

La PrEP (prophylaxie préexposition au VIH)

Marc Dumoulin, Éric Drahi, Gérard Bergua, Élisabeth Steyer, Claude Scali, Marie Françoise Huez-Robert, Yves Le Noc

DANS MÉDECINE 2021/2 Vol. 17 , PAGES 70 À 74
ÉDITIONS JLE

ISSN 1777-2044

DOI 10.1684/med.2021.621

Date de mise en ligne : 16/09/2024

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://stm.cairn.info/revue-medecine-2021-2-page-70?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour JLE.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur [cairn.info/copyright](https://stm.cairn.info/copyright).

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Des données pour décider en médecine générale

Marc Dumoulin, Éric Drahi, Gérard Bergua, Élisabeth Steyer, Claude Scali, Marie Françoise Huez-Robert, Yves Le Noc

Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale

sfdrmg@unaformec.org

Correspondance : Y. Le Noc

Résumé

Plus de 30 ans après le début de l'épidémie mondiale du SIDA environ 37 millions de personnes vivent actuellement avec le VIH [1]. Plus de 2,7 millions de personnes sont infectées chaque année et 1 million en sont décédées en 2017. Cette même année en France 30 % des personnes ont été diagnostiquées à un stade avancé de l'infection à VIH [2]. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) est une stratégie prometteuse de prévention de l'infection chez des personnes séronégatives exposées à un risque important de transmission du fait de leurs pratiques sexuelles. Mais quels peuvent être les répercussions sur les comportements sexuels et quels peuvent être les risques de développement de résistances ?

• Mots clés

VIH ; prévention pré-exposition ; résistance médicamenteuse ; comportement sexuel.

Abstract. PrEP (HIV pre-exposure prophylaxis)

More than 30 years after the start of the global AIDS epidemic an estimated 37 million people are currently living with HIV [1]. More than 2.7 million people are infected each year and 1 million died in 2017. That same year in France 30% of people were diagnosed at an advanced stage of HIV infection [2]. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is a promising strategy for preventing infection in HIV-negative people at significant risk of transmission through their sexual practices. But what could be the repercussions on sexual behavior and what could be the risks of developing resistance?

• Key words

HIV; pre-exposure prophylaxis; resistance, drug; sexual behavior.

DOI: 10.1684/med.2021.621

La PrEP (prophylaxie préexposition au VIH)

Ce document est issu de textes publiés chaque semaine dans *Bibliomed*[®]. Actualisés si nécessaire en fonction des données les plus récentes, ils ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction¹.

Aimer sans risque ?

Face à des chiffres préoccupants et pour réduire le risque d'être infecté la PrEP est une nouvelle méthode, autorisée en France depuis 2016, qui propose un médicament pour prévenir l'infection par le virus VIH chez une personne à haut risque non contaminée. L'association per os ténofovir disoproxil et emtricitabine (Truvada[®]) initialement utilisée en tant que traitement pour les malades du sida est le seul médicament autorisé en France pour la PrEP. Dans quelle mesure ce médicament réduit-il les risques de contamination lors de rapports non protégés ?

Traitement préventif en continu

Quatre grands essais multicentriques randomisés, en double insu contre placebo ont analysé la prise continue de Truvada[®] par voie orale une fois par jour sur une période de un à deux ans comme prophylaxie pré-exposition :

L'essai iPrEx [3], financé par les Instituts nationaux de la santé et la Fondation Bill Gates, a comparé 2 499 hommes (ou femmes transgenres), âgés de 18 à 67 ans, de quatre continents, non infectés par le VIH, ayant des relations sexuelles avec des hommes et considérés comme présentant un haut risque d'acquisition du VIH.

Cette étude démontrait pour la première fois que la PrEP entraînait, par rapport au placebo, une réduction du risque de 44 % (IC 95 % : 15-63), mais les auteurs ont constaté une faible observance : seules 51 % des personnes concernées présentaient réellement le médicament dans leur sang. Les participants étaient pourtant très bien encadrés par les équipes de recherche prodiguant explications et conseils de prévention.

L'essai Partners PrEP [4] a étudié 4 758 couples hétérosexuels sérodiscordants VIH-1. Les partenaires séronégatifs VIH-1 de chaque couple ont été randomisés et suivis mensuellement pendant trois ans. L'essai montrait une réduction du risque de 75 % (54-86) dans le groupe Truvada[®]. Calculée par rapport aux seuls participants observants l'efficacité était de 90 %.

L'essai TDF2 [5] a comparé 1 219 personnes, hommes et femmes hétérosexuels avec des pratiques à haut risque. Il montrait une réduction du risque de 62 % (21,5-83,4).

¹ Les questions auxquelles répond ce texte peuvent être retrouvées dans *Bibliomed* n° 944 du 18 Novembre 2019, 950 du 06 janvier 2020, 954 du 03 février 2020.

L'essai FEM-PrEP [6] chez 2 120 femmes hétérosexuelles ne montrait pas de différence statistiquement significative entre le médicament et le placebo mais l'étude rapportait de faibles taux d'observance et a été arrêtée prématurément.

Aucun événement indésirable inattendu n'a été rapporté dans ces essais.

Traitement à la demande

Un essai franco-canadien ANRS IPERGAY [7] a analysé la prise de Truvada® « à la demande » au moment de l'exposition aux risques sexuels chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) séronégatifs ayant déclaré des comportements à risque dans les six mois précédents. La prise de Truvada® dans ce cas est de deux comprimés minimum 2 h et maximum 24 h avant le rapport sexuel sans protection, un comprimé le lendemain à la même heure, puis un deuxième 24 h après (méthode non validée par l'AMM en France). Quatre-cents participants non infectés par le VIH ont été randomisés et suivis pendant une médiane de 9,3 mois : le Truvada® diminuait de 86 % le risque de contamination par le VIH (40-98).

Les personnes éligibles à la PrEP

Avec prise en charge à 100 % les personnes éligibles sont les adultes et adolescents à haut risque de contamination du VIH, notamment :

- Les HSH ou les personnes transgenres, ayant des rapports sexuels anaux sans préservatif avec au moins deux partenaires sexuels différents dans les six derniers mois.
- Également les HSH ayant eu au moins un recours à un traitement post-exposition au VIH ou des épisodes d'IST dans les 12 derniers mois ou usant de drogues lors des rapports sexuels, « chemsex » pour « chemical sex » (sexe sous produits chimiques).
- Les usagers de drogues injectables avec échanges de seringues.
- Les personnes issues de pays à forte incidence de séropositifs.
- Les travailleurs du sexe /prostitué(e)s avec rapports sexuels non protégés.
- Les personnes en situation de vulnérabilité exposées à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH (partenaires sexuels multiples ou partenaires sexuels originaires d'un pays à haute prévalence).

La PrEP nécessite un bilan initial et un suivi médical régulier [8]

La PrEP doit être prescrite par un médecin attaché à un Centre de Référence Sida. Le renouvellement de l'ordonnance peut être réalisé par tout médecin, en ville ou à l'hôpital.

Le Truvada® peut entraîner des nausées, diarrhées, douleurs abdominales, maux de tête et un risque peu fréquent d'insuffisance rénale ou de fragilité osseuse.

La prescription de Truvada® peut être envisagée pendant la grossesse ; aucune malformation ni effet toxique n'a été mise en évidence.

La PrEP complète la panoplie des traitements à visée préventive du VIH qui comporte :

Le traitement post-exposition : traitement d'urgence donné à une personne séronégative dans les heures qui suivent une prise de risque élevée.

Le traitement comme prévention : traitement d'une personne séropositive avec une charge virale indétectable dans le but de ne pas transmettre le VIH par voie sexuelle ou materno-fœtale.

La PrEP fait-elle de la résistance ?

En France plus de 20 000 personnes ont eu recours à la PrEP en 2019 [9]. Ce nombre est en constante augmentation



Pour la pratique

La PrEP repose sur la prise d'un médicament anti-rétroviral chez des personnes séronégatives exposées à un risque VIH important afin de bloquer la transmission du virus.

Le seul médicament utilisé pour le moment dans ce cadre est le Truvada®, association de deux anti-VIH, l'emtricitabine et le ténofovir disoproxil.

Utilisée de manière appropriée chez certaines personnes à haut risque, la PrEP est une stratégie supplémentaire importante pour réduire de manière significative la propagation de l'infection par le VIH-1. L'efficacité est étroitement corrélée à l'observance des utilisateurs.

L'usage restreint de ce médicament nécessite un accompagnement et un suivi médical régulier. Il est inefficace pour éviter les autres infections sexuellement transmissibles, qui sont en nette hausse ces dernières années.

Le Truvada® doit être utilisé dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH-1, comprenant l'usage du préservatif, la connaissance du statut sérologique du VIH, le dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles et l'utilisation de matériel à usage unique lors de la consommation de drogues.

L'avenir de la PrEP pose plusieurs interrogations : certaines personnes sous traitement seront-elles enclines à prendre des risques inconsidérés et à délaisser le préservatif ? La généralisation du Truvada® en préventif ne va-t-elle pas conduire à des résistances ?

avec 850 nouvelles initiations de PrEP par mois au premier semestre 2019. Cette tendance à la généralisation de la PrEP risque-t-elle d'induire l'apparition de virus VIH résistants au Truvada[®] ou à d'autres anti-rétroviraux ? Cette préoccupation fait l'objet de plusieurs publications.

Quel risque de résistance ?

En virologie la résistance se définit par l'émergence d'une nouvelle population virale mutante et résistante à un traitement initialement efficace. Les virus mutés vont se multiplier rapidement pour devenir prédominants. Dans le cas de la PrEP une résistance au Truvada[®] peut se développer lorsqu'une mutation apparaît dans un des gènes du virus VIH (mutation K65R en particulier). La recherche de cette mutation repose sur la technique du séquençage des gènes cibles du virus (reverse-transcriptases et protéases).

Des mutations généralement transitoires ?

Les principaux essais multicentriques randomisés ont analysé l'efficacité de la prise continue de Truvada[®] sur une période d'un à trois ans chez des sujets séronégatifs ayant des pratiques à haut risque. Ces essais ont permis également de surveiller la survenue éventuelle de mutations génétiques du virus VIH à l'initiation de la PrEP et lors de séroconversions de sujets auparavant séronégatifs au VIH :

L'essai iPrEx [3] incluait 2 499 hommes non infectés par le VIH ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Cent personnes ont été infectées par le VIH au cours de l'étude, en raison des faibles taux globaux d'observance : seules 51 % présentaient réellement le médicament dans leur sang. Toutefois aucune résistance, caractérisée par la présence de mutations dans les gènes du virus VIH, n'a été détectée. Le seul cas de résistance avérée au Truvada s'est produit chez un sujet atteint d'une infection aiguë par le VIH non identifiée au début de l'essai et qui était inscrit dans le bras de traitement actif.

L'essai Partners PrEP [4] a suivi pendant trois ans les partenaires séronégatifs au sein de 4 758 couples hétérosexuels sérodiscordants VIH-1. Neuf personnes ont été infectées par le VIH dont quatre qui ont développé une résistance. Toutes les mutations sélectionnées par la PrEP n'étaient plus détectables six mois après l'arrêt de la PrEP et restaient indétectables à 12 et 24 mois en l'absence de traitement antirétroviral.

L'essai TDF2 [5] a comparé 1 219 personnes chez des hommes et des femmes hétérosexuels. Des mutations se sont développées chez 1 participant du groupe Truvada[®] qui avait eu une infection aiguë par le VIH non détectée lors de l'inscription.

L'essai FEM-PrEP [6] chez 2 120 femmes hétérosexuelles a révélé cinq cas de mutations : un dans le groupe placebo et quatre dans le groupe Truvada[®].

L'essai ANRS IPERGAY [7] a inclus 400 participants non infectés par le VIH suivis pendant une médiane de 9,3 mois avec une prise de Truvada[®] « à la demande » au moment de l'exposition aux risques sexuels chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) séronégatifs. Aucune des 16 personnes qui ont développé une infection par le VIH après l'inscription n'avait de mutation résistante au Truvada[®].

Prévention du VIH et comportements sexuels : « la PrEP ça libère la tête » ?

L'usage de la PrEP entraîne-t-il des changements dans les comportements sexuels à risque et le nombre moyen de partenaires sexuels ? Certains auteurs redoutent que les utilisateurs de cette méthode, qui se nomment eux-mêmes « les prépeurs » dans les communautés à risque, se sentant protégés, puissent s'engager dans des pratiques sexuelles plus risquées et ainsi augmenter le risque



Pour la pratique

La prévalence des virus résistants au Truvada[®] est extrêmement faible. Toutes les mutations sélectionnées par la PrEP ne sont généralement plus détectables six mois après l'arrêt de la PrEP et restent indétectables à long terme en l'absence de traitement antirétroviral. Le principal risque virologique associé lors de l'initiation du Truvada[®] dans le cadre de la PrEP est l'existence d'une primo-infection non détectée induisant donc le risque d'émergence de résistance du VIH en cas de séroconversion sous traitement.

L'adhésion aux modalités de la PrEP est un facteur prédictif critique de réussite pour cette stratégie de prévention de la contamination par le VIH.

L'infection à VIH doit être clairement exclue avant le début de la PrEP chez tout patient. Le suivi médical régulier nécessaire à son usage permet un dépistage plus fréquent des IST, pour les traiter immédiatement et éviter leur transmission. Ces tests de dépistage sont obligatoires en cours de PrEP pour pouvoir en bénéficier et être pris en charge : ils doivent être renouvelés au moins tous les trois mois pour dépister de manière précoce une éventuelle infection par le VIH et adapter le traitement, le renforcer et ainsi éviter le développement de virus résistants.

La lutte contre ces problèmes de résistance engendre d'autres essais en cours et certaines réflexions : D'autres antirétroviraux et d'autres modes d'administration de PrEP sont-ils utilisables ? Certains sont à l'essai : gel vaginal ou rectal, film vaginal, anneau vaginal, injection trimestrielle d'une molécule à diffusion retardée.

d'autres infections sexuellement transmissibles (IST). Ces comportements sexuels sous PrEP ont été évalués dans plusieurs études.

Pas de différence significative dans les comportements sexuels lors des essais chez les prépeurs

L'étude **PROUD** [10], essai randomisé contrôlé contre placebo, a mis en perspective la réduction importante chez les prépeurs du ressenti du risque d'infection par le VIH sous PrEP avec l'éventualité d'une désinhibition des comportements sexuels chez les utilisateurs, ce qu'ils ont appelé la « *compensation du risque* ».

Cet essai a inclus 544 participants séronégatifs HSH, d'âge médian 35 ans, ayant eu des relations sexuelles anales sans préservatif au cours des 90 derniers jours. Les participants ont été randomisés 1/1 (prépeurs/non-prépeurs) avec un suivi trimestriel. Ils devaient remplir lors de l'inscription un questionnaire détaillé sur le nombre de partenaires, leurs pratiques sexuelles au cours des 90 derniers jours puis des journaux quotidiens sur leur comportement sexuel pendant un an.

Aucune différence significative entre les groupes n'a été trouvée, ni pour les IST ni pour les déclarations de changements de comportement sexuel. La proportion de participants diagnostiqués avec une gonorrhée rectale ou une chlamydia (qui est un indicateur de relations sexuelles anales sans préservatif) était, au bout d'un an, sensiblement la même dans les deux groupes. Six contaminations par l'hépatite C sont survenues, trois dans chaque groupe.

Une **méta-analyse** [11] a inclus 19 491 participants, dont 11 901 ont reçu une PrEP active, avec un suivi allant de 24 semaines à cinq ans. Les populations comprenaient des consommateurs de drogues injectables, des couples sérodiscordants, des HSH, des femmes transgenres, des femmes et des hommes hétérosexuels. Les essais ont eu lieu dans des milieux à revenu faible, moyen et élevé. Un sous-ensemble d'utilisateurs de PrEP a déclaré une diminution de 41 % de l'utilisation du préservatif. Cependant les études n'ont trouvé aucune différence significative des comportements sexuels entre les différents groupes prépeurs et non-prépeurs.

L'étude **Partners PrEP** [4] a examiné 7 856 couples avec un statut sérologique discordant VIH-1. Au moment de l'inscription, 27 % des partenaires séronégatifs ont déclaré avoir eu des relations sexuelles sans préservatif avec leur partenaire séropositif au cours du mois précédent. Ce pourcentage a diminué au cours de la période de suivi (à 13 % et 9 % à 12 et 24 mois, respectivement) et était similaire dans tous les groupes d'étude. Les proportions de participants ayant déclaré des partenaires extérieurs et ayant contracté des infections sexuellement transmissibles au cours de la période de suivi ne différaient pas significativement d'un groupe d'étude à l'autre.

Mais on assiste à une augmentation importante des IST en France depuis plusieurs années

À l'échelle mondiale l'OMS estime que le nombre d'IST reste endémique et stable en 2016 par rapport à 2012. L'enquête de Santé Publique France [12] montre par contre que le nombre d'infections à chlamydia et à gonocoque en 2016 en France a été multiplié par trois par rapport à 2012. Cette augmentation qui touche particulièrement les jeunes de 15 à 25 ans serait due d'après les auteurs à plusieurs facteurs : l'utilisation moins systématique du préservatif, la sous-estimation des cas diagnostiqués en 2012, l'intensification du dépistage et l'amélioration de la sensibilité des tests utilisés, l'augmentation de l'incidence de ces IST elle-même.

Qu'en est-il dans la vraie vie ?

Ces analyses des comportements sexuels auto-déclarés par les prépeurs dans les études citées ont des niveaux de preuves limités. Elles concernaient des participants qui avaient bénéficié de conseils comportementaux intensifs et d'un suivi médical régulier, ce qui suggère que leurs comportements pourraient être différents de ceux qui prennent la PrEP en dehors d'un cadre de recherche.

Pour éviter ce biais une étude prospective [13] a eu pour objectif d'analyser les données dans la vraie vie au sein des communautés américaines sous PrEP hors du cadre des essais. Les auteurs ont examiné de manière aléatoire le nombre auto-déclaré de partenaires sexuels et d'épisodes de relations sexuelles sans préservatif chez 557 personnes dans ces communautés et l'incidence de la transmission des IST. Ces taux d'IST et de comportements sexuels à risque élevés au départ, en particulier dans les populations afro-américaines et socialement défavorisées, restaient globalement stables dans le temps avec



Pour la pratique

Dans le cadre des essais sur la PrEP il n'existe pas de preuve de modification significative des comportements sexuels au cours du temps et le nombre d'IST, globalement élevé, reste stable chez les prépeurs.

Toutefois une vigilance s'impose car, malgré toutes les campagnes de prévention, l'incidence des IST reste endémique dans le monde et progresse dans certains pays, en particulier de façon nette en France ces dernières années, ce qui constitue un problème de santé publique prioritaire.

La PrEP s'inscrit dans une démarche de santé sexuelle globale. Elle est une modalité de prévention qui doit prendre en compte l'ensemble des stratégies existantes : stratégies comportementales, utilisation du préservatif, dépistage des IST, suivi médical régulier et éducation thérapeutique.



La PrEP (prophylaxie préexposition au VIH)

Utilisée de manière appropriée chez certaines personnes à haut risque, la PrEP est une stratégie supplémentaire importante pour réduire de manière significative la propagation de l'infection par le VIH. L'efficacité est étroitement corrélée à l'observance des utilisateurs. Elle doit être utilisée dans le cadre d'une stratégie globale de prévention de l'infection au VIH, comprenant l'usage du préservatif, la connaissance du statut sérologique du VIH, le dépistage régulier des autres infections sexuellement transmissibles et l'utilisation de matériel à usage unique lors de la consommation de drogues.

L'infection à VIH doit être clairement exclue avant le début de la PrEP et des tests de dépistage doivent être renouvelés au moins tous les trois mois pour dépister de manière précoce une éventuelle infection.

Il n'existe pas de preuve de modification significative des comportements sexuels au cours du temps chez les prépeurs.

une très faible incidence d'acquisition du VIH (0,43 infections pour 100 personnes-années). Le nombre moyen de partenaires chez 365 participants (soit 65,5 %) est resté stable pendant le suivi.

~ **Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.



RÉFÉRENCES

1. ONUSIDA. Fiche d'information. Mise à jour mondiale sur le SIDA. 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf.
2. CNS - ANRS. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH, sous la direction du Pr P Morlat. Épidémiologie de l'infection à VIH en France. (Juillet 2017).
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (27) : 2587-99.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (5) : 399-410.
5. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (5) : 423-34.
6. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med* 2012 ; 367 (5) : 411-22.
7. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (23) : 2237-46.
8. HAS. La prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par ténofovir disoproxil/emtricitabine (TRUVADA® et ses génériques). Mai 2019.
9. ANSM. Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH. 30 Juin 2019.
10. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD) effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016 ; 387 (10013) : 53-60.
11. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016 ; 30 (12) : 1973-83.
12. Épidémiologie des IST – Santé publique France. MAJ 16 Juillet 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/sante-sexuelle/donnees/epidemiologie-des-infections-sexuellement-transmissibles>.
13. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176 (1) : 75-84.