

22
juin
2016

LES ARV DANS LA PREVENTION COMBINÉE DU VIH

ATELIER D'ÉCHANGES ET DE REFLEXION AVEC LES PARTENAIRES AFRICAINS DE
SOLIDARITE SIDA & LES EQUIPES INTERNATIONALES DES MEMBRES DE LA PLATEFORME
ANNE SUSSET ET VINCENT BASTIEN

PLATEFORME ELSA

| 228 rue du Faubourg St Martin / 75010 Paris / +33 (0)1 53 26 49 66
asusset@plateforme-elsa.org / www.plateforme-elsa.org



Au programme de l'atelier :

Prévention combinée, prévention médicalisée	2
C'est quoi, la « prévention combinée » et la « prévention médicalisée » ?	2
Comment fonctionne la prévention médicalisée ?	2
Le TasP en question(s)...	3
C'est quoi le TasP ?	3
Comment ça marche ?	3
Qui est concerné par le TasP ?	3
Quel mode d'emploi ?	3
Depuis quand parle-t-on du TasP ?	4
Quels sont les principaux essais cliniques ?	4
Quelle est l'efficacité de la PrEP par rapport aux autres moyens de prévention ?	5
Quelles seraient les conditions nécessaires au développement local du TASP et du "Test and treat" ?	5
Quelles sont les principales questions encore en suspens ?	5
La PrEP en question(s)...	7
C'est quoi la PrEP ?	7
Comment ça marche ?	7
Qui peut recourir à la PrEP ?	7
Quel mode d'emploi ?	7
Depuis quand parle-t-on de la PrEP ?	8
Quels sont les principaux essais cliniques ?	8
Quelle est l'efficacité de la PrEP par rapport aux autres moyens de prévention ?	8
Qu'en dit le Conseil National du Sida en France ?	9
Qu'en dit le Comité RTU-Truvada en France ?	9
Quelles sont les principales questions encore en suspens ?	10
Où trouver davantage d'informations ?	11
Sur la prévention combinée	11
Sur le TasP	11
Sur la PrEP	11

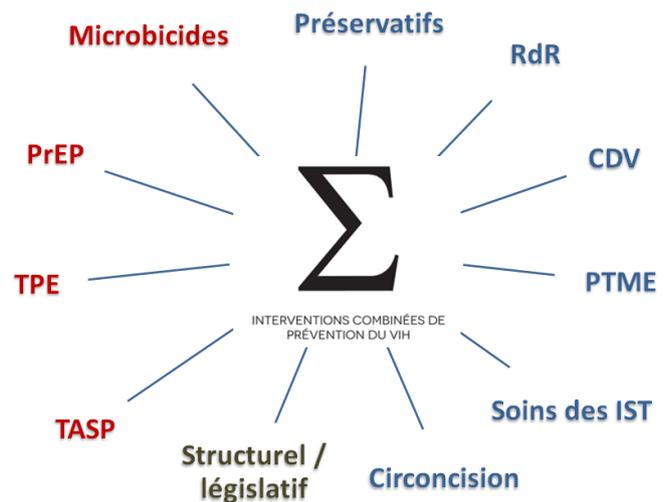
Prévention combinée, prévention médicalisée

C'est quoi, la « prévention combinée » et la « prévention médicalisée » ?

On parle de plus en plus de prévention combinée pour se protéger efficacement de l'infection par le VIH et des autres IST (Infections Sexuellement Transmissibles). Mais de quoi s'agit-il ? Tout simplement de la possibilité de combiner le port du préservatif avec d'autres stratégies de prévention telles que le dépistage et les traitements. En effet, si le préservatif reste un moyen incontournable pour se protéger, le dépistage et les traitements jouent aussi un rôle capital dans la prévention du VIH/sida et des IST et présentent de nombreux avantages.

La prévention combinée regroupe donc tous les outils et toutes les stratégies de prévention :

- Préservatifs masculins et féminins,
- Interventions comportementales (réduction des risques sexuels - RdS - ou liés aux usages de drogues - RdR) ;
- Conseil dépistage volontaire (CDV) ;
- Prévention de la transmission mère-enfant (PTME) ;
- Traitement des infections sexuellement transmissibles (IST) ;
- Circoncision ;
- Traitement comme prévention (Treatment as prevention – TASP) ;
- Traitement post-exposition (TPE) après une prise de risque sexuel ou un accident d'exposition au sang ;
- Traitement en prophylaxie pré-exposition (PrEP) ;
- Et microbicides.



Les stratégies PTME, TASP, TPE et PrEP ont pour point commun l'utilisation des médicaments antirétroviraux : c'est ce qu'on appelle la prévention médicalisée.



Comment fonctionne la prévention médicalisée ?

L'utilisation des médicaments pour prévenir la maladie n'est pas nouvelle : il existe des médicaments pour prévenir le paludisme ou la tuberculose, par exemple. Pour le VIH, les ARV sont déjà utilisés pour réduire les risques de transmission mère-enfant depuis de nombreuses années.

Dans le cadre des nouvelles stratégies de prévention médicalisée, on peut distinguer 2 cas de figure :

- **La personne est déjà infectée par le VIH (elle est séropositive).** Si on a été infecté.e par le VIH, plus tôt on découvre sa séropositivité, plus vite on peut bénéficier des nombreux avantages des traitements. D'une part, les traitements prolongent et améliorent la qualité et l'espérance de vie des personnes séropositives ; d'autre part, ils permettent de d'empêcher la transmission du VIH à d'autres personnes. Pourquoi ? Car les traitements permettent de bloquer la multiplication du virus dans l'organisme. Si le traitement est bien pris, la personne séropositive obtiendra une charge virale indétectable, c'est-à-dire qu'il n'y a presque plus de virus dans son organisme et cela empêche ainsi la transmission du virus, que ce soit lors de relations sexuelles, de contact avec le sang, ou de la mère à l'enfant. **C'est ce qu'on appelle le concept de « Traitement comme Prévention » (Treatment as prevention, TasP).**
- **La personne n'est pas infectée le VIH (elle est séronégative).**
 - Un traitement peut être prescrit avant une exposition sexuelle, lorsque la personne a prévu d'avoir un rapport sexuel non-protégé avec une personne potentiellement séropositive ou lui ayant déjà annoncé sa séropositivité. Dans ce cas, le traitement peut permettre aux personnes séronégatives d'éviter d'être infectées par le VIH même si elles ont été en contact avec le virus. **C'est ce qu'on appelle un traitement pré-exposition (PrEP).**
 - Un traitement ARV peut également être prescrit après une exposition sexuelle ou un accident d'exposition au sang (par exemple lorsqu'un agent de santé se pique avec une seringue après avoir administré un soin à une personne séropositive). **C'est ce qu'on appelle un traitement post-exposition (TPE).**

Le TasP en question(s)...

C'est quoi le TasP ?

Le TASP (abréviation de "*Treatment as Prevention*", traitement comme prévention) s'inscrit dans le cadre de la prévention combinée, qui fait de plus en plus appel aux stratégies de prévention médicalisée utilisant les médicaments antirétroviraux. A ce titre, il correspond parfaitement aux recommandations du « test and treat » discutées actuellement, qui visent à associer dépistage étendu et traitement pour combiner le bénéfice individuel (amélioration de la santé) avec le bénéfice collectif apporté par la diminution des risques de transmission.

Le TasP prend en compte la preuve scientifiquement établie de la forte réduction du risque de transmission du VIH au partenaire hétérosexuel d'une personne séropositive, dont la charge virale est contrôlée et en l'absence d'autres IST.



Comment ça marche ?

Lorsqu'il est efficace et bien observé par le patient, le traitement antirétroviral permet de faire baisser la quantité de VIH dans le sang (le nombre de « copies », autrement dit la « charge virale »), jusqu'à la rendre indétectable. La diminution de la quantité de VIH dans le sang entraîne généralement une diminution de la quantité de VIH dans le sperme et les sécrétions vaginales, et ainsi une réduction du risque de transmettre le VIH lors de rapports sexuels. Autrement dit, **si le traitement est efficace, alors la charge virale peut devenir indétectable. Dans ce cas, le risque de transmission du VIH est considérablement réduit, et peut devenir proche de zéro. Mais attention : le risque zéro n'existe pas, et un risque résiduel de transmission existe donc toujours !**

Cela signifie que la mise sous traitement d'une personne séropositive consentante, quel que soit son état de santé et l'évolution de son infection, est une stratégie très efficace pour limiter la transmission vers d'autres personnes. Les recommandations internationales, et notamment celles de l'OMS, poussent ainsi à la mise sous traitement précoce des personnes sans que celle-ci soit forcément liée à l'état de santé de la personne ; c'est la stratégie du « test and treat » (« dépister et traiter »).

Qui est concerné par le TasP ?

Le TasP concerne des personnes séropositives au VIH bénéficiant d'un suivi médical complet et régulier. Le TasP s'inscrit dans les stratégies de prévention « positive », qui visent à prendre en compte la situation et les besoins différents des personnes vivant avec le VIH et de réduire leur angoisse de transmettre le virus.

Compte tenu des recommandations OMS du « test and treat », le TasP s'adresse a priori à toute personne infectée par le VIH ayant connaissance de son statut sérologique. Mais il est particulièrement intéressant pour un couple sérodifférent (l'un des partenaires est positif, l'autre est négatif), où l'option de ne plus utiliser le préservatif peut donc être envisagée.

Quel mode d'emploi ?

Il n'existe pas réellement de mode d'emploi identique du TasP, puisqu'il s'agit d'identifier le meilleur traitement possible pour chaque individu infecté par le VIH. **Mais on sait que pour qu'un traitement ARV soit efficace en termes de prévention de la transmission du VIH, il faut qu'il le soit d'abord comme traitement de l'infection.** Et pour cela, il faut :

- Qu'il permette de réduire efficacement, rapidement et durablement la charge virale à un niveau indétectable (dans le sang, le sperme et les sécrétions vaginales) ;
- Qu'il soit allégé pour être plus facile à suivre dans la durée (plus les produits et les prises sont nombreuses, plus il sera difficile de rester observant à long terme) ;
- Qu'il provoque peu d'effets secondaires et/ou indésirables (dans le cas contraire, la personne sera tentée d'arrêter son traitement ou éprouvera des difficultés à le prendre régulièrement aux doses prescrites) ;
- Qu'il engendre le moins possible de risques de résistance aux traitements antirétroviraux (tant pour la personne infectée elle-même que pour son/sa partenaire qui viendrait par exemple à être infectée au cours d'un rapport sexuel non-protégé).

C'est pour cette raison que les nouvelles molécules et les nouvelles combinaisons de médicaments antirétroviraux sont privilégiées : elles sont plus efficaces contre le VIH, se prennent une fois par jour, provoquent moins d'effets secondaires/indésirables, et présentent peu de risques de résistance.

Les dernières **recommandations de traitements de l'OMS (2015)** préconisent :

- ✓ Une association en doses fixes de trois antirétroviraux de première intention dans un seul comprimé ;
- ✓ Le schéma thérapeutique *Tenofovir + Lamivudine (ou Emtricitabine) + Efavirenz (TDF+3TC (ou FTC)+EFV)*, parce qu'il est simple, moins toxique et peut être utilisé dans toutes les populations, sauf chez les très jeunes enfants.
- ✓ Pour les enfants de moins de trois ans, le schéma thérapeutique doit comporter un autre ARV, le *Lopinavir/ritonavir (LPV/r)*.

Bien entendu, ces combinaisons sont assorties de précautions, de critères à respecter pour adapter le choix du premier traitement à la situation individuelle de chacun (la charge virale, le taux de CD4, les résistances, l'état des reins et du foie, la présence ou non d'une hépatite B et/ou C, les facteurs de risques cardio-vasculaires, le mode de vie, certains examens génétiques, le désir d'enfant, etc.) Ces recommandations sont également adaptées dans chaque pays, dont les algorithmes de traitements prennent également en compte la disponibilité des molécules ou de leurs génériques, leurs coûts, etc.

Depuis quand parle-t-on du TasP ?



- **2008 :** une équipe de médecins suisses autour du Dr Hirschel affirme que sous certaines conditions (charge virale indétectable depuis au moins six mois, excellente observance, et dépistage et traitement régulier des infections sexuellement transmissibles), le traitement bien suivi réduit fortement le risque de transmission du VIH. C'est la première fois qu'est affirmée officiellement une réalité que les praticiens avaient constatée sur le terrain.
- **2011 :**
 - ✓ Les premiers résultats de l'essai HPTN 052 prouvent que dans des couples hétérosexuels sérodifférents, le taux de transmission du VIH à l'intérieur du couple est réduit de 96 % si la personne séropositive est sous traitement ARV bien conduit avec une charge virale indétectable.
 - ✓ Une étude menée à San Francisco montre que le niveau de « charge virale communautaire » (la quantité de virus qui circule dans une communauté) a un impact décisif sur la baisse du nombre de nouvelles contaminations observées chez les hommes homosexuels.
- **2013 :**
 - ✓ L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise la mise sous traitement dès lors que les défenses immunitaires passent en dessous du seuil de 500 CD4/mm³ (contre 350 précédemment), et la simplification du traitement de première ligne avec une combinaison à base de Tenofovir à prendre en prise unique.
 - ✓ En France, publication du Rapport 2013 du groupe d'experts sur le VIH, qui recommande désormais le traitement antirétroviral à toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit le taux de CD4, à la fois pour des raisons de santé individuelle et de prévention de la transmission du virus. En primo-infection, il faut, de plus, mettre en place le traitement très rapidement.
 - ✓ **2014 :** publication des résultats de l'Etude Partner, qui ne montrent aucune transmission du VIH au sein des couples hétérosexuels sérodifférents et confirment l'efficacité du TasP.
- **2015 :**
 - ✓ Les résultats définitifs de l'étude HPTN 052 montrent que le traitement ARV réduit de 93 % les risques de transmission du VIH dans un couple hétérosexuel sérodifférent dont l'un des partenaires est séronégatif pour le VIH et l'autre séropositif.
 - ✓ Nouvelles recommandations de l'OMS en faveur de la mise sous traitement de toute personne vivant avec le VIH sans tenir compte du taux de CD4.

Quels sont les principaux travaux de recherche ?



Etudes sur le TasP :

- **HPTN 052** (Afrique, d'Amérique latine, d'Asie et des Etats-Unis) : essai menée chez 1 700 couples sérodifférents et qui révélait une réduction de la transmission de l'ordre de 93 % lorsque le partenaire séropositif était traité par ARV, et montrait l'absence de transmission quand le traitement avait été initié.
- **PARTNER** (75 sites en Europe) : suivi d'une cohorte de plus de 1 100 couples sérodifférents dont près de 35 % de couples homosexuels, au sein de laquelle aucune transmission du VIH n'est constatée au sein de ces couples, ce qui confirme donc l'efficacité du TasP.
- **Etude en cours :** EVARIST (France) de l'ANRS auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes.

Etudes sur le test and treat :

- **START** (35 pays européens) : cohorte de 215 sites, qui démontre l'efficacité de la stratégie "test and treat" (53% de réduction de la morbidité du au VIH chez les personnes traitées dès le dépistage)

- **TEMPRANO** (Côte d'Ivoire) : essai de l'ANRS, qui confirme un meilleur contrôle de l'infection et une diminution de 44% de la morbidité avec un traitement démarré au dessus de 500 CD4.
- **Essais en cours** : TasP ANRS 12249 (Afrique du Sud), PopART HPTN 071 (Afrique du Sud, Zambie), SEARCH (Kenya, Ouganda), et Combination Prevention project (Botswana).

Quelle est l'efficacité du TasP par rapport aux autres moyens de prévention ?

Outil	Réduction du risque de transmission du VIH	Essais, produits utilisés et publications correspondantes
<i>TasP</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 92% ✓ 92% ✓ 96% 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Méta-analyse ATTIA et al, Aids 2009 ✓ Donnel et al, Lancet 2010 ✓ HPTN 052, NEJM 2011
<i>PrEP par voie orale quotidienne ou « à la demande »</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 44% (15-63%) ✓ -4 (-49-27%) => arrêt de l'essai ✓ 6 (-52-41%) => arrêt de l'essai ✓ 62% (34-78%) ✓ 73% (49-85%) ✓ 63% (21-83%) ✓ 86% (39-99%) ✓ 86% (62-96%) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IPREX (Truvada), NEJM 2010 ✓ Voice (Ténofovir) ✓ Fem-PrEP (Truvada) ✓ Partners PrEP (Ténofovir), IAS 2011 ✓ Partners PrEP (Truvada), IAS 2011 ✓ TDF2 (Truvada), IAS 2011 ✓ iPergay (Truvada « à la demande ») ✓ PROUD (Truvada « à la demande »)
<i>PrEP par voie vaginale / Microbicide</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 39% (6-60%) ✓ -49 (-129-3%) => arrêt de l'essai ✓ 27% (15-61%) ✓ 31% (15-37%) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CAPRISA 004 (gel Ténofovir), Science 2010 ✓ Voice (gel Ténofovir) ✓ ASPIRE (gel Dapivirine), CROI 2016 ✓ RING Study (gel Dapivirine), NEJM 2016
<i>Circoncision</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 60% (en moyenne) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 études (Afrique)
<i>Préservatif</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 80% (35-94%) ✓ 78% 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cochrane, Weller & Davis-Beatty 2001 ✓ Donnel et al, Lancet 2010

Quelles seraient les conditions nécessaires au développement local du TASP et du "Test and treat" ?

Compte tenu des nouvelles recommandations de l'OMS, il serait nécessaire de **réviser au plus vite les recommandations de chaque pays pour les rendre conformes aux nouveaux standards internationaux.**

Cette révision devrait inclure en particulier les éléments suivants :

- ✓ L'initiation du traitement précocement chez les personnes vivant avec le VIH en couple ainsi que toute personne le souhaitant afin de réduire le risque de transmission sexuelle (notamment les populations les plus exposées au VIH) et ce sans tenir compte du taux de CD4 ;
- ✓ La généralisation des combinaisons à base de Ténofovir en une seule prise comme traitement de première ligne préférentiel ;
- ✓ La mise à disposition des formulations pédiatriques aux enfants vivant avec le VIH ;
- ✓ L'adoption de stratégies de dépistage efficaces, qu'elles soient communautaires ou non, afin de faciliter l'accès au diagnostic précoce et lever une des principales barrières à l'accès au traitement.

Quelles sont les principales questions encore en suspens ?

Tout d'abord, **le suivi des cohortes et les essais n'ont pas encore répondu à certaines questions :**

- ✓ La quantité de virus détectable dans le sperme n'est pas toujours la même que dans le sang, mais on ne sait pas encore comment dans quelle mesure cela augmente la capacité de transmission du VIH ;
- ✓ Il est sans doute possible d'envisager de nouvelles stratégies d'allègement thérapeutique favorisant une meilleure observance dans la durée (nouveaux modes d'administration ? durée de vie plus longue des ARV ? prise intermittente ? ...) ;
- ✓ Il convient de poursuivre les essais de pharmacovigilance pour évaluer les risques d'effets secondaires/indésirables et de résistances à long terme provoqué par une mise sous traitement précoce.



En cas d'adoption du TasP et de la stratégie Test and treat dans les programmes nationaux, d'autres questions ou préoccupations méritent réflexion.

Questions liées à la place du TasP dans les discours et stratégies de prévention :

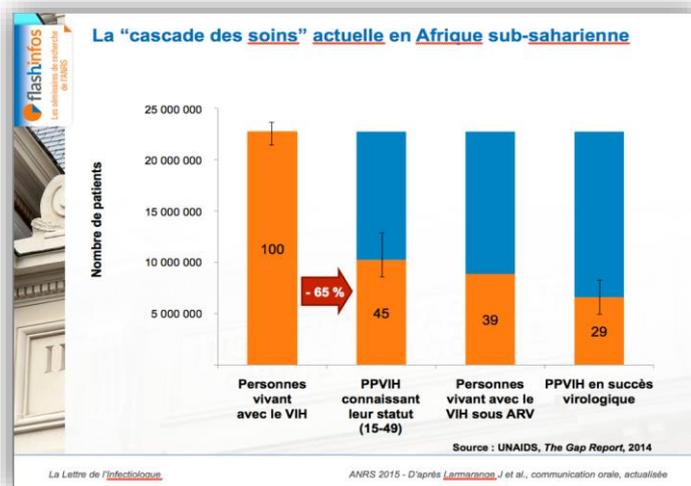
- ✓ Même avec une charge virale sanguine indétectable sous traitement ARV, il existe un risque « résiduel » de transmettre le VIH : quelle place du TasP dans la prévention combinée du VIH, aux côtés des autres moyens de prévention (préservatifs, traitement post-exposition, prophylaxie pré-exposition...) ? comment faire en sorte que le TasP ne devienne pas "l'unique parole préventive" auprès des personnes séropositives ? comment rassurer les patients sur la possibilité de retrouver une vie sexuelle épanouie allégée de la crainte de transmettre le virus,

sans pour autant qu'une proposition de TasP soit interprétée comme une incitation à abandonner les autres méthodes de prévention ?

- ✓ Quelle évolution des comportements de prévention à moyen et long terme ? quels recours aux autres stratégies de prévention ? risque d'effet "fin du sida" pour le grand public, déjà observé avec les trithérapies ?
- ✓ Le TasP ne protège pas des autres IST et n'est pas un contraceptif : risques de recrudescence des cas d'autres IST ? risque de recrudescence des cas de grossesses indésirées ?
- ✓ Jusqu'à présent, le discours de prévention était surtout véhiculé par les conseillers psychosociaux, les animateurs / pairs-éducateurs, formés spécifiquement : comment renforcer leurs compétences sur la prévention médicalisée ? comment impliquer les professionnels de santé dans ce travail d'information et de sensibilisation ? comment inscrire cette activité dans leurs pratiques quotidiennes ?

Questions liées au dépistage :

- ✓ Le TasP ne peut être envisagé comme outil de prévention que si les personnes infectées par le VIH sont d'abord dépistées et traitées : comment pour inciter au dépistage toutes les personnes qui ne connaissent pas encore leur sérologie, en particulier parmi les populations-clés ? quelles stratégies nouvelles faut-il envisager afin de réduire l'effet de déperdition entre actions de prévention et actes de dépistage ? comment faire en sorte que le dépistage ne soit plus un acte ponctuel espacé dans le temps mais un acte régulier et fréquent pour les personnes séronégatives ?
- ✓ Comment poursuivre le développement du dépistage ciblé en stratégie avancée ou mobile, tout en maintenant l'offre de dépistage universel ? Comment et avec quels moyens financiers étendre la couverture de l'offre de dépistage dans les zones géographiques ne disposant pas encore de centres de dépistage ?
- ✓ Comment réintroduire la proposition de dépistage dans les pratiques des professionnels de santé ? faut-il développer le dépistage à domicile ? faut-il proposer partout les autotests ? quels moyens faut-il accorder à la recherche sur les méthodes de « dépistage combiné » (test simultané du VIH et d'une autre pathologie) ?



Questions liées à l'accompagnement des personnes infectées sous traitement

- ✓ L'observance est l'une des clés du succès d'une stratégie TasP : de quelle façon peut-on renforcer le dispositif d'éducation thérapeutique et de counselling pour assurer un niveau maximal d'observance des traitements ?
- ✓ Le succès du TasP repose également sur le succès des traitements de l'infection à VIH, qui doit pouvoir être mesuré régulièrement : quelle offre de suivi médical combiné au TasP ? comment améliorer l'accès aux examens de suivi biologique, et en particulier de la charge virale, alors qu'ils sont encore très peu disponibles dans de nombreux pays ? comment et avec quels moyens financiers étendre la couverture du suivi biologique dans les zones géographiques ne disposant pas encore des plateaux techniques nécessaires ? quel engagement à ce que le suivi biologique soit gratuit ou au moins accessible financièrement pour le plus grand nombre ?

Questions éthiques

- ✓ Face aux efforts d'incitation au dépistage et à une mise sous traitement précoce, comment garantir le respect des droits ainsi que la décision libre et éclairée de débuter ou non un traitement ? Comment éviter le risque de l'injonction thérapeutique, alors qu'une bonne observance des traitements repose largement sur le caractère volontaire et consenti de la mise sous traitement ?
- ✓ Si la stratégie du TASP était dans un premier temps limitée à un certaines catégories de personnes jugées prioritaires, quels seraient les critères les mieux adaptés ? comment communiquer sur ces critères auprès de l'ensemble des personnes infectées par le VIH ? si ces catégories prioritaires correspondaient aux populations-clés (hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, travailleur.se.s du sexe, usager.ère.s de drogues, personnes en détention), quels risques de renforcer la stigmatisation/discrimination envers ces populations ?
- ✓ Quel engagement des bailleurs de fonds internationaux et des Etats à financer et soutenir les programmes de prévention médicalisée alors que les financements internationaux actuels ne permettent toujours pas une couverture à 100% de l'accès aux traitements pour les personnes déjà dépistées ?
- ✓ Quid des personnes qui feront « parties » des 10/10/10 ne connaissant pas leur sérologie, n'ayant pas accès aux soins, n'ayant donc pas une charge virale indétectable et pouvant par conséquent exposer leur.s partenaire.s au risque d'infection par le VIH ?

La PrEP en question(s)...

C'est quoi la PrEP ?

La PrEP (prophylaxie pré-exposition) est un traitement préventif qui consiste en la prise d'un médicament ARV pour empêcher la contamination par le VIH. Après la démonstration de son efficacité en administration par voie orale (en comprimés) dans le cadre de la recherche biomédicale, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé la PrEP pour des personnes très exposées au VIH et qui ne veulent pas ou ne peuvent pas se protéger en utilisant des préservatifs. Le mode d'administration par voie vaginale (en gel ou anneau vaginal) est également testé mais l'efficacité démontrée n'est pas encore suffisante pour que l'OMS puisse l'inclure dans ses recommandations.

A ce jour, l'efficacité de la PrEP a été évaluée en utilisant le ténofovir (TDF), une molécule déjà approuvée pour le traitement du VIH. Elle a été testée, seule ou en association avec l'emtricitabine (FTC), qui a elle aussi déjà fait ses preuves dans les trithérapies. Les 2 médicaments sont combinés dans une seule pilule, le Truvada® (ou ses équivalents génériques). Cette combinaison de 2 principes actifs a été choisie parce qu'ils sont à prendre une seule fois par jour, qu'ils demeurent dans le sang pendant une longue période, ont peu d'effets secondaires et présentent peu de résistance aux traitements.



Comment ça marche ?

L'administration de ces médicaments avant l'exposition au virus permet d'atteindre des concentrations du médicament qui vont bloquer la transmission sexuelle ou par voie sanguine du VIH.

L'utilisation des médicaments pour prévenir la maladie n'est pas nouvelle : il existe des médicaments pour prévenir le paludisme ou la tuberculose, par exemple. Les médicaments ARV sont déjà utilisés pour réduire les risques de transmission mère-enfant, après une exposition sexuelle ou professionnelle, ou accident d'exposition au sang (Traitement post-exposition ou TPE).

Qui peut recourir à la PrEP ?

Pour le moment, les chercheurs concentrent leur attention sur les populations très exposées en raison du niveau élevé de personnes infectées parmi leurs partenaires potentiels ou de la répétition des expositions (rapports sexuels ou injections). Même si pour le moment la majorité des personnes ayant recours à la PrEP sont des HSH, la PrEP n'est donc pas réservée aux hommes homosexuels mais peut être utilisée par les personnes hétérosexuelles.

- En France, la PrEP est recommandée pour les hommes non infectés par le VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) ou pour les personnes transgenres rapportant des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois ; ou ayant présenté dans l'année plusieurs épisodes d'IST ; ou ayant eu plusieurs recours à un traitement post-exposition ; ou consommant des substances psychoactives lors des rapports sexuels.
- Elle peut aussi être envisagée en France pour :
 - ✓ Les travailleuses et travailleurs du sexe (TS) exposé-e-s à des rapports sexuels non protégés ;
 - ✓ Les usagers de drogues injectables (UDI) à risque de partage de seringues ;
 - ✓ Les personnes ayant des rapports sexuels non protégés dans un groupe où l'infection VIH est particulièrement élevée (Guyane, personnes ayant des partenaires sexuels multiples, originaires d'un pays où la prévalence du VIH est forte...)

Quel mode d'emploi ?

La PrEP peut être prise de façon continue (seul mode d'emploi pour le moment validé par l'OMS) ou de façon intermittente (mode d'emploi validé en France pour les HSH et les personnes transgenres). Dans tous les cas, la PrEP ne peut pas être envisagée avant d'avoir confirmé l'absence d'infection par le VIH chez la personne destinée à la recevoir.

- **La PrEP dite « continue » par un comprimé quotidien de Truvada®** : étudiée dans plusieurs essais, elle consiste à prendre des ARV tous les jours pour assurer une protection continue vis-à-vis de la transmission sexuelle. A ce jour, c'est la modalité recommandée pour les femmes et les personnes transgenres.

- ✓ Rapports anaux : l'activité optimale protectrice chez les HSH est obtenue après 7 jours de prise continue d'antirétroviraux avec une adhésion maximale/parfaite.
- ✓ Rapports vaginaux : la protection optimale est obtenue après 21 jours de prise quotidienne (diffusion plus lente des ARV, moindre concentration cervico-vaginale du TDF).

⇒ **La PrEP dite « intermittente » ou « à la demande »** : démontrée par l'essai iPergay en France, elle consiste à prendre les antirétroviraux quelques heures avant, puis quelques heures après un rapport sexuel non protégé. Soit deux comprimés de Truvada® pris entre 24h et 2h précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la prise précédant la relation sexuelle.

- ✓ Cela veut dire que les comprimés sont utilisés seulement lorsque la personne prévoit d'avoir des rapports sexuels dans les prochaines heures.
- ✓ L'efficacité de ce schéma n'a été démontrée que chez des HSH à haut risque d'acquisition du VIH.

Depuis quand parle-t-on de la PrEP ?



- **1995** : Premières publications sur des modèles animaux.
- **2004** : Suite aux essais iPREX et PARTNERS, le Truvada reçoit son autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte (2005 en Europe).
- **2012** : aux États-Unis, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) valide l'utilisation de Truvada en prise quotidienne dans la prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour les adultes séronégatifs à haut risque de contamination par voie sexuelle
- **2012** : en France, publication d'avis par le Conseil national du sida (CNS) et par un groupe d'experts coordonné par le Professeur Yéni.
- **2014** : Le Center for Disease Control et l'OMS émettent des recommandations positives sur l'utilisation de Truvada dans la PrEP pour les populations à risque d'acquisition de l'infection à VIH par voie sexuelle.
- **2015** : en France, mise en place du "Comité scientifique spécialisé temporaire - RTU Truvada en Prophylaxie pré-exposition", qui estime favorable le rapport bénéfice/risque de Truvada dans la PrEP chez les HSH, mais doit évaluer le rapport bénéfice/risque de Truvada dans les autres populations à risque (HSH, transsexuels, couples sérodifférents, couples dans le cadre de la Procréation médicalement assistée, hétérosexuels multipartenaires, usagers de drogues).

Quels sont les principaux essais cliniques ?

- **iPREX** (Pérou, Brésil, Equateur, Etats-Unis, Afrique du Sud, Thaïlande), essai de Truvada contre placebo, effectué chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH).
- **PARTNERS** (Kenya, Ouganda), essai de 2 modes de PrEP contre placebo v (Ténofovir / Truvada), réalisé chez des sujets hétérosexuels au sein de couples sérodifférents.
- **CAPRISA 004** (Afrique du Sud), essai d'un gel vaginal de Ténofovir contre placebo, réalisé chez des femmes régulièrement exposées au VIH
- **Fem-PrEP** (Kenya, Tanzanie, Afrique du Sud), essai de PrEP quotidienne de Truvada réalisé chez des femmes régulièrement exposées au VIH
- **VOICE** (Ouganda, Afrique du Sud, Zimbabwe), comparaison de l'efficacité de 3 modes de PrEP contre placebo (ténofovir seul / Truvada / gel contenant du ténofovir) chez des femmes séronégatives.
- **PROUD** (Royaume Uni), essai testant une utilisation de TRUVADA en administration continue et comparant un bras de traitement immédiat versus un bras de traitement différé de douze mois.
- **iPergay** (France), essai versus placebo testant une utilisation de Truvada à la demande autour de l'acte sexuel à risque (premiers résultats connus sur cette modalité d'administration discontinue).



Quelle est l'efficacité de la PrEP par rapport aux autres moyens de prévention ?

Outil	Réduction du risque de transmission du VIH	Essais, produits utilisés et publications correspondantes
TasP	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 92% ✓ 92% ✓ 96% 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Méta-analyse ATTIA et al, Aids 2009 ✓ Donnel et al, Lancet 2010 ✓ HPTN 052, NEJM 2011
PrEP par voie orale quotidienne ou « à la demande »	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 44% (15-63%) ✓ -4 (-49-27%) => arrêt de l'essai ✓ 6 (-52-41%) => arrêt de l'essai ✓ 62% (34-78%) ✓ 73% (49-85%) ✓ 63% (21-83%) ✓ 86% (39-99%) ✓ 86% (62-96%) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IPREX (Truvada), NEJM 2010 ✓ Voice (Ténofovir) ✓ Fem-PrEP (Truvada) ✓ Partners PrEP (Ténofovir), IAS 2011 ✓ Partners PrEP (Truvada), IAS 2011 ✓ TDF2 (Truvada), IAS 2011 ✓ iPergay (Truvada « à la demande ») ✓ PROUD (Truvada « à la demande »)

PrEP par voie vaginale / Microbicide	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 39% (6-60%) ✓ -49 (-129-3%) => arrêt de l'essai ✓ 27% (15-61%) ✓ 31% (15-37%) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CAPRISA 004 (gel Ténofovir), Science 2010 ✓ Voice (gel Ténofovir) ✓ ASPIRE (gel Dapivirine), CROI 2016 ✓ RING Study (gel Dapivirine), NEJM 2016
Circoncision	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 60% (en moyenne) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 études (Afrique)
Préservatif	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 80% (35-94%) ✓ 78% 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cochrane, Weller & Davis-Beatty 2001 ✓ Donnel et al, Lancet 2010

Qu'en dit le Conseil National du Sida en France ?

La PrEP permet de réduire significativement le risque d'acquisition du VIH chez des personnes fortement exposées au risque par rapport à la seule promotion des moyens classiques, mais :

- ✓ « L'offre de PrEP devra s'inscrire dans une approche globale articulant prévention, dépistage et traitement, afin d'intégrer l'outil PrEP dans la palette des moyens de prévention et nécessitera de reconstruire le discours de prévention en fonction des situations et des publics concernés ;
- ✓ L'ancrage de l'usage des antirétroviraux en PrEP dans une stratégie de prévention combinée devra être matérialisé par une présentation du médicament sous un nom commercial distinct et accompagné d'une notice spécifique à son indication préventive. Un packaging incluant des préservatifs apparaît souhaitable.
- ✓ Le dispositif devra combiner une offre globale de services de prévention, dépistage, accès à une prise en charge médicale, information, écoute et accompagnement psychosocial pour garantir la démarche éclairée des personnes. La qualité de l'adhésion au protocole de PrEP repose sur la compréhension des personnes de l'intérêt, des limites et des contraintes de l'outil, et sur la réflexion sur les circonstances d'exposition au risque et sur les moyens de prévention mobilisables, dont la PrEP, pour y répondre ;
- ✓ L'impact du nouvel outil devra être évalué à la fois sur le plan médical et sanitaire (pharmacovigilance, surveillance virologique et épidémiologique) et sur le plan comportemental et social (caractéristiques sociodémographiques des usagers, évolution des comportements face au risque, des pratiques de dépistage et de recours aux autres moyens de prévention, observation des usages réels de la PrEP) ».



Qu'en dit le Comité RTU-Truvada en France ?

Le rapport bénéfice/risque de Truvada chez les HSH adultes à risque élevé d'acquisition du VIH par voie sexuelle est favorable. Mais les données scientifiques ne sont pas encore complètes pour les autres populations à risque :

- Les données scientifiques ne permettent pas de se prononcer sur le rapport bénéfice/risque de la PrEP chez les personnes hétérosexuelles, les couples sérodifférents (y compris ceux hétérosexuels souhaitant concevoir un enfant), et les usagers de drogue par voie intraveineuse.
- Chez les hétérosexuels, le bénéfice/risque peut être reconsidéré dans des populations particulièrement exposées au VIH (Guyane ou personnes originaires d'Afrique subsaharienne).
- Dans le cas des couples sérodifférents, la PrEP n'a pas de bénéfice démontré si le partenaire séropositif reçoit un traitement efficace, dont l'effet préventif (en rendant la charge virale indétectable) est suffisant en lui-même. En revanche, le partenaire séronégatif peut attendre un bénéfice de la PrEP en cas de rapports extraconjugaux, ou si son partenaire séropositif n'est pas traité efficacement.



Quelles sont les principales questions encore en suspens ?

En cas d'adoption de la PrEP pour les HSH dans les programmes nationaux :

- Quel est le meilleur mode d'utilisation de Truvada en prévention : à la demande ou en continu ?
- Quelle observance de la PrEP à moyen et long terme chez les personnes séronégatives ? chez des HSH ayant de nombreux partenaires sexuels et/ou de nombreux rapports sexuels ?
- Quels effets indésirables à long terme liés à la prise de Truvada en PrEP ?
- Quels risques associés au développement de résistances à Truvada à moyen et long terme ?
- Quelle place de la PrEP dans la prévention combinée du VIH, aux côtés des autres moyens de prévention (préservatifs, traitement post-exposition, "Treatment as Prevention, TasP"...) ?
- Quelle offre de dépistage et quel suivi médical combiné à la PrEP ? quelle option thérapeutique en cas d'infection par le VHB ? quelles interactions avec d'autres traitements ? avec les drogues et l'alcool ?
- Si la prescription de la PrEP était limitée aux HSH, quels risques de réactiver la représentation du VIH/sida comme une maladie des HSH et ainsi la stigmatisation/discrimination/homophobie ?

Questions supplémentaires en cas d'adoption de la PrEP pour les populations à risques dans les programmes nationaux, notamment dans les PED :



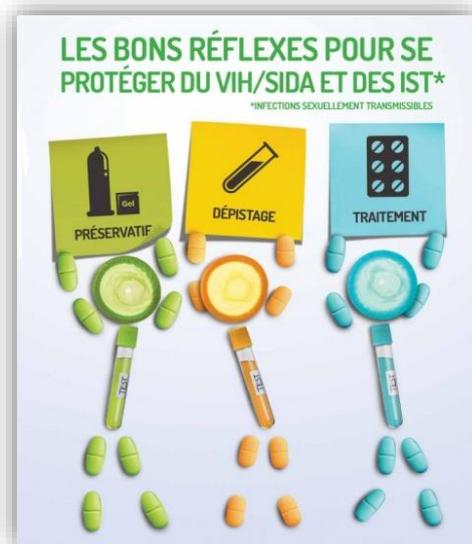
- ✓ Quel dispositif d'éducation thérapeutique / soutien à l'observance pour les personnes séronégatives qui voudraient recourir à la PrEP ?
- ✓ Quel dispositif pour la PrEP dans les prisons et auprès des usagers de drogues alors que les dispositifs de réduction des risques (RdR) sont souvent inexistantes ?
- ✓ Quelle information pour la population générale ? risques de confusion « prise d'ARV = séropositivité » et de pression sociale/stigmatisation des familles et de l'entourage ? quelle information pour les partenaires, les familles et l'entourage ?
- ✓ Quelle évolution des comportements de prévention à moyen et long terme ? quels recours aux préservatifs et autres moyens de prévention ? risque d'effet « fin du sida » pour le grand public, déjà observé avec les trithérapies ? risques de « PrEP sauvage » et de partage de la PrEP avec l'entourage ?
- ✓ La PrEP ne protège pas des autres IST et n'est pas un contraceptif : risques de recrudescence des cas d'autres IST ? risque de recrudescence des cas de grossesses indésirées ?
- ✓ Quid de l'accès aux ARV pour les personnes déjà infectées par le VIH alors que la couverture par les ARV est encore très insuffisante (+ ou- 40 % en Afrique centrale et de l'Ouest) ? Quelle priorité, notamment pour les pays à épidémie concentrée ?
- ✓ Quid de la mobilisation des financements internationaux et de l'orientation des financements de la lutte contre le sida à moyen et long terme ? risque d'effet « fin du sida » pour les Etats et la classe politique ? Quelle incidence sur le prix des molécules et sur la production de génériques ?



Où trouver davantage d'informations ?

Sur la prévention combinée

- ❖ Vous trouverez de nombreuses ressources sur la PrEP et les autres modes de prévention en consultant le Centre de Ressources en ligne sur le VIH/sida en Afrique : <http://www.platorme-elsa.org/category/prevention/>
- ❖ Le CRIPS – Île de France revient sur les différentes stratégies de prévention à travers un dossier thématique intitulé « La prévention combinée ou adaptée » : <http://tinyurl.com/gn3db6r>
- ❖ « Les nouveaux enjeux de la prévention combinée du VIH » : l'Observatoire du sida et des sexualités fait le point sur les connaissances scientifiques actuelles en matière de lutte contre le VIH/sida et les autres IST et de réfléchir aux différents impacts de celles-ci en termes de campagnes et de pratiques de prévention. Le rapport est disponible ici : <http://tinyurl.com/zmphisnu>
- ❖ La Plateforme Prévention Sida basée à Bruxelles propose également un dossier clair et synthétique dans le cadre d'une campagne d'information « Les bons réflexes pour se protéger du VIH/sida et des IST » (affiche ci-dessus) : <http://tinyurl.com/gtyu67a>



Sur le TasP

- ❖ Les nouvelles recommandations de l'OMS pour le traitement de l'infection à VIH et la prophylaxie pré-exposition sont disponible ici : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1 (en anglais seulement)
- ❖ Une synthèse des enjeux du TasP pour les Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), avec l'ONG Global Forum on MSM & HIV – MSMGF : <http://tinyurl.com/zlvwpt7>

Sur la PrEP

- ❖ Le site VIH.org propose un dossier très complet, dont nous nous sommes largement inspirés : <http://vih.org/dossier/prep-prophylaxie-pre-exposition>
- ❖ L'association AIDES a publié un « Petit guide à l'intention des (futurs-res) utilisateurs-trices de PrEP », intitulé « La PrEP, mode d'emploi » et librement téléchargeable sur le site de l'association (<http://tinyurl.com/jfxp2lh>). Un dossier en ligne est aussi disponible sur le site de l'association : <http://www.aides.org/info-sante/prep>
- ❖ Le site PrEP-info fournit lui aussi des informations pratiques pour les personnes souhaitant ou ayant déjà recours à la PrEP : <http://prep-info.fr/>
- ❖ Sur « Les enjeux de la PrEP en Afrique », les diapositives de la communication de Joseph Larmarange lors de la Convention Nationale de Sidaction qui s'est tenue à Paris les 3 et 4 juin 2016 : <http://tinyurl.com/hogdwsy>