



CONSEIL NATIONAL DU SIDA
11, PLACE DES CINQ MARTYRS DU LYCEE BUFFON
75696 PARIS CEDEX 14
T. 33 [0]1 40 56 68 50
F. 33 [0]1 40 56 68 90
CNS.SANTE.FR

AVIS

PREVENTION

FR

12/01/2012

AVIS SUR L'INTERET POTENTIEL DU CONCEPT DE PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION DU VIH/SIDA (PREP)

ADOpte PAR LE CONSEIL NATIONAL DU SIDA LE 12 JANVIER 2012

Le présent *Avis* a été adopté par le Conseil national du sida, réuni en séance plénière le 12 janvier 2012, à la majorité des membres présents moins une abstention.

Le document peut être téléchargé sur www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2012-01-12_avi_fr_prevention.pdf

Créé en 1989, le Conseil national du sida est un organe consultatif indépendant composé de 24 membres spécialistes du VIH/sida, représentants de la société civile ou militants associatifs.

Le Conseil national du sida émet des avis et des recommandations sur toutes les questions posées par le VIH/sida à la société. Ses travaux sont adressés aux autorités politiques et à l'ensemble des personnes concernées par l'épidémie.

Le Conseil national du sida participe ainsi à la réflexion sur les politiques publiques et œuvre au respect des principes éthiques fondamentaux et des droits des personnes.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.cns.sante.fr

MEMBRES DE LA COMMISSION « PREP »

WILLY ROZENBAUM

FRANCOIS BOURDILLON

PHILIPPE FLANDRE

THIERRY FOULQUIER-GAZAGNES

CATHERINE KAPUSTA-PALMER

RAPPORTEURS

MICHEL CELSE

LAURENT GEFFROY

SOMMAIRE

AVIS SUR L'INTÉRÊT POTENTIEL DU CONCEPT DE PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION DU VIH/SIDA (PREP).....	1
COURRIER DE SAISINE.....	6
PRÉAMBULE.....	9
I. PENSER LA PREP DANS UN CONTEXTE DE REDÉFINITION DES STRATÉGIES ET DES OBJECTIFS DE LA PRÉVENTION	10
I.1. Une indispensable remobilisation en faveur de la prévention.....	10
I.2. L'émergence du concept de prévention combinée : l'enjeu crucial de faire converger la prévention, le dépistage et le traitement.....	11
De nouvelles perspectives pour la prévention.....	11
Combiner efficacement les outils et les approches.....	12
II. L'APPORT POTENTIEL DE L'OUTIL PREP À LA PALETTE DES MOYENS DE PRÉVENTION.....	13
II.1. Principe de la prophylaxie pré-exposition et premiers résultats.....	13
Une approche classique dans la prévention des maladies infectieuses, mais nouvelle dans le champ du VIH.....	13
Les premiers résultats d'essais cliniques disponibles montrent une efficacité de la PrEP utilisée en complément de l'usage des moyens classiques de prévention.....	14
Des modélisations permettent de cerner les déterminants de l'impact collectif potentiel des PrEP sur l'épidémie.....	16
II.2. Un outil potentiellement intéressant pour répondre à des situations d'échec ou de difficultés de prévention par les moyens standards.....	18
Cerner les facteurs de forte exposition au risque.....	18
Déterminer les usagers potentiels de la PrEP en France : distinguer intérêt collectif et intérêt individuel.....	18
Un outil susceptible de renforcer l'autonomie des personnes et de répondre à des difficultés de prévention spécifiques.....	19
III. UN OUTIL QUI INTRODUIT DES CONTRAINTES DE SUIVI MÉDICAL ET DE COÛT INÉDITES DANS LE DOMAINE DE LA PRÉVENTION	22
III.1. Un outil qui nécessite une prescription et un suivi médicalisés.....	22
Anticiper des modalités de mise en œuvre complexes.....	23
III.2. Surveiller et évaluer l'impact des PrEP au fil de leur mise en œuvre.....	23
III.3. La question du coût des PrEP soulève celle de leur prise en charge.....	23

IV.	UNE NOUVELLE ÉTAPE DANS LA MUTATION DU PARADIGME PRÉVENTIF	25
IV.1.	Un impact incertain sur les comportements : les risques de désinhibition et de compensation du risque.....	25
	Les craintes d'un effet contre-productif des PrEP sur les comportements sexuels et préventifs.....	25
	Un impact massif du nouvel outil sur les comportements est cependant peu probable	26
	En situation d'incertitude, faire le pari de l'autonomie et de l'intelligence des personnes à utiliser de façon raisonnée les outils de prévention adaptés à leurs pratiques, leurs désirs et leurs contraintes	28
IV.2.	Au delà de la médicalisation, la nécessité de promouvoir une approche globale.....	28
	Donner aux personnes sollicitant une PrEP les moyens d'une décision éclairée.....	29
	Donner aux personnes sollicitant une PrEP les moyens d'en faire une utilisation maîtrisée et raisonnée.....	29
	Construire à partir de projets pilotes les conditions permettant d'insérer la PrEP dans l'approche globale.....	30
IV.3.	L'impératif d'une communication cohérente sur la prévention combinée.....	31
	Le discours de prévention doit intégrer les enjeux de la prévention combinée sous peine de devenir illisible.....	31
	L'urgence de redéfinir la communication en prévention en articulant dépistage, prévention et traitement.....	31
	ORIENTATIONS POUR ENCADRER LES USAGES DE LA PREP EN FRANCE.....	33
	REMERCIEMENTS	34



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

SECRETARIAT D'ÉTAT A LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction RI
Bureau RI 2
Christophe MICHON
Tél. 01 40 56 72 80
christophe.michon@sante.gouv.fr

Paris, le - 4 MARS 2011

Monsieur le Professeur Willy ROZENBAUM
Président du Conseil National du Sida (CNS)

Copie à Monsieur le Professeur Patrick YENI
Président du groupe d'experts

Objet : Saisine du Conseil National du Sida sur les questions d'éthique et de société soulevées par la promotion du concept de Prévention Pré-Exposition (PreP) du VIH

Monsieur, cher Collègue

Vous connaissez le contexte scientifique actuel sur le thème de la prévention pré-exposition du VIH : publication de l'étude iPreX fin 2010 et plus récemment avis des CDC américains (Centers for disease control and prevention) sous forme de recommandations transitoires (« interim guidance ») pour les médecins qui décident de recourir à cette prévention chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et qui sont à haut risque de contamination pour le VIH.

En France, un essai de l'agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) en cours de mise en place, va poursuivre la recherche clinique sur cette voie en explorant un schéma de PreP intermittente.

Au niveau européen, une réflexion est en cours à l'EMA (European medicines agency) pour définir les exigences réglementaires qui seraient adressées aux firmes qui souhaiteraient déposer une demande d'enregistrement d'antirétroviraux pour cette indication.

Pour la Direction Générale de la Santé, l'approche PreP pose d'importantes questions en termes de santé publique, d'éthique et de société (cf. annexe).

Aussi, même si les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour envisager prochainement des recommandations d'usage dans la pratique hors recherche clinique, **j'ai souhaité vous interroger sur les implications éthiques et sociétales de ce concept.**

J'interroge également le groupe d'experts dirigé par le Professeur Patrick Yeni sur les questions plus directement techniques qui touchent à l'efficacité potentielle au-delà des essais, la tolérance à long terme, le risque de résistance, les hypothèses de rapport coût-efficacité, la nécessité d'émettre dès cette année des mises en garde et des recommandations en cas de volonté de recours à la PreP, comme l'ont fait les CDC.

Je souhaite que vos deux instances, CNS et Groupe d'experts, travaillent de façon indépendante, chacune prioritairement sur son champ d'expertise traditionnel et avec ses méthodes habituelles et rendent leurs conclusions, même provisoires, à l'automne prochain, à l'occasion d'une réunion commune avec mes services.

Vous serez particulièrement attentif au respect des règles de déclaration publique d'intérêts des membres de votre conseil et des personnes que vous auditionnerez.

Je suis à votre disposition pour apporter toute précision utile dans cette démarche et vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée

Professeur Didier HOUSSIN



Le Directeur général de Santé

ANNEXE : Questions posées par la prophylaxie pré-exposition VIH

- Le risque de favoriser une diffusion de la **résistance** du VIH aux antirétroviraux (ARV) disponibles ne peut être écarté. En effet pour tous les anti-infectieux, la progression de la résistance est directement corrélée à la taille des populations les utilisant : l'utilisation préventive des ARV entraînerait une multiplication très importante du nombre d'utilisateurs. Les essais thérapeutiques ne pourront pas évaluer l'effet de cet usage sur l'incidence de la résistance sur une durée assez longue pour être informatifs. Les antirétroviraux, comme les antibiotiques, pourraient être considérés comme un bien commun à protéger ; ainsi, prendre le risque de réduire la palette des antirétroviraux disponibles pour faire bénéficier d'une chimioprophylaxie certaines personnes qui n'adoptent pas un comportement préventif pose une question d'éthique et de société.
- Le coût de cette approche de prévention serait élevé, supportable par peu d'usagers, et la question de son éventuelle **prise en charge par l'assurance maladie** se posera. Cette question pourra entraîner des comparaisons avec d'autres méthodes de prévention moins coûteuses (par exemple les préservatifs dans le champ du VIH ou la prophylaxie antipaludéenne dans d'autres domaines), qui ne sont pas prises en charge. Les sommes à engager seraient alors très importantes dans un contexte de budgets très contraints alors que le rapport coût-efficacité d'une telle méthode de prévention a encore été insuffisamment évalué: il s'agit ici d'une autre question d'éthique et de société à explorer.
- Tant que les études d'efficacité comportent un groupe témoin contenant un placebo, l'effort est mis sur les autres mesures de prévention, et les personnes, ignorant si elles reçoivent le placebo ou le produit actif, sont motivées à suivre, au moins en partie, ces mesures. Quand il s'agira d'utiliser la PrEP de façon ouverte, **une modification des attitudes de prévention** allant dans le sens d'une moindre utilisation des préservatifs pourrait favoriser la transmission d'autres IST et augmenter potentiellement paradoxalement le risque d'acquisition du VIH, y compris avec la sélection de formes résistantes. Cette question de la modification potentielle des comportements de prévention est complexe et doit être explorée par une approche interdisciplinaire.
- La question de la toxicité du traitement pour des personnes saines, chez lesquelles l'exigence de tolérance est plus élevée que chez des personnes malades, ne peut pas non plus être suffisamment explorée par les essais en raison de leur durée trop courte.
- Le risque d'un effet inverse, à moyen terme et en population, à celui observé à court terme et au niveau individuel dans le cadre d'essais thérapeutiques ne peut être écarté. Ce risque, théorique, n'empêchera pas la demande de l'accès au produit si son efficacité était confirmée dans les essais en cours ou à venir. L'intérêt individuel et l'intérêt collectif pourraient se trouver alors en opposition. Le produit utilisé dans les essais comme prévention pré-exposition par voie orale, le Truvada, est disponible sur le marché, comme médicament entrant dans les combinaisons thérapeutiques pour les personnes infectées par le VIH en primo-prescription hospitalière et il pourrait voir son usage en prévention se développer avant même que l'indication ne soit autorisée par les agences d'enregistrement.

PREAMBULE

Un fort consensus existe aujourd'hui autour de la nécessité impérieuse, trente ans après l'identification des premiers cas de sida, de réduire drastiquement le nombre de nouvelles contaminations pour parvenir à stabiliser puis faire régresser une pandémie dont l'expansion n'a pas pu être contenue par les efforts de prévention menés jusqu'à présent. Améliorer très fortement l'efficacité de la prévention apparaît donc, tant pour le bénéfice des individus qu'au plan collectif, un enjeu essentiel qui justifie qu'aucune piste nouvelle ne soit négligée.

Le concept de prophylaxie pré-exposition (PrEP)¹ à base de médicaments antirétroviraux (ARV), dont le principe consiste à proposer à des personnes *non infectées* d'utiliser des traitements antirétroviraux pour se protéger du risque de contracter le VIH, fait actuellement l'objet de nombreuses recherches scientifiques et suscite d'importants débats.² S'il n'existe pas pour l'heure de recommandations d'usage validées pour cette nouvelle utilisation des ARV en prévention, des recommandations provisoires ont cependant déjà été émises en janvier 2011 aux Etats-Unis³. Plus récemment, le 15 décembre 2011, une première demande d'extension d'autorisation de mise sur le marché d'un combiné antirétroviral pour une utilisation en PrEP a été déposée auprès des autorités sanitaires américaines. En dépit des nombreuses incertitudes qui prévalent à un stade préliminaire des connaissances, le concept de PrEP doit donc être analysé afin de déterminer si une telle stratégie est susceptible d'enrichir, dans un avenir relativement proche, la palette des moyens de protection existants.

Répondant à une saisine du directeur général de la santé en date du 4 mars 2011, le Conseil national du sida entend par le présent avis, sous l'hypothèse de résultats scientifiques favorables au développement dans certaines circonstances d'une offre de PrEP, interroger l'apport potentiel et les limites de celle-ci afin d'en anticiper les implications pour l'ensemble du dispositif de prévention. Conformément à sa mission d'éclairer la décision publique, le Conseil s'est assigné le triple objectif de dresser un état des lieux précis des connaissances et des débats, d'en proposer une lecture embrassant la pluralité des enjeux et de formuler, au terme de sa réflexion, un certain nombre d'orientations préliminaires pour encadrer les usages de la PrEP en France.

En tant que nouvel outil fondé sur l'usage des traitements antirétroviraux (ARV), les PrEP s'inscrivent dans un contexte marqué, depuis une dizaine d'années, par la montée en puissance des outils biomédicaux de prévention de la transmission du VIH. Les perspectives ouvertes par ces nouveaux outils ont profondément bouleversé le paradigme préventif élaboré dans les premières années de l'épidémie, suscitant l'émergence du concept de « prévention combinée », dont l'objectif est de construire les synergies nécessaires entre les stratégies de prévention dites comportementales, structurelles et biomédicales – ces dernières incluant le dépistage et les différents usages préventifs des traitements.

Cette nouvelle conception de la prévention doit d'autant plus fortement s'imposer en anticipation d'un possible et probable développement des PrEP que le nouvel outil, au regard de ses spécificités, devra relever d'un usage ciblé en fonction de situations qui exposent le plus fortement au risque de contamination par le VIH, et non d'un usage large en population générale non infectée. En ce sens, l'usage d'un outil tel que la PrEP requiert d'offrir une approche « individualisée » des besoins en prévention de ces personnes, qui exige une profonde évolution du discours et de l'offre de prévention.

La réflexion développée dans le présent avis, dans le prolongement de celle que le Conseil avait déjà engagée dans l'avis du 9 avril 2009 consacré à l'usage du traitement en prévention chez les personnes infectées, accorde donc une large place à l'enjeu de renforcer l'autonomie des individus, de leur donner les moyens d'articuler efficacement les nouveaux outils de prévention avec la palette des moyens déjà disponibles, afin d'en faire un usage éclairé et raisonné, susceptible de leur permettre de construire des stratégies personnelles de prévention plus ajustées à leur situation, leurs contraintes, leurs désirs et leurs pratiques.

¹ Le Conseil national du sida assume dans le présent avis l'usage de l'acronyme anglais PrEP (pour *Pre-Exposure Prophylaxis*), constatant qu'il s'est déjà imposé en France, préférentiellement à son équivalent francophone PPrE.

² World Health Organization, *Report of a consultation: preparing for pre-exposure prophylaxis (PrEP) results: from research to implementation*, WHO, octobre 2009.

³ Centers for Disease Control and Prevention. "Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Men Who Have Sex with Men". *Morbidity and Mortality Weekly Report*, January 28, 2011.

I. PENSER LA PREP DANS UN CONTEXTE DE REDEFINITION DES STRATEGIES ET DES OBJECTIFS DE LA PREVENTION

Les recherches sur la PrEP suscitent actuellement un très fort intérêt, parfois un véritable engouement, tant au sein de la communauté scientifique et d'une large partie du monde associatif que des instances élaborant au plan international les politiques de lutte contre la pandémie, mais aussi de l'industrie pharmaceutique, qui y consacre des moyens considérables.

Au-delà de l'intérêt économique évident pour ce dernier acteur d'investir dans un champ de recherche susceptible de déboucher sur un élargissement sans précédent du marché des ARV, le développement du concept de PrEP procède fondamentalement d'une réévaluation des enjeux de prévention dans la seconde moitié des années 2000 par l'ensemble des acteurs, et en conséquence d'un réinvestissement général dans la recherche de nouveaux outils et stratégies susceptibles d'améliorer l'efficacité de la prévention.⁴

Les recherches et le questionnement sur les PrEP s'inscrivent donc dans un double mouvement global, d'une part d'élargissement et de diversification des moyens de prévention disponibles, d'autre part d'interrogation sur la manière de combiner les différentes approches et les différents outils au profit d'une stratégie de prévention plus efficace, plus ajustée à la diversité des situations épidémiologiques et aux difficultés propres que les personnes rencontrent pour se protéger.⁵

I.1. UNE INDISPENSABLE REMOBILISATION EN FAVEUR DE LA PREVENTION

Les efforts déployés depuis plusieurs décennies pour prévenir la transmission du VIH n'ont pas permis, en dépit de succès qui ont contribué à freiner l'épidémie, d'en endiguer l'expansion.

Sur le plan épidémiologique global, il est certes établi que l'incidence de l'infection, après avoir connu un pic au début des années 2000, tend aujourd'hui à décliner. La contribution des efforts de prévention à cette baisse demeure toutefois difficile à évaluer, une part de cette baisse étant attribuable à la mortalité observée dans les pays du Sud très fortement touchés par l'épidémie et dans lesquels l'accès aux traitements est demeuré longtemps inexistant ou très insuffisant, et demeure encore aujourd'hui très lacunaire.⁶

Si la baisse de l'incidence est en soi encourageante et contribue à ralentir la progression de l'épidémie, elle n'est pas jusqu'ici d'une ampleur suffisante pour la stabiliser, et encore moins pour la faire régresser. Elle cache en outre de profondes disparités, puisqu'au-delà de la baisse constatée au plan global, l'incidence ne décroît pas, voire progresse même, dans certains pays ou régions et/ou au sein de certains groupes de population, tant dans les zones d'épidémie généralisée que dans les pays d'épidémie concentrée.

Dans ce contexte, les efforts consentis au cours de la dernière décennie pour permettre l'accès aux traitements efficaces d'un nombre toujours plus important de personnes dans le monde ont été à la fois considérables et insuffisants au regard de l'objectif non atteint d'un accès universel. Le maintien d'un niveau élevé de transmission du VIH menace la soutenabilité de cet effort dans ce qui apparaît comme une course à ce jour encore perdante, le nombre annuel de nouvelles contaminations demeurant deux fois plus élevé que le nombre de personnes accédant nouvellement au traitement⁷. Parvenir à réduire très significativement le nombre de nouvelles contaminations constitue donc un enjeu crucial pour casser la dynamique de l'épidémie et parvenir à terme à la faire régresser, voire disparaître.⁸

⁴ Merson, M. H., *et al.*, « The history and challenge of HIV prevention », *The Lancet*, Vol. 372, n° 9637, août 2008, pp. 475-488 ; Piot, P., *et al.*, « Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention », *The Lancet*, Vol. 372, n° 9641, septembre 2008, pp. 845-859.

⁵ Padian, N. S., *et al.*, « HIV prevention transformed: the new prevention research agenda », *The Lancet*, Vol. 378, n° 9787, juillet 2011, pp. 269-278.

⁶ Le nombre de personnes vivant avec le VIH ayant accès à un traitement ARV dans le monde a été multiplié par 13 entre 2004 et 2009, mais 10 millions de personnes éligibles au traitement en demeurent privées aujourd'hui. (World Health Organisation (WHO), UNAIDS and United Nations Children Fund (UNICEF), *Toward universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector : progress report 2010*, World Health Organisation, 2010. http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/summary_en.pdf)

⁷ En 2010, selon les données d'ONUSIDA, on estime que pendant que 1,35 million de personnes supplémentaires accédaient au traitement, 2,7 millions de personnes se sont nouvellement contaminées. ONUSIDA, *Journée mondiale sida, Rapport 2011*, novembre 2011, http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/IC2216_WorldAIDSday_report_2011_fr.pdf

⁸ Padian, N. S., *et al.*, « HIV prevention transformed: the new prevention research agenda », 2011, *op. cit.*

I.2. L'EMERGENCE DU CONCEPT DE PREVENTION COMBINEE : L'ENJEU CRUCIAL DE FAIRE CONVERGER LA PREVENTION, LE DEPISTAGE ET LE TRAITEMENT

DE NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA PREVENTION

Historiquement, dans un contexte d'absence de vaccin et de traitements capables de guérir l'infection, la prévention du VIH/sida s'est construite sur un modèle associant des stratégies de prévention dites *comportementales*, c'est-à-dire visant à changer les comportements individuels et collectifs à risque de transmission du virus au profit de l'adoption de comportements plus sûrs, et des stratégies dites *structurelles*, visant à agir de façon beaucoup plus large sur les facteurs sociaux, économiques, juridiques, culturels et éducatifs susceptibles de vulnérabiliser les personnes et les groupes les plus exposés à l'épidémie et de faire obstacle aux changements de comportement.⁹

La double approche comportementale et structurelle de la prévention, tributaire de l'histoire de l'épidémie et de sa forte spécificité, a constitué durablement la matrice des politiques de prévention, au plan national et international, cependant qu'émergeaient différents usages à visée préventive des traitements ARV permettant de réduire le risque d'acquisition ou de transmission à autrui du virus.

Trois types d'usage des traitements ARV à des fins préventives sont aujourd'hui validés et mis en œuvre :

- depuis 1994 dans la **prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME)**. Les femmes enceintes infectées par le VIH peuvent transmettre le virus à l'enfant au cours de la grossesse, lors de l'accouchement et au cours de l'allaitement. En l'absence de traitement, le taux de transmission varie de 15 % à 30 % sans allaitement maternel, et ce taux atteint 30 % à 45 % avec allaitement maternel. En 1994, un essai a démontré la faisabilité de la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant par un traitement avec la zidovudine au cours de la grossesse. Dans les pays développés, les traitements prophylactiques utilisent aujourd'hui les mêmes combinaisons de médicaments que les traitements thérapeutiques. Les taux de transmission du virus sont alors inférieurs à 1 %. Il a été également montré que la mise sous traitement préventif de l'enfant et la poursuite du traitement de la mère permet de prévenir la transmission lors de l'allaitement.¹⁰
- depuis 1998, dans les **prophylaxies post-exposition (PEP ou TPE)**¹¹. Les professionnels de santé exposés au VIH en cas d'accident exposant au sang peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique dans les 48 heures qui suivent l'exposition et pour une durée de quatre semaines. Les personnes ayant eu un rapport sexuel non protégé ou ayant eu un accident de préservatif ou encore été en contact avec du matériel d'injection potentiellement infecté peuvent également avoir accès à un tel traitement.¹²
- depuis les années 2000, il est démontré que les traitements ARV utilisés à des fins thérapeutiques chez les personnes infectées par le VIH, en réduisant la quantité de virus présent dans le sang à un niveau très faible, diminuent très fortement le risque que la personne transmette le virus par voie sexuelle. Cet effet préventif du traitement a suscité une importante recherche visant à évaluer l'intérêt du dépistage et du traitement précoce des personnes infectées à la fois comme nouvel outil de prévention individuelle et comme outil collectif de contrôle de l'épidémie.¹³ L'usage du traitement à des fins préventives chez les personnes infectées, communément désigné par l'acronyme anglais **TasP (Treatment as Prevention)**, est aujourd'hui considéré comme un levier majeur pour parvenir à réduire le nombre de nouvelles contaminations et faire régresser l'épidémie au plan mondial.¹⁴ En tant qu'outil individuel de prévention,

⁹ Coates, T. J., *et al.*, « Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better », *The Lancet*, Vol. 372, n° 9639, Août 2008, pp. 669-684, ainsi que Gupta, G. R., *et al.*, « Structural approaches to HIV prevention », *The Lancet*, vol. 372, n° 9640, août-septembre 2008, pp.764-775, proposent une synthèse sur l'histoire et les enjeux actuels respectivement des stratégies comportementales et des approches structurelles dans la prévention de l'infection à VIH.

¹⁰ Yeni, P. (dir.), *Rapport 2010 du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*, La documentation française, 2010, pp. 160 sqq.

¹¹ PEP correspond à l'anglais *Post-Exposure Prophylaxie*. L'usage commun en France a toutefois plutôt consacré l'expression *Traitement post-exposition* et l'acronyme correspondant TPE.

¹² Yeni, P. (dir.), *Rapport 2010 du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*, *op.cit.*, pp. 350 sqq.

¹³ Conseil national du sida, *Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie d'infections à VIH*, 9 avril 2009.

¹⁴ Lima, V.D., *et al.*, « Expanded Access to Highly Active Antiretroviral Therapy: A Potentially Powerful Strategy to Curb the Growth of the HIV Epidemic », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 198(1), juillet 2008, pp. 59-67 ; Granich, R.M., *et al.*, « Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model Original », *The Lancet*, vol. 373, n° 9657, janvier 2009, pp. 48-57 ; Montaner, J. S. G., *et al.*, « Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study », *The Lancet*, vol. 376, n° 9740, Août 2010, pp. 532-539 ; The Lancet (Editorial), « HIV treatment as prevention—it works », *The Lancet*, vol. 377, n° 9779, mai 2011, p. 1719.

un essai récent mené chez des couples hétérosexuels sérodifférents a montré que le traitement précoce du partenaire infecté réduisait de 96 % le risque de transmission du VIH au partenaire non infecté.¹⁵

Les recherches sur les PrEP s'inscrivent dans le prolongement du développement d'outils préventifs fondés sur les capacités des traitements ARV à bloquer les mécanismes infectieux du VIH. Alors que l'usage des ARV en TasP concerne le traitement des personnes déjà infectées par le VIH et vise à empêcher la transmission secondaire du virus, leur usage en PrEP, s'il est validé, s'adressera à des personnes non infectées, dans le but de leur éviter une infection.

L'émergence de ces nouveaux outils fondés sur le traitement est en outre indissociable du renforcement du **recours au dépistage**, outil de prévention à part entière qui constitue désormais un pilier des stratégies de prévention. Son impact préventif est en effet double :

- sur le plan *comportemental* : il est démontré que la découverte de l'infection et la prise en charge sont un facteur fort d'adoption des pratiques de prévention, et que le relâchement des pratiques est plutôt le fait de personnes non infectées ou ignorant leur statut sérologique. On estime en outre qu'une part importante des nouvelles contaminations résultent de la transmission par des personnes ignorant leur statut.¹⁶
- sur le plan *stratégique* : la connaissance actualisée du statut sérologique est le point d'entrée nécessaire à un accès aux différents usages préventifs et/ou thérapeutiques des traitements. En particulier, le dépistage précoce de l'infection est la condition d'un accès optimal au traitement, tant en termes de bénéfice thérapeutique que de bénéfice préventif dans une perspective de stratégie TasP.^{17,18} Le développement des PrEP, s'il se confirme, induira *de facto* un renforcement des pratiques de surveillance rapprochée du statut sérologique, puisqu'un dépistage initial et un suivi sérologique régulier seront indispensables pour s'assurer que la personne est et demeure séronégative au VIH, permettant le cas échéant de basculer vers une prise en charge thérapeutique classique si le dépistage initial s'avère positif, ou de diagnostiquer précocement une infection qui surviendrait au cours du suivi.

COMBINER EFFICACEMENT LES OUTILS ET LES APPROCHES

Face aux enjeux tant collectifs qu'individuels d'améliorer l'offre et l'efficacité de la prévention, et compte tenu de la diversité des outils et des stratégies pouvant utilement y contribuer, un consensus fort s'est établi au cours des dernières années autour de la nécessité de faire converger les efforts en combinant efficacement l'ensemble des approches comportementales, structurelles et biomédicales.¹⁹ Cette stratégie dite de « prévention combinée » ambitionne d'articuler de façon globale les enjeux désormais indissociablement liés de prévention, de changement de comportement, de dépistage et de traitement, et implique de promouvoir l'usage croisé et complémentaire des différents outils disponibles.²⁰ Elle constitue le cadre conceptuel indispensable pour penser les usages du traitement en prévention, et par conséquent pour envisager de façon prospective les usages potentiels des PrEP.²¹

¹⁵ Cohen, M.S., *et al.*, « Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy », *New England Journal of Medicine*, vol. 365, août 2011, pp. 493-505.

¹⁶ Marks, G., « Meta-Analysis of High-Risk Sexual Behavior in Persons Aware and Unaware They are Infected With HIV in the United States - Implications for HIV Prevention Programs », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 39 (4), août 2005, pp. 446-453 ; MacKellar, D.A., *et al.*, « Unrecognized HIV infection, risk behaviors, and perceptions of risk among young men who have sex with men », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 38(5), avril 2005, pp. 603-614.

¹⁷ Conseil national du sida, *Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie d'infections à VIH*, *op. cit.*

¹⁸ Gardner, E.M., *et al.*, « The Spectrum of Engagement in HIV Care and its Relevance to Test-and-Treat Strategies for Prevention of HIV Infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52 (6), mars 2011, pp. 793-800.

¹⁹ Piot, P., *et al.*, « Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention », *The Lancet*, 2008, *op. cit.* ; Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), *Combination HIV Prevention: Tailoring and Coordinating Biomedical, Behavioural and Structural Strategies to Reduce New HIV Infections - A UNAIDS Discussion Paper*, UNAIDS, septembre 2010 ; Padian, N. S., *et al.*, « HIV prevention transformed: the new prevention research agenda », *The Lancet*, 2011, *op. cit.*

²⁰ Padian, N.S., *et al.*, « Evaluation of Large-Scale Combination HIV Prevention Programs: Essential Issues », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 58(2), octobre 2011, pp. e23-e28.

²¹ Underhill, K., *et al.*, « Packaging PrEP to Prevent HIV: An Integrated Framework to Plan for Pre-Exposure Prophylaxis Implementation in Clinical Practice », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 55(1), septembre 2010, pp. 8-13.

II. L'APPORT POTENTIEL DE L'OUTIL PREP A LA PALETTE DES MOYENS DE PREVENTION

II.1. PRINCIPE DE LA PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION ET PREMIERS RESULTATS

UNE APPROCHE CLASSIQUE DANS LA PREVENTION DES MALADIES INFECTIEUSES, MAIS NOUVELLE DANS LE CHAMP DU VIH

En matière de maladies infectieuses, l'usage de médicaments en prophylaxie existe déjà pour prévenir, par exemple, le paludisme ou la tuberculose. Contre l'infection à VIH, cette approche est nouvelle. Le concept de PrEP consiste donc, pour une personne *non infectée*, à utiliser en prévention primaire, c'est-à-dire pour éviter de s'infecter par le VIH, des médicaments antirétroviraux (ARV) par ailleurs utilisés pour traiter l'infection chez des personnes atteintes par le VIH.

Concrètement, plusieurs modes d'administration, correspondant potentiellement à des types d'usage différents, sont actuellement à l'étude :²²

- La **PrEP orale continue** consiste en une prise régulière²³ d'un traitement ARV par voie orale dans le but de réduire en permanence le risque d'infection. Quand une exposition au risque survient, elle est alors « encadrée » par la prise d'ARV avant et après la prise de risque. Les premiers résultats disponibles d'essais de PrEP orale concernent cette stratégie de prise en continu. De nombreux autres essais sont actuellement en cours ou à venir.
- La **PrEP orale discontinuée « à la demande »** consiste à prendre un traitement ARV uniquement en cas d'anticipation d'une possible exposition au risque. L'ARV doit être pris une première fois dans les heures précédant l'éventuelle prise de risque, puis une seconde fois peu après l'exposition si elle a eu lieu. Aucun résultat d'essai sur l'homme n'est encore disponible concernant cette stratégie, dont l'efficacité reste donc à ce jour inconnue. L'essai Ipergay (ANRS), dont le recrutement en France vient de débiter (janvier 2012), évaluera ce type de stratégie.²⁴
- La **PrEP topique**, qu'on désigne souvent sous le terme de « **microbicide** », consiste en une application locale, vaginale ou anale, d'un gel à base d'ARV dans les heures précédant un rapport sexuel, suivie d'une nouvelle application peu après la relation sexuelle si celle-ci a eu lieu. L'usage du gel s'inscrit donc également dans une stratégie de mise en œuvre discontinuée « à la demande », en anticipation d'une possible activité sexuelle exposant au risque. Le principe du gel topique est de bloquer le processus de l'infection par l'action de l'ARV au niveau de la muqueuse susceptible d'être en contact avec le virus. Seuls les résultats d'un essai concernant un gel vaginal sont disponibles, d'autres essais de gels vaginaux sont en cours. Des recherches sur un gel anal sont envisagées.

Les médicaments antirétroviraux candidats à une utilisation en PrEP se limitent, dans les essais engagés jusqu'ici, d'une part au tenofovir (TDF, Viread®, Gilead Sciences) utilisé seul, d'autre part à une combinaison fixe associant emtricitabine et tenofovir (FTC/TDF, Truvada®, Gilead Sciences), couramment utilisés dans le cadre des multithérapies destinées au traitement des personnes infectées. Ils ont été choisis parmi les différents ARV disponibles en fonction de certaines de leurs caractéristiques pharmacologiques favorables à un usage en PrEP, notamment un bon profil de sécurité et de tolérance, une longue persistance du principe actif dans l'organisme (dite demi-vie) permettant une prise quotidienne unique, ainsi que l'absence d'interactions avec des traitements contre la tuberculose, la malaria ou encore avec les contraceptifs hormonaux. Des interactions existent toutefois et doivent être prises en compte avec des traitements antiviraux utilisés notamment contre l'herpès, les infections à cytomégalovirus (CMV) ou l'hépatite B. Des recherches portant sur d'autres médicaments antirétroviraux potentiellement prometteurs en PrEP sont en cours, mais n'en sont qu'à des stades préliminaires d'étude. Elles

²² Pour un panorama des essais cliniques de PrEP en cours ou programmés (mise à jour janvier 2012), voir <http://www.avac.org/ht/a/GetDocumentAction/i/3113>. Pour des mises à jour futures ou pour consulter l'historique des essais, voir <http://www.avac.org/ht/d/sp/i/3507/pid/3507>.

²³ Sous forme de prise quotidienne d'un comprimé dans les protocoles d'essais actuels. L'usage d'autres molécules pourrait cependant permettre d'envisager des prises plus espacées, par d'autres voies d'administration.

²⁴ <http://www.ipergay.fr/>

concernent notamment l'usage du maraviroc oral et sous des formes topiques,²⁵ ainsi que de la rilpivirine sous forme injectable à longue durée d'action.²⁶

Il est important de souligner que si les ARV utilisés en PrEP sont les mêmes que ceux utilisés dans certaines multithérapies pour traiter les personnes infectées, cela ne signifie pas qu'un protocole de PrEP est équivalent à un traitement à visée thérapeutique. En termes de combinaison de plusieurs ARV et de dosage, les protocoles PrEP sont conçus dans une visée uniquement préventive de l'infection et n'ont pas démontré la puissance requise pour constituer un traitement efficace chez une personne déjà infectée. Cela implique que les PrEP ne doivent en aucun cas être proposées à une personne sans s'assurer par un dépistage initial qu'elle n'est pas infectée. Cela implique également qu'il est ensuite important de vérifier régulièrement le statut sérologique des personnes utilisant la PrEP afin d'interrompre au plus tôt la PrEP en cas d'infection effective au profit d'une stratégie classique complète de traitement antirétroviral.

LES PREMIERS RESULTATS D'ESSAIS CLINIQUES DISPONIBLES MONTRENT UNE EFFICACITE DE LA PREP UTILISEE EN COMPLEMENT DE L'USAGE DES MOYENS CLASSIQUES DE PREVENTION

A ce jour, quatre essais contre placebo concernant, pour l'un, un gel microbicide à base de TDF en application vaginale et, pour les trois autres, la prise continue par voie orale de TDF ou bien du combiné FTC/TDF, ont montré une réduction significative du risque d'acquisition du VIH chez les personnes séronégatives recevant effectivement l'ARV, et, par là, ont prouvé dans le contexte de ces essais la validité du concept (« proof of concept »), à savoir l'existence d'un effet protecteur des ARV administrés préventivement à des personnes non infectées.

Deux autres essais, cependant, ont été respectivement arrêté et modifié en cours de déroulement. Le premier étudie l'usage du FTC/TDF en continu chez les femmes et a dû être interrompu à la suite de résultats intermédiaires ne montrant pas d'effet protecteur probant de l'ARV par rapport au placebo. Le second est un essai en cours qui comparait initialement les trois approches 'FTC/TDF oral', 'TDF oral' et 'TDF gel vaginal' contre placebo, et dans lequel les bras 'TDF oral' et 'TDF gel vaginal' ont été interrompus également en raison de résultats intermédiaires non concluants. Ces résultats négatifs apparaissent discordants avec ceux obtenus dans les autres essais. Ces divergences font l'objet d'investigations complémentaires dont les résultats ne sont pas encore connus.

Le tableau ci-après schématise les protocoles mis en œuvre dans la série d'essais contre placebo en cours ou achevés et pour lesquels des résultats sont disponibles :

Tableau comparatif simplifié des essais PrEP dont des résultats sont disponibles

Type de PrEP	Essai ARV utilisé	Population ciblée (effectif) Pays	Bras offre renforcée de prévention « classique » + placebo <i>nb de contaminations observées / effectif</i>	Bras offre renforcée de prévention « classique » + ARV <i>nb de contaminations observées / effectif</i>	Résultats
PrEP orale continue	iPrEx ²⁷ <i>comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	HSB séronégatifs à très fort risque d'acquisition du VIH (n=2499) Etats-Unis, Brésil, Pérou, Equateur, Afrique du Sud, Thaïlande	64/1248	36/1251	- réduction globale de l'incidence de 44 % - fort impact de l'observance : réduction > 70 % dans sous-groupe déclarant un haut niveau d'observance et > 90 % si ARV détectable dans sous-groupe soumis à vérification par dosage biologique

²⁵ Un essai de PrEP orale à base de maraviroc (MVC, Celsentri®, Pfizer) est en cours d'élaboration (Essai HPTN 069, http://www.hptn.org/research_studies/hptn069.asp). Son objectif sera de comparer les stratégies de PrEP orale suivantes : MVC seul, MVC+FTC, MVC+TDF, FTC/TDF. D'autre part, au regard de plusieurs propriétés du maraviroc favorables à une utilisation topique, des recherches visent à mettre au point des spécialités à base de maraviroc sous forme de gel vaginal et/ou anal ainsi que d'anneau vaginal.

²⁶ La rilpivirine (TMC278) est un ARV récent existant aujourd'hui sous forme de comprimés (Edurant®, Janssen-Cilag). Une forme injectable à longue durée d'action (TMC278LA) en vue d'un usage en PrEP fait l'objet d'un essai clinique de phase I (Essai NCT01275443) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275443>.

²⁷ Grant, R.M., « Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men », *New England Journal of Medicine*, vol. 363, décembre 2010, pp. 2587-2599.

PrEP orale continue	PARTNERS-PrEP ²⁸ <i>comprimé quotidien de TDF (Viread®) ou comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	couples hétérosexuels sérodifférents (partenaire infecté non-traité) en population à très forte prévalence (n=4758) Kenya, Ouganda	47/1584	bras TDF 18/1584	bras FTC/TDF 13/1579	réduction globale de l'incidence de 62 % à 73 % selon les ARV utilisés (différence entre les deux bras ARV non significative) <i>Remarque : en raison de ces résultats intermédiaires favorables, arrêt en 2011 du bras placebo (devenu non éthique) et réaffectation des participants aux deux bras ARV pour poursuite de l'essai avec objectif de comparer l'efficacité respective de la stratégie FTC/TDF vs TDF seul.</i>
	TDF2 ²⁹ <i>comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	hommes (55 %) et femmes (45 %) hétérosexuels séronégatifs en population à très forte prévalence (n=1200) Botswana	24/599	9/601		- réduction globale de l'incidence de 63 % - fort impact de l'observance : réduction de 77 % en excluant les participants ayant interrompu la prise de traitement (ou placebo) pendant 30 jours ou plus
	FEM-PreP ³⁰ <i>comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®)</i>	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=1951) Kenya, Afrique du Sud, Tanzanie	Les résultats intermédiaires montrent que l'essai ne pourra pas démontrer de différence significative entre le bras FTC/TDF oral et le bras placebo		→ interruption de l'essai	
	VOICE ³¹ <i>comprimé quotidien de TDF (Viread®) ou comprimé quotidien de FTC-TDF (Truvada®) ou gel vaginal 1 % TDF</i>	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=5029) Afrique du Sud, Zimbabwe, Ouganda	Les résultats intermédiaires montrent que l'essai ne pourra pas démontrer de différence significative entre : - bras TDF oral vs bras placebo - bras gel vaginal 1 % TDF vs bras placebo		→ poursuite de l'essai uniquement avec le bras FTC/TDF oral vs bras placebo (en cours, pas de résultats disponibles). → interruption du bras TDF oral → interruption du bras gel vaginal 1 % TDF	
PrEP topique	CAPRISA 004 ³² <i>gel vaginal 1 % TDF</i>	femmes hétérosexuelles séronégatives en population à très forte prévalence (n=889) Afrique du Sud	60/444	38/445		- réduction globale de l'incidence de 39 % - fort impact de l'observance : réduction de 54 % dans le sous-groupe utilisant le gel (ou placebo) dans plus de 80 % rapports sexuels

Dans tous les essais conduits sur la PrEP, pour des raisons méthodologiques et éthiques, l'ensemble des participants - ceux recevant le produit actif comme ceux recevant un placebo - ont bénéficié d'une offre renforcée de prévention dite « classique » comprenant un dépistage régulier du VIH et des autres IST, la fourniture régulière

²⁸ http://depts.washington.edu/uwicrc/research/studies/files/PrEP_ResultsKeyMessages.pdf

²⁹ <http://www.cdc.gov/hiv/prep/pdf/TDF2factsheet.pdf>

³⁰ <http://www.fhi360.org/en/Research/Projects/FEM-PreP.htm>, pour des précisions concernant l'interruption de l'essai, voir <http://www.fhi360.org/NR/rdonlyres/ef38e000-0000-420e-9200-000000000000/11211a531c31m6ex42bme2wq6fzowrkb/FEMPrePFactSheetJune2011.pdf>

³¹ <http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn003>, pour des précisions concernant l'interruption des bras TDF oral et gel vaginal TDF 1 %, voir respectivement <http://www.mtnstopshiv.org/node/3619> et <http://www.mtnstopshiv.org/node/3909>

³² Abdoal Karim, O., *et al.*, « Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women », *Science*, vol. 329, septembre 2010, pp. 1168-1174.

et gratuite de préservatifs et un counseling³³ renforcé sur les méthodes de prévention de la transmission du VIH et des IST. En situation de double incertitude – incertitude sur l'efficacité des ARV en PrEP et incertitude sur le fait de recevoir effectivement un produit actif ou au contraire le placebo, l'ensemble des participants était donc fortement incité à se protéger par les méthodes traditionnelles mises à leur disposition.³⁴

De la sorte, ces essais montrent l'efficacité de la protection par les ARV *en sus et non en substitution* de la protection apportée par l'usage des outils classiques de la prévention. Ce qui est mesuré dans les essais actuels n'est donc pas le niveau de réduction du risque procuré par l'ARV utilisé seul, mais la réduction supplémentaire du risque procurée par l'ARV ajouté à la promotion de l'usage des moyens de protections classiques.

Les niveaux de protection obtenus par l'adjonction de la PrEP peuvent, en première approche, être jugés modérés voire décevants. Cette appréciation appelle toutefois deux remarques.

En premier lieu, ces résultats reflètent, sans surprise, l'importance cruciale de l'observance du traitement. Les deux essais enregistrant la meilleure efficacité globale, avec une diminution de l'incidence de l'ordre de 60 à 70 %, sont également caractérisés par un bon niveau d'observance chez la majorité des participants. A l'inverse, les résultats des autres essais apparaissent d'abord modérés par les carences d'observance constatées chez une partie des participants, pendant que de hauts niveaux d'efficacité sont enregistrés, du moins pour les PrEP orales, chez les participants les plus observants. L'outil PrEP montre ainsi une efficacité théorique élevée, au sens où les ARV, s'ils sont effectivement utilisés, et dans le cadre très strict des essais cliniques, font la preuve de leur capacité à procurer un haut niveau de protection. Pour autant, l'effectivité ou l'efficacité réelle de l'outil dépend clairement des modalités de sa mise en œuvre par les personnes, de leur capacité à en faire un usage correct, cohérent et constant, facteur qui renvoie à la dimension comportementale classique de la prévention.

En second lieu, précisément dans cette perspective d'évaluer concrètement le bénéfice potentiel de l'adjonction de l'outil PrEP, il convient de considérer les résultats d'efficacité obtenus dans les essais au regard des contextes d'échec relatif de la mise en œuvre des moyens classiques de prévention. Le tableau précédent montre que l'on observe un nombre non négligeable de contaminations dans les bras « offre de prévention classique seule », ce qui met en évidence les limites d'une intervention en prévention conventionnelle, pourtant optimisée et renforcée dans le cadre d'un essai, dans les populations à fort risque d'exposition (forte prévalence, forte incidence, haut niveau de prises de risque) au sein desquelles les essais ont été menés. Dès lors, mais à condition que la PrEP s'inscrive dans une offre globale de prévention et intervienne en complément du recours aux méthodes traditionnelles, la protection apportée par la PrEP, même partielle, constitue un gain net de sécurité pour les individus et un moyen de réduction supplémentaire de l'incidence du VIH au plan collectif. Elle apparaît donc comme un outil susceptible de compléter et améliorer l'efficacité de l'offre préventive en direction des groupes de population en situation de forte exposition au risque.

DES MODELISATIONS PERMETTENT DE CERNER LES DETERMINANTS DE L'IMPACT COLLECTIF POTENTIEL DES PREP SUR L'EPIDEMIE

Parallèlement aux essais cliniques, huit études à ce jour se sont attachées à construire des modèles mathématiques testant différentes hypothèses et scénarii de mise en œuvre des PrEP et permettant d'en évaluer l'impact attendu en termes de réduction du nombre de contaminations dans la population ciblée par l'intervention.^{35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42} Trois

³³ Le terme *counseling*, issu de la littérature anglo-saxonne, s'est imposé dans la prévention du VIH pour désigner l'ensemble des pratiques visant à apporter, de façon individualisée, l'information, l'écoute, l'orientation et le soutien psychologique et social susceptibles de permettre à une personne de se protéger efficacement contre le risque de contracter ou de transmettre le VIH.

³⁴ Myers, G.M., Mayer, K.H., « Oral Preexposure Prophylaxis for High-Risk U.S. Populations: Current Consideration in Light of New Findings », *AIDS Patient Care and STDs*, vol. 25 (2), 2011, pp. 63-71. Voir en particulier sur ce point p. 67.

³⁵ Abbas, U.L., *et al.*, « Potential Impact of Antiretroviral Chemoprophylaxis on HIV-1 Transmission in Resource-Limited Settings », *PLoS ONE*, vol. 2 (9), septembre 2007, p. e875. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0000875>

³⁶ Vissers, D.C.J., *et al.*, « The Impact of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) on HIV Epidemics in Africa and India: A Simulation Study », *PLoS ONE*, vol. 3 (5), mai 2008, p. e2077. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0002077>

³⁷ Desai, K., *et al.*, « Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness », *AIDS*, vol. 22 (14), septembre 2008, pp. 1829-1839.

³⁸ Paltiel, A.D., *et al.*, « HIV Preexposure Prophylaxis in the United States: Impact on Lifetime Infection Risk, Clinical Outcomes, and Cost-Effectiveness », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 48, mars 2009, pp. 806-815.

³⁹ Van de Vijver, D.A., *et al.*, « Circulating HIV Type 1 Drug Resistance Will Have Limited Impact on the Effectiveness of Preexposure Prophylaxis among Young Women in Zimbabwe », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 199 (9), mai 2009, pp. 1310-1317.

⁴⁰ Supervie, V., *et al.*, « HIV, transmitted drug resistance, and the paradox of preexposure prophylaxis », *PNAS*, vol. 107, n°. 27, juillet 2010, pp. 12381-12386. <http://www.pnas.org/content/107/27/12381.full>

⁴¹ Abbas, U.L., *et al.*, « Factors Influencing the Emergence and Spread of HIV Drug Resistance Arising from Rollout of Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) », *PLoS ONE*, vol. 6 (4), avril 2011, p. e18165. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0018165>

⁴² Pretorius, C., *et al.*, « Evaluating the Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) and Its Impact on HIV-1 Transmission in South Africa », *PLoS ONE*, vol. 5 (11), novembre 2011, p. e13646. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0013646>

de ces modélisations comprennent en outre un volet coût-efficacité. Sans entrer ici dans une présentation des différents modèles, au demeurant très hétérogènes dans leur méthodologie comme dans leurs hypothèses de paramétrage, on peut noter que l'on dispose d'une part de cinq études concernant des populations hétérosexuelles en zone de très forte prévalence (pays d'Afrique sub-saharienne), d'autre part de trois études ciblant des populations HSH (Etats-Unis). Cinq de ces études modélisent l'impact d'une augmentation des comportements à risque consécutivement à l'introduction de la PrEP et une explore la relation entre la stratégie PrEP et le développement concomitant de la stratégie de dépistage et de traitement des personnes infectées (stratégie TasP).

Ces travaux, par delà leur diversité, convergent à montrer que l'impact de la PrEP sur l'incidence dépend très fortement :

- *des caractéristiques de la population cible* : l'impact du déploiement d'une offre de PrEP s'avère d'autant plus significatif que la population ciblée est à très haut risque de contamination, c'est-à-dire caractérisée par une forte prévalence/incidence du VIH en son sein et/ou un usage insuffisant des autres moyens de protection (usage insuffisant du préservatif, faible taux ou fréquence insuffisante du dépistage).
- *des caractéristiques de la PrEP et de sa mise en œuvre* : l'impact de la PrEP apparaît d'autant plus significatif que le traitement ARV utilisé est efficace à réduire le risque de contamination (performances de l'ARV), que le taux de couverture antirétrovirale de la population ciblée est élevé (proportion des personnes recourant à la PrEP, taux d'usage effectif/qualité de l'observance des utilisateurs), enfin que l'augmentation des comportements à risques pouvant être induits par l'introduction de la PrEP reste faible (nombre de partenaires, choix ou fréquence des pratiques les plus à risques, fréquence des pratiques non-protégées par le préservatif)

En outre, l'étude explorant plus spécifiquement les phénomènes de complémentarité ou de concurrence entre stratégies PrEP et TasP⁴³ met en évidence un lien « en vases communicants » dont il convient de tenir compte dans les contextes où le dépistage et le traitement en cas d'infection diagnostiquée sont largement accessibles, ce qui est le cas dans un pays comme la France. Il apparaît que plus la proportion de personnes infectées couvertes par le traitement augmente, moins la PrEP n'a d'impact sur l'incidence et n'est coût-efficace, et inversement.⁴⁴

En termes de stratégie, là où le dépistage et le traitement sont accessibles, l'offre de PrEP doit donc plus particulièrement cibler des publics non seulement fortement exposés au risque de contamination, mais au sein desquels une partie importante des transmissions a pour origine des personnes ignorant leur infection et où la stratégie de prévention par le traitement des personnes infectées n'est par conséquent pas optimale ou bien se heurte à des limites.

Deux cas de figure peuvent être schématiquement distingués :

- Le premier est celui d'une population au sein de laquelle le taux de dépistage est faible ou sa fréquence insuffisante, autrement dit dans laquelle la proportion de personnes infectées diagnostiquées tardivement est importante. Dans ce contexte, le développement de la PrEP, en exigeant un dépistage initial puis régulier, favorise la détection plus précoce des personnes infectées et leur accès au traitement. Elle contribue donc progressivement à améliorer les performances de la stratégie de prévention par le traitement des personnes infectées - et pourrait ainsi n'avoir vocation à être activement promue que pendant une période transitoire plus ou moins longue.
- Le second cas de figure concerne à l'inverse une population au sein de laquelle, en dépit d'un recours fréquent et régulier au dépistage, une proportion importante des transmissions a pour origine des personnes récemment ou très récemment infectées (primo-infections notamment).⁴⁵ Dans ce cas, qui

⁴³ Pretorius, C. *et al.*, « Evaluating the Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) and Its Impact on HIV-1 Transmission in South Africa », 2011, *op. cit.*

⁴⁴ *Ibid.*, les auteurs concluent notamment, relativement à la situation sud-africaine étudiée : « [...] The cost-effectiveness of PrEP relative to ART decreases rapidly as ART coverage increases beyond three times its coverage in 2010, after which the ART program would provide coverage to more than 65 % of HIV+ individuals. To have a high relative cost-effective impact on reducing infections in generalized epidemics, PrEP must utilize a window of opportunity until art has been scaled up beyond this level ».

⁴⁵ La quantité très importante de virus présente dans l'organisme pendant la phase de primo-infection (premières semaines suivant la contamination) induit un risque de transmission beaucoup plus élevé. Une étude portant sur une cohorte ougandaise estime ainsi que le risque de transmission sexuelle est 26 fois plus important pendant la période d'environ 3 mois suivant la contamination que pendant la phase d'infection chronique asymptomatique de plusieurs années qui s'installe ensuite (Hollingsworth, T.D., *et al.* « HIV-1 Transmission, by Stage of Infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol.198, septembre 2008, pp. 687-693). Différentes études ont souligné le rôle très important des primo-infections et des infections récentes dans la dynamique de l'épidémie, par exemple au Québec (Brenner, B.G., *et al.*, « High Rates of Forward Transmission Events after Acute/Early HIV-1 Infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol.195, avril 2007, pp. 951-959) et au Malawi (Powers, K.A., *et al.*, « The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study », *The Lancet*, vol. 378, n° 9787, juillet 2011, pp. 256-268). Cet impact demeure toutefois discuté au regard des résultats d'une autre étude, portant sur plusieurs pays d'Europe, ainsi que de considérations méthodologiques (Brown, A.E., *et al.*, « Phylogenetic Reconstruction of Transmission Events from Individuals with Acute HIV Infection: Toward More-Rigorous Epidemiological Definitions », *Journal of Infectious Diseases*, vol.199, février 2009, pp. 427-431).

concerne notamment des populations HSH très fortement multipartenaires⁴⁶, la stratégie de prévention par le dépistage et le traitement précoce des personnes infectées tend à trouver ses limites. Un nombre non négligeable de transmissions peuvent en effet se produire dans le laps de temps, même réduit à quelques semaines ou mois, séparant la contamination de la personne de son dépistage,⁴⁷ et *a fortiori* du moment où un traitement aura été initié et aura atteint son objectif de suppression virale. Dans un tel contexte, l'option PrEP apparaît comme une stratégie complémentaire durable.

II.2. UN OUTIL POTENTIELLEMENT INTERESSANT POUR REpondre A DES SITUATIONS D'ECHEC OU DE DIFFICULTES DE PREVENTION PAR LES MOYENS STANDARDS

CERNER LES FACTEURS DE FORTE EXPOSITION AU RISQUE

Sur la base des résultats disponibles et sous réserve de confirmation par les essais en cours et à venir, l'adjonction d'outils de PrEP offre l'opportunité d'améliorer le niveau de protection pour des personnes ou des groupes de personnes identifiées comme très fortement exposées à un risque de contamination par le VIH.

Cette notion de forte exposition au risque est déterminée à la fois par un facteur d'ordre épidémiologique, à savoir une probabilité élevée d'avoir un/des partenaire(s) sexuel(s) porteur(s) du VIH non traité(s), et par un facteur d'ordre comportemental, c'est à dire l'absence de protection ou une protection insuffisante des pratiques sexuelles par des moyens de protection adaptés.

Sur un strict plan statistique, donc sans égard ici pour les moyens de protection susceptibles d'être mis en œuvre, le risque qu'une personne a d'être potentiellement exposée au VIH par un partenaire apparaît d'autant plus élevé qu'elle recrute son/ses partenaires sexuels au sein d'une population ou d'un groupe de population fortement affectée par le VIH (situation épidémiologique de forte prévalence/incidence du VIH), que le nombre de ses partenaires est élevé, et/ou qu'elle est engagée dans une/des relations avec un/des partenaires réguliers ou occasionnels dont le statut sérologique est inconnu ou non dévoilé, mais identifiés comme ayant ou pouvant avoir des pratiques à risques. Enfin, le risque est pleinement constitué dans le cadre d'une relation avec un partenaire dont l'infection par le VIH est connue et non traitée, et notamment dans le cas des relations au sein d'un couple dit « sérodifférent ».

Sur le plan, ensuite, du risque d'exposition lié à l'absence de mise en œuvre ou à une mise en œuvre insuffisante des moyens de protection des pratiques sexuelles, il convient de distinguer entre des *expositions au risque subies par la personne* et des *prises de risques engagées par la personne elle-même* :

- Par exposition au risque subie, il s'agit d'entendre les prises de risque imposées à une personne par un ou des partenaires dans un contexte social, culturel, économique et/ou relationnel qui ne permet pas ou pas toujours à la personne de négocier une protection efficace, notamment par le préservatif : rapports de force économique ou affectif défavorable, rapports sociaux de genre vulnérabilisant notamment des femmes, situations d'inégalité, de sujétion d'un des partenaires au sein de couples, etc.
- Les prises de risques engagées par la personne elle-même relèvent de multiples déterminants. Des personnes peuvent faire le choix assumé d'accepter, en connaissance de cause, un niveau de risque élevé dans leurs pratiques. Pour autant, toutes les prises de risque ne sont pas nécessairement volontaires, conscientes ou assumées. L'engagement dans des pratiques à risques peut être le résultat d'une carence de « compétences » préventives des personnes, qui peuvent méconnaître ou sous-estimer les risques auxquels elles s'exposent, ignorer les moyens efficaces de se protéger, ou encore recourir à des moyens ou des stratégies de réduction des risques illusoire, inadaptés ou insuffisants. Ce peut être également le résultat de difficultés de « maîtrise » des conduites préventives, pour de nombreuses raisons : difficultés d'ordre sexuel ou affectif à mettre en œuvre dans certaines situations les moyens de protection adaptés, difficultés à maintenir un haut niveau de protection sur la longue durée, difficultés à concilier protection et insertion dans un groupe ou dans une culture sexuelle dont les codes de comportement ne favorisent pas la protection, difficultés induites par l'altération des facultés physiques et cognitives liée à la consommation d'alcool ou de stupéfiants.

DETERMINER LES USAGERS POTENTIELS DE LA PREP EN FRANCE : DISTINGUER INTERET COLLECTIF ET INTERET INDIVIDUEL

⁴⁶ Voir, pour la France, Velter, A., *et al.*, « Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prévagay 2009 », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, n°45-46, InVS, novembre 2010, pp. 464-467.

⁴⁷ *Ibid.* L'étude Prévagay, conduite dans 14 établissements de rencontre gay parisiens dont 9 dotés d'espaces de convivialité sexuelle (*backrooms*, saunas), révèle une prévalence du VIH élevée (18 %) et montre que 20 % des participants infectés ignoraient leur séropositivité au moment de l'enquête, bien que 62 % d'entre eux aient réalisé un test de dépistage dans les 12 mois précédent, suggérant une proportion importante d'infections survenues dans l'intervalle.

En termes de facteurs épidémiologiques d'exposition au risque, la situation en France métropolitaine est caractérisée par une épidémie concentrée. Les données épidémiologiques de prévalence et d'incidence du VIH montrent que l'essentiel des transmissions s'effectuent d'une part dans la population des HSH⁴⁸, et d'autre part, selon un mode de transmission majoritairement hétérosexuel, au sein des populations migrantes,⁴⁹ notamment originaires d'Afrique subsaharienne⁵⁰. Dans ce groupe, l'épidémie concerne une proportion importante de femmes⁵¹. Hors du territoire métropolitain, le cas de la Guyane et, à un moindre degré, celui de la Guadeloupe constituent un enjeu spécifique dans la mesure où ces départements sont confrontés à une épidémie qui peut être qualifiée de généralisée.⁵²

La pertinence de déployer une offre de PrEP en France et de son ciblage en direction de publics spécifiques doit être questionnée à deux niveaux distincts, selon que l'on se place dans la perspective d'obtenir un impact collectif significatif sur l'épidémie, ou dans celle de penser l'intérêt de la PrEP comme outil de prévention individuelle susceptible de répondre aux besoins de personnes en situation d'échec de prévention par les autres moyens existants.

- Ainsi, si l'on considère d'une part les *critères épidémiologiques* des populations dans lesquelles les essais PrEP ont montré un impact significatif sur l'incidence et, d'autre part, les *facteurs d'efficacité d'une intervention PrEP* mis en évidence dans les modélisations d'impact et les études coût-efficacité, seule la population HSH, avec une incidence moyenne estimée entre 1,01 et 1,04 %, paraît « éligible » à une intervention susceptible d'impacter significativement l'incidence. Les autres groupes évoqués, bien que caractérisés par une prévalence ou une incidence très supérieure à la moyenne nationale, demeurent très en deçà des critères de références pour lesquels un impact sur la dynamique épidémique est aujourd'hui prouvé.⁵³
- Pour autant, en termes de *droit des personnes*, l'accès à la PrEP ne saurait être soumis à une restriction fondée sur l'orientation sexuelle, d'ailleurs difficile à objectiver. L'intérêt individuel du recours à la PrEP justifie de la rendre accessible à un public plus large, c'est-à-dire à toutes les personnes pour lesquelles elle apparaît susceptible d'apporter une réponse pertinente compte tenu des prises de risque qu'elles subissent et/ou auxquelles elles s'exposent. En ce sens, l'accès d'une personne à la PrEP ne doit pas dépendre d'un critère d'appartenance à tel ou tel groupe, mais d'un critère de situation individuelle par rapport au risque de contracter le VIH.

UN OUTIL SUSCEPTIBLE DE RENFORCER L'AUTONOMIE DES PERSONNES ET DE REpondre A DES DIFFICULTES DE PREVENTION SPECIFIQUES

L'intérêt majeur de l'outil PrEP réside dans le fait que sa mise en œuvre intervient en amont de la situation d'exposition au risque et que sa maîtrise ne dépend pas du partenaire mais bien de la personne qui souhaite se protéger. Il peut ainsi constituer un moyen précieux de renforcer l'autonomie des personnes, soit dans les situations d'exposition au risque subie, soit, comme il a également été évoqué, pour des personnes identifiant leurs difficultés à conserver une maîtrise de soi suffisante pour se protéger efficacement et systématiquement en situation de risque sexuel.⁵⁴ Dans une perspective de prévention ajustée au plus près des besoins des individus, les différentes formes de PrEP – topique, continue, « à la demande » – peuvent contribuer à développer des réponses différenciées et adaptées selon les contraintes et les problématiques de risque de chacun.

⁴⁸ En 2010, 40 % des découvertes de séropositivité en France résultent d'une transmission homosexuelle masculine et 57 % d'une transmission hétérosexuelle du virus. (InVS, données DO VIH au 31/12/2010)

⁴⁹ En 2010, les migrants (au sens des personnes nées à l'étranger) contaminés par voie hétérosexuelle représentent 39 % de l'ensemble des découvertes de séropositivité et près de 70 % des cas de contamination hétérosexuelle. On note par ailleurs que 17 % des cas de contamination homosexuelle concernent des hommes nés à l'étranger. (InVS, données DO VIH au 31/12/2010).

⁵⁰ 68 % des migrants découvrant leur séropositivité au VIH en 2008 sont originaire d'Afrique subsaharienne. (InVS, données DO VIH au 31/12/2008).

⁵¹ En 2008, dans le sous-groupe des migrants originaires d'Afrique subsaharienne, 58 % des découvertes de séropositivité concernaient des femmes contre 41 % chez les hétérosexuels nés en France. En outre, 75 % des femmes découvrant leur séropositivité au VIH en France sont des femmes nées à l'étranger. (InVS, données DO VIH au 31/12/2008)

⁵² L'OMS considère que l'épidémie est généralisée dans un territoire quand la prévalence du VIH chez les femmes enceintes est supérieure à 1 %.

⁵³ Le taux d'incidence estimé au sein des populations migrantes d'origine d'Afrique subsaharienne en France est de 0,25 % et apparaît très en deçà des taux au moins égaux ou supérieurs à 1 % qui caractérisent les populations prises en considération dans les différents types d'études sur la PrEP. Pour ce qui est de la situation épidémiologique en Guyane, on ne dispose pas de données d'incidence, mais l'on sait que la prévalence du VIH s'établit à environ 1 % chez les femmes françaises et jusqu'à 3,5 % chez les femmes haïtiennes, les plus fortement touchées (données 2003). Dans les populations où ont été conduits les essais de PrEP, la prévalence du VIH chez les femmes enceintes se situe dans des ordres de grandeur allant de 20 à 50 %.

⁵⁴ Sur la perception de la PrEP par ses usagers potentiels comme opportunité de renforcer leur autonomie, voir notamment Eisingerich, A.B., *et al.*, « Attitudes and Acceptance of Oral and Parenteral HIV Preexposure Prophylaxis among Potential User Groups: A Multinational Study », *PLoS ONE*, vol. 7(1), janvier 2012, p. e28238. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0028238>

De façon évidente au regard des raisons épidémiologiques déjà évoquées, les PrEP peuvent offrir une réponse spécifique à des problématiques de prise de risque fortement prévalentes chez les HSH. De nombreuses données d'enquêtes et des travaux qualitatifs ont permis de mettre en évidence et d'analyser une augmentation régulière des comportements sexuels à risques depuis la fin des années 1990⁵⁵. Cette augmentation est observable quel que soit le statut sérologique, mais la proportion est plus élevée chez les hommes séropositifs au VIH et chez ceux qui doutent de leur statut. Parmi les indicateurs de cette évolution, la proportion d'HSH déclarant *au moins une pénétration anale non protégée* au cours des 12 derniers mois avec un partenaire occasionnel est passée de 15 % des séronégatifs et 26 % des séropositifs en 1997⁵⁶ à respectivement environ 30 % des séronégatifs et de 50 % à 70 % des séropositifs dans la seconde moitié des années 2000.⁵⁷ Près de 13 % des HSH séronégatifs et 57 % des HSH séropositifs déclarent, en 2009, des relations anales *régulièrement non protégées* avec des partenaires occasionnels⁵⁸. De nombreux facteurs explicatifs et/ou prédictifs des prises de risques ont été étudiés. La diversité des modes de vie, des identités, des modes de rencontre et de convivialité et des cultures sexuelles spécifiques que recouvre le terme HSH ne permet évidemment pas d'analyse en généralité des problématiques de prévention, et la pertinence de l'apport potentiel des PrEP ne peut s'évaluer que dans le cadre d'analyses fines des comportements et des facteurs de risque qui ne peuvent être développés ici.

Quelques éléments de réflexion peuvent cependant être soulignés.

Parmi les HSH séronégatifs déclarant des comportements à risque, il importe de noter qu'une part importante d'entre eux fait état de prises de risque occasionnelles et non régulières ou systématiques, indiquant qu'ils maintiennent fondamentalement un objectif de prévention, toutefois susceptible d'être remis en cause dans certaines circonstances, que ce soit par échec à maintenir l'objectif dans la circonstance, ou par choix assumé de faire une exception compte tenu de la circonstance.⁵⁹ Les PrEP, dans leurs différentes formes, sont susceptibles d'apporter une réponse intéressante à ce type de problématique individuelle de prévention, dans lequel le maintien de la préoccupation préventive est favorable à un usage de la PrEP en complément des pratiques conventionnelles de prévention, pour sécuriser les prises de risque exceptionnelles.

Dans le cas des hommes déclarant des pratiques régulièrement, voire systématiquement non protégées, le potentiel des PrEP paraît en revanche plus incertain au regard de préoccupations de protection *a priori* faibles. Une analyse des pratiques sexuelles dans ce groupe montre cependant que les prises de risque sont fortement articulées à des constructions du désir sexuel et du plaisir dans lesquelles l'analité, le contact oral avec le sperme, l'échange de fluides, associés à des pratiques de groupe, un fort multipartenariat ou encore des consommations de psychotropes, occupent une place déterminante.⁶⁰ L'arbitrage opéré au profit de la qualité de la vie sexuelle et du plaisir peut donc être motivé moins par une indifférence des personnes à leur protection que par l'incompatibilité radicale de l'usage du préservatif avec les pratiques constitutives de leur désir sexuel. Il est donc possible d'émettre l'hypothèse – que rien à ce stade ne permet toutefois d'étayer – que les PrEP puissent également rencontrer un intérêt auprès de personnes aujourd'hui très éloignées de la prévention en leur offrant, sinon une protection optimale, du moins une possibilité de réduction des risques préférable à l'absence de toute protection.

Dans l'identification des publics cibles potentiels de la PrEP, au-delà des publics HSH, une attention particulière doit être portée au fait qu'elle offre notamment aux femmes hétérosexuelles, au regard des problématiques de rapports sociaux et/ou d'inégalités de genre auxquelles certaines sont confrontées dans leur sexualité⁶¹, un moyen d'améliorer leur protection de façon entièrement autonome.⁶² Le préservatif féminin constituait jusque là le seul outil dont la mise en œuvre technique ne dépendait pas du partenaire masculin, mais trouvait néanmoins sa limite dans le fait qu'il ne passait pas inaperçu du partenaire masculin et pouvait se heurter à son refus. Les différentes formes de PrEP, en autorisant une protection individuelle à l'insu du partenaire, permettent une réponse à ce type de situations contraintes, face auxquelles l'injonction classique à se protéger restait jusque là inopérante.

⁵⁵ Pour la France, les principales sources documentant cette évolution sont les enquêtes régulières Presse gaie (EPG), Baromètre gay (BG) et Net-baromètre gay (NBG), conduites respectivement depuis 1985, 2000 et 2003. Voir également, pour une analyse globale, Bozon, M. et Doré, V. (dir.), *Sexualité, relations et prévention chez les homosexuels masculins : Un nouveau rapport au risque*, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS), coll. Sciences sociales et sida, Paris, 2007. Pour une documentation de ces phénomènes au plan européen et international, se reporter aux références indiquées dans la partie IV.1 de cet avis.

⁵⁶ Données EPG 1997.

⁵⁷ Données convergentes EPG 2004, BG 2009 et NBG 2009.

⁵⁸ Données NBG 2009

⁵⁹ Auditions CNS

⁶⁰ Auditions CNS

⁶¹ Voir notamment Garcia-Moreno, C, *et al.*, « Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence », *The Lancet*, vol. 368, n° 9543, octobre 2006, pp. 1260-1269 ; The Gender and Development Group [Poverty Reduction and Economic Management (PREM)], *Integrating Gender Issues into HIV/AIDS Programs*, World Bank, Washington, DC, 2004, <http://siteresources.worldbank.org/INTGENDER/Resources/GenderHIVAIDSGuideNov04.pdf>.

⁶² Eisingerich, A.B., *et al.*, « Attitudes and Acceptance of Oral and Parenteral HIV Preexposure Prophylaxis among Potential User Groups: A Multinational Study », *PLoS ONE*, 2012, *op.cit.*, p. e28238-7.

La PrEP est donc susceptible d'améliorer considérablement la sécurité de l'ensemble des personnes, en particulier de certaines femmes mais également de certains hommes, jusque là exposées de façon plus ou moins récurrente à des situations d'absence totale de protection avec un ou des partenaires de statut sérologique inconnu et potentiellement à fort risque d'être porteur du VIH – que ce soit au sein du couple, avec des partenaires occasionnels, ou, dans le cas de relations tarifées, avec certains clients.⁶³

Un cas particulier, enfin, est celui des couples sérodifférents en demande de solutions pour alléger la contrainte d'une protection systématique des rapports sexuels par le préservatif, soit dans une perspective ponctuelle de procréation sans recours aux technologies médicalisées, soit pour des raisons affectives et de qualité de leur vie sexuelle en général. L'intérêt de la PrEP comme outil de prévention au sein de ces couples paraît d'emblée et par principe limité, tant il semblerait paradoxal de traiter par ARV le partenaire non infecté plutôt que le partenaire infecté. Sur le plan préventif, le traitement de la personne infectée a aujourd'hui fait la preuve de sa capacité à réduire de façon extrêmement forte le risque de transmission⁶⁴. En termes d'efficacité préventive comme de robustesse des données, les résultats préliminaires obtenus avec les PrEP ne permettent en aucun cas, du moins pour l'instant, d'affirmer qu'un niveau de protection équivalent à celui apporté par le traitement de la personne infectée pourra être obtenu. Sur le plan de l'analyse bénéfice-risque, ensuite, le déséquilibre est évident entre, d'un côté, une personne infectée pour qui le traitement constitue de toute façon une nécessité thérapeutique, et qu'il est aujourd'hui recommandé d'initier précocement, et de l'autre une personne non infectée pour laquelle le bénéfice est uniquement préventif.

Pour autant, si le principe doit être d'offrir aux couples sérodifférents préférentiellement une solution TasP, des recours à la PrEP devront pouvoir être envisagés dans certains cas particuliers, notamment à titre transitoire et/ou complémentaire face à diverses situations pouvant faire obstacle au traitement du partenaire infecté ou à son efficacité, ou encore pour tenir compte d'aspects affectifs et psychologiques conduisant le couple et plus particulièrement le partenaire séronégatif à en formuler la demande.⁶⁵ En tout état de cause, l'examen d'une demande de PrEP au sein de couples sérodifférents relève de cas très particuliers pour lesquels la prise en compte par le médecin de la singularité des situations, des affects et des demandes intimes qui s'expriment sera essentielle dans la prise de décision.

⁶³ Sur les problématiques spécifiques de prévention dans des contextes de prostitution, voir Conseil national du sida, *VIH et commerce du sexe. Garantir l'accès universel à la prévention et aux soins. Avis suivi de recommandations*, 16 septembre 2009. <http://www.cns.sante.fr/spip.php?article349>

⁶⁴ Cohen, M.S., *et al*, « Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy », *New England Journal of Medicine*, 2011, *op. cit.*

⁶⁵ Audition CNS. Sur cet aspect, des pratiques d'automédication du partenaire séronégatif, par partage des médicaments du partenaire traité, dans un objectif de procréation par voie naturelle, ont été signalées.

III. UN OUTIL QUI INTRODUIT DES CONTRAINTES DE SUIVI MEDICAL ET DE COUT INEDITES DANS LE DOMAINE DE LA PREVENTION

III.1. UN OUTIL QUI NECESSITE UNE PRESCRIPTION ET UN SUIVI MEDICALISES

L'hypothèse de développer une offre de prévention incluant l'usage d'ARV en direction de personnes non-infectées implique, du moins pour les PrEP actuellement envisagées et en l'état des connaissances, une série de contraintes nouvelles liées au fait que l'accès aux traitements ARV, soumis à prescription, passe nécessairement par le recours au médecin⁶⁶ et par le respect d'un certain nombre de conditions d'usage et de suivi indispensables en termes de sécurité sanitaire pour les personnes et pour la collectivité.

Un premier enjeu, majeur, est l'articulation de la PrEP avec le dépistage, afin de ne proposer la PrEP qu'à des personnes non-infectées, et de l'interrompre si une contamination survient. Comme il a été souligné précédemment, un protocole de PrEP, bien que fondé sur des ARV par ailleurs utilisés en thérapeutique, n'est pas du tout équivalent en termes de combinaison de différents ARV et de puissance à une multithérapie efficace telle qu'il est aujourd'hui recommandé de prescrire aux personnes infectées. Sous forme de gel topique, l'action de l'ARV demeure locale et ne peut avoir d'effet systémique contre l'infection. En prise orale continue ou, *a fortiori*, discontinuée, les protocoles PrEP constituent des mono ou bithérapies insuffisamment puissantes, non recommandées aujourd'hui dans les stratégies de traitement des personnes infectées.⁶⁷ Un tel schéma de traitement, en ne permettant pas d'atteindre l'objectif de suppression virale, peut en effet favoriser le développement de résistances, c'est-à-dire obérer les chances thérapeutiques de la personne si elle venait à s'infecter (risque d'échec thérapeutique accru, réduction des options de traitement futures). Au plan collectif, le risque est de contribuer à la diffusion de souches virales résistantes à des ARV parmi les plus utilisés aujourd'hui. Prescrire une PrEP exige donc un dépistage initial et un suivi très régulier du statut sérologique, selon un rythme qui reste à définir.

Un deuxième enjeu de suivi médical tient au fait que ces traitements, du moins en prise orale, comportent des risques potentiellement non négligeables d'effets indésirables à moyen ou long terme. Les risques liés à la prise en particulier de *tenofovir*, base de tous les protocoles PrEP actuellement testés, sont connus et exigent une surveillance régulière d'un certain nombre de paramètres biologiques, notamment concernant les risques rénaux et osseux.

Un troisième enjeu est celui de l'adhésion au protocole de PrEP et au suivi de la prescription. Les essais de prophylaxie ont montré que la qualité de l'adhésion au protocole et celle de l'observance de la prescription ont un effet important sur le niveau de protection que celle-ci procure.⁶⁸ De ce point de vue, les différentes formes de PrEP envisagées présentent des avantages et des inconvénients. Dans la PrEP orale en continue, la prise journalière et au long cours d'un médicament, de surcroît par une personne en bonne santé, peut s'avérer difficile, comme en témoignent les problèmes d'observance documentés dans différents domaines autres que le VIH. Les PrEP orales discontinuées « à la demande » (prises uniquement en anticipation d'une activité sexuelle prévisible) ont l'avantage – si l'efficacité de cette stratégie encore théorique devait être confirmée – d'éviter l'écueil de la prise quotidienne et de lier le geste de prévention à son objectif. Elles se heurtent néanmoins, dans les schémas prochainement mis à l'essai, à une complexité de prise non négligeable (une prise dans les 12 heures précédant le rapport sexuel suivie d'une seconde prise dans l'heure qui suit le rapport), ainsi qu'aux difficultés inhérentes au principe même d'anticiper ou programmer une activité sexuelle plusieurs heures avant. L'usage de gels topiques, enfin, pose des problèmes analogues d'anticipation, et l'application d'un gel vaginal peut apparaître plus contraignante ou malaisée qu'une prise de comprimés. Cet ensemble de contraintes d'utilisation des différentes formes de PrEP, auxquelles s'ajoutent les contraintes de suivi, peuvent constituer des obstacles importants à l'acceptation de l'outil et à un usage à la fois correct et soutenable dans la durée.⁶⁹

⁶⁶ La réglementation actuelle impose en outre que la prescription initiale d'ARV ainsi qu'une consultation annuelle au minimum soient réalisées par un médecin spécialiste à l'hôpital.

⁶⁷ Sur les objectifs du traitement antirétroviral et les schémas de traitement actuellement validés, voir Yeni, P. (dir.), *Rapport 2010 du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*, 2010, *op. cit.*, pp. 57 *sqq.*

⁶⁸ Voir chapitre II.2 du présent avis.

⁶⁹ La vaste étude de Eisingerich *et al.* évaluant l'acceptabilité des PrEP, conduite dans 7 pays auprès de différents publics cibles potentiels de la PrEP, conclut à un fort intérêt pour les PrEP en dépit des différents obstacles et contraintes. L'hypothèse de développer des formes d'administration permettant d'espacer les prises (notamment des formes injectables bimensuelles ou mensuelles) apparaît toutefois de nature à favoriser le recours aux PrEP (Eisingerich, A.B., *et al.*, « Attitudes and Acceptance of Oral and Parenteral HIV Preexposure Prophylaxis among Potential User Groups: A Multinational Study », *PLoS ONE*, 2012, *op. cit.*

ANTICIPER DES MODALITES DE MISE EN ŒUVRE COMPLEXES

Au regard de ces enjeux de surveillance du statut sérologique, de surveillance biologique et d'accompagnement au traitement pré-exposition, la question du suivi des usagers de la PrEP apparaît comme un défi majeur dès lors qu'il s'agira de sortir du cadre très strict des essais cliniques pour développer une offre de PrEP « dans la vie réelle ».

Des recherches en cours permettront d'accumuler davantage de connaissances et de préciser certaines interrogations.⁷⁰ Toutefois, il faut partir du principe que les données expérimentales ne sauront répondre par avance à toutes les questions que soulèvent les PrEP. La mise en œuvre des premières PrEP, compte tenu des incertitudes, ne pourra donc pas faire l'économie d'un dispositif de suivi conséquent tant pour les futurs utilisateurs qu'en termes de moyens humains et techniques à mobiliser.

Ce constat ne doit toutefois pas empêcher de porter le regard à plus long terme et d'espérer que des progrès permettront un jour d'alléger ce dispositif initial. Une partie des incertitudes, contraintes et réserves actuelles tiennent aux caractéristiques du *tenofovir*, et il n'apparaît pas déraisonnable de faire l'hypothèse que le développement de nouvelles molécules ARV et de nouvelles formes galéniques pourrait permettre d'élaborer des PrEP de seconde ou de troisième génération plus efficaces, mieux tolérées, moins contraignantes en termes d'usage et de suivi.⁷¹

III.2. SURVEILLER ET EVALUER L'IMPACT DES PREP AU FIL DE LEUR MISE EN ŒUVRE

Assurer la sécurité des utilisateurs, prévenir les risques pouvant survenir pour la collectivité et nourrir les progrès de la recherche constituent trois impératifs convergents qui exigent que le déploiement d'une offre de PrEP s'accompagne d'un dispositif efficace de surveillance dans plusieurs domaines, qui seul permettra de lever certaines incertitudes et d'évaluer certains effets des PrEP à moyen ou long terme.

Les interrogations sur les possibles effets adverses des ARV utilisés en PrEP nécessitent bien évidemment de mobiliser l'ensemble des dispositifs classiques de gestion post-AMM (autorisation de mise sur le marché) des risques liés au médicament (pharmacovigilance), ainsi que des dispositifs de surveillance épidémiologique et virologique (surveillance des résistances). Il apparaît en outre souhaitable que les autorités compétentes veillent à ce que des études de phase IV⁷² ambitieuses soient élaborées et mises en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques concernés.

Une réflexion doit également être engagée, impliquant les organismes de recherche compétents, sur la nécessité et la meilleure façon d'élaborer un dispositif de recueil de données sur les patients utilisateurs, comprenant les données de prescription, de suivi sérologique et biologique, et si possible des données d'observance et des données comportementales.

Il apparaît nécessaire, enfin, d'envisager la promotion de projets de recherche *ad hoc*, notamment sur les aspects comportementaux de l'usage des PrEP, tels que l'impact sur les prises de risque, les usages réels de la PrEP développés par ses utilisateurs, l'impact sur l'usage des autres moyens de prévention. Dans ces domaines, il apparaît particulièrement important de susciter des recherches en sciences humaines et de favoriser les approches interdisciplinaires.

III.3. LA QUESTION DU COUT DES PREP SOULEVE CELLE DE LEUR PRISE EN CHARGE

La perspective d'une mise en œuvre des PrEP se heurte à une contrainte économique d'une ampleur inédite en prévention. Proposer un traitement médical à des personnes en bonne santé, *a fortiori* au long cours dans le cas des PrEP continues, implique en effet d'y consacrer des ressources potentiellement importantes, en raison d'une part du coût des traitements ARV et d'autre part de la mobilisation des ressources techniques et humaines importantes que

⁷⁰ Le prolongement sous forme ouverte d'essais tels que iPrEX (*iPrEX-Open Label Extension*, voir <http://www.iprexole.com/1pages/aboutus.html>), consistant à offrir à l'ensemble des participants non infectés à l'issue de l'essai contre placebo la possibilité de poursuivre le protocole de PrEP avec la certitude de recevoir le produit actif et en connaissance de son efficacité, ainsi que des expérimentations pilotes (*demonstration projects*) plus proches de la vie réelle, devraient notamment contribuer mieux évaluer les enjeux d'une mise en œuvre élargie des PrEP. Un premier projet pilote de ce type, en direction des HSH, est en cours d'élaboration et devrait débiter aux Etats-Unis courant 2012. (<http://www.ebar.com/news/article.php?sec=news&article=6032>)

⁷¹ Outre les recherches évoquées plus haut sur des PrEP sous forme injectable à un rythme bimensuel ou mensuel, des pistes d'administration permettant de faciliter l'observance telles que des patchs sont également évoquées. La piste des PrEP topiques, si des formes hautement efficaces parviennent à être élaborées, auraient l'avantage de limiter les problématiques de toxicité et de résistances, notamment en cas de défaut de suivi.

⁷² Dans le prolongement des phases d'essais cliniques pharmacologiques conduisant à la validation d'un nouveau médicament ou à la validation d'une nouvelle indication pour un médicament existant, les études de phase IV, dites également post-marketing, désignent les études de suivi à long terme du médicament après qu'il a été autorisé sur le marché. Elles visent notamment à dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives, ainsi que d'éventuels risques liés à un mésusage. Cette phase est à la charge du laboratoire pharmaceutique.

requièrent la prescription et le suivi des PrEP. Développer une offre de PrEP pose donc, en termes d'allocation de ressources, une question à la fois éthique et de choix stratégique.

A l'échelle internationale, dans un contexte de ressources limitées, la délivrance d'une PrEP à des personnes non infectées par le VIH apparaît difficilement défendable alors que près de 8 millions de personnes vivant avec le VIH et éligibles au traitement n'y ont pas accès⁷³ et que seulement 2 % des personnes sous traitement bénéficient d'un médicament de seconde ligne.⁷⁴

Dans un pays comme la France, la perspective de déployer une offre de PrEP, du moins aux prix actuels des ARV, pose soit des problèmes d'inégalité d'accès, soit, si l'on imagine une prise en charge par la collectivité, un problème de choix d'investissement par rapport à d'autres besoins en santé ou également en prévention insuffisamment dotés.

En l'absence de prise en charge, l'accès au nouvel outil de prévention, du moins tant que le coût des ARV ne baissera pas drastiquement, se trouverait limité *de facto* aux personnes disposant de ressources financières importantes⁷⁵, en contradiction avec les efforts menés en faveur de la réduction des inégalités de santé. Cette contradiction serait d'autant plus forte qu'une partie des publics cibles de la PrEP sont des personnes fortement exposées à la transmission du VIH en raison d'une grande vulnérabilité économique et sociale et/ou à une dépendance économique à l'égard de leur(s) partenaire(s).

Une prise en charge par l'assurance maladie semble cependant peu réaliste dans les conditions actuelles. Une baisse significative du prix des ARV utilisés en PrEP serait une condition préalable pour l'envisager, mais néanmoins non suffisante. Elle demeurerait en effet difficilement justifiable au regard des besoins de nombreux malades insuffisamment couverts, ou du fait que les autres moyens de prévention du VIH tels que les préservatifs, ou plus généralement les moyens de réduction des risques de santé, par exemple dans le champ du tabac et de l'alcool, ne font pas l'objet d'une prise en charge financière. Cette absence justifierait, bien au-delà de la question contingente posée par les PrEP, d'engager une réflexion plus globale sur le recours à la solidarité nationale en faveur de la prévention des risques de santé.⁷⁶

⁷³ ONUSIDA, *Journée mondiale sida, Rapport 2011, op. cit.*

⁷⁴ World Health Organisation (WHO), UNAIDS and United Nations Children Fund (UNICEF), *Toward universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report 2010*, World Health Organisation, 2010.
http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/summary_en.pdf

⁷⁵ A titre purement indicatif, sur la base des prix de vente actuels en France, une PrEP continue à base de TDF reviendrait à 375,85 € par mois (boîte de 30 comprimés de Viread®), et à 520,90 € par mois en utilisant le combiné TDF/FTC (boîte de 30 comprimés de Truvada®).

⁷⁶ Voir Conseil économique, social et environnemental, *Les enjeux de la prévention en matière de santé*, 2012.
<http://www.lecese.fr/travaux-publies/les-enjeux-de-la-prevention-en-matiere-de-sante>

IV. UNE NOUVELLE ETAPE DANS LA MUTATION DU PARADIGME PREVENTIF

IV.1. UN IMPACT INCERTAIN SUR LES COMPORTEMENTS : LES RISQUES DE DESINHIBITION ET DE COMPENSATION DU RISQUE

L'introduction d'un nouveau moyen susceptible d'apporter une certaine protection contre un risque doit légitimement conduire à s'interroger sur l'impact qu'il peut avoir d'une part sur le recours aux autres moyens de prévention existants, et d'autre part sur les comportements de ses utilisateurs potentiels, en termes de prises de risque. En l'espèce, dans le domaine de la prévention du VIH, la perspective de la PrEP suscite dans le monde scientifique comme associatif des interrogations et des débats⁷⁷ qui prolongent ceux ouverts précédemment, de façon souvent très vive, autour de la promotion de l'effet préventif du traitement chez les personnes infectées (TasP).

Comme il a été montré plus haut, les essais cliniques font la preuve de l'efficacité de la PrEP quand elle est combinée à une promotion intense de l'usage des moyens conventionnels de protection, en particulier du préservatif. Les modélisations, cependant, indiquent qu'en termes d'impact collectif, le bénéfique du développement de la PrEP est susceptible d'être réduit, annulé voire inversé quand on fait l'hypothèse que la PrEP entraînerait, à des degrés divers, des phénomènes de désinhibition et de compensation du risque. Pronostiquer l'apparition de tels phénomènes et leur éventuelle ampleur est toutefois difficile, car les essais cliniques contre placebo ne peuvent, par construction, documenter les modifications de comportement éventuellement induites par l'usage de la PrEP.

La question des possibles effets de désinhibition et de compensation du risque que pourraient entraîner les PrEP une fois validées et disponibles « dans la vie réelle » est donc l'objet d'une incertitude qui ne pourra véritablement être levée, au mieux, qu'à travers l'observation *a posteriori*. Pour autant, un certain nombre d'analyses et de réflexions sur les phénomènes de désinhibition et de compensation du risque peuvent être avancées qui, à défaut d'apporter des réponses univoques, permettent d'en préciser certains déterminants et mécanismes.

LES CRAINTES D'UN EFFET CONTRE-PRODUCTIF DES PREP SUR LES COMPORTEMENTS SEXUELS ET PREVENTIFS

Les notions de désinhibition et de compensation du risque sont fréquemment utilisées dans la littérature pour qualifier les situations dans lesquelles des individus, se sentant protégés d'un risque de santé, développent d'une autre manière un comportement risqué, les rendant à nouveau vulnérables face à ce risque ou à un autre risque de santé. Les deux termes cernent de manière complémentaire un même ensemble de comportements. La notion de désinhibition relève d'une terminologie psychologique et décrit le fait, pour un individu, de mettre fin à certaines initiatives visant à le protéger du risque, lui ou d'autres. Cela se traduit par une baisse de vigilance, un relâchement des précautions prises antérieurement. La compensation du risque est une notion plus cognitive qui désigne les mécanismes de report du risque, une action de prévention sur un aspect étant utilisée comme justification pour des prises de risques nouvelles et variées.⁷⁸

En l'espèce, ces deux notions recouvrent ici l'idée que la possibilité de se protéger par la PrEP – tout comme déjà par le TasP – serait susceptible de modifier la perception du risque et pourrait être perçue comme permettant, à moindre risque :

- d'augmenter le nombre de partenaires,
- de choisir des pratiques plus à risque de transmission (par ex. pénétrations vs fellations),
- de se passer du préservatif ou du moins d'augmenter la fréquence des pratiques non protégées.

Les craintes exprimées à cet égard par un certain nombre de chercheurs et d'acteurs de la prévention reposent sur l'évident constat que la mise en œuvre des moyens de protection classiques – l'usage du préservatif – est vécue par beaucoup comme une contrainte, et que les pratiques de prévention d'un individu sont le résultat de l'arbitrage qu'il

⁷⁷ Voir, entre autres, Leibowitz, A.A., *et al.*, « A US Policy Perspective on Oral Preexposure Prophylaxis for HIV », *American Journal of Public Health*, vol. 101 (6), juin 2011, pp. 982-985 ; Myers, G.M., Mayer, K.H., « Oral Preexposure Prophylaxis for High-Risk U.S. Populations: Current Consideration in Light of New Findings », *AIDS Patient Care and STDs*, 2011, *op. cit.* ; Nguyen, V.-K., Bajos, N., *et al.*, « Remedicalizing an epidemic: from HIV treatment as prevention to HIV treatment is prevention », *AIDS*, vol. 25, janvier 2011, pp. 291-293 ; Gregson, S., Garnett, G.P., « Antiretroviral treatment is a behavioural intervention: but why? », *AIDS*, vol. 24, novembre 2010, pp. 2739-2740 ; Giami, A., *La prévention bio-médicale est une prévention comportementale*, vih.org, 13 octobre 2010, <http://www.vih.org/reseau/alain-giami> ; Groupe interassociatif TRT-5, *Projet d'essai de traitement antiretroviral en prophylaxie pré-exposition chez des homosexuels masculins : rapport de consultation communautaire*, 2010, http://www.trt-5.org/IMG/pdf/TRT-5_-_Rapport_Consultation_communautaire_PrEP_FINAL.pdf

⁷⁸ Hogben, M., Liddon, N., « Desinhibition and Risk Compensation », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 35 (12), décembre 2008, pp. 1009-1010.

opère entre ce qu'il estime risquer et ce qu'il lui en coûte de se protéger⁷⁹. Dès lors, il n'y a aucune raison de penser que les individus ne se saisissent pas d'un outil qui serait perçu comme l'opportunité de desserrer la contrainte, de réduire le coût de la protection, de libérer des pratiques sexuelles désirées mais jusque là entravées. Un pas supplémentaire dans ce raisonnement consiste à estimer probable que des outils comme le TasP et les PrEP agissent comme un puissant catalyseur de tendances déjà observables au relâchement des comportements de prévention, au risque de mettre à bas les acquis fragiles de la prévention conventionnelle construite autour de l'usage exclusif et systématique du préservatif.

UN IMPACT MASSIF DU NOUVEL OUTIL SUR LES COMPORTEMENTS EST CEPENDANT PEU PROBABLE

Cette hypothèse d'un impact négatif massif sur les comportements induit par l'introduction des nouveaux outils de prévention TasP et/ou PrEP n'est pas corroborée à ce stade par un ensemble de travaux. Il convient à cet égard de noter en particulier que :

- La tendance au relâchement des comportements de prévention est une réalité observable et largement documentée depuis de nombreuses années, notamment dans le milieu gay, ou du moins dans une partie de celui-ci. Pour autant, ce phénomène, au demeurant très progressif, ne s'est pas produit sous l'effet d'une modification du paradigme préventif. Il s'est en revanche amorcé avec le développement des traitements efficaces à la fin des années 1990, suggérant une modification de la perception du risque induite par la modification globale de la perception de la maladie et de la gravité de ses conséquences.⁸⁰
- Une abondante littérature, dont la revue détaillée ne peut être présentée ici, décrit l'évolution et analyse les déterminants multiples des comportements sexuels, des prises de risques, des stratégies de prévention mises en œuvre par les individus ou au sein des groupes sociaux dans lesquels ils évoluent.⁸¹ De nombreux facteurs d'explication des phénomènes de relâchement ont été mis en évidence, faisant apparaître que les déterminants de l'exposition au risque et des comportements de prévention sont multiples, hétérogènes et, dans les parcours individuels, évolutifs selon les circonstances et dans le temps.⁸²
- Aucune donnée ne permettent d'objectiver des changements de comportement massifs à la suite de l'introduction de nouveaux outils de prévention. Ainsi, la possibilité déjà très ancienne en France (1998) de recourir à un protocole de prophylaxie post-exposition à la suite d'une prise de risque sexuel demeure peu utilisée. Selon les rares études disponibles au plan international, la PEP n'entraîne pas d'effet de désinhibition mesurable. Son effet sur les comportements sexuels et de prévention des personnes qui y recourent est soit neutre, soit plutôt favorable pour une majorité d'entre elles.⁸³ Dans un contexte certes différent à de nombreux égards, les essais de circoncision masculine menés dans plusieurs pays d'Afrique n'ont pas entraîné d'augmentation massive des comportements à risque ni de dégradation significative de l'usage du préservatif. Dans certains cas, le recours au préservatif s'est plutôt renforcé à

⁷⁹ Sur cette notion d'«équilibre du risque», voir notamment Eaton, L.A., Kalichman, S.C., « Risk compensation in HIV prevention: Implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies », *Current HIV/AIDS Reports*, vol. 4 (4), décembre 2007, pp. 165-172, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937204/pdf/nihms230735.pdf>, ainsi que Adam, P.G.C., *et al.*, « Balancing risk and pleasure: sexual self-control as a moderator of the influence of sexual desires on sexual risk-taking in men who have sex with men », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 84, novembre 2008, pp. 463-467

⁸⁰ Pour une synthèse et de nombreuses références bibliographiques sur l'évolution épidémiologique et l'évolution des comportements à risque depuis l'arrivée des traitements ARV, voir Crepez, N., *et al.*, « Highly Active Antiretroviral Therapy and Sexual Risk Behavior : A Meta-analytic Review », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292 (2), juillet 2004, pp. 224-236. Pour des études sur l'évolution des comportements chez les HSH dans les pays industrialisés, voir Jaffe, H.W., *et al.*, « The Reemerging HIV/AIDS Epidemic in Men Who Have Sex With Men », *Journal of the American Medical Association*, vol. 298 (20), novembre 2007, pp. 2412-2414, ainsi que Grulich, A.E., Kaldor, J.M., « Trends in HIV incidence in homosexual men in developed countries », *Sexual Health*, vol. 5 (2), juin 2008, pp. 113-118 ; Bezemer, D., *et al.*, « A resurgent HIV-1 epidemic among men who have sex with men in the era of potent antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 22, 2008, pp. 1071-1077 ; Likatavičius, G., Devaux, I., « Augmentation du nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez les hommes homosexuels en Europe, 2000-2007 », *BEHWeb*, 2009 (2), <http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/pdf/a-3.pdf>. Pour un focus sur la situation en France, voir Bozon, M. et Doré, V. (dir.), *Sexualité, relations et prévention chez les homosexuels masculins : Un nouveau rapport au risque*, ANRS, Paris, 2007, *op. cit.*, ainsi que Lert, F. et Pialoux, G., *Rapport de la mission RDRs : Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST*, décembre 2009, <http://www.anrs.fr/VIH-SIDA/Sante-publique-Sciences-sociales/Actualites/Rapport-Prevention-et-reduction-des-risques-dans-les-groupes-a-haut-risque-vis-a-vis-du-VIH-et-des-IST> (version du 19 mars 2010).

⁸¹ De très nombreuses références sur ces différents aspects sont recensées dans la bibliographie annexée à Lert, F. et Pialoux, G., *Rapport de la mission RDRs : Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST*, 2009, *op.cit.*, pp. 208-238.

⁸² Auditions CNS.

⁸³ Martin J.N., *et al.*, « Use of the postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior », *AIDS*, vol. 18, mars 2004 pp. 787-792; Schechter M., *et al.*, « Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 35, avril 2004, pp. 519-525.

la suite de l'intervention.⁸⁴ Enfin, selon une problématique beaucoup plus proche de celle soulevée par les PrEP, la question de l'impact sur les comportements de la diffusion de l'information sur le caractère protecteur du traitement des personnes infectées (TasP) ne peut être correctement estimée faute d'un recul suffisant, notamment du fait que la connaissance de cette information demeure très inégalement distribuée selon les pays et les publics.

- Quelques travaux tentent d'évaluer, auprès de publics HSH à haut risque potentiellement utilisateurs, les attitudes face à la PrEP, les déterminants des intentions d'utiliser ou non le futur outil⁸⁵ ainsi que son impact sur les comportements sexuels et sur l'usage du préservatif.⁸⁶ Ces enquêtes, en dépit de nombreuses limitations, font apparaître un intérêt globalement fort pour la PrEP, et plus particulièrement chez les personnes ayant les comportements les plus à risque et rencontrant le plus de difficultés à se protéger par l'usage du préservatif. L'étude explorant plus complètement les risques de modification induite du comportement sexuel et préventif aboutit à des résultats nuancés, prédisant l'absence d'effets contre-productifs chez plus de 60 % d'utilisateurs potentiels, mais identifiant néanmoins une fraction non négligeable de personnes (35,5 %) susceptibles de réduire leur usage du préservatif. L'analyse des déterminants prédictifs d'un moindre usage du préservatif montre toutefois qu'il s'agit de personnes déjà confrontées dans leurs pratiques actuelles à de fortes difficultés d'usage. Les auteurs notent que le fort intérêt pour la PrEP chez ces personnes est un facteur encourageant, au sens où elles perçoivent dans la PrEP une réponse possible à ces difficultés, mais que l'identification d'un risque de substitution souligne la nécessité d'inscrire la PrEP dans une approche globale de prévention et de combiner l'offre de PrEP à des interventions comportementales et psychosociales adaptées.⁸⁷

Au regard de l'ensemble de ces éléments, il apparaît raisonnable de penser que l'introduction d'un outil tel que la PrEP peut offrir à certaines personnes un prétexte à relâcher davantage leurs pratiques. Pour autant, le nouvel outil n'est pas la cause profonde ni, surtout, unique du relâchement, jouant plutôt un rôle de révélateur ou d'ultime déclencheur.

En outre, dans l'idée qu'un outil comme la PrEP permettrait aux individus de se libérer des contraintes de l'usage du préservatif et/ou de s'autoriser une plus grande liberté sexuelle, il convient de ne pas sous-estimer le fait que la PrEP n'est pas synonyme d'absence de toutes contraintes. Les contraintes propres de la PrEP sont différentes, mais importantes : exigences d'observance et d'anticipation, complexité d'accès (dépistage et prescription médicale) et de renouvellement (dépistages et bilans biologiques réguliers pour renouveler la prescription), coût financier éventuellement élevé.

Plus fondamentalement, il apparaît réducteur de penser l'outil PrEP uniquement dans un rapport de concurrence avec l'outil préservatif, sans l'inscrire dans la globalité de la démarche préventive. La PrEP est un outil complexe et exigeant qui requiert plutôt un investissement accru de la personne dans une démarche active de prévention qu'un abandon des préoccupations préventives. Y recourir comporte des passages obligés par des étapes dont l'impact favorable sur les comportements de prévention est démontré : dépistage, counseling, acquisition de connaissances et de savoir-faire, contact réitéré avec une structure de prévention et/ou au moins avec le médecin prescripteur.

En ce sens, la PrEP ne paraît pas susceptible de satisfaire ou d'encourager une simple demande de désinvestissement de la prévention, mais bien plutôt de s'adresser à des personnes qui, tout en connaissant des difficultés à mettre en œuvre systématiquement ou à maintenir durablement une prévention classique, demeurent fondamentalement soucieuses de se protéger. La PrEP peut alors s'inscrire dans leurs stratégies de prévention en recours ou dans une perspective de reconquête des pratiques de prévention. La PrEP peut ainsi être utilisée comme un filet de sécurité face à des « accidents » de prévention conventionnelle plus ou moins récurrents, permettant à des personnes de vivre ces situations de façon moins angoissante et objectivement plus sécurisée par rapport à l'absence de toute protection. D'autres personnes pourront en construire un usage davantage articulé sur leur désir de desserrer de façon assumée les contraintes de la prévention conventionnelle dans certaines circonstances, la PrEP leur permettant d'accompagner à moindre risque cette évolution de leurs pratiques et de l'envisager dans une perspective de maîtrise plutôt que de rupture des efforts de prévention.

⁸⁴ Auvert B, *et al.*, « Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 trial », *PLoS Medicine*, vol. 2, octobre 2005, pp. 1112-1122 ; Bailey R.C., *et al.*, « Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomized controlled trial », *The Lancet*, vol. 369, n°9562, février-mars 2007, pp. 643-656 ; Gray R.H., *et al.*, « Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomized trial », *The Lancet*, vol. 369, n°9562, février-mars 2007, pp. 657-666.

⁸⁵ Eisingerich, A.B., *et al.*, « Attitudes and Acceptance of Oral and Parenteral HIV Preexposure Prophylaxis among Potential User Groups: A Multinational Study », *PLoS ONE*, 2012, *op.cit.* ; Mimiaga, M.J., *et al.*, « Preexposure Antiretroviral Prophylaxis Attitudes in High-Risk Boston Area Men Who Report Having Sex With Men: Limited Knowledge and Experience but Potential for Increased Utilization After Education », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 50, janvier 2009, pp. 77-83 ; Liu, A.Y., *et al.*, « Limited Knowledge and Use of HIV Post- and Pre-Exposure Prophylaxis Among Gay and Bisexual Men », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 47, mars 2008, pp. 241-247.

⁸⁶ Golub, S.A., *et al.*, « Preexposure Prophylaxis and Predicted Condom Use Among High-Risk Men Who Have Sex With Men », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 54, août 2010, pp. 548-555.

⁸⁷ *Ibid.*, p. 552.

EN SITUATION D'INCERTITUDE, FAIRE LE PARI DE L'AUTONOMIE ET DE L'INTELLIGENCE DES PERSONNES A UTILISER DE FAÇON RAISONNEE LES OUTILS DE PREVENTION ADAPTES A LEURS PRATIQUES, LEURS DESIRS ET LEURS CONTRAINTES

L'ensemble de ces éléments de réflexion tendant à cerner l'impact possible de l'introduction de la PrEP sur les comportements sexuels et de prévention invite à une certaine prudence, mais non à l'immobilisme.

Des effets négatifs de désinhibition et de compensation du risque, sinon directement imputables au nouvel outil, du moins favorisés ou accélérés par son introduction, ne peuvent être exclus. Pour autant, sans que la probabilité ni l'ampleur de ces phénomènes ne soit objectivable ni quantifiable par avance, un certain nombre d'éléments plaident pour un impact limité du seul outil PrEP par rapport à de nombreux autres facteurs influençant les comportements de prévention. *A contrario*, le nouvel outil offre d'évidentes opportunités d'appropriation favorables à une amélioration de la prévention individuelle et collective des publics concernés. Il n'est certes pas possible, là encore, d'anticiper ni d'objectiver quantitativement ou qualitativement l'usage qui en sera effectivement fait par les publics potentiellement cibles. Cependant, la réussite d'expériences dans d'autres domaines, à l'instar de la promotion des outils de réduction des risques en direction des usagers de drogues injectables,⁸⁸ montre la capacité des personnes à s'emparer des outils de prévention mis à leur disposition dès lors que ceux-ci s'avèrent compatibles avec leurs pratiques ou leurs contraintes.

Les craintes très hypothétiques d'un impact massivement négatif des PrEP sur les comportements de prévention ne doivent par conséquent pas constituer un frein à la mise à disposition d'un outil susceptible d'offrir à certaines personnes ou certains groupes de personnes fortement exposés au risque et en difficulté de prévention par les moyens conventionnels un moyen adapté de réduire dans certaines circonstances les risques auxquels ils s'exposent ou sont exposés. Ce pari mise sur la capacité des personnes à s'approprier et à développer un usage raisonné de la PrEP, ajusté à leur problématique personnelle de prévention, pourvu qu'elles bénéficient d'une offre complète de prévention et que leur soient donnés les moyens de s'informer sur les atouts et les limites de l'outil PrEP comme des autres outils disponibles.

IV.2. AU DELA DE LA MEDICALISATION, LA NECESSITE DE PROMOUVOIR UNE APPROCHE GLOBALE

Les usages préventifs des traitements antirétroviraux, qu'il s'agisse du traitement des personnes infectées (TasP) ou de la perspective des PrEP, constituent une « prévention sur ordonnance » qui inquiète, ou à tout le moins interroge un certain nombre d'acteurs de la prévention. Ces nouveaux outils confèrent au médecin un rôle clef dans l'accès à la prévention (prescription) et dans sa mise en œuvre (suivi), ce qui est incontestablement nouveau par rapport aux schémas sur lesquels se sont construites les stratégies conventionnelles de prévention autour de l'usage du préservatif.

Le dépistage, pour autant, constitue déjà un outil de prévention faisant appel à un dispositif médicalisé. L'expérience dans ce domaine, et l'analyse des freins au recours au dépistage, a montré l'importance de diversifier les dispositifs d'offre afin d'atteindre différents publics, et en particulier des publics fortement exposés. Le développement de formes complémentaires d'offres de dépistage hors des cadres traditionnels du système de soin, à l'exemple des dispositifs communautaires associatifs ou des opérations de dépistage « hors les murs » menés par certains CDAG, témoignent de l'intérêt d'inscrire le recours au dépistage, dans certains cas, dans un environnement privilégiant une entrée par le mode de vie, les lieux et les pratiques de sociabilité culturelle, sexuelle ou de loisirs du public ciblé.

Le recours à une prévention médicamenteuse à base d'ARV, tel que le dessinent les expérimentations de PrEP actuelles, nécessite cependant un degré de médicalisation de la démarche plus important. Le recours au médecin et l'établissement d'une relation suivie avec lui est incontournable, et implique que la personne souhaitant recourir à ce type d'outil accepte l'intervention du regard et de la parole médicale dans la sphère intime de ses comportements sexuels, ce qui peut questionner son autonomie. Ce recours obligé à un « tiers médical » ne peut être neutre, au sens où la relation avec le médecin, sans nécessairement être déséquilibrée, conflictuelle ou unilatérale, est une relation dans laquelle une demande intime et la compétence profane du demandeur se confrontent à une compétence technique et à la prescription du médecin. Un double écueil est susceptible de surgir à travers cette médiation médicale de l'outil de prévention, s'il advient que la personne la perçoive soit comme une dépossession, soit comme l'opportunité de se désinvestir de son autonomie, de sa responsabilité, de sa maîtrise en matière de prévention.

⁸⁸ Promotion des techniques d'injection propre, du non-partage des seringues et du petit matériel, vente libre ou mise à disposition gratuite de seringues ou de kits d'injection Steribox, développement des dispositifs d'accès aux traitements de substitution aux opiacés.

DONNER AUX PERSONNES SOLLICITANT UNE PREP LES MOYENS D'UNE DECISION ECLAIREE

Le risque que l'usage du traitement à des fins préventives favorise une forme de « prise de pouvoir » des médecins sur la prévention et puisse exposer les patients à des formes d'interventionnisme médical n'apparaît pas fondé dans le contexte d'une demande de PrEP. A la différence de ce qui peut se jouer entre un patient infecté et son médecin dans une logique de TasP, l'usager potentiel d'une PrEP est, et demeure, dans sa relation au médecin, une personne en « bonne santé », qui ne « dépend » pas du médecin ni des traitements dans les mêmes termes qu'un patient infecté. L'enjeu préventif, en outre, ne concerne qu'un risque pour lui-même – se contaminer – et non un risque pour autrui. Le risque pour le patient de subir des formes d'injonction au traitement de la part du médecin est donc faible, puisqu'il est demandeur et peut aisément, s'il perçoit le médecin comme trop intrusif, trop jugeant ou trop prescriptif en matière de conduite sexuelle, renoncer à sa demande de PrEP ou changer de médecin.

Pour autant, il importe que la discussion autour d'une demande de PrEP s'appuie sur une grande qualité de dialogue et de transparence :

- dans l'information médicale délivrée sur les contraintes objectives d'observance et de suivi, les désagréments possibles, les potentiels risques de santé induits. Cette information complète est nécessaire au choix éclairé du demandeur, et également déterminante ensuite pour une bonne adhésion au protocole.
- dans l'analyse bénéfice-risque. Celle-ci nécessite une approche globale des problématiques individuelles de risques sexuels et de prévention qui excède l'approche médicale *stricto sensu* et requiert une discussion approfondie sur la sexualité et les pratiques de la personne, sur les risques qu'elle prend ou subit, sur les moyens qu'elle parvient ou non à mettre en œuvre pour se protéger, afin de cerner ce que la PrEP est susceptible de lui apporter ou non dans ce contexte. Bien au-delà d'une simple information technique sur les avantages et inconvénients de l'outil PrEP, c'est une véritable « consultation de prévention » qu'il serait idéalement souhaitable de pouvoir offrir aux personnes envisageant d'utiliser la PrEP.

L'ensemble des dimensions à considérer dans la prise en charge de la demande de PrEP montre les limites d'un dispositif d'offre uniquement médical. Si certains médecins, par affinité, engagement et spécialisation personnelle peuvent parfaitement avoir ou développer les compétences spécifiques et la disponibilité requises pour offrir une approche plus globale, cela ne peut légitimement pas être attendu de tous ni être considéré comme la règle dans la réalité des pratiques. Il apparaît donc souhaitable, pour les médecins comme pour les demandeurs, que d'autres ressources et d'autres interlocuteurs que le seul médecin puissent être mobilisés en partenariat avec lui dans une perspective d'offre globale de prévention.

DONNER AUX PERSONNES SOLLICITANT UNE PREP LES MOYENS D'EN FAIRE UNE UTILISATION MAITRISEE ET RAISONNEE

Ne pas restreindre la délivrance des PrEP à leurs seuls aspects médico-techniques est également un enjeu essentiel pour que la PrEP ne s'établisse pas en outil de prévention « à part », perçu comme concurrent de la prévention conventionnelle et susceptible de s'y substituer.⁸⁹ Non sans liens avec les problématiques de désinhibition et de compensation du risque évoquées plus haut, il est indispensable que l'offre de PrEP ne se limite pas à une simple prescription de médicament, qui tel une « pilule magique » pourrait être perçu par des usagers potentiels comme une opportunité de se désinvestir de leurs responsabilités et de leurs choix, de ne plus avoir à penser leurs pratiques sexuelles et leurs stratégies préventives, de s'en remettre entièrement à la promesse d'une solution purement technologique, de prétexter d'une parole d'autorité scientifique et médicale pour abdiquer leur autonomie.

Dans une perspective de moyen à long terme faisant l'hypothèse d'une dispensation de PrEP hors cadre de recherche, autrement dit une fois l'extension d'autorisation de mise sur le marché de certains ARV pour un usage en PrEP validée, il apparaît crucial que la prescription de PrEP soit une prescription globale de prévention. Elle doit, sur la base d'une écoute de la personne et d'un dialogue approfondi avec elle autour de ses besoins de prévention, lui permettre d'articuler de façon cohérente l'usage du traitement avec les autres moyens de prévention mobilisables pour optimiser sa protection en fonction des situations qu'elle rencontre. Faire le pari de l'intelligence des personnes et de leur capacité à développer un usage raisonné des outils disponibles, pour ne pas rester qu'un slogan, suppose de leur en donner les moyens. En ce sens, la qualité du dispositif d'offre de PrEP est déterminante pour la qualité de l'usage qui sera fait du nouvel outil.

En premier lieu, inscrire l'usage d'ARV en PrEP dans une démarche globale de prévention demande de bien distinguer entre usage préventif et thérapeutique des ARV, et requiert une présentation différente du médicament selon l'usage auquel il est destiné, même s'il s'agit du même médicament. Il est à cet égard souhaitable d'une part

⁸⁹ Nguyen, V.-K., Bajos, N., *et al.*, « Remedicalizing an epidemic: from HIV treatment as prevention to HIV treatment is prevention », *AIDS*, 2011, *op. cit.* ; Giami, A., *La prévention bio-médicale est une prévention comportementale*, vih.org, *op. cit.*

que le nom commercial soit distinct, d'autre part que le conditionnement (packaging et notice) soit spécifique pour chacune des indications préventive et thérapeutique. La notice de la version préventive du produit doit inclure notamment une information claire sur les autres outils de prévention à mobiliser autant que possible en combinaison avec la PrEP, en particulier l'usage du préservatif. En ce sens, l'idée d'un conditionnement de l'ARV préventif sous forme de kit de prévention incluant également des préservatifs mérite d'être envisagée.

En second lieu et surtout, il importe, pour que l'offre de prévention reste globale, que l'accès nécessairement médicalisé à la PrEP ne conduise pas à segmenter les approches et à cloisonner les dispositifs d'accès, avec d'un côté l'offre existante de moyens et de services de prévention conventionnelle, et de l'autre le développement séparé et déconnecté d'une offre médicalisée de PrEP.

CONSTRUIRE A PARTIR DE PROJETS PILOTES LES CONDITIONS PERMETTANT D'INSERER LA PREP DANS L'APPROCHE GLOBALE

Faire converger les approches au profit d'une offre globale de prévention incluant les nouveaux outils médicalisés demande de rapprocher et de faire collaborer davantage d'une part les structures médicales aptes à apporter les ressources et compétences requises pour prescrire des antirétroviraux et assurer le suivi sérologique et biologique, et d'autre part les acteurs multiples de la prévention. Il est de ce point de vue souhaitable que les médecins – dont des généralistes – et/ou les structures médicalisées (CDAG, CIDDIST, centres de santé, services hospitaliers) accueillant plus particulièrement des personnes exposées à un risque potentiellement élevé de contracter le VIH développent ou renforcent des partenariats avec des associations susceptibles, notamment par leur proximité culturelle ou communautaire avec les patients, de mieux prendre en charge l'information, le counseling, l'abord des questions intimes. A l'inverse, il importe également que l'ensemble très divers des structures et associations impliquées dans l'information et la prévention du VIH et des IST – qu'il s'agisse d'associations de prévention ou qu'elles développent une activité de prévention dans le cadre d'un autre objet social – s'approprient les nouveaux enjeux et outils de prévention incluant le dépistage et recours aux traitements en TasP ou PrEP, et soient en mesure de jouer un rôle d'orientation, d'interface et d'accompagnement entre les personnes qu'elles accueillent et les ressources médicales nécessaires à la mise à disposition de ces outils.

Il est aujourd'hui trop tôt pour pronostiquer les formes précises et la place que les PrEP seront susceptibles de prendre dans la prévention et par conséquent prématuré d'en définir concrètement les modalités de dispensation. Pour autant, le caractère spécifique et ciblé de l'outil, qui ne concerne potentiellement que des personnes en situation de fort risque d'exposition, et l'enjeu décisif d'inscrire la prescription et le suivi des PrEP dans une approche et une offre globale sont des éléments qui plaident en faveur de futurs dispositifs de mise à disposition limités à des structures de prévention réunissant à la fois des professionnels de santé expérimentés dans le domaine du VIH (médecins, infirmiers, éventuellement psychologues) et des professionnels de l'écoute et du conseil en matière de sexualité et de prévention.

Ces différents types de ressources et compétences existent dans le dispositif de prévention français, mais de façon fragmentée. L'intérêt de les réunir pour mieux les articuler répond, bien au-delà de l'enjeu très circonscrit et encore incertain du développement d'une offre de PrEP, à l'enjeu général de développer la prévention combinée.

Cet objectif plaide en faveur de l'expérimentation et du développement de structures de type « centre de santé sexuelle » (CSS). De telles structures sont aujourd'hui quasi inexistantes dans le dispositif de prévention français, à l'exception de l'expérience récente du centre de santé sexuelle associatif *le 190*, créé à Paris en 2010 à l'initiative de Sida Info Service.⁹⁰ Largement tourné en direction de la communauté gay, mais ouvert à tous les publics, ce centre de santé sexuelle propose un ensemble de services qui incluent, à travers un accueil personnalisé, non-jugeant et adapté aux modes de vie des personnes, une information et une écoute sur la sexualité, les risques sexuels et les moyens de prévention, une offre de dépistage et de traitement des IST, une offre de dépistage du VIH et une orientation vers un service hospitalier en cas de sérologie positive, ainsi que le suivi et le traitement des personnes infectées après prescription initiale du traitement à l'hôpital. Le couplage permanent entre enjeux de santé et enjeux de sexualité permet au centre de développer des offres spécifiques telles que des « check up sexuels » adaptés à la sexualité et au statut sérologique de chacun, un accompagnement de la sexualité des personnes séropositives au VIH, des consultations de couple et/ou en direction du partenaire non infecté au sein de couples sérodifférents.

Dans l'hypothèse d'un développement à terme d'une offre de PrEP, des structures innovantes de type CSS pourraient constituer un cadre de dispensation pertinent grâce à leur capacité à rassembler, dans un lieu unique, favorable à des approches communautaires tout en restant ouvert à tous, l'ensemble des ressources techniques et humaines nécessaires pour prendre en charge à la fois les besoins proprement médicaux requis par les PrEP et les besoins en termes d'écoute, de conseil et d'accompagnement dans le domaine de la prévention et de la sexualité.

L'existence, au demeurant précaire sur le plan financier, d'un seul CSS expérimental paraît insuffisante au regard de l'ambition de promouvoir une offre de prévention combinée – les futures PrEP n'en constituant qu'un aspect mineur –

⁹⁰ <http://www.le190.fr/>

en direction des différents publics concernés. Outre un soutien réaffirmé à l'expérience du 190, d'autres expérimentations de structures innovantes aptes à porter une telle approche globale de la santé sexuelle doivent être encouragées.

A cet égard, il serait souhaitable que la réforme proposée du dispositif des CDAG et des CIDDIST, qui prévoit leur fusion sur le plan administratif et financier,⁹¹ soit également envisagée comme une opportunité d'engager une réflexion sur l'évolution de leurs missions et de faire émerger des expériences innovantes. Si l'ensemble de ces structures n'ont pas vocation, ni les moyens humains et financiers, à devenir des CSS, il serait opportun, dans l'esprit des recommandations formulées en 2010 par l'Inspection générale des affaires sociales⁹², que certaines d'entre elles puissent, sur une base volontaire et compte tenu des publics qu'elles accueillent, développer des projets axés sur une offre de services plus complète en faveur d'une approche globale de la prévention et de la santé sexuelle.

C'est, en tout état de cause, dans le cadre de structures offrant des services de type CSS que devraient être élaborés, en nombre limité dans un premier temps, des projets pilotes de prévention incluant une offre de PrEP. Il conviendrait que ces projets soient validés en fonction de leur qualité, sur la base d'un cahier des charges, à définir, qui garantisse notamment l'encadrement méthodologique et scientifique du dispositif. De tels projets pilotes pourraient alors être autorisés, aux fins d'évaluation du dispositif, dès avant que les ARV concernés aient obtenu l'extension d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication en PrEP.

IV.3. L'IMPÉRATIF D'UNE COMMUNICATION COHERENTE SUR LA PREVENTION COMBINÉE

LE DISCOURS DE PREVENTION DOIT INTEGRER LES ENJEUX DE LA PREVENTION COMBINÉE SOUS PEINE DE DEVENIR ILLISIBLE

La perspective d'introduire un outil tel que la PrEP dans la palette des moyens de prévention suscite la crainte de complexifier et de brouiller un peu plus les messages de prévention, dans un contexte où le discours de prévention peine déjà à intégrer les enjeux du dépistage et de l'intérêt du traitement précoce des personnes infectées. Ce constat préoccupant doit cependant, là encore, inviter à progresser plus vite dans la reconstruction d'une communication en prévention apte à porter les stratégies de prévention combinée et non à nourrir une crispation autour d'un modèle qui a montré ses limites.

Le discours de prévention, dès les premières années de l'épidémie, s'est légitimement construit autour du message simple et injonctif de la promotion de l'usage du préservatif, moyen universel d'éviter aussi bien de se contaminer que de transmettre le virus à autrui. Il s'est depuis diversifié et enrichi, à travers à la fois ses déclinaisons ciblées en direction des différents publics (population générale, jeunes, HSH, migrants, populations des DOM, etc.) et par l'introduction progressive de la promotion du dépistage. Pour autant, le message initial univoque continue jusqu'à présent de structurer de façon dominante les représentations de la prévention de l'infection à VIH. En ce sens, le discours de prévention peut apparaître aujourd'hui réducteur, articulé à des représentations anciennes de la maladie et des personnes atteintes, et en décalage avec les enjeux et les moyens actuels de prévenir et de traiter l'infection.

S'il ne s'agit pas de remettre en cause la promotion de l'usage du préservatif en tant que telle, qui doit bien entendu être poursuivie sans relâche, la manière de le promouvoir et la perspective dans laquelle s'inscrit cette promotion doivent continuer d'évoluer, au profit d'un discours articulant plus fortement les liens entre moyens de prévention, intérêt du dépistage, bénéfices du traitement. La perception globale par le grand public des enjeux et des moyens de la prévention doit évoluer en ce sens à la fois pour permettre d'atteindre les nouveaux objectifs fixés en matière de dépistage et plus largement pour faire évoluer le regard sur la maladie et les personnes atteintes. Instaurer ce nouveau cadre conceptuel général apparaît en outre nécessaire dans un contexte où le développement de nouveaux outils spécifiques implique des stratégies de prévention plus complexes et plus individualisées. Si certains de ces outils – à l'instar de la PrEP – ne s'adressent pas à la population générale et relèvent uniquement d'une promotion ciblée en direction de publics spécifiques, il importe en effet d'éviter que leur promotion ciblée ne se constitue en discours de prévention alternatif, en concurrence ou en décalage avec le discours global de prévention.

L'URGENCE DE REDEFINIR LA COMMUNICATION EN PREVENTION EN ARTICULANT DEPISTAGE, PREVENTION ET TRAITEMENT

Les efforts menés ces dernières années, notamment à travers un certain nombre de campagnes grand public, pour promouvoir le recours au dépistage doivent être amplifiés et approfondis. Il s'agit de rendre pleinement intelligible l'intérêt pour chacun de connaître et surveiller régulièrement son statut sérologique afin d'être en mesure d'ajuster

⁹¹ Art. 33 de la proposition de loi de simplification des normes applicables aux collectivités locales, n°779, présentée par le sénateur Eric Doligé, enregistrée à la Présidence du Sénat le 4 août 2011.

⁹² *Evaluation de la mise en œuvre de la recentralisation de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles (IST). Rapport.* Inspection générale des affaires sociales, août 2010. (*rapport non public*)

les moyens de sa prévention face à l'ensemble des risques liés à l'épidémie de VIH/sida : risque de se contaminer, mais aussi risque de développer la maladie et des complications si l'infection n'est pas diagnostiquée précocement, et risque de transmettre le virus à autrui.

Cela implique notamment de faire désormais toute sa place à l'information, aujourd'hui encore insuffisante, sur l'intérêt et les bénéfices, grâce à un dépistage précoce, d'un accès précoce aux traitements. Il importe d'informer largement le public des améliorations réelles qu'offrent les traitements actuels, à la fois pour rompre avec l'image repoussoir des premières générations de traitements, et bien plus profondément pour modifier et banaliser les représentations de la vie avec le VIH et/ou de la vie avec les personnes atteintes : faire savoir que démarrer aujourd'hui un traitement suffisamment tôt permet d'avoir une espérance de vie comparable à celle des personnes non infectées et de mener une vie quasi-normale, faire savoir qu'une personne sous traitement efficace a un risque très réduit de transmettre le virus. Cette évolution dans le discours pourrait contribuer à faire changer le regard de la société sur les personnes séropositives, qui a relativement peu évolué au cours du temps.

Le discours de prévention et la communication qui le porte doivent ainsi poursuivre une double révolution. D'une part, il s'agit de passer de messages pour la plupart centrés sur la prescription de l'usage d'un outil (le préservatif, le dépistage) à des messages valorisant la diversité et la complémentarité d'outils répondant à des conditions d'usage, des objectifs et des stratégies différentes selon les circonstances de la vie⁹³. D'autre part, et par voie de conséquence, il s'agit de passer de messages prescriptifs en généralité à des messages encourageant les individus à penser quels outils, quels usages ou stratégies peuvent être pertinents, c'est-à-dire praticables et adaptés à leur situation, leurs contraintes, leurs désirs et leurs pratiques. Une telle communication ambitionne de donner aux individus les informations nécessaires pour construire leur propre prévention et maîtriser leurs choix. Plus complexe que de diffuser des prescriptions universelles et univoques, elle mise sur le renforcement de la capacité des individus à exercer leur liberté et leur responsabilité. Ce faisant, elle contribue à créer des conditions favorables pour articuler de façon intelligible et cohérente les différents niveaux de discours de prévention, des messages en direction de la population générale aux messages les plus ciblés, et permettre une appropriation raisonnée des nouveaux outils de prévention, y compris les plus sophistiqués, par les publics pour lesquels ils peuvent être pertinents.

⁹³ A cet égard, à titre d'exemple, une campagne télévisuelle abordait en 2008 clairement la question du désir d'arrêter l'usage préservatif au sein du couple et la manière de recourir au dépistage pour sécuriser cet arrêt. <http://www.inpes.sante.fr/70000/cp/08/cp080617.asp>

ORIENTATIONS POUR ENCADRER LES USAGES DE LA PREP EN FRANCE

Considérant l'intérêt potentiel du concept de PrEP face à la nécessité d'améliorer les performances de la prévention et le caractère prometteur de certains des premiers résultats de recherche clinique, considérant néanmoins la diversité et l'importance des enjeux que l'hypothèse d'une mise en œuvre du nouvel outil soulève à un stade encore très préliminaire des connaissances, le Conseil national du sida estime que **le cadre et les modalités d'une éventuelle mise à disposition de traitements antirétroviraux en PrEP devront être définis de manière à garantir l'ensemble des points suivants :**

- **l'offre de PrEP devra s'inscrire dans une approche et une offre globale** articulant prévention, dépistage et traitement, afin d'intégrer l'outil PrEP dans la palette des moyens de prévention en complémentarité avec les autres moyens disponibles, nécessitant de reconstruire le discours de prévention en fonction des situations et des publics concernés ;
- **l'ancrage de l'usage d'ARV en PrEP dans une stratégie de prévention combinée devra être matérialisé par une présentation du médicament sous un nom commercial distinct** et accompagné d'une notice spécifique à son indication préventive. Un packaging incluant des préservatifs apparaît souhaitable ;
- **le dispositif devra garantir une offre globale de services associant prévention, dépistage, accès à une prise en charge médicale, information, écoute et accompagnement psychosocial.** Il importe que la décision des personnes susceptibles d'intégrer la PrEP à leur stratégie de prévention procède d'une démarche éclairée. La qualité de l'adhésion au protocole de PrEP doit s'ancrer autant que possible dans la compréhension de l'intérêt, des limites et des contraintes de l'outil, dans une réflexion de la personne sur les circonstances dans lesquelles elle s'expose et/ou est exposée au risque et sur la manière dont elle peut alors mobiliser différents moyens de prévention, dont la PrEP, de façon ajustée à ces circonstances ;
- **l'impact du nouvel outil devra être évalué à la fois sur le plan médical et sanitaire** (pharmacovigilance, surveillance virologique et épidémiologique) **et sur le plan comportemental et social** (caractéristiques sociodémographiques des usagers, évolution des comportements face au risque, des pratiques de dépistage et de recours aux autres moyens de prévention, observation des usages réels de la PrEP développés par les usagers).

REMERCIEMENTS

Le Conseil national du sida remercie très vivement les personnes qui ont bien voulu apporter leur contribution à sa réflexion dans le cadre de ses auditions.

- 14.04.2011 **TRT-5** – François Berdougo, Stephen Karon (Coordinateurs)

Jean-Michel Molina – infectiologue (Université Paris 7 Diderot, Hôpital Saint-Louis),
investigateur principal de l'essai Ipergay (ANRS)
- 12.05.2011 **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)** – Natalie Morgensztejn,
Daniel Vittecoq

Gilead Sciences – Dominique Tonelli (Directeur médical France), Isabelle Hoche (Directeur des
affaires réglementaires), James Rooney (Vice President of Clinical Affairs, Etats-Unis)
- 20.05.2011 **Comité des familles** – Reda Sadki (Président)
- 07.06.2011 **Aides** – Bruno Spire (Président), Christian Andréo (Directeur des actions nationales)

Pierre Bonny – chercheur en psychopathologie (Université Rennes 2)

Laurent Gaissad – sociologue (Université Libre de Bruxelles, Université Paris Ouest Nanterre)
- 20.06.2011 **Nathalie Bajos** – socio-démographe (INSERM)

Elisabete de Carvalho – socio-démographe (Sida Info Services), responsable de l'Observatoire de
Sida Info Services

France Lert – épidémiologiste (INSERM)
- 21.06.2011 **Alain Léobon** – psychologue et sociologue (CNRS, Université du Québec à Montréal), responsable
des enquêtes Net Baromètre Gay

Annie Velter – socio-démographe (InVS), responsable des Enquêtes Presse Gay, Baromètre Gay
et de l'étude Prévagay

Act Up-Paris – Hugues Fischer (Coordinateur prévention)

Le Conseil remercie également Agathe Sireyjol et Thomas Vanlierde, stagiaires auprès des rapporteurs entre juin et octobre 2011, pour leur contribution aux travaux préparatoires à cet avis.