



La PrEP, parlons-en !

La PrEP, parlons-en !

Alors que les autorités américaines examinent l'extension d'autorisation de mise sur le marché d'un antirétroviral à un usage en prévention primaire, le concept de **PrEP** interroge les lignes traditionnelles du discours de prévention, et nécessite une réflexion commune sur son éventuelle introduction en France.

C'est dans cette perspective que nous avons souhaité engager un dialogue sur le contenu de notre **Avis sur l'intérêt potentiel du concept de prophylaxie pré-exposition du VIH/sida (PrEP)**, ainsi que sur le **Rapport du Groupe d'experts**, en présence du **Professeur Willy Rozenbaum**, Président du CNS lors de l'élaboration et du vote de l'avis PrEP, et du **Professeur Patrick Yeni**, Président du CNS et du Groupe d'experts pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH.

→ Retrouvez l'Avis du CNS et sa Synthèse :

<http://www.cns.sante.fr/spip.php?article400>

→ Ainsi que le Rapport du Groupe d'experts :

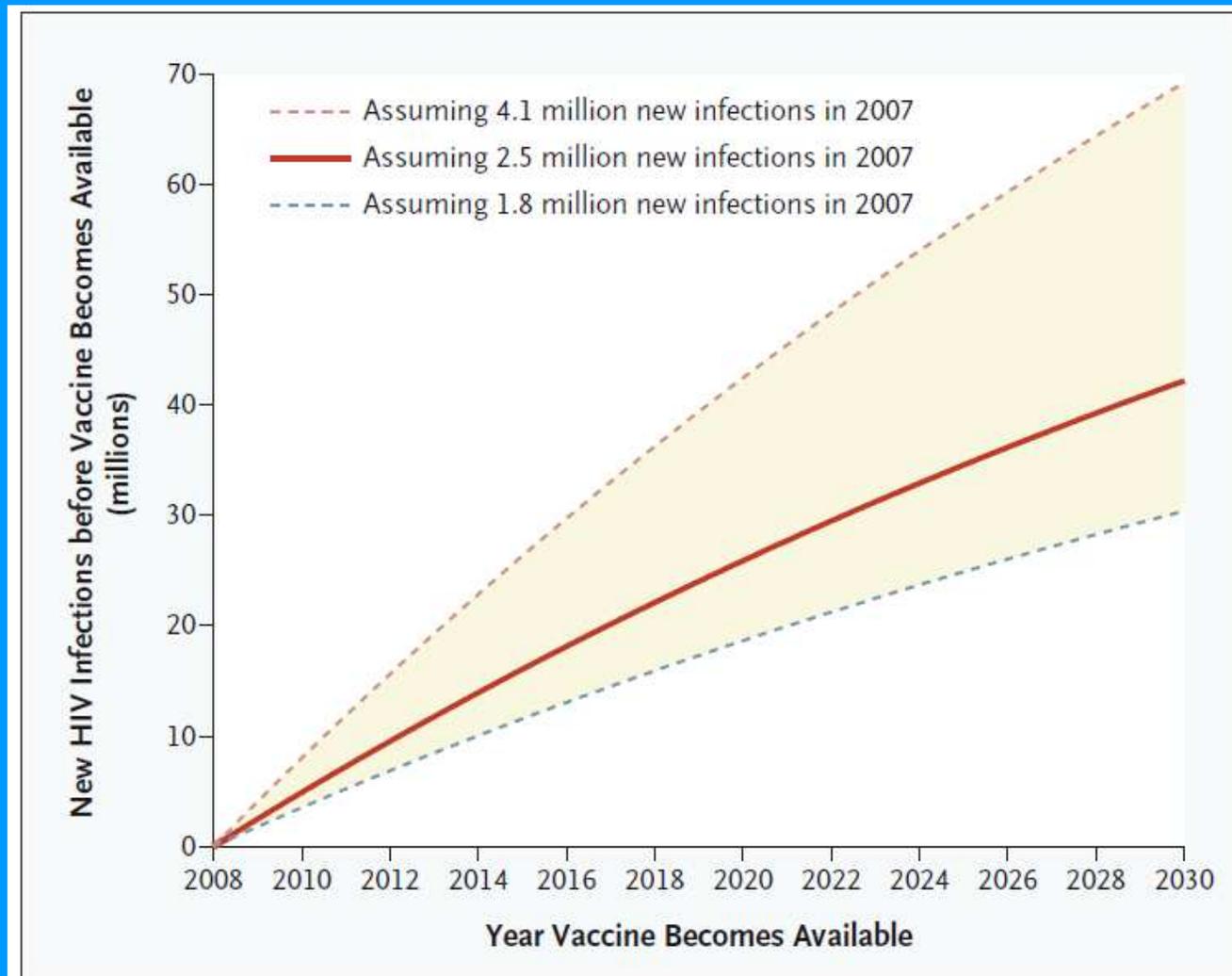
<http://www.sante.gouv.fr/prevention-pre-exposition.html>



Le concept de PrEP :

- qu'est-ce que la PrEP ?
- quel est l'état des connaissances ?
- à quelles questions s'agit-il de répondre ?

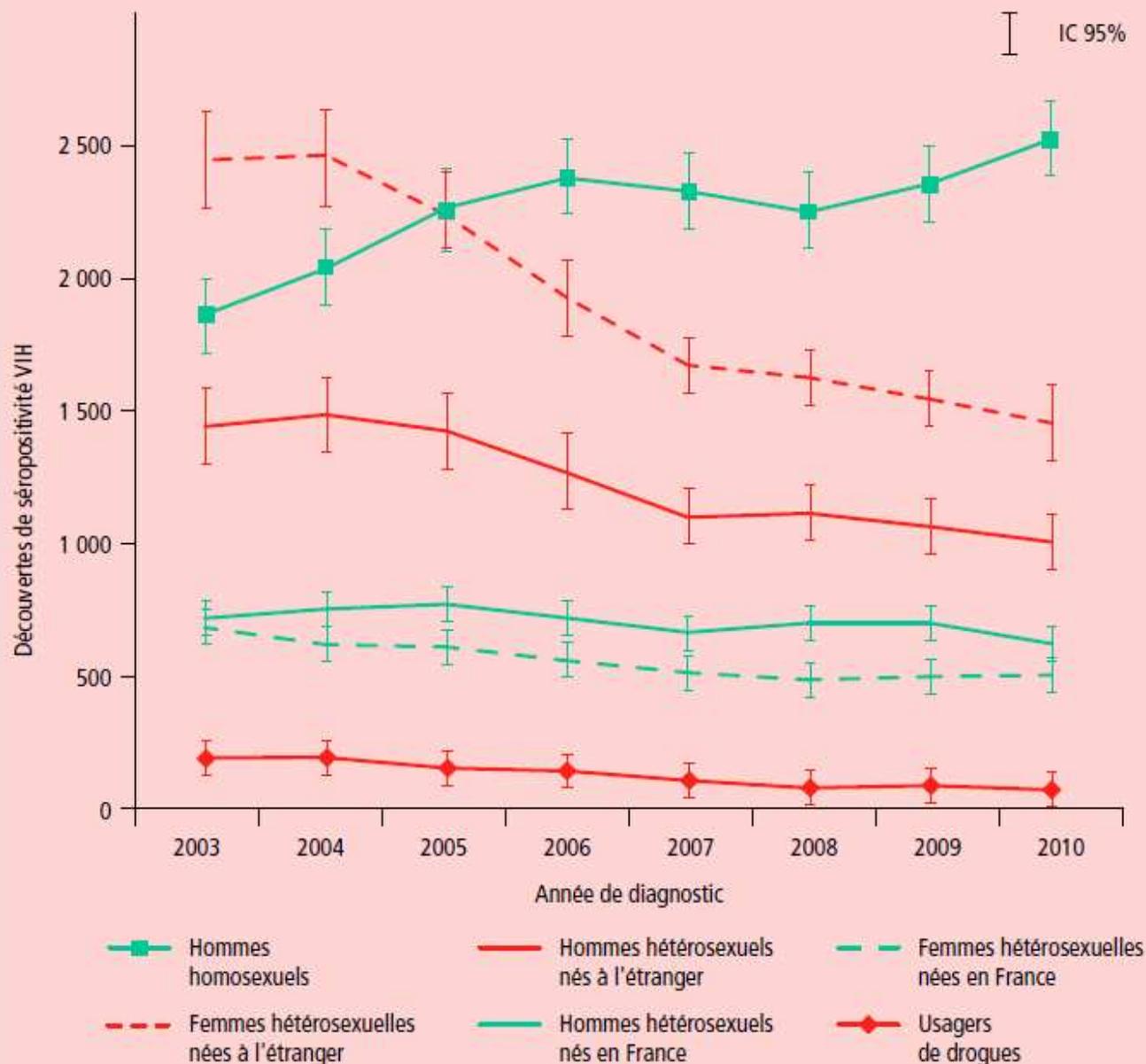
Prévision de l'évolution de l'épidémie VIH en l'absence de vaccins



Projected Numbers of New HIV Infections before a Vaccine Becomes Available, Assuming a 2.5% Annual Decrease in the Number of Infections in 2007.

Estimates of the numbers of new infections in 2007 are from the Joint United Nations Program on HIV-AIDS.

Figure 4 Découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination, sexe, lieu de naissance et année de diagnostic, France (données au 31/12/2010 corrigées pour les délais de déclaration, la sous-déclaration et les valeurs manquantes) / *Figure 4 New diagnoses of HIV infection by transmission group, sex, place of birth and year of diagnosis, France (data reported by 31/12/2010 adjusted for reporting delays underreporting and missing values)*



Cynthia L. Gay, Angela D. Kashuba and Myron S. Cohen

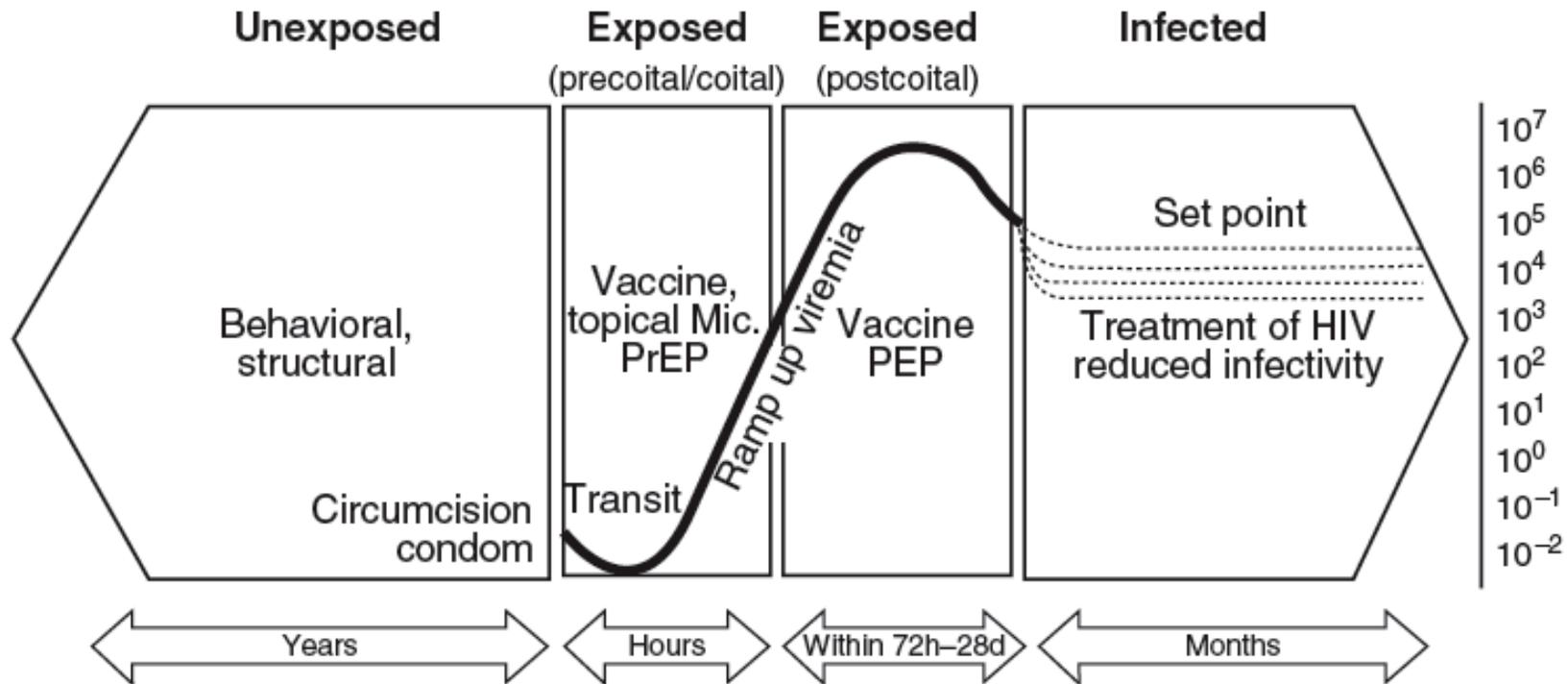
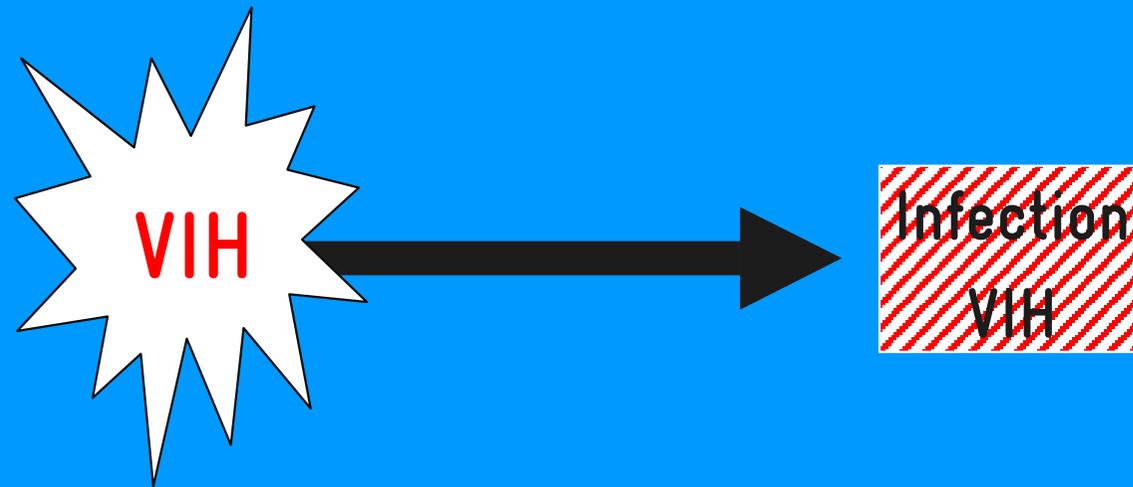


Figure 5.3 Dynamics of HIV-1 RNA levels in genital fluid or plasma during acute HIV infection.

Source : HIV Prevention, a comprehensive approach - Edited by Kenneth H. Mayer and Hank F. Pizer, 2009

Prophylaxie Pré- vs Postexposition



Prophylaxie
Postexposition

0h

36h

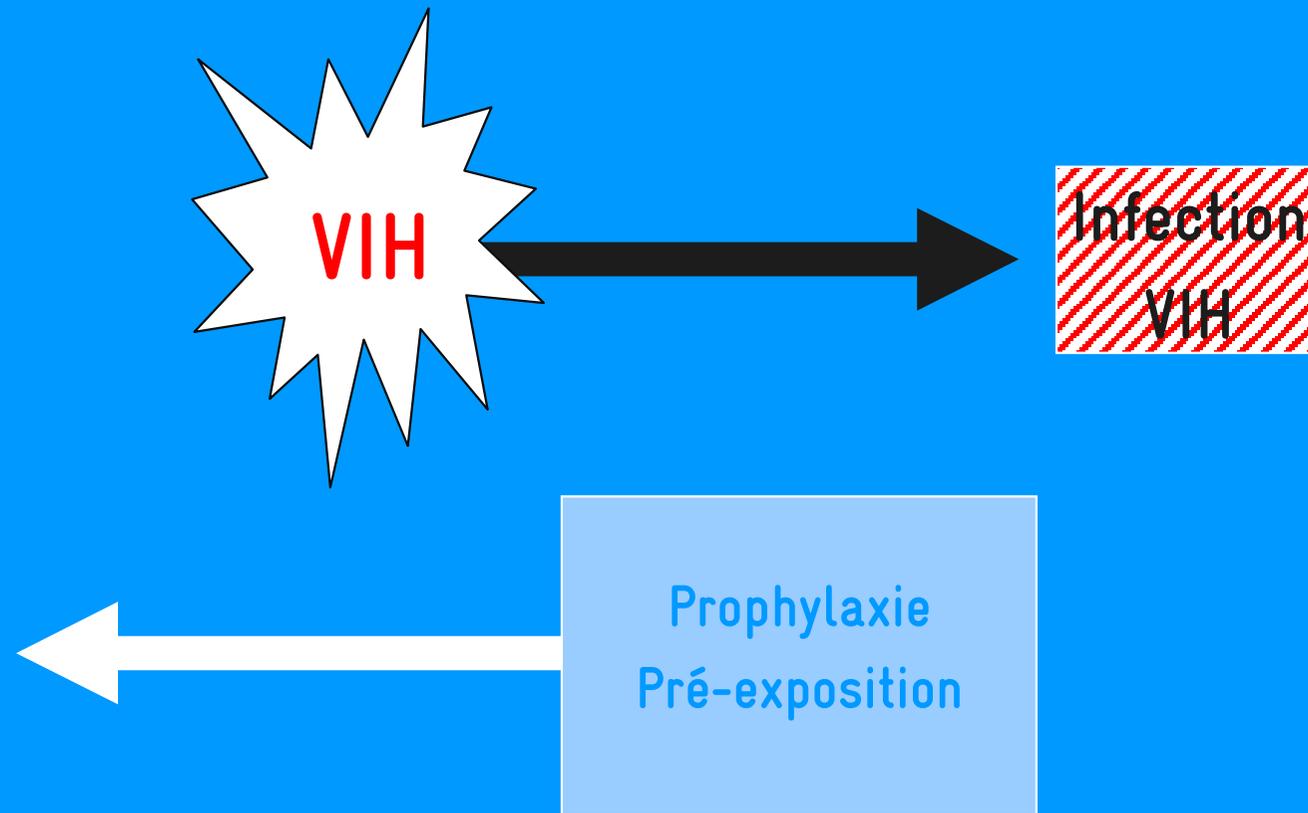
72h

1mos

3mos

5mos

Prophylaxie Pré- vs Postexposition



0h

36h

72h

1mos

3mos

5mos

Prophylaxie Pré- vs Postexposition



Prophylaxie
Pré-exposition

0h

36h

72h

1mos

3mos

5mos

Tableau comparatif simplifié des essais PrEP dont des résultats sont disponibles

Type de PrEP	Essai ARV utilisé	Population ciblée (effectif) Pays	Bras offre renforcée de prévention « classique » + placebo nb de contaminations observées / effectif	Bras offre renforcée de prévention « classique » + ARV nb de contaminations observées / effectif	Résultats
PrEP orale continue	iPrEx ¹ comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)	HSB séronégatifs à très fort risque d'acquisition du VIH (n=2499) Etats-Unis, Brésil, Pérou, Equateur, Afrique du Sud, Thaïlande	64/1248	36/1251	- réduction globale de l'incidence de 44 % - fort impact de l'observance : réduction > 70 % dans sous-groupe déclarant un haut niveau d'observance et > 90 % si ARV détectable dans sous-groupe soumis à vérification par dosage biologique
PrEP orale continue	PARTNERS-PrEP ² comprimé quotidien de TDF (Viread®) ou comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)	couples hétérosexuels sérodifférents (partenaire infecté non-traité) en population à très forte prévalence (n=4758) Kenya, Ouganda	47/1584	bras TDF 18/1584 bras FTC/TDF 13/1579	réduction globale de l'incidence de 62 % à 73 % selon les ARV utilisés (différence entre les deux bras ARV non significative) <i>Remarque : en raison de ces résultats intermédiaires favorables, arrêt en 2011 du bras placebo (devenu non éthique) et réaffectation des participants aux deux bras ARV pour poursuite de l'essai avec objectif de comparer l'efficacité respective de la stratégie FTC/TDF vs TDF seul.</i>
	TDF2 ³ comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)	hommes (55 %) et femmes (45 %) hétérosexuels séronégatifs en population à très forte prévalence (n=1200) Botswana	24/599	9/601	- réduction globale de l'incidence de 63 % - fort impact de l'observance : réduction de 77 % en excluant les participants ayant interrompu la prise de traitement (ou placebo) pendant 30 jours ou plus
	FEM-PreP ⁴ comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=1951) Kenya, Afrique du Sud, Tanzanie	Les résultats intermédiaires montrent que l'essai ne pourra pas démontrer de différence significative entre le bras FTC/TDF oral et le bras placebo		interruption de l'essai
	VOICE ⁵ comprimé quotidien de TDF (Viread®) ou comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=5029) Afrique du Sud, Zimbabwe, Ouganda	Les résultats intermédiaires montrent que l'essai ne pourra pas démontrer de différence significative entre : - bras TDF oral vs bras placebo		poursuite de l'essai uniquement avec le bras FTC/TDF oral vs bras placebo (en cours, pas de résultats disponibles) interruption du bras TDF oral
PrEP topique	ou gel vaginal 1 % TDF		- bras gel vaginal 1 % TDF vs bras placebo		interruption du bras gel vaginal 1 % TDF
	CAPRISA 004 ⁶ gel vaginal 1 % TDF	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=889) Afrique du Sud	60/444	38/445	- réduction globale de l'incidence de 39 % - fort impact de l'observance : réduction de 54 % dans le sous-groupe utilisant le gel (ou placebo) dans plus de 80 % rapports sexuels

¹ Grant, R.M., « Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men », *New England Journal of Medicine*, vol. 363, décembre 2010, pp. 2587-2599.

² http://depts.washington.edu/uwicrc/research/studies/tiles/PrEP_ResultsKeyMessages.pdf

³ <http://www.cdc.gov/hiv/prep/pdf/TDF2factsheet.pdf>

⁴ <http://www.fhi360.org/en/Research/Projects/FEM-PreP.htm>, pour des précisions concernant l'interruption de l'essai, voir <http://www.fhi360.org/NE/press/061111www.fhi360.org/NE/press/061111www.fhi360.org/NE/press/061111>

⁵ <http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn003>, pour des précisions concernant l'interruption des bras TDF oral et gel vaginal TDF 1 %, voir respectivement <http://www.mtnstopshiv.org/node/3619> et <http://www.mtnstopshiv.org/node/3809>

⁶ Abdoal Karim, D, *et al.*, « Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women », *Science*, vol. 329, septembre 2010, pp. 1168-1174.

Nouveaux Antirétroviraux Microbicides Topiques

	Mechanism	Status	Developers/ Sponsors
Dapivirine	NNRTI	Phase 1/2 (gel ring)	Tibotec/IPM
UC-781	NNRTI	Phase 1/2	CONRAD NIH MTN
MIV-150	NNRTI	Phase 1	Population Council
BMS-793	gp120 inhibitor	Pre-clinical	BMS/IPM
L644 peptide	gp120 inhibitor	Pre-clinical	Merck/IPM
Maraviroc	CCR5 inhibitor	Pre-clinical	ViiV/IPM
M167, M897, M882	CCR5 inhibitor	Pre-clinical	Merck/IPM

Source : Pre-Exposure Prophylaxis:What you need to know, Kenneth H. Mayer, MD - April 8th, 2011 - ACTHIV

Une seule voie pour infléchir l'épidémie ?

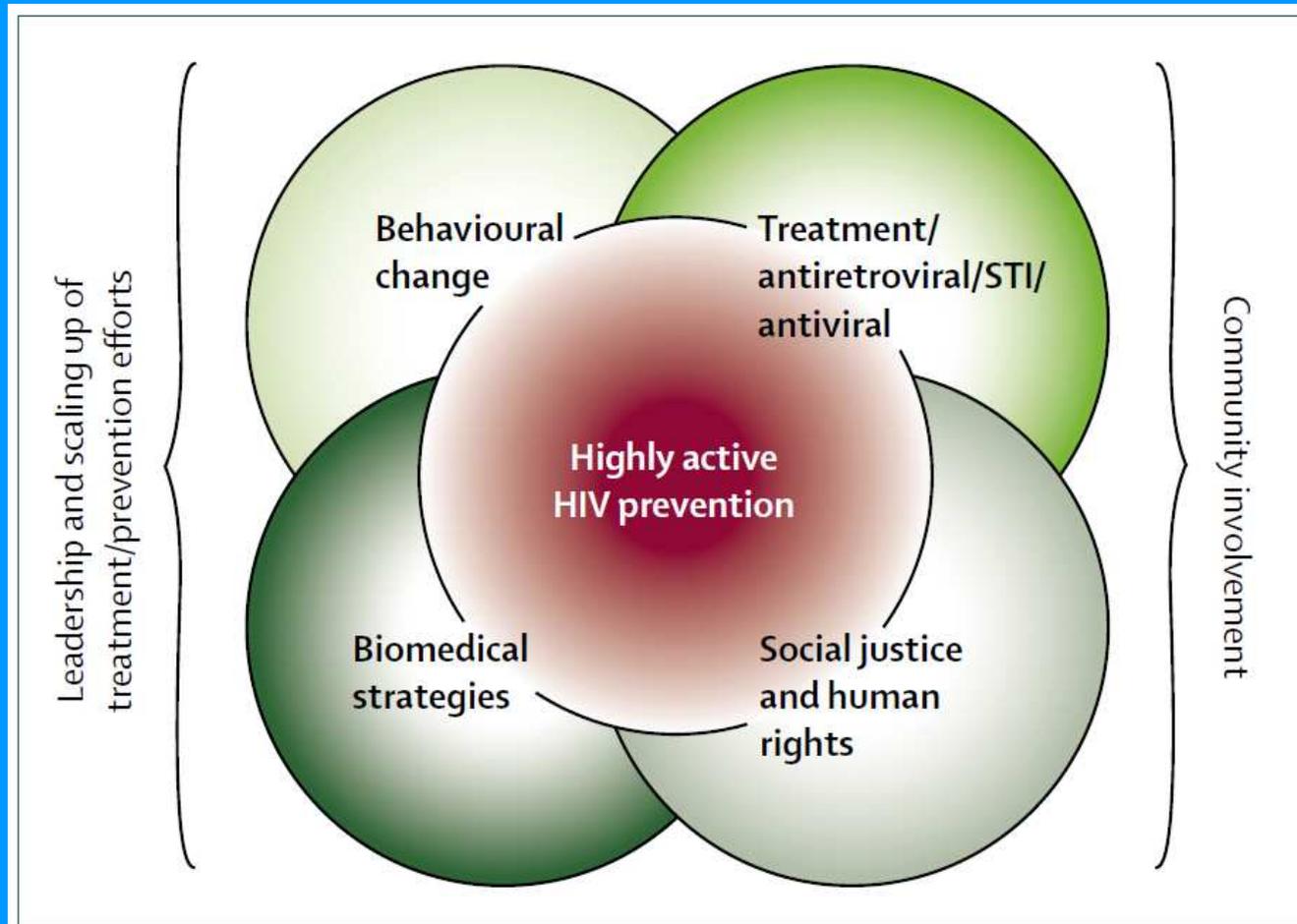


Figure 1: Highly active HIV prevention

This term was coined by Prof K Holmes, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA.⁵ STI=sexually transmitted infections.

Les Défis de la PrEP

- Apparition de résistance
- Tolérance
- Adhésion
- Désinhibition
- Population cible
- Dispositif de dispensation
- Coût et prise en charge

Questions d'éclaircissement

Avis du CNS et rapport du Groupe d'experts :

des analyses et des conclusions
convergentes et complémentaires

Avis du CNS et rapport du Groupe d'experts :

des analyses et des conclusions convergentes et complémentaires

- Mars 2011 – saisine du Directeur Général de la Santé
→ interroge chaque instance plus spécifiquement sur :

CNS

« sur les *questions d'éthique et de société...*

Groupe d'experts

« sur les *questions de santé publique...*

*...soulignées par la promotion du concept de **Prévention Pré-Exposition (PrEP)** du VIH »*

Avis du CNS et rapport du Groupe d'experts :

des analyses et des conclusions convergentes et complémentaires

- **Janvier-avril 2012 – conclusion, remise et publication des travaux des deux instances**
 - un large socle d'analyses et de conclusions communes
 - des réflexions et des recommandations complémentaires :

Avis du CNS

- *interrogation plus prospective du concept de PrEP, hypothèse de développement de formes variées de PrEP*
- *accent porté sur les enjeux d'intégration de la PrEP dans la prévention, l'impact sur les comportements, sur le dispositif et sur le discours de prévention*
- *recommandations de politique préventive pour préparer le moyen et long terme*

Rapport du Groupe d'experts

- *évaluation centrée sur le schéma de PrEP le plus consolidé (Truvada® oral quotidien)*
- *accent porté sur les données médicales, pharmacologiques, virologique et épidémiologiques disponibles*
- *recommandations médicales provisoires pour gérer le présent/l'avenir immédiat, double positionnement selon point de vue de santé publique / de santé individuelle*

Conclusions et recommandations du Groupe d'experts

Pr. Patrick Yéni

INTRODUCTION

- Les recommandations du groupe d'experts ne concernent que le truvada[®] en administration quotidienne
- La PrEP ne se conçoit que
 - Dans le contexte d'un encadrement médical adapté,
 - Comme une stratégie additionnelle aux mesures existantes ou en développement,
 - Associée à un dispositif d'éducation thérapeutique

CONSIDERATIONS GENERALES

- **Sur le plan de la santé publique,**
 - l'insuffisance actuelle de données ne permet pas d'encourager actuellement le recours à cette méthode de prévention
 - Le niveau très incomplet des connaissances sur la PrEP justifie la poursuite d'évaluations scientifiques de cette stratégie
- **Sur le plan de la santé individuelle,**
 - les données aujourd'hui disponibles ne sont pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques ; les recommandations visent à éviter le mésusage de la PrEP

SITUATIONS DE PRESCRIPTION

Le groupe d'experts recommande :

- Que la PrEP puisse être prescrite aux HSH qui souhaitent recourir à cette stratégie en raison de conduites à risque élevé d'acquisition du VIH
- Que la PrEP ne soit pas prescrite aux partenaires séronégatifs des couples hétérosexuels sérodifférents (? *TasP*)
- Que ne puisse être envisagé le recours à la PrEP chez des femmes et hommes non HSH très exposés au risque d'infection VIH que dans des situations particulières justifiant une approche au cas par cas

DISPOSITIF ET ACCOMPAGNEMENT DE LA PRESCRIPTION (1)

Le groupe d'experts recommande :

- Que soient identifiées dans chaque région (Corevih) des structures appropriées permettant
 - une prescription de la PrEP par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection VIH
 - le suivi des personnes poursuivant cette stratégie
 - une aide à l'observance
 - un accompagnement préventif global et pluridisciplinaire, en lien éventuel avec le milieu associatif

DISPOSITIF ET ACCOMPAGNEMENT DE LA PRESCRIPTION (2)

- Que la prescription initiale de PrEP soit précédée d'un entretien médical et d'un bilan biologique
- Que le renouvellement de prescription et de délivrance de la PrEP soit conditionné à une surveillance clinique et biologique tous les trois mois (dépistage de l'infection VIH, estimation de la fonction rénale, dépistage annuel des autres IST)
- Que le prix du traitement administré en PrEP soit abaissé significativement pour favoriser une approche coût-efficace de la stratégie

EVALUATION DES CONSEQUENCES DE L'ACCES A LA PrEP

Le groupe d'experts recommande :

- Que les systèmes de surveillance de l'infection VIH existants soient mis à profit pour suivre l'impact de la PrEP dans la population HSH
- Que la création de systèmes de surveillance spécifiques de la PrEP soit encouragée par région (fonctionnement des dispositifs de délivrance et de suivi, données d'efficacité, de tolérance et d'émergence de résistances).

Conclusions et recommandations du Conseil national du sida

Pr. Willy Rozenbaum

Objectifs de l'avis du CNS

- **questionner/évaluer l'intérêt du concept de PrEP :**
 - au regard des enjeux globaux de la prévention aujourd'hui
 - du point de vue de son inscription dans une offre de prévention combinée et non comme un outil séparé ou autonome
 - du point de vue de sa « valeur ajoutée » : sa capacité à répondre à des problématiques de prévention face auxquelles les autres moyens montrent des limites
- **faire l'hypothèse d'un développement des PrEP pour :**
 - interroger/anticiper son impact potentiel sur la prévention (sur les comportements / sur le discours et le dispositif d'offre de prévention)
 - préconiser les adaptations du discours et du dispositif de prévention susceptibles de favoriser un bon usage des nouveaux outils

L'intérêt potentiel du concept de PrEP

- un outil additionnel très spécifique :
 - n'est pas un outil universel à destination de la population générale non infectée
 - ne concerne que des personnes :
 - *très fortement exposées au risque (critères épidémiologiques et/ou comportementaux)*
 - *ET en difficulté de prévention avec les moyens standards*
- un outil qui offre :
 - dans des circonstances (accidentelles, assumées ou encore subies) où une protection conventionnelle n'est pas ou ne peut pas être mise en œuvre, un moyen de réduire le risque, préférable à l'absence de toute protection
 - une mise en œuvre en amont de l'engagement dans l'activité sexuelle, hors contexte pouvant conduire à une prise de risque
 - une totale autonomie : ne dépend pas du partenaire

La question de l'impact sur les comportements sexuels et préventifs

- on ne peut exclure des effets contre-productifs :
 - la PrEP pourrait encourager certains usagers à :
 - *augmenter le nombre de leurs partenaires*
 - *choisir des pratiques plus à risque*
 - *se passer plus souvent ou complètement du préservatif*
 - au plan collectif, cela pourrait réduire, annuler voire inverser l'impact attendu sur l'incidence
- mais un impact massif est peu probable :
 - augmentation des prises de risque observée depuis la fin des années 90 :
 - *modification globale de la perception de la maladie et du risque depuis l'arrivée des traitements*
 - *les déterminants des comportements sexuels et préventifs individuels sont multiples et hétérogènes*
 - *l'introduction d'un nouvel outil n'a jamais montré d'impact massif*
 - le public cible de la PrEP est déjà dans la forte prise de risque

Diversifier les outils pour mieux répondre aux besoins

- faire le pari de l'autonomie et de l'intelligence des usagers :
 - la PrEP élargit les options disponibles pour réduire le risque :
 - *la PrEP est un outil exigeant et comporte de fortes contraintes : elle n'est pas synonyme de désinvestissement de la prévention*
 - *opportunité d'améliorer la réponse préventive grâce à un outil dont les contraintes sont différentes : plus praticable/mieux adapté dans certaines situations/circonstances*
 - dans une perspective de prévention combinée, la diversification des outils disponibles permet aux individus d'ajuster leurs pratiques préventives aux circonstances, à leurs désirs, à leurs contraintes
- à condition de leur donner les moyens d'un usage maîtrisé et raisonné de l'ensemble des outils disponibles :
 - enjeux d'inscrire la PrEP dans l'offre globale de prévention

Une nouvelle étape dans la mutation du paradigme préventif

- **l'impératif d'une communication cohérente : adapter le discours à l'approche de prévention combinée**
 - articuler plus fortement les liens entre moyens de prévention, intérêt du dépistage, et bénéfices du traitement
 - développer des messages valorisant la diversité et la complémentarité d'outils répondant à des usages, des conditions d'utilisation et des circonstances différentes
 - développer des messages invitant les individus à construire et ajuster leur prévention à leurs besoins et contraintes
- **adapter le dispositif d'offre de prévention**
 - nécessité de ne pas cloisonner l'offre d'outils biomédicaux (PrEP, TasP) dans la sphère médicale *vs* l'offre conventionnelle, le counseling et l'accompagnement dans les structures dédiées à la prévention
 - intérêt des structures de type centre de santé sexuelle

Principales recommandations du CNS

dans l'hypothèse du développement des PrEP en France :

- **l'offre de PrEP devra s'inscrire dans une approche globale :**
 - articulant prévention, dépistage, traitement
 - afin d'intégrer la PrEP dans la palette des outils de prévention
 - nécessité de construire le discours de prévention sur la complémentarité des outils en fonction des situations et des publics concernés
- **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 favoriser une bonne compréhension de l'intérêt, des limites et des contraintes de l'outil par ses usagers
 - pour favoriser un recours pertinent à la PrEP comme aux autres outils mobilisables selon les circonstances

Questions d'éclaircissement

Discussion

- Focus sur les enjeux de **ciblage** de la PrEP
- Focus sur les enjeux d'**encadrement** de la PrEP

Focus sur les enjeux de ciblage de la PrEP

- A qui pourrait/devrait bénéficier la PrEP ?
 - nécessité de cibler la PrEP sur les personnes très exposées au risque d'acquisition du VIH :
 - *approche par groupes de populations selon des critères épidémiologiques : prévalence / incidence très fortes*
 - *approche par le risque individuel selon une évaluation des facteurs d'exposition d'une personne*
 - distinguer objectifs de santé publique et de santé individuelle :
 - *intervention de santé publique visant à mieux contrôler l'épidémie : réduire l'incidence/la prévalence*
 - *usage en tant que moyen de de prévention individuel : offrir aux personnes un moyen supplémentaire d'améliorer leur protection*

Focus sur les enjeux de ciblage de la PrEP

→ Les données de recherche disponibles (essais, modèles) suggèrent un effet en population à condition que l'incidence dans le groupe cible soit > 1%

Population considérée	Taux d'incidence (nb de nouvelles contaminations pour 100 000 personnes par an)
Population totale	17 /100 000/an
HSH	1000 /100 000/an
Migrants d'origine sub-saharienne	240 /100 000/an
UDI	91 /100 000/an

Source : données INVS, 2008

- en France, seuls les HSH ayant des pratiques très à risque sont « éligibles » selon ce critère : seul groupe dans lequel un impact collectif sur l'incidence peut être attendu.
- les autres groupes les plus fortement exposés sont très en deçà des critères.

Focus sur les enjeux de ciblage de la PrEP

- Mais en tant que moyen de prévention individuel, la PrEP doit être accessible, au-delà du groupe des HSH :
- à toute personne en situation personnelle de forte exposition au VIH et de difficultés à se protéger par les autres moyens
 - sur la base d'une analyse individuelle de la situation de la personne face au risque et de la pertinence du recours à la PrEP pour améliorer sa protection

Focus sur les enjeux de ciblage de la PrEP

- Comment cibler la PrEP en pratique ?
- Comment articuler approche individuelle et approche collective ?
- Quelles précautions prendre ?
- Quel impact sur la communication ?

Focus sur les enjeux d'encadrement de la PrEP

- Comment intégrer la PrEP dans le dispositif de prévention ?
- Comment garantir le maintien/le renforcement d'une offre globale de prévention ?
- **Quels cadres construire pour favoriser un bon usage de l'outil ?**
 - enjeu d'articuler concrètement les ressources médicales requises par des outils biomédicaux sophistiqués tels que la PrEP et les ressources nécessaires à un accompagnement global de prévention
 - intérêt des approches par la santé sexuelle
 - quelle place pour les approches communautaires ?
 - comment répondre aux demandes hors approche communautaire HSH ?



Merci de votre attention

Pour en savoir plus, consultez :

→ **l'Avis du CNS et sa Synthèse :**

<http://www.cns.sante.fr/spip.php?article400>

→ **le Rapport du Groupe d'experts :**

<http://www.sante.gouv.fr/prevention-pre-exposition.html>