

Le groupe d'experts du Rapport Morlat a rendu publiques, vendredi 9 octobre, ses recommandations réactualisées sur la prophylaxie pré-exposition (PrEP qu'elle soit en continu ou intermittente). Elles étaient très attendues, tout comme l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) sur la recommandation temporaire d'utilisation de Truvada en préventif, qui doit sortir bientôt. Pour quels groupes et personnes la PrEP est-elle recommandée ? Dans quel cadre ? Avec quel suivi ? Voici ce que préconisent les experts.

# PrEP :

## les nouvelles recommandations des experts français

Cela fait maintenant plusieurs années que les autorités de santé françaises — la direction générale de la Santé en 2012, la ministre de la Santé en 2015 — demandent aux experts de la prise en charge du VIH des recommandations sur la prophylaxie pré-exposition ou PrEP. En 2012, les experts, alors coordonnés par le professeur Patrick Yeni, estimaient que les données scientifiques relatives à la PrEP étaient insuffisantes pour étayer sérieusement des recommandations. Pourtant le groupe d'experts estimait que ce nouvel outil de prévention avait un intérêt chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes en situation de risque élevé d'acquisition du VIH. Le Conseil national du sida (CNS) publiait de son côté (janvier 2012) des conclusions assez similaires.

En octobre 2013, les experts, désormais coordonnés par le professeur Philippe Morlat, estimaient que la généralisation des programmes de PrEP — définie, compte tenu des données alors disponibles, comme l'utilisation quotidienne de Truvada (ténofovir/ emtricitabine) — devrait être précédée par "une phase pilote expérimentale". Et cela pour plusieurs raisons : des interrogations sur la faisabilité, le besoin d'un encadrement médical et d'une surveillance biologique, le risque de développement de résistances aux antirétroviraux, etc. Cette phase n'a pas eu lieu, notamment parce que l'essai ANRS-IPERGAY a été lancé.

En 2015, les experts du groupe Morlat sont de nouveau sollicités par la ministre de la Santé, tout comme l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Début octobre 2015, Philippe Morlat a présenté les dernières recommandations des experts français, placées sous l'égide du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) et de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), lors du congrès de la SFLS (Société française de lutte contre le sida).

### Pourquoi publier des recommandations sur la PrEP en 2015 ?

Parce qu'elles sont attendues depuis un bon moment, mais surtout parce que l'environnement a changé comme l'expliquent d'ailleurs les experts dans leur avant propos.

En effet depuis 2012, Truvada est approuvé dans l'indication PrEP par l'agence américaine du médicament (Food and Drug Administration/FDA). Puis sortent les résultats de deux essais cliniques : PROUD (essai anglais) et ANRS-IPERGAY (essai français) <sup>(1)</sup>. Ils confirment et précisent "l'efficacité protectrice de cette démarche biomédicale chez des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [HSH] à haut risque d'acquisition du VIH et chez des utilisateurs de drogues intraveineuses." De plus, dans une "période où le nombre de nouvelles contaminations par le VIH ne baisse pas en Europe et en France, en particulier parmi les HSH, il apparaît indispensable d'actualiser les recommandations relatives aux indications et modalités de prescription et délivrance de la PrEP". Enfin, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) planche depuis quelques mois sur une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de Truvada en PrEP faite par AIDES et The Warning. Son avis devrait être rendu avant la fin de l'année.

Comme c'est toujours le cas — quel que soit le sujet traité — les recommandations des experts s'appuient sur des résultats scientifiques validés. Ces recommandations concernent la PrEP par prise orale de Truvada chez des personnes de plus de 18 ans — il n'y pas de données spécifiques aux adolescents, faute d'études. Les experts ont raisonné en fonction des groupes HSH, personnes trans, hommes et femmes hétéros, personnes consommatrices de drogues par injection — et de leur risque élevé d'acquisition du VIH ou non. Ils ont aussi tenu compte du cas par cas (voir ci-dessous).

(1) voir *Remaides* N°91, printemps 2015.



## Considérations économiques

Dans plusieurs pays, des travaux ont mis en évidence le caractère coût-efficace de la PrEP dans le cadre de stratégies ciblées sur des populations à haut risque, ce qui n'a pas été démontré dans les autres situations. Le groupe d'experts recommande la réalisation d'études coût/efficacité de la stratégie de PrEP en France pour les divers groupes cités. Il préconise des études devant prendre en compte la perspective de mise à disposition de formes génériques du Truvada, puisque le brevet de Viread (ténofovir, un des composants de Truvada) tombe en 2017. D'après les données de deux enquêtes nationales, les experts estiment que plusieurs dizaines de milliers de personnes pourraient bénéficier en France de la prescription de PrEP. Dans la dernière enquête nationale disponible sur les comportements sexuels en France, 1,6 % des hommes de 18 à 69 ans déclarent avoir eu au cours des douze derniers mois des rapports sexuels avec une personne du même sexe. L'enquête Presse gays et lesbiennes 2011 indique que 16 % des hommes non infectés par le VIH ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes disent avoir eu au moins une pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels et sans aucune pratique de réduction de risque dans les douze derniers mois. C'est aussi le cas pour 55 % de ceux ignorant leur statut sérologique, selon la même source. Le groupe recommande donc l'octroi de dotations spécifiques adaptées aux lieux de délivrance de la PrEP en termes de ressources humaines, techniques et biologiques.

## Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et à haut risque d'acquisition du VIH

"C'est au sein de cette population que la prévalence et l'incidence<sup>(2)</sup> des cas d'infection par le VIH sont les plus élevées et que les niveaux de preuve de l'efficacité de la PrEP sont les plus clairement établis", expliquent les experts. Plusieurs essais (IPREX, PROUD, ANRS-IPERGAY) avec des schémas différents de prise (continue ou intermittente, immédiate ou différée...) ont démontré l'efficacité de la PrEP. Pour ce groupe, les experts recommandent que la PrEP :

- soit considérée comme une modalité de prévention s'inscrivant dans une démarche de santé sexuelle globale ;
- s'inscrive comme une modalité de prévention complémentaire des autres modalités déjà préconisées dans le cadre de la prévention dite "combinée" : stratégies comportementales, préservatif, dépistage, traitement antirétroviral des personnes



vivant avec le VIH et prophylaxie post exposition (TPE) ;

- puisse être prescrite aux hommes non infectés par le VIH ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, qui déclarent des relations anales non protégées par préservatifs avec au moins deux partenaires sur une période de six mois, et/ou ayant présenté plusieurs épisodes d'infections sexuellement transmissibles (syphilis, infections à Chlamydia, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans l'année et/ou ayant eu plusieurs recours au TPE dans l'année ou ayant l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels ;
- soit réalisée avec un accompagnement (counseling) visant à favoriser l'adhésion à cette modalité de prévention et l'adoption à terme de pratiques sexuelles à moindre risque vis-à-vis de toutes les IST ;
- s'accompagne d'une réévaluation du statut vaccinal des personnes et de la proposition, si nécessaire, de vaccinations vis-à-vis des virus des hépatites A et B et du méningocoque.

## Les personnes trans ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH

Le groupe d'experts recommande que les personnes trans ayant des relations sexuelles non protégées par préservatif bénéficient de la prescription de PrEP selon les mêmes indications que chez les HSH.

## Les autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection VIH

Pour les experts, une PrEP peut être envisagée au cas par cas pour les personnes dans les situations suivantes :

- personne usagère de drogues intraveineuses avec partage de seringues ;
- personne en situation de prostitution, exposée à des rapports sexuels non protégés par préservatif ;
- personne en situation de vulnérabilité, exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH. Le groupe d'experts en donne la définition suivante : des rapports avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée [personne ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH est supérieure à 1 % (La Guyane fait partie des régions concernées), ou usager de drogue injectable] ou avec des facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

(2) Dans le contexte de cet article : prévalence = pourcentage de personnes vivant avec le VIH dans la population française ; incidence = nombre de nouveaux cas de VIH par an au sein de cette population.

Chez les personnes citées, le groupe d'experts recommande que la prescription de PrEP soit accompagnée des mêmes recommandations de prévention combinée vis-à-vis du VIH, de l'hépatite B et des autres IST que chez les HSH à haut risque d'acquisition du VIH.

### Pour quels groupes et personnes les experts ne recommandent-ils pas la PrEP ?

Le groupe d'experts recommande de ne pas prescrire de PrEP aux personnes dans les situations suivantes :

- relations entre hommes ayant des relations sexuelles non protégées avec d'autres hommes, mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH ; Les situations à haut risque sont définies pour les HSH comme pour les hétéros de la façon suivante : "Les situations à haut risque de transmission sont définies comme des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois, et/ou plusieurs épisodes d'IST (syphilis, infections à Chlamydia, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans l'année ou plusieurs recours à une prophylaxie antirétrovirale post-exposition dans l'année et/ou l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels." ;
- relations hétérosexuelles non protégées par préservatif, mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH. Les situations à haut risque de transmission sont définies comme la prostitution avec rapports sexuels non protégés ou la vulnérabilité (situation de précarité) amenant à des rapports sexuels non protégés avec une personne ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH supérieure à 1%, etc. ;
- relations hétérosexuelles avec une personne vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral efficace (charge virale inférieure à 50 copies/ml). Dans ces situations la base de la protection vis-à-vis du VIH repose sur l'utilisation du préservatif et du traitement antirétroviral du partenaire vivant avec le VIH (TASP) ;
- souhait de procréation naturelle chez des couples sérodifférents. C'est le TASP qui vient d'abord avec obtention et maintien de l'indétectabilité de la charge virale dans le sang du partenaire vivant avec le VIH.

### Pour quelles raisons ?

Il existe d'autres mesures préventives efficaces (le TASP, l'utilisation du préservatif, etc.). L'incidence de l'infection par le VIH au sein des populations concernées est faible. Il y a un risque d'acquisition d'autres IST lorsque la PrEP est le seul moyen de prévention utilisé. La crainte d'une augmentation

des conduites à risques : en effet l'absence d'augmentation des prises de risque retrouvée dans les essais de PrEP [PROUD, ANRS-IPERGAY] n'a pas été démontrée dans les situations à moindre risque initial d'acquisition du VIH. Il y a des possibilités d'émergence de virus résistants et de iatrogénie (Truvada peut avoir des effets nocifs sur les os et les reins). A cela s'ajoutent des contraintes économiques et organisationnelles.

### La PrEP : prescription, suivi, accompagnement

Le groupe d'experts recommande pour encadrer toute PrEP : une première consultation préalable à la prescription de PrEP comportant une visite médicale, un entretien de counseling, une recherche de signes cliniques de primo-infection VIH, un prélèvement sanguin avec, entre autres, dépistages du VIH, des IST, des hépatites A et B, puis une deuxième consultation (trois semaines plus tard) avec le bilan des examens sanguins et la réalisation de la première prescription de PrEP, un nouveau dépistage du VIH, puis la mise en place d'une surveillance clinique (on voit le médecin) et biologique (on fait des examens sanguins) tous les trois mois.

Le groupe d'experts recommande que la prescription et la surveillance clinique et biologique de la PrEP relèvent tout d'abord des CeGIDD lorsque leur mise en place sera effective <sup>(3)</sup>, puis des hôpitaux avec service VIH et d'autres structures comme des centres de santé sexuelle et associations médicalisées labellisées.

### Conclusions

La prescription de PrEP est recommandée en 2015 par le groupe d'experts dans des indications plus larges qu'en 2013 mais qui restent bien ciblées. La prescription de la PrEP doit :

- s'intégrer à une démarche préventive combinée vis-à-vis du VIH mais aussi vis-à-vis des virus des hépatites virales et des autres IST ;
- être accompagnée par un dispositif d'aide à l'observance et une surveillance clinique et biologique avant et pendant la période d'utilisation (comprenant en particulier une surveillance régulière de la tolérance de la PrEP et un dépistage du VIH et des autres IST).

Enfin, le groupe d'experts recommande que la mise en place du dispositif de prescription de la PrEP soit accompagnée d'une information précise et adaptée aux différents publics (professionnels de santé, structures sanitaires, associations de patients, grand public) : celle-ci devra en particulier délimiter clairement les indications et les non-indications de cette nouvelle modalité de prévention, conclut le groupe d'experts.

(3) Les Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) sont nés de la fusion des CDAG et des CIDDIST.



En attendant une autorisation complète de mise sur le marché de la PrEP au Canada comme c'est déjà le cas aux États-Unis, il est possible au Québec, au cas par cas, de se voir prescrire la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH. Président-directeur général de la clinique L'Actuel — un établissement de prise en charge du VIH de référence très investi dans la prescription de la PrEP — le Dr Réjean Thomas <sup>(1)</sup> explique à Remaides ce qui est fait à Montréal dans ce domaine. Interview.

# Dr Réjean Thomas :

La PrEP, "une stratégie de prévention novatrice et magistrale qui doit être disponible au plus grand nombre"

**L**a clinique L'Actuel, qui permet aux personnes fortement exposées au risque, de se faire prescrire du Truvada en PrEP, vient d'ouvrir des "cliniques de PrEP", service de consultation spécifique, d'information et de promotion du traitement préventif. Pourquoi avez-vous décidé de renforcer l'offre et la visibilité de la PrEP à Montréal ?

**Réjean Thomas :** L'épidémie de VIH au Québec est loin d'être stabilisée car l'infection demeure très préoccupante dans la communauté. Le nombre de nouveaux diagnostics a augmenté de 16 % entre 2009 et 2013. Parmi les hommes, plus des trois quarts (76,4 %) des nouveaux diagnostics sont des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [HARSAH, ou l'acronyme HSH en Europe, ndlr]. Par ailleurs, il y a une tendance à la hausse parmi les nouveaux diagnostics chez les jeunes HARSAH âgés de moins de 35 ans, ce qui est inquiétant. À L'Actuel, la PrEP est prescrite depuis 2011, après la parution des recommandations des Centers for Disease Control and Prevention [Centres de contrôle et de prévention des maladies aux États-Unis, ndlr]. Mais elle n'est pas encore suffisamment utilisée. Il est donc important d'informer les HARSAH de cette stratégie de prévention, des bénéfices qu'elle présente et de la rendre disponible le plus simplement et efficacement possible. C'est pourquoi nous avons décidé d'ouvrir des consultations de PrEP. Tous les médecins et le personnel infirmier de ces consultations sont engagés dans cette démarche.

**Souhaitez-vous également ouvrir l'accès à la PrEP à d'autres populations que les gays, comme le recommande l'Organisation mondiale de la Santé ?**

Tout à fait. L'Actuel est une clinique dédiée au VIH, aux hépatites virales et autres infections sexuellement transmissibles (IST). Les populations vulnérables face à ces infections constituent la majorité de nos patients. Les consultations de PrEP que nous avons ouvertes sont destinées aux HARSAH, mais également aux usagers de drogue par injection, aux travailleurs et travailleuses du sexe ainsi qu'aux partenaires séronégatifs des couples sérodifférents. Dans le contexte actuel où la prévention biomédicale dispose de multiples stratégies, il est fondamental de rendre la PrEP disponible à toutes les personnes susceptibles de pouvoir en bénéficier. Les stratégies combinées de prévention sont hautement efficaces et nous sommes convaincus à L'Actuel que leurs impacts contribueront, à terme, à éradiquer le VIH.

**Quelles sont les principales questions et interrogations des personnes qui se rendent à la clinique ?**

Elles concernent principalement la toxicité et les effets indésirables. Les effets indésirables sont rares. Des nausées ou des maux de tête peuvent surgir surtout au début du traitement, mais ils sont de courte durée. D'autres effets indésirables plus sérieux, mais rarissimes peuvent aussi se manifester. C'est pour cette raison, entre autres, qu'il est extrêmement important que les patients qui prennent la PrEP soient suivis médicalement et ce, sur une base régulière. Ainsi, nous avons développé un protocole rigoureux et un questionnaire. Nous voyons les patients tous les trois mois pour effectuer des bilans sanguins réguliers et des tests de dépistage des IST. De plus, nous évaluons leur observance au traitement. Nous posons également des questions sur les situations de risque face au VIH qu'ils ont vécues dans les mois précédents. Ce suivi étroit amène un counselling fréquent qui permet d'inviter les patients à encourager leurs partenaires à se faire dépister ; de leur rappeler qu'il est préférable de combiner la PrEP avec d'autres moyens de protection, comme le préservatif.

(1) : Le Dr Réjean Thomas est président-directeur général de la Clinique médicale L'Actuel.



**Le Québec est dans une situation particulière, le Truvada en PrEP n'est pas officiellement autorisé comme aux Etats-Unis, mais il est possible de s'en faire prescrire au cas par cas par un médecin et de se le faire rembourser. Dans quel cadre, le faites-vous dans votre clinique à Montréal ?**

Dans l'ensemble du Canada, le Québec est la seule province qui rembourse le Truvada prescrit comme PrEP, soit dans le cadre du régime public, soit dans le cadre d'assurances privées, avec les franchises qui s'imposent respectivement. Dès 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a émis un avis intérimaire sur la PrEP. Cet avis stipule que la PrEP est recommandée de façon exceptionnelle pour des personnes très exposées au VIH : "Les HARSAH ayant des relations anales non protégées avec des partenaires VIH positifs ou dont le statut est inconnu ; les couples séro-différents dont le partenaire VIH positif présente une charge virale détectable."

Il est encore très rare que le Truvada soit prescrit comme PrEP à travers la planète, en dehors de protocoles de recherche. Des dizaines d'essais sont encore en cours sur son efficacité et son implantation. Les Etats-Unis ont été les premiers à régulariser la situation et plusieurs pays, dont le Canada, sont en passe de le faire.

**Aujourd'hui au Québec, quand on veut de la PrEP, comment fait-on pour s'en voir prescrire et dans quelles conditions est-elle prise en charge ?**

Selon l'avis intérimaire émis au Québec, seuls les médecins ayant une expertise dans l'utilisation des thérapies antirétrovirales sont en mesure de prescrire la PrEP à des personnes très à risque d'acquisition du VIH. C'est pourquoi il est important que les personnes concernées sachent où se faire prescrire la PrEP. L'avis recommande également un suivi régulier tous les trois mois. En effet, il est très important que la PrEP soit prescrite de façon très encadrée. A l'Actuel, toutes les personnes rencontrent le médecin et l'infirmière qui prendront le temps nécessaire pour évaluer les risques de chacun et la possibilité de prescrire la PrEP, expliquer son utilisation (continue ou intermittente) et répondre à toutes les questions. En termes de santé publique, la PrEP est une stratégie de prévention novatrice et magistrale qui doit être disponible au plus grand nombre dans un environnement structuré où un personnel expérimenté dispense un counselling adéquat. Dans le contexte actuel où l'épidémie du VIH dans la communauté gaie doit être considérée comme une urgence, cet outil est essentiel car les moyens disponibles jusqu'à présent n'ont pas réussi à stopper l'épidémie. Il s'agit d'une question de droits de la personne en regard de populations vulnérables qui demeurent stigmatisées.

**Propos recueillis par Mathieu Brancourt**