mL/min/1.73 m² in the on-demand PrEP group. After a median (IQR) follow-up time of 22.3 (16.1–24) months, the mean AUC of the Δ eGFR was -1.09 mL/min/1.73 m² (95%CI [-1.83; -0.34]) in the daily PrEP group, -0.69 mL/min/1.73 m² [95%CI (-1.72 ; 0.34)] in the switches group and $+0.18$ mL/min/1.73 m² [95%CI (-0.57 ; 0.93)] with on-demand PrEP. Compared to daily PrEP, the AUC of the Δ eGFR was significantly higher in the on-demand PrEP group (unadjusted $P=0.019$). The difference persisted when the analysis was adjusted on baseline age and eGFR [daily PrEP: $+0.39$ mL/min/1.73 m² (95%CI (-0.40 ; 1.19)), on-demand: $+1.47$ mL/min/1.73 m² [95%CI (0.70; 2.25), adjusted $P=0.037$]. In participants with baseline risk factors of kidney dysfunction, the adjusted mean AUC of Δ eGFR was significantly greater in the on-demand group [$+0.21$ mL/min/1.73 m², 95%CI (-1.44 ; 1.85)] compared to the daily group [-1.44 mL/min/1.73 m², 95%CI (-3.01 ; 0.13)] (adjusted $P=0.045$).

Correlation between the concentration of TFV-DP in DBS at 12 months and the AUC of Δ eGFR

A total of 288 participants had a measurement of TFV-DP in DBS at the 12-month visit. The mean TFV-DP concentration in DBS was 1382 fmol/punch in the daily group ($n=96$), 526 fmol/punch in the on-demand group ($n=119$) and 989 fmol/punch in the switches group ($n=73$). The mean concentration did not significantly differ among those with ≤ 40 years (888 fmol/L) compared to those >40 years (996 fmol/L) ($P=0.279$). Of the 288 participants, 90 PrEP users had TFV-DP in DBS <600 fmol/punch, 121 had a concentration ranging from 600 to 1250 fmol/punch and 77 had TFV-DP >1250 fmol/punch. This corresponds to an estimated pill intake in the past

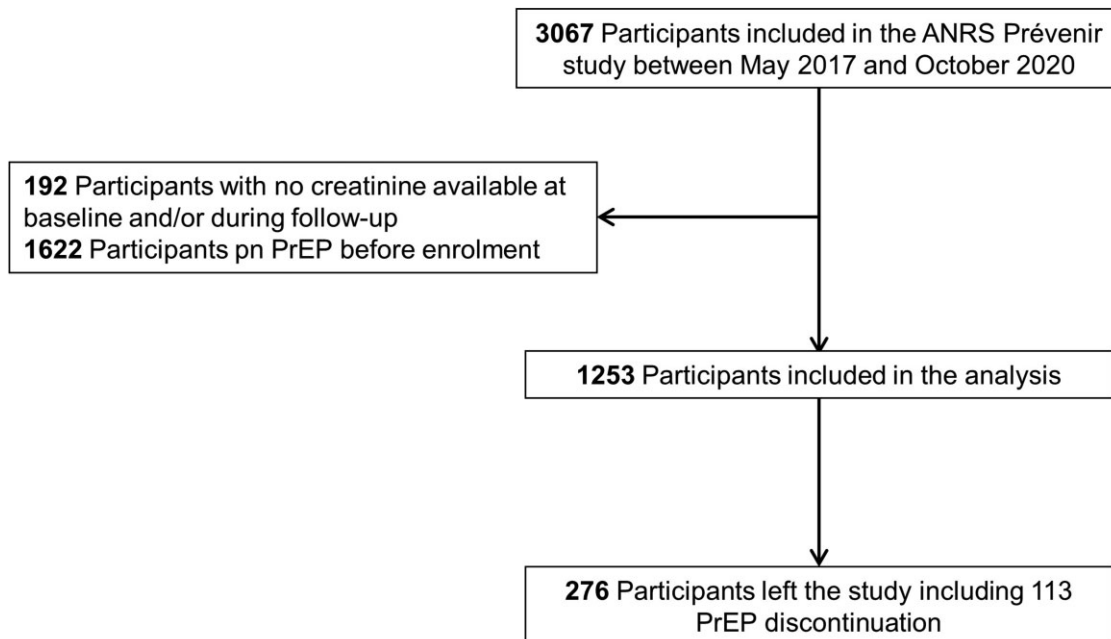


Figure 1. Patient disposition.

Table 1. Baseline characteristics of participants by PrEP dosing regimen

	Total n=1253	Daily n=499 (40%)	Switches n=260 (21%)	On-demand n=494 (39%)	P value
Gender or sexual orientation —no (%)					
Men having sex with men or bisexual	1233 (98.4%)	488 (97.8%)	255 (98.1%)	490 (99.2%)	0.004
Transgender females having sex with men	5 (0.4%)	4 (0.8%)	1 (0.4)	0	
Heterosexual women	6 (0.5%)	6 (1.2)	0	0	
Heterosexual men	9 (0.7%)	1 (0.2)	4 (1.5)	4 (0.8%)	
Median age (IQR) —year	34 (27–42)	34 (28–42)	32 (24–41)	35 (28–44)	0.001
Age group —no (%)					
18–24 years	144 (11.5)	54 (10.8)	36 (13.8)	54 (10.9)	0.13
25–29 years	274 (21.9)	108 (21.6)	69 (26.5)	97 (19.7)	
30–39 years	416 (33.2)	180 (36.1)	79 (30.4)	157 (31.8)	
>40 years	449 (33.4)	157 (31.5)	76 (29.3)	186 (37.6)	
Origin —no (%)					
European	1067 (85.1)	413 (82.8)	225 (86.5)	429 (86.4)	0.61
African	40 (3.2)	18 (3.6)	9 (3.5)	13 (2.6)	
Asian	31 (2.5)	13 (2.6)	6 (2.3)	12 (2.4)	
Others	115 (9.2)	55 (11)	20 (7.7)	40 (8.1)	
Chemsex during the last sexual intercourse^a —no (%)	148 (11.8)	54 (10.8)	38 (14.6)	56 (11.3)	0.28
Medical history —no (%)					
Diabetes	9 (0.7)	5 (1)	0	4 (0.8)	0.32
Hypertension	49 (3.9)	29 (5.8)	6 (2.3)	14 (2.8)	0.022
Dyslipidemia	8 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.0)	0.53
Concomitant use of nephrotoxic drugs —no (%)	62 (5.0)	34 (6.8)	7 (2.7)	21 (4.3)	0.033
Weight (kg) —median (IQR)	72 (65–80)	72 (65–80)	72 (66–79)	72 (65–79)	0.83
BMI (kg/m²) —median (IQR)	22.7 (20.9–24.8)	22.9 (21.0–24.9)	22.6 (21.0–24.7)	22.6 (20.9–24.6)	0.51
Creatinine (μmol/l) —mean (IQR)	83.0 (76.0–92.0)	83.0 (75.0–90.0)	83.0 (77.0–93.5)	83.0 (76.0–92.0)	0.047
eGFR^b (mL/minute/1.73 m²) —median (IQR)	103.6 (91.5–114.2)	104.6 (92.9–114.5)	102.7 (89.5–116.3)	102.7 (91.3–112.7)	0.12
eGFR < 90 mL/min/1.73 m ² —no (%)	284 (22.7)	96 (19.2)	68 (26.1)	120 (24.3)	0.053
eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m ² —no (%)	969 (77.3)	403 (80.8)	192 (73.9)	374 (75.7)	
At risk of kidney dysfunction —no (%) (age > 40 years or baseline eGFR < 90 mL/min/1.73 m ²)	537 (42.9)	198 (39.7)	108 (41.5)	231 (46.8)	0.070

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; TD, tenofovir disoproxil

^aRecreational drugs that were reported at enrolment visit included ecstasy, crack cocaine, cocaine, crystal, speed, and c-hydroxybutyric acid or c-butyrolactone;

^beGFRcalculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

2 months before the 12-month visit of ≤2 doses per week (<600 fmol/punch), 3 to 5 pills per week (600 to 1250 fmol/punch) and >5 pills per week (>1250 fmol/punch). Participants with lower concentration of TFV-DP in DBS at 12 months tended to have a higher AUC of ΔeGFR between months 9 and 12 (Table 2).

In a model adjusted for age and baseline eGFR, the mean AUC of ΔeGFR from M9 to M12 was +2.01 mL/min/1.73 m² among users with TFV-DP concentration <600 fmol/punch at 12 months compared to −0.68 mL/min/1.73 m² in participants with a TFV-DP concentration ranging from 600 to 1250 fmol/punch (*P* = 0.13) and −0.43 mL/min/1.73 m² among those with a TFV-DP concentration >1250 fmol/punch (*P* = 0.21). We also observed a correlation between the TFV-DP concentration in DBS at

12 months and the mean ΔeGFR from M9 to M24: TFV-DP < 600 fmol/punch: +2.10 mL/min/1.73 m², 600 to 1250 fmol/punch: +0.29 mL/min/1.73 m² (*P* = 0.18), and >1250 fmol/punch: −0.41 mL/min/1.73 m² (*P* = 0.09). A similar correlation was found from baseline to M12: TFV-DP < 600 fmol/punch: +1.31 mL/min/1.73 m², 600 to 1250 fmol/punch: −0.46 mL/min/1.73 m² (*P* = 0.12) and >1250 fmol/punch: −0.26 mL/min/1.73 m² (*P* = 0.21).

Factors associated with a negative AUC of ΔeGFR from baseline

The multivariable logistic regression analysis showed that age >40 years, baseline eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m², daily PrEP and

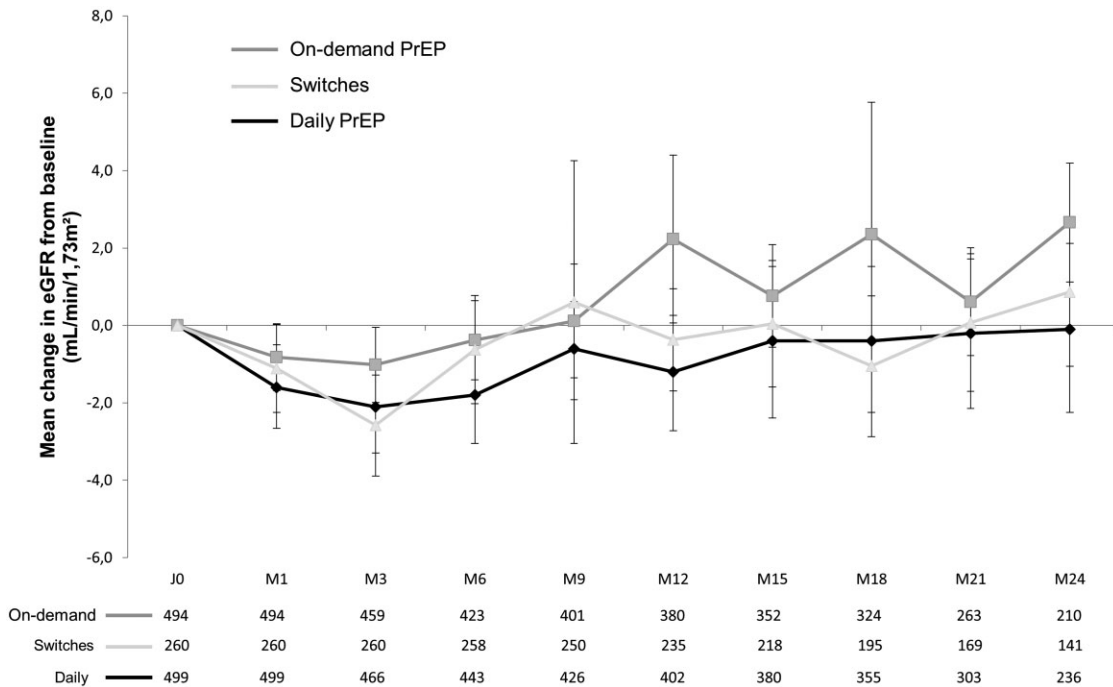


Figure 2. Mean change in eGFR from baseline according to PrEP dosing regimen.

switches regimen were independently associated with a higher risk of negative eGFR variation from baseline (Table 3). The risk of having a negative AUC of Δ eGFR was 1.5-fold higher for daily PrEP users compared to on-demand PrEP users (adjusted OR = 1.45, 95%CI 1.12 to 1.89).

Severe renal adverse events during the study

Over a median follow-up of 22.3 months (IQR: 16.1 to 24.0), corresponding to 1991 person-years, five PrEP users experienced >25% reduction in eGFR on two consecutive measurements, leading to an incidence rate of 2.5 per 1000 person-years (95% CI 0.8 to 5.9). All these users had a baseline creatinine >90 mL/min/1.73 m². Of these five participants, two were in the daily group, two were in the on-demand group and one was in the switches group. Another five users (two in the daily group, two in the on-demand group and one in the switches group) experienced two consecutive eGFR <60 mL/min/1.73 m², which also corresponded to an incidence rate of 2.5 per 1000 person-years (95% CI 0.8 to 5.9). Four participants had a baseline eGFR <70 mL/min/1.73 m² including two with an eGFR <60 mL/min/1.73 m². No case of Fanconi syndrome was reported. Two PrEP users temporarily discontinued PrEP because of decrease in eGFR. One had decline in eGFR from 72 to 54 mL/min/1.73 m² at 3-month visit with on-demand PrEP and the other one had decrease in eGFR from 84 to 71 mL/min/1.73 m² 6 months after starting daily PrEP. PrEP was re-challenged in these two participants without further relapse.

Discussion

In our study, the renal safety of PrEP with tenofovir disoproxil/emtricitabine was good, whatever the dosing regimen. On-demand

PrEP had a smaller impact on eGFR evolution compared to daily PrEP, but the difference was not clinically relevant. An age >40 years, baseline eGFR \geq 90 mL/min/1.73 m² and a daily PrEP regimen were associated with a higher risk of negative eGFR variation from baseline. Renal adverse events leading to PrEP discontinuation were rare.

As reported in previous studies, eGFR evolution was marked by a slight drop in the first months followed by a gradually increased.^{6,8,18,19} In our study, the mean eGFR variation from baseline was -0.1 mL/min/1.73 m² in the daily PrEP group at 2 years, which was in line with the variation observed on daily tenofovir disoproxil/emtricitabine in the Partners PrEP (-1.01 mL/min/1.73 m²) and DISCOVER trials (-0.4 mL/min/1.73 m²).^{8,18} Interestingly, the mean eGFR variation from baseline at two years in the on-demand group was +2.7 mL/min/1.73 m², close to that observed in daily PrEP with tenofovir alafenamide/emtricitabine in the DISCOVER trial (+3.7 mL/min/1.73 m²). The incidence of confirmed \geq 25% eGFR reduction from baseline was 2.5 per 1000 person-years, which was lower compared to previous reports. In the Partners PrEP trial, the proportion of individuals who has confirmed \geq 25% eGFR reduction from baseline by 2 years on daily tenofovir disoproxil/emtricitabine was 2.5%. In the EPIC-NSW cohort study in Australia, the incidence of confirmed eGFR <60 mL/min/1.73 m² was 5.8 per 1000 person-years²⁰ compared to 2.5 per 1000 person-years in our study. This difference may be explained by a lower exposure to PrEP as 60% of study participants in the ANRS-Prevenir study followed a non-daily PrEP regimen and/or by a higher proportion of participants (27%) with a baseline eGFR <90 mL/min/1.73 m² in the EPIC-NSW study. In our study, confirmed eGFR <60 mL/min/1.73 m² mainly occurred in participants with an eGFR at baseline <70 mL/min/1.73 m² and the study protocol allowed to include

Table 2. Relationship between TFV-DP concentration in DBS at 12 months and the mean AUC of Δ eGFR from M9 to M12 in the 288 users with DBS available

Risk factors	Univariate model		Adjusted analysis ^a	
	Mean AUC of eGFR from M9 to M12 (mL/minute/1.73 m ²)	P value	Mean AUC of eGFR from M9 to M12 (mL/minute/1.73 m ²)	P value
Concentration of TFV-DP in DBS at 12 months				
<600 fmol/punch (n=90)	1.41 (-1.31;4.13)	—	2.01 (-0.82;4.83)	—
600–1250 fmol/punch (n=121)	-1.42 (-3.65;0.82)	0.12	-0.68 (-3.02;1.65)	0.13
>1250 fmol/punch (n=77)	-0.76 (-3.54;2.01)	0.27	-0.43 (-3.23;2.37)	0.22
Age				
>18 to ≤40 years (n=180)	-0.02 (-1.92;1.89)	—	1.30 (-0.91;3.52)	—
>40 years (n=108)	-1.01 (-3.32;1.31)	0.52	-0.71 (-3.04;1.63)	0.22
Baseline eGFR				
<90 mL/min/1.73 m ² (n=87)	1.63 (-1.06;4.32)	—	2.193 (-0.56;4.94)	—
≥90 mL/min/1.73 m ² (n=201)	-1.27 (-3.01;0.47)	0.077	-1.56 (-3.50;0.30)	0.031
Hypertension				
Non (n=276)	-0.40 (-1.91;1.10)	—		
Yes (n=12)	-0.62 (-7.43;6.20)	0.95		

^aAdjusted on baseline age and eGFR.

participants with a creatinine clearance between 50 and 60 mL/min, which may also have overestimated the occurrence of this event. As reported in previous studies,^{9,21,10} we also found that PrEP users with an age >40 years had a higher risk of eGFR reduction, whatever the PrEP regimen. Participants with a baseline eGFR ≥90 mL/min/1.73 m² also had a greater risk of eGFR reduction, as previously described in iPrEx OLE.⁹

The main strength of this study is to follow and compare three PrEP dosing regimen over a 2-year period in a large cohort of PrEP users in Paris region. Study participants were retrospectively classified in each group and cannot be considered as following strictly a daily or on-demand PrEP regimen, since the classification criterion was based on the dosing regimen reported by users at ≥75% of study visits. This choice, which tended to reduce the differences between groups in terms of PrEP exposure, underlines the robustness of our results. As an increasing number of PrEP users' alternate periods of daily and on-demand PrEP, we also defined a 'switches group' to reflect the diversity of PrEP use. In the on-demand group, the median number of pills taken in the week before the visit was 1.7 pills, which was lower than the number of pills reported in the Ipergay OLE (18 per month).²² It is likely that this difference explains the better renal safety profile observed with on-demand PrEP in this study compared to the Ipergay trial, in which the mean slope of eGFR reduction from baseline of -1.14 mL/min/1.73 m² per year.¹¹ In our study, an on-demand PrEP dosing regimen was associated with a lower risk of negative eGFR variation from baseline over the study period compared to a daily PrEP. This difference between on-demand and daily regimen was confirmed using the measurement of TFV-DP in DBS performed for each participant at the 12-month visit. PrEP users with a lower concentration of TFV-DP in DBS at 12 months tended to have a positive AUC of Δ eGFR between months 9 and 12. This trend also existed during the first year after PrEP initiation and between months 9 and 24, although the level of exposure of

individuals to tenofovir was unknown on these periods. These results are in line with previous studies showing a correlation between tenofovir disoproxil exposure and eGFR reduction using pharmacological dosages in daily and on-demand PrEP.^{9–11} However, over the 2-year period, the benefit of on-demand PrEP compared to daily PrEP in term of renal safety was very small and not clinically relevant. This is related to the good renal safety profile of daily PrEP, which was confirmed in this study. In participants with risk factors of kidney dysfunction (age >40 years or a baseline eGFR <90 mL/min/1.73 m²), renal safety concerns should be integrated in the choice of the PrEP regimen. In our study, among participants at risk of kidney dysfunction, the AUC of eGFR variation with on-demand PrEP was positive (+0.21 mL/min/1.73 m²) over the study period compared to the daily group (-1.44 mL/min/1.73 m²), suggesting that an on-demand PrEP regimen would be safer in those individuals. The dose response relationship between the level of exposure to tenofovir and the reduction in eGFR^{9–11} is also a compelling argument for the use of an on-demand PrEP regimen in users at risk of kidney dysfunction. In the DISCOVER trial, tenofovir alafenamide/emtricitabine has been shown highly effective for HIV PrEP in MSM.^{23,18} As tenofovir alafenamide/emtricitabine can be prescribed in users with a baseline eGFR ranging from 30 to 60 mL/min/1.73 m², this is probably the treatment of choice for PrEP users with borderline renal function. However, tenofovir alafenamide/emtricitabine is not approved for PrEP in many countries, as in Europe, and the question of cost remains a barrier to its use. An on-demand PrEP dosing strategy based on tenofovir disoproxil/emtricitabine should be considered as an alternative option for users with eGFR of about 60 mL/min/1.73 m² who cannot access to tenofovir alafenamide/emtricitabine. However, this requires a careful discussion with the user to ensure that the on-demand PrEP dosing regimen is suitable to the user's needs and that the dosing will be properly followed. In the ANRS-Prevenir

Table 3. Factors associated with a negative eGFR variation from baseline

	Univariate model		Multivariate model	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
PrEP dosing regimen				
On-demand PrEP (n=494)	Reference		Reference	
Daily PrEP (n=499)	1.52 (1.18–1.95)	0.058	1.45 (1.12–1.89)	0.001
Switches (n=260)	1.34 (0.99–1.82)		1.44 (1.05–1.98)	0.023
Age				
>18 to ≤40 years (n=834)	Reference		Reference	
>40 years (n=419)	1.15 (0.91–1.46)	0.24	1.55 (1.18–2.03)	0.002
Baseline eGFR				
<90 mL/min/1.73 m ² (n=284)	Reference		Reference	
≥90 mL/min/1.73 m ² (n=969)	2.90 (2.21–3.82)	<0.001	3.53 (2.61–4.76)	<0.001
White				
Yes (n=1213)	Reference		Reference	
No (n=40)	1.70 (0.90–3.24)	0.11	1.58 (0.80–3.12)	0.18
Hypertension				
No (n=1204)	Reference		Reference	
Yes (n=49)	2.46 (1.27–4.77)	0.008	1.21 (0.46–3.18)	0.70
Cardiovascular comorbidities				
No (n=1232)	Reference		Reference	
Yes (n=15)	2.15 (0.68–6.78)	0.19	1.50 (0.42–5.41)	0.53
Body mass index				
18 to 25 kg/m ² (n=908)	Reference			
>25 kg/m ² (n=268)	0.95 (0.72–1.25)	0.57		
<18 kg/m ² (n=29)	1.17 (0.54–2.52)	0.64		
Chemsex				
No (n=1105)	Reference			
Yes (n=148)	1.08 (0.77–1.53)	0.65		
Concomitant use of nephrotoxic drugs				
No (n=1191)	Reference		Reference	
Yes (n=62)	2.53 (1.40–4.57)	0.002	2.12 (0.90–4.99)	0.086

Abbreviations: OR, odds ratio; CI confidence interval.

cohort, HIV incidence among on-demand PrEP users was low (1.1 per 1000 person-years) and did not differ significantly with daily PrEP, which confirmed the high effectiveness of this regimen in a real-world setting. Our study also confirmed that generic forms of tenofovir disoproxil/emtricitabine were safe for the kidneys.

Our study has several limitations. First, participants were not randomized by PrEP dosing regimen, making more difficult to correctly assess the relationship between PrEP dosing regimen and eGFR evolution. Even though analyses were adjusted for multiple covariates, residual confounding may persist. Notably, we cannot exclude that some prescribers recommended an on-demand regimen for users with borderline renal function. Second, drug dosages were performed in a subset of participants and at a single moment, making it difficult to evaluate adherence to each dosing regimen during the study. Therefore, some participants may have been classified in the wrong treatment group. Third, participants included in the study were mostly Caucasian with few comorbidities such as diabetes or hypertension. Concomitant use of nephrotoxic drugs with PrEP was rarely reported. Other studies will be needed in these users to assess the impact of PrEP dosing regimen on eGFR evolution. Fourth, we did not evaluate the prevalence of tenofovir

disoproxil-associated proximal tubular dysfunction, that can occur without creatinine elevation. However, a sub-study of the Partner PrEP trial has shown that daily PrEP was not associated with an increased risk of tubulopathy at 2 years.³ Fifth, the long-term impact of those different PrEP dosing regimen on renal function was not correctly assessed since the median follow-up time was 22 months. Finally, we did not perform a direct measurement of GFR in our study. The study would have gained to directly measure GFR in a subset of participants or to use more specific biomarkers, which are not affected by muscle mass or diet, as cystatin C.

To conclude, in the ANRS-Prevenir study, the renal safety of PrEP with tenofovir disoproxil/emtricitabine was very good after 2 years, whatever the dosing regimen used. On-demand PrEP had a smaller impact on eGFR evolution compared to daily PrEP, but the difference was not clinically relevant.

Acknowledgements

We are grateful to the study participants for their trust in the study, to ANRS/MIE and its Directors Professor Jean-François Delfraissy, François Dabis and Yazdan Yazdanpanah, and Véronique Doré for her role in

overseeing studies on prevention at ANRS, to SIDACTION and the Ile de France region for their grant support, to Gilead Sciences for their grant. We thank our community advisory board for continuous support during the study [S. Karon (secretary), D. Villard (Action Santé Alternative), J.M. Astor (Boucle Rouge), D. Ganaye (Federation LGBT), T. Craig (Act-Up), B. Brive (J'y suis j'y reste), R. Orioli (Les flamands roses), M. Vanhedde (Solidarite SIDA), H. Baudoin (Sida info service), H. Fisher (TRT-5)] and the gay communities in France (AIDES, Coalition plus) who supported this work.

The ANRS Prevenir study team includes the authors of this report and the following people: INSERM UMR 912 SESSTIM: B. Spire, M. Suzan, G. Cattin, B. Demoulin, L. Sagaon-Teyssier, N. Lorente, and ANRS/MIE: V. Doré, M. Ben-Mechlia, S. Le Mestre, N. Etien, A. Diallo, S. Gibowski, Y. Yazdanpanah. Members of the Scientific Committee: Jean-Michel Molina (Chair), Jade Ghosn and Daniela Rojas (co-chairs), Gilles Pialoux, Willy Rozenbaum, Jean-François Delfraissy, François Dabis, Constance Delaugerre, Nathalie Bajos, Bruno Spire, David Michiels, Marie Suzan-Monti, Gabriel Girard, Daniela Rojas Castro, Marie Préau, Alpha Diallo, Séverine Gibowski and François Durand.

References

- 1 Grulich AE, Jin F, Bavinton BR *et al.* Long-term protection from HIV infection with oral HIV pre-exposure prophylaxis in gay and bisexual men: findings from the expanded and extended EPIC-NSW prospective implementation study. *Lancet HIV* 2021; **8**: e486–94. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00074-6)
- 2 San Francisco, Department of Public Health, Population Health Division, HIV Epidemiology Section, 2021 HIV Epidemiology Annual Report.
- 3 Mugwanya K, Baeten J, Celum C *et al.* Low risk of proximal tubular dysfunction associated with emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis in men and women. *J Infect Dis* 2016; **214**: 1050–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jjw125>
- 4 Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D *et al.* Elevations in serum creatinine with tenofovir-based HIV pre-exposure prophylaxis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **71**: e115–118. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000906>
- 5 Schaefer R, Amparo da Costa Leite PH, Silva R, *et al.* Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multi-country meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV* 2022; **9**: e242. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00004-2)
- 6 Solomon MM, Lama JR, Glidden DV *et al.* Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014; **28**: 851–9. <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000156>
- 7 Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P *et al.* Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study–Thailand, 2005–2012. *Clin Infect Dis* 2014; **59**: 716–24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu355>
- 8 Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C *et al.* Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 246–54. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.6786>
- 9 Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, *et al.* Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2016; **3**: e521–8. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30153-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30153-9)
- 10 Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL *et al.* Changes in kidney function associated with daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis use in the United States demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**: 193–8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001566>
- 11 Liegeon G, Antoni G, Pialoux G *et al.* Changes in kidney function among men having sex with men starting on demand tenofovir disoproxil fumarate—emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis. *J Int AIDS Soc* 2020; **23**: e25420. <https://doi.org/10.1002/jia2.25420>
- 12 Hoornenborg E, Achterbergh RC, van der Loeff MFS *et al.* Men who have sex with men more often chose daily than event-driven use of pre-exposure prophylaxis: baseline analysis of a demonstration study in Amsterdam. *J Int AIDS Soc* 2018; **21**: e25105. <https://doi.org/10.1002/jia2.25105>
- 13 Vuylsteke B, Reyniers T, De Baetselier I *et al.* Daily and event-driven pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men in Belgium: results of a prospective cohort measuring adherence, sexual behaviour and STI incidence. *J Int AIDS Soc* 2019; **22**: e25407. <https://doi.org/10.1002/jia2.25407>
- 14 Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du Groupe d'experts. Prévention et dépistage. April 2018. Available at: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf
- 15 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- 16 ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults. Version 1.0. 4 November 2008.
- 17 Goldwirt L, Bauer R, Liegeon G *et al.* Estimated pill intake with on-demand PrEP with oral TDF/FTC using TFV-DP concentration in dried blood spots in the ANRS IPERGAY trial. *J Antimicrob Chemother* 2021; **76**: 2675. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab253>
- 18 Ogbuagu O, Ruane PJ, Podzamczak D *et al.* Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2021; **8**: e397–407. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00071-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00071-0)
- 19 Petrucci KCS, Baia-da-Silva DC, Val F *et al.* Kidney function and daily emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis against HIV: results from the real-life multicentric demonstrative project PrEP Brazil. *AIDS Res Ther* 2022; **19**: 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35209929>

- 20** Drak D, Mcmanus H, Vickers T *et al.* Renal impairment in a large-scale HIV preexposure prophylaxis implementation cohort. *AIDS* 2021; **35**: 2319–26. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003035>
- 21** Marcus JL, Hurley LB, Hare CB *et al.* Preexposure prophylaxis for HIV prevention in a large integrated health care system: adherence, renal safety, and discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**: 540. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001129>
- 22** Molina J-M, Charreau I, Spire B *et al.* Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2017; **4**: e402–10. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30089-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30089-9)
- 23** Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA *et al.* Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; **396**: 239–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31065-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31065-5)

Proximal tubular dysfunction in pregnant women receiving tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Geoffroy Liegeon^{1,2*}, Nicole Ngo-Giang-Huong^{2,3}, Nicolas Salvadori^{2,3}, Piyawan Bunpo⁴, Ratchada Cressey⁴, Jullapong Achalapong⁵, Prateep Kanjanavikai⁶, Orada Patamasingh Na Ayudhaya⁷, Sinart Prommas⁸, Thitiporn Siriwachirachai⁹, Prapan Sabsanong¹⁰, Jean Yves Mary¹¹ and Gonzague Jourdain^{2,3}, on behalf of the iTAP Study Team†

¹Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint-Louis et Lariboisière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Paris, Paris, France; ²MIVEGEC, Université Montpellier, CNRS, IRD, Montpellier, France; ³Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand; ⁴Division of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Thailand; ⁵Department of Obstetrics, Chiangrai Prachanukroh Hospital, Chiang Rai, Thailand; ⁶Department of Obstetrics, Banglamung Hospital, Chonburi, Thailand; ⁷Department of Obstetrics, Nopparat Rajathanee Hospital, Bangkok, Thailand; ⁸Department of Obstetrics, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand; ⁹Department of Obstetrics, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen, Thailand; ¹⁰Department of Obstetrics, Samutsakhon Hospital, Samutsakhon, Thailand; ¹¹INSERM U1153, Team ECSTRA, Université Paris Diderot – Paris 7, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Background: Data evaluating the risk of proximal tubular dysfunction in women receiving tenofovir disoproxil fumarate for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HBV are scarce.

Objectives: To assess the risk of proximal tubulopathy in pregnant women receiving tenofovir disoproxil fumarate for PMTCT of HBV.

Patients and methods: We used urine samples collected from HBV monoinfected pregnant women who participated in a Phase III, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial assessing a tenofovir disoproxil fumarate short course from 28 weeks gestational age (28-wk-GA) to 2 months post-partum (2-months-PP) for PMTCT of HBV in Thailand. Markers of tubular dysfunction, including retinol binding protein, kidney injury molecule-1, α 1-microglobulin and β 2-microglobulin, were assayed at 28- and 32-wk-GA and 2-months-PP visits. Proximal tubulopathy was defined as the presence of ≥ 2 of the following: tubular proteinuria, euglycaemic glycosuria and increased urinary phosphate.

Results: A total of 291 women participated in the study. No kidney-related adverse events were severe, and none led to tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. At 2-months-PP, 3 of the 120 (3%) evaluated women in the tenofovir disoproxil fumarate group experienced proximal tubulopathy versus 3 of 125 (2%) in the placebo group ($P=1.00$). None of the six women met the criteria for proximal tubulopathy at 12-months-PP but proteinuria persisted in three of them. No growth abnormalities were found at 1 year of age in infants born to mothers with proximal tubulopathy at 2-months-PP.

Conclusions: In these HBV-infected pregnant and breastfeeding women, tenofovir disoproxil fumarate administered from 28-wk-GA to 2-months-PP was not associated with a higher risk of proximal tubulopathy.

Introduction

In 2015, the WHO estimated that about 257 million people were living with chronic HBV infection in the world.¹ Most new HBV infections are due to mother-to-child transmission. In the absence

of intervention, HBV-infected mothers with high HBV DNA loads, usually positive for hepatitis e antigen (HBeAg), have up to 85% risk of transmitting the virus to their infant and 80%–90% of infants infected during the first year of life develop chronic HBV infection. Immunoprophylaxis with hepatitis B specific

immunoglobulin (HBiG) at birth and hepatitis B immunization starting at birth in infants born to HBV-infected mothers reduces the risk of mother-to-child transmission of HBV. However, it is considered that up to 10% of infants born to hepatitis B surface antigen (HBsAg)- and HBeAg-positive mothers are infected with HBV despite this immunoprophylaxis.² In addition to infant immunoprophylaxis, the 2020 WHO guidelines recommend that women with high HBV DNA load receive tenofovir disoproxil fumarate during the third trimester of pregnancy to prevent the risk of mother-to-child transmission.³

It has been estimated that 4.5 million women with chronic HBV infection give birth annually.⁴ Taking into account the worldwide distribution of HBV genotypes and hypothesizing that about 20% of pregnant women have high viral replication, about 1 million women may be eligible for tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis each year. The occurrence of renal and bone side effects are the most severe complications related to tenofovir disoproxil fumarate use. Accumulation of tenofovir in renal proximal tubular cells may cause mitochondrial toxicity leading to renal impairment ranging from asymptomatic proximal tubular dysfunction to acute kidney injury with Fanconi syndrome.⁵ Fanconi syndrome has been rarely described in HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate but subclinical proximal tubular dysfunction is more frequent and has occurred in 20%–50% of HBV-infected patients on tenofovir disoproxil fumarate.^{6–8} Tenofovir disoproxil fumarate tubulopathy is characterized by a chronic loss of phosphorus in urine and impaired vitamin D activation, which may lead to an altered equilibrium in calcium and phosphorus metabolism with progressive bone mineral density (BMD) decrease. This issue is of particular importance during pregnancy and the breastfeeding period, when mothers have to supply large amounts of calcium to ensure infant bone growth. This process can lead to a mean BMD reduction from 3% to 10% after 3–6 months of lactation.⁹ Tubular dysfunction related to tenofovir disoproxil fumarate may accelerate physiological bone turnover in mothers and modify the composition of breast milk, which may in turn impact the infant BMD. Investigating the risk of proximal tubular dysfunction during pregnancy and the post-partum period is therefore essential. In clinical trials for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HBV,^{10–13} no major kidney toxicities have been reported in women and their infants exposed to tenofovir disoproxil fumarate. However, in these studies, biological markers were not specific for the detection of tenofovir disoproxil fumarate-associated tubulopathy. Albuminuria, which reflects glomerular injury rather than proximal tubular dysfunction, is rarely reported in patients with kidney biopsy-proven tenofovir injury, making the use of urine dipsticks not useful to detect tenofovir disoproxil fumarate nephrotoxicity.¹⁴ Creatinine plasma levels may also remain within normal range despite substantial proximal tubular injury.¹⁵ Therefore, the routine investigation tools for renal safety monitoring fail to detect tubular dysfunction at an early stage. In recent years, several low-molecular-weight proteins in urine have been used as next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity.¹⁶ These early kidney injury markers have been shown to be effective in detecting tubular dysfunction related to tenofovir disoproxil fumarate.¹⁷ Although tenofovir disoproxil fumarate has been extensively used to prevent mother-to-child transmission of HIV, and more recently for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) and

PMTCT of HBV, the risk of tenofovir disoproxil fumarate-associated tubular dysfunction in pregnant and breastfeeding women has not been assessed using these appropriate markers. The goals of this study were: (1) to evaluate whether a short course of tenofovir disoproxil fumarate given for PMTCT of HBV was associated with an increased risk of proximal tubulopathy during pregnancy and breastfeeding, using a sensitive and early kidney injury marker; and (2) to evaluate maternal BMD and infant bone development in women who experienced proximal tubulopathy.

Patients and methods

Study design and participants

We conducted a secondary analysis of the iTAP study, a Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial assessing the efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg given daily from 28 weeks gestational age (28-wk-GA) to 2 months postpartum (2-months-PP) for HBV PMTCT in 17 public hospitals in Thailand (ClinicalTrials.gov identifier NCT01745822).¹³ Details of the protocol and study results have been published previously.^{13,18} In short, it enrolled 331 pregnant women (168 on tenofovir disoproxil fumarate; 163 on placebo) 18 years of age or older, with positive HBsAg and HBeAg tests, an ALT level of ≤ 30 IU/L at first screening, no HIV and/or hepatitis C infection, no history of tenofovir disoproxil fumarate treatment at any time and no anti-HBV treatment during the current pregnancy, $CL_{CR} > 50$ mL/min (according to the Cockcroft–Gault formula), no proteinuria (> 30 mg/dL), no normoglycaemic glycosuria, and no evidence of a fetal anomaly incompatible with life. Infants were followed until 12 months of age. Maternal serum creatinine and phosphorus were measured at 28-, 32- and 36-wk-GA, delivery, 1- and 2-months-PP and at birth in newborns. After ethical clearance of a first protocol amendment in April 2013, maternal urine samples were collected from consenting participants at 28-wk-GA, 32-wk-GA, 2-months-PP and 12-months-PP and kept stored frozen for the analysis of urine biomarkers of proximal tubulopathy. After a second protocol amendment in July 2015, mothers and infants who had not reached 12 months after delivery/birth were invited to participate in a BMD assessment at this timepoint (± 1.5 months).¹⁹ Tenofovir plasma concentrations were measured at delivery in the tenofovir disoproxil fumarate group using a validated LC-triple quadrupole MS assay.²⁰

Definition of proximal tubulopathy

Proximal tubulopathy was defined as ≥ 2 of the following findings in urine collected at a given timepoint: (1) tubular proteinuria, defined as a protein/creatinine ratio in urine of > 30 mg/mmol with a urine albumin/total protein ratio of < 0.4 and/or a high concentration of at least one of the following urinary biomarkers: retinol binding protein (RBP)/urine creatinine ratio of > 130 μ g/g, kidney injury molecule-1 (KIM-1)/urine creatinine ratio of > 1.58 μ g/g, urine $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2M$)/urine creatinine ratio of > 300 μ g/g or $\alpha 1$ -microglobulin ($\alpha 1M$)/urine creatinine ratio of > 15 mg/g; (2) euglycaemic glycosuria, defined as a positive urine glucose level (≥ 10 mg/dL); or (3) increased urinary excretion of phosphorus, defined as a fractional tubular resorption of phosphorus of $< 82\%$ and/or a fractional tubular reabsorption of phosphate of $< 95\%$ with serum phosphate of < 2.6 mg/dL and/or a tubular maximum phosphate reabsorption (TmP) to glomerular filtration rate (GFR) ratio of < 0.8 mmol/L.²¹ All these biomarkers have been previously used for early detection of proximal tubular dysfunction associated with tenofovir disoproxil fumarate.¹⁷ We used cut-off values based on previous studies.^{22–25} We analysed all urine samples collected at 28-wk-GA and at 2-months-PP. In addition, we randomly selected 91 urine samples per group at 32-wk-GA to assess early tubulopathy after treatment initiation. Women with tubulopathy at 2-months-PP

also had their urine samples at 32-wk-GA and 12-months-PP analysed to assess the earliness and reversibility of tubulopathy.

Laboratory analyses

Serum creatinine and phosphorus were measured in clinical site laboratories. Urine specimens were stored at -80°C until biomarker measurement. Creatinuria, glycosuria and phosphaturia were measured at the Division of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Science, Chiang Mai University, using the clinical chemistry and turbidimetry analyser BioSystems BA400 (Barcelona, Spain). The levels of RBP and $\alpha 1\text{M}$ were measured at the study central laboratory using an $\alpha 1\text{M}$ and RBP ELISA kit (Abcam, USA). The two panels of Bio-Plex RBM kidney toxicity assays (Bio-Rad, USA) were used to measure $\beta 2\text{M}$ and KIM-1. All laboratory staff performing the tests were blind to participants' treatment group and clinical information.

Statistical analysis

The distribution of baseline characteristics in all patients participating in the iTAP study was already described in the original publication. The distribution of maternal characteristics included in the present study and of those excluded were compared using the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical and discrete variables. At 2-months-PP, the primary analysis was performed in samples collected within a window of up to 14 days after treatment discontinuation and a sensitivity analysis was performed using a narrower window of up to 7 days.

Proportions of women with tubulopathy at 2-months-PP were compared between treatment groups using Fisher's exact test. The distribution of characteristics of infants born to a mother with

tubulopathy at 2-months-PP were compared with those of infants born to mothers without tubulopathy at 2-months-PP using the Wilcoxon rank-sum test. All *P* values were two-sided. All analyses were conducted using Stata software version 14.1.

Ethics

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Thailand (No. 367/2018). All women provided written informed consent.

Results

Participants' baseline characteristics

Figure 1 summarizes the disposition of women and infants. One hundred and forty-eight consenting women in the tenofovir disoproxil fumarate group and 143 in the placebo group with a urine sample available at 28-wk-GA were included in the study. Characteristics of these women are described in Table 1. No characteristics were significantly different between women included and those excluded from this study, except for serum creatinine (median serum creatinine of 46.9 and 44.2 $\mu\text{mol/L}$, respectively). The median duration from enrolment to delivery was 10.7 weeks (IQR 10.0–11.6). One case of pre-eclampsia occurred in the tenofovir disoproxil fumarate arm and one in the placebo arm, but none was associated with proximal tubulopathy at any study timepoints. At 2-months-PP, 130 women in the tenofovir disoproxil fumarate group and 133 in the placebo group had a urine sample available. Proximal tubulopathy was observed in 28 of

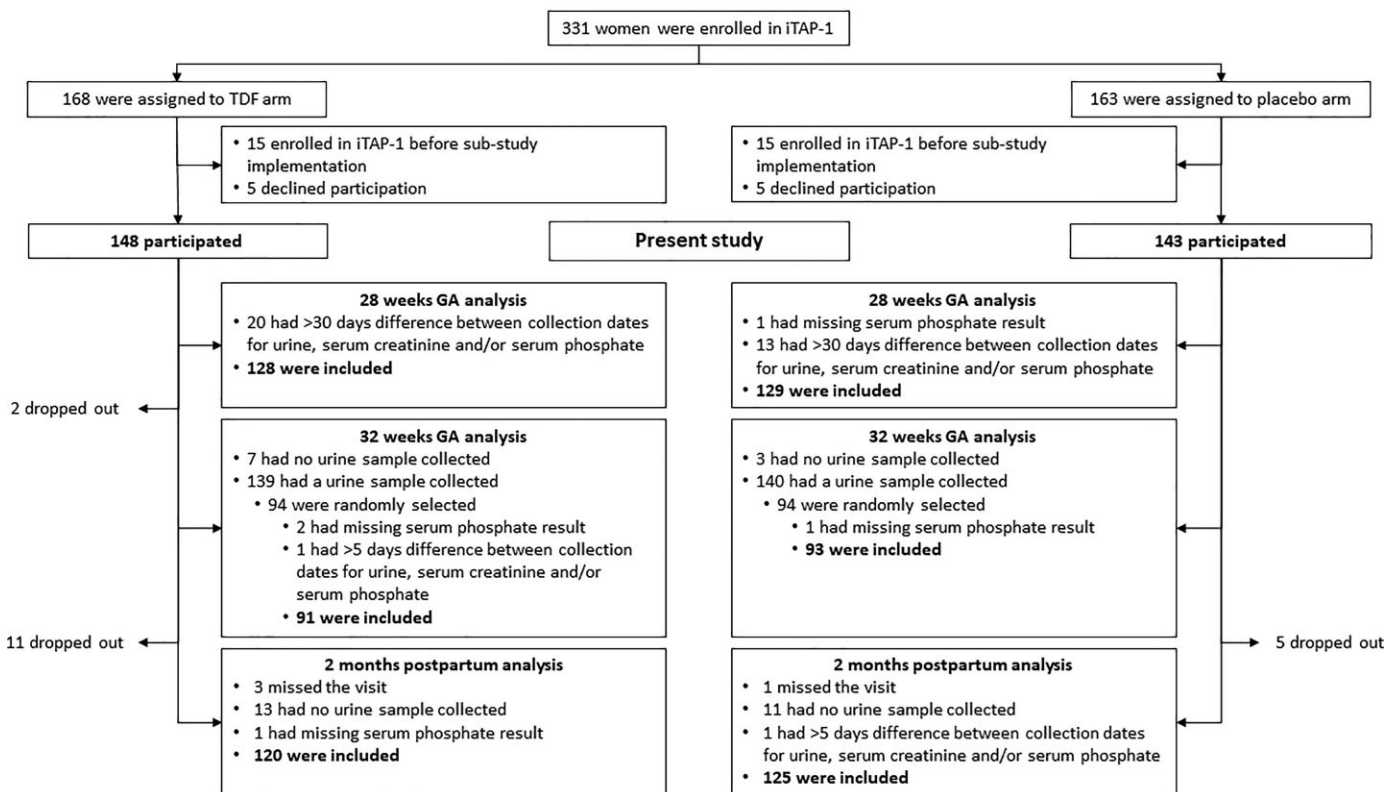


Figure 1. Flow chart of women enrolled in the study. TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Table 1. Women's characteristics according to treatment group and participation in this substudy

Characteristics	Participated in the substudy (N=291)			Did not participate in the substudy (N=40)		P value ^a (participated versus did not participate)
	TDF	Placebo	P value ^a	TDF	Placebo	
At 28-wk-GA	N=148	N=143		N=20	N=20	
age (years), median (IQR)	25.8 (22.7–29.2)	26.7 (23.3–30.4)	0.14	23.5 (21.1–27.7)	29.6 (24.7–32.7)	0.95
gestational age (weeks), median (IQR)	28.3 (27.9–28.6)	28.1 (27.9–28.6)	0.29	28.1 (27.9–28.6)	28.6 (28.1–28.8)	0.05
weight (kg), median (IQR)	61.8 (56.0–70.4)	60.5 (54.0–68.0)	0.32	61.8 (55.3–73.0)	60.0 (55.6–74.0)	0.54
height (cm), median (IQR)	158 (154–162)	157 (152–160)	0.11	160 (153–163)	156 (151–158)	0.83
BMI (kg/m ²), median (IQR)	24.8 (22.7–27.7)	24.6 (22.7–27.9)	0.79	24.8 (22.3–28.4)	25.6 (22.7–30.6)	0.49
systolic blood pressure (mmHg), median (IQR)	110 (100–118) (N=99)	109 (100–117) (N=94)	0.65	109 (100–120) (N=18)	108 (102–110)	0.92
diastolic blood pressure (mmHg), median (IQR)	65 (60–71) (N=99)	67 (60–70) (N=94)	0.73	67 (60–70) (N=18)	65 (60–70)	0.98
HBV DNA (log ₁₀ IU/mL), median (IQR)	8.1 (7.3–8.5)	8.0 (6.9–8.5)	0.38	8.1 (6.4–8.4)	7.5 (5.7–8.1)	0.06
HBV DNA > 200 000 IU/mL, n (%)	135 (91)	127 (89)	0.56	17 (85)	15 (75)	0.10
serum creatinine (μmol/L), median (IQR)	46.9 (42.4–52.6)	46.0 (40.7–53.0)	0.47	43.8 (37.6–44.2)	44.2 (38.9–46.4)	0.008
serum phosphorus (mg/dL), median (IQR)	3.4 (3.0–3.8) (N=147)	3.5 (3.1 to 3.9) (N=142)	0.26	3.4 (3.3–3.8) (N=19)	3.5 (3.1–3.8)	0.81
Urine dipsticks, n (%)						
glycosuria ≥2+	1 (1)	2/142 (1)	0.62	1 (5)	0	0.41
proteinuria ≥2+	0	1/142 (1)	0.49	0	0	1.00
At delivery	N=142	N=140		N=20	N=20	
gestational age (weeks), median (IQR)	38.9 (38.3–39.7)	39.0 (38.1 to 40.0)	0.64	39.0 (38.3–39.5)	38.4 (37.9–39.4)	0.16
stillbirth antepartum, n (%)	0	0	1.00	1 (5)	0	0.12
prematurity (<37 weeks), n (%)	4 (3)	7 (5)	0.38	1 (5)	3 (15)	0.10
tenofovir plasma concentration (ng/mL), median (IQR)	57 (40–88)	—		65 (49–136)	—	0.19
tenofovir undetectable, n (%)	12 (8)	—		1 (5)	—	1.00
After delivery	N=142	N=140		N=20	N=20	
breastfeeding, n (%)	136 (96)	134 (96)	1.00	19 (95)	20 (100)	1.00
duration of breastfeeding (months), median (IQR)	6.1 (3.0–12.0) (N=136)	6.2 (4.0–12.0) (N=134)	0.22	6.7 (4.1–11.3) (N=19)	6.5 (3.2–12.1)	0.97

TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^aP values from the Wilcoxon rank-sum test or Fisher's exact test.

128 (22%) women in the tenofovir disoproxil fumarate group and 24 of 129 (19%) in the placebo group ($P=0.54$) at 28-wk-GA (Tables 2 and 3).

Occurrence of proximal tubulopathy

At 32-wk-GA, i.e. 1 month after treatment initiation, a greater percentage of women on tenofovir disoproxil fumarate had high levels of β2M and glycosuria compared with women on placebo, resulting in a greater percentage of women with proximal tubulopathy on tenofovir disoproxil fumarate (32 of 91; 35%) compared with placebo (20 of 93; 22%) ($P=0.05$). At 2-months-PP, proximal tubulopathy was observed in 3 of 120 women (3%) in the tenofovir disoproxil fumarate group and 3 of 125 (2%) in the placebo group ($P=1.00$) (Table 3). The percentage of women with alteration of phosphate handling and tubular proteinuria was similar across groups but altered glucose

handling was more frequent on placebo (19 of 125; 15%) than on tenofovir disoproxil fumarate (7 of 120; 6%) ($P=0.02$). The sensitivity analysis using a narrower window after treatment discontinuation led to similar results (Table S1). At 2-months-PP, the concentrations of total proteinuria, glycosuria, phosphaturia and early markers of proximal tubular dysfunction (RBP, KIM-1, α1M and β2M) were not statistically different between treatment groups (Table 2). No severe or life-threatening kidney-related adverse events were reported, and no kidney-related adverse events led to tenofovir disoproxil fumarate discontinuation.

Earliness and reversibility of proximal tubulopathy

In the tenofovir disoproxil fumarate group, of the three women with proximal tubulopathy at 2-months-PP, all had tubulopathy at 28-wk-GA and two at 32-wk-GA (Table S2). At 12-months-PP, the alteration of phosphate and glucose handling disappeared

Table 2. Markers of tubular dysfunction by treatment group and visit

Markers of renal tubular function, median (IQR)	At 28-wk-GA			At 2-months-PP		
	TDF N=128	Placebo N=129	P value ^a	TDF N=120	Placebo N=125	P value ^a
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	46.0 (42.4–52.6)	46.9 (40.7–53.0)	0.77	62.3 (56.6–72.5)	61.9 (54.8–67.2)	0.15
Serum phosphate (mg/dL)	3.4 (3.1–3.8)	3.5 (3.1–3.9)	0.32	3.9 (3.4–4.4)	3.9 (3.4–4.2)	0.83
Urine creatinine (mmol/L)	8.5 (5.1–12.5)	9.2 (4.8–13.9)	0.80	11.8 (8.2–16.5)	13.4 (7.3–19.8)	0.32
Urine phosphate (mg/dL)	29.9 (17.7–57.8)	27.9 (14.8–58.5)	0.75	37.9 (22.5–62.9)	47.6 (25.6–73.9)	0.08
Urine glucose (mg/dL)	5 (3–10)	5 (3–9)	0.47	4 (3–7)	5 (3–8)	0.06
Urine total protein to creatinine ratio (mg/mmol)	5.8 (4.2–8.2)	5.7 (4.2–8.8)	0.72	3.3 (2.2–5.2)	3.1 (2.1–5.0)	0.42
Urine albumin to creatinine ratio (mg/mmol)	0.63 (0.44–0.88)	0.60 (0.48–0.91)	0.59	0.67 (0.41–1.17)	0.69 (0.42–1.10)	0.93
Urine KIM-1 to creatinine ratio (ng/mmol)	20.4 (12.6–31.0)	21.4 (12.3–36.4)	0.38	25.8 (15.2–40.3)	28.2 (15.6–40.7)	0.56
Urine β2M to creatinine ratio ($\mu\text{g/mmol}$)	26.9 (13.6–59.3)	24.1 (14.0–52.6)	0.53	4.8 (3.7–7.9)	4.7 (3.5–6.7)	0.45
Urine RBP to creatinine ratio ($\mu\text{g/mmol}$)	25.4 (17.1–38.7)	22.0 (15.1–37.1)	0.22	9.6 (5.8–12.8)	8.0 (5.8–12.7)	0.30
Urine α1M to creatinine ratio (mg/mmol)	1.60 (1.03–2.35)	1.65 (0.90–2.63)	0.87	0.59 (0.37–1.13)	0.59 (0.31–1.10)	0.36

^aWilcoxon rank-sum test.

but tubular proteinuria persisted in two of the three women. In the placebo group, one of the three women had proximal tubulopathy at 28-wk-GA and none of the three at 32-wk-GA. Tubular proteinuria persisted in one of the three women at 12-months-PP.

Infant consequences of tubulopathy

Characteristics of the six infants born to mothers with proximal tubulopathy at 2-months-PP are summarized in Table 4. Their growth measures at delivery, 6-months-PP and 12-months-PP were similar to those in infants born to women without tubulopathy at 2-months-PP. Of those six infants, three had BMD measurements at 12-months-PP and their median lumbar spine BMD was 0.312 g/cm², not statistically different from the 0.325 g/cm² observed in the other 99 infants assessed for BMD ($P=0.68$).

Impact of tubulopathy on maternal BMD at 12-month-PP

Of the six women with proximal tubulopathy at 2-months-PP, four had BMD measurement at 12-months-PP, i.e. 10 months after treatment discontinuation. The median (range) maternal BMD was 0.816 (0.802–0.917) g/cm² for total hip and 0.881 (0.768–1.026) g/cm² for lumbar spine. The mean maternal BMD was not statistically different between those 6 women with proximal tubulopathy at 2-months-PP and the 118 without tubulopathy (Table S3).

Discussion

In these hepatitis B-monoinfected women participating in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial in Asia, the use of early kidney injury markers did not show a higher risk of proximal tubulopathy after 5 months of tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis compared with women on placebo. Proximal tubulopathy was observed only in three women in each group and was not found to be associated with infant growth and maternal BMD abnormalities.

Hyperfiltration leads to a 25% decline of serum creatinine concentration during the first months of pregnancy, followed by a gradual increase of creatinine in the third trimester and until 1-month-PP. These physiological changes, as well as the absence of a validated creatinine-based equation to estimate GFR during pregnancy, complicate the detection of kidney dysfunction during this period. It is known that tubular functions are also altered during pregnancy; pregnant women tend to have an increase in total urinary protein and albumin excretion as well as a loss of phosphorus and glucose in urine.²⁶ Proximal tubulopathy related to tenofovir disoproxil fumarate use may therefore be confused with pregnancy physiological changes. Therefore, a major strength of this study is to provide a comparison with a placebo group in the setting of a randomized controlled trial, allowing for the discrimination of tenofovir disoproxil fumarate renal toxicity from normal changes due to pregnancy. Indeed, the distribution of renal parameters was similar between groups after the randomization process, allowing for direct comparisons between the two groups.

About 20% of women had ≥ 2 markers of proximal tubular dysfunction before treatment initiation. These results must be interpreted with caution because pregnancy is associated with significant physiological tubular changes and the pathological threshold of each of these biomarkers was not determined in pregnant women. We used a panel of urine low-molecular-weight proteins (RBP, KIM-1, β2M , α1M) to detect proximal tubular injury at an early stage. These biomarkers have been shown to be highly sensitive and more reliable than other urine biomarkers to detect proximal tubulopathy related to tenofovir disoproxil fumarate.¹⁷ Another strength of our study was being able to describe the physiological evolution of these markers in pregnant and breastfeeding women in the placebo group. As expected, the decrease in proximal tubular reabsorption of low-molecular-weight protein led to high urine concentrations of RBP, β2M and α1M during the third trimester, which then normalized at 2-months-PP. Interestingly, urine KIM-1 concentrations during the third trimester were lower than values

Table 3. Frequencies and percentages of women with tubular dysfunction at each visit

Markers of renal tubular function, n (%)	28-wk-GA		32-wk-GA			2-months-PP		
	TDF N=128	Placebo N=129	TDF N=91	Placebo N=93	P value ^a	TDF N=120	Placebo N=125	P value ^a
Alteration of phosphate handling	3 (2)	4 (3)	6 (7)	3 (3)	0.33	1 (1)	0	0.49
fractional tubular reabsorption of phosphate <82%	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	1.00	0	0	1.00
tubular maximum phosphate reabsorption to eGFR ratio <0.8 mmol/L	2 (2)	2 (2)	4 (4)	2 (2)	0.44	1 (1)	0	0.49
fractional tubular reabsorption of phosphate <95% and serum phosphate <2.6 mg/dL	1 (1)	3 (2)	4 (4)	0	0.06	0	0	1.00
Alteration of glucose resorption	32 (25)	30 (23)	34 (37)	20 (22)	0.02	7 (6)	19 (15)	0.02
urine glucose ≥10 mg/dL	32 (25)	30 (23)	34 (37)	20 (22)	0.02	7 (6)	19 (15)	0.02
Tubular proteinuria	109 (85)	107 (83)	85 (93)	83 (89)	0.43	33 (28)	36 (29)	0.89
urine total protein to creatinine ratio >30 mg/mmol and urine albumin to total protein ratio <0.4 mg/mg	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0.62	2 (2)	1 (1)	0.62
urine RBP/creatinine >130 µg/g	103 (80)	100 (78)	84 (92)	81 (87)	0.33	25 (21)	25 (20)	0.88
urine KIM-1/creatinine >1.58 µg/g	0	2 (2)	0	0	1.00	0	0	1.00
urine β2M/creatinine >300 µg/g	52 (41)	55 (43)	70 (77)	52 (56)	0.003	4 (3)	3 (2)	0.72
urine α1M/creatinine >15 mg/g	59 (46)	62 (48)	52 (57)	40 (43)	0.08	17 (14)	16 (13)	0.85
≥2 tubular dysfunctions	28 (22)	24 (19)	32 (35)	20 (22)	0.05	3 (3)	3 (2)	1.00
alteration of phosphate handling and glucose resorption	0	2 (2)	5 (5)	2 (2)	0.28	0	0	1.00
alteration of phosphate handling and tubular proteinuria	3 (2)	4 (3)	6 (7)	3 (3)	0.33	1 (1)	0	0.49
alteration of glucose resorption and tubular proteinuria	25 (20)	22 (17)	31 (34)	19 (20)	0.05	2 (2)	3 (2)	1.00
alteration of phosphate handling, glucose resorption and tubular proteinuria	0	2 (2)	5 (5)	2 (2)	0.28	0	0	1.00

TDF, tenofovir disoproxil fumarate; eGFR, estimated GFR.

^aFisher's exact test.

observed in healthy men and women, suggesting that this biomarker was less affected by pregnancy tubular changes. The proportion of women with proximal tubulopathy was higher in the tenofovir disoproxil fumarate group at 32-wk-GA, mainly due to higher β2M, α1M and glycosuria measurements. This strongly suggests that tenofovir disoproxil fumarate has an impact on renal physiology during the third trimester of pregnancy. However, this impact appeared to be limited in time and reversible during the post-partum period. Our findings in pregnant and breastfeeding women are in line with previous studies assessing the risk of proximal tubulopathy in healthy men and women receiving tenofovir disoproxil fumarate for HIV PrEP. In the Partners PrEP study, a randomized, placebo-controlled trial of daily oral tenofovir disoproxil fumarate alone or with emtricitabine conducted in HIV-uninfected African men and women, the frequency of proximal tubulopathy was 1.7% after a median 24 months on emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus 1.3% on placebo, but tubular proteinuria and uricosuria were more frequent in the tenofovir disoproxil fumarate group.²⁷ In a nested case-control analysis of the iPrEx trial, MSM receiving tenofovir disoproxil fumarate did not have higher levels of α1M, albuminuria or proteinuria than those on placebo.²⁸ However,

in a longitudinal analysis including participants in the subsequent open-label phase of this trial, urine α1M and β2M concentrations increased by 22% and 14%, respectively, over 6 months of tenofovir disoproxil fumarate exposure.²⁹ In our study, all women on tenofovir disoproxil fumarate with proximal tubulopathy at 2-months-PP already had a tubulopathy before tenofovir disoproxil fumarate initiation at 28-wk-GA, suggesting that this was not attributable to tenofovir disoproxil fumarate. Most women with tubulopathy at 2-months-PP had no persistent tubular dysfunction or BMD impairment 10 months after study drug discontinuation. The consequences on infant bone growth of a proximal tubulopathy in mothers have not been extensively investigated, but in our study the presence of a proximal tubulopathy in mothers at 2-months-PP was not found to be associated with the development of abnormalities in infants. These safety data complement our previous study that showed no difference in BMD in mothers and infants evaluated at 12-months-PP for BMD.¹⁹ This is consistent with long-term safety data showing that tenofovir disoproxil fumarate administration for HBV PMTCT had no impact in infants on long-term growth, renal function and bone development up to 6–7 years after birth.³⁰

Table 4. Comparison of infant characteristics by maternal tubular dysfunction status at 2-months-PP

Children characteristics	Children of mothers with proximal tubulopathy at 2-months-PP		Children of mothers with no proximal tubulopathy at 2-months-PP		P value ^a
	N	median (range)	n	median (range)	
At birth					
weight (g)	6	3245 (2570–3794)	241	3070 (2140–4240)	0.57
length (cm)	6	52 (49–54)	240	50 (40–57)	0.21
head circumference (cm)	6	33 (31–34)	240	33 (29–37)	0.86
At 6 months (Z-score)					
weight for age	6	0.6 (–0.9 to 1.8)	225	–0.4 (–4.1 to 2.2)	0.06
length for age	6	0.4 (–1.2 to 0.9)	225	–0.3 (–3.2 to 3.6)	0.47
head circumference for age	6	–0.2 (–1.6 to 2.1)	225	–0.6 (–3.5 to 3.7)	0.31
At 12 months					
weight for age (Z-score)	6	0.2 (–1.1 to 0.5)	214	–0.4 (–3.1 to 2.8)	0.21
length for age (Z-score)	6	0.4 (–1.2 to 4.0)	214	–0.6 (–3.6 to 3.5)	0.09
head circumference for age (Z-score)	6	0.2 (–0.3 to 1.5)	213	–0.6 (–3.4 to 7.5)	0.03
lumbar spine bone mineral density (g/cm ²)	3	0.312 (0.299–0.336)	99	0.325 (0.246–0.434)	0.68

^aWilcoxon rank-sum test.

The 2020 WHO recommendations for the use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy for HBV PMTCT or those receiving HIV PrEP in 2017 were based on cohort studies of HIV-infected women receiving or not receiving a tenofovir disoproxil fumarate-containing ART regimen. However, the validity of the comparisons in most of these studies was questionable due to the lack of a controlled comparison group (no placebo, no randomization). Our study significantly contributes to the evaluation of tenofovir disoproxil fumarate kidney toxicity during pregnancy and breastfeeding.

Our study has several limitations. First, we could not describe in detail the evolution of urine biomarkers after 32-weeks-GA and before 2-months-PP because we did not collect urine samples between these two timepoints. Second, women in the study were exposed to tenofovir disoproxil fumarate for a relatively short period of time and our results may not be generalizable to women who initiate tenofovir disoproxil fumarate earlier during pregnancy. Third, women enrolled in the study had a low risk of kidney dysfunction at baseline: most participants were less than 30 years old, none had hypertension or diabetes, and women with a CL_{CR} of <50 mL/min or who had confirmed proteinuria or glycosuria were excluded. Thus, caution should be exercised in pregnant women with altered renal function, pre-eclampsia, cardiovascular comorbidities or using nephrotoxic medications. Fourth, all participating women were Asians. Polymorphisms in tubular transporters have been associated with a higher risk of tenofovir disoproxil fumarate nephrotoxicity in some populations.³¹

In conclusion, the use of early kidney injury markers did not provide evidence of renal proximal tubular toxicity that would limit the use of tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis of mother-to-child transmission of HBV in women with no contraindications.

Acknowledgements

We thank all participants and their families, as well as the study team. We also thank Chutharat Kasemrat, Ampika Kaewbundit and Jiraporn Khamkon, who performed the measurements of urinary early kidney injury markers.

Members of the iTAP Study Team

G. Jourdain, N. Ngo-Giang-Huong, L. Harrison, L. Decker, W. Khamduang, C. Tierney, N. Salvadori, T. R. Cressey, W. Sirirungsi, J. Achalapong, P. Yuthavisuthi, P. Kanjanavikai, O. P. Na Ayudhaya, T. Siriwachirachai, S. Prommas, P. Sabsanong, A. Limtrakul, S. Varadisai, C. Putiyanun, P. Suriyachai, P. Liamongsabuddhi, S. Sangsawang, W. Matanasarawut, S. Buranabanjatean, P. Puerngooluerm, C. Bowonwatanuwong, T. Puthanakit, V. Klinbuayaem, S. Thongsawat, S. Thanprasertsuk, G. K. Siberry, D. H. Watts, N. Chakhtoura, T. V. Murphy, N. P. Nelson, R. T. Chung, S. Pol and N. Chotivanich.

Funding

The iTAP randomized controlled trial (the parent study) was supported by a grant from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) under a cooperative agreement (U01HD071889) among the NICHD, the Centers for Disease Control and Prevention, and the French National Research Institute for Sustainable Development. This substudy was supported by a grant from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (R03HD096131).

References

- 1 WHO. Global hepatitis report, 2017. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
- 2 Chen H-L, Lin L-H, Hu F-C et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012; **142**: 773–81.e2.
- 3 WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. 2020. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978-92-4-000270-8>.
- 4 Terrault NA, Levy MT, Cheung KW et al. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; **18**: 117–30.
- 5 Casado JL. Renal and bone toxicity with the use of tenofovir: understanding at the end. *AIDS Rev* 2016; **18**: 59–68.
- 6 Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B mono-infection. *Hepatology* 2015; **62**: 1318–20.
- 7 Sobhonslidsuk A, Wanichanuwat J, Numthavaj P et al. Nucleotide analogue-related proximal renal tubular dysfunction during long-term treatment of chronic hepatitis B: a cross-sectional study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; **2016**: 2952635.
- 8 Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M et al. Altered underlying renal tubular function in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogs in a real-world setting: the MENTE study. *J Clin Gastroenterol* 2016; **50**: 779–89.
- 9 Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 2016; **96**: 449–547.
- 10 Celen MK, Mert D, Ay M et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 9377–82.
- 11 Greenup A-J, Tan PK, Nguyen V et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014; **61**: 502–7.
- 12 Pan CQ, Duan Z, Dai E et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2324–34.
- 13 Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med* 2018; **378**: 911–23.
- 14 Sise ME, Hirsch JS, Canetta PA et al. Nonalbumin proteinuria predominates in biopsy-proven tenofovir nephrotoxicity. *AIDS* 2015; **29**: 941–6.
- 15 Labarga P, Barreiro P, Martín-Carbonero L et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009; **23**: 689–96.
- 16 Bonventre JV, Vaidya VS, Schmoeder R et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; **28**: 436–40.
- 17 del Palacio M, Romero S, Casado JL. The use of biomarkers for assessing HAART-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2012; **10**: 521–31.
- 18 Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Cressey TR et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 393.
- 19 Salvadori N, Fan B, Teeyasoontranan W et al. Maternal and infant bone mineral density 1 year after delivery in a randomized, controlled trial of maternal tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2019; **69**: 144–6.
- 20 Cressey TR, Harrison L, Achalapong J et al. Tenofovir exposure during pregnancy and postpartum in women receiving tenofovir disoproxil fumarate for the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; **62**: e01686-18.
- 21 Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem* 2000; **37**: 79–81.
- 22 Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA et al. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 1983; **36**: 253–9.
- 23 Pennemans V, Rigo J-M, Faes C et al. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med* 2013; **51**: 1795–802.
- 24 Fiseha T, Gebreweld A. Urinary markers of tubular injury in HIV-infected patients. *Biochem Res Int* 2016; **2016**: 1501785.
- 25 Moresco RN, Bochi GV, Stein CS et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta* 2018; **487**: 15–21.
- 26 Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; **20**: 209–14.
- 27 Mugwanya K, Baeten J, Celum C et al. Low risk of proximal tubular dysfunction associated with emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis in men and women. *J Infect Dis* 2016; **214**: 1050–7.
- 28 Jotwani V, Scherzer R, Glidden DV et al. Pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and kidney tubular dysfunction in HIV uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **78**: 169–74.
- 29 Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM et al. HIV pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and changes in kidney function and tubular health. *AIDS* 2020; **34**: 699–706.
- 30 Wen W-H, Chen H-L, Shih TT-F et al. Long-term growth and bone development in children of HBV-infected mothers with and without fetal exposure to tenofovir disoproxil fumarate. *J Hepatol* 2020; **72**: 1082–7.
- 31 Nishijima T, Komatsu H, Higasa K et al. Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 1558–67.

Titre : Impact sur la fonction rénale du ténofovir disoproxil utilisé en prévention des infections par le VIH ou par le virus de l'hépatite B.

Mots clés : VIH, VHB, Prévention, PrEP, ténofovir disoproxil (TDF), rein

Résumé : De nombreuses études montrent que l'utilisation du ténofovir disoproxil (TDF) à titre prophylactique permet de réduire très significativement le nombre de nouvelles contaminations par le VIH et par le virus de l'hépatite B. Cependant, le risque de survenue d'événements indésirables rénaux sévères peut ralentir la mise en œuvre de ces nouvelles stratégies de prévention. Ce travail de thèse s'est donné pour objectif d'évaluer l'impact rénal du TDF utilisé dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH et dans la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) du VHB afin d'élaborer des recommandations de suivi et de surveillance de la fonction rénale sous cette prophylaxie.

L'étude de cohorte menée sur les 3000 usagers de PrEP suivis à l'hôpital Saint-Louis à Paris démontre que le risque d'insuffisance rénale aigue sous TDF est faible et se concentre spécifiquement dans le groupe des utilisateurs âgés de plus de 50 ans et/ou ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 90 mL/min au moment d'initier la prophylaxie. Ces utilisateurs ont pu continuer à utiliser la PrEP, suite ou non à un arrêt temporaire, avec un faible taux de récurrence de l'insuffisance rénale. L'analyse des données issues de l'essai clinique contrôlé randomisé contre placebo Ipergay et de la cohorte d'usagers de PrEP ANRS-Prévenir en Ile de France montrent que la PrEP « à la demande » chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes améliore la tolérance rénale de cette prophylaxie. Ce type de schéma intermittent peut permettre de réduire le risque de toxicité rénale chez les utilisateurs ayant des facteurs de risque d'insuffisance rénale. Les données de ces trois études combinées aux données bibliographiques permettent de suggérer des recommandations simples de suivi de la fonction rénale chez les usagers PrEP. Ces recommandations soulignent la nécessité d'individualiser la surveillance de la fonction rénale. Elles permettent d'envisager des stratégies de démedicalisation visant à augmenter significativement le nombre d'usagers en élargissant leur suivi à des professionnels de santé non médicaux tout en diversifiant les lieux d'obtention de la PrEP.

Dans le cadre de la PTME de l'hépatite B, nous avons évalué spécifiquement le risque de tubulopathie maternelle, compte-tenu de l'effet potentiellement très délétère qu'une telle atteinte aurait sur la santé maternelle et infantile. En utilisant des marqueurs précoces d'atteinte tubulaire sur des prélèvements d'urines recueillis dans un essai clinique contrôlé randomisé en double insu contre placebo conduit en Thaïlande (iTAP), nous montrons que l'utilisation du TDF n'est pas associée à une augmentation significative du risque de tubulopathie et que le TDF peut être utilisé sans risque durant le troisième trimestre de grossesse et l'allaitement. Cela confirme que la PTME de l'hépatite B chez les femmes infectées à haut risque de transmission peut être mise en œuvre par des non-spécialistes dans de nombreux contextes.

En conclusion, le risque de toxicité rénale lié à l'utilisation du TDF dans la prévention du VIH et de l'hépatite B ne doit pas être considéré comme un obstacle à la mise en œuvre partout dans le monde de ces stratégies de prévention très prometteuses notamment dans les pays à faibles ressources où la surveillance régulière de la fonction rénale n'est pas possible.

Title: Impact on Renal Function of Tenofovir Disoproxil Used to Prevent HIV or Hepatitis B Infections.

Keywords: HIV, HBV, Prévention, PrEP, ténofovir disoproxil (TDF), kidney.

Abstract: Number studies have shown that the prophylactic use of tenofovir disoproxil (TDF) can significantly reduce the number of new HIV and hepatitis B infections. However, the risk of TDF-associated severe renal adverse events may hamper the implementation of these new prevention strategies. This thesis aims to evaluate the impact on renal function of TDF in the setting of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) and prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HBV.

The cohort study conducted among 3000 PrEP users followed at the Saint Louis Hospital in Paris demonstrate that the risk of acute renal failure was low and mainly concerned users with an age > 50 years and/or with an estimated glomerular filtration rate < 90mL/min at the time of prophylaxis initiation. All these users were able to continue using PrEP with a low risk of relapse. The analysis conducted in the randomized placebo-controlled Ipergay clinical trial, as well as in the ANRS-Prévenir cohort study in the Ile de France area, highlights that the use of "on-demand" HIV PrEP in men who have sex with men improved the renal safety of the prophylaxis by reducing individuals' exposure to TDF. This dosing regimen can reduce the risk of renal toxicity among individuals with risk factors of kidney injury. Data from these studies allowed the development of recommendations for renal function monitoring among PrEP users. These recommendations emphasize the need to individualize renal function monitoring and support the shift towards differentiated PrEP service delivery and models involving non-medical healthcare providers. This approach will be crucial to significantly increasing the number of PrEP users and should facilitate adherence and persistence in treatment.

Concerning the PMTCT of HBV, we specifically assessed the risk of TDF-associated tubulopathy, given the harmful effect of tubular dysfunction on maternal and infant health. Using early kidney injury markers on urine samples collected in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial conducted in Thailand (iTAP), we show that TDF is not associated with a significant increase of tubulopathy and that TD can be used safely during the third trimester of pregnancy and breastfeeding. This confirms that the PMTCT of hepatitis B among women at high risk of transmission can be implemented by non-specialists in many settings.

Overall, this thesis highlights that the risk of TDF-associated renal toxicity in the setting of HIV and hepatitis B prevention does not stand as a barrier to the implementation of these new preventive strategies in low-income countries that cannot perform regular monitoring of renal function.