

Recommandations de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prophylaxie pré-exposition contre le VIH (PrEP) en Suisse

INTRODUCTION

La prophylaxie pré-exposition contre le VIH (PrEP) est une chimioprophylaxie par voie orale. Elle permet aux hommes et aux femmes exposés de manière temporaire à un risque élevé d'infection par le VIH, de se protéger en prenant systématiquement leurs médicaments contre le VIH. La prise doit être quotidienne ou avoir lieu tout au moins suffisamment longtemps avant et après un rapport sexuel à risque. Cette intervention pharmacologique offre une protection élevée mais toutefois pas totale contre le VIH. Elle ne protège pas non plus contre d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) ou contre les hépatites virales. Aussi doit-elle être associée autant que possible à d'autres mesures préventives (préservatif, p. ex.).

Une chimioprophylaxie contre le VIH doit être prescrite et surveillée par un médecin ayant de l'expérience tant dans le conseil en matière de santé sexuelle que dans les traitements antirétroviraux.

Les médicaments contre le VIH ne sont pas autorisés en Suisse comme traitement préventif. Les médecins qui prescrivent une chimioprophylaxie orale contre le VIH le font en dehors de l'utilisation prévue (off-label-use) et peuvent donc être tenus pour responsables des effets secondaires éventuels qu'elle pourrait entraîner. Ces médicaments ne sont pas remboursés par l'assurance obligatoire des soins.

Recommandation

La chimioprophylaxie orale contre le VIH (PrEP) offre une protection comparable – du point de vue du VIH mais pas des autres IST – à celle du préservatif, à cela près que son prix est nettement plus élevé et ses effets secondaires à long terme en partie inconnus. La CFSS la recommande par conséquent uniquement à titre temporaire et pour un petit groupe de personnes sérieusement exposées au risque d'infection par le VIH, dans l'incapacité d'utiliser le préservatif de manière systématique, et auxquelles la prise régulière de médicaments contre le VIH de manière préventive permet de renouer avec une vie sexuelle dénuée de toute crainte.

Groupe cible

En Suisse, la prescription d'une chimioprophylaxie contre le VIH peut être envisagée chez les personnes séronégatives exposées à un risque important de contamination par le VIH. Ce risque dépend de facteurs comportementaux (nombreux partenaires occasionnels, difficulté d'utiliser systématiquement le préservatif lors d'un rapport sexuel anal ou vaginal) et de la prévalence du VIH dans le groupe de personnes en question. Une IST comme la syphilis ou le lymphogranulome vénérien (Lymphogranuloma venereum), la pratique de ce que l'on appelle le « chemsex » ou une prescription répétée de prophylaxie post-exposition contre le VIH peuvent indiquer un risque important de contamination par le VIH. Le risque peut aussi être temporairement accru, justifiant une PrEP limitée dans le temps (tourisme sexuel/parties fines dans des pays/villes où la prévalence du VIH est élevée, etc.). La CFSS part du principe que le rapport coût-efficacité de ce traitement n'est favorable que chez une minorité des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), autrement dit lorsque le risque de transmission du VIH est substantiellement accru.

Les personnes séronégatives ayant des rapports sexuels avec un partenaire dont ils connaissent la séropositivité et qui est sous traitement antirétroviral (ARV) efficace n'ont pas besoin de PrEP. En effet, selon les recommandations suisses de 2008, les personnes séropositives suivant un traitement ARV efficace (dont la charge virale est en dessous du seuil de détection depuis plus de six mois) ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle [1].

Médicaments dont l'efficacité prophylactique est prouvée

Actuellement, l'efficacité d'une chimioprophylaxie orale contre le VIH (PrEP) est prouvée uniquement pour l'utilisation combinée de tenofovir 245 mg et d'emtricitabine 200 mg (TDF/FTC). En Suisse, cette préparation est disponible sous le nom de Truvada® au prix de 900 francs la boîte de 30 comprimés (conditionnement mensuel). La plupart des études ont montré l'efficacité du traitement en cas de prise quotidi-

enne [2, 3]. Chez les HSH exposés à un risque substantiellement accru d'infection par le VIH, la PrEP a donné des résultats satisfaisants même en cas de prise intermittente (deux comprimés TDF/FTC entre 24 et deux heures avant le rapport sexuel planifié ainsi que 24 et 48 heures après la première prise). Toutefois la fréquence d'utilisation de la PrEP était très élevée, soit une quinzaine de comprimés par mois en moyenne, de sorte que l'efficacité d'un traitement limité à 2 comprimés avant et après un rapport isolé ne peut être établie avec certitude. Les auteurs de l'étude indiquent eux-mêmes que les résultats favorables de l'étude ne peuvent pas s'appliquer aux personnes qui, selon le schéma susmentionné, prennent moins de quatre doses par mois [4]. À l'inverse, pour un traitement intermittent, la dose hebdomadaire ne doit pas dépasser sept comprimés. L'efficacité d'une chimioprophylaxie orale contre le VIH à raison de 245 mg de tenofovir sans emtricitabine a été scientifiquement prouvée uniquement chez les hétérosexuels. Comme la plupart des médicaments – et des préservatifs – la chimioprophylaxie contre le VIH n'est efficace qu'à condition d'être correctement utilisée.

Prescription

En cas de prescription d'une chimioprophylaxie contre le VIH en dehors de l'utilisation prévue, plusieurs points sont à respecter. Il est essentiel que le patient soit documenté et reste séronégatif. Le prescripteur doit être conscient qu'en cas de prise prolongée, le tenofovir peut s'avérer toxique pour les reins et les os, et agir comme inhibiteur de la télomérase [5–8]. Précautions à prendre : restreindre l'indication de la PrEP aux personnes n'ayant pas de problèmes rénaux, ne pas administrer simultanément des médicaments néphrotoxiques, contrôler la fonction rénale chaque trimestre ou semestre et prescrire une supplémentation optimale en vitamine D. Limiter la prescription à une durée maximale de trois mois afin de garantir des contrôles réguliers. En cas de suspicion clinique de séroconversion VIH, ou de séroconversion VIH documentée sous TDF/FTC remis à titre préventif, interrompre immédiatement le traitement.

Pratique

Information des patients:

- Coût et effets secondaires possibles de la PrEP (os, reins, cf. texte)
- En cas de suspicion clinique de primo-infection par le VIH, poser immédiatement le diagnostic de VIH (test de dépistage du VIH de 4e génération) et interrompre provisoirement la PrEP

Avant de prescrire une PrEP

- Vérifier et discuter l'indication. Le patient doit présenter un risque substantiellement accru d'infection par le VIH
- Sérologie VIH négative documentée depuis au moins six semaines à compter de la dernière situation à risque
- Fonction rénale normale (la sécurité de l'association TDF/FTC n'a pas été établie pour un DFGe < 50 ml/min)
- Exclusion de l'infection par hépatite B au moyen des marqueurs virologiques Ag HBs et ALT: en cas d'infection active par l'hépatite B, envisager la poursuite d'un traitement de l'hépatite B après interruption de la PrEP
- Analyses de laboratoire complémentaires : sérologies pour les hépatites A, B, C et la syphilis
- Vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B si le patient n'est pas immunisé
- Frottis anal, oral et urétral (vaginal) visant à détecter une éventuelle infection à *C. trachomatis* ou à gonocoque (*N. gonorrhoeae*).
- Optimisation de la supplémentation en vitamine D

Tous les trois mois

- Vérification et discussion du maintien de l'indication
- Sérologie pour le VIH (test de dépistage du VIH de 4e génération)
- Sérologie pour la syphilis
- Recherche de symptômes de maladies vénériennes (examens anal et génital)
- Frottis anal, oral et urétral (vaginal) visant à détecter une éventuelle infection à *C. trachomatis* ou à gonocoque (*N. gonorrhoeae*).
- Evaluation et encouragement concernant l'observance du traitement médicamenteux
- Evaluation des effets secondaires provoqués par les médicaments et des interactions éventuelles

Tous les six mois

- Sérologie pour l'hépatite C, transaminases
- Examen de la fonction rénale (si le patient n'a pas de problème rénal et ne prend pas de comédication néphrotoxique ainsi qu'en l'absence d'autres facteurs de risque néphrologiques ; sinon, tous les trois mois)

Efficacité

Une diminution relative de 44% de l'incidence du VIH chez les HSH traités par PrEP sur la base d'un schéma de prise quotidienne régulière de TDF/FTC a été démontrée dès 2010 (intervalle de confiance à 95% compris entre 15% et 63%). Autrement dit, il a fallu traiter 100 personnes pendant un an pour empêcher une infection par le VIH (essai clinique iPrEx, [9]). Cette efficacité modérée s'explique principalement par une prise irrégulière des comprimés. Lorsque le traitement a été suivi correctement, son efficacité a dépassé les 90%. Il est donc essentiel de discuter régulièrement avec les patients avant la première prescription, pour garantir l'observance du traitement médicamenteux.

Deux nouvelles études menées en Angleterre (PROUD, [2]) et en France (IperGay, [4]) pendant 12 et

13 mois ont montré que le traitement avait un effet protecteur respectivement de 86% (intervalle de confiance à 90% compris entre 58% et 96%) et de 82% (analyse en intention de traiter, intervalle de confiance à 95% compris entre 36% et 97%). La principale différence de ces études par rapport à l'essai clinique iPrEx était la sélection très poussée des sujets (les participants à l'étude IperGay avaient déjà été sous prophylaxie post-exposition (PEP) pour un tiers d'entre eux, ont eu plus de huit partenaires sexuels en moyenne en deux mois et pratiquaient le chemsex pour près de la moitié d'entre eux; les participants à l'étude PROUD avaient un profil similaire). Dans le cadre de l'étude IperGay, il a fallu traiter 18 HSH pour empêcher une infection par le VIH (nombre de sujets à traiter NNT) contre seule-

ment 13 dans le cadre de l'étude PROUD. L'étude IperGay a mis en évidence un effet protecteur du TDF/TFC comparable à celui observé dans le cadre de l'étude PROUD mais – d'où l'intérêt particulier de ce résultat – pour une prise seulement intermittente (cf. ci-dessus). Des études pharmacocinétiques suggèrent toutefois que les HSH devraient commencer leur PrEP environ une semaine avant d'en avoir besoin [10].

À la lumière de ces études, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de proposer une chimioprophylaxie contre le VIH avec prise de TDF par voie orale aux personnes exposées à un risque substantiel de contamination par le VIH [11]. L'OMS préconise expressément la PrEP non pas pour tous les HSH mais comme stratégie de prévention supplémentaire pouvant

être utilisée en cas d'exposition individuelle temporaire à un risque d'infection très élevé [12]. La Société européenne de recherche clinique sur le sida (EACS) recommande la PrEP [13] pour les adultes présentant un risque accru de contamination par le VIH, en premier lieu les HSH et les personnes transsexuelles qui n'utilisent pas systématiquement de préservatif. Les deux organisations soulignent la nécessité de surveiller chaque chimioprophylaxie contre le VIH dans un cadre clinique.

L'OMS parle de risque substantiel de contamination pour une incidence du VIH supérieure à 3 pour 100 personnes-années [14]. En Suisse, le taux annuel de diagnostics d'infection par le VIH est actuellement de 0,3 pour 100 personnes-années chez les HSH (OFSP). Cette comparaison montre qu'en Suisse, une chimioprophylaxie contre le VIH par voie orale n'est pas indiquée pour tous les HSH.

Rentabilité

En Europe, les calculs de rentabilité de la PrEP ne sont disponibles que pour la Grande-Bretagne. Ils montrent que le Truvada® est rentable lorsqu'il est spécifiquement prescrit à des HSH qui pratiquent le sexe anal sans préservatif avec cinq partenaires occasionnels ou plus en trois mois, ou à un prix inférieur de 80% à son prix actuel (le Truvada® est légèrement moins cher en Grande-Bretagne) [15].

Selon les critères susmentionnés, moins de 1000 personnes pourraient prétendre à une chimioprophylaxie par voie orale dans toute la Suisse, ce qui, pour une prise quotidienne, représenterait un coût d'environ 10 millions de francs en médicaments [16].

Conclusion

La CFSS est d'avis qu'en matière de prévention du VIH, les moyens financiers doivent être consacrés en priorité à faire baisser efficacement le nombre d'individus infectieux – par le respect scrupuleux des règles du safer sex, un diagnostic et un traitement précoces ainsi que l'interruption des chaînes de transmission à un stade précoce de l'infection par le VIH [17, 18]. La prescription d'une PrEP peut être tout à fait indiquée dans certains cas. La CFSS propose

d'observer, de documenter et d'évaluer avec un système approprié les expériences réalisées avec les traitements médicamenteux préventifs contre l'infection par le VIH en Suisse.

Literatur:

1. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2008; 89(5): p. 165-9.
2. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, 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*. 2015.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99.
4. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
5. Bollmann FM. Telomerase inhibition may contribute to accelerated mitochondrial aging induced by anti-retroviral HIV treatment. *Med Hypotheses*. 2013;81(2):285-7.
6. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, Tennakoon S, Velayudham P, Gouillou M, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis*. 2013;207(7):1157-65.
7. Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi J, Muller FL, Guo M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011;470(7334):359-65.
8. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest*. 2014;94(2):120-8.
9. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, 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(9):820-9.
10. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA, et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):804-10.
11. (WHO) WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations 2014. Téléchargeable à l'adresse suivante: www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en.
12. (WHO) WHO. Questions and answers on Pre-exposure Prophylaxis for men who have sex with men 2014. Téléchargeable à l'adresse suivante: www.who.int/hiv/pub/guidelines/qa-prep-msm/en/.
13. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines. Version 8.0 2015. Téléchargeable à l'adresse suivante: [www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html](http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/html).
14. (WHO) WHO. Policy brief on oral pre-exposure prophylaxis of HIV infection (PrEP) 2015. Téléchargeable à l'adresse suivante: www.who.int/hiv/pub/prep/policy-brief-prep-2015/en.
15. Cambiano V, Miners A, Dunn D T, McCormack S, Gill O N, Nardone A, et al. Is pre-exposure prophylaxis for HIV prevention cost-effective in men who have sex with men who engage in condomless sex in the UK? *Sex Transm Infect* 2015;91:O1.
16. The EMIS network. EMIS 2010: The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2013.
17. Kohler P, Schmidt AJ, Cavassini M, Furrer H, Calmy A, Battegay M, et al. The HIV care cascade in Switzerland: reaching the UNAIDS/WHO targets for patients diagnosed with HIV. *AIDS*. 2015;29(18):2509-15.
18. Marzel A, Shilaih M, Yang WL, Boni J, Yerly S, Klimkait T, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015.

Contact:

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Téléphone 058 463 87 06