Les publications du CRIPS Sud

La PrEP : pour un nouveau paradigme de la prévention du VIH

Dossier de synthèse documentaire et bibliographique

Juin 2016

Pour en savoir +
http://sud.lecrips.net

Pôle de MARSEILLE
5 rue Saint-Jacques
13006 MARSEILLE
Tel. 04 91 59 83 83
crips.marseille@lecrips.net

Pôle de NICE
6 rue de Suisse
06000 NICE
Tel. 0492144120
crips.nice@lecrips.net

SOMMAIRE

Etat des connaissances scientifiques sur la PrEP 3

Les résultats des essais
Les enquêtes de connaissances, perception et recours à la PrEP
Quelques perspectives de recherche sur la PrEP

La reconnaissance de la PrEP en tant que nouvel outil de prévention 12

Autorisation et déploiement de la PrEP aux Etats-Unis
L'exemple de San Francisco
Avis et recommandations
La RTU (recommandation temporaire d'utilisation) de PrEP en France

La PrEP, et maintenant ? 16

La PrEP en pratique
L'enjeu de l'accompagnement et d'une offre globale en santé
Le déploiement de la PrEP en France
Les enjeux de communication et de promotion de la PrEP

Conclusion 23

Bibliographie 24

Dans les années 90, les résultats spectaculaires obtenus par la prophylaxie antirétrovirale dans la prévention de la transmission materno-fœtale ainsi que le traitement post-exposition (TPE) ont démontré l'intérêt préventif des traitements sur le plan individuel.

La décennie suivante permettra d'établir le lien entre la charge virale (quantité de virus présent dans l'organisme) d'un individu et le risque de transmission. La déclaration du Pr Hirschel en 2008, connue comme le « Swiss Statement », affirmant que si une personne séropositive est correctement traitée et qu'elle a une charge virale indétectable, le risque de transmission est quasi nul, ainsi que la publication en 2011 des résultats de l'étude HPTN 052 permettant de quantifier une réduction de 96% du risque de transmission, ont ainsi ouvert la voie à la prévention biomédicale du VIH.

La fin des années 2000, en faisant la démonstration scientifique d'un bénéfice à la fois individuel et collectif des antirétroviraux a consacré le TasP (Treatment as Prevention) comme une stratégie novatrice de la lutte contre l'épidémie et ouvert la voie à une approche globale et combinée de la prévention. Cela s'est traduit par une place grandissante du monde médical et de la recherche biomédicale dans le champ de la prévention du VIH, jusque-là uniquement pensé à partir des approches comportementales.

Pour répondre aux nouveaux enjeux épidémiologiques, notamment chez les groupes les plus exposés au risque VIH et auprès de qui les stratégies classiques restent insuffisamment efficaces, une des priorités actuelles de la prévention vise à offrir des méthodes nouvelles et diversifiées. Depuis les années 2010, une des stratégies envisagées repose sur l'utilisation préventive du traitement avant une exposition au risque. Ce principe n'est pas nouveau et relativement courant en médecine. C'est par exemple le cas pour le paludisme.

La prophylaxie pré-exposition (PrEP), consiste en une utilisation préventive de traitements antirétroviraux chez des personnes non-infectées afin de réduire le risque de contamination par le VIH dans le cadre d'une exposition sexuelle.

L'année 2015 a été caractérisée par la publication des résultats concordants des deux essais IPERGAY et PROUD qui ont consolidé et validé l'intérêt de la PrEP, aboutissant à son autorisation en France dans le cadre d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) du Truvada® par la Ministre des affaires sociales et de la santé en janvier 2016. La reconnaissance de la prophylaxie pré-exposition comme un outil additionnel à intégrer à la palette préventive marque un tournant majeur dans la lutte contre l'épidémie de VIH/sida.

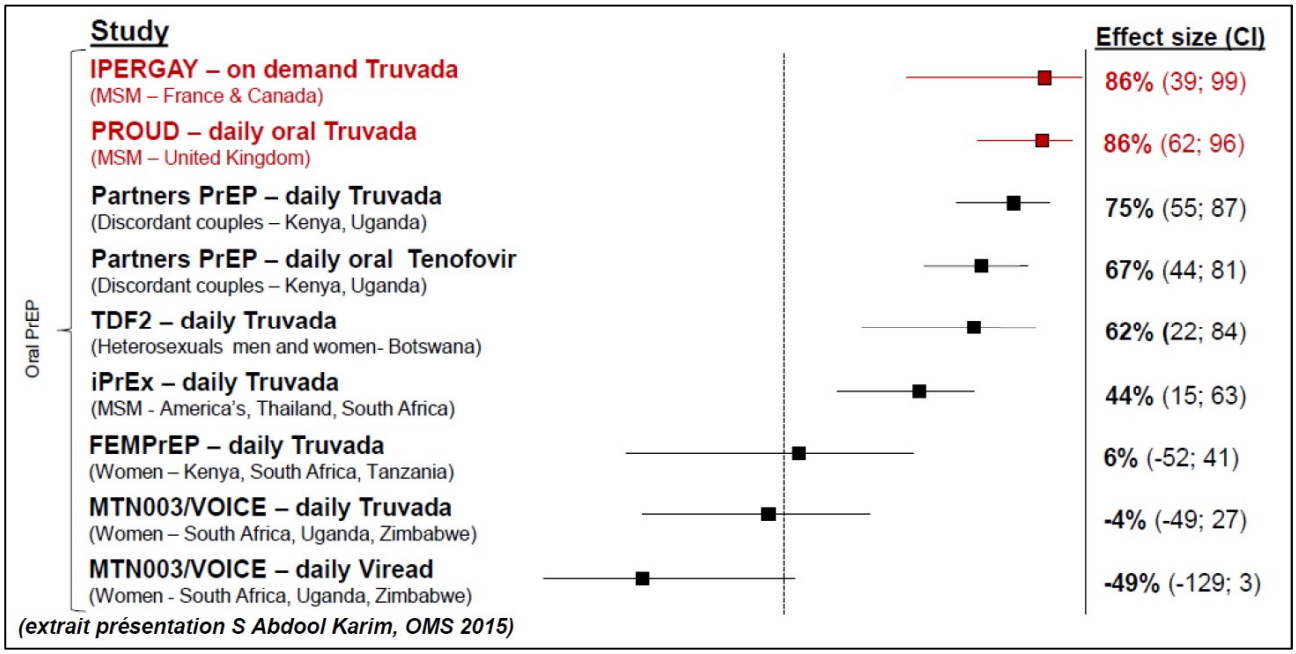
Etat des connaissances scientifiques sur la PrEP

Les résultats des essais

Plusieurs recherches ont montré ces dernières années des résultats très encourageants avec des niveaux de protection compris entre 44 et 86% :

- l'essai iPrEx (association ténofovir-emtricitabine chez des Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH)) **[34]**,
- l'essai Partners-PrEP (ténofovir ou association ténofovir-emtricitabine chez des hétérosexuel(le)s vivant avec une personne séropositive) **[11]**,

- l'essai TDF2 (association ténofovir-emtricitabine chez de jeunes hétérosexuel(le)s) **[58]**,
- l'essai Bangkok Tenofovir Study (ténofovir chez des usagers de drogues injectables) **[18]**.
- L'essai PROUD (association ténofovir-emtricitabine chez des HSH) **[40]**
- l'essai IPERGAY (association ténofovir-emtricitabine chez des HSH) **[43]**



(extrait présentation S Abdool Karim, OMS 2015)

D'autres études, comme FEM-PrEP **[59]** ou VOICE **[39]**, ont connu des résultats plus décevants du fait d'un faible niveau d'observance constaté, ce qu'a montré les limites potentielles d'un traitement prophylactique devant être pris en continu.

Le Truvada® a été privilégié dans les essais cliniques par rapport aux autres antirétroviraux en raison de son faible niveau de toxicité et de survenance d'épisodes d'effets indésirables. Le Truvada® est un antirétroviral hautement actif contre les virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et de l'hépatite B (VHB), commercialisé sous forme de comprimés par le laboratoire Gilead (aussi disponible en version générique dans certains pays). Il contient deux molécules de la classe des Inhibiteurs Analogues nucléosidique et nucléotidique de la Transcriptase Inverse, largement utilisées aujourd'hui dans les combinaisons thérapeutiques des personnes vivant avec le VIH et/ou le VHB : le ténofovir disoproxil (245mg) et l'emtricitabine (200mg).

Deux schémas de prise ont été évalués dans les essais cliniques :
- le schéma continu, ou quotidien, consistant en une prise toutes les 24h,
- le schéma discontinu, ou à la demande, au moment des périodes d'activités sexuelles.

Essai iPrEx et étude complémentaire iPrEx-OLE

Les résultats de l'essai iPrEx avaient montré que la prise orale quotidienne d'antirétroviraux à titre préventif entraînait une diminution de 44% de l'incidence du VIH chez les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH) traités. Toutefois, l'efficacité d'un traitement prophylactique pris en continu est très fortement

corrélée au niveau d'observance exigé. Les résultats de l'étude complémentaire iPrEx-OLE présentés en juillet 2014 lors de la Conférence mondiale sur le VIH et publiés dans The Lancet **[33]** viennent confirmer que l'efficacité de la PrEP augmente avec l'adhérence des participants.
Dans l'ensemble, la prise de la PrEP a réduit de moitié les risques d'acquisition du VIH : aucun impact pour les participants prenant moins de deux doses par semaine, 84% de réduction pour ceux prenant deux à trois doses par semaine et aucune infection du VIH observée dans le sous-groupe qui prenait quatre doses ou plus par semaine (mais ce n'était le cas que de 33% des participants).

Les principaux motifs de refus de la PrEP étaient la crainte d'effets indésirables (50%) et l'inconvénient d'une prise quotidienne (24%). L'essai montre enfin qu'il n'y a pas de signe de « compensation du risque » : les pratiques sexuelles ainsi que l'incidence de la syphilis sont comparables dans les deux groupes avec ou sans PrEP.

Etude PROUD au Royaume-Uni

L'étude pilote PROUD a débuté en 2013 au Royaume-Uni dans l'optique d'étudier l'utilisation de la PrEP (tolérance, observance, comportements sexuels) en vue de préparer un futur essai d'efficacité. Elle devait également explorer la question de la faisabilité d'une mise à disposition de la PrEP dans les conditions réelles du système de santé britannique. Le design initial prévoyait un essai « ouvert », dans lequel la randomisation a porté sur l'initiation immédiate ou différée (à douze mois) de la PrEP selon un schéma d'administration d'antirétroviraux « en continu ». L'étude a recruté 545 HSH séronégatifs dans 13 centres de santé sexuelle à travers le pays.

Les participants reportent plus de relations sexuelles anales non protégées, d'IST et de consommation de drogues que la population HSH accueillie dans les centres de santé. Dans les 3 mois précédant leur enrôlement, ils déclarent des pénétrations anales avec environ 10 partenaires (de 4 à 20 selon les répondants) dont des relations non protégées insertives (de 1 à 7 partenaires) ou réceptives (de 1 à 5 partenaires). Enfin, au cours des 12 derniers mois, 36% ont eu recours au traitement post-exposition (14% plus d'une fois).

En octobre 2014, à la suite de contaminations survenues dans le bras de PrEP différé, le comité de pilotage de l'essai sur recommandation du comité d'éthique indépendant, a décidé de modifier le protocole et de permettre l'accès immédiat à la PrEP au groupe de participants qui ne devait en bénéficier que dans un second temps.

Les résultats qui ont été publiés en 2016 dans The Lancet **[40]** ont montré une importante efficacité de la PrEP avec une diminution de 86% chez les personnes traitées. 19 séroconversions sont intervenues dans le bras en attente contre 3 dans le bras avec accès immédiat. D'autre part, la fréquence équivalente des IST dépistées dans les deux bras montre que la PrEP n'a pas d'effet négatif sur une éventuelle « désinhibition » des comportements sexuels. Enfin, l'étude PROUD a démontré qu'il est possible d'intégrer la PrEP dans le paquet de services de soins et de prévention offerts par les centres de santé sexuelle en Angleterre.

Recherche IPERGAY en France

L'ANRS a lancé en 2012, en partenariat avec le milieu communautaire et associatif, l'essai IPERGAY qui cherche à évaluer et démontrer l'efficacité d'une modalité d'administration d'antirétroviraux « à la demande » concentrée aux moments des relations sexuelles. Elle repose sur l'hypothèse que la prise à la demande serait moins contraignante en termes d'observance et, à priori, plus en adéquation avec des conditions d'utilisation dans la vie réelle mais également que ce schéma pourrait réduire les effets secondaires et le coût.

L'étude, construite en double aveugle a inclus plus de 400 volontaires en France (Paris, Lyon, Nantes, Nice et Tourcoing) et au Canada. Les participants avaient pour recommandation de prendre deux comprimés (Truvada® ou placebo) dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel, puis un comprimé toutes les 24 heures pendant la période d'activité sexuelle, et enfin un comprimé au plus tard 24 heures après le dernier rapport sexuel. Tout au long de l'étude, l'association AIDES a assuré à l'ensemble des participants un suivi et un counseling renforcé autour d'une offre complète de prévention, avec dépistages réguliers du VIH et des IST, mise à disposition de préservatifs et de lubrifiants, accès au traitement d'urgence post-exposition et vaccination contre l'hépatite A et B.

Après la décision prise par l'équipe de l'essai PROUD de donner une PrEP continue par Truvada® à tous les participants, l'ANRS a saisi le comité indépendant de l'essai IPERGAY qui a procédé à une levée d'aveugle pour examiner les données sur l'incidence de l'infection par le VIH dans le groupe recevant la molécule et le groupe placébo. Le comité a constaté une différence d'incidence significative avec une réduction très importante du risque d'infection, de l'ordre de 86%, bien supérieure à celle observée dans l'essai iPrEx.

Les premiers résultats de cet essai ont été présentés à Melbourne, en juillet 2014, lors de la Conférence mondiale sur le sida **[2, 28]** et présentent un des meilleurs taux d'observance constatés dans ce type d'essai. Dans les 548 échantillons sanguins obtenus auprès des 113 premiers participants de l'essai, les deux antirétroviraux composant le Truvada® (ténofovir et emtricitabine) sont détectés respectivement chez 86% et 82% des participants du groupe prenant la molécule. Le suivi régulier des participants a permis d'analyser les modalités de prise de la PrEP en lien avec 543 actes sexuels : 53% des participants respectent parfaitement les conditions de prise de la PrEP, 28% l'ont utilisée mais de manière suboptimale et 19% n'y ont pas eu recours.

Les résultats ont montré que 16 contaminations au VIH sont intervenues durant l'essai : 14 dans le bras placebo et 2 dans le bras Truvada®. Les auteurs font remarquer que les deux personnes infectées dans le bras Truvada® avaient interrompu leur traitement plusieurs semaines avant leur infection. L'essai n'a pas observé de désinhibition tant en termes de nombre de partenaires, de nombre de rapports sexuels que de rapports anaux réceptifs non protégés. En termes de tolérance, il y a un bon profil de tolérance du Truvada® et le taux d'évènement était similaire dans les deux groupes (si on excepte les troubles digestifs).
En conséquence, le protocole de l'étude a été arrêté plus tôt que prévu afin que tous les participants de l'essai puissent bénéficier de la PrEP par Truvada® « à la demande » au moment de l'exposition sexuelle **[3]**.

Les résultats présentés à la CROI 2016 de la seconde phase de l'étude **[44]** (réalisée en phase ouverte et toujours en cours) montrent que la PrEP à la demande reste très efficace

chez les HSH. En effet, entre novembre 2014 et septembre 2015, sur les 362 volontaires suivis, un seul (qui avait interrompu sa PrEP depuis plusieurs mois) a été infecté par le VIH. Le traitement préventif est resté plutôt bien toléré avec un seul arrêt pour effet secondaire. Les comportements sexuels des participants ont été peu modifiés avec un nombre inchangé de partenaires et de rapports sexuels **[55]**.

Outre la démonstration scientifique de l'efficacité, de l'acceptabilité et de la non compensation du risque dans le cadre d'une PrEP « à la demande », IPERGAY a également donné des indications précieuses et un cadre précis sur les modalités d'administration du Truvada®.

L'étude ANRS IPERGAY se poursuit jusqu'en juin 2016 et continuera d'apporter des données essentielles sur l'efficacité à long terme de cette stratégie de prévention, son observance, et son impact sur les comportements sexuels des participants, dont certains sont suivis depuis 2012.

Depuis les résultats du premier essai clinique, iPrEx, publié en 2010, les données se sont accumulées au cours du temps. En 2015, les résultats de PROUD et de IPERGAY ont été spectaculaires tant par leur portée scientifique que par la rapidité avec laquelle ils ont été obtenus et ont marqué une étape majeure dans la démonstration de l'efficacité préventive des antirétroviraux dans le risque d'acquisition du VIH chez des groupes très fortement exposés. Néanmoins, ils ont également montré que l'observance était un facteur déterminant pour atteindre le maximum d'efficacité et constituait donc un enjeu essentiel pour le passage de la PrEP en situation réelle.

Résistances et tolérance à la PrEP

Dans les différents essais de PrEP, quelques infections avec des virus résistants ont été relevées dans les bras antirétroviraux et placebo, mais dans les premiers, ces contaminations étaient survenues avant le démarrage de l'essai et n'avaient pas été diagnostiquées au moment de l'instauration de la PrEP. D'où l'importance de s'assurer avant la prescription d'une PrEP de l'absence de primo-infection.

Si le Truvada® est utilisé depuis 15 ans dans le traitement de l'infection à VIH, il est connu pour deux types d'effets indésirables : au niveau rénal et au niveau osseux. Les données de l'essai iPrEx font état d'un niveau de créatinine plus élevé et d'une réduction de la densité minérale osseuse chez les participants sous PrEP, bien que de manière modérée.

Des données ont été présentées à ce sujet lors de la CROI 2016 issues de l'étude **[35]** : des mesures de la densité minérale osseuse ont été régulièrement réalisées chez les volontaires pendant et un an et demi après la fin de l'étude. La perte de densité osseuse, connue lors de la première année de traitement par Truvada®, s'avère modeste et réversible : après un peu plus d'un an de prise régulière de PrEP, on a observé une baisse d'un peu moins de 2 % de la densité osseuse qui est revenue à la normale entre 6 et 18 mois après la fin de prise de PrEP. La récupération du niveau de densité osseuse a été plus rapide chez les jeunes hommes de moins de 25 ans.

S'agissant de la toxicité du Truvada® sur le rein **[29, 37]**, les cliniciens ont mis en évidence qu'il y avait une relation positive entre le nombre de comprimés pris chaque semaine et l'âge. En d'autres termes, les utilisateurs de plus de 40 ans et ceux qui prennent entre quatre et sept comprimés de Truvada® par semaine ont plus de probabilité d'avoir une

baisse un peu plus importante de la fonction rénale. Dans tous les cas de toxicité rénale qui ont nécessité un arrêt du traitement, les personnes ont toutes retrouvé une fonction rénale normale.

Ces constats impliquent que toute stratégie de PrEP soit envisagée dans le cadre d'une supervision médicale et d'un suivi régulier.

PrEP et IST

Les équipes qui mettent à disposition la PrEP aux Etats-Unis dans la vraie vie ont rapporté que si le nombre constaté d'IST restait très élevé (gonorrhées, chlamydiae et syphilis), un pourcentage important de ces infections étaient silencieuses et n'étaient détectées qu'au moyen d'examens biologiques **[20]**. Les équipes appellent donc à augmenter la fréquence du dépistage des IST dans le cadre du déploiement d'une offre de PrEP.

Autre élément : l'incidence élevée des IST n'est pas une conséquence des programmes de PrEP, qui au contraire permettent de les détecter et de les traiter.

Les enquêtes de connaissances, perception et recours à la PrEP

Enquête du SNEG auprès d'internautes gays

Dès 2012, année d'autorisation de la PrEP aux Etats-Unis, une enquête conduite par l'Institut de Recherches néerlandais IPSR et le SNEG Prévention Paris **[1]**, a interrogé la perception qu'avaient les internautes gays français de la prophylaxie pré-exposition et leur éventuelle propension à vouloir l'utiliser. Plus de 1 000 HSH – dont 80% séronégatifs au VIH – ont été recrutés sur internet.

Si 30% des répondants avaient déjà entendu parler de la PrEP, seuls 12% se sont déclaré « assez bien » ou « très bien » informés sur le sujet. Le principe d'une prise d'ARV en prophylaxie pour toute la durée de la vie sexuelle est considéré comme acceptable par un quart des personnes, alors qu'elles sont 65% à plébisciter le principe d'une PrEP à la demande, limitée aux périodes d'activité sexuelle.

Pour autant, le potentiel recours à cet outil dépend de son niveau d'efficacité : 6 gays sur 10 y auraient recours si elle était efficace à 95% et moins d'un quart si elle était efficace à 60%. La crainte d'effets secondaires (63%) ou d'apparition de résistances aux ARV (52%) est néanmoins assez prégnante. Parmi les 229 personnes prêtes à l'utiliser, 27% perçoivent que ce choix pourrait les amener à abandonner totalement le préservatif et 1/3 estiment qu'elles craindraient moins de contracter le VIH.

Enquêtes PREVIC auprès de patients séropositifs

Les enquêtes PREVIC 2011 **[53]** et PREVIC 2013 **[54]** sont des enquêtes nationales, prospectives multicentriques menées une semaine donnée auprès de patients VIH sous traitement, visant notamment à évaluer l'utilisation de la PrEP dans l'entourage des personnes VIH+ traitées et le partage des traitements antirétroviraux. En 2013, 126 praticiens dans 20 services hospitaliers ont collecté les réponses de 862 patients dont 75% d'hommes, 24% de femmes et 1% de transgenres (600 patients dans PREVIC 2011).

En 2013, plus de la moitié des patients connaissent la PrEP et un sur cinq en a déjà discuté (13% avec un médecin, 7,7% avec un proche et 3,5% dans une association). Les résultats montrent également que 7,8% déclarent avoir connaissance de pratiques de PrEP dans leur entourage et 1% ont déjà partagé leur traitement avec un proche. Entre 2011 et 2013, la connaissance de la PrEP a progressé mais les discussions à ce sujet sont moins fréquentes alors que les pratiques observées dans l'entourage restent stables.

Les facteurs associés à la connaissance de la prophylaxie pré-exposition sont l'appartenance à une association de patients ainsi que pour les hommes l'existence de pratiques à risques et pour les femmes la perception d'être soi-même à risque de transmission. Les auteurs soulignent enfin que l'information et la mise en place d'un dispositif de prescription et d'accompagnement sont nécessaires pour éviter une utilisation dangereuse ou suboptimale d'antirétroviraux en PrEP.

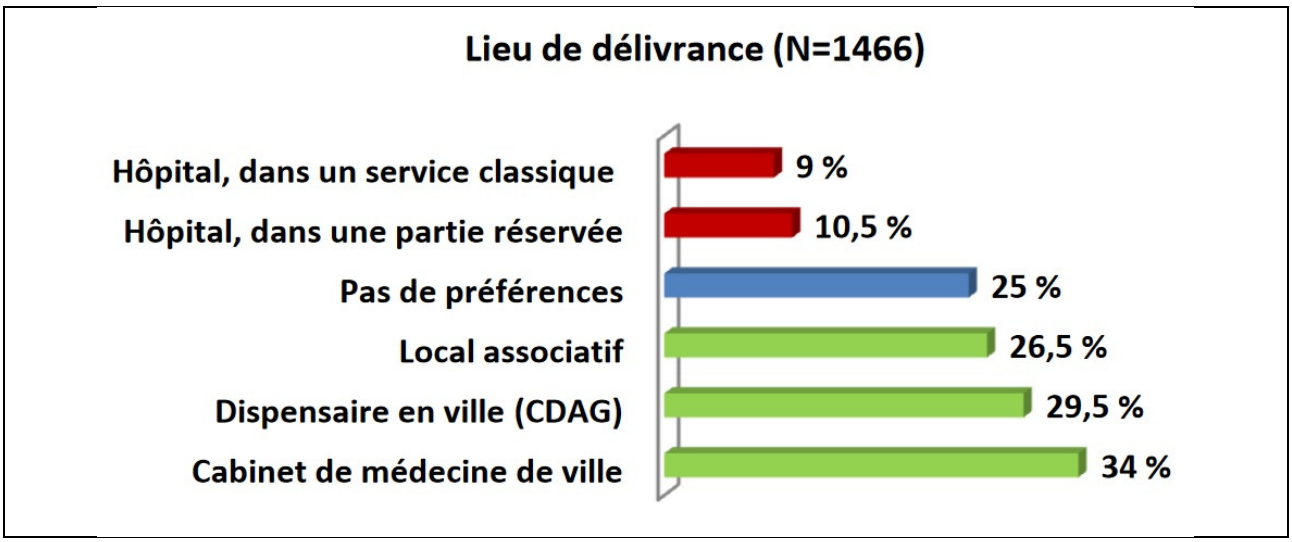
Enquête Flash PrEP de AIDES

L'association AIDES a mené au printemps 2014 une enquête nationale pour évaluer la connaissance et les besoins exprimés d'accès à la PrEP toutes populations exposées confondues. Elle visait à obtenir des informations sur les caractéristiques des personnes qui connaissent la PrEP, qui sont intéressées par cet outil et qui auraient concrètement l'intention d'en bénéficier dans le cadre d'une offre globale de prévention. Cette enquête, baptisée Flash PrEP **[8]**, a été menée par questionnaire auprès des personnes dépistées par AIDES en métropole et dans les DFA ainsi que via internet à travers les réseaux sociaux et des sites partenaires.

Les données descriptives montrent que sur les 3 000 répondants, peu de personnes connaissaient la PrEP : 17,8% des femmes, 32,5% des hommes hétérosexuels et 46% des HSH en avaient déjà entendu parler avant de remplir le questionnaire. En revanche, la moitié des personnes interrogées (49%) se déclarent intéressées par une offre globale de PrEP : 36,4% des femmes, 45,8% des hommes hétéro et 62,1% des HSH. S'agissant des personnes qui ne sont pas intéressées par la PrEP, en majorité c'est parce qu'elles se déclarent déjà satisfaites de leurs pratiques de prévention actuelles.

Parmi les 1 284 personnes intéressées par une offre globale, 26,2% déclaraient avoir l'intention d'entrer dans l'offre globale « sans hésiter » et 60,2% déclaraient avoir l'intention « mais auraient besoin de plus d'information » avant. L'analyse des données montre que ce sont les personnes qui se sentent les plus vulnérables face au VIH qui ont l'intention d'utiliser la PrEP.

Les personnes intéressées par la PrEP étaient invitées à donner leurs préférences en termes de lieu de délivrance du Truvada®. L'hôpital, que ce soit dans un service spécifique ou dans un service classique, est le lieu de délivrance de la PrEP le moins souhaité par les répondants. En revanche, une délivrance dans un cabinet de médecine de ville, dans un dispensaire ou dans un local associatif intéresse respectivement plus d'un quart des répondants.



Résultats enquête Flash PrEP ***[8]***

L'enquête a également permis un éclairage sur les pratiques de PrEP « sauvage », stratégie de prophylaxie déjà mise en place par certaines personnes en l'absence de cadre légal. Au total, 136 personnes (soit 4,5% des répondants) ont eu recours au moins une fois dans la vie à un traitement en prévention dans le cadre de relations sexuelles en dehors de tout cadre légal et médical : 74% sont des HSH, 14% des femmes et 11% des hommes hétérosexuels. Sur l'ensemble des répondants à l'enquête, les personnes estimant avoir un risque élevé de contamination sont celles déclarant plus de recours à la PrEP (35,8% vs 10,3%). Lancée en 2016 par AIDES avec l'ANRS, l'Hôtel-Dieu et l'INSERM, l'enquête PrEPage fournira prochainement des éléments de compréhension supplémentaires sur l'usage de PrEP sauvage.

Flash PrEP a permis d'obtenir des données au niveau national sur la connaissance, l'intérêt et l'intention des répondants de prendre la PrEP. Elle a permis avec les résultats de l'essai IPERGAY de nourrir l'argumentaire et le plaidoyer de AIDES en faveur d'un accès rapide et gratuit à la PrEP. Pour répondre aux besoins de nombreux pays européens, AIDES vient de lancer le projet Flash PrEP Europe qui reproduira l'enquête française, en l'enrichissant, à l'échelle européenne. Elle permettra d'appréhender les niveaux de connaissance et d'intérêt pour la PrEP dans les différents pays européens qui pourront être utilisés dans les plaidoyers nationaux en faveur d'un accès rapide. En France, la situation ayant fortement évolué, la réalisation d'une nouvelle enquête permettra notamment d'évaluer l'impact de l'autorisation officielle de la PrEP sur son acceptabilité.

Quelques perspectives de recherche sur la PrEP

La piste du TAF/FTC en PrEP

Une nouvelle formulation du ténofovir (TDF), composant du Truvada®, a été mise au point portant le nom de TAF (ténofovir alafénamide). La première combinaison contenant du TAF à être approuvée au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé s'appelle Genvoya. Moins toxique pour le rein, le TAF/FTC pourrait constituer une piste pour un usage en prophylaxie de l'infection à VIH.

Contrairement au TDF, le TAF ne s'accumule pas dans le sang mais est absorbé par les cellules du système immunitaire. En théorie, comme ces cellules constituent des cibles

pour le VIH, le fait qu'elles contiennent du TAF (et du FTC) pourrait les protéger contre l'infection par le VIH.

Une étude des CDC américains, dont les résultats ont été présentés à la CROI 2016 **[38]**, s'est attachée à évaluer la nouvelle combinaison TAF + FTC chez des singes dont ils ont exposé le rectum à de faibles concentrations du virus de l'immunodéficience simienne (VIS). Lors de ces expériences, les singes recevaient soit la combinaison TAF + FTC (six animaux) soit un placebo (six animaux). Les chercheurs administraient ces interventions (médicaments ou placebo) par voie orale 24 heures avant l'exposition au VIS. Deux heures après l'exposition au virus, les singes ont reçu une autre dose de TAF + FTC ou du placebo.

Au cours de l'étude, tous les animaux traités par placebo ont été infectés, alors qu'aucun des animaux traités par TAF + FTC n'a contracté l'infection.

Bien que ces données révèlent que la combinaison TAF + FTC protège les singes contre les infections rectales par le VIS, les auteurs précisent qu'à ce stade, en attendant les résultats d'essais cliniques, elle n'a pas fait la démonstration de son intérêt en PrEP chez l'humain.

Lors d'autres expériences menées chez des femmes **[30]**, on a constaté que, comparativement au TDF, le TAF donnait lieu à des concentrations de ténofovir de deux à dix fois moins élevées dans les tissus vaginaux et rectaux sur une période de 48 heures. Les implications de cette différence pour la prévention du VIH ne sont pas claires.

Les résultats décevants des anneaux vaginaux

La CROI fut l'occasion de présenter pour la première fois deux vastes études, baptisées ASPIRE et Ring, menées auprès de 4500 femmes de 4 pays d'Afrique sub-saharienne. Ces études ont analysé le niveau de protection contre le VIH lors de la pose d'anneaux vaginaux de dapivirine (un analogue non-nucléoside, incorporé à des anneaux que l'on dispose dans le vagin) **[12, 32]**.
Les résultats sont concordants, mais posent question :
• 30 à 50 % de protection contre le VIH, en comparaison aux femmes n'ayant pas utilisé ces anneaux ;
• Une protection moins bonne chez les jeunes femmes de moins de 20 ans en raison d'une moins bonne observance (pose des anneaux irrégulière).

Il faudra sans doute revoir la taille des anneaux, trop grands et non-adaptés aux très jeunes filles. Un effet anti-contraceptif augmenterait peut-être aussi la motivation des jeunes femmes a bien mettre ces anneaux. Enfin, restera le problème des rapports anaux, fréquents (bien que sous-déclarés), et pour lesquels les anneaux vaginaux ne présentent pas de protection.

La reconnaissance de la PrEP en tant que nouvel outil de prévention

Autorisation et déploiement de la PrEP aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA), l'agence américaine du médicament, a autorisé dès juillet 2012, la prescription de Truvada® en prise quotidienne dans le cadre d'une prophylaxie pour réduire le risque de contamination de personnes très exposées au VIH. Cette extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a principalement reposé sur l'analyse des résultats de l'essai iPrEx chez les HSH et de l'essai PARTNERS chez les personnes hétérosexuelles au sein de couples sérodifférents. Cette annonce de la FDA, extrêmement médiatisée à l'époque, a renforcé le débat autour de la PrEP et sa place potentielle au sein de la palette préventive existante.

Une étude des prescriptions de Truvada® en prophylaxie pré-exposition entre janvier 2012 et mars 2014 **[27]** a montré que 3 253 personnes ont commencé une PrEP durant cette période : 4 femmes pour 6 hommes avec un âge moyen de 38 ans. Un utilisateur sur dix a moins de 25 ans, dont un plus grand nombre chez les femmes (17,2%) que chez les hommes (7,4%). Les deux-tiers des prescriptions sont le fait de 5 catégories de professionnels de santé : spécialistes de médecine interne (19%), médecins de famille (18%), spécialistes des maladies infectieuses (11%), infirmiers praticiens et adjoints aux médecins (10% chacun).

Au printemps 2014, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont émis de nouvelles recommandations autour de la PrEP **[15]** préconisant la prise quotidienne d'une combinaison de ténofovir et emtricitabine pour les usagers de drogues injectables et les personnes sexuellement actives (hommes et femmes hétérosexuels et HSH) à risque élevé de contracter le VIH. Parallèlement, les CDC ont créé un guide à destination des cliniciens rassemblant les éléments pratiques nécessaires aux médecins pour prescrire une PrEP et suivre les patients concernés **[16]**.

L'exemple de San Francisco

Connue pour sa politique préventive ambitieuse, la ville américaine fait depuis 3 ans figure de « laboratoire » dans le déploiement à grande échelle de l'outil PrEP. Si la diffusion de la PrEP a d'abord été lente, elle est désormais en plein progression, avec cependant une utilisation moindre chez les afro-américains, les travailleur(se)s du sexe, les usager(e)s de drogues et les trans femmes en comparaison des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes blancs.
Reposant sur une volonté politique assumée, un pilotage efficient du Département de Santé Publique et une mobilisation communautaire forte, l'accès à la PrEP dans cette partie des Etats-Unis constitue la stratégie complémentaire privilégiée vers l'objectif « sida zéro ». Un consortium « Getting to Zero SF » rassemble toutes les parties prenantes avec pour objectif de réduire la transmission du VIH et les décès qui y sont liés de 90% d'ici 2020.

Associée à des programmes de dépistage communautaire efficaces (seulement 6% des personnes infectées ignorent leur statut) et depuis 2010 à une mise sous traitement immédiat des personnes diagnostiquées quel que soit le niveau de CD4, la PrEP est intégrée à part entière dans un certain nombre de cliniques communautaires, privées ou

publiques. L'accès à la PrEP repose ainsi sur des structures publiques spécialisées dans la prise en charge du VIH et/ou de la santé sexuelle mais aussi dans des espaces communautaires de santé sexuelle ou dans des cliniques où existent des projets communautaires.

Le rapport de mission produit pour le compte de l'ANRS à la suite d'un voyage de presse à San Francisco en novembre 2015 **[24]** fait état de files actives de patients suivis en PrEP impressionnantes, jusqu'à 3 000 pour certaines : 700 personnes à la Magnet Clinic, centre de santé sexuelle LGBTQ situé au cœur du quartier Castro,1 000 personnes à l'hôpital mutualiste de Kaiser dont 99% d'HSH. La demande est telle que certains centres affichent des listes d'attente de plusieurs semaines. Au total, 5 000 à 6 000 personnes seraient actuellement suivies pour une PrEP à San Francisco. La prise en charge y est peu médicalisée : à la Kaiser par exemple, les personnes ne voient le médecin qu'à la première consultation, le suivi étant assuré par les « nurses practitioners » (infirmiers-praticiens habilités à diagnostiquer et prescrire sous délégation), l'équipe médicale n'intervenant par la suite qu'en cas de problème. La mission relève que les critères d'inclusion sont très larges, y compris au partenaire séronégatif d'un couple sérodiscordant, la seule demande du patient suffisant à le faire rentrer dans un programme de PrEP.

Depuis 2012, le DEMO Project analyse les données dans la vraie vie des personnes sous PrEP à San Francisco. Publiées dans JAMA par Albert LIU **[36]**, les chiffres de la période 2013-2014 montrent que sur 400 gays et personnes transgenres seules deux séroconversions sont intervenues chez des personnes non observantes. A la Magnet Clinic, aucun cas n'a été constaté à ce jour et le taux de rétention à un an est de 80%.

Dans un pays où la cascade de la prise en charge reste médiocre avec moins de 30% des séropositifs en charge virale indétectable, San Francisco apparaît comme un « exemple d'engagement politique, communautaire, médical et scientifique dans la lutte contre le sida », rendu possible grâce à un investissement financier conséquent de la ville mais également des donations privées.

Avis et recommandations

Au niveau Mondial

En juillet 2012, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis ses premières recommandations **[48]** en matière d'usage de la PrEP, dans le cadre de projets expérimentaux auprès des populations cibles suivantes : les couples hétérosexuels sérodiscordants et les HSH à haut risque VIH. Par cet avis, l'OMS invitait les Etats à engager des projets de prévention du VIH innovants incluant une offre de PrEP, afin de produire des éléments de connaissance sur le recours à cet outil dans la vie réelle et de contribuer à l'élargissement de la palette préventive existante.

A l'occasion de la Conférence mondiale sur le VIH de Melbourne en juillet 2014, l'OMS prend une position officielle sur la PrEP dans le cadre de ses nouvelles recommandations sur la prévention de l'infection VIH **[50]** : la PrEP y est explicitement adoptée comme une stratégie additionnelle en direction des HSH.

En septembre 2015 **[49]**, suite aux nouvelles données factuelles sur l'efficacité et l'acceptabilité de la PrEP, l'OMS a désormais élargi cette recommandation pour étendre

cette mesure à d'autres groupes de population exposés à un risque important d'infection par le VIH. Pour l'OMS, la PrEP doit être considérée comme une option supplémentaire de prévention, fondée sur un ensemble global de services comportant le dépistage du VIH, le conseil et le soutien, l'accès aux préservatifs et au matériel pour la sécurité des injections. La PrEP fait également désormais partie intégrante de la stratégie de l'ONUSIDA pour mettre fin à l'épidémie en 2030.

En France

En janvier 2012, l'avis du Conseil National du Sida **[23]** relève que les résultats disponibles à ce jour, s'ils sont globalement encourageants, mettent surtout en évidence la plus-value des ARV associés aux autres moyens de protection classiques et non leur efficacité exclusive. Il souligne l'intérêt de la PrEP en tant qu'outil de prévention additionnel, dont la promotion et l'accès doivent être envisagés en complément des outils déjà existants dans une approche de prévention combinée.
Selon le CNS, une offre de PrEP devra cibler prioritairement les HSH mais aussi les individus présentant un risque accru de contamination et de grandes difficultés de prévention. Par ailleurs, le CNS, sur la base des données disponibles, ne souscrit pas à l'inquiétude de voir émerger un relâchement des comportements et considère au contraire que cet outil devrait favoriser l'accès au dépistage répété, à la prévention et aux soins.

A la fin de l'été 2015, le groupe d'experts français sur la prise en charge du VIH, coordonné par le P^{r} Morlat, a également recommandé l'utilisation de la PrEP **[45]**, précisant les groupes concernés et les modalités de dispensation et de suivi.

En novembre 2015, c'est à l'unanimité que la commission d'évaluation initiale du rapport risque/bénéfice des produits de santé de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'est prononcée en faveur de la mise en place d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le Truvada® en PrEP **[4]**.

La pression exercée sur les pouvoirs publics s'est encore accentuée avec la publication d'une lettre ouverte à la Ministre de la Santé signée par 5 chercheurs, dont le prix Nobel de médecine et co-découvreuse du VIH, Françoise Barré-Sinoussi, des cliniciens, des associations et des institutionnels. Le message est clair : « *Il est urgent d'agir et de mettre la PrEP à disposition, prise en charge par l'Assurance-maladie et à un prix abordable pour les individus et pour la collectivité* » **[22]**.
Parallèlement, certains hôpitaux parisiens ont d'ailleurs annoncé mettre en place sans attendre des consultations pour gérer la demande de PrEP.

La RTU (recommandation temporaire d'utilisation) de PrEP en France

Le 23 novembre 2015, la ministre des affaires sociales et de la Santé, Marisol Touraine, a annoncé à l'Assemblée Nationale être favorable à une recommandation temporaire d'utilisation du Truvada® en PrEP pour les personnes les plus exposées. L'arrêté publié au journal officiel le 31 décembre 2015 **[41]** est venu répondre à cette déclaration en autorisant l'utilisation du Truvada® en PrEP.

Depuis janvier 2016, suite à un intense plaidoyer associatif et grâce aux résultats concluants et solides de plusieurs essais, la France est le premier pays européen à

autoriser l'utilisation du Truvada® pour un usage en prophylaxie préexposition et le premier pays au monde à le prendre en charge intégralement dans ce cadre.

Pour le Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites virales (ANRSH) qui a salué « *une avancée majeur*e », « *la France vient de franchir un pas décisif dans la lutte contre le VIH/sida* ».

La PrEP est accessible en France au travers de cette RTU, en attendant une éventuelle extension d'indication de l'usage de ce médicament dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Début février 2016, le laboratoire Gilead Sciences a annoncé par un communiqué de presse **[31]** que sa demande d'extension de l'AMM de Truvada® pour son utilisation en « prophylaxie pré-exposition » en association à d'autres moyens de prévention, a été validée et qu'elle est en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), menée selon la procédure centralisée, qui, lorsqu'elle sera finalisée, ouvrira la voie à l'AMM par la Commission Européenne. Cette AMM serait dès lors valide dans les 28 états membres de l'Union Européenne.

La PrEP en pratique

Les publics cibles

La PrEP est actuellement indiquée pour toutes les personnes de plus de 18 ans qui n'utilisent pas systématiquement le préservatif lors de leurs rapports sexuels et qui sont à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Concrètement, la PrEP s'adresse aux :

- Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH) et qui rapportent des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST dans l'année ou ayant eu plusieurs recours à un TPE dans l'année ou ayant l'habitude de consommer des substances psychoactives lors des rapports sexuels (alcool, drogues et slam-parties…) ;
- personnes usagères de drogues par injection avec partage de seringues ;
- personnes en situation de prostitution exposées à des rapports sexuels non protégés par préservatif ;
- personnes en situation de vulnérabilité exposées à des rapports sexuels à haut risque de transmission du VIH, c'est-à-dire ayant des rapports avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée.

Le groupe d'experts recommande de ne pas débuter la prescription d'une PrEP avant d'avoir confirmé l'absence d'infection par le VIH chez la personne destinée à la recevoir et ce afin de réduire le risque d'émergence de résistance.

La PrEP n'est pas recommandée chez les couples séro-différents dans lequel le partenaire séropositif est sous traitement antirétroviral et présente une charge virale indétectable. En effet, le risque de transmission sous TasP étant quasi-nul, le rapport d'experts considère que le traitement du ou des partenaires doit rester la base de la prévention du VIH. Pour le Pr. Morlat « *il ne faut pas galvauder la PrEP et laisser entendre qu'on peut se passer du reste. Ce serait aussi montrer que l'on n'a pas confiance dans le TasP* » **[26]**. En revanche, les experts reconnaissent que le partenaire séronégatif peut attendre un bénéfice dans le cas où il a des rapports extraconjugaux, ou si son partenaire n'est pas traité efficacement.

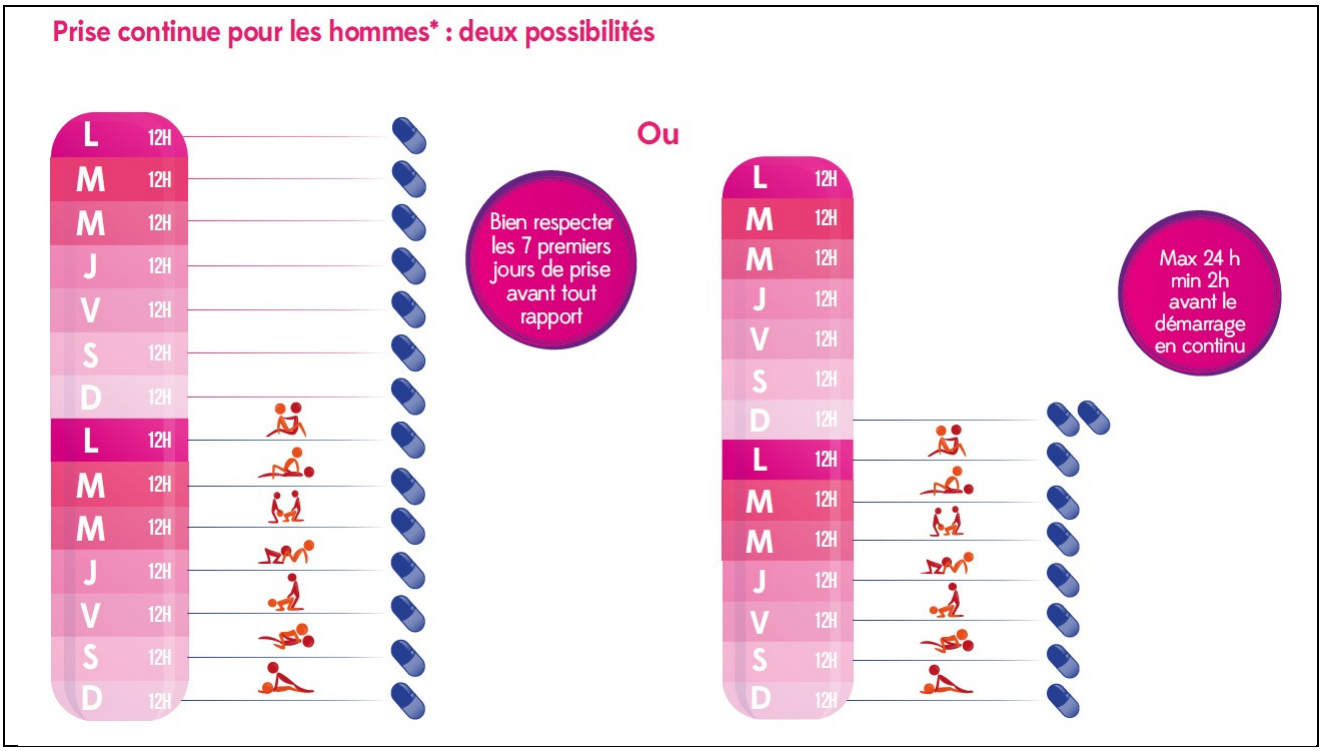
Les modalités d'administration

Les modalités de prises recommandées sont celles utilisées dans les différents essais soit en prise continue ou à la demande.

- <u>En prise « continue »</u>

Dans la quasi-totalité des essais à l'exception d'IPERGAY, l'efficacité préventive du Truvada® a été démontrée dans le cadre d'une administration en continu. Par ailleurs, c'est le seul schéma recommandé aux Etats-Unis depuis l'autorisation en 2012. Pour l'ANSM, c'est donc ce schéma qui doit être privilégié.

La posologie est la même que dans le traitement des personnes séropositives, à savoir un comprimé de Truvada® tous les jours.



Remaides, n°95

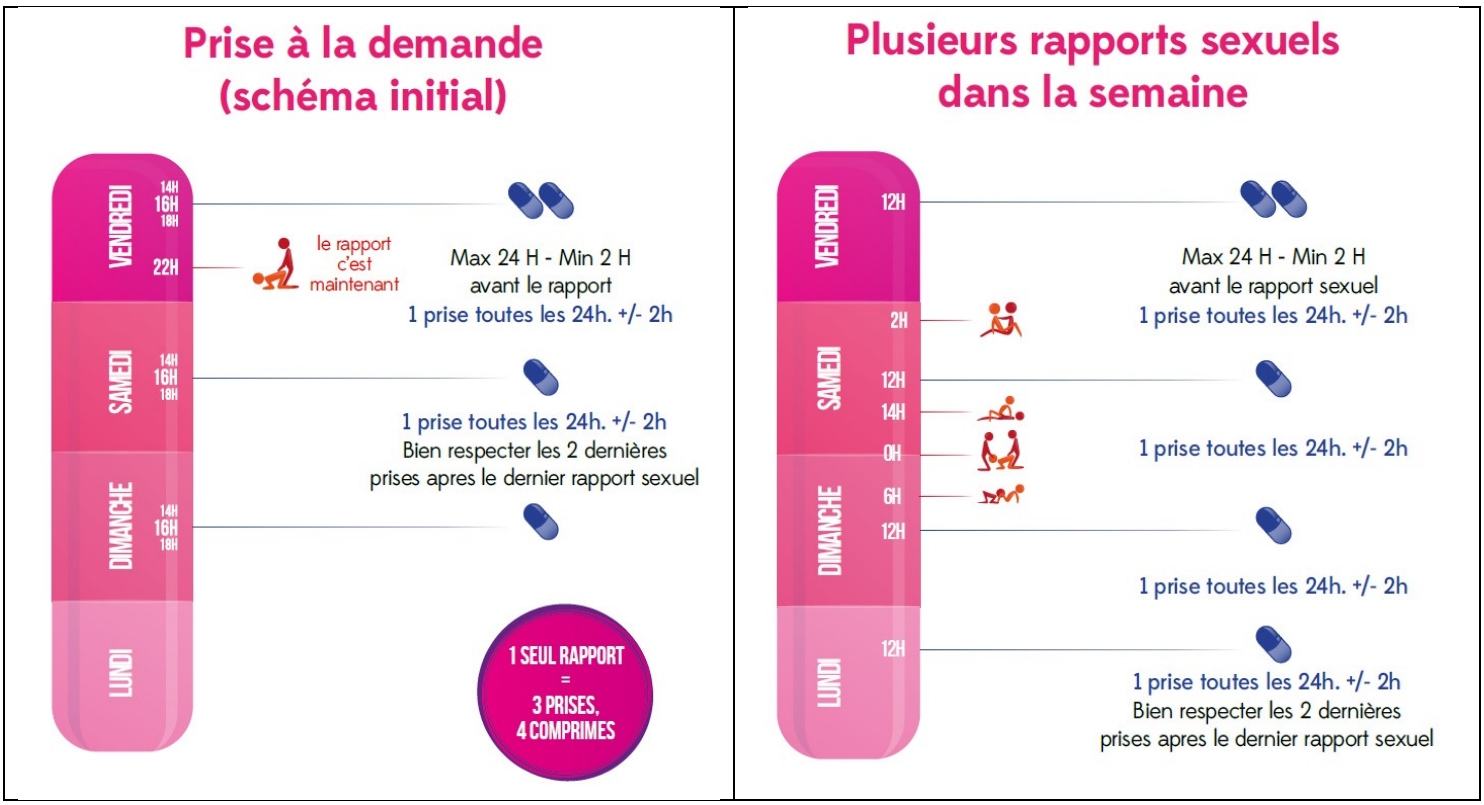
Par ailleurs s'il est recommandé de considérer que l'efficacité optimale protectrice chez les HSH est obtenue après 7 jours de prise quotidienne, le rapport Morlat et l'ANSM recommandent de considérer qu'en raison d'une diffusion plus lente et de la moindre concentration du ténofovir dans les tissus vaginaux la protection optimale ne peut être obtenue qu'après 21 jours de prise quotidienne chez les femmes, ce qui n'en fait pas un des publics actuellement recommandé pour une prescription de PrEP.

- <u>En prise « à la demande »</u>

Ce schéma de prise n'a été étudié que dans l'essai IPERGAY auprès des HSH et ne peut donc être recommandé que dans cette population. A noter qu'il est contre-indiqué chez les HSH en cas d'infection par le VHB, car la prise non continue de Truvada® exposerait aux risques d'émergence de VHB résistants compte tenu de son activité vis-à-vis de ce virus.

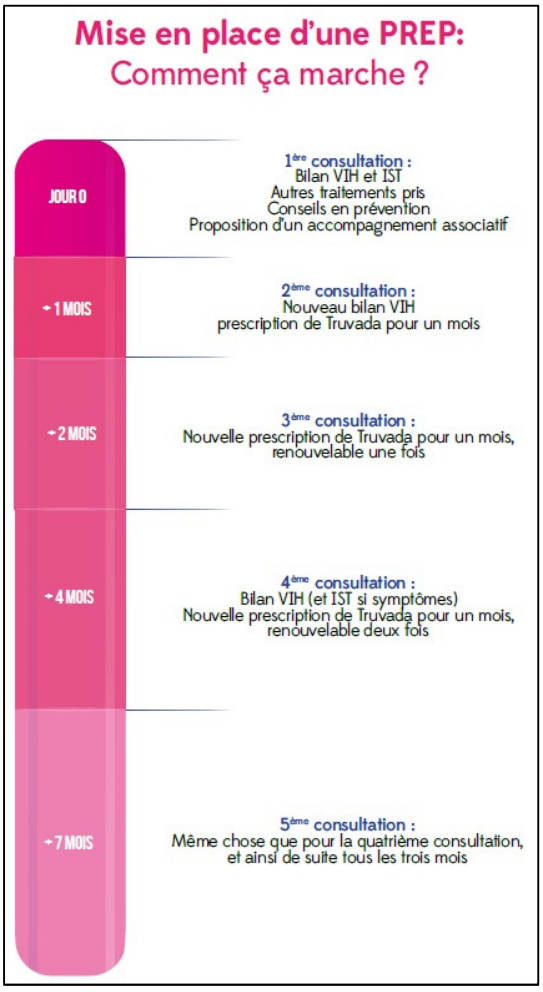
La posologie est la même que celle utilisée dans l'essai IPERGAY, à savoir deux comprimés Truvada® dans les 24 heures précédant le premier rapport sexuel (et au plus tard deux heures avant) puis un comprimé toutes les 24 heures après chaque rapport pendant la période d'activité sexuelle et enfin un dernier comprimé 24 heures plus tard.

Le P[r] Molina, principal investigateur de l'essai ANRS IPERGAY, est convaincu que la PrEP à la demande attirera « *certaines personnes qui pourraient être effrayées par l'idée de prendre un médicament tous les jours et qui souhaitent plutôt pouvoir choisir quand le prendre, en fonction de leurs comportements sexuels et des situations rencontrées* » **[46]**.



Remaides, n°95

Le suivi médical



L'instauration d'un traitement en PrEP requiert un suivi médical particulier des personnes traitées qui vise à s'assurer de son observance, de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Ce suivi doit permettre de :

- Vérifier l'absence de séroconversion au VIH
- Vérifier l'observance
- Rechercher des effets indésirables
- Dépister d'éventuelles IST
- Informer à nouveau sur les méthodes de prévention du VIH

Dans le cadre de l'essai ANRS IPERGAY, les chercheurs ont constaté que les tests de dépistage rapide n'étaient pas assez efficaces pour déceler une infection aigüe du VIH **[25]**. Afin d'éviter toute erreur de diagnostic, les tests de 4ème génération apparaissent être les tests les plus efficaces et ceux à utiliser dans le cadre du suivi des patients bénéficiant de la PrEP.

L'enjeu de l'accompagnement et d'une offre globale

Les essais scientifiques ont démontré l'efficacité préventive de la PrEP mais aussi mis en évidence l'importance de l'observance. Dans l'essai IPERGAY, l'accompagnement assuré par les équipes de l'association AIDES a certainement permis de répondre à cette exigence. C'est tout l'enjeu de l'avenir de la PrEP dont les excellents résultats doivent beaucoup aux conditions optimales de sa dispensation. En effet, la PrEP ne peut pas être simplement associée à la seule prise d'un médicament mais doit être envisagée dans une dimension globale prenant également en compte les facteurs comportementaux. Prendre un traitement associé à une maladie qui reste stigmatisée, de façon quotidienne, lorsque l'on n'est pas « malade », ne va pas de soi.

Selon le protocole de suivi des personnes traitées par Truvada® pour une PrEP au VIH défini et publié **[5]** par l'ANSM, la PrEP s'intègre dans une stratégie diversifiée de la transmission du VIH par voie sexuelle. Cette stratégie doit comporter 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), le recours au TASP chez le partenaire séropositif ainsi que le recours à la prophylaxie post-exposition (TPE).

Dans l'actualisation de son rapport **[45]**, le groupe d'expert recommande que la dispensation de la PrEP « *soit réalisée avec un accompagnement (counseling) visant à favoriser l'adhésion à cette modalité de prévention et l'adoption à terme de pratiques sexuelles à moindre risque vis-à-vis de toutes les IST* » et qu'elle « *soit considéré comme une modalité de prévention s'inscrivant dans une démarche de santé sexuelle globale* ».

Pour l'association AIDES, si les entretiens d'accompagnement communautaire proposés aux personnes en complément de la consultation médicale ont pour premier objectif l'aide à l'observance, ils visent également à proposer un véritable suivi et une offre globale en matière de santé sexuelle portés par des pairs. La commission d'évaluation initiale de l'ANSM en vue d'avis sur la RTU, dans son rapport d'octobre 2015 **[7]**, avait d'ailleurs recommandé d'assortir la prescription de PrEP d'un accompagnement communautaire.

Ce que permet l'accompagnement :

- Faciliter l'assimilation du schéma de prise, de manière adaptée aux pratiques et expositions au risque des personnes
- Faciliter l'articulation/la prise de rdv entre les médecins hospitaliers et des personnes qui d'elles-mêmes ne se rendraient pas à l'hôpital (cf. enquête PREPAGE)
- Faciliter l'observance (corrélation +++ sur efficacité PrEP)
- Favoriser l'accès à toute la palette préventive : préservatifs et notamment préservatifs adaptés (sans latex, King Size, extra fins …), dépistage des IST, vaccinations, counseling, réduction des risques, etc.
- Instaurer des espaces de parole sur la sexualité : dispenser de la PrEP supposera de parler des pratiques des personnes, quelles qu'elles soient et sans jugement. L'apport et l'expertise des associations en la matière est complémentaire de l'action des soignants.

Le déploiement de la PrEP en France

Le dispositif de RTU encadré par l'ANSM prévoit que seuls les « médecins expérimentés » dans la prise en charge du VIH, peuvent établir une ordonnance de Truvada® pour un usage en PrEP, avec la mention « médicament sous RTU », à leurs patients. Il s'agit des praticiens rattachés aux services hospitaliers de prise en charge des patients vivant avec le VIH ou exerçant dans un Centre Gratuit, d'Information, de dépistage et de Diagnostique (CeGIDD). Si de nombreuses consultations ont été mises en place dès début 2016 dans des hôpitaux, les CeGIDD étaient quant à eux en attente de la parution de l'arrêté les autorisant à dispenser de la PrEP. C'est chose faite avec la publication au Journal officiel de la République française de l'arrêté du 7 juin 2016 fixant la liste des traitements préventifs assurés par les CeGIDD **[41]**. En conséquence, le protocole de suivi de la RTU de Truvada® a été actualisé par l'ANSM **[6]**. L'ouverture prochaine de consultations dans les CeGIDD, y compris les non hospitaliers, devrait renforcer l'accessibilité géographique et permettre de toucher des personnes pour lesquelles le fait de se rendre dans un service hospitalier dédié à la prise en charge et au suivi de personnes vivant avec le VIH constitue un frein.

Dans un souci de renseigner au mieux les personnes intéressées par la PrEP et qui veulent savoir où s'en faire prescrire, l'association AIDES propose sur son site internet dédié PrEP Info (http://prep-info.fr/) une cartographie des consultations hospitalières. Elle permet de visualiser rapidement les lieux et modalités d'accès. Régulièrement mise à jour, cette cartographie qui recense début mai une soixantaine de consultations sur le territoire français, s'étoffera avec l'arrivée de la PrEP dans les CeGIDD. De même, un certain nombre de COREVIH proposent désormais en ligne des répertoires de ces consultations PrEP.

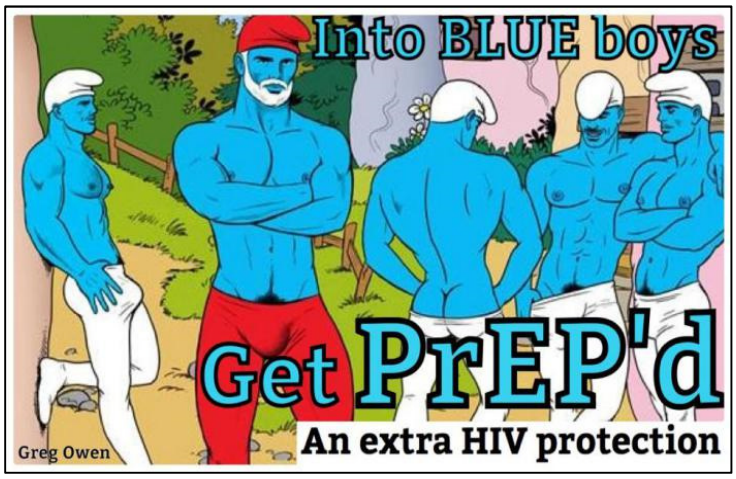
Afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de Truvada® en PrEP, des modalités de recueil et d'exploitation des informations relatives aux personnes traitées ont été mises en place. Les prescripteurs de PrEP doivent, via des fiches d'initiation, de séroconversion et de déclaration d'effet indésirable, transmettre ces informations sur le site créé par le laboratoire Gilead (https://www.rtutruvada.fr), chargé du recueil et de l'analyse. Ces données sont transmises tous les trois mois à l'ANSM. Début juin 2016, environ 800 demandes d'initiation de traitements ont été formalisées par le biais de ce portail. Il s'agit à 99% de HSH. Ce chiffre qui ne tient pas compte des personnes ayant eu un rendez-vous dans ces consultations PrEP, en attente d'une prescription effective, sera régulièrement actualisé et permettra de suivre l'évolution du recours à la PrEP en France. Par ailleurs, un suivi national de pharmacovigilance sera assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Besançon.

Les enjeux de communication et de promotion de la PrEP

La reconnaissance de l'efficacité préventive des traitements dans la transmission sexuelle du VIH invite à repenser la notion de rapport à risque. Depuis 2014 les Centers for Disease Control and prevention (CDC), aux États-Unis, préconisent un changement de vocabulaire pour évoquer les situations à risque pour la transmission du VIH. Il s'agit de remplacer l'expression « rapport sexuel non protégé » par « rapport sexuel sans préservatif ». Autrement dit, pour les épidémiologistes, un rapport sexuel sans préservatif n'équivaut pas nécessairement à une prise de risque. La nuance est de taille : elle met en jeu la possibilité d'une diversité de formes de protection, non limitées aux préservatifs. Ces questions sémantiques sont loin d'être anodines, les discriminations liées au statut

sérologique restant une réalité en dépit des avancées biomédicales. Force est de constater que le principe du TasP n'a pas encore permis d'agir sur la sérophobie ; quant à la PrEP, on commence déjà à observer des formes de stigmatisation à l'encontre des personnes y ayant recours, désignées comme refusant de répondre à la norme exclusive du préservatif. Se produit alors un paradoxe qui vise, y compris au sein des communautés elles-mêmes, à qualifier d'inconscientes des personnes exposées au VIH, qui par leur recours à la PrEP, démontrent au contraire qu'elles sont engagées dans une véritable démarche de protection personnelle. Il apparaît dès lors essentiel qu'une communication positive soit faite autour des outils biomédicaux et notamment de la PrEP, afin que leurs utilisateurs soient à juste titre perçus comme des personnes soucieuses de leur prévention et non pas réduites à des personnes « prenant des risques ».

A San Francisco, les programmes de PrEP, soucieux de contribuer à la lutte contre les stigmatisations, sont présentés sous un angle « sex-positive » : des slogans tels que « *PrEP is not about sex, PrEP is about HIV* » vont dans ce sens en resituant le débat sur le seul intérêt sanitaire. La PrEP y est promue comme un outil d'autonomisation des personnes dans la gestion de leur prévention individuelle, en rupture avec les discours de peur autour de la sexualité qui prévalaient jusque-là. Les moyens de communication les plus larges sont utilisés, tant en direction des filières de prise en charge que des populations : répertoires et cartographies en ligne des lieux de dispensation de PrEP, sites web dédiés, recours à des « ambassadeurs » de la PrEP, publicité de quartier, médias sociaux, organisation d'assemblées communautaires, …



A la CROI 2016, une initiative d'une association de Chicago a été présentée, basée sur une large campagne de marketing social destinée à améliorer l'accès à la PrEP des minorités les plus exposées au VIH (HSH noirs, trans femmes) : *« One Pill. Once A Day. Protect against HIV »*

En avril 2016, l'observatoire de Sida Info Service a publié une synthèse **[56]** concernant les sollicitations reçues durant les deux premiers mois de 2016 en lien avec la PrEP. Celle-ci montre que les demandes d'information à ce sujet sont nombreuses et diverses et par conséquent appellent à mettre en place des outils de communication et de promotion de la PrEP susceptibles d'atteindre les publics cibles.
Les résultats de l'enquête Flash PrEP ont également souligné ce besoin de communiquer de manière appropriée auprès des différents publics concernés par un éventuel recours à la PrEP : ceux qui ne connaissent pas encore cet outil et pour qui il pourrait être bénéfique, ceux qui sont intéressés par la PrEP, mais qui n'ont pas l'intention d'entrer dans une offre globale de prévention, et ceux qui déclarent avoir besoin de plus de renseignements pour utiliser la PrEP dans le cadre d'une offre en santé sexuelle plus large.

L'enjeu d'une communication large, hors des seuls canaux militants, en direction des HSH et de toute population fortement exposée au risque VIH est d'éviter une diffusion confidentielle ou trop restrictive d'un outil considéré aujourd'hui comme l'un des plus efficaces pour impacter la dynamique de l'épidémie. Certains praticiens notent en effet que les personnes ayant actuellement recours à la PrEP ont un profil similaire à celles ayant été inclues dans l'essai IPERGAY : entre 35 et 55 ans, très bien informées, et souvent en proximité avec le secteur associatif. Le Dr Eric CUA, responsable des consultations du service des maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital l'Archet 1 à Nice, s'inquiète ainsi de l'absence de représentation des jeunes gays de moins de 25 ans dans ses consultations dédiées, alors même que l'épidémiologie est alarmante dans ce groupe **[13]**. Cette moindre représentation des plus jeunes HSH est néanmoins également observée dans les centres américains.
La promotion de la PrEP doit donc reposer sur une mobilisation complémentaire des acteurs de terrain et de la puissance publique pour informer et atteindre tous les publics les plus concernés, a fortiori ceux les plus éloignés des actions de prévention habituelles et des structures de santé. La réflexion autour de consultations médicales délocalisées, « hors les murs » et dans un cadre communautaire, pourrait ainsi contribuer à cibler des individus que les circuits classiques n'atteignent pas.

Les outils biomédicaux que sont le TasP et aujourd'hui la PrEP pour prévenir la transmission ou l'acquisition du VIH sont désormais incontournables pour espérer contrôler voire éradiquer l'épidémie, en France comme à l'échelle internationale. Alliés aux approches comportementales et à de véritables politiques de dépistage ciblé, ils constituent des stratégies efficaces et adaptées. Des modélisations **[52]** font ainsi état des niveaux potentiels de baisses de contaminations chez les HSH selon l'accès aux outils biomédicaux :
- Recommandé auprès de tous les HSH séropositifs, le TasP génèrerait 19% de diminution de l'incidence du VIH
- Associé à la PrEP pour tous les HSH séronégatifs de moins de 30 ans ce taux serait de 30%
- Si le TasP + la PrEP étaient envisagés pour tous les HSH, la baisse de l'incidence serait de 66% dans une hypothèse de 50% de taux d'acceptation des personnes

Ces données plaident en faveur d'une communication lisible et d'une diffusion large de la PrEP et de l'ensemble des outils composant la stratégie de prévention diversifiée. A la faveur de ce nouveau paradigme de la prévention, c'est tout un discours commun et officiel qu'il s'agit aujourd'hui de construire et de porter par l'ensemble des acteurs associatifs, médicaux et institutionnels en direction des publics les plus vulnérables au VIH/sida.

C'est dans ce contexte que l'association AIDES a lancée en mars 2016 le site d'information spécifique PrEP Info (http://prep-info.fr/), qui compile l'ensemble des informations et des moyens de se procurer la PrEP. Constatant par ailleurs un fort besoin d'échanger chez les personnes intéressées, l'association a également créé le groupe de discussion PrEP'Dial sur le réseau social Facebook. D'autres structures participent à la promotion de ce nouvel outil par la diffusion de campagne d'affichages ou de brochures. C'est le cas par exemple du CRIPS Ile-de-France qui a édité en partenariat avec l'ENIPSE, une brochure d'information spécifique **[17]**.
Dans le cadre de la création de la nouvelle agence Santé Publique France (née de la fusion de l'INPES, de l'InVS et de l'EPRUS), une future campagne institutionnelle de promotion de la prévention diversifiée du VIH est annoncée et attendue.

Conclusion

Depuis le préservatif, qui reste un socle majeur de la prévention du VIH, aucun outil n'avait fait la démonstration d'une telle efficacité pour les personnes séronégatives exposées à la contamination et pour lesquelles les moyens de prévention traditionnels n'ont pas fonctionné ou ne sont pas adaptés.

Si à l'heure actuelle, seul le Truvada® a démontré son efficacité en PrEP, des recherches et des essais sont en cours utilisant d'autres antirétroviraux et d'autres modes d'administration (gel vaginal ou rectal, film vaginal, anneau vaginal ou encore injection trimestrielle) afin de répondre aux besoins de tous les publics qui pourraient être concernés (notamment les femmes) et d'offrir des solutions moins contraignantes en terme d'observance.

D'ores et déjà, plusieurs pays ont approuvé dans leurs stratégies nationales de lutte contre le VIH l'utilisation de la PrEP. C'est le cas des Etats-Unis, du Brésil, de l'Australie, de l'Afrique du Sud, du Kenya, du Canada, et également de la France avec une prise en charge gratuite dans le cadre de la RTU. Mais malgré les preuves scientifiques et les recommandations disponibles, la PrEP reste absente au Sud et dans la plupart des pays du Nord. Dès lors, la PrEP est potentiellement utilisée de manière informelle, en dehors de tout cadre et de tout suivi, avec tous les risques que comporte un recours dit « sauvage ».

C'est dans ce contexte que la communauté scientifique, médicale, associative et communautaire francophone a lancé un appel **[18]** à l'occasion de l'AFRAVIH 2016 pour demander l'accès universel à la PrEP. Les signataires considèrent qu'« *à l'heure où tant de progrès thérapeutiques en matière de VIH ont été accomplis, à l'heure où pour la première fois une sortie de l'épidémie dans quelques décennies est réellement envisageable en combinant prévention, diagnostic et traitements précoces de l'infection à VIH,* ***il en va de la responsabilité des acteurs de santé de mettre en œuvre tous les moyens à disposition, dont la PrEP, pour parvenir à cet objectif d'un monde sans VIH*** **».** L'appel de Bruxelles s'adressent aux décideurs du monde, aux autorités sanitaires et aux professionnels de santé, aux acteurs de la lutte contre le VIH, aux donateurs et aux laboratoires pharmaceutiques leur réclamant d'agir chacun à leur niveau pour rendre la PrEP accessible à tous ceux qui en ont besoin, partout dans le monde.

Bibliographie

Les références bibliographiques sont classées par ordre alphabétique d'auteur physique ou moral. Tous les documents référencés sont disponibles et consultables dans les deux centres de documentation du CRIPS Provence-Alpes-Côte d'Azur.

[1] ADAM P, ALEXANDRE A, FRIBOULET D, DE WIT J
Perceptions de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) par les internautes gays français
Paris : SNEG, 2012, 29 p.

[2] AGENCE NATIONALE DE RECHERCHE SUR LE SIDA ET LES HEPATITES VIRALES
Prévention du VIH « à la demande » : premiers résultats très encourageants
Paris : ANRS, 2014, communiqué de presse

[3] AGENCE NATIONALE DE RECHERCHE SUR LE SIDA ET LES HEPATITES VIRALES
Un grand succès dans la lutte contre le sida : un médicament pris au moment des rapports sexuels réduit efficacement le risque d'infection
Paris : ANRS, 2014, communiqué de presse

[4] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
Argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation de Truvada dans la Prophylaxie Pré-exposition au VIH dans le cadre de la RTU
Saint-Denis : ANSM, 2015, 14 p.

[5] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au VIH – 25 novembre 2015
Saint-Denis : ANSM, 2015, 62 p.

[6] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
Protocole de suivi des personnes traitées par Truvada pour une prophylaxie pré-exposition au VIH – 10 juin 2016
Saint-Denis : ANSM, 2016, 63 p.

[7] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
Retour sur la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé 29 octobre 2015
Saint-Denis : ANSM, 2015, 2 p.

[8] AIDES
Enquête Flash PrEP : le dossier
Pantin : AIDES, 2015, consultation en ligne : http://www.aides.org/actu/enquete-flash-prep-le-dossier-2899

[9] AIDES
La PrEP protège du VIH
Pantin : AIDES, 2016, 15 p.

[10] AIDES
L'accompagnement communautaire lors de consultations PrEP – Le guide
Pantin : AIDES, 2016, 43 p.

[11] BAETEN JM, DONNELL D, NDASE P, et al.
Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women
New England Journal of Medicine, 2012, vol. 367, n°5, pp. 399-410

[12] BAETEN JM, PALANEE-PHILLIPS T, BROWN ER, et al.
A Phase III Trial of the Dapivirine Vaginal Ring for HIV-1 Prevention in Women
Boston : CROI 2016, abstract 109LB

[13] BRANCOURT M
PrEP dans la vraie vie : le grand plongeon
Remaides, 2016, n°95, pp.44-53

[14] BRANCOURT M, MOLINA J-M, LE GALL J-M
Ipergay dévoile ses premiers résultats à Melbourne
Remaides, 2014, n° 89, pp. 46-49

[15] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States, 2014: a clinical practice guideline
Atlanta : CDC, 2014, 67 p.

[16] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION
Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States, 2014: clinical providers' supplement
Atlanta : CDC, 2014, 43 p.

[17] CENTRE REGIONAL D'INFORMATION ET DE PREVENTION DU SIDA – ILE-DE-FRANCE, EQUIPE NATIONALE D'INTERVENTION EN PREVENTION ET SANTE POUR LES ENTREPRISES
Un nouvel outil pour se protéger du VIH/sida : Suis-je PrEP ?
Paris : CRIPS IDF, 2016, 4 p.

[18] CHARPENTIER N, BRANCOURT M, SORDET F, LAFORGERIE J-F
Nouvelle prévention : sommes-nous PrEP ?
Remaides, 2015, n° 90, pp. 39-53

[19] CHOOPANYA K, MARTIN M, SUNTHARASAMAI P, et al.
Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial
Lancet, 2013, vol. 381, n°9883, pp. 2083-2090

[20] COHEN S, VITTINGHOFF, SUSAN S, et al.
Quarterly STI Screening Optimizes STI Detection Among PrEP Users in the Demo Project
Boston : CROI 2016, abstract 870

[21] COLLECTIF
Appel de Bruxelles pour la PrEP. Pour un accès universel à la PrEP
Bruxelles, 2016, consultation en ligne : http://appel-bruxelles-prep.org/

[22] COLLECTIF
La PrEP oui …mais quand ?
Paris, 2015, 4 p.

[23] CONSEIL NATIONAL DU SIDA
Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/sida (PREP)
Paris : CNS, 2012, 34 p.

[24] CUA E, NGUYEN VK, SIMON M-C
Rapports de mission -voyage de Presse "La PrEP à San Francisco" Du 16 au 20 novembre 2015
Paris : ANRS, 2016, 31 p.

[25] DELAUGERRE C, CHARREAU I, MAHJOUB N, et al.
Usefulness of Rapid Tests for HIV Diagnosis in the ANRS IPERGAY PrEP Trial
Boston : CROI 2016, Poster #522

[26] DONNARS O
« Il ne faut pas galvauder la PrEP »
Transversal, 2016, n°80, pp. 10-11

[27] FLASH C, LANDOVITZ R, MERA GILER R, et al.
Two years of Truvada for pre-exposure prophylaxis utilization in the US
Glasgow: HIV drug therapy congress, 2014, Abstract #P198

[28] FONSART J, CAPITANT C, SPIRE B, et al.
High adherence rate to intermittent oral PrEP with TDF/FTC among high risk MSM - ANRS Ipergay
Melbourne : AIDS 2014, 20-25 juillet 2014, diaporama, 15 diapositives

[29] GANDHI M, GLIDDEN DV, LIU AY, et al.
Higher cumulative TFV/FTC levels in PrEP associated with decline in renal function
Boston : CROI 2016, abstract 866

[30] GARRETT KL, COTTRELL ML, PRINCE HA, et al.
Concentrations of TFV and TFVdp in female mucosal tissues after a single dose of TAF
Boston : CROI 2016, abstract 102 LB

[31] GILEAD France
L'Agence Européenne du Médicament valide la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché par Gilead pour Truvada® dans la prophylaxie pré-exposition
Boulogne-Billancourt : Gilead, 2016, 3 p.

[32] GLAUBIUS R, KERRY JP, HOOD G, et al.
Dapivirine Vaginal Ring Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in South Africa
Boston : CROI 2016, abstract 1057

[33] GRANT RM, ANDERSON PL, MC MAHAN 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
Lancet, 2014, vol.14, pp.820-829

[34] GRANT RM, LAMA JR, ANDERSEN PL, et al.
Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men
New England Journal of Medicine, 2010, vol. 363, n°27, pp. 2587-2599

[35] GRANT R, MILLIGAN K, MC MAHAN V, et al.
Recovery of bone mineral density after stopping oral HIV preexposure prophylaxis
Boston : CROI 2016, abstract 48LB

[36] LIU AY, COHEN SE, VITTINGHOFF E, et al.
Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services
JAMA International Medicine, 2016, Vol.176, pp. 75-84

[37] LIU AY, VITTINGHOFF E, ANDERSON PL, et al.
Changes in renal function associated with TDF/FTC PrEP use in the US Demo Project
Boston : CROI 2016, abstract 867

[38] MASSUD I, MITCHELL J, BABUSIS D, et al.
Chemoprophylaxis with oral FTC/TAF protects macaques from rectal SHIV infection
Boston : CROI 2016, abstract 107

[39] MARRAZZO J, RAMJEE G, NAIR G
Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women.
New England Journal of Medicine, 2015, vol. 372, n°6, pp. 509-518

[40] MC CORMACK S, DUNN D, 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, 2016, vol. 396, n°10013, pp. 53-60

[41] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE
Arrêté du 7 juin 2016 fixant la liste des traitements préventifs assurés par les centres gratuits d'information, de dépistage et diagnostic
Journal officiel de la République française, 2016, n°0134, 1 p.

[42] MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE
Arrêté du 28 décembre 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale
Journal officiel de la République française, 2015, n°0303, p. 25360

[43] MOLINA JM, CAPITANT C, SPIRE B, PIALOUX G, et al.
On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection
New England Journal of Medicine, 2015, vol. 373, n°23, pp. 2237-2246

[44] MOLINA JM, CHARREAU I, SPIRE B, et al.
On-Demand PrEP With Oral TDF-FTC in the Open-Label Phase of the ANRS IPERGAY Tiral
Boston : CROI 2016, abstract 886

[45] MORLAT P (Dir.)
Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandations du groupe d'experts actualisation 2015
Paris : ANRS, 2015, 18 p.

[46] NOSEDA V
Pour une prévention combinée
Transversal, 2015, n° 77, pp.12-13

[47] NOSEDA V, DONNARS O
PrEP : la révolution est-elle en marche ? De l'essai à la vraie vie
Transversal, 2015, n° 78, pp. 16-21

[48] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV : recommendations for use in the context of demonstration projects
Genève : OMS, 2012, 14 p.

[49] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV
Genève : OMS, 2015, 76 p.

[50] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Policy brief: Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations
Genève : OMS, 2014, 8 p.

[51] PIALOUX G
Pourquoi la PrEP ?
TranscriptaseS, 2012, n° 147, pp. 18-19

[52] RATMANN O, VAN SIGHEM A, BEZEMER D, et al.
Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention
Science Translational Medicine, 2016, Vol.8, Issue 320, pp.320ra2

[53] ROSENTHAL E, PIROTH L, CUA E, et al.
Preexposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection in France: A nationwide cross-sectional study (PREVIC study)
AIDS Care, 2014, vol.26, n°2, pp. 176-185

[54] ROSENTHAL E, PIROTH L, JOULIE A, et al.
Connaissance de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) du VIH et partage des traitements antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH – résultats de l'étude nationale "PREVIC 2013"
6ème réunion du groupe prévention de la SPILF, 16 octobre 2014, diaporama, 27 diapositives

[55] SAGAON-TEYSSIER L, SUZAN-MONTI M, DEMOULIN B, et al.
Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial
AIDS care, 2016, vol.28, supp. n°1, pp.48-55

[56] SIS ASSOCIATION
La PrEP sur Sida Info Service
Paris : SIS Association, 2016, 1 p.

[57] SORDET F
Prépare-toi à la PrEP, elle va peut-être changer ta vie
Remaides, 2016, n° 95, pp. 26-31

[58] THIGPEN MC, KEBAABETSWE PM, PAXTON LA, et al.
Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana
New England Journal of Medicine, 2012, vol. 367, n°5, pp. 423-434

[59] VAN DAMME L, CORNELI A, AHMED K, et al.
Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women
New England Journal of Medicine, 2012, vol. 367, n°5, pp. 411-422

CRIPS SUD

CENTRE RÉGIONAL D'INFORMATION ET DE PROMOTION DE LA SANTÉ SEXUELLE

Pôle de Marseille
5, rue Saint Jacques
13006 Marseille
Tél : 04 91 59 83 83
Fax : 04 91 59 83 99
eMail : crips.marseille@lecrips.net

Pôle de Nice
6, rue de Suisse
06000 Nice
Tél : 04 92 14 41 20
Fax : 04 92 14 41 22
eMail : crips.nice@lecrips.net

Site Internet
http://sud.lecrips.net

Centres de documentation:
ouverts du lundi au vendredi
9h-13h / 14h-18h sauf vendredi 17h