

# PrEP : IPERGAY, PREVENIR, et après ?

Mais tout ne se résume pas à cela pour des raisons plus procédurales que techniques. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été donnée aux Etats Unis en suivant le protocole de l'essai iPrEx, à savoir le traitement en continu. L'autorisation de mise sur le marché européenne est identique. Elle a donc été traduite en France par une autorisation de mise sur le marché, et sa prise en charge par l'assurance maladie, d'une prescription pour un usage en continu. Qu'est devenu l'usage de la PrEP à la demande ? Il est considéré comme « hors AMM », théoriquement non pris en charge. Pour autant, il a fait l'objet de recommandations autant de la part des experts français que de l'ANSM et enfin par la Haute Autorité en Santé. Cette méthode est donc reconnue et légale. Le cadre de son utilisation est clairement précisé dans [un document de la HAS](#)

Seule adjonction à faire à ce document depuis qu'il existe : le Truvada est aujourd'hui remplacé en France par des médicaments génériques.

Doit-on s'arrêter là ? Certainement pas. Il reste à la recherche à consolider le cadre d'utilisation dit « à la demande » pour que la recommandation universelle décrite plus haut devienne totalement valide. En effet, les expérimentations de PrEP à la demande ne sont pas encore considérées comme suffisamment probantes. Les doutes qui subsistent à la marge sont plus difficiles à lever que sur le principe de la PrEP en continu. Les expérimentations sur le traitement en continu ont montré qu'en cas d'utilisation moins rigoureuse, en oubliant des prises, la protection plus ou moins acquise jusqu'à un niveau de décrochage de moins de trois prises par semaine. Cela se rapproche donc d'un usage à la demande plus ou moins fréquent - la moyenne d'utilisation dans l'essai IPERGAY est précisément à ce niveau là - et, d'autre part, les preuves tangibles de l'efficacité de la séquence de démarrage et d'arrêt sont très difficiles à obtenir. Il reste que l'accumulation de données sur le suivi de personnes utilisant le protocole « à la demande » est le moyen le plus simple pour consolider la validité de cette méthode dans son ensemble. C'est ce à quoi s'attellent les chercheurs français qui l'ont initié en espérant progressivement faire autorité en la matière. Voici le résumé des dernières présentations de résultats et publications à ce sujet.

## PREVENIR, PREvention du Vih EN Ile-de fRance

*L'étude PREVENIR est une recherche menée en Ile-de-France pour étudier les conditions de l'implémentation de la PrEP auprès d'une population de personnes à haut risque d'acquisition du VIH désireuses d'adopter ce mode de prévention biomédicale. Elle a été constituée pour permettre, au-delà de la simple dispensation d'un traitement préventif, de recueillir des données scientifiques sur l'usage de la PrEP ainsi que sur les comportements des usagers. Elle permet en outre d'étudier le déploiement au sein des structures médicales des procédures de suivi des personnes et de la montée en puissance du dispositif. Enfin, et surtout, l'objectif de PREVENIR est de mesurer à terme l'impact de la PrEP sur l'épidémie d'infection à VIH dans la région la plus touchée de France.*

Lors de la conférence mondiale de juillet 2018, les investigateurs ont présenté un premier bilan de PREVENIR. Ils ont rappelé à cette occasion les conditions de déroulement de l'étude. Il s'agit de mettre en oeuvre une offre de PrEP en routine constitué par un médicament antirétroviral classique, la combinaison Tenofovir/Emtricitabine disponible en générique de la spécialité initiale, le Truvada. Le suivi médical des personnes comprend une sérologie VIH (un test de 4e génération) au départ, après un mois puis tous les trois mois. Ces visites permettent aussi de tester le fonctionnement rénal ainsi que de rechercher d'éventuelles infections sexuellement transmissibles bactériennes. Elles sont aussi l'occasion de recueillir des données socio-comportementales et sur l'usage de la PrEP. Les usagers ont été répertoriés dans l'étude selon leur schéma d'utilisation de la PrEP, à savoir, à prise quotidienne ou à la demande, c'est à dire selon le mode de prise validé par l'étude IPERGAY.

Les inclusions des personnes dans l'étude PREVENIR ont débuté le 3 mai 2017. Un an après, au 1er mai 2018, 1435 personnes ont rejoint le projet à travers 22 sites d'implantation de l'étude. Ces personnes, âgées en moyenne de 37 ans, se déclaraient à 98,7% comme hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Parmi eux, 59% avaient déjà une expérience de la PrEP d'en moyenne 10 mois. Concernant les schémas d'utilisation de la PrEP, 44% ont démarré l'étude sur l'idée de prise quotidienne et 53% selon le schéma à la demande. Au démarrage, ils se disaient avoir en moyenne 15 (7 à 25) partenaires sexuels dans les trois derniers mois dans le groupe « prise quotidienne » et 10 (5 à 15) dans le groupe « à la demande ». Cela correspond bien à leur choix d'usage de la technique. Ils déclarent respectivement 3 (1-8) et 2 (0-4) rapports sans préservatif dans les 4 dernières semaines.

En termes épidémiologiques, le cumul de données dans PREVENIR concerne 302 personnes-années (PY) dans le groupe « quotidien » et 361 PY dans le groupe « à la demande ». Les personnes ayant quitté l'étude représentent 3,0 et 3,6 pour 100 PY respectivement, dont 1,3 et 1,1 pour 100 PY représentant des personnes qui ont arrêté la PrEP parce qu'elles ne se considéraient plus à risque. Personne n'a interrompu sa participation en raison d'effets liés au médicament. Dans l'un comme l'autre groupe, sur un an, l'incidence constatée d'infection par le VIH est de zéro.

Ce résultat encourage donc les investigateurs à poursuivre l'étude avec les deux schémas de PrEP.

## **Prophylaxie pré-exposition anti VIH avec le tenofovir/emtricitabine par voie orale : expérience d'une clinique hospitalière en France**

*Cet article du journal AIDS présente les résultats médicaux d'un groupe de personnes ayant opté pour l'utilisation de la PrEP et suivis dans un centre hospitalier parisien, l'hôpital Saint Louis. Il s'agit de personnes à haut risque d'acquisition du VIH selon les recommandations d'utilisation françaises auxquelles il a été proposé dans le cadre de leur suivi médical de participer à un groupe d'étude clinique afin de recueillir des données sur leur suivi et leur comportement à des fins scientifiques.*

Les participants de ce groupe d'étude se sont vus proposer une prophylaxie pré-exposition anti VIH (PrEP) par tenofovir/emtricitabine soit en prise quotidienne, soit à la demande ainsi que le suivi médical nécessaire à cette prophylaxie médicamenteuse, à savoir, au démarrage et tous les trois mois, une sérologie VIH, un test de fonctionnement rénal, ainsi que le recueil de données sur leur comportement sexuel, leurs infections sexuellement transmissibles et la tolérance du traitement prophylactique proposé.

L'étude a eu lieu entre le 10 novembre 2015 et le 30 avril 2017. Au cours de cette période, le centre médical a reçu 1069 personnes parmi lesquelles 1049 (98,1%) ont initié une PrEP. L'âge moyen du groupe était de 36 ans, 99,4% d'entre eux se sont déclaré comme hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) et ayant en moyenne 10 partenaires sexuels. Parmi eux, 793 (75,6%) ont opté pour une PrEP « à la demande ». L'ensemble du

suivi des participants a représenté 486 personnes-années de suivi. Quatre infections par le VIH ont été diagnostiquées dans le groupe durant la période d'étude, ce qui revient à une incidence de 0,82 pour 100 personnes-années. Les données de respect du traitement prophylactique montrent qu'il s'agit de personnes peu ou pas observantes à ce traitement. Au cours de l'étude, la fréquence de relations sexuelles sans préservatif au dernier rapport est passé de 53,3% au départ à 79% après 12 mois. La fréquence des infections sexuellement transmissibles a été faible, concernant 14,6% des participants au départ et 19,2% à 12 mois. La plupart des évènements indésirables signalés ont été des atteintes gastrointestinales et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

En conclusion, la plupart des utilisateurs de PrEP de ce groupe sont des HSH à haut risque d'acquisition du VIH. Ils ont majoritairement opté pour la PrEP à la demande. Son usage est associé à une faible incidence de l'infection à VIH, un fort taux de relations sexuelles sans préservatif et une faible progression des infections sexuellement transmissibles bactériennes.

## **Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel Antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH chez l'adulte. Recommandations 2018 du groupe d'experts IAS-USA**

*Extrait traduit du chapitre Pevention du Journal of American Medical Association JAMA.2018 ;320(4):379-396*

.../...

### **PrEP à la demande, selon le besoin ("2-1-1")**

La PrEP à la demande selon le besoin - l'usage de TDF/emtricitabine au moment des rapports sexuels - est efficace en prévention du VIH chez les HSH et constitue une alternative à la PrEP quotidienne pour les HSH fréquemment exposés sexuellement (Niveau de preuve : Ia). L'étude IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays) a établi la PrEP à la demande par TDF/emtricitabine comme étant une prise de deux comprimés pris 2 à 24 heures avec de la nourriture avant le rapport sexuel, un comprimé 24 heures après la première prise (double) et 1 comprimé après 24 heures (posologie 2-1-1). En cas de contacts sexuels consécutifs, la consigne donnée est de prendre un comprimé toutes les 24 heures jusqu'à deux jours après le dernier rapport sexuel. A chaque nouvelle rencontre sexuelle, la PrEP doit être commencée avec une double dose sauf si la dernière dose d'une séquence de PrEP se situait à moins de 7 jours, auquel cas un seul comprimé est suffisant pour cette prise initiale. Les essais IPERGAY et PROUD (Pre-exposure Option for Reducing HIV in the UK : Immediate or Deferred)(avec une PrEP par TDF/ emtricitabine quotidien) ont montré une réduction du risque de 86%. L'analyse des résultats sur les HSH ayant des relations sexuelles peu fréquentes dans l'étude IPERGAY, ainsi que dans la prolongation de l'étude en ouvert, montre un degré élevé d'efficacité même dans le sous-groupe qui prend une moyenne de 2 à 3 comprimés par semaine. L'expérience clinique de la PrEP à la demande confirme cette efficacité pour les HSH. La posologie 2-1-1 permet d'atteindre le niveau cible d'exposition au tenofovir diphosphate et à l'emtricitabine triphosphate au moment des rapports sexuels dans les tissus colorectaux, respectivement, pour 81% et 98% des personnes de la population étudiée lorsque la prise de médicament a lieu entre 2 et 24 heures avant les rapports ; ce niveau cible est maintenu pendant les 10 jours qui suivent. Lorsque la rencontre sexuelle est prévue, il vaut mieux prendre la première (double) dose de TDF/emtricitabine plus près de 24 heures que de 2 heures avant le rapport (niveau de preuve CIII).

L'absence de données chez les hétérosexuels, hommes et femmes, et les transgenres, hommes et femmes, ainsi que chez les usagers injecteurs de drogue, exclue ces populations de la recommandation de la posologie 2-1-1 (niveau de preuve AIII). Cette posologie n'est également pas recommandée pour les personnes ayant une hépatite au VHB en raison du risque de réactivation de ce virus ou de développement de résistances (niveau de preuve BIIa).

## Conclusion :

En cette fin 2018, la PrEP à la demande telle que présentée ici a fait l'objet de recommandations d'experts en France, en Grande Bretagne, au Canada, en Australie, par la société des cliniciens européens, l'EACS, ainsi que par le groupe d'experts américains IAS-USA. Elle devrait prochainement être aussi recommandée par l'OMS.

Source :

Sources utilisées pour cet article :

*Conférence AIDS 2018, session WEA0406LB : Incidence of HIV-infection in the ANRS Prevenir Study in Paris region with Daily or On-Demand PrEP with TDF/FTC* Auteurs : J.-M. Molina , J. Ghosn , L. Béniguel , D. Rojas-Castro , M. Algarte-Genin , G. Pialoux , C. Delaugerre , Y. Yazdanpanah , C. Katlama , C. Ségouin , S. Morel , C. Pintado , B. Loze , S. Le Mestre , S. Gibowski , V. Doré , L. Assoumou , B. Spire , D. Costagliola , Prevenir ANRS study group

Journal AIDS du 24 septembre 2018 : **Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis : experience from a hospital-based clinic in France** Auteurs : Marion Noret, Stéphanie Balavoine, Claire Pintado, Martin Siguier, Alexandre Brun, Rebecca Bauer, Bénédicte Loze, Anne Leplatois, Alexandre Aslan, Kha ?l Moudachirou, Constance Delaugerre, Willy Rozenbaum and Jean-Michel Molina

JAMA. 2018 ;320(4):379-396. doi:10.1001/jama.2018.8431 **Special Communication July 24/31, 2018 Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults** 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel Auteurs : Michael S. Saag, MD ; Constance A. Benson, MD ; Rajesh T. Gandhi, MD ; et al