

Groupe d'experts chargé d'émettre des recommandations sur la prise en charge
médicale des personnes infectées par le VIH
sous la direction du Pr Patrick Yeni

**Questions de santé publique soulevées par la promotion du concept de
prévention pré-exposition du VIH**

Rapport en réponse à la saisine de Mr le Directeur Général de la Santé
20 février 2012

INTRODUCTION

Les relations sexuelles sont le mode de transmission le plus fréquent de l'infection par le VIH, et leur prévention a, jusqu'à présent, reposé principalement sur l'incitation aux modifications de comportement, notamment l'utilisation de préservatifs. Toutefois, cette stratégie s'est montrée insuffisante pour contrôler la progression de l'épidémie, en particulier dans certaines populations particulièrement exposées.

La réflexion sur l'utilisation du traitement antirétroviral comme outil de prévention de la transmission sexuelle du VIH est née de ce constat. Chez les couples hétérosexuels séro-différents pour l'infection VIH, il est aujourd'hui démontré (en analyse de population) qu'un traitement antirétroviral actif du partenaire infecté est un outil efficace de prévention de la transmission du virus au partenaire non-infecté^{1,2}. La réduction du risque de transmission hétérosexuelle du VIH observée chez les patients sous traitement antirétroviral efficace peut justifier, à elle seule, une mise au traitement³.

La valeur du traitement antirétroviral est moins démontrée lorsqu'il est administré par voie orale ou en topique à une personne non-infectée, mais à haut risque de l'être : la stratégie associant cette chimioprophylaxie aux autres méthodes de prévention combinée (en particulier la promotion du dépistage et de l'utilisation des préservatifs), dénommée PrEP (pour « pre-exposure prophylaxis »), est en cours d'évaluation et fait l'objet de ce rapport, centré sur la PrEP par voie orale. L'intérêt suscité par cette question et l'évolution rapide des connaissances peuvent conduire le ministère de la santé à un positionnement rapide, alors même que les données expérimentales seront incomplètes et malgré la diversité et la complexité des éléments à prendre en compte. L'objectif de ce rapport est de préciser et pondérer les éléments nécessaires à une approche de santé publique sur cette question, visant à éclairer les décisions à prendre. Compte-tenu du contexte très évolutif qui entoure la PrEP, les conclusions de ce rapport ne peuvent être considérées comme définitives.

Les points suivants, mis en perspective pour une évaluation du rapport bénéfice/risque et de la justification de recommandations sur l'utilisation de la PrEP, font l'objet d'une réflexion spécifique, et sont détaillés dans les annexes :

- L'effet prévisible de la PrEP sur l'incidence de l'infection VIH,
- Le rapport coût/efficacité de la PrEP.

- Les méthodes d'évaluation de l'utilisation et de l'impact de la PrEP
- L'éventualité d'une augmentation des pratiques sexuelles à risque
- La tolérance aux antirétroviraux dans le contexte de la PrEP,
- Le risque de développement de résistance virale aux antirétroviraux lié à leur utilisation dans le cadre de la PrEP,
- L'encadrement médical de la PrEP

ELÉMENTS DE CONTEXTE

1 – Données épidémiologiques

Il est estimé qu'environ 7000 personnes ont été infectées par le VIH en France en 2008⁴, soit une incidence de 17 cas pour 100.000 personnes-années. L'incidence est respectivement de 9 et 86 pour 100.000 chez les hétérosexuels et chez les usagers de drogues intraveineuses, alors qu'elle atteint 1 % et continue à progresser chez les homosexuels masculins; la prévalence de la séropositivité VIH atteint 17,7 % chez ceux qui fréquentent les établissements de convivialité gay parisiens⁵. Ces données illustrent l'efficacité insuffisante de la prévention de la transmission de l'infection par le VIH.

2 - Les données expérimentales de la PrEP concernent essentiellement le ténofovir (TDF) administré seul ou associé au FTC (ou au 3TC)

2.1 De nombreuses données expérimentales ont été obtenues chez l'animal, en particulier chez le singe, en évaluant l'effet du TDF administré par voie orale à des moments variables avant ou après exposition intra-rectale répétée au VIH. A côté de données relatives à la prophylaxie post-exposition (PEP), les études ont montré une efficacité variable du ténofovir administré avant l'exposition au virus selon le protocole utilisé (TDF donné seul, commercialisé sous le nom de spécialité Viread® ou associé au FTC et commercialisé sous le nom de spécialité Truvada®, administration d'une ou plusieurs doses, horaires par rapport à l'exposition). En particulier, ces études ont montré l'activité du Truvada® oral quotidien^{6,7} ou de l'administration d'une dose pré- suivie d'une dose post-exposition⁸. Par ailleurs, le gel de ténofovir à 1 %, administré en une application intra-vaginale pré-exposition, est actif pour la prévention de l'infection VIH chez le macaque femelle après inoculation virale intra-vaginale répétée⁹.

2.2 Les données cliniques.

Plusieurs études de phase III, randomisées en double aveugle, ont comparé le nombre d'infections VIH survenues chez des personnes recevant le traitement préventif ou son placebo. Parallèlement au traitement de l'étude, les participants bénéficiaient des mesures usuelles pour favoriser la prévention du risque de transmission sexuelle (counseling sur la réduction des risques, préservatifs, sérologies VIH, diagnostic et traitement des IST)

2.2.1 Les résultats complets de deux études ont été rapportés en 2010.

- L'étude iPrEx¹⁰ a comparé le nombre d'infections VIH survenues chez 2449 homosexuels masculins à risque élevé d'infection (en raison de leurs pratiques sexuelles), ayant reçu tous les jours 1 comprimé oral de Truvada[®] ou de placebo. Les participants à cette étude internationale (principalement en Amérique du Sud) ont été suivis 1,2 ans en médiane. Une réduction globale d'incidence de 44 % (IC 95 : 15-63) de l'infection par le VIH a été observée dans le groupe ayant reçu le Truvada[®] par rapport au groupe ayant reçu le placebo. La réduction atteignait 92 % (IC95 : 40-99) parmi ceux dont le médicament de l'étude était détectable dans le sang. Dix infections sont survenues quelques jours avant la mise au traitement, mais n'avaient pas été dépistées par les tests sérologiques (alors que la charge virale mesurée rétrospectivement était détectable), dont 2 dans le groupe Truvada[®] avec, dans les deux cas, une résistance du virus au FTC, probablement acquise.

L'observance au traitement, mesurée sur des données pharmacologiques, était globalement médiocre (environ 50 %). La tolérance au traitement était satisfaisante, pendant la durée de suivi, confirmant les résultats obtenus dans d'autres études de PrEP continue avec le ténofovir en comprimé¹¹.

- L'étude CAPRISA 004¹² a comparé le nombre d'infections VIH survenues chez 889 femmes randomisées en double aveugle pour recevoir un gel de ténofovir à 1 % ou son placebo (une application vaginale dans les 12 heures précédant la relation sexuelle, suivie d'une 2^{ème} application dans les 12 heures suivantes). Les patientes de cette étude, réalisée en Afrique du Sud, ont été suivies pendant 1,5 ans en moyenne. Une réduction de 39 % (IC 95 : 6-60) d'incidence de l'infection par le VIH a été observée dans le groupe ténofovir par rapport au groupe placebo, d'autant plus importante que l'observance était meilleure (observance médiane 60%). La tolérance

au gel était bonne pendant la durée du suivi. Ces résultats favorables sont en rupture avec ceux obtenus précédemment dans des études utilisant des gels microbicides ne contenant pas d'antirétroviral¹³.

2.2.2 Les résultats préliminaires de trois études ont été rapportés en 2011

- L'étude FEM-PrEP avait pour objet de comparer le nombre d'infections VIH survenant chez des femmes à risque élevé d'infection, et qui recevaient 1 comprimé oral de Truvada[®] ou de placebo tous les jours. 1951 femmes ont été incluses au Kenya, en Afrique du Sud et en Tanzanie. L'étude a été interrompue après qu'une analyse intermédiaire a montré une incidence égale de l'infection par le VIH dans les deux bras (5 % personnes-années)¹⁴. L'analyse des données est en cours.
- L'étude TDF2¹⁵ a été menée au Botswana et a comparé le nombre d'infections VIH survenues chez 1219 participants (dont 544 femmes) qui ont reçu tous les jours 1 comprimé oral de Truvada[®] ou de placebo et ont été suivis pendant une médiane de 1,1 ans. L'analyse en intention de traiter a identifié 33 séroconversions, avec une diminution d'incidence de l'infection par le VIH de 62,6% (IC95 : 21-83) dans le groupe ayant reçu le Truvada par rapport au groupe ayant reçu le placebo. Une infection, survenue avant la mise au Truvada, n'a pas été diagnostiquée et s'est accompagnée de l'émergence d'un virus résistant. La tolérance est qualifiée de satisfaisante, mais les vertiges, nausées et vomissement étaient plus souvent rapportés dans le groupe Truvada que dans le groupe placebo. L'observance, mesurée par le décompte des comprimés, était bonne (> 80 %) dans les deux bras de traitement y compris chez ceux qui sont devenus séropositifs.
- L'étude Partners PrEP¹⁶ a suivi pendant 36 mois, au Kenya et en Ouganda, 4747 personnes non-infectées par le VIH, dont les partenaires infectés ne recevaient pas de traitement antirétroviral (compte tenu des recommandations nationales). Les participants (38% de femmes) ont reçu tous les jours un comprimé oral de Truvada[®], de Viread[®], ou de placebo (1:1:1). 78 infections ont été recensées (non présentes à l'inclusion), avec une diminution d'incidence de l'infection par le VIH de 73% dans le groupe Truvada[®] et de 62% dans le groupe viread[®] par rapport au groupe placebo, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. L'observance, mesurée par le décompte des comprimés, était excellente (97%) et la tolérance était bonne malgré une fréquence plus élevée de troubles digestifs avec les traitements actifs qu'avec le

placebo. Une diminution des pratiques sexuelles à risque a été observée au cours du suivi. Le placebo a été interrompu sur la base de ces résultats, mais l'étude se poursuit pour comparer les deux traitements actifs.

2.3 Questions soulevées par les résultats des études disponibles.

Les études iPreX, CAPRISA 004, TDF2 et Partners PrEP ont apporté la preuve qu'une prophylaxie pré-exposition de l'infection VIH pouvait être active par voie orale ou muqueuse. Toutefois, l'étude FEM-PrEP, ainsi que l'étude VOICE (dont des résultats préliminaires ont été récemment rapportés, voir tableau) n'ont pas retrouvé ces résultats chez les femmes à risque élevé de transmission. Ces études soulèvent de nombreuses questions.

- Quels sont les déterminants et les conséquences potentielles d'une observance à la PrEP parfois rapportée comme médiocre ?

Les niveaux de l'observance à la chimioprophylaxie orale sont satisfaisants dans les différentes études, lorsqu'ils sont mesurés par le décompte des comprimés. Toutefois, l'étude iPreX a montré que cette méthode surestime l'observance par rapport aux résultats obtenus avec les dosages sanguins de médicaments (89 à 95% par le décompte des comprimés, environ 50% par les dosages). Les résultats des dosages ne sont pas disponibles pour les études TDF2 et Partners PrEP. L'observance médiocre rapportée dans les études iPreX (dosages) et CAPRISA-004 (décompte des flacons de gel utilisés) pourrait s'avérer encore inférieure à plus long terme et en dehors du cadre d'une étude clinique. De façon générale, il est probablement plus difficile d'assurer une observance satisfaisante à un traitement antirétroviral lorsqu'il est donné à titre préventif, surtout administré en continu, que lorsqu'il est donné pour le traitement d'une infection établie. Toutefois, une mauvaise observance est préoccupante. En effet, au-delà d'une efficacité insuffisante, elle risque de conduire à une sous-évaluation des effets secondaires dans les essais comparatifs d'une part, et pourrait contribuer à l'émergence de souches virales résistantes aux antirétroviraux, en particulier hors du cadre contrôlé d'un essai thérapeutique, d'autre part.

- Ces résultats peuvent-ils être extrapolés à d'autres situations à risque et à d'autres protocoles de prévention ?

Il semble, en particulier, imprudent d'extrapoler les résultats de l'étude CAPRISA 004. En effet, l'intérêt du gel de ténofovir au niveau de la muqueuse rectale chez les homosexuels masculins ne peut être déduit de cette étude dans laquelle l'application du gel était vaginale : la pharmacologie tissulaire de médicaments comme le TDF et le FTC administrés par voie

orale est très différente dans le vagin et dans le rectum¹⁷. D'autre part, l'effet d'une PrEP intermittente par le Truvada[®] en comprimés ne peut être déduit des résultats d'iPreX.

- La fréquence du dépistage au cours des essais de chimioprophylaxies, locales ou systémiques, est-elle reproductible dans le cadre d'usages larges hors-essais en population ?

Les recommandations actuelles de dépistage annuel dans les populations à haut risque sont difficiles à mettre en œuvre et la réalité des pratiques est différente de cet optimum ; qu'en serait-il d'un rythme de dépistage plus élevé, trimestriel, rendu nécessaire pour réduire les risques de sélection de résistance au cours d'une chimioprophylaxie ?

- Les études cliniques renseignent-elles sur le risque de renoncement aux méthodes traditionnelles de prévention ?

Il est rassurant d'observer que, dans au moins deux études, une diminution des pratiques à risque a été observée. Toutefois, les patients bénéficiaient d'un counseling et de la fourniture de préservatifs dans le cadre de l'étude. En outre, l'incertitude liée au placebo a pu favoriser un recours au préservatif dont on peut craindre qu'il serait moindre en dehors de l'essai, ce d'autant que les personnes adhèreraient à l'idée que l'antirétroviral aurait une efficacité supposée totale. La poursuite des essais iPreX et CAPRISA 004 en ouvert (« roll-over » après arrêt du bras placebo) contribuera à apporter des informations sur ce risque.

3 Les autres études en cours ou en projet

- L'étude Ipergay, débutée en février 2012, a pour objectif d'évaluer, dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo de phase III, l'efficacité du Truvada[®], administré « à la demande » (2 comprimés de Truvada[®] avant le premier rapport sexuel, puis 1 comprimé de Truvada[®] par jour jusqu'à 24 heures après le dernier rapport sexuel), chez 1900 homosexuels masculins à risque élevé d'infection par le VIH (France et Canada).
- D'autres études de PrEP sont en cours. Elles sont citées dans le tableau joint, et devraient fournir des résultats au plus tard en 2013. L'une d'entre elles est une étude de phase I visant à étudier la tolérance et la pharmacocinétique d'une formulation d'action prolongée de la rilpivirine, administrée une fois en intra-musculaire. Cette étude souligne la volonté d'évaluer des alternatives au TDF. Le maraviroc, parmi les antirétroviraux disponibles, est peut-être une option intéressante, mais dont il n'existe pas d'évaluation clinique.

Il est à noter que l'essai Ipergay est la seule étude de phase III en cours chez les homosexuels masculins et que le gel de ténofovir ne fait pas l'objet d'étude de phase II ou III chez les homosexuels masculins. Le programme des études en cours et en projet montre qu'elles ne permettront pas d'obtenir des réponses à toutes les questions posées par la PrEP dans le cadre de protocoles, en ce qui concerne l'efficacité, l'observance, la tolérance, la compensation du risque et l'émergence de virus résistant aux antirétroviraux¹⁸. Si la PrEP devait être largement utilisée, une observation effectuée en situation réelle, en dehors du contexte des études cliniques, serait donc nécessaire.

4 Les prises de position récentes sur la PrEP

4.1 Les recommandations des CDC américains (Janvier 2011)

Peu après la publication des résultats de l'essai iPreX, les CDC américains ont publié des recommandations provisoires (« interim guidance »)¹⁹, dont la traduction figure en annexe (voir annexe VIII). L'objectif de ces recommandations est d'éviter un usage dangereux ou suboptimal de la PrEP par des prescripteurs ou des HSH qui voudraient y recourir sans attendre l'élaboration et les recommandations d'un programme global de prévention du VIH chez des HSH à haut risque, incluant la PrEP (ce programme était en cours d'élaboration au moment de la publication de ces recommandations).

L'objectif de la publication de ces recommandations est en particulier d'éviter les écueils potentiels d'un mésusage de la PrEP :

- Utilisation d'autres antirétroviraux dont la sécurité n'est pas démontrée chez des personnes non infectées (par exemple : trithérapies ou inhibiteurs de protéase)
- Utilisation d'autres schémas de prise d'efficacité non démontrée (prise intermittente avant et/ou après des rapports sexuels)
- Absence de dépistage d'une primo-infection en cours avant l'initiation de la prophylaxie
- Intervalles trop longs entre les dépistages répétés pendant la poursuite de la prophylaxie
- Prescription sans autres éléments de prévention (accès aux préservatifs, counseling de réduction des risques)

Il s'agit donc d'aider la pratique clinique par des recommandations provisoires en attendant des recommandations plus détaillées qui viseraient à intégrer la PrEP dans un programme

global de soutien à la prévention à la fois comportementale et médicalisée avec également un appui à l'observance.

Les professionnels de santé et les usagers doivent être informés du fait que la prévention de l'infection par le VIH n'est pas une indication réglementaire/autorisée pour l'utilisation du Truvada® et que sa sécurité à long terme chez les personnes non infectées n'est pas connue. Les implications financières du caractère coûteux de ce traitement préventif doivent également être bien comprises par les patients.

Il est rappelé enfin que la PrEP ne peut contribuer à une prévention sûre et efficace pour les HSH qu'à condition d'être :

- ciblée sur les HSH à haut risque d'infection par le VIH
- délivrée au sein d'un service global de prévention, incluant du counseling pour la réduction des risques et l'adhésion au traitement, l'accès aux préservatifs et le diagnostic et le traitement des IST
- accompagnée par un suivi du statut VIH, des effets secondaires, de l'adhésion et des prises de risques à intervalles réguliers

4.2 Les démarches européennes

A ce jour, et contrairement aux Etats-Unis, aucun dossier de demande d'AMM pour un médicament à utiliser en prophylaxie pré-exposition (PrEP) de l'infection à VIH n'a été soumis à l'Agence européenne (EMA). Cependant, la PrEP est un sujet de santé publique suivi au niveau de l'EMA. La coordination de la réflexion scientifique sur ce sujet a été confiée à la France.

Telle qu'annoncée dans un document « concept paper » rendu publique sur le site de l'EMA il y a quelques mois, une position formelle de l'EMA sur les données nécessaires à l'analyse du bénéfices/risque d'un médicament dans la PrEP (orale et topique), devrait être émise prochainement. Ce document (« reflexion paper ») sera soumis à consultation publique.

Afin de préparer cette position un groupe de travail s'est réuni début juillet 2011 à l'EMA et a pris en compte les données disponibles (*principalement pour la PrEP orale à cette date, les données issues des essais iPrEX et FEM-PrEP*). La PrEP représente une perspective d'outil additionnel dans une stratégie combinée de réduction des risques d'acquisition du VIH. Cependant, sur la base des données disponibles, son efficacité est partielle et ses risques sont

difficiles à évaluer. En particulier, les données issues des essais cliniques en double aveugle versus placebo ne peuvent fournir d'information interprétable sur une possible augmentation des comportements à risque. De plus, le potentiel impact négatif de la prévention sur le traitement de l'infection à VIH via l'émergence de résistance ne peut être établi dans ce type d'essai (limites de l'interprétation des données d'adhérence, condition de suivi, faible nombre de séroconversions). Aussi, des éléments importants dans l'analyse du rapport bénéfices/risques de la PrEP ne pourront être obtenus via les données disponibles. La question de l'extrapolation des données d'une population à risque à l'autre (iPrEX-FEM PrEP), d'un pays à l'autre (stratégies de réduction des risques en place) a été également soulignée. En ce qui concerne la tolérance, les profils de risque des principaux médicaments testés dans la PrEP, Viread et Truvada disponibles depuis de nombreuses années dans le cadre du traitement de l'infection à VIH sont caractérisés. Le risque d'effets indésirables devrait être moindre dans une population non infectée par rapport à une population infectée (effet de la maladie, des co-morbidités, des co-prescriptions). Cependant, la question se pose du niveau de risque acceptable à court et long termes, en particulier lors d'une administration continue, dans une population non infectée. A ce titre, courant août 2011, une réunion a été organisée par le « HIV forum » en concertation avec la FDA sur les risques liés à la PrEP, à laquelle l'EMA était représentée. Parmi les éléments de discussion lors de cette réunion, certains se sont exprimés sur le fait que bien que la balance bénéfice/risque puisse différer entre prophylaxie et traitement, le haut niveau actuel d'exposition au risque d'acquisition de l'infection à VIH de la population HSH paraît rendre la frontière limitée.

Lors de cette réunion, la perspective de mise en place d'expérimentations localisées proches de la « vraie vie » (« demonstration project ») a été évoquée pour mieux évaluer les risques liés à la PrEP (résistance en lien avec adhérence et suivi virologique, augmentation des comportements à risque). L'absence d'indication validée a été évoquée comme pouvant constituer un frein à leur mise en place. Cependant, ce type d'essai pourrait permettre de mieux statuer sur la balance bénéfices/risques de la PrEP dans la perspective de la soumission d'un dossier de demande d'enregistrement. De plus, il est à souligner que la question des futurs prescripteurs de la PrEP a été soulevée (notamment en termes d'efficience du « counseling », de capacité à absorber une file active supplémentaire).

Pour conclure,

- la balance bénéfices/risques d'une telle « chimioprophylaxie » est nécessairement très intriquée entre le niveau individuel et collectif,

- les perspectives de modalités d'implémentation de ce type de prévention à l'échelon national influenceront l'analyse de cette balance (dynamique) bénéfiques/risques débattue au plan européen avec l'ensemble des Etats Membres,
- l'EMA et la FDA interagissent sur le sujet PrEP, sensible au plan de la santé publique.

4.3 La position du milieu associatif

L'intérêt pour la PrEP manifesté par les associations de lutte contre le sida est récent. Il s'est surtout révélé à l'occasion du forum sur la transmission du VIH organisé à l'intention des acteurs associatifs de prévention par le groupe inter associatif TRT-5^a en mai 2008. Sollicités par l'investigateur principal du projet d'essai français Ipergay à cette occasion, le groupe a mis en place un espace de travail et d'échange regroupant aussi des associations identitaires gay afin de collaborer à l'élaboration du projet de recherche.

La seule initiative plus ancienne est celle d'Act Up-Paris, initiée en 2004 à propos des essais de PrEP américains menés au Cameroun et en Thaïlande. Dénonçant les conditions éthiques des recherches en question jugées inacceptables, elle a eu pour conséquence l'organisation de débats (IAS 2006 et 2007) et une redéfinition des conditions éthiques dans lesquelles des essais de prévention devaient être menés.

Le sujet des PrEP est également présent au sein de l'association Aides qui a collaboré dès 2008 au projet de recherche français. Elle a réalisé une enquête durant l'été 2009 destinée à évaluer l'intérêt manifesté par des gays pour participer à un essai de PrEP en France.

L'analyse qui a porté sur 500 gays séronégatifs montre un intérêt pour cette étude chez plus de 40% d'entre eux, dont les caractéristiques sont le fait d'être plus jeune, d'avoir un nombre de partenaires plus important et de prendre plus de risques que ceux qui ne manifestent pas d'intérêt pour un tel projet. Par ailleurs, l'association Aides a intégré le projet de recherche PrEP en tant que co-investigateur et opérateur.

Enfin, considérant les limites de sa représentativité des communautés concernées dans le projet d'essai français de PrEP, le groupe TRT-5 a organisé en 2010 une consultation communautaire²¹ à l'échelle nationale afin de recueillir la parole des personnes directement

^aQui regroupe les associations Action traitements, Act Up-Paris, Act Up-Sud-ouest, AIDES, ARCAT, Dessine moi un mouton, nova Dona, Sida Info Service, Solensi,.

visées par ce projet. Plus de quatre cent personnes ont participé aux quatorze réunions organisées dans dix villes françaises ainsi qu'aux espaces de discussion dédiés sur internet.

Les principaux éléments d'analyse qui se dégagent de cette consultation doivent se comprendre en tenant compte de ce que les participants étaient très majoritairement composés d'acteurs associatifs de la lutte contre le sida ou identitaires gays/LGBT. Il ne correspond pas tout à fait à celui qui était visé. L'objectif initial (recueillir principalement les paroles de personnes directement concernées par le projet d'essai) n'a ainsi pas été entièrement atteint, faisant de cet exercice une consultation « associative » plus que « communautaire ». Les données recueillies traduisent ainsi davantage les points de vue de la communauté associative que ceux des gays/HSH séronégatifs qui s'exposent à des risques d'acquisition du VIH ou ceux des participants potentiels à l'essai. Cependant, la consultation a permis d'ouvrir des espaces d'information et d'appropriation des enjeux ainsi que d'échange et de débat entre acteurs associatifs, dans un contexte où ces espaces sont jugés insuffisamment nombreux. On ne peut déduire de ces remontées de position majoritaire sur le projet d'essai de PrEP qui sera mené en France et au Québec, tant sur son opportunité, sa pertinence ou son adéquation aux besoins. En revanche, les réflexions des acteurs associatifs sont riches et apportent des éclairages essentiels sur leur perception de la situation de la prévention chez les gays et les HSH, l'usage d'antirétroviraux dans la prévention, l'articulation de la PrEP avec d'autres moyens de protection, l'éventuel impact de la PrEP sur les comportements de prévention, la protection des futurs participants à l'essai, la place des associations par rapport à l'essai ou la participation des communautés en matière de recherche en prévention.

Ainsi, il est possible de faire participer des associations œuvrant dans le champ de la prévention du VIH/sida à une réflexion sur des enjeux de recherche, a fortiori quand ceux-ci ont un lien étroit avec des stratégies et politiques de prévention. Les acteurs rencontrés ont exprimé un fort intérêt pour la recherche menée en matière de prévention, en particulier sur les outils biomédicaux de prévention. Ils manifestent également un fort besoin d'information dans ce domaine, notamment à travers l'inscription dans un réseau d'appropriation de ces sujets et d'échanges sur les stratégies. Dans un contexte français marqué par une forte polarisation et une certaine conflictualité, ce besoin est renforcé par la conscience d'une reconfiguration des enjeux de prévention du VIH que peuvent apporter ces nouveaux outils potentiels. Les résultats de cette consultation communautaire confirment l'opportunité, la pertinence et l'intérêt de telles démarches. La disponibilité de temps et de moyens pour mener un tel processus, la qualité de l'information dispensée et la transparence de positionnement des acteurs impliqués sont des conditions nécessaires. Cette consultation confirme cependant

la difficulté qui peut exister à mobiliser des acteurs associatifs gays/LGBT sur des questions de prévention du VIH/sida, et encore davantage des individus sans affiliation associative.

Essais cliniques de PrEP en cours

Nom de l'étude	ARV	Population étudiée	Sites de l'étude	Déroulement de l'étude
FACTS 001	Gel de ténofovir Protocole identique à CAPRISA 04	3150 femmes âgées de 16 à 30 ans	7 sites en Afrique du Sud	Recrutement en cours
CDC Bangkok	TDF oral, administration quotidienne	2400 usagers de drogues IV	Thaïlande	Recrutement achevé
VOICE (MTN003)	TDF ou TDF/FTC oral, administration quotidienne, ou TDF gel	5000 femmes	Malawi, Afrique du Sud, Uganda, Zambie, Zimbabwe	Recrutement en cours ¹
IAVI E001 & E002	TDF/FTC oral, administration quotidienne, ou intermittente (2 fois/semaine + relation sexuelle)	150 couples séro-différents	Kenya, Uganda	Recrutement achevé
PrEP in YMSM (ATN 082)	TDF/FTC oral, administration quotidienne	99 jeunes homosexuels masculins	USA	Recrutement achevé (Comparaison interrompue après résultats iPrEx)
TMC278LA	Rilpivirine LP IM (1 dose)	100 hommes et femmes (PK et tolérance)	Grande Bretagne	Recrutement en cours

¹Fermeture du bras ténofovir oral en septembre 2011 et du bras ténofovir gel 1% en novembre 2011, après avis du comité indépendant considérant que l'étude ne pourrait démontrer que ces prophylaxies sont efficaces.

Références

- 1 Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:2092-8
- 2 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New Engl. J. Med.* 2011;365:493-505
- 3 Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010.
- 4 Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, et al. Population-based HIV-1 Incidence in France, 2009-2008 : A Modelling Analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2010 ; 10 : 682-7
- 5 Velter A, Barin F, Bouyssou A, et al Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, *Prevagay* 2009. *BEH* 2010;45-46:464-9
- 6 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
- 7 Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, et al. Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Daily or Intermittent Prophylaxis with Emtricitabine and Tenofovir. *PLOS Med.* 2008;5(2):e28. doi:10.1371/journal.pmed.0050028
- 8 Garcia-Lerma JG, Cong M, Mitchell J, et al. *Sci Transl Med* 2, 14ra4 (2010). doi:10.1126/scitranslmed.3000391
- 9 Parikh UM, Dobard C, Sharma S, et al. Complete Protection from Repeated Vaginal Simian-Human Immunodeficiency Virus Exposures in Macaques by a Topical Gel Containing Tenofovir Alone or with Emtricitabine. *J. Virol.* 2009;83:10358-65
- 10 Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men who have Sex with Men. *et al. N. Engl. Med.* 2010 ; 363 : 2587-2599
- 11 Grohskopf L et al. XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria : July 18-23, 2010
- 12 Abdool Karim Q, Abdool Karim S, 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
- 13 Abdool Karim S. and Baxter C. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV Infection: Future Implementation Challenges. *HIV Ther.* 2009;3:3-6
- 14 FHI. Statement on the FEM-PrEP HIV Prevention Study http://www.FHI.org/en/AboutFHI/media/Releases/FEM-PrEP_statement041811.htm
- 15 Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Smith DK *et al.* Daily Oral Antiretroviral Use for the Prevention of HIV Infection in Heterosexually Active Young Adults in Botswana: Results from the TDF2 Study; Abstract WELBC01 In 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 17-20 July 2011. Rome, Italy.
- 16 Baeten J and Celum C. Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis for HIV-1 Prevention among Heterosexual African Men and Women: The Partners PrEP Study; Abstract MOAX0106. In 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 17-20 July 2011. Rome, Italy.
- 17 Nicol MR and Kasuba ADM. Pharmacologic opportunities for HIV prevention. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010;88:598-609
- 18 Leibowitz AA, Byrnes Parker K and Rotheram-Borus MJ. A US Policy on Oral Preexposure Prophylaxis for HIV. *Am. J. Public Health* 2011;101:982-985
- 19 Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Men Who Have Sex with Men. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2011; 60(03):65-68

20 Lorente N, Fugon L, Carrieri MP et al.. Acceptability of a on demand pre-exposure prophylaxis trial among men who have sex with men living in France. Aids Care, in press

21 http://www.trt5.org/IMG/pdf/TRT5_Rapport_Consultation_communautaire_PrEP_FINAL_.pdf

AVIS DU GROUPE D'EXPERTS

Les conclusions du groupe d'experts ne concernent que la PrEP réalisée par prise orale quotidienne de l'association ténofovir-emtricitabine (actuellement commercialisée en France sous le nom de spécialité Truvada®), modalité pour laquelle on dispose des informations les plus complètes, même si celles-ci restent encore fragmentaires. De plus la réflexion concernant la PrEP intègre la notion fondamentale que, dans une perspective de prévention combinée, cette stratégie ne peut être envisagée que comme un outil additionnel aux mesures déjà existantes (promotion et accès aux préservatifs, counseling de réduction des risques) ou en développement (traitement des personnes VIH en tant que prévention de l'infection : « Treatment as Prevention (TasP) » d'une part et « Test and Treat » regroupant élargissement du dépistage et traitement précoce, d'autre part).

Les modèles disponibles dans la littérature médicale permettent de conclure que la PrEP ne pourrait avoir d'impact favorable sur l'incidence de l'infection VIH (voir annexe I) que si elle était appliquée à des populations à haut risque d'infection (taux d'incidence > 1%), si son efficacité (résultant de l'efficacité intrinsèque et de l'observance) était supérieure à 50%, et en l'absence d'une augmentation patente des comportements à risque secondaire à son introduction (augmentation du nombre de partenaires sexuels, modification des pratiques, minoration des autres pratiques préventives) (voir annexe IV). Dans ces circonstances favorables, une réduction de 5 à 25 % de l'incidence de l'infection pourrait être attendue dans ces populations. Une réduction de l'incidence de l'infection VIH par la PrEP n'est donc envisageable en France que parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) : en effet, d'une part cette « catégorie de personnes à risque » est la seule qui présente dans le contexte français une incidence annuelle d'infection VIH >1%, et d'autre part une efficacité de la PrEP >50% y est compatible avec les résultats du principal essai mené chez les HSH (étude iPrEx). Ce bénéfice n'est néanmoins envisageable que si l'adhésion au traitement est bonne et si la pratique de la PrEP n'entraîne pas une augmentation significative de la prise de risques de contamination.

On note à ce jour des données discordantes relatives à l'efficacité de la PrEP chez les femmes, l'absence de documentation de son efficacité au sein des couples hétérosexuels sérodifférents et l'absence de démonstration de l'inocuité de la stratégie sur l'embryogénèse.

Les études de coût-efficacité de la PrEP dans les pays du Nord (voir annexe II) notent que les conditions minimales requises pour que la PrEP soit coût-efficace (< 3 fois le PIB/habitant soit 90 000 euros par QALY gagné en France), sont qu'elle s'adresse à des populations à haut risque d'infection par le VIH (incidence annuelle voisine de 1.5 %) et que son efficacité soit $> 50\%$; dans ces conditions, la stratégie PrEP serait d'autant plus coût-efficace que le coût mensuel du traitement baisserait par rapport au prix actuel et qu'elle s'appliquerait à des populations à faible fréquence du dépistage en l'absence de PrEP. Il est important de noter que le développement attendu des autres mesures de prévention (élargissement du dépistage, traitement précoce, TasP) devrait logiquement, en diminuant l'incidence du VIH et en augmentant la fréquence du dépistage, avoir un impact défavorable sur le rapport coût-efficacité de la PrEP.

Si une intolérance (voir annexe V) digestive, peu fréquente (1 à 2%) et le plus souvent sans gravité, de l'association ténofovir-emtricitabine, a pu être mise en évidence dans les essais de PrEP versus placebo, le risque d'intolérance liée à la prise au long cours de la PrEP n'est pas connu sur le long terme en population générale et ne peut qu'être extrapolé des données recueillies chez les patients traités pour infection VIH ou VHB (ténofovir seul dans ce cas), principalement dans le cadre de cohortes observationnelles. Les risques de toxicité rénale (tubulopathie, insuffisance rénale) et de déminéralisation osseuse liés au ténofovir sont bien établis.

Les données concernant les effets de la PrEP sur la résistance (voir annexe VI) sont très peu fournies et il n'est possible à ce jour que d'émettre des conclusions préliminaires reposant surtout sur des concepts théoriques. La principale situation à risque de survenue de résistance au ténofovir et/ou à l'emtricitabine dans le cadre de la PrEP est celle des patients contaminés par le VIH malgré la stratégie supposée préventive mais qui l'ignorent et poursuivent donc la bithérapie anti-rétrovirale, avec éventuellement une adhérence suboptimale qui accroît le risque d'émergence de mutations de résistance. Le risque d'apparition de résistances apparaît ainsi clairement relié à la fréquence des tests de dépistage effectués durant la surveillance des patients recevant une PrEP, sachant que lorsque le dépistage est très rapproché (tous les mois comme dans la plupart des essais) ce risque est quasi-nul, les rares patients dépistés VIH étant soustraits à la PrEP pour poursuivre une trithérapie classique. L'autre situation à risque qui résulterait de la mise sous PrEP de patients en phase de primo-infection, devrait être beaucoup moins souvent rencontrée si le recours à un test de dépistage combinant anticorps anti-VIH et antigène p 24 est exigé avant mise en route de la stratégie préventive puis en cours de suivi. La question de savoir si l'on peut prescrire l'association ténofovir-emtricitabine dans le cadre

des trithérapies proposées aux patients contaminés sous PrEP mérite d'être posée, y compris en l'absence de mutations de résistance détectées par les tests classiques compte tenu de la possibilité de quasi-espèces minoritaires archivées portant des mutations.

RECOMMANDATIONS

Sur le plan de la Santé Publique, l'insuffisance actuelle de données relatives à la PrEP et l'incertitude sur le développement et les résultats des nouvelles stratégies de prévention, axées sur le dépistage élargi et le traitement précoce des personnes diagnostiquées VIH, ne permettent pas d'encourager actuellement le recours à cette méthode de prévention ni d'émettre un avis étayé quant à l'intérêt futur d'une application large du concept.

Du point de vue de la santé individuelle, les données aujourd'hui disponibles n'étant cependant pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques, il apparaît légitime d'émettre des recommandations principalement destinées à éviter le mésusage de la PrEP. En effet, son utilisation nécessite que diverses conditions soient remplies, concernant les indications et l'encadrement de la prescription (voir annexe VII), ainsi que l'évaluation de l'utilisation qui est faite de cette stratégie, et de son impact (voir annexe III). Ces éléments sont précisés dans les recommandations qui suivent.

CONSIDERATIONS GENERALES

- Les recommandations du groupe d'experts ne concernent que la PrEP réalisée par prise orale quotidienne d'un comprimé de l'association ténofovir disoproxil 245 mg/ emtricitabine 200 mg.
- Le niveau très incomplet des connaissances sur la PrEP justifie la poursuite d'évaluations scientifiques de cette stratégie.
- La prescription de PrEP ne se conçoit que sous réserve d'un encadrement médical adapté, de l'association à un dispositif d'éducation thérapeutique vis-à-vis de cette stratégie et dans le cadre d'un dispositif de prévention combinée vis-à-vis des risques d'acquisition du VIH et des autres IST.

- Une actualisation des recommandations devra être régulièrement réalisée en fonction de l'évolution des connaissances (efficacité, tolérance, observance, résistance) provenant aussi bien d'essais cliniques réalisés dans différentes situations à risque que de données de surveillance obtenues hors essai clinique. A cet égard, la possibilité de recourir à la PrEP dans le cadre d'essais thérapeutiques (actuellement en France, l'essai Ipergay proposé chez les HSH par l'ANRS) doit être privilégiée afin de favoriser l'acquisition de connaissances complémentaires dans ce domaine.

SITUATIONS DE PRESCRIPTION

Le groupe d'experts recommande

- que la PrEP puisse être prescrite aux hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et qui souhaitent recourir à cette stratégie compte tenu de conduites présentant un risque élevé d'acquisition du VIH.

- Que la PrEP ne soit pas prescrite aux partenaires séronégatifs des couples hétérosexuels sérodifférents dans l'optique de limiter le risque de contamination au long cours mais recommande d'informer ces couples sur l'intérêt et les conditions du traitement antirétroviral du partenaire séropositif comme outil de prévention (TasP), en les accompagnant médicalement.

- Que ne puisse être envisagé le recours à la PrEP chez des femmes et hommes non HSH très exposés au risque d'infection VIH que dans des situations particulières justifiant une approche au cas par cas. Dans ce cadre, l'utilisation temporaire de la PrEP au sein de couples sérodifférents dans l'optique d'une procréation avec moindre risque de contamination n'est pas recommandée et ne peut relever que d'exceptionnelles situations individuelles.

DISPOSITIF ET ACCOMPAGNEMENT DE LA PRESCRIPTION

Le groupe d'experts recommande

- que soient identifiées dans chaque région des structures appropriées permettant 1) une prescription de la PrEP par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection VIH (hospitaliers ou non) 2) le suivi des personnes poursuivant cette stratégie 3) une aide à l'observance 4) un accompagnement préventif global et pluridisciplinaire, en lien éventuel

avec le milieu associatif avec lequel des partenariats peuvent être menés. Pourraient être particulièrement concernés les Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST), les Centres d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit (CIDAG), les Centre de Santé Sexuelle (CSS), certaines équipes hospitalières ainsi que des médecins libéraux volontaires (rattachés à des structures ou réseaux spécialisés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH ou à risque de l'être). Il est souhaitable que soit établi un discours consensuel sur l'ensemble des outils préventifs. Les Coordinations Régionales de lutte contre l'infection à VIH (COREVIH) et les ARS pourraient contribuer à identifier ces structures.

- Que la prescription initiale de PrEP aux sujets demandeurs soit précédée d'un entretien médical et d'un bilan biologique. Selon les données de cet entretien et de ce bilan, la PrEP est susceptible de ne pas être prescrite, en particulier en cas de suspicion de primo-infection VIH, de maladie rénale, voire d'ostéoporose avérée.

- Que le renouvellement de prescription et de délivrance de la PrEP soit conditionné à une surveillance clinique et biologique incluant au minimum tous les trois mois un dépistage de l'infection VIH, une estimation de la fonction rénale sur la créatininémie et une recherche de protéinurie, ainsi qu'un dépistage annuel des autres IST.

- Qu'un test de dépistage VIH Elisa combiné soit utilisé dans le cadre de la stratégie de PrEP (que ce soit initialement ou en cours de suivi), afin de ne pas méconnaître une infection VIH récente et de limiter les risques de résistance occasionnés par la poursuite d'une PrEP dans cette situation ; le recours éventuel à un test VIH rapide ne doit pas se faire en substitution au test combiné.

- Que la PrEP soit prescrite sur des ordonnances spécifiques (telles les ordonnances de médicaments d'exception) permettant une traçabilité des prescriptions tout en respectant la confidentialité médicale.

- Que le conditionnement des molécules utilisées pour la PrEP soit différencié de celui des mêmes molécules utilisées en tant que traitement antirétroviral des personnes infectées par le VIH, afin de différencier l'évaluation de cette prescription à visée préventive de celle de la prescription curative.

- Que le prix du traitement administré en PrEP soit abaissé significativement pour favoriser une approche coût –efficace de la stratégie.

EVALUATION DES CONSEQUENCES DE L'ACCES A LA PrEP

Le groupe d'experts recommande

- que les systèmes de surveillance de l'infection VIH existants soient mis à profit pour suivre l'impact de la PrEP dans la population HSH.
- Que la création de systèmes de surveillance spécifiques de la PrEP soit encouragée (volontiers par région) pour recueillir des informations relatives au fonctionnement des dispositifs de délivrance et de suivi mais aussi relatives aux données d'efficacité, de tolérance et d'émergence de résistances.
- Qu'à côté des essais thérapeutiques en cours ou prévus, des projets de recherches soient mis en place chez les personnes recourant à la PrEP visant en particulier à mesurer son impact sur l'évolution des pratiques sexuelles.

ANNEXES

	Page
I. Impact de la prophylaxie pré-exposition sur l'incidence du VIH -----	24
II. Rapport coût-efficacité de la prophylaxie pré-exposition dans les pays du Nord -----	31
III. Méthodes d'évaluation de l'utilisation et de l'impact de la prophylaxie pré-exposition -----	34
IV. La prophylaxie pré-exposition expose-t-elle à une augmentation des pratiques sexuelles à risque ? -----	39
V. Tolérance de Ténofovir disoproxil fumarate seul ou en association avec Emtricitabine	41
VI. Prophylaxie pré-exposition et Résistance du VIH -----	51
VII. Encadrement médical de la prophylaxie pré-exposition -----	57
VIII. Recommandations américaines pour les professionnels de santé choisissant de prescrire une prévention pré-exposition -----	59
IX. Méthodologie adoptée pour la rédaction du rapport et contributions -----	61

Annexe I : Impact de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) sur l'incidence du VIH

Des données provenant d'essais cliniques chez l'Homme suggèrent que des antirétroviraux (ARV), habituellement employés dans le traitement du VIH/SIDA, pourraient prévenir l'infection par le VIH lorsqu'ils sont pris avant l'exposition. Ainsi, la prophylaxie pré-exposition (PrEP) sous forme orale et topique (gel microbicide) pourrait être un outil efficace pour empêcher la transmission du VIH. Néanmoins, la PrEP n'étant pas efficace à 100% (son efficacité varie entre 39% et 73% selon les essais positifs, 2 essais ont été interrompus ou partiellement interrompus pour futilité, c'est-à-dire absence de chance de pouvoir conclure à un bénéfice), elle soulève des interrogations :

- L'une des principales questions liées à la PrEP est le risque que le virus développe une ou des mutations de résistance aux ARVs (voir annexe VI).
- L'autre question liée à la PrEP est la possibilité d'une augmentation des comportements à risque parmi ces utilisateurs (voir annexe IV).

Les essais cliniques planifiés, en cours ou terminés, vont permettre d'évaluer l'efficacité de la PrEP mais ne permettront pas de répondre à la question : quel sera l'impact de la PrEP sur la dynamique de transmission du VIH en population générale ou dans une population cible ? Toutefois, l'utilisation de la modélisation mathématique peut apporter des éléments de réponse à cette question.

La modélisation mathématique permet de rassembler les connaissances disponibles dans un modèle afin de créer une caricature de la réalité et ainsi prédire l'impact de stratégies de prévention et ou de contrôle face à une épidémie. La modélisation mathématique a toutefois des limites, qui sont inhérentes aux hypothèses sous-jacentes des modèles, aux données d'entrée du modèle, qui peuvent être incomplètes ou inexactes, ainsi qu'à la structure du modèle, qui suppose un équilibre entre le pouvoir prévisionnel du modèle et son degré de complexité et dépend du type de question à régler.

Neuf études [1-9] évaluant l'impact épidémiologique de la PrEP orale ont été publiées dans la littérature (voir tableau 1). Ces études de modélisation sont très hétérogènes dans le type de modèles mathématiques utilisés (modèle « statique » versus modèle « dynamique »²), dans les populations étudiées (population homosexuelle versus population hétérosexuelle ; pays riches

² Dans le modèle statique, la force de l'infection (le risque d'acquisition par personne susceptible) est considérée comme constante et indépendante de la proportion de sujets infectés à chaque moment. Par contre, dans le modèle dynamique, la force de l'infection varie en fonction de cette proportion à chaque moment. Par conséquent, le modèle statique ne prend pas en compte le fait que la transmission de l'infection au cours du temps, et donc la proportion de sujets infectés au cours du temps, peut être affectée par la stratégie de contrôle étudiée. Malgré cette limite, le modèle statique peut s'avérer utile afin de fournir des estimations conservatrices de l'impact des stratégies de contrôle à condition que ces stratégies n'aient pas d'impacts négatifs sur la transmission de l'infection.

versus pays à ressources limités) ainsi que dans les hypothèses sous-jacentes à la construction des modèles (disponibilité ou non des ARV à usage thérapeutique, prise en compte ou non de la possible émergence de souches résistantes dues à la PrEP, différence d'efficacité intrinsèque de la PrEP sur les souches résistantes versus les souches sensibles, phénomène de désinhibition, etc). Quatre de ces études ont évalué l'impact de la PrEP dans des populations homosexuelles nord-américaines et les cinq autres études dans des populations hétérosexuelles d'Afrique sub-saharienne, soit chez des personnes à risque (travailleuses du sexe et leurs clients, femmes jeunes) soit en population générale. Ce document a pour objectif de présenter une revue de la littérature de ces études de modélisations.

Synthèse des résultats

Dans les populations d'HSH nord-américaines, où l'incidence du VIH varie entre 1 et 2%, la PrEP pourrait avoir un impact considérable sur l'incidence de l'infection à condition qu'il n'y ait pas une augmentation des comportements à risque lors de son introduction. La stratégie consistant à cibler 25% des HSH les plus à risque d'infection pourrait réduire l'incidence de 4 à 23% si la PrEP s'avérait efficace à 50-70% [3]. Une autre stratégie proposant la PrEP à 60% des HSH pourrait réduire de 30 à 55% le nombre de nouvelles infections au cours des dix prochaines années si la PrEP s'avérait efficace à 40-90% et si l'utilisation du préservatif avant l'introduction de la PrEP était faible (dans 30% des actes sexuels) [6]. Avoir l'ensemble des HSH séronégatifs sous PrEP permettrait de réduire de 61% à 89% le nombre de nouvelles infections au cours des vingt prochaines années si la PrEP s'avérait efficace à 44-73% [9]. Ainsi la PrEP pourrait avoir un impact considérable sur l'incidence du VIH mais cela a un coût très élevé [9]. Cibler une population jeune et/ou où l'incidence du VIH est plus élevée (>2,4%) et/ou où le taux de dépistage des personnes infectées par le VIH reste très faible contribuerait à rendre la stratégie plus coût-efficace [4]. Toutefois, en pratique cela pose bien sur le problème de savoir si on est capable de faire ce ciblage sur les personnes les plus à risque. Enfin, une augmentation des comportements à risque pourrait contrebalancer l'impact positif de la PrEP sur l'incidence du VIH [3, 6] et surtout augmenter significativement la transmission de souches résistantes [6]; une augmentation supérieure à 10% du nombre de partenaires sexuels entraînerait une augmentation de la transmission de virus résistants [6].

Dans les populations hétérosexuelles d'Afrique sub-saharienne où l'épidémie du VIH est généralisée (prévalence variant entre 16 et 33%), la PrEP pourrait également avoir un impact considérable sur l'incidence de l'infection à condition qu'il n'y ait pas une augmentation des comportements à risque lors son introduction. Des stratégies ciblant les travailleuses du sexe et leurs clients ou les femmes d'âge 15-35 avec des taux de couverture

modérés à élevés (30 à 60% des femmes d'âge 15-35 [5] ou bien 75% des travailleuses du sexe et leurs clients [8]) pourraient réduire l'incidence de 5 à 18% dans la population générale si la PrEP s'avérait efficace à 90% [5, 8]. Un des avantages de cette stratégie ciblant les femmes pourrait être de leur donner accès à un moyen de prévention qui soit sous leur contrôle (à la différence du préservatif ou de la circoncision). Toutefois, à ce jour les 2 études complètement ou partiellement interrompues pour futilité étaient des études chez les femmes en Afrique sub-saharienne. Des stratégies proposant la PrEP en population générale pourraient réduire le nombre de nouvelles infections au cours des dix prochaines années de 20 à 30% si la couverture était de 60% et l'efficacité supérieure à 75% [2, 5]. L'impact de la PrEP pourrait diminuer ou s'avérer négatif surtout dans le scénario d'un taux de couverture faible et d'une efficacité de la PrEP modérée [1] et/ou si son introduction était accompagnée d'une augmentation des comportements à risque, surtout dans les populations où l'utilisation du préservatif est très élevée [8]. Par ailleurs, un élargissement des programmes des traitements thérapeutiques pourrait amoindrir l'impact de la PrEP sur l'incidence du VIH et rendre la stratégie moins coût-efficace [5]. Enfin, la prévalence de la résistance pourrait augmenter surtout si la PrEP était utilisée chez les personnes déjà infectées par le VIH [2].

Les paramètres clés de l'impact de la PrEP sur l'incidence

Au total, les facteurs augmentant l'impact de la PrEP sur l'incidence à VIH peuvent être classés en deux catégories: i) ceux caractérisant la PrEP et son implémentation et ii) ceux caractérisant la population dans laquelle la PrEP serait introduite. Les facteurs les plus influents parmi ceux de la première catégorie sont l'efficacité de la PrEP contre les souches sensibles, paramètre qui combine dans les modèles l'efficacité intrinsèque du traitement utilisé et l'observance, le taux de couverture de la PrEP et l'absence d'augmentation des comportements à risque lors de l'introduction (tels que le nombre de partenaires sexuels) [4, 6]. Les facteurs les plus influents parmi ceux de la deuxième catégorie sont une incidence élevée avant l'introduction de la PrEP, un faible usage du préservatif et un taux de dépistage faible [4, 6].

La situation en France

En France, les récentes estimations de l'incidence du VIH dans deux études réalisées dans le cadre de l'AC 23 (ANRS) [10, 11] montrent que les HSH sont les plus à risque d'infection par le VIH (taux d'incidence 1,01% et 1,04% respectivement) loin devant les usagers de drogues injectables (taux d'incidence 0,09% et 0,17%), les hétérosexuels nés à

l'étranger (taux d'incidence 0,04% et 0,07%) et les hétérosexuels nés en France (taux d'incidence 0,05% et 0,06%). Le rôle de la PrEP sur le contrôle de l'épidémie ne se conçoit qu'en combinaison avec le rôle du traitement des personnes atteintes, dont l'efficacité a été évaluée à 96% dans un essai récent [12].

En 2010, dans FHDH ANRS CO4, environ 89 % des patients pris en charge sont traités, 86% d'entre eux ont une charge virale indétectable, c'est-à-dire que 76% des patients pris en charge ont une charge virale contrôlée. Sous l'hypothèse qu'environ 1 tiers des personnes infectées ignorent leur statut ou ne sont pas prises en charge (Yéni 2010), on peut donc estimer que 51% des personnes infectées en France ont une charge virale contrôlée. À l'évidence compte-tenu des taux d'incidence estimés en France [10, 11], l'impact du traitement des personnes atteintes est actuellement insuffisant pour contrôler l'épidémie. Ceci est en particulier vrai chez les HSH, groupe diagnostiqué le moins tard [11], mis au traitement le plus tôt [13] et chez qui le contrôle de la charge virale est meilleur [13] et dont l'incidence est néanmoins la plus élevée. Ceci s'explique sans doute par le rôle des transmissions qui se produisent à un stade précoce de l'infection en particulier dans ce groupe.

Par conséquent, si elle s'avérait efficace, la PrEP pourrait être un outil de prévention additionnel en France dans les populations à haut risque d'infection à VIH telles que les HSH. Il n'y a pas, à ce jour, d'étude évaluant l'impact de la PrEP sur l'incidence de l'infection par le VIH en France. Toutefois, un projet de l'U943 INSERM et UPMC est d'adapter le modèle de la référence 6 aux HSH en France. Ce travail s'effectuera dans le cadre d'un master au cours de l'année 2011-2012.

Table 1 : Etudes évaluant l'impact épidémiologique de la PrEP en utilisant des modèles mathématiques

1 ^{er} Auteur Journal Année (réf.)	Population d'étude	Type de modèle	Disponibilité des ARV thérapeutique	Résistance due aux ARV thérapeutiques	Résistance due à la PrEP	Possible désinhibition due à la PrEP	Stratégie d'implémentation de la PrEP	Impact sur l'incidence du VIH
Homosexuelle								
Desai K AIDS 2008 [3]	New York	Dynamique	Oui	Non	Non	Oui	Ciblée sur les + à risque d'infection	↓ de 4 à 23% si pas de désinhibition. ↑ si +4% de partenaires sexuels.
Paltiel D CID 2009 [4]	États-Unis	Statique*	Oui	Non	Oui	Non	Ciblée sur l'âge et le risque d'infection et non ciblée	↓ du risque d'infection au cours de la vie de 43 à 86%.
Supervie V PNAS 2010 [6]	San Francisco	Dynamique	Oui	Oui	Oui	Oui	Non ciblée	↓ de 20 à 75% si pas de désinhibition. ↑ si +100% de partenaires sexuels.
Koppenhaver R JAIDS 2011 [9]	New York	Dynamique	Oui	Non	Non	Non	Non ciblée	↓ de 61 à 86% si pas de désinhibition.
Hétérosexuelle								
Abbas UL Plos One 2007 [1]	Afrique sub- saharienne	Dynamique	Non	Non	Oui	Oui	Ciblée sur l'âge, le sexe ou le risque d'infection et non ciblée	↓ de 1 à 74% si pas de désinhibition. ↑ si +100% de partenaires sexuels et efficacité de la PrEP modérée
Viissers DCJ Plos One 2008 [8]	Botswana, Kenya et Inde	Dynamique	Non	Non	Non	Oui	Ciblée sur les travailleuses du sexe et leurs clients	↓ prévalence du VIH de 0 à 11% si pas de désinhibition. ↑ si diminution de 15% de l'usage du préservatif.
van de Vijver DA JID 2009 [7]	Zimbabwe	Statique*	Non	Non	Non	Oui	Ciblée sur les femmes d'âge 17-29	↓ du risque d'infection mensuel de 12 à 33%.
Pretorius C Plos One 2011 [5]	Afrique du Sud	Dynamique	Non	Non	Non	Oui	Ciblée sur les femmes d'âge 15-35 et non ciblée	↓ de 5 à 20% si pas de désinhibition. Diminution 30% de l'usage du préservatif ne contrebalance pas cet impact.
Abbas UL Plos One 2011 [2]	Afrique sub- saharienne	Dynamique	Non	Non	Oui	Non	Ciblée sur l'âge, le sexe ou le risque d'infection et non ciblée	↓ de 0 à 30% si pas de désinhibition.

*Les modèles de type statique permettent d'estimer l'impact de la PrEP sur le risque d'infection par le VIH mais pas sur l'incidence du VIH.

Références

1. Abbas UL, Anderson RM, Mellors JW. Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings. *PLoS One* 2007,2:e875.
2. Abbas UL, Hood G, Wetzel AW, Mellors JW. Factors influencing the emergence and spread of HIV drug resistance arising from rollout of antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP). *PLoS One* 2011,6:e18165.
3. Desai K, Sansom SL, Ackers ML, Stewart SR, Hall HI, Hu DJ, *et al.* Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness. *AIDS* 2008,22:1829-1839.
4. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, Schackman BR, Losina E, Wang B, *et al.* HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009,48:806-815.
5. Pretorius C, Stover J, Bollinger L, Bacaer N, Williams B. Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa. *PLoS One* 2010,5:e13646.
6. Supervie V, Garcia-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010,107:12381-12386.
7. van de Vijver DA, Derdelinckx I, Boucher CA. Circulating HIV type 1 drug resistance will have limited impact on the effectiveness of preexposure prophylaxis among young women in Zimbabwe. *J Infect Dis* 2009,199:1310-1317.
8. Vissers DC, Voeten HA, Nagelkerke NJ, Habbema JD, de Vlas SJ. The impact of pre-exposure prophylaxis (PrEP) on HIV epidemics in Africa and India: a simulation study. *PLoS One* 2008,3:e2077.
9. Koppenhaver RT, Sorensen SW, Farnham PG, Sansom SL. The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011,58:e51-52.
10. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, *et al.* Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010,10:682-687.
11. Ndawinz JD, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data: results for France. *AIDS* 2011,25:1905-1913.

12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine* 2011,365:493-505.
13. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV medicine* 2006,7:520-529.

Annexe II : rapport coût-efficacité de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) dans les pays du Nord

Peu d'études ont évalué dans les pays du Nord l'efficacité de la PrEP.

L'étude la plus récente est l'étude réalisée par Paltiel et al. publiée dans Clin Infect Dis en 2009 (Clinical Infectious Diseases 2009;48:806–15). Dans cette étude les auteurs ont évalué à l'aide d'un modèle mathématique le rapport coût-efficacité d'une stratégie de PrEP par ténofovir-emtricitabine dans une population à risque aux Etats-Unis (HSH avec une incidence annuelle d'infection à VIH à 1,6 par 100 personnes-années). Cette étude a été réalisée avant la connaissance des résultats des études PrEP et notamment iPrEX, CDC Botswana (TDF2), et Partners PrEP. Elle a considéré que la PrEP diminuait de 50% le risque de transmission. Le coût mensuel de ténofovir-emtricitabine a été estimé à \$753. Cette étude considère par ailleurs que ces personnes sont dépistées une fois par an sans PrEP (hypothèse très optimiste) et que l'ensemble des patients avec PrEP qui développent l'infection par le VIH seraient résistants au ténofovir-emtricitabine (hypothèse très pessimiste) avec donc un impact sur l'efficacité des traitements antirétroviraux.

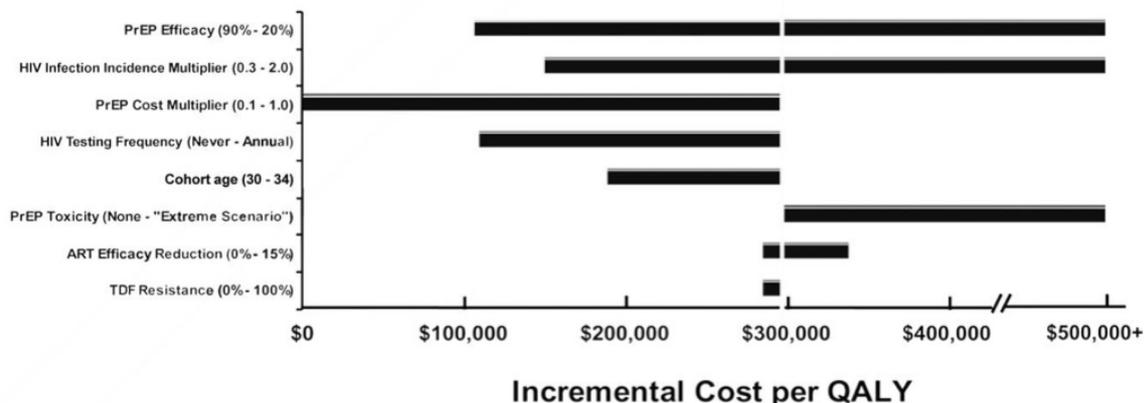
Dans l'analyse centrale, cette étude estime que chez un individu, la stratégie PrEP diminue, au cours de la vie, de 44% à 25% le risque de la transmission de l'infection par le VIH. D'autre part elle estime que le ratio coût-efficacité de cette stratégie par rapport à l'absence de PrEP dans cette population serait de \$298 000 par QALY gagné, et elle ne serait donc pas coût-efficace au sens du seuil proposé par la 'commission on macroeconomics and health' (au dessus de 3 fois le PIB/habitant de la France soit 90000 euros).

Dans l'analyse de sensibilité les variables qui auraient un impact sur l'efficacité et le coût-efficacité de PrEP sont :

- l'efficacité de ténofovir-emtricitabine (analyse centrale : 50%)
- l'incidence de l'infection VIH (analyse centrale 1,6/100 personnes-années)
- le coût de ténofovir-emtricitabine (analyse centrale : \$753/mois)
- la probabilité de dépistage si pas de PrEP (analyse centrale : 1/an)

A titre d'exemple une augmentation de l'efficacité de la PrEP à 70%, une augmentation de l'incidence à 2,4/100 personnes-années, une diminution de prix à \$391 par mois, ou une stratégie qui cibleraient les personnes âgées en moyenne de 20 ans, vont chacun individuellement diminuer le coût-efficacité de la stratégie PrEP à des valeurs entre \$100 000 et \$200 000 par QALY gagné. La variation simultanée des ces variables auraient un impact important sur les résultats. A titre d'exemple, avec une efficacité de 60%, un cout à \$391 par mois, en ciblant les personnes âgées en moyenne de 20 ans chez qui l'incidence annuelle de

VIH est de 1,5/100 personnes années, le coût-efficacité de la stratégie PrEP serait de \$50 000 par QALY gagné.



L'étude de Desai et al. s'est aussi intéressée à des HSH aux Etats-Unis (AIDS 2008, 22:1829–1839). Cette étude était également basée sur un modèle mathématique. Elle s'est fondée sur une efficacité de PrEP à 50% en considérant dans les analyses de sensibilité que cette efficacité pouvait diminuer compte tenu notamment d'une augmentation des pratiques à risque. Elle a ciblé 25% des HSH les plus à risque d'infection à VIH (incidence moyenne chez les HSH = 1,35/100 personnes-années ; par conséquent l'incidence dans la population étudiée est certainement beaucoup plus élevée que 1,35/100 personnes-années). Dans cette étude le coût mensuel de ténofovir-emtricitabine a été estimé à \$930. Le risque de la transmission secondaire a été pris en compte. Le ratio coût-efficacité de cette stratégie par rapport à l'absence de PrEP dans cette population serait de \$31 970 par QALY gagné, et elle serait donc coût-efficace (en-dessous de 3 fois PIB/habitant de la France estimé à 30 000 euros).

Synthèse des deux études :

Ces deux études montrent qu'une stratégie de PrEP peut être coût-efficace dans les pays du Nord sous certaines conditions : si elle s'adresse à des population à haut risque d'infection par le VIH (étude de Desai et al. et analyse de sensibilité de l'étude de Paltiel et al.), si le coût de la PrEP baisse, et si la fréquence du dépistage dans cette population en absence de PrEP est faible.

Par ailleurs ces études suggèrent que la stratégie PrEP ne doit pas être considérée de manière isolée parmi les autres stratégies de dépistage/prévention. En effet elle montre que des stratégies telles que « généralisation du dépistage », et/ou « initiation plus précoce des traitement » et/ou « TasP » qui ont un impact direct sur la fréquence de dépistage et l'incidence peuvent avoir un impact sur l'efficacité et le coût-efficacité de la PrEP. Ces

stratégies qui vont être progressivement mises en place vont notamment rendre moins efficaces les stratégies PreP.

Annexe III : méthodes d'évaluation de l'utilisation et de l'impact de la prophylaxie pré-exposition (PrEP)

(Le texte de cette annexe est le fruit d'une réflexion au sein de l'InVS qui ne préjuge en rien du programme de travail de l'institut et de sa capacité à mener les études citées)

Introduction

Si la stratégie de prévention de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) est démontrée comme étant efficace pour prévenir l'infection par le VIH dans les populations exposées au VIH et que son ratio coût-efficacité est favorable, sa mise en place, au delà du cadre actuel de la recherche, devra pouvoir être suivie et évaluée. Il sera en effet nécessaire de mesurer :

1. L'utilisation de la PrEP : qui a accès à la PrEP et quelle est la durée ou la fréquence d'utilisation ?
2. L'impact de la PrEP quant au niveau de transmission du VIH dans les populations concernées.
3. L'impact de la PrEP sur les comportements à risque et l'occurrence des autres infections sexuellement transmissibles.
4. La fréquence des échecs de prophylaxie et ses déterminants.

Les données de surveillance existantes peuvent déjà fournir une partie de ces informations. Les autres informations pourraient être obtenues par un système de surveillance dédié, au niveau des structures de soins. En effet, la PrEP reposant sur une prescription de traitement antirétroviral chez des personnes séronégatives, sa mise en place se fera nécessairement dans un contexte clinique.

Étant donné le risque plus important de transmission du VIH dans la population homosexuelle, nous nous sommes intéressés aux systèmes de surveillance pouvant contribuer à suivre l'impact de la PrEP dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH).

1. Apport des systèmes existants

1.1. Enquêtes comportementales en population HSH (études coordonnées par l'InVS)

Deux enquêtes périodiques par questionnaire renseignent les comportements vis-à-vis de l'infection par le VIH dans la population HSH. L'enquête Presse Gay s'adresse aux lecteurs de la presse identitaire et aux usagers des sites internet gays. Le Baromètre Gay s'adresse aux usagers de lieux de convivialité gays. Les deux enquêtes permettent de caractériser les comportements à risque des répondants (nombre de partenaires, utilisation du préservatif, fréquence des rapports non protégés selon le statut VIH déclaré) et de leurs partenaires.

L'étude séro-épidémiologique Prevagay, menée en 2009 dans des établissements parisiens a permis d'estimer la séroprévalence et l'incidence de l'infection à VIH dans un échantillon de HSH sexuellement actifs.

Les nouvelles éditions de ces enquêtes pourraient inclure des informations sur le niveau de connaissance et d'utilisation de la PrEP et elles permettront de décrire les changements de comportements sexuels chez les HSH (cf tableau). Le renouvellement de l'étude séro-épidémiologique permettrait d'estimer un taux d'incidence du VIH dans un échantillon de la population HSH après la mise en place de programmes PrEP et de le comparer avec le taux d'incidence estimé avant la mise en place de ces programmes. Cette étude permettrait également de mesurer l'utilisation de la PrEP chez les HSH séronégatifs avec la recherche d'antirétroviraux (ARV) sur le prélèvement biologique recueilli au cours de l'enquête.

A ce jour, le calendrier des futures enquêtes n'est pas défini.

1.2. Déclaration obligatoire des séropositivité VIH (coordonnée par l'InVS)

Le nombre de découvertes de séropositivité obtenu par la déclaration obligatoire n'est pas en soi un bon indicateur de l'impact de la PrEP. En effet, les personnes qui entreront dans un programme PrEP seront obligatoirement testées pour le VIH. Comme ces personnes ont, par définition, un comportement à risque vis-à-vis du VIH, certaines d'entre elles pourront être diagnostiquées séropositives à cette occasion. Ce diagnostic pré-PrEP pourra entraîner une augmentation du nombre de découvertes de séropositivité. A plus long terme, le nombre de découvertes de séropositivité pourrait diminuer, la PrEP permettant de réduire le nombre de contaminations (cf tableau).

Par contre, le nombre de découvertes de séropositivité permet d'estimer le nombre de nouvelles contaminations par le VIH (incidence) dans la population HSH au niveau national. L'évolution de ce nombre de contaminations constituera un indicateur majeur de l'impact global de la PrEP et des autres actions de prévention.

1.3. Assurance maladie

Il existe une base de données nationale des remboursements des caisses d'assurance maladie. Ces données pourraient renseigner sur l'utilisation de la PrEP (nombre de personnes traitées) à condition que ces traitements soient remboursés et de disposer dans les bases de données d'un identifiant spécifique, qui permette de distinguer les traitements prophylactiques des traitements thérapeutiques.

NB : ces données ne permettent pas d'individualiser les HSH et donc de suivre l'impact de la PrEP au sein des populations cibles.

1.4. Surveillance des autres infections sexuellement transmissibles (coordonnée par l'InVS)

La surveillance des Infections sexuellement transmissibles (IST), hors VIH, permet de suivre le nombre de diagnostics de gonococcies au niveau d'un réseau de laboratoires (Renago) et au niveau de centres de dépistage (Resist), de syphilis (Resist), de LGV chez les hommes (données du CNR Chlamydiae) et d'hépatites aiguës B (déclaration obligatoire). Pour les 4 derniers systèmes, il est possible d'identifier les diagnostics d'IST concernant des HSH.

Une augmentation, liée à l'utilisation de la PrEP, de la fréquence des rapports sans préservatifs ou du nombre de partenaires pourrait engendrer une augmentation de la transmission des IST autres que le VIH, détectable par ces systèmes de surveillance.

2. Apport d'un système dédié

Les systèmes de surveillance « en population » décrits jusque là ne seront capables d'observer que des effets importants de la PrEP en matière de réduction du risque de transmission du VIH (traduit en diminution de l'incidence) ou d'évolution du nombre d'IST ou de changement de comportements.

Pour évaluer la mise en place de futures recommandations de PrEP et leur impact, il est peut être nécessaire d'assurer un suivi individuel des personnes qui en bénéficieront. Seul ce suivi serait capable d'évaluer quelle est la population utilisatrice, quels sont les modes d'utilisation, quelle est la fréquence des contaminations malgré la prophylaxie³ et quelles sont les conséquences négatives de la mise sous traitement (toxicité, augmentation des comportements à risque).

³ Dans l'essai Iprex (Grant RN, Lama JR, Anderson PL, et.al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 2010;363(27):2587-2599.), l'intervalle de confiance à 95% de la réduction du risque d'infection était, en « intention de traiter », de 15- 63 %.

A l'occasion de la mise en place de la prophylaxie post-exposition à la fin des années 90, une évaluation nationale avait permis de décrire la population ayant recours à la prophylaxie post exposition (traitement par ARV d'une durée de 4 semaines), les pratiques de prescription des médecins et la toxicité des traitements. Cependant, cette évaluation n'a pas permis d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie, les données de suivi sérologique ayant été trop parcellaires.

Dans le cas de la PrEP, où le traitement peut être prolongé sur une longue période, le recueil d'information semble nécessiter la mise en place d'une cohorte incluant les personnes recourant à un premier traitement prophylactique et enregistrant les prises répétées de traitement et leurs conséquences.

Tableau : Systèmes de surveillance pouvant contribuer à suivre l'impact de la PrEP (dans la population HSH)

Système	Fréquence des données	Indicateurs existants ou nouveaux	Type d'information
Presse gay Baromètre gay Etude Prevagay	Ponctuelle	Existants : - Nb de partenaires / 12 mois - Utilisation préservatif au dernier rapport - Pénétration anale non protégée (PANP) avec part. stable ou occasionnel / 12 mois - Exposition au sperme lors de la fellation / 12 mois - Antécédent d'IST / 12 mois Potentiels : - Connaissance du dispositif PREP - Utilisation de la PREP pour soi-même - Utilisation de la PREP par part. stable - Raison de non-utilisation de la PREP	Comportements à risque Utilisation PrEP
Etude séro épidémiologique Prevagay	Ponctuelle	Existant : - Incidence population HSH fréquentant les établissements gays enquêtés Potentiel : - Détection des antirétroviraux sur le prélèvement biologique chez les HSH séronégatifs	Impact sur l'incidence du VIH Utilisation PrEP
Déclaration obligatoire de séropositivité	Annuelle	Existant : - Incidence dans population HSH en France Potentiel : - découverte de séropositivité malgré l'utilisation de la PrEP	Impact sur l'incidence du VIH Echec de la PrEP
Assurance maladie	Annuelle	Potentiel : Nb de personnes recevant PREP et remboursées	Utilisation PrEP
Surveillance des autres IST	Annuelle	Existants : - Nb moyen de prélèvements gonocoques positifs par labo - Nb de diagnostics de gonococcie chez HSH - Nb de diagnostics de syphilis primaire chez HSH - Ventes d'Extencilline - Nb de prélèvements positifs LGV chez HSH - Rapports homosexuels parmi les cas déclarés d'hépatite aiguë B symptomatique	Comportements à risque

Avis du groupe d'experts

L'évaluation collective de la prescription d'un traitement antirétroviral préventif est souhaitable, avec deux objectifs:

- pharmacovigilance à moyen et long terme, qui serait facilité si le traitement était distribué avec un nom commercial différent de celui du traitement des personnes infectées
- évaluation de l'efficacité dans des situations hétérogènes de prescription chez des sujets exposés au risque VIH, quelque soient les moyens de prévention associés.

Cette évaluation collective est préconisée par l'InVS dans le texte ci-dessus de cette annexe.

L'exhaustivité du recueil des données de suivi au sein d'une cohorte épidémiologique n'est pas réalisable si la prescription du traitement préventif est très large.

A minima, une évaluation des pratiques des médecins pourrait néanmoins être proposée.

En complément de l'essai ANRS IPERGAY, des questions de recherche mériteraient d'être posées sur l'utilisation du traitement préventif parmi le panel d'outils de prévention disponibles.

Il est également proposé que les personnes infectées malgré un traitement antirétroviral soient incluses dans la Cohorte ANRS PRIMO, pour étudier leur pronostic immuno-virologique et thérapeutique à moyen et long terme.

Annexe IV : La prophylaxie pré-exposition (PrEP) expose-t-elle à une augmentation des pratiques sexuelles à risque ? L'apport des sciences humaines (audition d'un expert extérieur)

Se poser la question d'une modification du rapport au risque à l'occasion de l'introduction possible d'une nouvelle technique de prévention est pertinent : tant du point de vue sociologique qu'épidémiologique, la PrEP, peut modifier la perception du risque et les pratiques de prévention. Mais la réflexion doit être menée dans une perspective plus large, un moyen de prévention s'inscrivant en effet dans le cadre d'un ensemble de techniques. Dans un contexte de fortes évolutions du discours autour de la prévention du VIH, l'objectif est de trouver une place pertinente pour chacun des moyens de prévention.

Il existe en fait encore très peu de données dans la littérature sur l'évaluation d'une augmentation du risque associée à l'utilisation de la PrEP (si on excepte les études « d'intentionnalité » qui ne peuvent rien apporter tant la sexualité se joue dans une interaction qui produit une pratique différente de l'intention), et les résultats sont contradictoires :

- dans les essais, dont les limites sont liées à la présence d'un placebo et donc à la méconnaissance de la personne sur sa situation réelle avec ou sans PrEP, il n'est pas observé d'augmentation du risque ;
- hors essais, quelques études qualitatives (Pérou, USA) chez des HSH montrent une augmentation du risque en cas d'accès à la PrEP, mais le risque est évalué, d'une façon réductrice, à la seule dimension de l'usage ou non du préservatif pour les pénétrations anales non protégées (alors que **d'autres modifications** seraient à évaluer : types de réseaux sexuels choisis, potentiellement plus anonymes, à prévalence plus élevée, nombre de partenaires, pratiques et stratégies selon les partenaires... tous ces processus pouvant influencer sur le risque).
- Il faudrait donc, dans tout processus d'évaluation associé à la mise en place éventuelle de la PrEP, élargir les questions bien au-delà de l'utilisation du préservatif comme indicateur de la compensation du risque et aussi au-delà de la PrEP, l'évaluation devant porter sur la **prévention combinée** elle-même (cette réflexion est bien avancée dans l'essai Ipergay qui comporte un volet sciences sociales avec une perspective large de la prévention, mais dans le cadre d'un essai avec les biais déjà signalés).

Les recherches sur la contraception et l'avortement ont appris l'importance de la diversification de la palette de prévention et la nécessaire cohérence des discours, pour permettre la meilleure couverture globale :

- **diversité des outils** en réponse à la diversité des interactions sexuelles. Les différences d'efficacité existent aussi en matière de contraception ; les vies sexuelles sont diversifiées entre individus, et au fil des trajectoires de vie: grande plasticité des comportements.
- **cohérence des discours.** Si le discours (des pouvoirs publics, des institutions, des associations...) n'est pas cohérent, les individus se construisent leur propre cohérence. Il faut prendre garde à ne pas s'enfermer dans le paradigme biomédical de la prévention et à ne pas minorer les autres outils (en finir avec le discours « le préservatif n'est pas efficace ») : tenir compte de la diversité mais avec une cohérence des discours.

L'efficacité d'un nouvel outil tel que la PrEP, et son aptitude à ne pas engendrer une compensation du risque, dépendra du contexte dans lequel sa prescription sera mise en œuvre et de la qualité du discours sur la prévention et la sexualité qui l'accompagnera.

ANNEXE V : Tolérance de Ténofovir disoproxil fumarate seul ou en association avec Emtricitabine

1. Introduction

La démonstration d'une réduction de la transmission du VIH par l'utilisation de l'association ténofovir/emtricitabine (Truvada[®]) en prophylaxie pose pour son usage éventuel en population générale le problème de la tolérance de ces produits chez des personnes non infectées par le VIH.

Les études de tolérance, en particulier en ce qui concerne le long terme, ont été réalisées principalement chez des patients infectés par le VIH requérant un traitement antirétroviral.

Dans l'ensemble de ces études, le rapport bénéfice-risque est favorable, au moins à court et moyen terme. Cependant, dans une maladie chronique d'évolution fatale sans traitement, l'efficacité du traitement est jugée comme prioritaire, la tolérance certes fondamentale n'est pas au tout premier plan à condition bien sûr que la sécurité des patients soit assurée et que les effets secondaires ne menacent pas l'observance et donc l'efficacité du traitement.

On dispose également des résultats des études, moins nombreuses, ayant évalué ténofovir en association ou non avec emtricitabine dans le traitement de l'hépatite B chronique.

La prophylaxie médicamenteuse de la transmission VIH, parce qu'elle s'adresse à des personnes non infectées, pose une question bien différente. L'appréciation du risque est ici différente puisque la prise du traitement vise à empêcher la survenue d'un événement très rare, la transmission du VIH alors que la toxicité du médicament est inchangée.

2. Données sur la tolérance de TDF/FTC dans le traitement de l'infection par le VIH

Le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) commercialisé sous forme simple Viread[®], puis sous forme combinée Truvada[®] en 2003. Il constitue de loin le plus utilisé des médicaments de cette classe. Il est recommandé chez les patients infectés par le VIH en initiation de traitement et dans les situations d'échec thérapeutique [1].

C'est également le médicament de choix en cas de co-infection VIH/VHB compte tenu de son efficacité contre le VHB.

Si la tolérance de ténofovir est meilleure que celle des médicaments de première génération comme zidovudine, stavudine ou didanosine, l'utilisation large de ténofovir (TDF) a mis à jour plusieurs types de toxicités, principalement rénale, osseuse et digestive. Emtricitabine seul a très peu d'effets secondaires. Ce chapitre traitera donc essentiellement de la toxicité de ténofovir.

2.1 Toxicité rénale

L'élimination de ténofovir est rénale. Sa toxicité peut s'exprimer par des atteintes glomérulaires et tubulaires

Le syndrome de Fanconi est une atteinte du tubule rénal proximal caractérisé par une aminoacidurie, une glycosurie, et une phosphaturie auxquels peuvent s'ajouter d'autres anomalies telles que hypophosphatémie et hypouricémie. Ces anomalies sont habituellement réversibles à l'arrêt des autres molécules néphrotoxiques éventuelles, en particulier si le diagnostic est fait précocement.

Prévalence

Dans les études randomisées les patients sont sélectionnés sur l'absence d'anomalies rénales et l'incidence des effets indésirables rénaux est très faible à court terme et souvent non différente de celle observée dans le bras comparateur. Cependant des études observationnelles portant sur des durées prolongées chez des patients non sélectionnés montrent que la néphrotoxicité du TDF doit être prise en compte.

Une récente méta analyse [2] regroupant 5 767 patients a montré chez tous les patients une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) significativement plus importante chez les patients recevant TDF que chez les patients du groupe témoin, avec une différence moyenne de 3.92 ml/min ; (IC 95 % 2.13 – 5.70 mL/min). Cette diminution du DFG était plus importante dans les études observationnelles que dans les essais thérapeutiques (diminution – 5.46 mL/m versus -1.50) et plus marquée chez les patients déjà traités par ARV au moment de l'initiation de TDF. Un plus grand nombre d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë était observé sous TDF.

Une étude post-AMM réalisée par la firme Gilead et portant sur 452 932 patients-années d'exposition à TDF montre que 0,2 % des patients ont développé une insuffisance rénale sévère (créatininémie > 120 µmol/L) [3].

Dans la cohorte EUROSIDA, l'évaluation de la fonction rénale chez 6843 des patients sous antirétroviraux ayant eu au moins trois mesures de créatininémie, représentant un suivi de 21 482 patients-années, la prévalence de l'insuffisance rénale définie par

une clairance de la créatinine $< 60 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ est de 3.3%. Après ajustement sur les facteurs classiquement associés à l'insuffisance rénale et d'autres facteurs de confusion potentiels, l'exposition à TDF était associée à un risque relatif d'IR de 1,16 (IC 95% 1,06-1,25, $p < 0,0001$). [4].

L'étude ASSERT a comparé chez 385 patients deux stratégies d'initiation de traitement antirétroviral ABC/3TC versus TDF/FTC en association avec EFV. On ne retrouve pas de différence entre les 2 stratégies en matière de tolérance rénale appréciée sur la mesure de la créatinine. En revanche, on note une fréquence plus grande d'anomalies témoignant d'une tubulopathie proximale comme une augmentation de la sécrétion urinaire de 25% pour la retinol binding protein et de 50% pour la bêta2 microglobuline [5].

Facteurs de risque

Plusieurs facteurs favorisant la survenue d'une insuffisance rénale ont été identifiés de façon reproductible dans ces différentes études : insuffisance rénale pré existante, co-administration de médicaments néphrotoxiques, faible poids corporel, nombre de lymphocytes CD4 bas et âge élevé. [6].

Au total

Plusieurs études montrent que le risque de développer une insuffisance rénale est majoré chez les patients infectés par le VIH recevant TDF. Si ce sur-risque est modeste et considéré comme acceptable parce que surveillé chez des patients infectés par le VIH, les conséquences rénales à très long terme (plusieurs dizaines d'années) de l'administration de TDF, ne sont pas connues. Un observatoire des patients traités depuis plus de dix ans devrait permettre de répondre à ces questions.

2.2 Toxicité osseuse

Si la toxicité osseuse a été peu mentionnée pendant plusieurs années, c'est parce qu'elle a été peu évaluée dans les essais cliniques, souvent dans des sous-études comportant une densitométrie osseuse, portant sur un nombre limité de patients. Les patients infectés par le VIH ont plus fréquemment que la population générale, en dehors de tout traitement, une déminéralisation osseuse [7;8]. Le rôle des antirétroviraux est mis en évidence dans certaines études [9-11] et pas dans d'autres [8;12-13]. Il est maintenant clairement établi que TDF majore le risque de

déminéralisation osseuse. Une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) a été mise en évidence dans l'essai 903 – au niveau du rachis mais pas de la hanche, dans les 2 bras de l'étude mais de façon plus marquée dans le bras TDF [14]. Dans cet essai l'évaluation à 6 ans montre une diminution de DMO de 1,7% au niveau du rachis et de 3,3% au niveau de la hanche [15]. Dans l'étude BICOMBO aucune différence n'était notée entre TDF/FTC et ABC/3TC [16]. Dans l'étude RAVE, l'ostéopénie était plus fréquente chez les patients mis sous TDF que chez ceux maintenus sous ABC; cependant cette différence n'était pas significative [17].

L'étude ACTG A5224s [18], sous-étude de l'essai ACTG 5202, comparant TDF/FTC et ABC/3TC d'une part et EFV et ATV d'autre part a montré que tous les patients initiant un traitement ARV ont une diminution de la DMO, avec une réduction plus importante sous TDF (différence nette de 3 % au rachis et de 4 % au fémur). L'incidence des fractures (5,6 %) dans cette population âgée en moyenne de 40 ans n'était pas différente dans les différents groupes.

Plusieurs cas de déminéralisation osseuse et d'ostéomalacie [19;20] sous ténofovir ont été rapportés chez des patients ayant une tubulopathie [21]. Une étude espagnole prospective portant sur 57 patients initiant un traitement ARV (31 patients sous TDF et 26 patients sous ABC) retrouve des concentrations plus élevées de PTH sous TDF ; l'association est significative avec analyse multivariée [22].

Une étude récente présentée à l'IAS 2011 rapporte, dans la population ayant eu une fracture osseuse un taux plus important de celles-ci chez les patients sous ténofovir [23].

L'étude Hippocampe a comparé chez des patients naïfs de traitement antirétroviral 3 stratégies de traitement : 2 INTI + 1 INNTI, 2 INTI + 1 IP et 1 INNTI + 1IP. L'évaluation densitométrique avant toute initiation montre une ostéopénie chez 34% des patients. Après 12 mois de traitement, une diminution de la DMO est observée dans tous les groupes, au niveau du rachis et pas au niveau de la hanche, mais plus nette chez les patients recevant un IP [24]. Ces données montrent la difficulté d'évaluer et surtout d'interpréter les données osseuses et de démontrer le rôle spécifique d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse.

Au total

L'exposition à ténofovir entraîne une diminution de la densité minérale osseuse. Il est difficile de la quantifier et surtout de préciser son évolutivité avec les données dont on dispose actuellement. Il est donc également important de poursuivre l'étude de cet effet indésirable. Le vieillissement de la population devrait aussi avoir un impact qu'il convient de mesurer.

3. Données sur la tolérance de TDF/FTC dans l'hépatite B chronique

Les données sont moins nombreuses que dans l'infection par le VIH.

Dans une étude non comparative de 78 patients traités par TDF/FTC, il n'a pas été observé de modification significative de la créatininémie sur une période de 24 mois (mais seulement 12 patients ont atteint cette échéance) et un seul patient a présenté une augmentation de créatininémie de plus de 1,5 fois la valeur initiale. Chez ce patient la créatininémie est passée de 92 $\mu\text{mol/l}$ à l'inclusion à 149 $\mu\text{mol/l}$ à S24 pour revenir à 76 $\mu\text{mol/l}$ à S48. Il n'y a pas de données sur la tolérance osseuse dans cette étude [25].

Dans un essai randomisé en double aveugle de phase 2, 112 patients ayant une hépatite B chronique ont reçu soit TDF seul (n = 45) soit TDF/FTC (n = 45) soit entecavir (n = 22). Sept patients des 2 premiers groupes ont présenté une augmentation de créatininémie de plus de 50 mg/l ou une phosphorémie inférieure à 20 m/l, contre 1 patient du groupe entecavir (7,8% vs 4,5%, NS). Toutes les élévations confirmées de créatininémie sont survenues avant S24 et étaient associées avec une détérioration clinique de l'hépatopathie terminale sous-jacente. Dans cette étude, la tolérance osseuse n'a pas non plus été étudiée [26].

4. Données sur la tolérance de TDF/FTC dans les essais de PrEP

Près d'une dizaine d'essais thérapeutiques de PrEP-VIH évaluant le TDF et/ou le FTC par voie orale sont en cours. Les données de tolérance de ces essais ne sont connues que pour certains d'entre eux, et souvent de façon parcellaire et avec un recul faible.

Dans l'essai iPrEX [27] 1 251 hommes recevaient quotidiennement l'association TDF/FTC et 1 248 hommes un placebo. La durée médiane d'exposition au traitement était de 1,2 an.

La proportion de patients présentant un effet indésirable (tous effets confondus, effets indésirables graves, effets indésirables de grade 3 ou 4) ne diffèrent pas entre les 2

groupes. La seule différence entre les 2 bras TDF/FTC ou placebo concerne la survenue de nausées 20/1251 (2 %) vs 9/1248 (< 1 %), $p = 0,04$ et une perte de poids non souhaitée de plus de 5 % (27/1251 (2 %) vs 14/1248 (1 %), $p = 0,04$).

Une augmentation de la créatininémie (grade I /II) survient plus souvent chez les patients du groupe TDF/FTC (25/1251 (2 %) comparé au groupe placebo 13/1248 (1 %) mais la différence n'est pas statistiquement significative. Elle a conduit à l'arrêt du traitement chez 7 patients du groupe TDF/FTC et 3 patients du groupe placebo. Par ailleurs, on note une tendance non significative à une incidence de syndromes dépressifs plus importante dans le groupe placebo (43/1251 (3 %) vs 62/1248 (5 %), $p = 0,07$).

L'étude PrEP-Partners a été conduite au Kenya et en Ouganda chez 4759 couples stables hétérosexuels sérodifférents pour le VIH. Les membres séronégatifs du couple ont été randomisés dans 3 bras : TDF/FTC, TDF seul et placebo, administrés quotidiennement par voie orale. Les données de tolérance et de toxicité sont encore parcellaires. La fréquence des nausées est faible et comparable dans les 3 groupes (placebo 1,5 %, TDF 1,6 %, TDF/FTC 1,7 %). La prévalence de la diarrhée, certes faible est cependant significativement plus fréquente avec le TDF/FTC ($p = 0,02$) comparé au placebo (TDF/FTC 1,8 % TDF 1,6 %, placebo 1,4 %). En revanche aucune différence n'était notée entre les 3 groupes en termes d'élévation de la créatininémie ou d'hypophosphorémie [28].

Dans l'essai TDF2, conduit au Botswana, 1 200 personnes ont été randomisées (601 dans le bras TDF/FTC, 599 dans le bras placebo). 45 % étaient des femmes et plus de 90 % étaient célibataires. Trois effets indésirables étaient significativement plus fréquents sous TDF/FTC que sous placebo : les nausées (18,8 % vs 7,2 %, $p < 0,0001$), les vomissements (11,5 %, vs 6,8 %, $p = 0,005$) et les vertiges (15,3 % vs 10,7 %, $p = 0,019$). Il n'y avait pas de différence entre les 2 bras pour les paramètres biologiques, en particulier créatininémie et phosphorémie [29].

Dans un essai randomisé des CDC encore en cours comparant TDF seul à placebo en PrEP chez 400 hommes homosexuels de la région de San Francisco, un suivi de la DMO par DEXA a été effectué chez 210 d'entre eux. Dans cette étude, 20 hommes (10%) avaient une DMO basse (z -score < 2) à l'inclusion dans l'essai. Il faut aussi noter que 60% des participants prenaient une corticothérapie par voie topique ou systémique. Au cours du suivi longitudinal, une diminution nette significative de DMO a été observée au niveau du col fémoral (1,1 %, IC 95 % 0,4 – 1,9 %), de la

hanche (0,8 %, IC 95% 0,3 – 1,3 %) et des vertèbres L2-L4 (0,7 %, IC 95% 0,1 – 1,5 %), chez les sujets sous TDF comparativement à ceux sous placebo. A 24 mois, le pourcentage de sujets ayant une perte de DMO de 5 % au moins était de 13 % dans le bras TDF et de 6 % dans le bras placebo ($p = 0,13$).

Dix sujets ont présenté des fractures osseuses pendant leur suivi, toutes post-traumatiques, 6 dans le groupe TDF (8 fractures) et 4 dans le groupe placebo (4 fractures), ($p = 0,75$). [30].

5. Données sur la tolérance de TDF et FTC dans la base nationale de pharmacovigilance

Il n'a pas été retrouvé de signal concernant la surveillance de ces 2 produits. Il y a 4 cas de syndromes de Lyell/Stevens-Johnson dont un cas d'évolution fatale chez des patients sous TDF mais dans chaque cas, d'autres médicaments co-prescrits ont été imputés dans la responsabilité de la complication.

En résumé, une intolérance digestive est susceptible de survenir chez des sujets non infectés par le VIH exposés à TDF/FTC ou TDF, surtout en début de traitement. La fréquence de survenue d'insuffisance rénale ou d'hypophosphorémie est très faible et non significativement supérieure à celle observée sous placebo mais elle est peut-être sous-estimée en raison du faible recul, du faible nombre de patients suivis et d'une observance imparfaite. Une déminéralisation osseuse significative est susceptible de survenir sous TDF chez des sujets non infectés par le VIH. Tout ceci justifie qu'une surveillance systématique et régulière de la créatininémie et de la protéinurie soit mise en place chez des sujets non infectés par le VIH amenés à prendre régulièrement une chimioprophylaxie par TDF.

Références

1. Recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Rapport 2010, sous la direction du Pr. Patrick Yeni
2. Cooper R, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S (2010) Systematic Review and Meta Analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases* 51: 496–505.46
3. 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.
4. 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 Jul 17;24(11):1667-78.
5. F. A. Post, G. J. Moyle, H. J. Stellbrink et al., “Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with oncedaily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study,” *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 55, no.1, pp. 49–57, 2010.
6. Pozniak A (2008) Tenofovir: what have over 1 million years of patient experience taught us? *International Journal of Clinical Practice* 62: 1285–93.
7. Tebas P, Powderly WG, Claxton S et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63–7.
8. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917–23.
9. Fernandez-Rivera J, Garcia R, Lozano F et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 337–46.
10. Moore AL, Vashisht A, Sabin CA et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS* 2001; 15: 1731–3.
11. Amiel C, Ostertag A, Slama L et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 402–9.
12. Landonio S, Quirino T, Bonfanti P et al. Osteopenia and osteoporosis in HIV+ patients, untreated or receiving HAART. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 505–8.

13. Tebas P, Umbleja T, Dube M et al. Initiation of ART is associated with bone loss independent of the specific ART regimen. The results of ACTG A5005s. Presented at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 25–28 February 2007, Los Angeles, CA: P837.
14. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191–201.
15. Madruga JV, Cassetti I, Koenig E et al. Six year safety and efficacy tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients. Presented at the 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22–25 July 2007, Sydney: WEPEB030.
16. Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, Ribera E, Knobel H, Roca V, Gutierrez F et al: A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 51(3):290-297.
17. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043–50.
18. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, Myers L, Melbourne K, Ha B, Sax PE. Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naïve Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis.* 2011 Jun;203(12):1791-801
19. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; 24:2827-2833
20. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, et al Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009; 10:482-487
21. Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005; 6: 341–6.
22. Masiá M, Padilla S, Robledano C, López N, Ramos JM, Gutierrez F. Early changes in parathyroid hormone concentrations in patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Jun 5.
23. Bedimo R et al. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, IAS 2011, Rome, abstract MOAB0101.

-
24. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*. 2009 Apr 27;23(7):817-24.
 25. Si-Ahmed SN, Pradat P, Zoutendijk R, Buti M, Mallet V, Cruiziat C, Deterding K, Dumortier J, Bailly F, Esteban R et al: Efficacy and tolerance of a combination of tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine in patients with chronic hepatitis B: A European multicenter study. *Antiviral Res* 2011, 92(1):90-95
 26. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, Chang TT, Horban A, Wang C, Kwan P et al: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011, 53(1):62-72.
 27. 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; 363:2587-2599.
 28. Baeten J Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women: the Partners PrEP Study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, abstract MOAX0106, 2011.
 29. M.C. Thigpen¹, P.M. Kebaabetswe², D.K. Smith¹, et al. Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana: results from the TDF2 study. Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, IAS 2011, Rome, abstract WELBC01
 30. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, Thompson M, Grant R, Pathak S, O'Hara B 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(8):e23688.

Annexe VI : Prophylaxie pré-exposition (PrEP) et Résistance du VIH

1 les données sur la résistance dans les essais PrEP

Dans l'essai iPrEx, où la surveillance sérologique était mensuelle, aucune mutation de résistance n'a été détectée parmi les prélèvements (33/48) des patients qui se sont infectés dans le bras FTC/TDF, ni par séquençage standard (Trugene) ni en utilisant une technique ultrasensible (PCR allèle spécifique : 0,5%) recherchant spécifiquement les mutations M184V, M184I (FTC), K65R et K70E (TDF). Cette absence de détection de mutations de résistance peut être expliquée par les taux plasmatiques de FTC et TDF très faibles parmi les personnes qui se sont infectées, montrant des problèmes majeurs d'adhérence. Au moment de l'inclusion dans cet essai 10 personnes étaient en cours de séroconversion : 8 dans le bras placebo dont 1 était infectée par une souche multirésistante et 2 dans le bras FTC/TDF dont les souches portaient les mutations M184V et M184I qui n'ont plus été détectables en 33 à 40 semaines.

Dans l'étude TDF2, au Botswana, la recherche d'infection à VIH était mensuelle et effectuée par 2 tests rapides sur sang total à l'inclusion puis par des tests salivaires. Au cours du suivi de plus de 12 mois, les mutations de résistance n'ont pas été détectées lors des infections des 9 personnes incluses dans le bras FTC/TDF. Par contre un participant était en cours de séroconversion au moment où il a été inclus dans le bras FTC/TDF : les mutations K65R, M184V et A62V ont émergé rapidement.

Dans l'essai FEM-PrEP chez les femmes africaines randomisées dans les bras FTC/TDF ou placebo, et qui a été prématurément interrompu pour manque d'efficacité, et dans l'essai PrEP chez les partenaires de sujets VIH (partners PrEP study) les études de résistance sont en cours de même que les mesures plasmatiques et intracellulaires des antirétroviraux.

Dans l'essai CAPRISA en Afrique du Sud évaluant un gel vaginal de ténofovir avant et après le rapport sexuel, l'analyse de la résistance effectuée en moyenne 20 semaines après la date estimée d'infection n'a pas rapporté de mutations dans le plasma chez les 35 femmes du groupe ténofovir. Cependant aucune donnée de résistance n'est disponible sur l'évaluation du virus dans le compartiment génital. (ref Abdool Karim Science 2010).

2 Résistance, PrEP et adhérence

Le défaut d'observance au traitement est un des facteurs majeurs de la survenue de la résistance aux antirétroviraux (ARV). Il a été démontré qu'une observance inférieure à 95%

augmentait fortement le risque d'échappement virologique et que le risque d'échec augmentait à mesure que l'observance diminuait.

Dans l'essai IPREX l'analyse multivariée a montré que les concentrations indétectables de TDF et FTC (OR $\approx 7,7$) étaient indépendamment prédictives de la contamination par le VIH. Il existe donc une relation claire entre adhérence (mesurée indirectement par des dosages pharmacologiques) et niveau de protection conférée par la PREP (*Shattock R, IAS 2011, Abs. MOPL0103*). Il est cependant difficile d'établir une relation entre niveau d'adhérence dans IPREX et sélection de mutation de résistance du fait du faible nombre de contaminations.

3 La résistance aux antirétroviraux au cours des essais de prophylaxie chez le macaque.

Dans les 3 études de prophylaxie par TDF, FTC et TDF/FTC (par voie orale et/ou sous cutanée) l'inoculation virale par voie rectale répétée pendant 14 semaines a conduit à l'infection de plusieurs singes malgré la PrEP (1-3).

Dans l'étude de Subbarao évaluant le TDF seul par voie orale une fois par jour ou une fois par semaine, chez aucun des 7 singes infectés, il n'a été observé de sélection de mutation vis-à-vis du TDF.

Dans l'étude de Garcia-Lerma publiée en 2008, évaluant le FTC combiné ou non au TDF par voie sous cutanée ou orale, parmi les 6 animaux infectés, la poursuite des ARV a conduit à la sélection de la mutation M184V/I chez 1 des 4 singes après 10 semaines dans le groupe FTC seul et 1 des 2 singes après 3 semaines dans le groupe FTC/TDF.

L'étude de Garcia-Lerma, publiée en 2010, a évalué l'association FTC/TDF par voie orale uniquement avant et après l'inoculation virale (double dose). Chez aucun des 7 animaux infectés, la sélection de résistance n'a été rapportée quelque soit la technique de détection de la résistance à l'arrêt des ARV.

Enfin dans la perspective de la PrEP, en regard du maintien du traitement antirétroviral chez un sujet contaminé, il faut rappeler que les études chez les macaques préalablement infectés recevant par la suite du TDF montrent qu'ils développent tous la mutation K65R dans les 12 semaines (4).

L'ensemble de ces résultats est en faveur d'un risque de sélection de résistance à l'association FTC/TDF, en particulier de la mutation M184V/I. Mais il a été montré que des macaques recevant du Truvada sont protégés contre une infection par un virus portant la mutation M184V et résistant au FTC.

1-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; 194:904–911.

2-Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med* 2008; 5:e28.

3-Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med* 2010;2:14ra4.

4-Van Rompay KK, Johnson JA, Blackwood EJ, et al. Sequential emergence and clinical implications of viral mutants with K70E and K65R mutation in reverse transcriptase during prolonged tenofovir monotherapy in rhesus macaques with chronic RT-SHIV infection. *Retrovirology* 2007; 4:25.

5 Protection against rectal transmission of an emtricitabine-resistant simian/human immunodeficiency virus SHIV162p3M184V mutant by intermittent prophylaxis with Truvada.

Cong ME, Youngpairoj AS, Zheng Q, Aung W, Mitchell J, Sweeney E, Hanson DL, Hendry RM, Dobard C, Heneine W, García-Lerma JG.

J Virol. 2011 Aug;85(15):7933-6.

4 Résistance transmise et PrEP

Dans l'étude ANRS de surveillance de la résistance transmise au cours de la primo-infection, la prévalence de la résistance est stable depuis 10 ans aux alentours de 10% [Chaix et al. *AIDS* 2009]. En 2007-2009, <0.5% des virus était résistant à la lamivudine/emtricitabine et <0.5% l'était au ténofovir. Les mêmes résultats ont été publiés dans l'étude Spread qui a réuni 20 pays européens (Vercauteren et al).

Chaix ML, Descamps D, Wirden M, Bocket L, Delaugerre C, Tamalet C, Schneider V, Izopet J, Masquelier B, Rouzioux C, Meyer L, Costagliola D and the ANRS AC11 Resistance Group, Cohort PRIMO ANRS CO 6 and FHDH ANRS CO4 Study Groups. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996-2006 in France. *AIDS*, 2009, 23, 717-724.

Vercauteren J, Wensing AM, Van de Vijver DAMC et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *JID*, 2009, 200, 1503-7.

5 Modélisation des effets de la PrEP sur la résistance.

Si plusieurs modèles évaluant l'impact de la PrEP sur la transmission du VIH ont été publiés dans la littérature peu de travaux se sont aussi intéressés au problème de la résistance. Ces travaux permettaient de produire non seulement des prédictions sur la transmission du VIH mais aussi sur la transmission de virus résistant [1-4]. Les deux travaux les plus récents dans ce domaine sont les plus intéressants [3,4]. Dans ces modèles de nombreuses hypothèses sont faites sur l'efficacité de la PrEP, sa couverture dans la population, et l'éventuelle augmentation des pratiques à risques.

Une étude basée sur une population hétérosexuelle d'Afrique sub-saharienne montre que dans un scénario optimiste (efficacité de la PrEP de 75%, couverture de 60% et une 'mauvaise' utilisation de la PrEP chez 5% de patients déjà infectés) la prévalence de la résistance n'augmenterait que de 2.5% sur les 10 prochaines années. Dans un scénario pessimiste (efficacité de la PrEP de 25%, couverture de 15% et une 'mauvaise' utilisation de la PrEP chez 25% de patients déjà infectés) la prévalence de la résistance augmenterait de 42.3% [4].

La seconde étude basée sur une population d'homosexuels américains montre que si la proportion de nouvelles infections par des souches résistantes augmenterait dans tous les cas étudiés, le nombre absolu d'infections par des souches résistantes peut diminuer sur les 10 ans à venir. Ce paradoxe survient avec une efficacité de la PrEP sur des souches sensibles supérieure à 30% et sur les souches résistantes supérieure à 6% mais inférieure à 30% [3].

Ces deux travaux suggèrent que l'augmentation de la résistance due à la PrEP pourrait être faible voir qu'une baisse de la résistance pourrait être obtenue sous certaines conditions. On pourrait observer une diminution d'incidence de l'infection à VIH avec une augmentation de la prévalence de la résistance chez les nouvellement infectés. Néanmoins, les données sur la PrEP sont encore très préliminaires pour avoir actuellement une estimation précise des nombreux paramètres utilisés dans ces modèles.

Références

1. Abbas UL, Anderson RM, Mellors JW. Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings. *PLoS One* 2007;2:e875.
2. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, Schackman BR, Losina E, Wang B, *et al.* HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009;48:806-815.

3. Supervie V, Garcia-Lerma JG, Heneine W, Blower S. HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:12381-12386.
4. Abbas UL, Hood G, Wetzel AW, Mellors JW. Factors influencing the emergence and spread of HIV drug resistance arising from rollout of antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP). *PLoS One* 2011;6:e18165.

6 Conclusions

La mise en place de la PrEP devrait tenir compte des considérations et paramètres suivants qui pourraient avoir un impact sur la résistance aux antirétroviraux :

1 Bien que le développement de la résistance n'ait pas constitué de problèmes dans les essais PrEP où la recherche d'infection à VIH était réalisée tous les mois elle pourrait le devenir avec un dépistage moins fréquent.

Il est difficile d'estimer ce qui peut survenir dans un contexte qui sera évidemment différent des essais cliniques. Les données disponibles montrent que le risque de sélection de résistance due à la PrEP survient essentiellement en cas de PrEP administrée chez un patient en primo infection.

2 Par ailleurs nous devons nous attendre à moins de situations où un patient en primo-infection initierait une PrEP car l'utilisation d'un test combiné, détectant à la fois les anticorps anti-VIH et l'Agp24, est obligatoire en France pour le dépistage de l'infection à VIH. Nous devons bien sur recommander absolument l'utilisation d'un test combiné et réfuter celle des tests rapides avant l'initiation de la PrEP.

3 Nous devons en revanche nous attendre à des situations plus fréquentes où les sujets vont continuer la PrEP alors qu'il se sont contaminés en cours du programme PrEP. En effet, dans les essais le suivi des patients se faisait tous les mois, ce qui est impossible en pratique en cas de diffusion de l'utilisation de la PrEP. Si un suivi tous les 3 à 4 mois est envisagé, il est très probable que des sujets prendront alors une PrEP alors qu'ils se sont contaminés dans l'intervalle. Au cours de ce suivi plus espacé, on peut observer une sélection plus fréquente de mutations de résistance. En effet dans la plupart des essais thérapeutiques, en cas d'échec virologique, si les tests de résistance sont réalisés au moment du premier point de virémie détectable, il est habituel d'observer une beaucoup plus faible prévalence de résistance aux NRTIs que si les tests sont réalisés après plusieurs semaines de réplication virale en présence d'antirétroviral. Le risque de résistance est majeur si le patient est déjà infecté par le VIH et

surtout en période de primo-infection avec une forte réplication virale en présence d'antirétroviral.

Deux questions sont donc probablement cruciales :

- Le rythme du suivi des sujets recevant une PrEP
- Le type de test sérologique réalisé lors du suivi des personnes recevant la PrEP: il pourrait être proposé que les tests rapides soient utilisés dans les lieux de soin où les personnes sont suivies mais dans tous les cas un prélèvement de sang doit être réalisé et envoyé au laboratoire pour réalisation d'un test Elisa combiné.

4 On doit se poser la question de savoir si en cas de contamination au cours de la PrEP le traitement initial du patient contaminé peut, même en l'absence de détection de mutations de résistance par les tests génotypiques standard, recevoir du ténofovir et de la lamivudine/emtricitabine du fait de la possibilité de quasi-espèces minoritaires archivés portant des mutations de résistance.

5 La préoccupation de la diffusion de la résistance aux antirétroviraux lors de l'utilisation généralisée de la PrEP renforce la recommandation nationale de la surveillance de la résistance transmise aux antirétroviraux par l'utilisation systématique de tests génotypiques lors de la séroconversion ou dès le diagnostic sérologique de l'infection à VIH.

Annexe VII : Encadrement médical de la prophylaxie pré-exposition

Propositions de recommandations pour les médecins assurant le suivi de la prévention de l'infection VIH utilisant une prophylaxie pré-exposition orale par ténofovir/emtricitabine (Truvada®) chez des adultes à haut risque d'acquisition sexuelle du VIH

La prophylaxie antirétrovirale doit être initiée par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Cette prescription prophylactique s'intègre dans un dispositif de prévention non seulement médicamenteuse mais aussi comportementale.

Avant l'initiation de la PrEP

S'assurer de l'éligibilité à la PrEP

Confirmer que la personne a un niveau élevé de risque de contamination par le VIH

S'assurer de la volonté de la personne et de sa compréhension des enjeux liée à la PrEP (document d'information).

Informar la personne des effets indésirables possibles du traitement antirétroviral et de la vigilance à avoir vis-à-vis des facteurs de risque potentiel de néphrotoxicité et de déminéralisation osseuse tenant en particulier à la prise conjointe de certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes).

S'assurer de l'absence de symptômes et de signes d'infection récente par le VIH (primo-infection).

Documenter l'absence d'antigène et d'anticorps vis-à-vis du VIH par une sérologie de dépistage (test combiné Elisa).

S'assurer de l'absence d'atteinte rénale : débit de filtration glomérulaire (DFG estimé à partir de la créatinine plasmatique par les formules MDRD ou Cockcroft-Gault) supérieur à 60 ml/min/1,73 m² et absence de protéinurie (absence ou traces de protéines sur bandelette ou dosage sur échantillon d'urine <0,3 g/l).

Autres actions recommandées

Evaluer le statut vis-à-vis de l'hépatite B (antécédents de vaccination, marqueurs sériques : Ag HBs, Anti HBs, Anti HBc) et tenir compte de ce statut pour proposer une vaccination et en cas d'infection active par le VHB pour la prescription.

Dépister et traiter des infections sexuellement transmissibles (IST). Réaliser à ce titre au minimum une sérologie vis-à-vis de la syphilis (TPHA, VDRL) et de l'hépatite C.

Début du traitement antirétroviral

Prescrire le Truvada® (1 comprimé par jour) avec une première prescription ne dépassant pas un mois de traitement.

Renouveler l'information sur l'observance et la réduction des risques par une prévention combinée.

Suivi du traitement

Réaliser des consultations et un suivi biologique au minimum 1 mois puis tous les 3 mois après le début de la PrEP pour :

évaluer les prises de risque, l'observance ;

renouveler information et recommandations ;

s'assurer de l'absence de symptômes et signes de primo-infection ;

dépister les autres IST avec ou sans symptômes (sérologies syphilis et VHC au minimum annuelles) ;

réaliser une sérologie de dépistage VIH par test combiné ;

réaliser une surveillance de la fonction rénale (DFGe, recherche de protéinurie) ;

renouveler, au vu des résultats biologiques, la prescription de Truvada® sans que la validité de cette dernière dépasse 3 mois de traitement.

Arrêt de la PrEP (à la demande de la personne, pour des raisons de toxicité ou cas de dépistage VIH positif)

Si l'arrêt de la PrEP est motivée par un test de dépistage VIH positif, confirmer l'infection VIH et s'assurer de sa prise en charge médicale dans des délais courts.

Si une infection par le virus de l'hépatite B a été diagnostiquée, choisir le traitement approprié à poursuivre.

S'assurer de la compréhension par la personne des conséquences de l'arrêt de la PrEP et de la non contamination par un test de dépistage 2 à 3 mois après l'arrêt de la PrEP.

Annexe VIII : Recommandations américaines pour les professionnels de santé choisissant de prescrire une prévention pré-exposition (PrEP)

« Interim guidance » des CDC (Centers for Disease Control) américains pour les professionnels de santé choisissant de prescrire une prévention pré-exposition (PrEP) pour la prévention de l'infection par le VIH chez des hommes adultes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et qui sont à risque élevé de contamination par le VIH

Avant d'initier la PrEP/chimioprofylaxie

Déterminer l'éligibilité :

- Test de dépistage pour le VIH documenté négatif immédiatement avant de débiter la prophylaxie
- Test diagnostique de la primo-infection si le patient présente des symptômes compatibles avec une infection aiguë à VIH
- S'assurer que la personne est à risque élevé, consistant et permanent/persistant d'être contaminée par le VIH
- Vérifier que la clearance calculée de la créatinine (formule de Cockroft-Gault) est supérieure (ou égale) à 60ml/mn

Autres actions recommandées :

- Dépister l'hépatite B ; vacciner contre l'hépatite B en l'absence de marqueur d'infection ou d'immunité ; traiter si une infection active est présente, indépendamment de la décision de prescription de la PrEP
- Dépister et traiter, autant que nécessaire, les IST

Débuter le schéma de chimioprofylaxie

- Prescrire 1 comprimé de Truvada® (TDF 300 mg plus FTC 200 mg) par jour
- En général, ne pas prescrire plus de 90 jours, renouvelable uniquement après qu'un dépistage ait confirmé que le patient reste non infecté par le VIH
- En cas de diagnostic d'infection active par le virus de l'hépatite B, prendre en considération l'utilisation de TDF/FTC à la fois pour traiter l'hépatite B et pour prévenir l'infection par le VIH

- Fournir une réduction des risques, un counseling d'adhésion à la PrEP et des préservatifs

Suivi pendant la prise de la prophylaxie

- Faire un dépistage de l'infection à VIH tous les 2-3 mois, s'assurer du résultat négatif
- Evaluer et renforcer/soutenir l'adhésion au traitement préventif à chaque visite de suivi, plus souvent si une difficulté d'adhésion est identifiée
- Tous les 2-3 mois, évaluer le comportement par rapport aux risques et pratiquer un counseling de réduction des risques et procurer des préservatifs. Evaluer les symptômes d'IST et, en fonction de leur présence, dépister et traiter autant que nécessaire
- Tous les 6 mois, dépister les IST, même en l'absence de symptôme, et traiter selon les résultats
- 3 mois après le début, puis annuellement tant que la PrEP est poursuivie, contrôler l'urée et la créatinine sériques

Lors de l'arrêt de la prophylaxie (à la demande de la personne, pour des raisons de toxicité ou en cas de contamination par le VIH)

- Pratiquer un test VIH pour confirmer si l'infection par le VIH est survenue
- En cas d'infection confirmée, réaliser un test de résistance, en voir le résultat et orienter la personne vers une prise en charge du VIH
- En cas de test négatif, orienter la personne vers un soutien à la réduction des risques selon les recommandations
- Si une infection par le virus de l'hépatite B a été diagnostiquée, choisir le traitement approprié à poursuivre

Annexe IX : méthodologie adoptée pour la rédaction du rapport et contributions

Le groupe d'experts chargé d'établir les recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Patrick Yeni et sous l'égide de la Direction Générale de la Santé est défini par arrêté (paru le 29 octobre 2009 N° JORF 0261 du 10 novembre 2009 page 19465-texte 76). Il est composé comme suit :

Stéphane BLANCHE	CHU Necker Enfants malades, Paris
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marc BOURLIERE	CHU Saint-Joseph, Marseille
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Geneviève CHENE	INSERM U 897 et Université de Bordeaux 2, CHU de Bordeaux
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U 943, Université Pierre et Marie Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Hugues FISCHER	TRT5 – Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marianne L'HENAFF ⁽¹⁾	TRT5, ARCAT, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Christophe MICHON	Direction Générale de la Santé, Paris
Jean-Michel MOLINA	CHU Saint Louis, Paris
Nathalie MORGENSZTEJN	AFSSAPS, Saint-Denis
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIOUX	CHU Necker Enfants malades, Paris
Willy ROZENBAUM	CHU Saint-Louis, Paris
Pierre THIBAUT	Médecin généraliste, Bordeaux
Yazdan YAZDANPANA	CHU de Tourcoing

Concernant la saisine qui est l'objet de ce présent rapport, la thématique d'une part, restreinte par rapport au rapport habituel du groupe pour les recommandations de prise en charge des personnes infectées par le VIH, et les liens d'intérêts de certains membres du groupe d'autre

part, ont justifié le retrait de certains. N'ont ainsi contribué à ce rapport que les membres suivants :

François BOURDILLON, Françoise BRUN-VEZINET, Dominique COSTAGLIOLA, Hugues FISCHER, Cécile GOUJARD, Bruno HOEN, Christine KATLAMA, Marianne L'HENAFF, Sophie MATHERON, Christophe MICHON, Nathalie MORGENSZTEJN, Philippe MORLAT, Jacques REYNES, Christine ROUZIOUX, Willy ROZENBAUM, Pierre THIBAUT, Yazdan YAZDANPANA, Patrick YENI.

Le texte sur l'impact de la prophylaxie pré-exposition sur l'incidence (Annexe I) a été élaboré par un groupe de travail dirigé par Dominique COSTAGLIOLA et composé des personnes suivantes : CAZEIN Florence (InVS), CHAMPENOIS Karen (équipe Avenir), FISHER Hugues (TRT-5), ROZENBAUM Willy (CHU St Louis), SCEMAMA Olivier (HAS), SUPERVIE Virginie (INSERM U943), YAZDANPANA Yazdan

Le texte sur prophylaxie pré-exposition et résistance (Annexe VI) a été élaboré par un groupe de travail dirigé par Françoise BRUN-VEZINET et composé des personnes suivantes :

Vincent CALVEZ, Marie-Laure CHAIX, Constance DELAUGERRE, Diane DESCAMPS, Philippe FLANDRE, Jacques IZOPET, Anne-Geneviève MARCELIN, Bernard MASQUELIER, Laurence MORAND-JOUBERT, Annick RUFFAULT, Christine ROUZIOUX, Catherine TAMALET

Ont également participé deux experts auditionnés par le groupe :

Nathalie BAJOS (INSERM U822, Le Kremlin Bicêtre) sur l'effet possible de la prophylaxie pré-exposition sur une augmentation des pratiques sexuelles à risque (Annexe IV)

Laurent MANDELBROT (CHU Louis Mourier, Colombes) sur la place éventuelle de la prophylaxie pré-exposition dans la procréation pour les couples hétérosexuels séro-différents

Le groupe d'expert s'est réuni d'avril 2011 à février 2012 en séances plénières, d'une part, et sous forme de sous-groupes thématiques ou de groupe de relecture, d'autre part. Les séances plénières (5 réunions) et la réunion du groupe de relecture se sont déroulées au siège de l'ANRS, à Paris.

Le plan, la méthodologie et le calendrier prévisionnel de travail ont été définis au cours de la première séance plénière.

La rédaction des chapitres a été travaillée en sous-groupes puis, après diffusion à tous les experts, discutée en séances plénières.

L'argumentaire et le rationnel des recommandations ont été tirés de l'analyse de la littérature et des résultats des essais cliniques, publiés ou communiqués sous forme d'abstract ou de communication orale au cours de congrès internationaux. La teneur des recommandations a été discutée en séance plénière : la première recommandation, portant sur les questions de santé publique (« ...*l'insuffisance actuelle de données relatives à la PrEP et l'incertitude sur le développement et les résultats des nouvelles stratégies de prévention, axées sur le dépistage élargi et le traitement précoce des personnes diagnostiquées VIH, ne permettent pas d'encourager actuellement le recours à cette méthode de prévention ni d'émettre un avis étayé quant à l'intérêt futur d'une application large du concept.*») a été approuvée à l'unanimité. La seconde recommandation, concernant la santé individuelle, (« ...*les données aujourd'hui disponibles n'étant cependant pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques, il apparait légitime d'émettre des recommandations principalement destinées à éviter le mésusage de la PrEP...* »), n'a pas fait l'objet d'une position consensuelle du groupe mais a été approuvée par une large majorité des experts.

Les deux représentants de l'Etat, administration centrale (DGS) et Agence sanitaire (AFSSAPS) ont participé aux travaux du groupe sans émettre d'avis sur le fond des questions posées dans la saisine ni participer au vote des avis.

Le secrétariat technique du groupe est assuré par la Direction Générale de la Santé.

Le financement de la logistique nécessaire à la rédaction du rapport a été assuré par la DGS et par l'ANRS. Aucune rémunération des auteurs n'a été perçue sous quelque forme que ce soit. Les membres du groupe d'experts ont rendu public leurs liens d'intérêts dans l'annexe 2 du rapport 2010 pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH (La Documentation Française, Paris, 2010). Leurs Déclarations Publiques d'Intérêts détaillées de 2010, ou actualisées 2011 en cas de modifications, ont été remises à la Direction Générale de la Santé.