

# PROPHYLAXIE PRÉEXPOSITION (PREP)

Pierre Gantner, Christian Laurent, Joseph Larmarange, Jade Ghosn

L'effet préventif du traitement antirétroviral (ARV) chez les personnes vivant avec le VIH (*Treatment as Prevention* ou TasP, cf. *chapitre dédié*), l'augmentation importante de la couverture antirétrovirale dans le monde et, plus récemment, la recommandation du traitement universel ont permis de réduire le nombre de nouvelles infections par le VIH au niveau mondial. Cependant, le nombre de nouvelles infections demeure toujours important, plus élevé que le nombre de décès, et l'épidémie continue de s'accroître [1]. Dans ce contexte, l'utilisation de stratégies de prévention supplémentaires, au sein d'une offre de prévention combinée, s'avère nécessaire pour permettre de diminuer l'incidence de l'infection par le VIH. La prophylaxie préexposition (PrEP) est l'une de ces stratégies. La PrEP correspond à l'utilisation d'ARV à titre préventif chez des personnes séronégatives pour le VIH mais à haut risque d'acquisition.

## Principe

La justification pharmacologique de cette stratégie repose sur la présence d'ARV à concentration efficace au niveau des différentes portes d'entrées du virus (muqueuses génitales et anales) et dans les ganglions lymphatiques de premier relais, permettant d'empêcher les premiers événements de l'infection. Les molécules ARV éligibles pour une stratégie de PrEP doivent donc avoir une bonne diffusion au niveau des sites d'entrée du virus et une demi-vie suffisamment longue pour assurer une protection efficace durant l'exposition et au-delà. Les premiers essais de PrEP ont évalué l'utilisation du ténofovir sous forme de gel microbicide, *in vitro*, *ex vivo* et dans des modèles macaques. Ces études ont montré une efficacité préventive du ténofovir dans l'acquisition du VIH mais, au passage chez l'homme et la femme, des difficultés d'adhésion ont compromis l'efficacité de cette stratégie. Par la suite, l'utilisation de la combinaison ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) par voie orale a été évaluée. TDF et FTC sont deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dont la combinaison est plus connue sous le nom commercial de Truvada®.

## Schémas de prise de la PrEP orale

Deux schémas thérapeutiques ont été évalués en tant que PrEP orale : (1) une prise continue ou (2) une prise à la demande (*figure 1*).

La PrEP en continu consiste en la prise journalière à heure fixe d'un comprimé de PrEP. Il faut attendre 7 jours avant d'être considéré comme étant protégé contre le VIH.

La PrEP à la demande nécessite la planification des rapports sexuels. Elle consiste en la prise d'abord de 2 comprimés de TDF/FTC 2 heures à 24 heures avant le rapport, puis d'un 3<sup>e</sup> comprimé 24 heures ( $\pm$  2 heures) après la première prise et enfin un 4<sup>e</sup> et dernier comprimé 48 heures après la première prise. Si un rapport sexuel supplémentaire sans préservatif survient pendant cette période de trois jours, la durée de la prise quotidienne est prolongée jusqu'à 48 heures après la dernière prise de risque (*figure 2*).

Figure 1 Schémas de prise de la PrEP orale

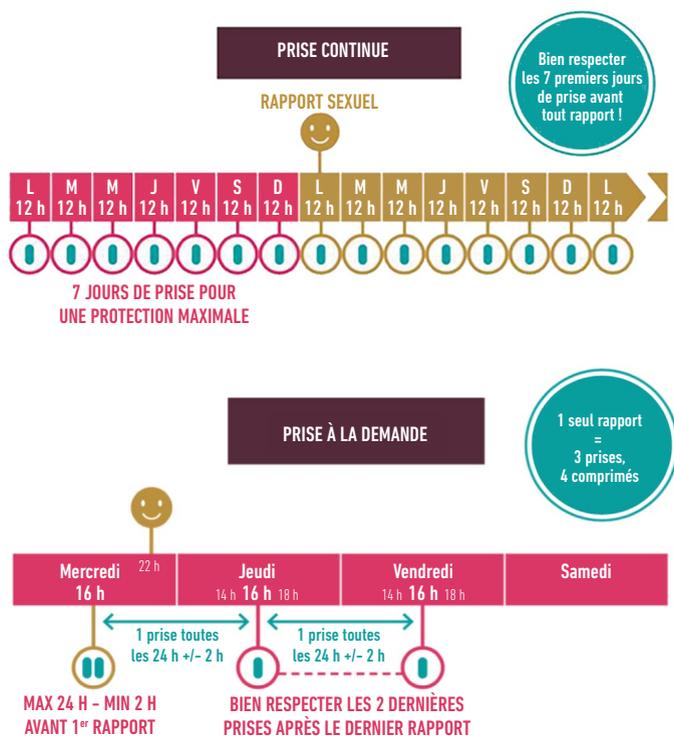
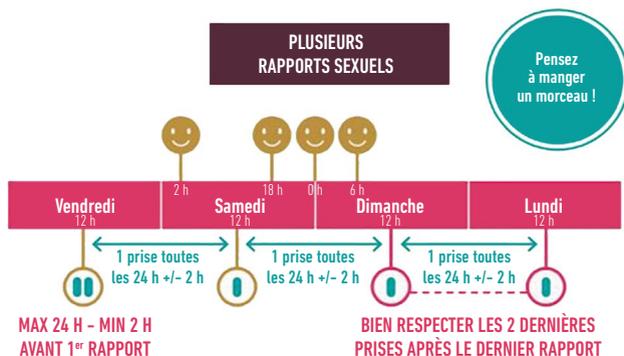


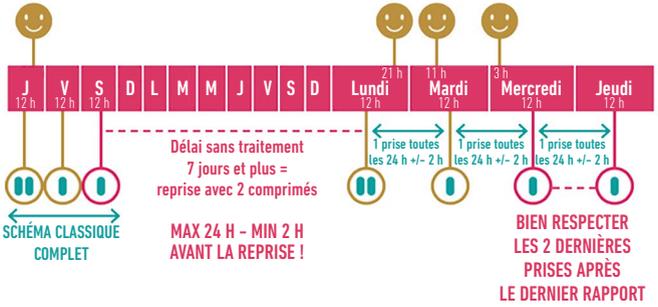
Figure 2 Adaptation du schéma de prise à la demande en cas de rapports sexuels rapprochés, de reprise d'une activité sexuelle ou de prise incomplète



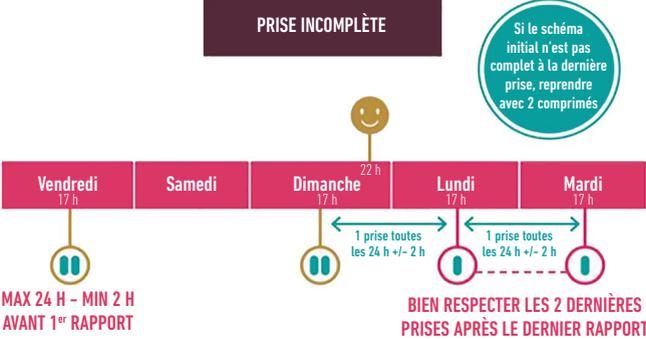
**REPRISE D'UNE ACTIVITÉ SEXUELLE MOINS DE 7 JOURS APRÈS LE DERNIER COMPRIMÉ**



**REPRISE D'UNE ACTIVITÉ SEXUELLE MOINS DE 7 JOURS APRÈS LE DERNIER COMPRIMÉ**



**PRISE INCOMPLÈTE**



Source : AIDES <https://www.aides.org/prep>

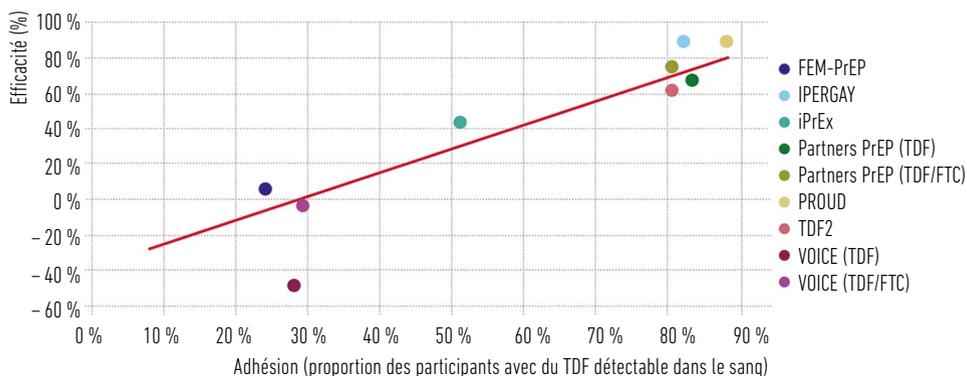
## Efficacité dans les essais cliniques

Les premiers essais de PrEP ont été menés dans les années 2000 (*tableau 1*). En 2010, les résultats de l'essai international Iprex, qui concernait des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et des personnes transgenres et qui reposait sur une prise quotidienne d'un comprimé de TDF/FTC, a montré une efficacité de 44 % à réduire le risque d'acquisition du VIH [2]. Cet effet modeste, expliqué par une observance médiocre, a été objectivé par une concentration en TDF ou FTC détectable chez seulement 9 % des personnes infectées. Plus important peut-être, cet essai montrait bien l'existence d'une corrélation forte entre adhésion au traitement et efficacité : quand le médicament était détectable dans le sang des participants, l'efficacité atteignait 92 %.

En 2015, deux autres essais, PROUD [3] et IPERGAY [4], ont montré une efficacité plus élevée encore parmi des homosexuels masculins. L'essai PROUD de PrEP, en continu et en ouvert, a montré une réduction du risque de séroconversion de 86 % entre un traitement immédiat et différé d'un an chez 445 participants. Les trois échecs de PrEP observés sont supposés être liés à une mauvaise observance (n = 2) et une contamination avant le début de l'étude (n = 1). L'essai IPERGAY, comparant la prise de TDF/FTC à la demande vs placebo chez 400 participants, a également montré une réduction du risque de séroconversion de 86 %. Les deux contaminations survenues dans le bras TDF/FTC ont été attribuées à une mauvaise observance.

Si l'efficacité de la PrEP orale était faible dans certains essais, cela était dû à de faibles niveaux d'adhésion (*figure 3*). Des analyses *post hoc* des données de ces mêmes essais ont montré des niveaux élevés de protection parmi celles et ceux ayant correctement pris le TDF. La PrEP orale est donc efficace, dès lors qu'elle est prise.

**Figure 3** Relation entre adhésion et efficacité dans les essais PrEP



Adapté de : <https://www.avac.org/infographic/effectiveness-and-adherence-trials-oral-and-topical-tenofovir-based-prevention>

Tableau 1 Principaux essais de PREP orale à base de ténofovir

Essai	Schéma de prise	Molécule	Population	Pays	Durée médiane de suivi (mois)	Efficacité (IC 95 %)	Référence
PROUD	Continue	TDF/FTC	HSH	Royaume-Uni	12	86 % (64 ; 96)*	[3]
IPERGAY	À la demande	TDF/FTC	HSH	France, Canada	9	86 % (40 ; 98)	[4]
Partners PREP	Continue	TDF/FTC	Couples hétérosexuels sérodifférents	Kenya, Ouganda	23	75 % (55 ; 87)	[5]
Partners PREP	Continue	TDF	Couples hétérosexuels sérodifférents	Kenya, Ouganda	23	67 % (44 ; 81)	[5]
TDF2	Continue	TDF/FTC	Population générale	Botswana	13	62 % (22 ; 83)	[6]
Bangkok Tenofovir Study	Continue	TDF	Usagers de drogue par injection	Thaïlande	48**	49 % (10 ; 72)	[7]
iPREX	Continue	TDF/FTC	HSH, femmes transgenres	Pérou, Équateur, Afrique du Sud, Brésil, Thaïlande, États-Unis	14	44 % (15 ; 63)	[2]
FEM-PRÉP	Continue	TDF/FTC	Femmes	Kenya, Ouganda, Tanzanie	8**	6 % (-52 ; 41)	[8]
VOICE	Continue	TDF/FTC	Femmes	Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe	13**	- 4 % (- 49 ; 27)	[9]
VOICE	Continue	TDF	Femmes	Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe	13**	- 49 % (- 129 ; 3)	[9]

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %. \* Intervalle de confiance à 90 %. \*\* Durée moyenne de suivi. HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

## Recommandations

Suite à la publication de ces résultats, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a intégré la PrEP dans ses recommandations de traitement [10] pour les populations dites « à risque substantiel », à savoir une incidence de plus de 2 ou 3 % en l'absence de PrEP, ou à la demande des personnes. L'OMS reconnaît l'efficacité de la PrEP en cas de bonne observance comme méthode de prévention efficace contre les infections par le VIH par voies vaginale, rectale et pénienne. La France a décidé d'adopter une politique de mise à disposition de TDF/FTC dans cette nouvelle indication dès 2015 [11]. Les États-Unis avaient déjà fait de même auparavant. L'utilisation de la PrEP orale a été approuvée par de nombreuses agences sanitaires nationales, comme Santé Canada.

Si le schéma de prise à la demande a été recommandé en France dès 2015 pour les HSH [11], il faudra attendre 2019 pour que cette recommandation soit reprise par l'OMS [12]. En pratique, pour les homosexuels masculins, les stratégies en continu et à la demande ont une efficacité similaire. Le choix s'effectuera en fonction de la fréquence des rapports à risque et on pourra passer d'une stratégie à une autre en fonction de l'exposition, par exemple saisonnière. En l'absence d'évidence pour d'autres populations, et les données suggérant que la pharmacocinétique du TDF est différente dans le tractus vaginal, le schéma à la demande n'est pas recommandé aujourd'hui pour les femmes et les hommes hétérosexuels.

## Effets indésirables

La PrEP par TDF/FTC est globalement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés liés aux ARV incluent nausées, vomissements, diarrhées, céphalées et vertiges, élévation de la créatinine et une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ces effets sont principalement liés à l'administration du TDF. Une méta-analyse récente de 13 essais randomisés a montré l'absence de différence de prévalences d'effets indésirables de grade 3 ou supérieur entre TDF/FTC ou TDF et placebo [13]. Seule une élévation de la créatinine (grade 1 ou supérieur) a été objectivée sous traitement. En revanche, il semblerait que la PrEP orale TDF/FTC à la demande ne modifie pas le DFG. Des données à long terme de tolérance, notamment rénale et osseuse, de la PrEP sont cependant nécessaires.

## Résistance

La résistance médicamenteuse au TDF/FTC a été étudiée dans le cadre de stratégies de PrEP. D'abord, de rares cas d'infection par des souches de VIH résistantes au TDF/FTC (résistance primaire) ont été documentés malgré la prise de la PrEP et une bonne observance. Ensuite, des résistances acquises ont été sélectionnées lors d'infections par le VIH malgré la prise de la PrEP : (1) en cas de primo-infection si la PrEP a été initiée pendant la phase de séroconversion et (2) en cas de mauvaise observance.

L'initiation de la PrEP nécessite donc un interrogatoire et un examen clinique minutieux à la recherche d'une exposition récente au VIH et de signes ou symptômes d'infection par le VIH aiguë. C'est d'autant plus important dans les pays du Sud que le dépistage du VIH y repose encore, le plus souvent, sur l'utilisation de tests rapides de troisième génération (recherche d'anticorps uniquement). L'utilisation de tests de dépistage de

quatrième génération (recherche d'anticorps et d'antigènes) devrait dorénavant être favorisée pour permettre la détection plus précoce d'une infection par le VIH.

Globalement, ce risque de survenue de résistance est faible, estimé à 1/1000 environ. En outre, les modélisations suggèrent que la PrEP impactera peu l'émergence des résistances aux ARV tant au niveau de la population (grâce aux infections évitées par la PrEP) qu'au niveau des patients (< 4 % des infections résistantes) [14]. Néanmoins, l'apparition de résistance est un critère d'évaluation de futures stratégies de PrEP.

## Survenue d'autres infections sexuellement transmissibles

Globalement, la survenue d'infections sexuellement transmissibles (IST) est augmentée après la mise sous PrEP. Plusieurs méta-analyses ont montré une augmentation modeste à importante des infections à gonocoque, chlamydia et syphilis, avec une incidence jusqu'à 40 fois plus importante que chez des HSH ne prenant pas la PrEP [15]. Une augmentation de l'incidence de ces infections a été confirmée de façon prospective chez 2 891 HSH suivis pour PrEP en Australie. En revanche, la détection des IST était concentrée (76 %) sur un sous-groupe de 736 individus. Certains facteurs de risque comme un âge jeune, un nombre élevé de partenaires et le sexe en groupe ont été associés à la survenue de ces infections. Ces résultats sont en faveur d'une recherche régulière de ces IST chez les personnes sous PrEP. Bien que dans les essais IPERGAY et PROUD, près de la moitié des participants ont acquis au moins une IST durant l'étude, l'efficacité de la PrEP pour prévenir l'infection par le VIH n'a pas été remise en question.

## Comportements à risque – Grossesses

Les études pivots des stratégies de PrEP orale par TDF/FTC ont également évalué la modification des comportements suite à l'initiation de la PrEP, mais n'ont pas montré d'augmentation des comportements à risque. En revanche, des études récentes, majoritairement chez les homosexuels masculins, ont montré une diminution de l'utilisation du préservatif [16].

Il importe également de rappeler que la PrEP ne protège pas contre les grossesses non désirées. L'utilisation d'une méthode contraceptive demeure donc fortement recommandée, en complément de la PrEP, aux personnes hétérosexuelles ne souhaitant pas d'enfant dans l'immédiat.

## Services de santé complémentaires

Lors de tous les essais cliniques, la PrEP était proposée dans le cadre d'un programme de prévention qui incluait dépistage et traitement d'IST, ainsi que la distribution gratuite de préservatifs et un *counseling* continu sur les comportements à risque.

En pratique, une première consultation comportant un premier bilan de dépistage du VIH et des autres IST (hépatites A, B et C, syphilis, chlamydia et gonocoque...) ainsi qu'un bilan rénal est recommandée. À réception des résultats, la PrEP peut être initiée chez les personnes non infectées par le VIH et le virus de l'hépatite B, n'ayant pas de contre-indication à la prise de TDF/FTC et donc la clairance de la créatine estimée est supérieure à 60 mL/min. Un suivi régulier, avec bilan de dépistage du VIH et des autres IST et recherche des effets indésirables, est réalisé tous les mois, puis tous les 3 et

éventuellement tous les 6 mois. Les consultations s'accompagnent d'une évaluation de l'observance et d'un *counseling* continu sur la réduction des risques.

Lors du développement d'un programme d'accès à la PrEP, une attention particulière est à prévoir dans les pays à forte prévalence de l'hépatite B et où l'accès au TDF en cas de mono-infection VHB n'est pas couvert par un programme national, comme c'est le cas par exemple dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest. Or la combinaison TDF/FTC fait partie des traitements recommandés par l'OMS pour les personnes infectées par l'hépatite B et pour lesquelles un traitement est recommandé [17]. Dans de tels contextes, le passage des essais cliniques PrEP à sa mise en œuvre opérationnelle auprès des populations clés constitue une opportunité pour repenser les services communautaires et développer de véritables centres de santé sexuelle incluant à la fois la prise en charge du VIH, de l'hépatite B et la PrEP [18].

## Coût-efficacité et prise en charge

Plusieurs études de coût-efficacité ont modélisé le bénéfice à prévenir de nouvelles infections à l'échelle d'une population en prenant en compte le coût financier investi dans le traitement et sa prise, en comparaison à la prise en charge de nouvelles personnes infectées par le VIH. Ces études ont été actualisées au regard des dernières données d'efficacité, du coût de la prise en charge, du respect des indications et de la disponibilité de médicaments génériques. En effet, l'utilisation des médicaments génériques du TDF/FTC a été approuvée récemment en France et au Canada. Globalement, la PrEP orale par TDF/FTC a été jugée coût-efficace, ce qui a permis une prise en charge financière par certains pays dans des programmes nationaux. Différentes prises en charge et remboursements sont pratiqués dans le cadre de programmes nationaux : gratuité de la PrEP en France et en Belgique, prise en charge partielle au Canada et absence de prise en charge en Suisse. La gratuité a été montrée comme jouant un rôle dans l'accès à la PrEP, notamment chez des personnes jeunes et en situation de précarité.

Dans les pays du Sud, quand la PrEP est accessible, c'est le plus souvent gratuitement dans le cadre de programmes spécifiques ciblant certaines populations précises.

## Couverture de la PrEP dans le monde

La situation actuelle d'utilisation de la PrEP et d'existence de programme de PrEP a été référencée sur *PrEP Watch*, un site émanant de l'organisme à but non lucratif *AIDS Vaccine Advocacy Coalition* (<https://www.prepwatch.org/>). En mars 2019, un peu moins d'un demi-million de personnes étaient sous PrEP dans le monde, dont environ la moitié aux États-Unis, principalement des homosexuels masculins. Un quart à un tiers vivent en Afrique de l'Est et australe (Kenya, Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe et Lesotho), principalement des adolescentes et des jeunes femmes. Il y aurait près de 20 000 personnes sous PrEP en Australie, 14 000 au Royaume-Uni, 13 000 en France, 5 000 au Canada, 1 000 en Belgique, majoritairement des homosexuels masculins. Le Brésil, avec près de 11 000 personnes sous PrEP, fait office de leader en Amérique Latine.

Dans des contextes où l'épidémie est particulièrement active parmi les homosexuels masculins, une réduction du nombre de nouveaux diagnostics VIH a été observée en même temps que l'augmentation du nombre de personnes sous PrEP, que ce soit aux

États-Unis (San Francisco, Washington), au Royaume-Uni (Londres), en Australie ou en France (Paris).

En revanche, les résultats sont plus mitigés concernant d'autres populations. En France, les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, qui constituent une population particulièrement exposée, sont peu représentées dans le parcours de soins en général et dans les consultations PrEP en particulier. Les retours d'expérience de programmes PrEP auprès de travailleuses du sexe mettent en évidence la grande mobilité de ces femmes et la difficulté à les engager dans un programme de suivi trimestriel. Au Bénin, dans une cohorte prospective menée en 2014 et 2015, seules 59 % des participantes ayant initié la PrEP était encore suivies au bout d'un an [19]. Dans le cadre d'un programme visant les adolescentes et les jeunes femmes au Kenya et en Afrique du Sud, entre juin 2017 et novembre 2018, 92 % des participantes éligibles avaient accepté d'initier la PrEP mais, parmi celles ayant fait l'objet d'un suivi à 6 mois, 95 % l'avaient interrompu [20].

## Enjeux et défis

Beaucoup d'entrées/sorties dans les programmes de PrEP en continu ont été notées. Des séroconversions lors de ces phases d'entrées/sorties n'étant pas rares, la PrEP discontinuée pourrait être alors proposée. En effet, certaines études en contexte clinique ont montré que la PrEP orale prescrite en continu est souvent utilisée de façon intermittente, en fonction des perceptions des personnes au sujet de leurs prises de risque. Les facteurs prédictifs d'un arrêt prématuré de la PrEP ayant été évalués sont : un âge jeune, la consommation de cannabis, des antécédents d'IST et un nombre peu élevé de partenaires. Des interventions de *counseling* devraient cibler les personnes les plus à risque d'arrêts prématurés. Par ailleurs, l'initiation immédiate de la PrEP pourrait être évaluée afin d'éviter les pertes de vue et les séroconversions avant l'instauration du traitement chez les personnes très exposées. Une étude en ce sens a récemment montré un faible taux d'arrêts nécessaires pour des raisons de non-indication et de contre-indications [21].

Globalement, la PrEP semble sous-utilisée. Les personnes en bénéficiant le plus sont les homosexuels masculins, les personnes plus âgées et plus éduquées. L'accès à la PrEP est moindre chez les femmes cis et trans, les personnes de couleur, les personnes à faibles revenus et les jeunes. Il est nécessaire de faire évoluer les programmes et les parcours de soins pour faciliter l'accès à cette prévention. En ce sens, faciliter l'accès à la PrEP en médecine de ville et dans le cadre de consultations communautaires, en dehors des structures de santé, est à envisager, notamment dans le cadre de consultations en santé sexuelle plus globales réunissant différents services (prise en charge des IST, planning familial, prévention) en un même lieu.

Par ailleurs, la prophylaxie par voie orale n'est pas l'outil le plus adapté à toutes les populations et le développement d'autres modes d'administration permettrait de diversifier l'offre de prévention.

## Autres stratégies de PrEP à l'étude

Plus d'une centaine d'études cliniques sont actuellement en cours pour évaluer de nouvelles stratégies de PrEP ou de nouveaux aspects de son utilisation : stratégies d'implémentation, utilisation de la PrEP chez les femmes enceintes, interventions

d'observance. Les nouvelles stratégies de PrEP ne sont plus évaluées en comparaison à un placebo mais à la stratégie de PrEP TDF/FTC en continu, donc dans le cadre d'essais de non-infériorité.

D'autres composés ARV et d'autres modes d'administration (figure 4) sont particulièrement étudiés. D'abord, le lavage rectal contenant du TDF avant un rapport sexuel chez des HSH a montré un haut niveau de pénétration tissulaire du TDF dans le tissu rectal jusqu'à 24 heures après le lavage, supérieur à celui du TDF oral [22]. Ensuite, différentes formulations d'ARV à longue durée d'action sont étudiées, ceci dans le but de s'affranchir de la prise quotidienne de traitement, et d'améliorer ainsi l'observance (donc l'efficacité) et la qualité de vie. Les principales formulations étudiées sont les formes injectables à longue durée d'action (injection intramusculaire) et les implants sous-cutanés. Le cabotégravir (inhibiteur de l'intégrase), sous forme d'injection intramusculaire est l'un des composés le plus avancé dans son développement : il est actuellement en phase 3 des essais cliniques, avec une administration toutes les 4 à 8 semaines. Un anneau vaginal de dapivirine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) a été évalué dans deux essais et a montré un effet positif mais modéré (27-31 % de réduction de séroconversions), avec une meilleure efficacité chez les femmes plus âgées [23,24].

Dans l'objectif d'améliorer la tolérance rénale du TDF, le récent essai DISCOVER a comparé une stratégie de PrEP en continu par TDF/FTC à FTC/ténofovir alafénamide (TAF) chez des HSH et femmes transgenres, et montré une efficacité similaire mais une meilleure santé osseuse et fonction rénale sous TAF.

Enfin, des anticorps neutralisants à large spectre (notamment 10-1074 et 3BNC117) ont également été étudiés en administration intraveineuse à titre préventif chez des macaques et ont montré une protection pour plus de 5 semaines après l'injection [25].

Figure 4 Nouvelles stratégies de PrEP

PrEP orale	PrEP à longue durée d'action			
	Anneau vaginal	Injection intramusculaire	Anticorps	Implants
 De nouvelles molécules antirétrovirales par voie orale en tant que stratégie de PrEP Ex. Cabptégravir; ramtégravir, maraviroc...	 Un anneau vaginal en polymère est inséré dans le vagin et libère des antirétroviraux de façon progressive Ex. Dapivirine	 Des antirétroviraux formulés pour une longue durée d'action sont injectés par voie intramusculaire Ex. Cabotégravir	 Des anticorps neutralisants à large spectre dirigés contre le VIH sont injectés par voie intraveineuse Ex. 10-1074 + 3BNC117	 Un dispositif implantable est inséré sous la peau et libère des antirétroviraux de façon progressive Ex. MK-8591

Voir aussi : <https://www.avac.org/infographic/future-arv-based-prevention-pour-plus-d-exemples>.

## Conclusion

L'accès à la PrEP est une priorité stratégique de santé publique soutenue par l'ONU-SIDA, l'OMS, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, le Plan présidentiel américain d'aide d'urgence à la lutte contre le sida (PEPFAR) et de nombreuses autres institutions. Le temps est maintenant venu de conjuguer les

efforts pour généraliser l'offre de PrEP dans les programmes nationaux de lutte contre le VIH/sida des pays du Sud à l'instar de ceux du Nord. Les défis opérationnels, économiques et sociaux doivent être surmontés en gardant en point de mire l'objectif ultime de prévenir le maximum de contaminations et mettre fin à l'épidémie de VIH/sida.

#### Liens d'intérêt

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

## RÉFÉRENCES

- [1] UNAIDS. UNAIDS Data 2019. [Internet] [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2019-UNAIDS-data\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf)
- [2] Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
- [3] McCormack S, Dunn DT, Desai M, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53-60.
- [4] Molina JM, Capitant C, Spire B, *et al.* ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.
- [5] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al.* Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
- [6] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al.* TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
- [7] Choopanya K, Martin M, Suntharasamaj P, *et al.* Bangkok Tenofovir Study Group. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.
- [8] Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, *et al.* FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
- [9] Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, *et al.* VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
- [10] WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organisation, 2015. 75 p. [Internet] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf)
- [11] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Actualisation 2015. Prophylaxie pré-exposition. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. 18 p. [Internet] [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih\\_prep2015.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf)
- [12] WHO. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva: World Health Organisation, 2015. 19 p. [Internet] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>
- [13] Pilkington V, Hill A, Hughes S, *et al.* How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad* 2018;4:215-24.
- [14] van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, *et al.* Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: A comparison of mathematical models. *AIDS* 2013;27:2943-51.
- [15] Cohen MS, Council OD, Chen JS. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: The biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc* 2019;22 Suppl 6:e25355.
- [16] Freeborn K, Portillo CJ. Does pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men change risk behaviour? A systematic review. *J Clin Nurs* 2018;27:3254-65.
- [17] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015. 166 p. [Internet] <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>

- [18] Larmarange J, Becquet V, Masumbuko JM, *et al.* Implementing preexposure prophylaxis among key populations: An opportunity for patient-centered services and management of hepatitis B. *AIDS* 2018;32:829-30.
- [19] Mboup A, Béhanzin L, Guédou FA, *et al.* Early antiretroviral therapy and daily pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among female sex workers in Cotonou, Benin: A prospective observational demonstration study. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25208.
- [20] Omollo V, Odoyo J, Travil D, *et al.* PrEP re-initiation after interruption by adolescent girls and young women in Kenya and South Africa. IAS, Mexico City, July 2019. [Internet] <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/1874>
- [21] Mikati T, Jamison K, Daskalakis DC. Immediate PrEP initiation at New York city sexual health clinics. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) March 4-7, 2019, Seattle, Washington ; Abstract Number: 962. [Internet] <http://www.croiconference.org/sessions/immediate-prep-initiation-new-york-city-sexual-health-clinics>
- [22] Xiao P, Gumber S, Marzinke MA, *et al.* Hypo-osmolar rectal enema TFV formulation prevents SHIV acquisition. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) March 4-7, 2018, Boston, Washington ; Abstract Number: 1060LB. [Internet] <http://www.croiconference.org/scientific-program/electronic-materials/croi-2018>
- [23] Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, *et al.* Ring Study Team. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med* 2016;375:2133-43.
- [24] Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, *et al.* MTN-020-ASPIRE Study Team. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med* 2016;375:2121-32.
- [25] Garber DA, Adams DR, Guenther P, *et al.* Protection against penile or intravenous SHIV challenges by bNAb 10-1074 or 3BNC117. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) March 4-7, 2019, Seattle, Washington ; Abstract Number: 962. [Internet] <http://www.croiconference.org/sessions/protection-against-penile-or-intravenous-shiv-challenges-bnab-10-1074-or-3bnc117>