

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS

## ACTUALISATION 2015

### PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION

Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS



# Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

## Plan

- Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »
- Commission de Travail « PrEP »
- Avant-propos
- Méthodologie de travail
- Indications
- Modalités d'administration
- Surveillance
- Modalités organisationnelles
- Considérations économiques
- Conclusions
- Références
- Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations et liens d'intérêts

## **Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »**

### ***Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux***

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission de travail « PrEP »**

François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	UMR S 1136, INSERM, Université Paris 6
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Philippe MORLAT	CHU Bordeaux

## Avant-propos

Dans un avis du 20 février 2012, le groupe d'experts, alors présidé par le Professeur Patrick Yeni et répondant à une demande de la Direction Générale de la Santé, relevait l'insuffisance de données relatives à la PrEP et exprimait qu'il ne pouvait émettre un avis étayé sur l'intérêt futur d'une application large du concept. Tout en prenant en considération la nécessité d'une prescription et d'un suivi médicalisés, les besoins de surveillance, les coûts et les risques de désinhibition des comportements sexuels, le groupe retenait un possible bénéfice de la PrEP chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) en situation de risque très élevé d'acquisition du VIH. Il recommandait cependant que son usage soit réalisé dans un cadre fortement contraint principalement pour éviter le développement de résistances aux antirétroviraux [1]. Il émettait parallèlement des recommandations détaillées destinées à éviter le mésusage de la PrEP. Son avis était assez proche de celui émis par le Conseil national du sida au même moment (janvier 2012).

Dans le cadre du chapitre « Prévention et dépistage » des recommandations globales de prise en charge publiées en octobre 2013, notre groupe considérait que la généralisation des programmes de PrEP (définie, compte tenu des données alors disponibles, comme l'utilisation quotidienne de l'association antirétrovirale ténofovir disoproxil fumarate (ténofovirDF) / emtricitabine), devrait être précédée par une phase pilote expérimentale en raison des interrogations sur la faisabilité (nécessité d'un encadrement médical et d'une surveillance biologique de personnes majoritairement en bonne santé), des conséquences inconnues d'un passage en routine et en particulier du risque de développement de résistances aux antirétroviraux chez les personnes qui continueraient la PrEP après une contamination par le VIH non diagnostiquée [2].

Le groupe d'experts est à nouveau sollicité en 2015 pour émettre des recommandations relatives à la PrEP. Notre réflexion s'inscrit de fait dans un environnement qui a changé : l'utilisation de l'association ténofovirDF/emtricitabine est reconnue dans l'indication PrEP par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis [3] et plus récemment plusieurs essais cliniques randomisés [4-6], dont l'un conduit en France par l'ANRS [4], ont permis de confirmer et préciser l'efficacité protectrice de cette démarche biomédicale chez des HSH à haut risque d'acquisition du VIH et chez des utilisateurs de drogues intraveineuses. 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 [7-10], il apparaît indispensable d'actualiser les recommandations relatives aux indications et modalités de prescription et délivrance de la PrEP, ce d'autant qu'une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de l'association ténofovirDF/emtricitabine en PrEP est actuellement en cours d'examen à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

## Méthodologie de travail

Ces recommandations ont été établies dans le respect des principes de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire et des produits de santé, notamment ceux concernant les dispositions relatives aux liens d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) actualisées de l'ensemble des membres ont été adressées au Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) à visée d'archivage et de mise en ligne de leur partie publique ([www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)).

La méthodologie d'élaboration des recommandations est détaillée en Annexe.

**Nos recommandations concernent la PrEP par prise orale de ténofovirDF/emtricitabine chez les personnes de plus de 18 ans** (nous ne disposons pas de données spécifiques aux adolescents).

## Indications

### ***HSH ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH***

C'est au sein de cette population que la prévalence et l'incidence 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.

L'essai iPrEx comparant en double aveugle l'utilisation de l'association ténofovirDF/emtricitabine par voie orale à celle d'un placebo chez des HSH séronégatifs en situation de très fort risque d'acquisition du VIH réalisé aux Etats-Unis, Brésil, Pérou, Equateur, Afrique du Sud et Thaïlande, a montré une réduction de l'incidence d'infection VIH sous PrEP de 44% (IC : 15-63). Cette réduction était d'autant plus importante que les sujets déclaraient être observants (73% de réduction du risque de transmission) ou que les dosages plasmatiques de ténofovir montraient des concentrations détectables: 92% (IC : 40-99) de réduction [11].

Dans l'essai US MSM Safety trial comparant en double aveugle la prise immédiate de ténofovirDF, la prise différée (de 9 mois) de ténofovirDF et un placebo (400 HSH randomisés au total), aucune séroconversion n'a été observée dans le groupe « ténofovirDF immédiat» contre trois dans le groupe « placebo» et trois dans le groupe « ténofovirDF différé » (parmi ces trois derniers cas, aucun n'avait en fait débuté la prise de ténofovirDF) [12].

Les essais contrôlés PROUD (PrEP immédiate vs différée, 545 personnes randomisées) [5] et IPERGAY (PrEP vs placebo, 414 personnes randomisées) [4] étudiant chacun une modalité différente d'administration orale de ténofovirDF/emtricitabine (un comprimé quotidien au long cours dans l'essai PROUD et une prévention « à la demande » comprenant deux comprimés pris entre 24h et 2h avant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la première prise dans l'essai IPERGAY) ont tous deux montré une réduction de 86% du risque d'acquisition du VIH au sein d'une population de HSH fortement exposée.

Les comportements à risque permettant l'inclusion dans chacun des deux essais étaient l'existence de rapports anaux non protégés dans les trois derniers mois (essai PROUD) ou de rapports anaux non protégés avec au moins deux partenaires dans les six derniers mois (essai IPERGAY). Leur pertinence à cibler une population à haut risque d'acquisition du VIH s'est avérée bonne puisque l'incidence d'acquisition du VIH dans le groupe placebo était de 8,9 pour 100 personnes années (p100PA) dans l'essai PROUD et de 6,6 p100PA dans l'essai IPERGAY. Ces valeurs sont nettement supérieures à l'incidence de l'infection VIH dans la communauté HSH estimée à 1 p100PA en France [7,8] et à 0,5 p100PA au Royaume uni [10]. Pour prévenir une nouvelle contamination VIH, le nombre de HSH à qui prescrire une PrEP pendant un an est de 18 dans l'essai IPERGAY et de 13 dans l'essai PROUD.

Le nombre médian de partenaires dans les mois précédant l'essai était de 10 dans l'essai PROUD et de 8 dans l'essai IPERGAY. Environ un tiers des personnes incluses dans ces deux essais avait eu antérieurement recours à une prophylaxie post-exposition. Plus de trois quart des HSH ayant participé à l'essai PROUD et près de la moitié de ceux inclus dans l'essai IPERGAY étaient consommateurs de drogues récréatives à l'occasion de leurs relations sexuelles.

L'observance est un élément clef du succès de la stratégie PrEP dont les rares échecs sont associés à une exposition insuffisante aux antirétroviraux. Les 2 cas d'acquisition d'une infection par le VIH observés au décours de l'inclusion dans l'essai IPERGAY concernent des personnes en arrêt de prise de PrEP. Ce lien entre observance et efficacité de la PrEP a déjà été rapporté dans d'autres contextes de PrEP où l'on a noté une moindre fréquence de détection plasmatique du ténofovirDF chez les sujets ayant contracté l'infection comparativement à ceux restés séronégatifs pour le VIH [11,13-15]. Dans l'essai IPERGAY, la poursuite de la prise d'un comprimé quotidien était recommandée si la personne avait une nouvelle relation sexuelle non protégée dans les 48h suivant le premier rapport à risque, et était maintenue tant que la personne était exposée à un risque d'acquisition du VIH. Le nombre médian de comprimés de TDF/FTC pris par les personnes participant à l'essai IPERGAY a ainsi été de seize comprimés par mois (quatre par semaine).

Parmi les rares cas d'infection VIH incidente (c'est-à-dire ne tenant pas compte des primo-infections en cours au début de l'essai), l'apparition de mutations de résistance a été très rarement observée au cours des deux essais (aucune dans l'essai IPERGAY et trois parmi les six cas incidents dans l'essai PROUD où il s'agissait de mutation M 184 V/I). Ces données sont proches de celles retrouvées dans les essais antérieurs de PrEP, quelles que soient les populations d'études (Cf. **Tableau 1**). Dans quatre des cinq principaux essais, aucune mutation de résistance du VIH n'a été mise en évidence chez les séroconvertisseurs par les techniques de détection classiques (Sanger) réalisées à un rythme mensuel [11,12,17,18]. Les rares cas d'acquisition de mutations de résistance ont presque toujours été observés chez des personnes présentant une primo-infection VIH non reconnue à l'inclusion et il s'agit principalement de la mutation M 184. L'utilisation de l'Ultra Deep Sequencing (UDS) a toutefois permis de montrer quelques rares variants résistants minoritaires, à des taux cependant presque toujours <5%, chez les personnes présentant une séroconversion sous PrEP dans les essais FEM-PrEP (femmes hétérosexuelles), Partners-PrEP (couples hétérosexuels sérodifférents), TDF 2 (femmes et hommes hétérosexuels) et iPrEx (HSH et femmes transgenres) [13,14,17,19].

**Tableau 1**  
**Mutations de résistance du VIH au cours des principaux essais de PrEP**

Étude	Bras de comparaison (nombre de sujets)	Séroconversions incidentes	Mutations de résistance	
			Sanger	UDS
iPrEx [11,19]	TDF/FTC (1226)	48	0	1 M184I (0,75%)
	Placebo (1224)	83	0	1 M184V (2,75%) + 1 K65R (1,64%)
US MSM [12]	TDF (201)	0	0	Non réalisé
	Placebo (199)	3	0	Non réalisé
TDF2 Bostwana [17]	TDF/FTC (611)	9	0	0
	Placebo (608)	24	0	1 K65R (<1%)
Partners PrEP [14,18]	TDF/FTC (2215)	21	0	2 M184V/I (5-7%) +1 M184V/I + K65R (1%)
	TDF (2212)	31	0	1 K65R + 1M184V (1-7%)
	Placebo (réassigné à un des 2 autres bras en cours d'essai)			
FEM-PrEP [13,16]	TDF/FTC (1062)	33	3M184V	+1 M84 I (0,66%)
	Placebo (1058)	35	1M184V	+3 M84V/I (0,7-1,4%)

Les principaux effets indésirables imputables à l'association tenofovirDF/emtricitabine dans les essais de PrEP étaient des troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales). Dans l'essai IPERGAY ceux-ci ont été notés chez 13% des participants mais n'ont justifié aucun arrêt de PrEP. Dans l'essai PROUD les effets gastro-intestinaux ont entraîné l'arrêt de la PrEP chez 1% des personnes.

Dans ces deux essais, la PrEP ne semble pas avoir entraîné une augmentation des comportements à risque (appréciés par le nombre médian mensuel de partenaires et de rapports sexuels, et par la proportion de rapports anaux non protégés) chez ces personnes déjà en situation à très haut risque d'acquisition du VIH avant le démarrage de la PrEP.

Il faut insister sur le fait que les observations décrites à partir des essais IPERGAY et PROUD ont été faites sur des durées relativement courtes (entre sept et neuf mois selon l'essai et le bras de traitement) et dans le cadre d'une surveillance rapprochée (bimestrielle dans l'essai IPERGAY et trimestrielle dans l'essai PROUD); ceci justifie le maintien d'une vigilance concernant l'éventuelle

augmentation des comportements à risque, l'acquisition de mutations de résistance du VIH en cas d'infection et la iatrogénie (principalement rénale et osseuse) sur une longue durée de prise médicamenteuse. Les essais iPrEx (tenofovirDC/emtricitabine) et MSM Safety trial (tenofovirDC), ont permis de noter une baisse modérée de la densité minérale osseuse ( $\approx 1\%$ ) pendant les premiers mois de PrEP mais se stabilisant ou se corrigeant à plus long terme [20,21]. **Il n'est donc pas recommandé d'effectuer une surveillance spécifique (ostéodensitométrie) dans le cadre de la PrEP avec tenofovirDF.**

La proportion très élevée (28% dans l'essai PROUD et 34% dans l'essai IPERGAY) de personnes contractant d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) est telle qu'il apparaît impératif de conserver l'objectif de faire adhérer à terme les personnes concernées à l'utilisation du préservatif, méthode de prévention active sur l'ensemble des IST. Cette forte incidence des IST est équivalente que les personnes prennent ou pas la PrEP et dans un contexte d'utilisation régulière du préservatif rapportée par environ 30 % des participants dans les deux essais.

**Le groupe d'experts recommande que la PrEP :**

- **soit considérée comme une modalité de prévention s'inscrivant dans une démarche de santé sexuelle globale (BIII) ;**
- **s'inscrive comme une modalité de prévention complémentaire des autres modalités déjà préconisées dans le cadre de la prévention dite « combinée » de l'infection VIH qui prend en compte l'ensemble des stratégies de prévention (stratégies comportementales, utilisation du préservatif, dépistage, traitement antirétroviral des PVVIH et prophylaxie post exposition) (BIII) ;**
- **puisse être prescrite aux HSH non infectés par le VIH :**
  - **rapportant des relations anales non protégées avec au moins deux partenaires sur une période de six mois (AI) ;**
  - **ou ayant présenté plusieurs épisodes d'IST (syphilis, infections à *Chlamydia*, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) dans l'année ou ayant eu plusieurs recours à une prophylaxie antirétrovirale post-exposition dans l'année ou ayant l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels (BIII).**
- **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 (BIII) ;**
- **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 (AII) et du méningocoque (BIII).**

## **Personnes transgenres ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH**

Une très faible proportion de personnes transgenres a été incluse dans quelques essais de PrEP principalement destinés aux MSM. Aucune analyse spécifique à cette population n'a été réalisée.

**Le groupe d'experts recommande que les personnes transgenres ayant des relations sexuelles non protégées bénéficient de la prescription de PrEP selon les mêmes indications que chez les HSH (BIII).**

## **Autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection VIH**

La principale étude réalisée chez les **usagers de drogues par voie intraveineuse** est la « Bangkok Tenofovir Study ». Elle a montré, dans un pays où il n'existe pas de programme d'échanges de seringues, une réduction globale de l'incidence de l'acquisition d'infection par le VIH de 49% (IC : 10-72) avec l'utilisation quotidienne du tenofovirDF par voie orale chez des usagers de drogues injectables. Cette réduction était de 74% (IC : 17-94) quand les participants avaient une concentration de tenofovir détectable dans le sang [6].

Les données relatives aux effets de la PrEP dans **d'autres populations que les HSH en situation à haut risque d'acquisition du VIH et que les utilisateurs de drogues injectables** sont peu précises et discordantes (Cf. Encadré 1). Dans les études publiées on note en particulier des résultats décevants chez les femmes en situation à risque d'acquisition hétérosexuelle du VIH [16,23]; difficultés d'observance et/ou insuffisance de concentration du ténofovir dans le compartiment génital féminin sont évoquées pour expliciter l'absence d'effet protecteur de la PrEP dans ces études.

### **Encadré 1**

#### **Principaux essais publiés de PrEP chez des femmes et hommes hétérosexuels**

**L'essai FEM-PrEP** [16] d'utilisation contre placebo d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence réalisé au Kenya, Afrique du Sud et Tanzanie a été interrompu en raison de l'absence d'efficacité de cette PrEP sur le taux d'incidence.

**L'essai Partners-PrEP** [18] d'utilisation contre placebo de ténofovir ou d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des personnes hétérosexuelles vivant avec une PVVIH, réalisé au Kenya et en Ouganda, a montré une réduction globale de l'incidence de 67 % (IC:44-81) à 75 % (IC:55-81) selon les antirétroviraux utilisés (différence entre les deux bras ARV non significative) et cette réduction était d'autant plus importante que les sujets étaient observants (86 % (IC:57-95) à 90 % (IC:56-98) de réduction). L'essai a été arrêté en raison des effets favorables réassignant les personnes sous placebo à un des deux bras d'antirétroviraux.

**La nouvelle randomisation au sein de l'essai Partners-PrEP** [15] a permis de suivre 4410 couples assignés à recevoir du ténofovir seul ou l'association ténofovir-emtricitabine. Sur les 52 infections VIH incidentes, 31 sont survenues dans le bras ténofovir (incidence 0.71 %) et 21 dans le bras ténofovir-emtricitabine (0.48 %) ce qui dénote un effet protecteur non significativement différent des deux schémas d'administration (hazard ratio [HR] 0.67, 95% CI 0.39-1.17; p=0.16).

**L'essai TDF2** [17] d'utilisation contre placebo d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des femmes et des hommes hétérosexuels séronégatifs réalisé au Botswana, a montré une réduction globale de l'incidence de 62 % (IC:21-83). Cette réduction était d'autant plus importante que les sujets étaient observants (78 % (IC:4-94) de réduction).

**L'essai Caprisa** [22] d'utilisation contre placebo de ténofovir par voie vaginale chez des femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence réalisé en Afrique du Sud, a montré une réduction globale de l'incidence de 39 % (IC:6-60). Cette réduction était d'autant plus importante que les sujets étaient observants (54 % (IC:4-80) de réduction).

**L'essai Voice** [23] d'utilisation contre placebo i) de ténofovir par voie vaginale, ii) de ténofovir par voie orale ou iii) d'une association ténofovir-emtricitabine par voie orale chez des femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence réalisé en Ouganda, en Afrique du Sud et au Zimbabwe a été interrompu en raison de l'absence d'efficacité de ces PrEP sur le taux d'incidence.

En février 2015 a cependant été présentée à la CROI une étude, menée en Ouganda et au Kenya, qui démontre l'intérêt, dans ces pays à haute prévalence du VIH, d'une stratégie « PrEP et ART » chez 1013 couples sérodifférents pour le VIH en montrant que l'utilisation de la PrEP chez le partenaire non porteur du VIH (un tiers de femmes) pendant les six mois suivant la mise en route du traitement antirétroviral chez le partenaire séropositif pour le VIH réduisait de 96 % [IC 95 : 81-99] la transmission du VIH (0,2% vs 5,2% attendu) [24].

Le tableau suivant (Cf. **Tableau 2**) mentionne les **personnes en situations à haut risque d'acquisition du VIH**, autres que les HSH en situation à haut risque (Cf. supra), **auxquelles le groupe d'experts juge légitime qu'un praticien puisse prescrire une PrEP.**

**Chez ces personnes, 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 (Cf. supra).**

**Tableau 2**  
**Personnes chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas**

- Usager de drogues intraveineuses avec partage de seringues (AI)
- Personne en situation de prostitution exposée à des rapports sexuels non protégés (BIII)
- Personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH\*\* (BIII)

\*\* il s'agit de 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 >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).

De plus, le groupe recommande que les conseils scientifiques des **essais thérapeutiques incluant des arrêts d'antirétroviraux** considèrent la PrEP parmi les modalités préventives à envisager en dehors des phases de traitement continu chez les partenaires non infectés par le VIH des personnes participant aux essais.

## **Autres situations**

Le groupe ne recommande pas la PrEP dans les situations autres que celles précédemment décrites compte tenu :

- de l'existence d'autres mesures préventives efficaces (en particulier l'utilisation du préservatif) ;
- de la faible incidence de l'infection par le VIH au sein des populations concernées ;
- du risque d'acquisition d'autres IST lorsque la PrEP est le seul moyen de prévention ;
- de 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 précités n'a pas été démontrée dans les situations à moindre risque initial d'acquisition du VIH) ;
- des possibilités (même faibles) de iatrogénie et d'émergence de virus résistants ;
- des contraintes économiques et organisationnelles.

**Ainsi le groupe d'experts recommande de ne pas prescrire de PrEP aux personnes exposées aux situations suivantes :**

- **Relations entre HSH non protégées mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH\***

\* 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, 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 ou l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels.

- **Relations hétérosexuelles non protégées 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 amenant à des rapports sexuels non protégés avec une personne ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >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).

- **Relations hétérosexuelles avec un PVVIH sous traitement antirétroviral efficace (ARN VIH plasmatique <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 PVVIH (« Treatment AS Prevention (TASP) ») : dans le cadre de relations hétérosexuelles au sein de couples sérodifférents dont le partenaire séropositif reçoit un traitement antirétroviral depuis au moins six mois (temps moyen nécessaire pour que la personne ait une charge virale contrôlée), le risque de transmission du VIH au partenaire non infecté est estimé au maximum à 8 pour 100 000 actes sexuels [25]. En pratique les conditions suivantes sont requises pour admettre que le traitement antirétroviral soit une prévention suffisante dans ce cadre: traitement antirétroviral au long cours

avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable depuis au moins 6 mois chez le partenaire séropositif; absence d'infection, d'inflammation et plaie génitale chez les deux partenaires.

- **Souhait de procréation naturelle chez des couples sérodifférents.** Dans cette situation, l'alternative à la procréation médicalement assistée (PMA) reste l'obtention et le maintien de l'indétectabilité de la charge virale plasmatique du partenaire vivant avec le VIH grâce au traitement antirétroviral au long cours. Si cette indétectabilité est atteinte, il n'y a pas lieu de prescrire une PrEP, stratégie qui se révèle d'ailleurs dans le contexte français avoir un rapport coût-efficacité défavorable, y compris quand elle est restreinte aux jours de fertilité de la femme [26].

## Modalités d'administration

Le groupe d'experts recommande de ne pas débuter la prescription d'une PrEP avant d'avoir confirmé l'absence d'infection par le VIH chez la personne destinée à la recevoir (Cf. surveillance infra).

Les modalités de prises recommandées sont celles utilisées dans les essais précités, à savoir :

- **soit une prévention continue par un comprimé quotidien de ténofovirDF/emtricitabine.** Le délai au décours de la première prise à partir duquel la PrEP aura un caractère protecteur est difficile à établir. Les rares données pharmacologiques disponibles suggèrent que **l'activité optimale protectrice chez les HSH est obtenue après 7 jours de prise continue d'antirétroviraux avec une adhésion maximale** [27]. Cette information devra être délivrée avant la prescription à la personne concernée. La modalité de prise continue du ténofovirDF/emtricitabine est la seule qui ait été étudiée dans les essais publiés de PrEP chez les femmes et qui puisse donc être recommandée chez elles. Les données récemment communiquées de l'essai HPTN 067/ADAPT, qui a comparé plusieurs stratégies de PrEP par TDF/FTC chez des femmes à haut risque d'acquisition du VIH à Capetown (Afrique du Sud), sont en accord avec cette recommandation car la prise quotidienne d'un comprimé permet d'obtenir une meilleure observance, une protection théorique ( $\geq 1$ cp dans les 4 jours précédant l'acte sexuel et  $\geq 1$ cp dans les 24h suivantes) plus fréquente et des concentrations intracellulaires de TDF plus élevées qu'une PrEP intermittente (2 comprimés par semaine et un après un rapport sexuel non protégé) ou qu'une PrEP « à la demande » (1 comprimé avant puis 1 après chaque rapport) [LG Bekker et al. 8th IAS Conference - Vancouver - 19-22 juillet 2015 - MOSY0103]. On ne dispose néanmoins pas de données fiables quant à la posologie optimale de PrEP et au délai entre le début de prise de la PrEP et son efficacité préventive chez les femmes [28]. En l'attente de données plus étayées, la diffusion plus lente des antirétroviraux et la moindre concentration cervico-vaginale du ténofovirDF (comparativement à la muqueuse rectale) conduit, par principe de précaution, à considérer **l'efficacité préventive de la PrEP chez les femmes après 21 jours de prise de ténofovirDF/emtricitabine** ;
- **soit une prévention « à la demande » comprenant deux comprimés de ténofovirDF/emtricitabine pris entre 24h et 2h précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24h et un autre 48h après la prise précédant la relation sexuelle** (ou prise continue et quotidienne si des relations ont lieu avant la prise complémentaire suivant l'acte). Les données de la sous étude pharmacologique (plasmatique et rectale) confortent la validité du schéma posologique retenu dans l'essai [JLM Molina et al. 8th IAS Conference - Vancouver - 19-22 juillet 2015 - MOSY0102]. **L'efficacité de cette modalité de prise n'a toutefois été démontrée que chez des HSH à haut risque d'acquisition du VIH et ne peut donc pas être recommandée chez les autres personnes à risque, en particulier les femmes.**  
L'intérêt préventif de la stratégie intermittente préconisée dans l'essai IPERGAY n'est pas établi chez les HSH ayant une fréquence de rapports sexuels non protégés moindre que celle notée dans cet essai. Les données de la phase ouverte de l'essai actuellement en cours devraient apporter des informations d'intérêt à ce propos.

**Dans une éventuelle indication de PrEP chez une personne présentant une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), seule la prévention continue est envisageable** [M M Solomon et al. 8th IAS Conference - Vancouver - 19-22 juillet 2015 - TUAC0201]. En effet la prise intermittente de l'association ténofovirDF/emtricitabine, occasionnée par la PrEP « à la demande », exposerait aux risques d'émergence de VHB résistants compte tenu de son activité vis à vis de ce virus.

**D'autres modalités d'administration de PrEP**, qu'elle soit intermittente (telle la prise de 2 comprimés de TDF/FTC 2 fois par semaine) ou « à la demande » (telle 1 comprimé de TDF/FTC avant et après le rapport sexuel non protégé) pourraient constituer des stratégies alternatives chez les HSH ce d'autant qu'elles nécessitent la prise d'un moins grand nombre de comprimés que les stratégies actuellement recommandées. Les données actuellement disponibles ne sont pas concordantes selon les sites d'implémentation des essais et ne permettent pas au groupe d'émettre des recommandations à leur égard [8th IAS Conference - Vancouver - 19-22 juillet 2015 ; S Mannheimer et al MOAC0305LB ; T H Holz et al MOAC0306LB].

## Surveillance

Les résultats favorables observés dans les essais PROUD et IPERGAY l'ont été dans le cadre de protocoles comportant un suivi et un counseling rapproché qu'il est recommandé d'appliquer.

Les principaux éléments de la surveillance biologique viseront à :

- ne pas méconnaître une infection VIH récente et à limiter les risques de résistance du VIH occasionnés par la poursuite d'une PrEP dans cette situation. Compte tenu de la moindre sensibilité des tests de diagnostic rapide (TROD ou Autotest) en période de primo-infection, il est recommandé d'utiliser à visée diagnostique de l'infection VIH un **test ELISA combiné de 4<sup>ème</sup> génération** (IgG et IgM anti-VIH-1 et VIH-2 + Antigène p24). Le recours éventuel à un test rapide ne doit pas se substituer à la réalisation d'un test sérologique classique ;
- dépister une dégradation de la **fonction rénale** par une surveillance rapprochée si la clairance de la créatinine est comprise entre 50 et 80 ml/mn (ou en cas de protéinurie > 1+) et l'arrêt de la PrEP si la clairance est < 50 ml/mn (ou en cas de tubulopathie rénale confirmée).

### Le groupe d'experts recommande pour encadrer toute prescription de PrEP :

- **Une première consultation préalable à la prescription de PrEP et comportant une visite médicale** (recherchant en particulier des signes cliniques de primo infection VIH, la prise actuelle ou habituelle de médicaments néphrotoxiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens qu'il convient d'éviter, et la prise d'une contraception orale qu'il convient d'encourager chez les femmes n'ayant pas de désir d'enfant), **un entretien de counseling** (incluant l'incitation à l'absence de rapport sexuel non protégé jusqu'à la prochaine consultation) **et un prélèvement sanguin** comprenant :
  - dépistage du VIH par test ELISA combiné de 4<sup>ème</sup> génération ;
  - créatininémie et clairance estimée de la créatinine (contre-indication de la PrEP si < 50 ml/mn) ;
  - recherche des IST [détermination du statut sérologique vis-à-vis des virus de l'hépatite virale B (ainsi que A et C chez les HSH et les usagers de drogue intraveineuse) et de la syphilis]. Cette évaluation sérologique peut être complétée, selon le lieu de consultation et le contexte de prises de risque, par le dépistage de *Chlamydia* et du gonocoque par PCR au niveau urinaire, rectal et/ou pharyngé.
- **Une deuxième consultation** (au moins trois semaines plus tard) **pour en particulier** :
  - **rechercher à nouveau des signes cliniques de primo infection VIH** ;
  - **tirer les conclusions du premier bilan biologique** :
    - La découverte d'une IST justifie la mise en place d'un traitement étiologique.
    - La découverte d'une infection active par le virus de **l'hépatite C** (confirmée au décours de la sérologie initiale par la détection d'ARN VHC plasmatique) ou d'une infection par le **VHB** (Ag HBS positif) justifie d'adresser la personne à un spécialiste de la prise en charge des hépatites et **contre-indique a priori la mise en place d'une PrEP compte tenu des risques de transmission de ces infections virales aux partenaires lors de rapports sexuels non protégés**. Seule une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire peut permettre de lever au cas par cas cette restriction.
  - **réaliser la première prescription de PrEP**, en informant la personne à qui elle est prescrite de l'absence d'activité protectrice optimale immédiate si celle-ci est proposée sous forme de prévention continue par un comprimé quotidien de ténofovirDF/emtricitabine ;

- **une nouvelle vérification du statut sérologique VIH** (test ELISA combiné de 4<sup>ème</sup> génération) afin de dépister une éventuelle contamination récente par le VIH.
- **Une surveillance clinique et biologique trimestrielle** [sérologie VIH par test ELISA combiné de 4<sup>ème</sup> génération, sérologies hépatites virales A et B (sauf chez les personnes ayant été vaccinées comme cela est recommandé), hépatite virale C et syphilis, créatininémie et clairance estimée de la créatinine couplée une fois par an à la recherche de protéinurie]. Il est souhaitable que ce bilan trimestriel intègre, en tenant compte du contexte de prises de risque, la recherche de *Chlamydia* et du gonocoque par PCR au niveau urinaire, rectal et/ou pharyngé.

La périodicité des visites auprès des professionnels du counseling sera individualisée et pourra être plus rapprochée.

## Modalités organisationnelles

**Le groupe d'experts recommande que la prescription et la surveillance clinique et biologique de la PrEP relèvent de structures où exercent au moins un praticien formé à la prescription des antirétroviraux et des professionnels ou volontaires habilités dans le domaine de la prévention, de l'éducation thérapeutique (dans son sens large étendu à l'éducation pour la santé), du soutien psychologique et de l'accompagnement social (BIII).**

**Sous réserve d'éventuelles adaptations réglementaires et de l'octroi de dotations spécifiques :**

- **les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CeGIDD)**, résultant de la fusion entre CDAG et CIDDIST, dont la mise en place s'effectue actuellement sur l'ensemble du territoire national, apparaissent comme les structures les plus adaptées à cette prise en charge. Les professionnels y exerçant sont de plus bien placés pour identifier les personnes en situation à haut risque d'acquisition du VIH venues réaliser un test de dépistage ;
- **les services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des PVVIH** peuvent également participer à la prescription de PrEP en proposant cette nouvelle offre de soins, par exemple au décours de la prescription de prophylaxie antirétrovirale post exposition ou de la prise en charge d'IST ;
- **d'autres structures** (centres de santé sexuelle, associations médicalisées) pourraient aussi être incluses dans le dispositif **après labellisation par les agences régionales de santé.**

**Le groupe recommande que la prescription de PrEP s'établisse dans un cadre permettant une traçabilité des prescriptions et que soit réalisée une évaluation de cette nouvelle modalité de prévention.**

**Il recommande également que soit mise en place une cohorte nationale des éventuels séroconvertisseurs sous PrEP dans un but de recherche épidémiologique, clinique et virologique (biothèque).**

## Considérations économiques

**Le caractère coût-efficace de la PrEP a été mis en évidence dans plusieurs pays dans le cadre de stratégies ciblées sur des populations à haut risque** mais ne l'a pas été dans les autres situations [29-31]. Le groupe recommande la réalisation d'études coût/efficacité de la stratégie de PrEP en France dans les diverses indications sus citées, comme cela vient d'être réalisé dans le cadre de la procréation au sein des couples sérodifférents [26]. La perspective de mise à disposition de formes génériques de ténofovirDF/emtricitabine devra être prise en compte dans ces études.

**La conjonction des données de deux enquêtes nationales permet d'estimer la population qui pourrait bénéficier en France de la prescription de PrEP à plusieurs dizaines de milliers de personnes.** En effet, 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 12 derniers mois des rapports sexuels avec une personne du même sexe et, dans l'enquête presse gays et lesbiennes 2011, 16 % des HSH non infectés par le VIH et 55% de ceux ignorant leur statut sérologique disent

avoir eu au moins une pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels et sans aucune pratique de réduction de risque discernable dans les 12 derniers mois [32,33]. **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.**

## Conclusions

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

**L'identification des personnes-cibles doit être la plus objective possible et réalisée au décours d'un entretien personnalisé confidentiel cherchant à définir les situations à risque.**

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.**

## Références

1. Questions de santé publique soulevées par la promotion du concept de prévention pré-exposition du VIH. Groupe d'experts chargé d'émettre des recommandations sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Patrick Yeni. Rapport en réponse à la saisine de Mr le Directeur Général de la Santé .20 février 2012.
2. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2013, 476 p.
3. U.S. Department of Health & Human Services U.S. Food and Drug Administration. Truvada for PrEP Fact Sheet: Ensuring Safe and Proper Use. <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/FactSheets/UCM312279.pdf>
4. Molina JM, Capitant C, Charreau I et al. On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in MSM: Results of the ANRS Ipergay Trial. CROI 2015, Seattle, Washington (Abstract 23LB).
5. McCormack S, Dunn D. Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Preexposure Prophylaxis: The PROUD Study. CROI 2015, Seattle, Washington (Abstract 22LB).
6. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P et al. See comment in PubMed Commons below Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 2083-90.
7. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:682-687.
8. Ndawinz JDA, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating the incidence of HIV infection and time between infection and diagnosis of infection using HIV surveillance data: Results for France. *AIDS* 2011; 25:1905-1913.
9. Birrell PJ, Gill ON, Delpech VC et al. HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001-10: a nationwide population study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 313-8.
10. Phillips AN, Cambiano V, Nakagawa F et al. Increased HIV incidence in men who have sex with men despite high levels of ART-induced viral suppression: analysis of an extensively documented epidemic. *PLoS One*. 2013; 8:e55312.
11. 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; 363:2587-2599.
12. Grohskopf LA1, Chillag KL, Gvetadze R et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64:79-86.
13. Grant RM, Liegler T, Defechereux P et al. Drug resistance and plasma viral RNA level after ineffective use of oral pre-exposure prophylaxis in women. *AIDS* 2015; 29:331-7
14. Lehman DA, Baeten JM, McCoy CO et al. Risk of drug resistance among persons acquiring HIV within a randomized clinical trial of single- or dual-agent preexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2015; 211:1211-8.
15. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:1055-64.
16. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women., *N Engl J Med* 2012; 367: 411-422.
17. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-434.
18. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367: 399-410.
19. Liegler T, Abdel-Mohsen M, Bentley LG, HIV-1 drug resistance in the iPrEx preexposure prophylaxis trial. *J Infect Dis* 2014 ; 210 : 1217-27.

20. Mulligan K, Glidden D, Gonzales P et al. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEx study. CROI 2011, Boston, Massachusetts (Abstract 94LB).
21. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One* 2011; 6 : e23688.
22. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329: 1168-1174.
23. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; 372:509-18.
24. Baeten J, Heffron R, Kidoguchi L et al. Near Elimination of HIV Transmission in a Demonstration Project of PrEP and ART. CROI 23-26 février 2015, Seattle, Washington (Abstract 24).
25. Supervie V, Viard JP, Costagliola D, et al. Risk of HIV transmission under combined antiretroviral therapy: toward risk zero? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68: e41-2.
26. Mabileau G, Schwarzing M, Flores J et al. HIV-serodiscordant couples desiring a child: treatment as prevention, preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation ? *Am J Obstet Gynecol* 2015 May 13. [Epub ahead of print]
27. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 804-10
28. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM et al. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *Journal of Antimicrob Chemother* 2011; 66: 240-250.
29. Juusola JL1, Brandeau ML, Owens DK et al. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2012; 156: 541-50.
30. Gomez GB, Borquez A, Case KK et al. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med* 2013; 10: e1001401.
31. Grant RM, Anderson PL, McMahan V et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 820-9.
32. Bajos N et Bozon M (dir.). Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé, Paris, La Découverte, 2008, 609 p.
33. Velter A, Saboni L, Bouyssou A et al. Comportements sexuels entre hommes à l'ère de la prévention combinée - Résultats de l'Enquête presse gays et lesbiennes 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 2013; (39-40):510-6.

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations et liens d'intérêts

### Méthodologie

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels ont été adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. Hormis un des représentants associatifs, ce groupe est le même que celui qui a rédigé en 2013 [suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Madame Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Professeur Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), et au Professeur Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida (CNS)], les recommandations nationales de prise en charge des personnes vivant avec le VIH en France [1], puis leurs actualisations partielles en novembre 2014 [2].

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée aux critères précédents la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [direction générale de la santé (DGS), agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. Dans la mesure du possible, les recommandations émises par le groupe sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

- **Degré de force des recommandations**
  - A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
  - B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
  - C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.
- **Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations**
  - I = Au moins 1 essai clinique randomisé; méta-analyses d'essais randomisés.
  - II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
  - III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges. Le Président du groupe d'experts a néanmoins été conduit à demander à trois membres du groupe (en 2013) et un membre du groupe (en 2015) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier peut être entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Cette modalité n'a pas été jugée nécessaire pour l'élaboration du présent rapport sur la PrEP. L'audition de personnalités qualifiées extérieures au groupe n'a pas non plus été réalisée. Dans un souci de cohérence au niveau national, le Président du groupe d'experts a été auditionné le 30 juin 2015 par le comité scientifique spécialisé temporaire de l'ANSM

instruisant la demande d'une recommandation temporaire d'utilisation de l'association tenofovir-émtricitabine dans la PrEP : les conclusions du moment des travaux du groupe y ont été présentées.

Nos modalités de travail suivent les lignes directrices mentionnées dans la charte de l'expertise sanitaire du 21 mai 2013 (décret n°2013-413 du 21 mai 2013) bien que celle-ci fut publiée alors que notre groupe était déjà constitué et ses modalités de fonctionnement déterminées.

Les membres du groupe ne reçoivent aucune rémunération pour leur participation aux travaux du groupe mais les dispositions de l'arrêté du 25 juillet 2015 sont appliquées pour permettre la prise en charge des déplacements des membres provinciaux lors des réunions du groupe à Paris.

## **Liens d'intérêts**

La firme pharmaceutique Gilead commercialisant la seule association antirétrovirale sur laquelle portent nos recommandations concernant la PrEP, nous mentionnons ci-dessous, par souci de transparence, les liens d'intérêts du groupe avec ce laboratoire (en sus de ceux exprimés dans les DPI 2014, [www.cns.sante.fr](http://www.cns.sante.fr)).

**Liens d'intérêts des membres du groupe pendant la période des travaux sur la PrEP réalisés depuis la saisine par l'ANRS et le CNS (avril – juillet 2015) :**

- **Rémunération directe**

Aucun membre du groupe n'a de lien financier permanent avec la firme ou n'a participé à une réunion promotionnelle ou un board national organisé par Gilead. Huit membres ont reçu une rémunération du laboratoire pour une prestation ponctuelle dans le cadre de l'élaboration d'outils didactiques, de réunions post-congrès ou d'interventions non promotionnelles dans des rencontres scientifiques régionales (aucune n'étant toutefois en lien avec l'objet du présent rapport).

- **Avantages en nature**

Aucun expert n'a bénéficié d'une prise en charge pour congrès international par le laboratoire.

Aucun des liens susmentionnés n'a été jugé de nature ou d'intensité susceptible de mettre en doute l'indépendance ou l'impartialité d'un membre.

**Liens d'intérêts du Pr Philippe Morlat, Président du groupe d'experts, durant l'année 2015 :**

- **Rémunération directe**

Janvier - septembre 2015 : Philippe Morlat a reçu une rémunération du laboratoire dans le cadre d'une réunion post-congrès (hors période des travaux sur la PrEP) et de deux interventions non promotionnelles dans des rencontres scientifiques régionales (sans lien avec l'objet du présent rapport).

Octobre - décembre 2015 : aucune prestation rémunérée n'est prévue.

- **Avantages en nature**

Janvier - septembre 2015 : participation au congrès nord-américain CROI de l'infection VIH à Seattle-USA (23-26 février - Inscription + transport + hébergement + repas : 3 389 euros) et quatre repas et une pause (réunion de service le 26 mars, soirée de formation post CROI le 2 avril, États régionaux du sud-ouest de l'infection VIH le 21 et 22 mai : 244 euros).

Octobre - décembre 2015 : aucun avantage en nature n'est prévu.

1. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. La documentation Française, Paris 2013, 476 p. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)

2. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: actualisation 2014 du rapport 2013. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih\\_actualisations2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf)