

 SELARL BIOSAGA	Veille sanitaire N°41 - Zika, Post COP21, Trevuda	Page 1 / 5 Date d'application :
GEN-COM1-ENR007-47	Version : 1.0	2016-01-14

Bonjour à tous,

Nous voici entrés au cœur de l'hiver, vaccinés, protégés et bien couverts. A l'autre bout du monde les choses ne sont pas si roses...

Des nouvelles de notre nouveau venu : le **Zika virus**

Panama: le 3 décembre 2015, les autorités sanitaires du Panama ont confirmé leurs 3 premiers cas autochtones d'infection au virus Zika (RT-PCR). Ces patients sont originaires du district d'Alligandi district, dans la province de Guna Yala frontalière avec la

Colombie. Ces cas ont été notifiés à l'OMS.

- Au total, 10 pays sur le continent américain sont concernés par une circulation autochtone du virus Zika : île de Pâques (Chili), Brésil, Colombie, Suriname, Guatemala, Mexique, El Salvador, Venezuela, Paraguay et Panama. Certains pays rapportent aussi de façon concomitante des épidémies de dengue et de chikungunya : cliniquement, le diagnostic entre ces 3 arboviroses est compliqué.

- Les ministères de la santé et les autorités sanitaires de ces différents pays ont renforcé leurs mesures de surveillance et de lutte anti-vectorielle. La situation est suivie avec attention en parti culier suite aux cas de microcéphalies rapportées dans le nord -est du

Brésil. Au 8 décembre, les autorités sanitaires du Brésil rapportent 1.761 cas suspects de microcéphalie, identifiées dans 422 municipalités de 14 Etats brésiliens où circulent les virus de la dengue et du Zika.

Effet **post-COP** :

Plusieurs métropoles et régions du nord-est de la Chine enregistrent depuis début novembre des pics de pollution atmosphérique, avec par endroits une densité de particules nocives 50 fois supérieure au plafond recommandé par l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) : Shenyang et Changchun, capitales respectives des provinces du Liaoning et du Jilin rapportent des pics dépassant 1.400 µg/m³. De tels niveaux figurent parmi les plus élevés jamais relevés et rendus publics à travers le pays. Depuis plus d'un an, le taux de pollution de l'air de Pékin a dépassé le niveau d'alerte avec un taux dix -sept fois plus élevé que le taux limite fixé par l'OMS. Depuis début décembre, la région de Pékin connaît des niveaux de pollution de l'air très élevés et un nouvel épisode de forte pollution est en cours depuis le 6 décembre 2015 : Pékin a été déclaré, lundi 7 décembre 2015, pour la première fois en alerte maximale "rouge" à la pollution atmosphérique et a adopté des

mesures exceptionnelles face à cette pollution qui menace la capitale du premier émetteur mondial de gaz à effet de serre.

- Selon les recommandations de l'OMS 1, l'exposition moyenne sur 24h des PM2.5 (particules fines, de diamètre inférieur à 2,5 µm) ne devraient pas dépasser 25 µg/m³ plus de 3 jours par an (cf. Pollution de l'air et santé, InvS). Le seuil réglementaire aux Etats-Unis est de 35 µg/m³ sur 24h (il n'existe pas de recommandation européenne ou française sur 24h, cf. NAAQS).
- L'ambassade des Etats-Unis à Pékin publie les concentrations moyennes horaires des PM2.5 et un indice de la qualité de l'air (AQI) sur la base de norme de l'agence de protection environnementale des Etats -Unis. Selon leurs résultats, couplés à ceux du ministère de l'environnement chinois, les valeurs observées à Pékin sont largement supérieures aux valeurs de référence avec des pics très importants depuis 2 jours. En moyenne horaire, les concentrations dépassent régulièrement les 300 µg/m³ (à titre de comparaison, la valeur maximale journalière enregistrée à Marseille entre 2000 et 2006 était de 77 µg/m³ et de 69.6 µg/m³ à Paris).

Bien qu'il existe de nombreuses causes de la pollution de l'air dans la région de Pékin (pollution industrielle, automobile et liée à la combustion de charbon), la région a également connu au cours des dernières semaines, sur un plan météorologique, une inversion

des conditions atmosphériques (souvent avec peu de vent): la réduction de débit d'air moyen contribue à piéger la pollution en place.

Entre 2010 et 2011, à Pékin, les concentrations étaient en moyenne de 99 µg/m³ et ont atteint un maximum de 487 µg/m³, avec de très fortes variations temporelles. De même, en janvier 2013, les concentrations avaient atteint un maximum de 800 µg/m³.

- Les niveaux très élevés observés à Pékin sont susceptibles d'avoir des effets graves sur la santé à court -terme: décès, hospitalisations, aggravation de pathologies pré -existantes cardiovasculaires et respiratoires. L'exposition chronique à la pollution se traduit également par des effets à plus long -terme (maladies cardio-respiratoires, cancers du poumon). Selon la presse, une augmentation des maladies respiratoires, en parti culier chez les enfants, est déjà observée actuellement à Pékin.
- L'ambassade de France en Chine a mis en ligne, le 07/12/2015, des recommandations générales: limiter l'exposition en cas de niveaux très élevés, en évitant les activités physiques et les sorties à l'extérieur, s'équiper d'un masque et consulter un médecin en cas de malaise.
- De tels pics de pollution sont susceptibles de se reproduire à l'avenir en cas de conditions atmosphériques défavorables.

L'arrivée très médiatisée du **Trueda dans la PrEP** :

TRUVADA est une association fixe de deux inhibiteurs de la transcriptase du VIH, l'emtricitabine (analogue nucléosidique) et le ténofovir disoproxil fumarate (analogue nucléotidique).

L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytidine. Le ténofovir disoproxil fumarate est converti in vivo en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate. L'emtricitabine et le ténofovir sont tous deux dotés d'une activité spécifique sur le virus de l'immunodéficience humaine/VIH et sur le virus de l'hépatite B.

L'emtricitabine et le ténofovir sont phosphorylés par des enzymes cellulaires pour former respectivement l'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate. L'emtricitabine triphosphate et le ténofovir diphosphate inhibent de façon compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Dans le cadre de son AMM, cette spécialité est indiquée en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1. La dose recommandée de TRUVADA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale avec un repas ou une collation.

La présente RTU vise à encadrer l'utilisation de l'association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil fumarate (TRUVADA) dans une indication autre que celle de l'AMM, via la mise en place d'un protocole de suivi, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire GILEAD. Ce protocole de suivi comprend notamment des fiches d'initiation et de séroconversion à remplir pour chaque sujet par les prescripteurs de TRUVADA.

Au cours de plusieurs essais cliniques, TRUVADA a montré une efficacité préventive du risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle. Ces données sont détaillées en Annexe III.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du TRUVADA en PrEP dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM en vigueur (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Indication

Dans le cadre de la RTU, TRUVADA est indiqué dans la prophylaxie pré-exposition au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée.

Il revient au prescripteur de réaliser une analyse exhaustive du risque d'acquisition du VIH avant la prescription de TRUVADA dans la PrEP. Les éléments de caractérisation du risque devront être colligés dans la fiche d'initiation de TRUVADA en PrEP. Cette fiche d'initiation fournit un guide sur les éléments à prendre en compte afin d'évaluer les situations à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

L'utilisation du TRUVADA dans la PrEP s'intègre dans une stratégie de prévention diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle. Cette stratégie comporte une information détaillée sur la transmission du VIH et ses méthodes de prévention, la promotion de l'usage de préservatifs, le recours au dépistage régulier du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles qui peuvent faciliter l'acquisition du VIH, la connaissance de la sérologie VIH du/des partenaire(s) et le recours au « Treatment as Prevention/TasP » chez le partenaire séropositif, le recours à la PEP (Prophylaxie post-Exposition).

TRUVADA n'a aucun effet sur la prévention des autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST).

Compte-tenu de l'augmentation des autres IST (infections à gonocoque, à chlamydiae, syphilis) et de l'absence d'efficacité de TRUVADA sur la prévention des IST autre que l'infection à VIH (contrairement aux préservatifs), il est recommandé avant l'instauration du traitement de dépister une IST et de la traiter le cas échéant. Pendant le traitement, il est recommandé de poursuivre le dépistage régulier des IST et d'instaurer un traitement si nécessaire. Il est également recommandé de rechercher une

infection par le virus de l'hépatite B et de proposer une vaccination aux personnes non immunisées.

Schéma d'administration

Dans la quasi-totalité des essais cliniques à l'exception de l'essai IPERGAY (voir Annexe III) dans la population des Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes (HSH), l'efficacité préventive du TRUVADA dans la PrEP a été démontrée dans le cadre d'une administration continue selon la même posologie que pour le traitement de l'infection à VIH. Par ailleurs, seul le schéma d'administration quotidien en continu a été autorisé aux Etats-Unis où l'indication de TRUVADA en PrEP existe depuis 2012. Ce schéma est donc à privilégier.

- La dose recommandée est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale de façon quotidienne/ en continu.

Chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH), en tenant compte des résultats de l'essai IPERGAY (voir Annexe III), il est également possible d'envisager un schéma non continu dépendant de l'activité sexuelle selon les mêmes modalités que dans l'essai IPERGAY, à savoir :

2 comprimés de TRUVADA dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard 2 heures avant), puis 1 comprimé de TRUVADA toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle y compris après le dernier rapport sexuel et enfin 1 dernier comprimé de TRUVADA 24 heures plus tard. Ces deux dernières prises après les rapports sexuels sont très importantes pour une protection maximale.

Par exemple : pour des rapports le vendredi et le samedi soir, début du traitement (2 comprimés) le vendredi soir au plus tard 2 heures avant le premier rapport (ou bien le vendredi après-midi si le rapport peut être planifié), poursuite du traitement (1 comprimé le samedi soir, et le dimanche soir), et un dernier comprimé le lundi soir. Les comprimés sont pris toutes les 24 heures avec une tolérance de 2 heures avant ou après l'horaire prévu. Les deux dernières prises (dans l'exemple ci-dessus du dimanche et du lundi soirs) sont très importantes pour une protection maximale.

Ce schéma de traitement non continu dépendant de l'activité sexuelle chez les HSH est contre-indiqué en cas d'infection par le VHB.

TRUVADA sera pris de préférence avec un repas ou une collation.

Les essais cliniques ont montré que l'efficacité du TRUVADA dans la prévention de la transmission du VIH est étroitement corrélée à une bonne observance au traitement.

Contre-indications

L'initiation d'un traitement par TRUVADA dans le cadre de la PrEP est contre-indiquée en cas de :

- Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue
- Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH
- Le schéma d'administration non continu est contre-indiqué en cas d'infection au VHB.
- Clairance à la créatinine < 50 ml/min
- Allaitement
- Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou des excipients du produit

Activité grippale toujours faible dans toutes les régions françaises et en Europe.

A part ça tout va très très bien...

Dr Hervé MAHOUN

Biologiste Médical (95)