HAL open science

Prévenir le VIH par la PrEP : enjeux et perspectives

O. Guyonvarch, L. Vaillant, T. Hanslik, T. Blanchon, É. Rouveix, V. Supervie

▶ **To cite this version:**

O. Guyonvarch, L. Vaillant, T. Hanslik, T. Blanchon, É. Rouveix, et al.. Prévenir le VIH par la PrEP : enjeux et perspectives. La Revue de Médecine Interne, 2021, 42 (4), pp.275–280. 10.1016/j.revmed.2020.10.005 . hal-03846525

HAL Id: hal-03846525

https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03846525

Submitted on 24 Apr 2023

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

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

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320303568
Manuscript_caa47cea2614d89d089dd40d68fed225

Prévenir le VIH par la PrEP : enjeux et perspectives

HIV prevention with PrEP: challenges and prospects

O. Guyonvarch [a], L. Vaillant [a], T. Hanslik [a,b,c], T. Blanchon [a], E. Rouveix [b,c,d], V. Supervie [a]

[a] Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, Unité Mixte de Recherche en Santé 1136, 27 rue de Chaligny, 75012 Paris, France

[b] Service de Médecine Interne, Centre Hospitalo-Universitaire Ambroise Paré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100, Boulogne-Billancourt, France

[c] UFR Simone Veil - Santé, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 2 Avenue de la Source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

[d] COREVIH Ile-de-France Ouest, Centre Hospitalo-Universitaire Ambroise Paré, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100, Boulogne-Billancourt, France

Coordonnées complémentaires du premier auteur (auteur correspondant) :

- Téléphone : 0625927449
- Adresse mail : ophelie.guyonvarch@gmail.com

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

La prophylaxie préexposition (PrEP) au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) consiste en la prise d'antirétroviraux chez des personnes non infectées afin de prévenir le risque d'acquisition du virus. Elle s'adresse aux personnes les plus exposées au VIH. Son efficacité préventive, démontrée dans le cadre d'essais cliniques, a permis sa mise à disposition et son déploiement dans plusieurs pays, dont la France. Cependant, des freins à sa prescription subsistent en raison de craintes liées à une moindre utilisation des autres moyens de prévention ou à une augmentation des prises de risque dans un contexte d'augmentation de l'incidence des autres infections sexuellement transmissibles, et à l'émergence de résistance. Ainsi, demeure encore une différence importante entre la proportion de PrEPeurs et la proportion d'individus qui sont éligibles à la PrEP. La PrEP fait également l'objet d'études complémentaires sur ses effets à long terme, et sur des modalités différentes d'administration et de prise.

Mots clés : VIH, prophylaxie pré-exposition, minorités sexuelles et de genre.

Abstract

Pre-exposure prophlaxis (PrEP) is the use of antiretroviral drugs by uninfected people to prevent human immunodeficiency virus (HIV) infection. PrEP is used by people who are at substantial risk of being exposed to HIV. Numerous clinical trials have confirmed its effectiveness in reducing HIV acquisition and PrEP has been approved and allowed in several countries including France. However, PrEP uptake remains low as concerns about increase in sexual risk behaviour with PrEP use in the wake of a growing epidemic of sexually transmitted infections, and fear of drug resistance have been expressed. As a result, the difference between the proportion of people on PrEP and the proportion of people who would be very likely to use PrEP if they could access it -otherwise known as the PrEP gap- remains high. Nowadays, studies continue to explore long-term effects of PrEP as well as expand the array of available technologies and regimens.

Keywords: HIV, pre-exposure prophylaxis, sexual and gender minorities.

Introduction

La lutte contre l'épidémie liée à l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) reste un enjeu majeur de santé publique à travers le monde. D'après les dernières estimations de l'ONUSIDA, en 2018, environ 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH, dont 2,2 millions en Amérique du Nord et Europe occidentale et centrale [1]. En France, en 2016, plus de 170 000 personnes vivaient avec le VIH, selon les dernières estimations de l'INSERM, et en 2018, environ 6200 personnes ont découvert leur séropositivité, selon les estimations de Santé publique France [2]. Le mode de contamination le plus fréquent était les rapports hétérosexuels (56%), suivis des rapports sexuels entre hommes (40%) et de l'usage de drogues injectables (2%). Depuis 2013, environ un tiers des personnes qui découvrent leur séropositivité sont déjà à un stade avancé de l'infection (stade sida ou moins de 200 CD4/mm^3 hors primo-infection) au moment du diagnostic [2]. Au niveau individuel, les risques de morbidité et de mortalité liés au VIH sont augmentés suite au diagnostic tardif, et donc le diagnostic tardif est une perte de chance pour l'individu. Au niveau collectif, cela implique l'existence d'une « épidémie non diagnostiquée », c'est-à-dire des personnes vivant avec le VIH sans le savoir, et donc susceptibles de transmettre l'infection à d'autres personnes, si elles n'adoptent pas les comportements de prévention [3]. Ces personnes ne bénéficient pas de traitement antirétroviral qui permettrait de prévenir le risque de transmission et la progression de l'infection [3].

Dans un effort de lutte mondiale contre le VIH, l'ONUSIDA a fixé l'objectif « 90-90-90 » à atteindre en 2020 : 90% des personnes vivant avec le VIH devraient connaitre leur statut sérologique, 90% des personnes diagnostiquées avec le VIH devraient recevoir un traitement antirétroviral et 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral devraient avoir une charge virale indétectable [4]. La prévention doit s'allier à la thérapeutique pour contrôler l'épidémie, et cela nécessite de réduire « l'épidémie non diagnostiquée », qui est à l'origine d'une grande partie des nouvelles infections, via le dépistage du VIH mais également l'utilisation des outils de prévention. La « prévention diversifiée » cherche à employer de multiples outils et stratégies de prévention ayant fait preuve d'efficacité à l'échelle individuelle, afin d'augmenter la couverture globale de la prévention et ainsi avoir un impact populationnel [3]. La prophylaxie préexposition (PrEP) au VIH, qui consiste à prendre un traitement antirétroviral chez une personne séronégative afin de prévenir le risque d'acquisition du virus, s'inscrit donc dans cette démarche [5].

1. TasP, TPE, PrEP ?

L'utilisation des traitements antirétroviraux à titre préventif complètent l'utilisation du préservatif et le renforcement du dépistage et la connaissance du statut sérologique, au cœur des politiques de prévention. En effet, grâce au traitement antirétroviral les personnes vivant avec le VIH peuvent réduire et maintenir leur charge virale à un niveau indétectable (inférieur à 50 copies/mL), ce qui est essentiel, à titre individuel, pour réduire la morbidité et mortalité liées au VIH et au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), mais aussi pour prévenir la transmission du VIH à autrui. Il a été démontré dans plusieurs études, telles que l'étude HPTN 052 et l'étude Partner, que chez les couples hétérosexuels ou les couples d'hommes, le risque de transmission du VIH devient négligeable lorsque la charge virale n'est plus détectable dans le sang (définie par une charge virale inférieure à 400 copies/mL dans l'étude HPTN 052 et une charge virale inférieure à 200 copies/mL dans l'étude Partner [3]. Ainsi dans cette approche dite « Treatment as Prevention » (TasP), le traitement des personnes infectées s'inscrit, aussi, comme un outil de prévention. Il existe deux autres traitements préventifs contre le VIH. Le Traitement Post-Exposition (TPE), au niveau individuel, est un traitement d'urgence d'une personne ayant été exposée au risque d'infection au VIH, à initier le plus tôt possible dans les 48 premières heures après l'exposition potentielle au virus, par exemple, lors d'une rupture, d'une mauvaise utilisation ou d'un oubli de l'utilisation du préservatif avec une personne dont on ignore le statut sérologique, d'un partage de matériel d'injection de drogues ou d'un accident d'exposition au sang [3]. La Prophylaxie Pré-exposition (PrEP) fait également partie de ces stratégies de prévention en se basant sur la prise d'un traitement antirétroviral chez une personne séronégative au cours d'une période d'exposition à un risque de contamination, accompagnée d'un suivi renforcé en santé sexuelle.

2. La mise à disposition de la PrEP en France

Avec la volonté d'aller vers l'élimination de l'épidémie d'ici 2030, différents outils de prévention ont été déployés en France, dont la PrEP. La France a été le premier pays européen à avoir autorisé, au travers d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en 2016, puis d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2017, la prescription de la PrEP, par voie orale, par une association de ténofovir disproxil fumarate (TDF) et d'emtricitabine (FTC) [6]. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande ainsi pour la PrEP l'utilisation d'une

association de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse, le TDF à 245 mg et le FTC à 200 mg, réunis dans un seul comprimé [5].

La PrEP est recommandée à toutes les personnes âgées de 15 ans et plus, exposées à un haut risque de contracter le VIH, telles que les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les personnes usagères de drogues intraveineuses, les personnes en situation de prostitution/travailleurs du sexe, les personnes transgenres [3]. Les critères permettant d'identifier les personnes à haut risque d'acquisition du VIH sont listés dans le tableau 1.

La prescription doit être réalisée initialement par un médecin expérimenté dans la prise en charge du VIH exerçant à l'hôpital ou dans un Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CeGGID). Dans le cadre du suivi trimestriel, le renouvellement d'ordonnance est possible par tout médecin. Il existe deux schémas d'utilisation : le schéma continu qui nécessite une prise quotidienne et le schéma discontinu (aussi appelé intermittent ou à la demande) où la prise de la PrEP doit couvrir la période à risque d'infection par le VIH (tableau 2).

En France, le nombre d'utilisateurs de la PrEP augmente depuis sa mise à disposition en 2016. D'après les données de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), plus de 20 000 personnes ont initié une PrEP entre janvier 2016 et juin 2019 [6]. Le nombre de nouveaux utilisateurs mensuel a récemment augmenté, en passant de 520 initiateurs en moyenne par mois au premier semestre 2018 à 850 au premier semestre 2019. Les utilisateurs de la PrEP, aussi dénommés « PrEPeurs », sont majoritairement des HSH âgés en moyenne de 37 ans, résidant en Ile-de-France ou dans une grande métropole.

3. Efficacité de la PrEP et impact sur l'épidémie du VIH

3.1. Une efficacité démontrée dans des essais cliniques

Plusieurs essais cliniques randomisés ont montré que la PrEP, par voie orale, permettait de réduire l'incidence du VIH chez des personnes séronégatives à haut risque d'infection par le VIH (tableau 3). Ces résultats concluants ont convaincu plus de 40 pays, tels que les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie, d'autoriser l'usage de la PrEP [3].

Les résultats de l'étude IPERGAY, menée en France et au Canada entre 2012 et 2014, ont justifié la mise à disposition de la PrEP en France. Dans cette étude réalisée en double-aveugle auprès de 400 HSH séronégatifs, la prise orale de TDF/FTC à la demande a permis de

réduire l'incidence du VIH de 86% (intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 40%-98%) comparativement au placebo, avec 14 primo-infections survenues dans le groupe placebo (incidence de 6,60/100 personnes-années [PA]) contre 2 dans le groupe TDF/FTC (incidence de 0,91/100 PA), survenues chez des patients non observants [7]. Une nouvelle étude de cohorte française, nommée « ANRS Prévenir », dont l'objectif est d'évaluer l'impact du déploiement de la PrEP en Ile-de-France et de montrer que la PrEP peut réduire d'au moins 15% le nombre de découvertes de séropositivité au VIH, est actuellement en cours depuis 2017. A ce jour, plus de 3000 participants ont été inclus dans l'étude ANRS Prévenir, et seules deux cas de séroconversions ont été identifiés chez des personnes qui avaient arrêté la PrEP plus de 7 semaines avant l'infection, soit une incidence de 0,09/100 PA [8].

En 2019, Santé publique France a annoncé pour la première fois, après plusieurs années de stabilité, une diminution significative du nombre total de découvertes de séropositivité en 2018 (-7% par rapport à 2017), essentiellement chez les HSH nés en France. Cette baisse du nombre de nouveaux diagnostics du VIH reflète probablement une baisse de l'incidence de l'infection à VIH chez les HSH, qui pourrait être liée, entre autres, à la diffusion progressive de la PrEP [2]. D'autres pays ont d'ailleurs étudié cette hypothèse.

3.2. Impact de la PrEP sur l'épidémie du VIH

En Australie, l'étude « Expanded PrEP Implementation in Communities–New South Wales (EPIC-NSW) » a montré que l'implémentation de la PrEP à grande échelle (3700 patients dans un réseau de 21 cliniques) en Nouvelles-Galles du Sud était associée un an plus tard à une diminution du nombre de diagnostics de VIH chez les HSH (réduction du risque relatif de 25,1%, IC95% : 10,5%-37,4%) [9]. Cette diminution était plus marquée pour les infections récentes, datant de moins de 12 mois (réduction du risque relatif de 31,5%, IC95% : 11,3%-47,3%). Aux États-Unis, l'association entre l'utilisation de la PrEP et les taux de nouveaux diagnostics d'infection à VIH a été étudiée à partir de données collectées par les pharmacies et le système national de surveillance du VIH pour la période 2012-2016 [10]. L'augmentation de l'utilisation de la PrEP (augmentation de la prévalence annuelle de la PrEP de 7 à 68,5 pour 1000 chez les personnes éligibles à la PrEP) était associée à une diminution des taux de nouveaux diagnostics du VIH (diminution du taux annuel de 15,7 à 14,5/100 000 personnes) [10]. Ces deux études suggèrent que l'implémentation de la PrEP est efficace pour réduire la

transmission du VIH à l'échelle populationnelle et qu'il est donc important d'améliorer son accessibilité [9,10].

4. Craintes autour de la PrEP et opportunités manquées de PrEP

4.1. Craintes autour de la PrEP

D'après les données du Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC), en 2018 la PrEP n'était ni disponible ni remboursée dans 40 pays d'Europe et d'Asie centrale. Les obstacles à la mise à disposition de la PrEP concernent principalement le coût du médicament et de son déploiement, mais dans beaucoup de pays il existe aussi des craintes concernant l'impact de la PrEP sur les comportements sexuels et sur les dynamiques épidémiques des autres infections sexuellement transmissibles (IST) [11], notamment dans un contexte d'augmentation de l'incidence des IST [2,12].

Certains redoutent que la mise à disposition de la PrEP puisse créer des phénomènes de désinhibition et de compensation de risque (« risk compensation »), définie par une augmentation du nombre de partenaires et/ou de rapports sexuels non protégés par un préservatif, et in fine du nombre de cas des autres IST. La plupart des essais cliniques conduits entre 2010 et 2014 n'ont pas trouvé d'association entre prise de PrEP et changements dans les comportements sexuels à risque [13,14]. Cependant, ces essais cliniques avaient mis en place des interventions visant à renforcer l'usage du préservatif. En 2018, une méta-analyse portant sur seize études observationnelles et un essai clinique, évaluant la PrEP chez les HSH et les femmes transgenres, a rapporté, pour certaines études, des diminutions dans l'utilisation du préservatif, notamment lors des rapports anaux, et une augmentation du nombre de partenaires avec lesquels le préservatif n'était pas utilisé [15]. Cette méta-analyse a également montré que l'utilisation de la PrEP était associée à une augmentation des diagnostics des IST (Odds Ratio [OR] = 1,24, IC95% : 0,99-1,54), en particulier de chlamydiose rectale (OR = 1,59, IC95% : 1,19-2,13). Une association entre utilisation de la PrEP et augmentation de l'incidence des IST a également été retrouvée dans une récente étude de cohorte longitudinale australienne incluant 2981 participants, principalement des hommes gays et bisexuels [16]. Dans cette étude, l'incidence des IST était élevée (91,9/100 PA), et la grande majorité des IST (76%) était diagnostiquée chez une minorité de participants à l'étude (25%). Néanmoins, en l'absence d'une comparaison avec un groupe contrôle ne prenant pas la PrEP, il est difficile d'établir un lien de causalité entre utilisation de la PrEP et augmentation

de l'incidence des IST, d'autant plus que ces études ont proposé aux utilisateurs de la PrEP un dépistage fréquent des IST qui a pu conduire à un meilleur diagnostic des IST, notamment asymptomatiques. Ainsi, il est à considérer que le dépistage renforcé des IST, dont bénéficient les utilisateurs de la PrEP au cours de leur suivi, puisse conduire au diagnostic et au traitement plus précoce des IST, et ainsi venir contrebalancer la possible diminution de l'utilisation du préservatif sous PrEP et son impact sur l'augmentation des IST.

Avec le déploiement à plus grande échelle de la PrEP est également née la crainte d'une émergence de résistance aux antirétroviraux, pouvant ainsi faire diminuer l'efficacité du traitement thérapeutique du VIH chez les personnes infectées ainsi que celle de la PrEP. Les trois principaux mécanismes pouvant mener à une résistance au TDF et/ou FTC chez les PrEPeurs sont une initiation de la PrEP au cours d'une primo-infection non diagnostiquée (par pression de sélection), une observance sous-optimale, et une infection par des virus multi-résistants [17]. Une revue de la littérature conduite en 2019 suggère que l'initiation de la PrEP chez les personnes primo-infectées et non diagnostiquées présente le risque le plus élevé d'émergence de résistance (3% pour le TDF et 21% pour le FTC), comparativement aux personnes ayant été infectées en raison d'une mauvaise observance (moins de 1% pour le TDF et 3% pour le FTC) [17]. En revanche, il n'a été retrouvé que de rares cas d'infection au VIH survenus chez des patients sous PrEP ayant une bonne observance du traitement, suggérant une acquisition relativement rare de virus multi-résistants.

D'autre part, une étude de cohorte canadienne réalisée auprès de 6622 patients séropositifs ayant initié un traitement par TDF et FTC (naïfs aux antirétroviraux avant initiation du traitement) entre 2006 et 2014, a montré un faible développement de la résistance aux antiviraux au cours du traitement, avec une incidence cumulative de la résistance après 5 ans de 0,7% pour le TDF et 3,3% pour le FTC [18].

Ces données, plutôt rassurantes, suggèrent que l'impact potentiel des molécules utilisées pour la PrEP reste faible sur la sélection et la transmission de virus résistant [18], d'autant plus que le dépistage régulier du VIH imposé par le suivi des patients sous PrEP permettrait de détecter rapidement une infection et ainsi de limiter la transmission.

4.2. Opportunités manquées de PrEP

L'enquête européenne « European Men who have Sex with Men Internet Survey (EMIS) », menée en 2017, a pu mesurer, dans 47 pays d'Europe et d'Asie Centrale, la différence entre la proportion d'utilisateurs de la PrEP et la proportion d'individus qui auraient été très susceptibles d'utiliser la PrEP s'ils y avaient eu accès [11]. Aussi appelée « PrEP gap », cette différence, chez les HSH, était en moyenne de 17,4%, correspondant environ à 500 000 HSH (IC95% : 420 000-610 000). Le « PrEP gap » était globalement moins important dans les pays où l'accessibilité de la PrEP était facilitée, notamment par son remboursement [11]. Néanmoins, en France, où la PrEP est remboursée, une étude de cohorte rétrospective a montré que 91% (110/121) des patients diagnostiqués avec une infection récente par le VIH étaient éligibles à la PrEP, et souligne ainsi le nombre important d'opportunités manquées d'utilisation de la PrEP [19].

Les facteurs associés aux opportunités manquées sont multiples, et peuvent être d'ordre individuel, social ou structurel. La connaissance de la PrEP, en particulier chez les personnes éligibles à la PrEP, reste encore sous-optimale [17]. Une étude menée chez des HSH à New York a montré que la compréhension du traitement et de ses effets sur la prévention du risque d'acquisition du VIH ainsi que de ses éventuels effets secondaires demeuraient insuffisantes y compris chez les personnes sensibilisées à la PrEP [20]. Un des freins qu'on dénombre est également lié à la stigmatisation sociale autour de l'utilisation de la PrEP. En effet, dans une étude américaine réalisée auprès de femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes, le fait de percevoir la PrEP comme un traitement réservé aux personnes aux mœurs légères était associé à un désintérêt pour l'utilisation de la PrEP alors même que les personnes qui exprimaient cette croyance étaient plus à risque de déclarer des comportements à risque [21]. Une étude menée parmi des professionnels de santé a montré que craindre une compensation de risque chez les utilisateurs de PrEP était associé à une moindre volonté de prescrire la prophylaxie [22]. Dans une étude réalisée en soins primaires, les prescripteurs, estimant que les personnes sous PrEP n'utiliseraient pas de préservatifs, avaient plus souvent une attitude défavorable envers la PrEP en tant que moyen de prévention [23]. Ainsi les inquiétudes de certains professionnels de santé autour de la diminution de l'utilisation du préservatif sous PrEP peuvent influencer négativement ou décourager les personnes nécessitant la PrEP.

4.3. Renforcer le rôle de la PrEP dans la démarche préventive

A la lumière des freins entourant la PrEP, il paraît nécessaire de renforcer davantage sa place dans la prévention. Ainsi, en France, il était prévu d'autoriser la première prescription, actuellement réservée aux médecins spécialistes, à des médecins généralistes formés à partir d'avril 2020. La mesure n'a pas été encore adoptée mais pourrait favoriser l'accessibilité à la PrEP pour les populations éloignées des centres hospitaliers ou des CeGGID. Cependant, la sexualité reste un thème peu abordé par les professionnels de santé en routine [24]. Cela résulte de plusieurs freins tels que le manque de temps lors des consultations, de formation et de sensibilisation à la santé sexuelle, la gêne occasionnée par la thématique et la peur d'offenser [24,25]. D'après une enquête réalisée aux États-Unis, un quart des professionnels de santé en soins primaires ne se sentent pas à l'aise pour discuter de l'activité sexuelle des patients [26]. Ces freins doivent donc également être adressés pour assurer une meilleure accessibilité à la PrEP. Aborder plus systématiquement la question de la PrEP comme un moyen de prévention efficace et sûr permettrait de repérer des personnes éligibles à la PrEP mais qui ne s'expriment pas par peur de stigmatisation ou par méconnaissance, en pensant notamment que la PrEP est réservée uniquement aux HSH [27]. La PrEP pourrait être abordée dans des consultations de routine, au même titre que d'autres moyens de prévention.

5. Nouvelles « PrEPspectives »

Actuellement en France, la prescription de la PrEP est autorisée seulement par voie orale avec la prise continue ou discontinue de comprimés associant les antirétroviraux TDF et FTC. De nouvelles voies d'administration, modalités et molécules sont étudiées et permettraient de diversifier les possibilités de prescription.

Une nouvelle prodrogue, le ténofovir aléfanamide (TAF) sous forme orale, avait été envisagée comme alternative au TDF, avec l'avantage de présenter des biomarqueurs diminués de toxicité rénale et une moindre perte de densité minérale osseuse [28]. D'ailleurs, l'association emtricitabine/TAF a obtenu en octobre 2019 l'autorisation de la Food and Drug Administration américaine dans le cadre de la PrEP. L'essai clinique DISCOVER, réalisé en double aveugle au Canada, États-Unis et en Europe a montré sa non-infériorité et un profil d'innocuité amélioré [29]. En France, l'association emtricitabine/TAF n'est pas disponible, bien qu'officiellement autorisée à la vente, dans le cadre du traitement de patients infectés par le VIH. L'HAS avait émis un avis en juin 2017 « d'absence d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH ». En France,

l'utilisation de TAF n'est donc pas d'actualité pour le moment [30]. De plus, alors que la PrEP est disponible en France sous forme générique, le coût potentiellement plus élevé de ce médicament interroge sur son rapport coût-efficacité [31].

D'autre part, de nouvelles molécules et formes galéniques à durée d'action prolongée sont en phase de test, avec l'objectif de diversifier les modalités d'administration de la PrEP pour augmenter son utilisation et aussi faciliter et améliorer l'observance à la PrEP [28] :

- Anneau vaginal libérant de la dapivirine pour une durée d'un mois : l'Agence européenne des médicaments (EMA) évaluera prochainement la sécurité, l'efficacité et la qualité de ce médicament qui pourrait être commercialisé exclusivement en dehors de l'Union Européenne, plus précisément dans des pays à faibles revenus ou revenus intermédiaires [32] ;

- Patch transdermique de cabotégravir : il s'agit d'un inhibiteur de l'intégrase à longue durée d'action, en développement [28] ;

- Forme injectable de cabotégravir : elle est en cours d'évaluation en termes d'efficacité et de tolérance, comparativement à la forme orale TDF/FTC [28]. Les résultats intermédiaires de l'essai HPTN 083 montrent que le cabotégravir injectable à longue durée d'action, administré tous les deux mois, est 66% plus efficace pour prévenir l'infection par le VIH que la prise quotidienne de comprimés à base de FTC/TDF [33] ;

- Implant annuel de TAF : il a montré des résultats intéressants in vitro, et un essai sur l'innocuité, l'acceptabilité et l'efficacité de cet implant est prévu chez des femmes en Afrique du Sud [28] ;

- Anticorps neutralisants (en anglais broadly neutralizing HIV-1 antibodies) : ils présentent en termes d'efficacité et de tolérance des propriétés pharmacocinétiques intéressantes, mais leurs coûts de production très élevés et leur administration intraveineuse peuvent présenter des obstacles à leur mise à disposition et utilisation à grande échelle [28] ;

- Formes topiques tels que les gels et films vaginaux et gels rectaux sont aussi en développement [28].

Parallèlement à ces développements, des techniques de prévention dites « multi-modales » font l'objet d'études en cours. Il s'agit d'une classe innovante de produits en cours de développement pour une prévention combinée du VIH et des autres IST, avec ou sans contraception, comme par exemple l'anneau vaginal combinant PrEP et contraception, ou le gel microbicide qui pourrait prévenir l'acquisition du VIH, du virus herpès simplex et du

papillomavirus humain. Cette nouvelle classe pourrait permettre d'augmenter l'acceptabilité et l'observance à la PrEP, de réduire la transmission des autres IST, et contribuer à augmenter le rapport coût-efficacité de la PrEP [28].

Conclusion

En ayant démontré son efficacité dans la lutte contre l'épidémie, la PrEP fait partie intégrante de la prévention diversifiée du VIH. Les premiers résultats prometteurs des études montrent un impact positif de la PrEP sur la diminution des nouvelles infections. D'autres études sont en cours afin de développer de nouvelles molécules, modalités et formes d'administration qui pourraient dans certains cas faciliter la prise de traitement et l'observance. Désormais, favoriser l'élargissement de l'accès à ce moyen de prévention aux personnes éligibles constitue un des enjeux actuels. Outre l'accessibilité, les freins socioculturels doivent être adressés pour que les personnes éligibles à la PrEP soient informées de l'existence du traitement et puissent y avoir recours sans stigmatisation.

Conflit d'intérêts : aucun.

Déclarations de liens d'intérêts : V.S a été consultante pour ViiV Healthcare (2016) et Gilead (2018), et a reçu une rémunération en tant qu'oratrice pour présenter ses travaux lors de séminaires/conférences organisés par Gilead (2017, 2019, 2020), Janssen (2018, 2020) Abbvie (2018) et ViiV (2019), sans aucun lien avec le contenu dans cet article.

Références

[1] ONUSIDA. Diapositives clés sur les données épidémiologiques 2019. https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2019/core-epidemiology-slides. Accès au site le24/05/2020.

[2] Cazein F, Pillonel J, Sommen C, Bruyand M, Lydié N, Che D, et al. Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de SIDA - France, 2018. Santé publique France; 2019.

[3] Prise en charge médicale des personnes vivantes avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Paris: La documentation française; 2018.

[4] ONUSIDA. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida - Fiche d'information 2019. https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet. Accès au site le24/05/2020.

[5] Haute Autorité de Santé. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par ténofovir disoproxil/emtricitabine (TRUVADA® et ses génériques) 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-tenofovir-disoproxil/emtricitabine-truvada-et-ses-generiques. Accès au site le24/05/2020.

[6] Billioti de Gage S, Le Tri T, Dray-Spira R.
Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH à partir des données du Système National des Données de San té (SNDS) - Actualisation des données jusqu'au 30 juin 2019. Groupement d'Intérêt scientifique EPI-PHARE; 2019.

[7] Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, Capitant C, Lorente N, Preau M, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. AIDS Care 2016;28 Suppl 1:48-55. DOI:10.1080/09540121.2016.1146653.

[8] Molina JM, Ghosn J, Algarte-Genin M, Rojas Castro D, Béniguel L, Pialoux G, et al. Incidence of HIV-infection with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC in Paris area. Update from the ANRS Prevenir Study. In : IAS 2019. 10ème Conférence sur le SIDA, Mexico: 2019.

[9] Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. Lancet HIV 2018;5:e629-37. DOI:10.1016/S2352-3018(18)30215-7.

[10] Patrick S. Sullivan, Smith DK, Mera-Giler R, Siddiqi A-A, Gunnels B, Harris N, et al. The impact of pre-exposure prophylaxis with TDF/FTC on HIV diagnoses, 2012-2016, United States. In : 22ème Conférence internationale sur le SIDA, Amsterdam: 2018.

[11] Hayes R, Schmidt AJ, Pharris A, Azad Y, Brown AE, Weatherburn P, et al. Estimating the 'PrEP Gap': how implementation and access to PrEP differ between countries in Europe and Central Asia in 2019. Eurosurveillance 2019;24. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1900598.

[12] European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhea - Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.

[13] Blumenthal J, Haubrich RH. Will risk compensation accompany pre-exposure prophylaxis for HIV? Virtual Mentor VM 2014;16:909-15. DOI:10.1001/virtualmentor.2014.16.11.stas1-1411.

[14] Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS Lond Engl 2016;30:1973-83. DOI:10.1097/QAD.0000000000001145.

[15] Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2018;67:676-86. DOI:10.1093/cid/ciy182.

[16] Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. JAMA 2019;321:1380-90. DOI:10.1001/jama.2019.2947.

[17] Powell VE, Gibas KM, DuBow J, Krakower DS. Update on HIV Preexposure Prophylaxis: Effectiveness, Drug Resistance, and Risk Compensation. Curr Infect Rep 2019;21:28. DOI:10.1007/s11908-019-0685-6.

[18] Younger J, Raboud J, Szadkowski L, Harrigan R, Walmsley S, Bayoumi AM, et al. Tenofovir and emtricitabine resistance among antiretroviral-naive patients in the Canadian Observational Cohort Collaboration: implications for PrEP. Antivir Ther 2019;24:211-20. DOI:10.3851/imp3302.

[19] Lions C, Cabras O, Cotte L, Huleux T, Gagneux-Brugnon A, Makinson A, et al. Missed opportunities of HIV pre-exposure prophylaxis in France: a retrospective analysis in the

French DAT'AIDS cohort. BMC Infect Dis 2019;19:278. DOI:10.1186/s12879-019-3915-5.

[20] Pérez-Figueroa RE, Kapadia F, Barton SC, Eddy JA, Halkitis PN. Acceptability of PrEP Uptake Among Racially/Ethnically Diverse Young Men Who Have Sex With Men: The P18 Study. AIDS Educ Prev Off Publ Int Soc AIDS Educ 2015;27:112-25. DOI:10.1521/aeap.2015.27.2.112.

[21] Eaton LA, Kalichman SC, Price D, Finneran S, Allen A, Maksut J. Stigma and Conspiracy Beliefs Related to Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) and Interest in Using PrEP Among Black and White Men and Transgender Women Who Have Sex with Men. AIDS Behav 2017;21:1236-46. DOI:10.1007/s10461-017-1690-0.

[22] Golub SA. PrEP Stigma: Implicit and Explicit Drivers of Disparity. Curr HIVAIDS Rep 2018;15:190-7. DOI:10.1007/s11904-018-0385-0.

[23] Blackstock OJ, Moore BA, Berkenblit GV, Calabrese SK, Cunningham CO, Fiellin DA, et al. A Cross-Sectional Online Survey of HIV Pre-Exposure Prophylaxis Adoption Among Primary Care Physicians. J Gen Intern Med 2017;32:62-70. DOI:10.1007/s11606-016-3903-z.

[24] Deblonde J, Van Beckhoven D, Loos J, Boffin N, Sasse A, Nöstlinger C, et al. HIV testing within general practices in Europe: a mixed-methods systematic review. BMC Public Health 2018;18:1191-1191. DOI:10.1186/s12889-018-6107-0.

[25] Dyer K, das Nair R. Why Don't Healthcare Professionals Talk About Sex? A Systematic Review of Recent Qualitative Studies Conducted in the United Kingdom. J Sex Med 2013;10:2658-70. DOI:10.1111/j.1743-6109.2012.02856.x.

[26] Petroll AE, Walsh JL, Owczarzak JL, McAuliffe TL, Bogart LM, Kelly JA. PrEP Awareness, Familiarity, Comfort, and Prescribing Experience among US Primary Care Providers and HIV Specialists. AIDS Behav 2017;21:1256-67. DOI:10.1007/s10461-016-1625-1.

[27] Calabrese SK, Krakower DS, Mayer KH. Integrating HIV Preexposure Prophylaxis (PrEP) Into Routine Preventive Health Care to Avoid Exacerbating Disparities. Am J Public Health 2017;107:1883-9. DOI:10.2105/AJPH.2017.304061.

[28] Coelho LE, Torres TS, Veloso VG, Landovitz RJ, Grinsztejn B. Pre-exposure prophylaxis 2.0: new drugs and technologies in the pipeline. Lancet HIV 2019;6:e788-99. DOI:10.1016/S2352-3018(19)30238-3.

[29] Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil

fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl 2020;396:239-54. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31065-5.

[30] Haute Autorité de Santé. DESCOVY (emtricitabine, ténofovir, alafenamide), association d'antirétroviraux - Avis sur les médicaments 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2774120/fr/descovy-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux#smr. Accès au site le13/09/2020.

[31] Krakower DS, Daskalakis DC, Feinberg J, Marcus JL. Tenofovir Alafenamide for HIV Preexposure Prophylaxis: What Can We DISCOVER About Its True Value? Ann Intern Med 2020;172:281-2. DOI:10.7326/M19-3337.

[32] PrEPWatch. Dapivirine Vaginal Ring . https://www.prepwatch.org/nextgen-prep/dapivirine-vaginal-ring/. Accès au site le14/01/2020.

[33] Landovitz RJ, Donnell D, Clement M, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. HPTN083 interim results: Pre-exposure prophylaxis (PrEP) containing long-acting injectable cabotegravir (CAB-LA) is safe and highly effective for cisgender men and transgender women who have sex with men (MSM,TGW). In : AIDS 2020. 23ème Conférence Internationale sur le SIDA, Virtuel: 2020.

Tableaux

Tableau 1. Populations exposées à un haut risque de contracter le VIH selon la HAS [5].

Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ou les personnes transgenres, répondant à au moins un des critères suivants : o rapports sexuels anaux sans préservatif avec au moins deux partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois ; o épisodes d'infection sexuellement transmissible (IST) dans les 12 derniers mois (syphilis, gonococcie, infection à Chlamydia, primo-infection hépatite B ou hépatite C) ; o au moins un recours à un traitement post-exposition (TPE) au VIH dans les 12 derniers mois ; o usage de drogues lors des rapports sexuels (« chemsex »). Au cas par cas, les personnes dans les situations suivantes : o usages de drogues injectables avec échanges de seringues ; o prostitution avec rapports sexuels non protégés ; o vulnérabilité exposant à des rapports sexuels non protégés avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée (sujets originaires de région à forte prévalence pour le VIH, ou ayant des partenaires sexuels multiples, ou usager de drogues injectables) ; o rapports non protégés avec des personnes ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission de l'infection par le VIH chez la personne exposée : ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement ; o autre situation jugée à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle.

Tableau 2. Recommandation de la HAS pour les modalités pratiques de la prescription de la PrEP [5].

Posologie :

Selon l'AMM (schéma continu) :
* un comprimé par jour, à poursuivre jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.
* Le traitement est efficace à partir de 7 jours de prise chez les hommes et 21 jours chez les femmes.
* Il s'agit pour les hommes infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) du seul schéma adapté.

Hors AMM (prise discontinue) :
Schéma ayant été étudié seulement chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes et s'appliquant uniquement aux hommes non infectés par le VHB car une exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite peut survenir à l'arrêt de la PrEP :
* 1ère prise : deux comprimés entre 2 à 24 heures avant l'exposition ;
* 2ème prise : un comprimé 24h (+/- 2h) après la 1ère prise ;
* 3ème prise : un comprimé 24h (+/- 2h) après la 2ème prise ;
* En cas de rapports sexuels répétés : un comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.

Effets indésirables :

Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertige, urticaire, augmentation des CPK, atteinte rénale, hypophosphatémie, fragilité osseuse.
La fonction rénale est donc à vérifier avant l'initiation médicamenteuse et durant le suivi.
L'association à des médicaments pouvant majorer la toxicité rénale est également déconseillée.

Contre-indication :

Séropositivité au VIH, statut sérologique inconnu, ou présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (primo-infection) ; il est impératif de vérifier l'absence d'infection par le VIH avant la prescription de la PrEP. Troubles rénaux, allaitement.

Bilan initial :

Un mois avant la prescription de la PrEP, rechercher une infection à VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), une insuffisance rénale ou une grossesse.
La vaccination contre l'hépatite B, l'hépatite A et le papillomavirus peut être proposée à cette occasion.

Suivi :

Un mois après le début du traitement puis tous les 3 mois.
Dépistage du VIH et des autres IST (non précisé dans les recommandations).
Surveillance de la fonction rénale et recherche de grossesse.

Le port du préservatif reste fortement recommandé car le risque d'infection par des IST autres que le VIH persiste sous PrEP.

Tableau 3. Principaux essais cliniques ayant évalué l'efficacité de la PrEP [3].

Etude	**Période**	**Population et lieux**	**Schéma de prise de la PrEP**	**Réduction de l'incidence du VIH ([IC95%], p-value)**
Ipergay [28]	2012-2014	HSH en France et Canada	TDF/FTC, prise discontinue	86% ([40-99%], p=0,002)
Proud [29]	2012-2014	HSH au Royaume-Uni	TDF/FTC, prise continue	86% ([64–96%] p=0,0001)
Partners PrEP [30]	2008-2010	Couples hétérosexuels sérodifférents au Kenya et Ouganda	TDF et TDF/FTC, prise continue	67% ([44-81%], p<0.001) pour le TDF ; 75% ([55-87%], p<0,001) pour le TDF/FTC
TDF 2 [31]	2007-2009	Hommes et femmes hétérosexuels au Botswana	TDF/FTC, prise continue	62% ([21-83,4%], p= 0,03)
iPrex [32]	2007-2009	HSH au Pérou, Équateur, Afrique du Sud, Brésil, Thaïlande, et États-Unis	TDF/FTC, prise continue	44% ([15-63%], p=0,005)

HSH : hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes ; FTC : emtricitabine ; TDF : tenofovir disoproxyl fumarate