

**Lignes directrices canadiennes sur les prophylaxies pré-exposition et
post-exposition non professionnelle au VIH**

Darrell H. S. Tan MD PhD,^{1*} Mark W. Hull MD MHSc,² Deborah Yoong BScPhm PharmD,³
Cécile Tremblay MD,⁴ Patrick O
'Byrne RN-EC PhD,⁵ Réjean Thomas MD,⁶ Julie Kille RN,⁷
Jean-Guy Baril MD,⁸ Joseph Cox MD MSc,⁹ Pierre Giguere BPharm MSc,¹⁰ Marianne Harris MD,²
Christine Hughes BScPharm PharmD,¹¹ Paul MacPherson MD PhD,¹² Shannon O'Donnell MD MPH,¹³
Joss Reimer MD MPH,¹⁴ Ameeta Singh BMBS MSc,¹⁵ Lisa Barrett MD PhD,¹⁶ Isaac Bogoch MD MSc,¹⁷
Jody Jollimore MPP,¹⁸ Gilles Lambert MD,¹⁹ Bertrand Lebouche MD PhD,²⁰ Gila Metz MD CCFP,²¹
Tim Rogers PhD,²² Stephen Shafran MD¹⁵

1. Division of Infectious Diseases, St. Michael's Hospital, Toronto;
2. BC Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver
3. Department of Pharmacy, St. Michael's Hospital, Toronto
4. Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal
5. École des sciences infirmières, Université d'Ottawa, Ottawa
6. Clinique L'Actuel, Montréal
7. Association canadienne des infirmières et infirmiers en VIH/sida
8. Clinique du Quartier Latin, Montréal
9. Direction régionale de santé publique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
10. Département de pharmacie, L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa
11. Faculty of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, University of Alberta, Edmonton
12. Division des maladies infectieuses, L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa
13. Department of Emergency Medicine, St. Paul's Hospital, Vancouver
14. Office régional de la santé de Winnipeg, Winnipeg
15. Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton
16. Dalhousie University, Halifax
17. Divisions of Internal Medicine and Infectious Diseases, Toronto General Hospital, Toronto
18. Health Initiative for Men, Vancouver
19. Institut national de santé publique du Québec, Montréal
20. Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, Montréal
21. Département de médecine familiale, Université d'Ottawa, Ottawa
22. CATIE (Réseau canadien d'info-traitements sida), Toronto

***Pour toute correspondance :**

30, rue Bond, 4CC – Salle 4-179

Toronto ON, M5B 1W8

Tél. : (416) 864-5568, Téléc. : (416) 864-5310

darrell.tan@gmail.com

Ces lignes directrices ont été approuvées par :

Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) Canada
Canadian Association of Emergency Physicians (CAEP)
Association canadienne des infirmières et infirmiers en VIH/sida (ACIS)
Réseau canadien des pharmaciens en VIH et hépatites virales (CHAP)
Association canadienne de santé publique (ACSP)

Lignes directrices canadiennes sur les prophylaxies pré-exposition et post-exposition non professionnelle au VIH

Table des matières

Contexte	6
BIOLOGIE DE LA TRANSMISSION DU VIH	6
ÉPIDÉMIOLOGIE DU VIH AU CANADA	8
Méthodologie	9
Encadré 1. Système GRADE pour les recommandations.....	9
GESTION D'INTÉRÊTS CONCURRENTS	11
Aperçu des recommandations.....	11
Encadré 2. Recommandations pour l'utilisation de la PPrE et de la PPE _n au Canada	11
Régimes recommandés pour la PPE _n	12
PRÉVENTION COMBINÉE DU VIH	13
Encadré 3. Une approche des systèmes de santé à l'utilisation de la PPrE et de la PPE _n au Canada	13
ORGANISATION DES SERVICES DE SANTÉ POUR LA PRESTATION DE LA PPrE ET DE LA PPE _n	14
REHAUSSER LA SENSIBILISATION À PROPOS DE LA PPrE ET DE LA PPE _n CHEZ LES PERSONNES À RISQUE	15
Recommandations relatives à l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PPrE) contre le VIH au Canada	15
INDICATIONS DE LA PPrE	15
Hommes gais, bisexuels, hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) et femmes transgenres (FTG)	15
Hétérosexuels.....	17
Personnes qui s'injectent des drogues.....	18
PRESTATION DE LA PPrE	19
Régimes recommandés pour la PPrE	19
Conseils pratiques pour la prestation de la PPrE	21
Encadré 4.1 Conseils pratiques pour la prestation de la prophylaxie pré-exposition	21
Encadré supplémentaire 1. Signes et symptômes d'infection aiguë à VIH ^a	23
Encadré supplémentaire 2. Interventions pour soutenir l'observance à la PPrE / PPE _n	26
Utilisation de la PPrE dans des populations particulières	27
Encadré 4.2 Considérations additionnelles pour l'utilisation de la PPrE dans des populations particulières	27

Recommandations relatives à l'utilisation de la prophylaxie post-exposition non professionnelle (PPEn) anti-VIH au Canada	28
INDICATIONS DE LA PPEn	28
Justification	28
Évaluation du risque de transmission.....	29
Délai pour amorcer la PPEn.....	29
Évaluation de la source.....	30
Encadré 5.1 Évaluation de la personne source	30
PRESTATION DE LA PPEn	30
Régimes recommandés pour la PPEn	30
Utilisation d'une trousse de départ	34
Conseils pratiques pour la prestation de la PPEn.....	34
Encadré 5.2 Évaluation initiale et surveillance pour la PPEn.....	34
Arrêt précoce de la PPEn.....	37
Encadré 5.3 Arrêt précoce de la PPEn.....	37
Utilisation de la PPEn dans des populations particulières	38
Encadré 5.4 Considérations additionnelles pour l'utilisation de la PPEn dans des populations particulières	38
Mise en œuvre des lignes directrices	40
Comparaison à d'autres lignes directrices.....	41
Lacunes dans la recherche et les politiques.....	41
Conclusions	42
Tableaux.....	43
Tableau 1. Catégories de risque qu'une personne ait une infection à VIH transmissible	43
Tableau 2. Risque de transmission du VIH par acte, selon le type d'exposition à une source séropositive pour le VIH ^a	44
Tableau supplémentaire 1. Épidémiologie du VIH au Canada, 2014	45
Tableau supplémentaire 2. Indice du risque d'incidence du VIH pour les HARSAH (HIRI-MSM).....	46
Tableau supplémentaire 3. Épreuves diagnostiques actuelles pour la détection et la surveillance de l'infection à VIH.....	47
Tableau 3. Bilan initial et évaluations de la PPrE en cours d'utilisation	48
Tableau 4. Évaluation du risque pour amorcer une PPEn.....	49
Tableau 5. Régimes pour la PPEn : agents recommandés et alternatifs.....	50
Tableau supplémentaire 4 : Régimes de PPEn – Avantages et inconvénients des agents recommandés.....	51
Tableau 6. Évaluation suggérée lors du bilan initial et pendant et après la PPEn	52

Références53

Contexte

De nouvelles infections par le VIH se produisent année après année, au Canada, mettant en relief la nécessité de programmes intégrés de prévention. La prophylaxie pré-exposition (PPrE) et la prophylaxie post-exposition non professionnelle (PPEn) sont deux importantes stratégies de prévention du VIH qui devraient à présent être considérées comme des normes de soins et mises en œuvre en tant que composantes clés d'une réponse complète à l'épidémie. La PPrE est l'utilisation de certains médicaments antirétroviraux (ARV) par des personnes non infectées par le VIH qui sont continuellement à risque élevé de contracter le VIH, s'amorçant avant les expositions potentielles au VIH et se poursuivant après celles-ci. La PPE consiste pour sa part en l'utilisation d'ARV pendant une courte durée (28 jours) immédiatement après une exposition spécifique au VIH; elle est dite « non professionnelle » (PPEn) lorsqu'utilisée après une exposition sexuelle ou liée à l'injection de drogue, plutôt qu'une exposition due à un incident en milieu de travail (p. ex., un établissement de soins de santé). Puisque la PPrE et la PPEn utilisent des outils biomédicaux, mais dépendent également essentiellement de facteurs comportementaux, comme l'observance au traitement, la participation à un suivi clinique et l'intégration à d'autres stratégies de prévention (p. ex., l'utilisation de condoms, de matériel d'injection stérile, etc.), elles devraient être considérées comme étant des stratégies « biocomportementales » qui font partie d'un programme exhaustif de soins préventifs.

La PPE est une intervention faisant partie de la norme de soins depuis de nombreuses années; quant à la PPrE, Santé Canada a donné une approbation réglementaire à l'utilisation d'une combinaison unique d'ARV pour la première fois en 2016. Néanmoins, plusieurs défis limitent leur impact clinique et de santé publique, au Canada, notamment des obstacles financiers à l'accès aux médicaments à des fins de prévention du VIH dans la plupart des régions du Canada, un manque de familiarisation avec les données pertinentes guidant la PPEn et la PPrE, parmi les fournisseurs de soins de santé de premier recours, de même qu'une variabilité des pratiques cliniques à l'échelle du pays.

Ces lignes directrices ont été développées par le Groupe de travail sur la prévention biomédicale du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC afin de répondre à ces lacunes. Selon nos connaissances, il n'existe pas, pour les cliniciens, de lignes directrices canadiennes concernant les circonstances où avoir recours à des ARV à titre de PPEn ou de PPrE, ni sur la façon de le faire. Nous avons adopté une perspective centrée sur le client, puisque notre principal lectorat visé est celui des cliniciens travaillant en soins primaires, en maladies infectieuses, en médecine d'urgence, en soins infirmiers, en pharmacie et dans des disciplines connexes. Par ailleurs, des décideurs politiques, des organismes communautaires et d'autres intervenants pourraient trouver ces lignes directrices utiles pour éclairer les politiques et les programmes.

BIOLOGIE DE LA TRANSMISSION DU VIH

Il existe trois modes prédominants de transmission du VIH : sexuel, hémotogène et vertical (c.-à-d. de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement et/ou l'allaitement). L'activité sexuelle est en cause dans la grande majorité des nouveaux cas d'infection à VIH, au Canada; elle est suivie de l'injection de drogue. Bien qu'un exposé complet des événements moléculaires conduisant à une nouvelle infection à VIH dépasse la portée du présent document, un bref survol est important pour comprendre comment la PPrE et la PPEn peuvent agir pour prévenir l'infection.

Pour amorcer l'infection, des virions du VIH et/ou des cellules infectées doivent avoir accès à une surface muqueuse ou au flux sanguin d'un individu susceptible. Dans une transmission sexuelle, le virus doit traverser la barrière muqueuse, avant d'être pris par des cellules dendritiques et transporté rapidement vers des ganglions lymphatiques régionaux (approximativement en deux jours après l'exposition).^{1,2} La dissémination ultérieure du virus vers les organes lymphoïdes de l'ensemble du corps s'effectue en trois jours et constitue l'établissement d'une infection irréversible.¹ Cette période de 72 heures est considérée comme offrant une fenêtre critique à la PPrE et la PPE, lors de laquelle l'inhibition de la réplication virale à l'aide d'ARV peut prévenir l'infection.

Le risque de contracter le VIH lors d'une exposition dépend de deux facteurs : la probabilité que la source ait une infection à VIH transmissible et le risque biologique de transmission du VIH selon le type d'exposition en cause. Nous distinguons trois catégories de probabilité qu'une personne ait une infection à VIH transmissible : significative, faible, mais non nulle, et négligeable/nulle (Tableau 1). Ces catégories s'appliquent à la personne source, uniquement à ce moment précis, et dépendent de la situation du traitement du VIH de cette personne si elle est connue comme étant séropositive, ou de la probabilité qu'elle soit séropositive pour le VIH si son statut VIH n'est pas connu (voir Épidémiologie du VIH, ci-dessous).

En ce qui concerne les personnes ayant l'infection à VIH avec une charge virale indétectable (< 40 copies/ml) et sans infection transmissible sexuellement (ITS) connue, leur classification comme ayant un risque négligeable/nul de transmission du VIH est basée sur plusieurs lignes de données et est à présent largement reconnue au sein de la communauté scientifique en VIH. Premièrement, on sait depuis longtemps que la transmission du VIH est associée à une charge virale plus forte,³⁻⁷ et le traitement antirétroviral (TAR) supprime la charge virale dans le sang et dans les sécrétions génitales.⁸ Une méta-analyse des études évaluant la transmission hétérosexuelle n'a décelé aucune transmission documentée du VIH chez les participants sous TAR ayant une charge virale de VIH < 400 copies/ml,⁹ mais elle n'est pas arrivée à prendre en compte l'utilisation de condoms, dans l'analyse. Deuxièmement, dans l'essai randomisé HPTN052 auprès de 1 763 couples sérodifférents, l'amorce précoce d'un TAR a été associée à une réduction de 96 % de la transmission (rapport des risques [HR]=0,04; 95%IC=0,01-0,27);¹⁰ seulement un des 28 cas de transmission reliés a eu lieu dans le groupe randomisé pour le TAR, trois mois après que le partenaire séropositif de la personne ait commencé un TAR, et aucune infection n'a été décelée parmi les participants dont la charge virale était supprimée depuis plus de six mois.¹⁰ Cependant, les taux d'utilisation déclarée de condoms étaient élevés, dans cette étude. Par ailleurs, l'étude de cohorte PARTNER a évalué des événements de transmission phylogénétiquement reliée parmi 548 couples sérodifférents hétérosexuels et 340 couples sérodifférents d'hommes gais, bisexuels ou hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (ci-après : HARSAH) qui ont déclaré avoir eu respectivement 36 000 et 22 000 épisodes de sexe sans condom, lors desquels le partenaire séropositif avait une charge virale de VIH inférieure à 200 copies/ml et suivait un TAR.¹¹ Dans plus de 1 238 années-couples de suivi, on n'a documenté aucune transmission reliée (plafond de l'IC95%=0,3/100 années-couples et 0,71/100 années-couples pour le sexe anal).¹¹ Également, les données de l'étude Opposites Attract n'ont décelé aucune transmission du VIH parmi des couples sérodifférents de HARSAH sur 236,2 années-couples de suivi lorsque le partenaire séropositif avait une charge virale inférieure à 200 copies/ml.¹² En outre, bien que de récentes études aient suggéré qu'il n'y a pas d'augmentation évidente de l'excrétion de VIH dans le fluide séminal ou dans le col utérin chez des patients ayant atteint la suppression virologique et ayant une uréthrite et des maladies d'ulcération génitale,^{13,14} d'autres travaux incluant une méta-analyse ont suggéré que l'inflammation génitale et la détérioration des

muqueuses associées à des ITS quintupleraient l'infectivité générale par acte sexuel chez les hétérosexuels (95%IC=1,4-19,5) et que la présence d'ITS pourrait accroître le risque de transmission verticale.^{15,16}

Note : Le panel a défini la charge virale indétectable comme étant de < 40 copies/ml, car il s'agit de la définition utilisée le plus souvent dans les soins cliniques au Canada. Le panel reconnaît toutefois que des études sur ce sujet ont utilisé différentes définitions d'« indétectable », le plus souvent celle de < 200 copies/ml.

Nous distinguons par ailleurs trois catégories d'exposition, lors desquelles le risque de transmission du VIH par exposition est élevé, modéré ou faible. Le risque de transmission par acte diffère selon le type d'exposition (anale, vaginale, sexe oral, ou percutanée; Tableau 2). Les expositions classifiées comme présentant un risque plus grand de transmission du VIH incluent le sexe anal réceptif sans condom et le partage de seringue, alors que les expositions associées à un risque modéré incluent le sexe anal insertif et le sexe vaginal sans condom.^{15,17-19} Des facteurs additionnels peuvent moduler le risque de transmission par acte sexuel et sont susceptibles d'être utiles dans le cadre du counseling des patients. Par exemple, pour la pénétration anale et la pénétration vaginale, le risque pour la personne qui reçoit la pénétration est plus élevée si l'éjaculation s'effectue à l'intérieur de son corps; dans une cohorte de HARSAH en Australie, le risque a été estimé à 1,43 % (95%IC=0,48-2,85%) par acte sexuel anal réceptif avec éjaculation, en comparaison à 0,65% (95%IC=0,15-1,53%) sans éjaculation, lorsque le partenaire était connu comme étant séropositif pour le VIH.²⁰ De plus, le risque que le partenaire insertif contracte le VIH est réduit s'il est circoncis; parmi les HARSAH, le rapport de cotes pour l'acquisition du VIH est de 0,27 (95%CI=0,17-0,44) d'après une méta-analyse d'études par observation,²¹ alors que parmi les hommes hétérosexuels, le rapport de risque d'incidence est de 0,50 (95%IC=0,34-0,72 à un an) d'après une méta-analyse ayant inclus trois essais randomisés.²²

ÉPIDÉMIOLOGIE DU VIH AU CANADA

Bien que l'incidence estimée du VIH ait lentement diminué au cours de la récente décennie, au Canada, le nombre de nouvelles infections par année demeure considérable, à 2 044 cas en 2014 (Tableau supplémentaire 1).²³ L'incidence du VIH est encore concentrée de façon disproportionnée dans quelques populations prioritaires. Plus de la moitié des nouveaux cas d'infection (54,3 %) se produit chez des HARSAH, pour lesquels le risque est estimé comme étant 131 fois plus élevé que celui des autres hommes canadiens, et parmi lesquels l'incidence est demeurée relativement stable, contrairement aux baisses observées dans d'autres groupes prioritaires.²⁴ De façon similaire, l'incidence du VIH parmi les personnes s'injectant des drogues (PID), les personnes venues de pays où le VIH est endémique et les personnes autochtones est estimée être respectivement de 59, de 6,4 et de 2,7 fois supérieure à celle des autres Canadiens.²⁴ Les données nationales sur l'incidence du VIH parmi les travailleuse(-eur)s du sexe et leurs clients sont rares, possiblement en partie parce que le travail du sexe est criminalisé, au Canada; à proprement parler, les présentes lignes directrices devraient être appliquées pour ces individus comme pour les autres HARSAH ou hétérosexuels.

Le nombre de cas de VIH déclarés au Canada en 2014 a été de 2 044, pour un taux national de diagnostics de VIH de 5,8 par 100 000 habitants.²⁵ Géographiquement, le taux le plus élevé (par 100 000 habitants) a été enregistré en Saskatchewan (10,8), suivi du Yukon (8,2), de l'Alberta (6,7), du Manitoba (6,6) et de l'Ontario (6,1).²⁵ Dans toutes les provinces à l'exception de la Saskatchewan, le taux de 2014 était demeuré relativement semblable aux années récentes.²⁵ En Saskatchewan, le taux de diagnostics

du VIH, tous âges confondus, a atteint un sommet de 19,2 par 100 000 habitants en 2009, puis a diminué annuellement par la suite, jusqu'à un taux de 10,8 par 100 000 habitants en 2014.²⁵

L'incidence estimée du VIH est plus élevée que le nombre annuel de cas déclarés, puisqu'une partie importante des cas d'infection à VIH demeurent non diagnostiqués. L'Agence de la santé publique du Canada a estimé qu'à la fin de 2014, approximativement 21 % du nombre total de personnes vivant avec le VIH au Canada n'étaient pas au courant de leur infection, ce qui met en relief la nécessité persistante d'expansion de stratégies de dépistage du VIH, au pays.²³

La prévalence du VIH au Canada a constamment augmenté depuis les années 1980, en conséquence des deux facteurs – l'incidence continue du VIH et le succès des thérapies antirétrovirales (ou traitements antirétroviraux, soit TAR) qui font du VIH une maladie chronique s'accompagnant d'une espérance de vie normale plutôt qu'une maladie menaçant la vie comme auparavant.^{26,27} Les cas existants sont encore concentrés dans les mêmes populations prioritaires susmentionnées. Il est conseillé aux cliniciens d'être familiarisés avec l'épidémiologie locale du VIH, compte tenu de la variabilité de l'épidémie du VIH d'une région à l'autre du pays.

Fait important, le Groupe de travail reconnaît que ces construits épidémiologiques peuvent contribuer à la stigmatisation et à la discrimination; par conséquent, il recommande une prudence appropriée dans leur application à des individus. De plus, des individus de ces groupes de population peuvent être susceptibles de connaître des troubles syndémiques de santé mentale, de consommation de substances et d'autres circonstances sociales/structurelles difficiles qui conduisent fréquemment à un risque accru d'infection et qu'il est important d'aborder, dans le cadre de stratégies complètes de prévention du VIH.²⁸

Méthodologie

Nous avons suivi le système GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), une méthodologie rigoureuse et largement reconnue pour le développement de lignes directrices de pratique clinique. Nous avons d'abord formé un panel de 25 experts des quatre coins du Canada, représentant diverses disciplines (maladies infectieuses, soins primaires, médecine d'urgence, santé publique, pharmacie, soins infirmiers, communauté) et divers points de vue sur la prévention biomédicale du VIH; pour ce faire, les coprésidents (DHST, MWH) ont fait parvenir des invitations sur la base de l'expertise dans le domaine en question; les raisons justifiant la sélection de chaque membre ont été communiquées au sein du groupe. Nous avons ensuite organisé une première série de conférences téléphoniques des membres du panel afin d'établir un consensus sur les enjeux centraux à couvrir dans les lignes directrices. Le groupe a ensuite été subdivisé en cinq groupes de travail thématiques, en tentant d'assurer un équilibre géographique et des diverses disciplines, au sein de chaque groupe; chaque groupe thématique s'est concentré sur l'un de ces cinq sujets : 1) indications de la PPrE, 2) prestation de la PPrE, 3) indications de la PPE, 4) prestation de la PPE, 5) autres enjeux nécessitant une attention lors de rendez-vous cliniques concernant la PPrE et la PPE.

Encadré 1. Système GRADE pour les recommandations

Les présentes lignes directrices ont été développées à l'aide du système GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), qui établit deux catégories de force de recommandation et quatre catégories de qualité de la preuve sur laquelle la recommandation repose.

Force des recommandations

1. Ces recommandations sont des recommandations fortes, c'est-à-dire dont le Groupe de travail est confiant que les effets désirables d'une intervention l'emportent sur les effets indésirables (ou vice-versa) pour l'ensemble des patients que la recommandation concerne.
2. Ces recommandations sont des actions qui devraient être envisagées, pour lesquelles le Groupe de travail est moins confiant de l'équilibre entre les conséquences désirables et indésirables. Bien que la majorité des individus dans la situation concernée souhaiteraient la voie d'action suggérée, plusieurs ne la voudraient pas, et les cliniciens doivent reconnaître que différents choix seront appropriés pour différents individus.

Qualité de la preuve

- A = Données probantes de grande qualité (basées sur au moins un essai contrôlé à répartition aléatoire)
- B = Modérée
- C = Faible (basées sur au moins des données observationnelles)
- D = Très faible

Chaque groupe thématique a développé des questions spécifiques à examiner en conférence téléphonique et par communication électronique; ces questions ont été raffinées à l'aide des rétroactions de l'ensemble du panel. Nous avons ensuite identifié quatre questions d'intérêt concernant les indications cliniques spécifiques et les régimes médicamenteux spécifiques pour la PPrE et pour la PPE, respectivement, et avons spécifié des résultats clés en ordre d'importance pour chacune des questions (Appendice 2).

Puis nous avons eu recours à l'assistance d'un spécialiste en information afin d'effectuer des recherches structurées des bases de données Medline, Embase et CINAHL pour chacune des questions, combinant les termes « PrEP » (PPrE) et « nPEP » (PPE) avec d'autres termes, pour les types d'études pertinents (essais cliniques et études de cohortes). Notre recension initiale a inclus la littérature scientifique répertoriée jusqu'au 8 janvier 2016; ces interrogations des bases de données ont été répétées ultérieurement à l'aide des mêmes termes de recherche, en novembre 2016 et en septembre 2017. Chaque abrégé extrait a été examiné du point de vue de sa pertinence par au moins deux membres du panel; des choix ont ensuite été faits pour l'extraction d'articles complets par consensus des deux examinateurs lorsqu'il s'agissait d'essais cliniques ou d'études de cohortes sur la PPrE ou la PPE faisant état de résultats qui nous intéressaient. Chaque article extrait a d'abord été examiné par au moins deux membres du panel, en ce qui concernait les données pertinentes aux questions à aborder dans les lignes directrices. Les conclusions ont été extraites et transposées dans des formulaires électroniques standardisés, puis examinées dans les discussions des groupes thématiques qui ont évalué de manière critique la qualité des données à l'aide du système GRADE (qui recommande de prendre en considération le type d'étude, les limites de celle-ci, la constance des observations d'une étude à l'autre, le caractère indirect de la preuve, l'imprécision, les biais de la publication, l'ampleur de l'effet, les variables confusionnelles et les gradients dose-réponse).²⁹⁻³¹ Les diagrammes de la sélection des études

pour nos questions clés sont présentés à l'Appendice 3. Un sommaire des conclusions est présenté à l'Appendice 4.

Les groupes thématiques ont ensuite formulé le phrasé préliminaire et la gradation de chaque recommandation en utilisant la terminologie GRADE (Encadré 1), après considération du degré de certitude générale des données scientifiques, des résultats désirables et indésirables, des valeurs des patients, des ressources requises et de la faisabilité. Afin de s'entendre sur le phrasé et le grade, les membres du panel se sont réunis en personne (à Toronto, les 15 et 16 avril 2017) puis ont eu des séries de conférences téléphoniques et des discussions électroniques. Les énoncés finaux ont été approuvés par voie de consensus plutôt que par processus de vote formel. Les groupes thématiques ont ensuite rédigé un sommaire des données à l'appui de chaque énoncé, dans le texte de la ligne directrice.

Les recommandations provisoires ont été soumises à une consultation auprès de représentants de la communauté du VIH (médecins, chercheurs, membres de la communauté), pendant et après un forum ouvert à l'occasion du Congrès de 2016 de l'Association canadienne de recherche sur le VIH.

Les énoncés finaux ont été approuvés par voie de consensus plutôt que par processus de vote formel. On a ensuite demandé des approbations officielles de quelques organismes nationaux pertinents; chaque organisme invité à donner son appui aux lignes directrices a eu l'occasion d'examiner et de commenter l'ébauche de document avant d'accepter de l'appuyer. Le document final qui en a résulté a été approuvé par tous les membres du panel avant d'être soumis pour publication.

GESTION D'INTÉRÊTS CONCURRENTS

Tous les membres du panel ont accepté de se soumettre à des conditions de mandat qui incluaient de divulguer publiquement tous les éléments de conflits d'intérêts, perçus et réels, au début ainsi qu'à la fin du processus de développement des lignes directrices. Afin de gérer les possibilités d'intérêts divergents, les déclarations de conflits d'intérêts ont été déposées sur un serveur partagé accessible à tous les membres du panel. Les membres du panel qui avaient des intérêts concurrents étaient autorisés à participer sans restriction aux discussions de panel.

Aperçu des recommandations

Un résumé des recommandations est présenté dans l'Encadré 2. Ces éléments font l'objet d'une discussion complète dans la suite du présent document.

Encadré 2. Recommandations pour l'utilisation de la PPrE et de la PPE au Canada

Indications de la PPrE

1. La PPrE est recommandée pour les hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité] et les femmes transgenres [grade 1B; recommandation forte, données de qualité modérée] qui déclarent avoir eu du sexe anal sans condom au cours des 6 mois précédents et qui présentent l'un ou l'autre des facteurs suivants :
 - a. syphilis infectieuse ou ITS bactérienne rectale, en particulier si diagnostiquée au cours des 12 mois précédents
 - b. utilisation répétée de la PPE (plus d'une fois)

- c. relation sexuelle en cours avec un partenaire séropositif pour le VIH et présentant un risque significatif* de VIH transmissible (*voir le Tableau 1 pour les définitions du risque)
- d. pointage de risque ≥ 11 sur l'échelle du risque d'incidence élevée HIRI-MSM [*High-incidence risk index*] (Tableau supplémentaire 2)

La PPrE n'est pas recommandée dans le contexte d'une relation stable et exclusive avec un partenaire unique à risque nul ou négligeable d'avoir une infection à VIH transmissible [grade 1B; recommandation forte, données de qualité modérée].

2. Nous recommandons la PPrE, dans une relation hétérosexuelle sérodifférente, pour un partenaire séronégatif qui déclare du sexe vaginal ou anal sans condom et dont le partenaire séropositif présente un risque significatif* de VIH transmissible [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité]. La PPrE peut être envisagée pour le partenaire séronégatif, dans une relation hétérosexuelle sérodifférente, déclarant du sexe vaginal ou anal sans condom et dont le partenaire séropositif présente un risque non négligeable* de VIH transmissible [grade 2B; recommandation faible, données de qualité modérée]. (*Voir le Tableau 1 pour les définitions du risque)
3. La PPrE peut être envisagée pour des personnes utilisatrices de drogues par injection qui partagent du matériel d'injection de drogue avec une personne présentant un risque non négligeable* d'infection à VIH [grade 2B; recommandation faible, données de qualité modérée]. (*Voir le Tableau 1 pour les définitions du risque)

Régimes recommandés pour la PPrE

4. Le régime recommandé pour utilisation en PPrE est le ténofovir DF/emtricitabine 300/200mg pris oralement une fois par jour [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité].
5. Comme autre possibilité, chez les HARSAH, le ténofovir DF/emtricitabine 300/200 mg administré « à la demande » peut être envisagé (2 pilules prises ensemble entre 2 et 24 heures avant la première exposition sexuelle, puis une pilule par jour jusqu'à 48 heures après la dernière activité sexuelle) [grade 2A; recommandation faible, données probantes de grande qualité].

Indications de la PPEn

6. Nous recommandons la PPEn pour les individus séronégatifs pour le VIH qui se présentent dans un délai maximum de 72 heures après une exposition comportant un risque modéré ou élevé de transmission du VIH et impliquant une personne qui présente un risque significatif* de VIH transmissible [grade 1C; recommandation forte, données de faible qualité]. (*Voir les Tableaux 1 et 2 pour les définitions)
7. La PPEn peut être envisagée pour des individus séronégatifs pour le VIH qui se présentent dans un délai maximum de 72 heures après une exposition comportant un risque modéré ou élevé de transmission du VIH et impliquant une personne qui présente un risque faible, mais non négligeable* de VIH transmissible [grade 2C; recommandation faible, données de faible qualité]. (*Voir les Tableaux 1-2 pour les définitions)
8. Nous recommandons que la PPEn soit amorcée le plus tôt possible après l'exposition – soit jusqu'à un maximum de 72 heures après l'exposition [grade 1D; recommandation forte, données de très faible qualité].

Régimes recommandés pour la PPEn

9. Les régimes suivants sont recommandés en traitement de premier recours pour la PPEn (Tableaux 5 et A5) :
 - a. TDF/FTC 1 comprimé P.O. par jour et raltégravir 400mg P.O. deux fois par jour pendant 28 jours [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité], ou
 - b. TDF/FTC 1 comprimé P.O. par jour et dolutégravir 50mg P.O. par jour pendant 28 jours [grade 1C; recommandation forte, données de faible qualité], ou
 - c. TDF/FTC 1 comprimé P.O. par jour et darunavir 800mg P.O. par jour + ritonavir 100mg P.O. par jour pendant 28 jours [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité].
10. Lorsque l'indication de PPEn est clairement démontrée, la totalité des médicaments de la PPE peut être remise au patient dès l'amorce, plutôt qu'une trousse de départ [grade 2A; recommandation faible, données probantes de grande qualité].

L'Encadré 3 décrit les facteurs qui devraient faire partie d'une approche des systèmes de santé en matière de PPrE et de PPEn.

PRÉVENTION COMBINÉE DU VIH

Les essais cliniques portant sur la PPrE et sur la PPEn ont encadré ces interventions par un ensemble complet de services de prévention du VIH, incluant un counseling sur la réduction du risque, la prestation de condoms et des dépistages réguliers du VIH et des ITSS. Puisque le défaut de fournir ces services dans la pratique clinique ou dans des études interventionnelles sur la prévention du VIH serait contraire à l'éthique, nous conseillons qu'ils soient intégrés dans toute prestation clinique d'une PPrE ou d'une PPEn. Dans plusieurs parties du Canada, d'autres stratégies prouvées de réduction des méfaits comme les programmes de seringues et le traitement de substitution d'opiacés n'ont pas encore été mise en œuvre à la pleine mesure de leur potentiel, en dépit de preuves existantes de leur efficacité.³²⁻³⁴ Des efforts additionnels sont recommandés pour mettre en œuvre ces interventions.

L'expression « conditions syndémiques » fait référence à des épidémies concurrentes multiples qui interagissent entre elles et aggravent leurs effets respectifs.³⁵ Une vulnérabilité accrue au VIH a été associée à des conditions syndémiques comme la consommation de substances, la violence d'un partenaire, la dépression et la maltraitance sexuelle pendant l'enfance, parmi les HARSAH,³⁶ de même qu'à des conditions comme la consommation de substances et la violence parmi les femmes.³⁷

Encadré 3. Une approche des systèmes de santé à l'utilisation de la PPrE et de la PPEn au Canada

- La PPrE et la PPEn devraient faire partie d'une stratégie de prévention combinée incluant des interventions comportementales (p. ex., condoms, counseling sur la réduction des risques, réduction du nombre de partenaires), des interventions biomédicales (p. ex., traitement des partenaires séropositifs pour le VIH, dépistage et traitement des infections transmissibles sexuellement) et une attention aux conditions syndémiques (p. ex., dépression, consommation de substances) pouvant prédisposer des personnes à des comportements de prise de risques accrus.
- Les systèmes de santé devraient assurer l'accessibilité d'autres interventions de réduction des méfaits à l'intention des personnes qui consomment des drogues par injection, y compris des programmes de distribution de matériel d'injection stérile et des traitements à base de médicaments pour des troubles de consommation de substances.

- Les systèmes de santé devraient s’efforcer d’impliquer un grand nombre et un large éventail d’intervenants cliniques qualifiés, dans l’amorce et la prestation du suivi pour la PPrE et la PPE, y compris les médecins de famille et spécialistes, infirmiers, infirmiers praticiens et pharmaciens, lorsque les normes provinciales sur la portée de la pratique le permettent, ou en vertu d’une délégation appropriée de responsabilité. Des intervenants non prescripteurs qui sont fournisseurs de soins ou de services de santé devraient être encouragés à jouer des rôles en lien avec la prestation de la PPrE et de la PPE, y compris le monitoring clinique, le dépistage et la prise en charge des infections transmissibles sexuellement, le counseling sur la réduction des risques ainsi que le soutien à l’observance thérapeutique.
- Les médicaments pour la PPE devraient être rapidement accessibles dans les services des urgences et dans certaines cliniques (p. ex., cliniques d’ITS et servant des populations à risque) ainsi que dans les pharmacies où ils sont susceptibles d’être requis urgemment.
- Les fournisseurs de PPrE et de PPE devraient être prêts à fournir rapidement des références à des soins en VIH aux personnes qui reçoivent un résultat positif pour le VIH lors d’une évaluation initiale pour la PPrE ou la PPE ou d’un suivi ultérieur.
- Les personnes séronégatives pour le VIH qui sont à risque de contracter celui-ci, y compris celles qui ont des rapports sexuels vaginaux ou anaux sans condom et celles qui s’injectent des drogues, devraient recevoir du counseling sur la PPrE et être considérées comme des candidates pour la PPrE.

Plusieurs études ont observé des associations spécifiques entre la présence de facteurs syndémiques et l’utilisation de la PPrE ou de la PPE. Dans deux études auprès de HARSAH de Toronto qui étaient demandeurs ou utilisateurs de la PPrE, les taux de dépression et de consommation problématique d’alcool ou de drogues atteignaient jusqu’à 42 %, 37,5 % et 34,5 % respectivement, selon des instruments psychométriques standardisés.^{38,39} Dans un essai sur la prévention comportementale du VIH auprès de 4 295 HARSAH aux États-Unis, le recours à la PPE a été associé à la consommation de drogues par injection (RCa=2,44, IC95%=1,69-3,51) et de drogues non injectées (RCa=1,5, IC95%=1,1-1,9).⁴⁰ Parmi 788 HARSAH ayant reçu une PPE à Boston, 7,4 % présentaient un trouble chronique de consommation de méthamphétamine cristallisée lors de leur premier recours à la PPE, et la consommation de méthamphétamine cristallisée a été pour sa part associée au trouble dépressif majeur, au trouble d’anxiété, au trouble de déficit d’attention, à l’itinérance ou à l’instabilité du logement ainsi qu’à une incidence accrue du VIH (RCa=3,61, IC95%=1,51-8,60).⁴¹ Parmi 145 adolescents se présentant dans des services des urgences pour une PPE dans le contexte d’une agression sexuelle, 47 % avaient un diagnostic psychiatrique préexistant.⁴² Par conséquent, les rencontres de patients pour une PPrE et une PPE pourraient être d’importantes occasions de reconnaître et d’aborder ces enjeux psychosociaux sous-jacents puisqu’ils sont des facteurs de risque pour l’acquisition du VIH et sont associés à une moins bonne observance thérapeutique à la PPrE/PPE.⁴² Cependant, on manque de données concernant des stratégies spécifiques pour dépister ces affections chez les patients.

ORGANISATION DES SERVICES DE SANTÉ POUR LA PRESTATION DE LA PPrE ET DE LA PPE

On manque de données comparant explicitement les résultats cliniques et la qualité des soins selon le type d’intervenant et de milieu. Cependant, compte tenu de la diversité d’activités en cause dans la prestation de soins holistiques de PPrE/PPE, incluant le counseling sur la réduction des risques, le counseling sur les médicaments, le soutien à l’observance thérapeutique et les soins cliniques proprement dits, il pourrait être avantageux d’y impliquer une variété de fournisseurs de services cliniques et sociaux : cela pourrait favoriser des améliorations de l’efficacité, de la rentabilité, de la

satisfaction des patients ainsi que de la qualité des soins.⁴³⁻⁴⁶ Par ailleurs, des prescripteurs de PPrE et de PPEn devraient être faciles d'accès dans de multiples points de services, y compris les urgences, centres de counseling/dépistage en VIH/ITS, établissements de santé pour étudiants, cliniques prénatales et de planification familiale, de même que dans des pharmacies. Des données limitées démontrent d'ailleurs une participation élevée à des projets de démonstration concernant la PPrE par le biais de divers points d'accès (p. ex., cliniques d'ITS, programmes de santé génésique),⁴⁷ ce qui semble indiquer qu'une variété de milieux de pratique peut être utile pour joindre des individus à risque. En présence d'une variété accrue de fournisseurs devenant impliqués dans la prestation de la PPrE/PPEn, il est important également que des experts soient disponibles pour consultation afin de soutenir les fournisseurs de soins de santé dans l'évaluation des cas, l'initiation de la PPrE et de la PPEn ainsi que le suivi.

Puisque l'accès en temps opportun à des médicaments antirétroviraux (ARV) est crucial au succès de la PPEn, les milieux cliniques où la PPEn est susceptible d'être prescrite ou fournie devraient s'assurer d'avoir sur place des stocks adéquats des médicaments. Des efforts pour éliminer les obstacles administratifs à l'accès à la PPEn sont également recommandés.⁴⁸

Si un patient contracte l'infection à VIH alors qu'il est en évaluation pour la PPrE ou la PPEn, ou en train de suivre l'un de ces traitements, il est essentiel de le mettre en contact rapidement avec des soins pour le VIH, car l'amorce précoce du traitement du VIH est associée à une diminution de la morbidité/mortalité^{49,50} ainsi qu'à une diminution de la transmission ultérieure du VIH.^{9,10,51} Un arrimage précoce aux soins peut faciliter l'amorce d'une thérapie ARV et la suppression virologique rapide, et peut réduire la perte de suivi.⁵²

REHAUSSER LA SENSIBILISATION À PROPOS DE LA PPrE ET DE LA PPEn CHEZ LES PERSONNES À RISQUE

La décision concernant l'amorce de la PPrE ou de la PPEn devrait être prise conjointement par le patient et son fournisseur de soins. Cependant, les patients ne peuvent participer à une telle décision que s'ils sont informés de l'existence de ces interventions ainsi que de leurs risques et bienfaits. La connaissance de la PPrE et de la PPEn dans les populations à risque, au Canada, est variable. Par conséquent, des efforts pour rehausser la sensibilisation concernant ces interventions sont nécessaires au palier communautaire – et les intervenants devraient donner du counseling sur la PPrE et la PPEn aux individus à risque dans le cadre des soins de routine.

Recommandations relatives à l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PPrE) contre le VIH au Canada

INDICATIONS DE LA PPrE

Hommes gais, bisexuels, hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) et femmes transgenres (FTG)

1. La PPrE est recommandée pour les HARSAH [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité] et les FTG [grade 1B; recommandation forte, données de qualité modérée] qui déclarent avoir eu du sexe anal sans condom au cours des 6 mois précédents et qui présentent l'un ou l'autre des facteurs suivants :
 - a. syphilis infectieuse ou ITS bactérienne rectale, en particulier si diagnostiquée au cours des 12 mois précédents

- b. utilisation répétée de la PPEn (plus d'une fois)
- c. relation sexuelle en cours avec un partenaire séropositif pour le VIH et présentant un risque significatif* de VIH transmissible (*voir le Tableau 1 pour les définitions du risque)
- d. pointage de risque ≥ 11 sur l'échelle du risque d'incidence élevée HIRI-MSM [*High-incidence risk index*] (Tableau supplémentaire 2)

La PPrE n'est pas recommandée dans le contexte d'une relation stable et exclusive avec un partenaire unique à risque nul ou négligeable d'avoir une infection à VIH transmissible [grade 1B; recommandation forte, données de qualité modérée].

Données probantes pour l'utilisation de la PPrE chez des HARSAH

Des données de grande qualité démontrent que la PPrE est efficace pour prévenir le VIH chez les HARSAH (Appendice 4). Dans l'essai contrôlé randomisé (ECR) iPrEx, la prise orale de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine (TDF/FTC) a réduit l'incidence du VIH de 44 % en analyse selon l'intention de traiter;⁵³ et dans l'étude ouverte PROUD, elle a réduit l'acquisition du VIH de 86 %.⁵⁴ Un taux encore plus élevé de réduction, s'approchant de 100 % (IC95%=86%-100%), a été observé chez les HARSAH ayant une observance thérapeutique élevée, dans l'étude de cohorte en essai de prolongation ouvert d'iPrEX,⁵⁵ soulignant l'importance de stratégies pour soutenir l'observance thérapeutique (voir ci-dessous). Les résultats du US PrEP Demonstration Project, réalisé dans trois villes des États-Unis, n'ont démontré que deux cas d'infection par le VIH (incidence=0,43; IC95%=0,05–1,54) parmi 557 HARSAH et femmes transgenres, et les deux personnes en cause avaient des taux sanguins de ténofovir indiquant une mauvaise observance thérapeutique.⁵⁶ De façon similaire, des données d'observation du monde réel, auprès d'une cohorte de 667 HARSAH recevant des soins de PPrE dans le cadre d'un régime de soins de santé gérés, à San Francisco, n'ont démontré aucun cas d'infection par le VIH au cours d'une période de suivi de deux ans.⁵⁷

L'évaluation des données relatives aux FTG a été rétrogradée à la qualité modérée, puisqu'il s'agit principalement de données extrapolées de celles concernant les HARSAH. Bien que l'essai iPrEx ait enrôlé des femmes transgenres et que les analyses de sous-groupe contrôlant le facteur de l'observance thérapeutique semblent indiquer pour les FTG des degrés de protection semblable à celle observée chez les HARSAH,⁵⁸ le corpus de données sur l'efficacité de la PPrE dans cette population demeure faible.⁵⁹

Évaluation des risques pour la PPrE

Pour définir quels HARSAH et quelles FTG sont « à risque élevé », le panel a d'abord pris en considération que le sexe anal sans condom (SASC) est le principal comportement à risque alimentant l'incidence de l'infection par le VIH dans ces populations. La PPrE peut être envisagée pour tous les HARSAH et toutes les FTG n'ayant pas l'infection à VIH, sauf en cas de relation monogame avec un partenaire présentant un risque nul ou négligeable d'avoir une infection à VIH transmissible.⁵¹

La reconnaissance de facteurs de risque additionnels prédisant un risque élevé de contracter le VIH, chez des HARSAH, est un élément important de l'évaluation pour envisager la PPrE. Les critères énumérés ont été sélectionnés parce que des études par observation bien réalisées démontrent que ces facteurs de risque spécifiques sont associés à une forte incidence d'infection subséquente par le VIH, chez les HARSAH. Tout d'abord, certaines ITS bactériennes sont de forts prédicteurs de risque subséquent pour le VIH. Dans une cohorte de la ville de New York, le risque relatif d'infection à VIH était de 2,58 (IC95% =1,33-5,03) parmi les HARSAH participants ayant une gonorrhée et/ou une chlamydia

rectale, et 1 sur 15 de ces individus a été diagnostiqué d'infection à VIH dans un délai d'un peu moins d'un an après le diagnostic d'ITS;⁶⁰ des résultats comparables ont été signalés dans l'État de Washington.⁶¹ Une incidence pareillement élevée du VIH s'observe après l'infection par la syphilis.⁶¹⁻⁶³ Il est à noter que la syphilis ainsi que les ITS rectales peuvent souvent être asymptomatiques, ce qui met en relief l'importance du dépistage périodique d'ITS chez les HARSAH sexuellement actifs, conformément aux lignes directrices canadiennes actuelles.⁶⁴ Le recours antérieur à une PPE est un autre facteur potentiel d'indication de la PPrE,^{65,66} avec un ratio des taux d'incidence du VIH de 4,8 (IC95%=2,0-11,5) en comparaison avec une cohorte générale de HARSAH, dans un rapport d'Amsterdam,⁶⁷ de même que selon des données de la Colombie-Britannique (C.-B.) indiquant que l'utilisation récurrente de la PPE est associée à une incidence de 7,14/100 années-personnes parmi les HARSAH.⁶⁸ Avoir un partenaire sexuel continu ayant l'infection à VIH et présentant un risque significatif de VIH transmissible (voir le Tableau 1 pour les définitions) constitue un autre facteur approprié d'indication de la PPrE; ceci devrait toutefois être réévalué si le risque de VIH transmissible chez le partenaire séropositif connaît un changement (p. ex., en raison de la suppression virologique à la suite de l'amorce d'une thérapie antirétrovirale).

L'utilisation d'un instrument d'évaluation validé pour prédire l'incidence du VIH, comme l'échelle de risque HIRI-MSM, est également un moyen clinique utile pour reconnaître un HARSAH à risque élevé. Cette échelle a été développée expressément pour déterminer si un HARSAH aurait avantage à recevoir la PPrE; ses auteurs suggèrent que la PPrE soit envisagée pour les hommes dont le pointage est de 10 ou plus.⁶⁹ Étant donné que les recommandations du panel pour la PPrE chez les HARSAH sont basées sur des antécédents de sexe anal sans condom *et* de risque additionnel et parce que le sexe anal est en soi associé à 10 points sur cette échelle, un pointage de 11 ou plus est suggéré comme référence. Dans la cohorte de HARSAH de Vancouver nommée Momentum, un pointage de 10 ou plus a été associé à une incidence de 2,04/100 années-personnes; un pointage de 25 ou plus a été associé à une incidence de 7,04/100 années-personnes.⁷⁰

Ces recommandations sont fortes parce que la PPrE a une bonne acceptabilité,⁷¹ une excellente innocuité et une efficacité élevée dans cette population; parce que ces critères sont faciles à identifier par les patients ainsi que par les intervenants; et parce que le risque élevé d'infection par le VIH qui s'associe à ces critères permet d'emblée de prédire un rapport coût-efficacité avantageux. Bien que la PPrE soit associée à un léger risque de toxicités rénale et osseuse, ces altérations sont généralement réversibles^{72,73} et le panel n'a pas jugé que ces risques étaient d'une ampleur qui justifierait de qualifier cette recommandation comme étant faible.

Hétérosexuels

- 2. Nous recommandons la PPrE, dans une relation hétérosexuelle sérodifférente, pour un partenaire séronégatif qui déclare du sexe vaginal ou anal sans condom et dont le partenaire séropositif présente un risque significatif* de VIH transmissible [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité]. La PPrE peut être envisagée pour le partenaire séronégatif dans une relation hétérosexuelle sérodifférente déclarant du sexe vaginal ou anal sans condom et dont le partenaire séropositif présente un risque non négligeable* de VIH transmissible [grade 2B; recommandation faible, données de qualité modérée]. (*Voir le Tableau 1 pour les définitions du risque)**

Des données probantes de grande qualité ont démontré que l'efficacité de la PPrE est élevée chez les personnes hétérosexuelles, hommes et femmes (Appendice 4). Spécifiquement, la prise orale quotidienne de TDF/FTC s'est révélée efficace pour prévenir le VIH chez les hétérosexuels en Afrique subsaharienne – bien que deux autres études n'aient pas observé de bienfait protecteur associé à la PPrE dans ce contexte (les essais FEMPrEP et VOICE) en raison probablement de lacunes dans l'observance thérapeutique.^{74,75} L'étude Partners PrEP, un essai randomisé, a conclu à une diminution de 75 % (IC95%=55-87%) de l'acquisition du VIH chez les participants faisant partie d'un couple hétérosexuel sérodifférent (c.-à-d. les personnes qui n'ont pas l'infection à VIH et dont le partenaire a cette infection).⁷⁶ L'étude TDF2, un essai randomisé, a conclu à une efficacité de 62,2 % (IC95% =21,5%-83,4%) chez des adultes hétérosexuels actifs sexuellement dans un environnement à forte prévalence (au Botswana).⁷⁷ Le fait de diriger la prestation de la PPrE vers les personnes dont le partenaire présente potentiellement un risque significatif ou non négligeable de VIH transmissible est appuyé par les critères d'admissibilité de l'essai Partners PrEP,⁷⁸ de même que par les données du Partners Demonstration Project qui a conclu que la prestation de la PPrE à des adultes séronégatifs en couple sérodifférent dans un délai de jusqu'à six mois après l'amorce d'une thérapie antirétrovirale par le partenaire séropositif pour le VIH était associée à une diminution de 96 % (IC95%=81-99%) de l'incidence du VIH en comparaison avec le taux prédit dans la même population en l'absence de ladite thérapie et de la PPrE.⁷⁹

Des analyses emboîtées, dans le cadre de l'essai Partners PrEP, indiquent que la PPrE n'a pas d'effet indésirable sur l'efficacité de la contraception hormonale par voie orale, injectable et implantable,⁸⁰ et que l'acétate de médroxyprogestérone-retard n'affecte pas l'efficacité de la PPrE chez les femmes ni chez leurs partenaires de sexe masculin.⁸¹

Les données sur l'utilisation de la PPrE en période péri-conceptionnelle demeurent limitées. Des séries de cas semblent indiquer que la PPrE est une option sécuritaire et efficace pour les femmes n'ayant pas le VIH et désirant tomber enceintes avec un partenaire séropositif pour le VIH, en combinaison avec des stratégies additionnelles incluant une thérapie antirétrovirale suppressive chez le partenaire séropositif, l'absence confirmée d'ITS concomitantes et une relation sexuelle en période opportune en relation avec l'ovulation.⁸²⁻⁸⁴ Une étude emboîtée dans le cadre de l'essai Partners PrEP a conclu que la PPrE n'affecte pas la fertilité masculine, comme le démontrent des fréquences semblables de cas de naissances vivantes et de pertes de grossesse parmi les partenaires d'hommes utilisant la PPrE en comparaison avec des hommes recevant un placebo.⁸⁵ Les résultats d'une étude de modélisation indiquent que la PPrE offre peu d'avantages si le partenaire séropositif de sexe masculin suit un TAR et a une charge virale supprimée.⁸⁶

Nos recommandations se concentrent sur les hétérosexuels en relation sérodifférente connue, car le risque d'acquisition du VIH peut être facilement identifié dans ce contexte et parce que la prévalence du VIH dans la population hétérosexuelle générale du Canada est faible.^{23,25} Lorsqu'ils envisagent de recommander la PPrE à un adulte hétérosexuel parce qu'il a des partenaires sexuels multiples de statut VIH inconnu, les praticiens doivent prendre leur décision au cas par cas, en considérant les données sur l'épidémiologie locale et les expositions/comportements à risque déclarés par le patient à propos de son partenaire. Le panel n'a identifié aucun instrument d'évaluation validé pour prédire l'infection incidente chez des adultes hétérosexuels dans les circonstances d'un pays industrialisé comme le Canada.

Personnes qui s'injectent des drogues

- 3. La PPrE peut être envisagée pour des personnes qui s'injectent des drogues si elles qui partagent du matériel d'injection de drogue avec une personne présentant un risque non négligeable* d'infection à VIH [grade 2B; recommandation faible, données de qualité modérée]. (*Voir le Tableau 1 pour les définitions du risque)**

L'essai Bangkok Tenofovir Study, le seul ECR sur la PPrE chez des personnes qui s'injectent des drogues (PID), a démontré que la prise orale quotidienne de TDF (sans emtricitabine) conduisait à une diminution de 48,9 % (IC95%=9,6-72,2%) de l'infection par le VIH.⁸⁷ Une efficacité plus grande, 74 %, a été observée dans le groupe de participants présentant des concentrations détectables de ténofovir.⁸⁷ Ces données ont été estimées comme étant de qualité modérée en raison de deux limites principales. D'abord, en vertu du droit thaïlandais, on n'a pas pu fournir de seringues stériles aux participants à l'étude, ce qui signifie que l'on n'a pas pu mesurer l'avantage additionnel de la PPrE lorsqu'un ensemble complet de stratégies de prévention fondées sur des données est également mis en œuvre, pour des PID. Deuxièmement, dans cet essai et de manière générale, il n'était pas possible de différencier l'efficacité de la PPrE attribuable à la prévention de la transmission sexuelle et celle qui concerne la transmission parentérale, bien que le risque sexuel puisse également constituer une indication de la PPrE, comme nous l'avons signalé ci-dessus. Par ailleurs, les données sont relativement limitées en ce qui concerne la faisabilité, le rapport coût-efficacité ainsi que l'acceptabilité de la PPrE dans cette population. Par conséquent, la recommandation d'utiliser la PPrE chez les PID est faible.

L'instrument ARCH-IDU pour l'évaluation du risque peut être utile aux cliniciens qui envisagent de recommander la PPrE aux patients qui s'injectent des drogues,⁸⁸ mais cet outil n'a pas été validé avec autant de rigueur que l'échelle HIRI-MSM pour les HARSAH.⁶⁹ Au Canada, la PPrE pour la prévention de l'infection par le VIH associée à l'injection de drogue constitue un usage hors indication du TDF/FTC. Le panel souligne que les systèmes de santé devraient assurer l'accessibilité complète des autres stratégies éprouvées de réduction des méfaits,³²⁻³⁴ comme susmentionné.

PRESTATION DE LA PPrE

Régimes recommandés pour la PPrE

- 4. Le régime recommandé pour utilisation en PPrE est le ténofovir DF/emtricitabine 300/200mg pris oralement une fois par jour [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité].**

La prise quotidienne de TDF/FTC est le régime de choix parce qu'il a fait l'objet du plus grand nombre d'évaluations dans le cadre d'études de grande qualité auprès de diverses populations à risque.^{53,55,76,77,89} Il est à noter que, bien que ce régime n'a pas été associé à une efficacité préventive dans deux essais cliniques à grande échelle auprès de femmes en Afrique (FEM-PrEP et VOICE), il existe un consensus quant au lien entre ces résultats négatifs et une faible observance thérapeutique aux médicaments étudiés, dans le cadre de ces essais contrôlés contre placebo.^{74,75,90}

Des données pharmacocinétiques portent à croire que des concentrations de médicaments correspondant à des niveaux élevés de protection sont atteintes en quatre à sept jours dans le tissu rectal, chez les HARSAH qui utilisent ce régime.^{91,92} Les données sur le temps nécessaire pour obtenir une protection dans le cas d'expositions cervicovaginales sont plus rares, mais donnent à croire que des concentrations stables peuvent être présentes après déjà sept jours; aucune donnée n'est disponible en

ce qui concerne les expositions péniennes.⁹² Les utilisateurs de la PPrE devraient être informés de ces principes afin de ne pas croire que la protection est immédiate.

Dans l'ensemble, la prise orale de TDF/FTC a été bien tolérée dans les essais cliniques : peu d'abandons ont été attribués à des effets indésirables, bien que des symptômes gastro-intestinaux comme la nausée et la douleur abdominale ont été associés à des interruptions passagères de la PPrE dans deux études.^{55,89} Une méta-analyse de dix essais contrôlés contre placebo a démontré que la fréquence d'effets indésirables est semblable à celle associée au placebo (RC=1,01, IC95%=0,99-1,03).⁹³

La prise quotidienne de TDF seul a réduit l'incidence du VIH de 67 % chez les hommes et femmes hétérosexuels participant à l'étude Partners PrEP,⁷⁶ et de 49 % chez les PID participant à l'essai Bangkok Tenofovir Study;⁸⁷ elle n'a cependant pas contribué à prévenir le VIH chez les femmes participant à l'étude VOICE, où une faible observance thérapeutique a été observée.⁷⁵ Bien que ce régime ait satisfait aux critères d'une efficacité non inférieure à celle de la prise quotidienne de TDF/FTC dans l'étude Partners PrEP (RR=0,67, IC95%=0,39-1,17),⁷⁶ le corpus plus abondant de données concernant la prise quotidienne de TDF/FTC et l'absence d'avantage majeur en terme d'innocuité⁹⁴ ou de coût (vu la disponibilité du TDF/FTC en version générique, au Canada) en comparaison avec la combinaison TDF/FTC font en sorte que le TDF seul n'est pas recommandé pour la PPrE en ce moment. Fait d'importance, il n'y a pas de données concernant l'utilisation humaine de ténofovir alafénamide/emtricitabine (TAF/FTC) pour la PPrE, à l'heure actuelle, et ni ce régime ni aucun autre médicament antirétroviral existant ne peut être recommandé pour la PPrE avant que des résultats d'essais cliniques soient publiés.

- 5. Comme autre possibilité, chez les HARSAH, le ténofovir DF/emtricitabine 300/200 mg administré « à la demande » peut être envisagé (2 pilules prises ensemble entre 2 et 24 heures avant la première exposition sexuelle, puis une pilule par jour jusqu'à 48 heures après la dernière activité sexuelle) [grade 2A; recommandation faible, données probantes de grande qualité].**

La PPrE « à la demande » a été étudiée dans un essai clinique contrôlé randomisé auprès de HARSAH – l'étude IPERGAY, qui a conclu à une efficacité de 86 %.⁹⁵ Dans cette étude, le régime utilisé était une dose de charge (de deux comprimés) de TDF/FTC à prendre entre 2 et 24 heures avant une relation sexuelle, puis un comprimé quotidiennement jusqu'à 48 heures après la dernière activité sexuelle. Si l'activité sexuelle reprenait en moins de sept jours, on recommandait de poursuivre le régime, mais en recommençant par un seul comprimé avant le premier rapport sexuel (plutôt qu'une nouvelle dose de charge); et si l'activité sexuelle reprenait après un délai de plus d'une semaine, alors un régime complet était repris du début, avec une dose de charge (de deux comprimés). Ce régime était conçu de manière à favoriser l'observance thérapeutique chez des individus susceptibles d'avoir de la difficulté à suivre un régime quotidien et qui sont capables de prédire des périodes d'activité sexuelle lors desquelles ils seraient à risque de contracter le VIH. Il est à noter que les participants à cette étude ont utilisé un nombre médian de 15 comprimés par mois; par conséquent, l'efficacité déclarée concorde avec la conclusion de l'essai de prolongation ouvert d'iPrEX (iPrEX-OLE) selon laquelle l'efficacité est très élevée même chez des personnes chez lesquelles la prise quotidienne de PPrE n'était que de quatre jours par semaine.⁵⁵ La recommandation est faible en raison d'une incertitude quant à l'efficacité en cas d'expositions sexuelles plus sporadiques (c.-à-d., moins d'une fois la semaine) chez des HARSAH et en raison de l'absence de données claires pour guider la formulation de recommandations pour d'autres

populations. Au Canada, à la différence de la PPrE à prise quotidienne, le dosage à la demande constitue un usage hors indication.

Conseils pratiques pour la prestation de la PPrE

Des conseils pour le suivi des patients prenant la PPrE sont offerts dans les Encadrés 4.1 et 4.2, et expliqués en détail ci-dessous.

Dépistage initial du VIH et suivi

Étant donné que les cas non diagnostiqués de VIH sont courants dans les populations où la PPrE peut être indiquée,⁹⁶ et que le TDF/FTC à lui seul est inadéquat pour atteindre la suppression virologique complète chez une personne séropositive pour le VIH, il est crucial de s'assurer de l'absence d'infection à VIH chronique ou aiguë chez le patient avant d'amorcer la PPrE et avant de renouveler toute prescription de PPrE. Dans quelques cas rares, l'amorce de la PPrE alors que la personne était en phase aiguë de l'infection à VIH, et n'a pas été diagnostiquée, a été démontrée dans des essais cliniques portant sur la PPrE comme étant le facteur principal de développement d'une résistance virale aux médicaments.^{93,97}

Il est donc essentiel de documenter la séronégativité du patient pour le VIH, à l'aide du test le plus sensible qui soit disponible localement, peu de temps avant l'amorce de la PPrE (p. ex., 14 jours; ou selon le moment de récentes expositions afin de s'assurer de prendre en compte de façon appropriée la période fenêtre du test utilisé). Un test de quatrième génération pour la détection mixte d'anticorps au VIH et d'antigènes est préférable, car sa période fenêtre est plus brève que celle des tests antérieurs.⁹⁸ De plus, on devrait procéder à un inventaire des antécédents médicaux complets et à un examen physique, en portant une attention particulière à la recherche de signes et symptômes évoquant l'infection aiguë à VIH (Encadré supplémentaire 1),⁹⁹ tout en reconnaissant que la valeur prédictive, tant positive que négative, de ces observations est limitée.

Encadré 4.1 Conseils pratiques pour la prestation de la prophylaxie pré-exposition

- **Dépistage initial du VIH et suivi** : Chez tout individu pour qui la PPrE est envisagée ou poursuivie, le statut VIH négatif devrait être confirmé peu de temps avant toute ordonnance pour l'amorce ou le maintien de ce traitement. Cette confirmation devrait inclure un test de quatrième génération effectué en laboratoire (ou un test de rechange si celui-ci n'est pas disponible; voir Tableau supplémentaire 3). La confirmation du statut VIH devrait inclure également un examen pour déceler tout signe ou symptôme évocateur d'une infection aiguë à VIH (Encadré supplémentaire 1) au cours des 12 semaines précédentes. Si l'on soupçonne une infection aiguë à VIH, il est suggéré de procéder à une évaluation additionnelle de laboratoire à l'aide d'une analyse par TAAN pour la détection d'ARN du VIH (si disponible) ou de procéder à un deuxième test de quatrième génération après 7 à 21 jours, et la PPrE devrait être retardée ou interrompue jusqu'à la réception du résultat.
- **Surveillance rénale** : Avant l'amorce de la PPrE, on devrait s'assurer de l'absence de maladie rénale sous-jacente à l'aide d'une analyse d'urine et d'un dosage de la créatinine sérique. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé devrait être > 60 ml/minute, pour utiliser la PPrE.
- **Santé osseuse** : L'ostéodensitométrie (DEXA) de routine pour évaluer la densité minérale osseuse n'est pas recommandée dans le cadre d'un bilan en vue d'amorcer la PPrE ou en cours de PPrE, sauf indication contraire selon les lignes directrices d'Ostéoporose Canada. La

PPrE peut être envisagée pour les personnes ayant une faible masse osseuse ou atteintes d'ostéoporose, après discussion des risques et avantages avec elles.

- **Infections transmissibles sexuellement (ITS) et hépatite virale** : Des tests de dépistage des ITSS en laboratoire sont recommandés dans le cadre du bilan initial puis lors de chaque visite de suivi trimestriel, de même qu'un traitement approprié pour toute infection identifiée. Des sérologies pour les hépatites A, B et C devraient être effectuées dans le cadre du bilan initial, de même que la vaccination contre les hépatites A et/ou B dans le cas des personnes non immunes, puis des dépistages sérologiques répétés tous les 12 mois chez les personnes qui demeurent non vaccinées contre l'hépatite B et non infectées par l'hépatite C.
- **Fréquence du suivi** : Nous suggérons un suivi clinique et une évaluation de laboratoire 30 jours après l'amorce de la PPrE puis tous les 3 mois (Tableau 3); toute prescription devrait être d'au maximum 3 mois et ne pas être renouvelée automatiquement.
- **Test de grossesse** : Nous suggérons le dépistage de la grossesse tous les trois mois chez les personnes en âge de procréer qui utilisent la PPrE.
- **Counseling** : Les rencontres cliniques concernant la PPrE devraient inclure des évaluations et des conseils concernant les stratégies de réduction du risque de contracter le VIH, les facteurs syndémiques, les toxicités médicamenteuses potentielles ainsi que l'observance thérapeutique.
- **Soutien à l'observance au traitement** : Les interventions pour soutenir l'observance thérapeutique devraient faire l'objet d'une discussion au moment de l'amorce de la PPrE et d'un suivi actif lors de chaque rencontre de suivi avec le patient; et elles devraient être adaptées à chaque cas. Les interventions spécifiques peuvent inclure les conseils au patient, l'éducation, les aide-mémoire pour la prise des médicaments, la rétroaction et le renforcement comportementaux, le soutien de pairs, les appels ou messages texte de suivi, de même que la minimisation des frais personnels.
- **Arrêt de la PPrE** : Nous suggérons que la PPrE soit maintenue pendant 2 à 28 jours après la dernière exposition au VIH. Après l'arrêt de la PPrE, nous conseillons un test subséquent de dépistage du VIH à l'aide d'une épreuve de quatrième génération lorsque disponible, ou d'une option de rechange (voir Tableau supplémentaire 3), jusqu'à 8 semaines plus tard.

Bien qu'entre 50 et 90 % des personnes nouvellement infectées par le VIH puissent avoir des symptômes du syndrome rétroviral aigu, la valeur prédictive de ces symptômes, individuellement ou en combinaison, est faible.^{100,101} Chez les patients présentant des signes d'infection aiguë à VIH (IAV) au cours des 12 semaines précédentes, mais dont la sérologie pour le VIH est négative, on devrait procéder à un dépistage à l'aide d'un test plus sensible (test par amplification d'acides nucléiques de l'ARN du VIH [TAAN]), si possible, afin d'écarter la possibilité d'IAV avant l'amorce de la PPrE.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Dans des populations à risque élevé, les tests de 4^e génération ont augmenté les taux généraux de détection du VIH d'entre 2 et 4 % en comparaison avec les tests de 3^e génération, et le dépistage par TAAN a conduit à une augmentation de 6 %.¹⁰³ En l'absence du dépistage par TAAN, le test de 4^e génération devrait être répété entre 7 et 21 jours plus tard, et l'amorce de la PPrE devrait être retardée jusqu'à la confirmation du résultat négatif.¹⁰²

Il est recommandé de procéder systématiquement à un dépistage trimestriel du VIH en cours d'utilisation de la PPrE afin de documenter la séronégativité continue pour le VIH avant de renouveler la

prescription de PPrE. L'approche optimale à un résultat de séropositivité n'est pas clairement connue. Les interventions possibles incluent : i) interruption de la PPrE pendant l'attente de la confirmation du statut VIH positif à l'issue d'une analyse par TAAN; ii) ajout de médicaments antirétroviraux au régime de PPrE, à titre d'intensification empirique du traitement pour une infection à VIH soupçonnée d'être résistante à des médicaments (p. ex., ajout de darunavir potentialisé et d'un inhibiteur de l'intégrase); ou iii) continuation de la PPrE selon l'hypothèse qu'il s'agit d'un résultat faux positif (comme il s'en est produit avec des tests de dépistage rapide de 3^e génération par dosage immunoenzymatique et avec des tests de 4^e génération, dans le cadre du US PrEP Demonstration Project¹⁰⁵). Vu l'absence de données définitives, le panel conseille qu'un tel résultat soit considéré comme véridiquement positif et qu'en conséquence la PPrE soit interrompue. L'individu devrait être dirigé sans délai vers un intervenant expérimenté en soins pour le VIH et des tests de résistance du VIH (p. ex., analyse génotypique) devraient être effectués.

Encadré supplémentaire 1. Signes et symptômes d'infection aiguë à VIH^a

Fièvre (53-90 %)
Perte de poids/anorexie (46-76 %)
Fatigue (26-90 %)
Troubles gastro-intestinaux (31-68 %)
Éruption cutanée (9-80 %)
Maux de tête (32-70 %)
Lymphadénopathie (7-75 %)
Pharyngite (15-70 %)
Myalgie ou arthralgie (18-70 %)
Méningite aseptique (24 %)
Ulcères buccaux (10-20 %)
Leucopénie (40 %)

^a Adapté de ⁹⁹

Résistance aux médicaments contre le VIH

La PPrE ne peut entraîner une résistance à des médicaments contre le VIH que si une personne amorce ou poursuit la PPrE alors qu'elle a déjà contracté l'infection à VIH. Comme susmentionné, ceci se produit le plus souvent lorsque la PPrE est amorcée par une personne ayant une infection à VIH aiguë non diagnostiquée,^{93,97} ce qui souligne l'importance du dépistage pour s'assurer de l'absence d'infection aiguë à VIH lors du bilan initial. Les cas de résistance médicamenteuse se manifestant en cours de PPrE sont rares, mais on en a décelé dans les études FEM-PrEP et VOICE où l'observance thérapeutique a été douteuse.^{74,75}

Deux cas d'échec de la PPrE ont été déclarés, chez des HARSAH qui ont probablement contracté une infection à VIH de souches résistantes au TDF/FTC.^{106,107} Le risque d'une telle résistance médicamenteuse transmise dépend de la prévalence populationnelle de ces mutations parmi les personnes vivant avec le VIH, et il varie d'une région à l'autre, mais est généralement considéré comme étant rare.

Surveillance rénale

Le TDF est connu comme étant associé à une néphrotoxicité aux niveaux glomérulaire et tubulaire chez les personnes ayant l'infection à VIH¹⁰⁸⁻¹¹¹ et celles ayant l'infection à VHB.¹¹² Chez les adultes

séronégatifs pour le VIH, la PPrE est associée à des diminutions sous-cliniques du taux estimé de filtration glomérulaire d'environ 1 ml/minute/année de plus qu'un placebo et cet effet est généralement réversible.¹¹³⁻¹¹⁶ La PPrE n'est pas associée de façon significative à la tubulopathie rénale.¹¹⁷ Dans le US PrEP Demonstration Project, la diminution du taux estimé de filtration glomérulaire (TFGe) associé à la PPrE était non progressif jusqu'à la 48^e semaine et une diminution à un TFGe de < 70 ml/min était plus répandue parmi les patients plus âgés ayant un TFGe < 90 ml/min au bilan initial.¹¹⁸ Une récente méta-analyse a conclu que la PPrE était associée à plus de changements de grade 1 ou plus élevé de la créatinine (RC groupé=1,36; IC95%=1,09–1,72), mais l'augmentation de risque absolue n'était que de 0,6 % (IC95% =0,1–1,2 %).⁷² Avant l'amorce de la PPrE, on devrait s'assurer de l'absence de maladie rénale sous-jacente à l'aide d'une analyse d'urine et d'un dosage de la créatinine sérique, et l'on devrait faire preuve de prudence dans le cas d'individus présentant des facteurs de risque de maladie rénale. La PPrE à base de TDF n'est pas conseillée pour les personnes ayant une clairance de la créatinine (ClCr) ou un TFGe sous les 60 ml/minute.¹¹⁹ Le dosage de la créatinine devrait être répété après un mois, puisque des changements à la fonction rénale en lien avec le TDF ont été constatés à peine quatre semaines après dans des études sur la PPrE.¹¹³⁻¹¹⁵ Les diminutions progressives du TFGe devraient être examinées et prises en charge conformément aux lignes directrices de la Société canadienne de néphrologie.^{120,121} L'analyse d'urine n'est par conséquent pas recommandée systématiquement pour les patients recevant la PPrE, puisqu'aucun essai n'a conclu à des différences significatives dans le phosphate sérique ou la fonction tubulaire rénale chez les utilisateurs de la PPrE.¹¹³ Il n'existe pas de données sur des interventions spécifiques pour réduire la toxicité rénale reliée à la PPrE, mais le panel suggère de réduire les néphrotoxines concomitantes, de réduire la déplétion volumique, de prendre en charge l'hypertension et de contrôler la glycémie conformément aux conseils de la Société canadienne de néphrologie.^{120,121}

Santé osseuse

La PPrE est associée également à de légères baisses de la densité minérale osseuse (DMO), ce qui s'apparente aux effets connus du TDF sur les os des patients vivant avec le VIH.^{122,123} Dans l'essai iPrEx, les changements de DMO étaient de l'ordre de -0,61 % à -0,91 % en comparaison avec le placebo, après 24 semaines, mais la situation se stabilisait après ce moment.¹²⁴ Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement.^{73,125} On a mesuré des différences d'entre -0,7 % et -1,1 % après 15 à 24 mois dans une autre étude auprès de HARSAH,¹²⁶ et d'entre -0,84 % et -1,62 % en 30 mois chez les hommes et femmes participant à l'étude botswanaïenne.¹²⁷ Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée dans les études concernant la PPrE, jusqu'ici, mais les durées de suivi sont encore courtes. L'ostéodensitométrie de routine n'est pas recommandée à moins d'indication clinique contraire selon les lignes directrices d'Ostéoporose Canada.¹² La PPrE peut être envisagée pour les personnes ayant une faible masse osseuse ou atteintes d'ostéoporose, après une discussion complète des risques et avantages avec elles. À titre préventif, tous les patients recevant la PPrE devraient recevoir des conseils sur l'apport quotidien en calcium et en vitamine D ainsi qu'au sujet des recommandations d'exercice, tout comme la population générale.¹²⁸

Infections transmissibles sexuellement (ITS) et hépatite virale

Puisque les ITS et les hépatites virales sont prévalentes dans les populations cibles de la PPrE, un dépistage exhaustif et régulier (tous les trois mois dans le cas des ITS) est indiqué.¹²⁹⁻¹³¹ Le dépistage de l'infection à virus de l'hépatite B (VHB) est particulièrement important, puisque les médicaments utilisés dans la PPrE contre le VIH (TDF et FTC) sont également actifs contre le VHB. Les individus qui ne sont pas immuns au VHA et/ou au VHB devraient se voir offrir la vaccination, selon le Guide canadien

d'immunisation.¹³² Ceux qui demeurent susceptibles de contracter le VHB et le VHC devraient être dépistés annuellement, voire plus souvent, selon les symptômes et les risques continus d'exposition,^{131,133} bien qu'en soi l'utilisation de TDF/FTC pourrait les protéger contre l'acquisition du VHB.¹³⁴

Fréquence du suivi

Le calendrier suggéré pour le suivi est une première évaluation un mois après l'amorce de la PPrE, puis des rencontres tous les trois mois; ceci correspond à la routine suivie dans la plupart des études réalisées jusqu'ici.^{53,55,56,76,79,95} Des intervalles plus longs entre les dépistages d'ITS ont été associés à des diagnostics manqués ou à des retards dans le diagnostic de cas d'ITS, dans des populations utilisant la PPrE.^{129,130} Chaque rencontre de suivi devrait couvrir la tolérabilité des médicaments, l'observance thérapeutique, les symptômes d'infection aiguë à VIH et d'ITS, la grossesse (par déclaration d'antécédents et au besoin par test de laboratoire) et la question de la nécessité de poursuivre la PPrE, en plus d'inclure des conseils sur la réduction des risques pour le VIH et sur l'observance thérapeutique.

Les interventions efficaces de counseling sur la réduction des risques incluent comme éléments spécifiques l'éducation sur la transmission du VIH et sur les risques, l'évaluation des motivations du patient ainsi que la formation aux habiletés d'autogestion, de négociation avec le partenaire et d'utilisation des condoms.¹³⁵ Cinq principes sous-tendent l'efficacité des interventions de counseling : cadrer le changement comportemental souhaité comme faisant partie d'un nouveau rôle social; fournir de l'information spécifique sur les enjeux et la population; enseigner des compétences cognitives, affectives et comportementales pour l'auto-prise en charge; discuter des obstacles environnementaux à la réalisation du changement désiré; et fournir des outils pour un soutien continu.¹³⁶ Fait à signaler, les essais cliniques concernant la PPrE ont généralement conclu à une absence d'augmentation ou à une augmentation minimale des comportements à risque, chez les participants.^{54,137-140} Nous traitons d'interventions pour le soutien à l'observance thérapeutique ci-dessous.

Test de grossesse

Il est recommandé de procéder au dépistage systématique de la grossesse lorsque cela est pertinent, car les données sur l'utilisation de la PPrE dans ce contexte sont relativement plus rares; et les patients devraient être informés des risques et bienfaits potentiels (voir ci-dessous).

Counseling

Réduction des risques et facteurs syndémiques : Les utilisateurs de la PPrE devraient être éduqués au sujet des stratégies additionnelles de prévention du VIH qui pourraient leur être bénéfiques. Celles-ci incluent l'utilisation des condoms, le séropositionnement (adopter le rôle insertif plutôt que réceptif dans le sexe anal en raison du risque moindre de contracter le VIH), la PPE, la thérapie antirétrovirale pour le partenaire séropositif pour le VIH, les programmes de seringues ainsi que le traitement de substitution d'opioïdes. Compte tenu de la lourde charge de facteurs syndémiques parmi les utilisateurs de la PPrE,^{38,39} les intervenants devraient dépister activement les troubles de santé mentale et de consommation de substances, et offrir des références à d'autres services si nécessaire.

Toxicités médicamenteuses : Les expériences des patients dans l'utilisation de la PPrE devraient être abordées en tenant compte de leur impact sur l'observance thérapeutique ainsi que des données publiées concernant l'innocuité et la tolérabilité (voir-ci-dessus).

Observance thérapeutique : Un lien direct entre l'observance thérapeutique et l'efficacité préventive a été clairement démontré dans le cadre des essais cliniques initiaux concernant la PPrE. L'essai iPrEx a conclu que l'acquisition de l'infection à VIH avait été réduite de 92 % parmi les participants au groupe actif qui présentaient des concentrations détectables du médicament, comparativement à 44 % en analyse selon l'intention de traiter.⁵³ Dans l'essai clinique Partners PrEP, l'efficacité passait de 75 % en général à 90 % dans le groupe TDF/FTC lorsque le médicament était détectable dans le sang des participants.⁷⁶ Parmi les participants à l'essai thaï auprès de personnes s'injectant des drogues, l'efficacité de la PPrE n'a été que de 49 % en général, mais elle s'élevait par ailleurs à 74 % parmi les participants présentant des concentrations détectables de ténofovir.⁸⁷ En outre, dans l'essai de prolongation ouvert d'iPrEX, auprès de HARSAH, l'incidence du VIH a été réduite de 44 % parmi les participants prenant moins de deux doses hebdomadaires, de 84 % chez ceux prenant 2 ou 3 doses chaque semaine, et de 100 % (IC95%=86%-100%) chez ceux prenant entre 4 et 7 doses chaque semaine.⁵⁵ Ces données portent également à croire que la PPrE est considérablement plus « conciliante » à l'égard d'une observance thérapeutique imparfaite, chez les HARSAH, que ne l'est la thérapie antirétrovirale en présence d'une infection à VIH qui est établie – mais il n'est pas clair que ce soit le cas également dans d'autres populations, en particulier chez les femmes. Compte tenu de l'importance de ce facteur, les intervenants devraient parler activement de l'observance thérapeutique et l'évaluer lors de chaque rencontre avec un patient. Dans l'évaluation de l'observance thérapeutique, il peut être utile de combiner plusieurs stratégies (p. ex., autodéclaration, compte des comprimés, examen des données de renouvellement en pharmacie), puisqu'il a été observé dans des essais cliniques que les renseignements autodéclarés tendent à surestimer l'observance thérapeutique à la PPrE.^{141,142}

Soutien à l'observance au traitement

Des interventions additionnelles pour favoriser l'observance thérapeutique pourraient être justifiées auprès de certains patients, auquel cas elles devraient être adaptées selon l'individu. Cependant, il n'existe que des données limitées au sujet d'interventions spécifiques qui améliorent l'observance thérapeutique à la PPrE et à la PPE. Dans une sous-étude à groupe unique, en Ouganda, auprès des participants ayant une faible observance thérapeutique (< 80 %) dans le cadre de l'essai Partners PrEP, un counseling intensifié utilisant les principes de la thérapie cognitive comportementale et de la résolution de problème a conduit à améliorer l'observance thérapeutique de 75,7 % à 84,1 % dans le premier mois suivant la première séance de l'intervention ($p < 0,001$).^{143,144} Une revue systématique des interventions visant l'observance thérapeutique dans d'autres domaines relatifs à la prévention a conclu que les interventions multimodales étaient les plus efficaces.¹⁴⁵ Nous énumérons des interventions spécifiques qui devraient être envisagées, dans l'Encadré supplémentaire 2.

Encadré supplémentaire 2. Interventions pour soutenir l'observance à la PPrE / PPE

Interventions de counseling

Éducation sur l'importance de l'observance thérapeutique
S'assurer d'une connaissance exacte des risques et bienfaits associés aux médicaments
Préparation aux effets secondaires et prise en charge de ceux-ci
Dépistage de la dépression et de la consommation de substances
Rétroaction concernant l'observance thérapeutique

Stratégies à l'initiative du patient

Interventions misant sur l'auto-efficacité (p. ex. pilulier, application pour téléphone intelligent)
Intégration à la routine du quotidien

Interventions additionnelles
Brefs rappels par messages texte
Soutien social et des pairs

Arrêt de la PPrE

En cas de décision que la PPrE n'est plus indiquée, on devrait procéder à un dépistage du VIH et fournir au patient un arrimage à des soins continus et à du counseling, selon ses besoins. Le moment optimal pour le dépistage du VIH n'est pas clairement établi, mais pourrait être considéré jusqu'à 8 semaines après l'arrêt de la PPrE, selon le moment de la plus récente exposition et le degré d'observance thérapeutique, vu la possibilité que la PPrE retarde le développement d'anticorps anti-VIH. Chez la personne qui arrête de prendre la PPrE quotidienne, on ne sait pas encore clairement combien de temps la PPrE devrait continuer d'être prise après la plus récente exposition. L'efficacité de la PPrE « à la demande » telle qu'étudiée dans l'essai IPERGAY donne à croire qu'au moins deux doses quotidiennes sont nécessaires,⁹⁵ mais il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour croire avec certitude qu'il n'en faut pas plus. Des modèles pharmacocinétiques indiquent que des niveaux de médicaments correspondant à une réduction de >90 % du risque persistent pendant sept jours après l'arrêt de la prise de la PPrE, chez les HARSAH,⁹¹ mais cette observation n'indique pas à quel moment il serait cliniquement approprié d'arrêter le traitement. En l'absence de données définitives, le panel suggère une approche prudente consistant à poursuivre la PPrE jusqu'à 28 jours après la dernière exposition (en se basant sur les recommandations standards pour la prophylaxie post-exposition [PPE] ci-dessous). Chez des HARSAH ayant eu un long épisode de PPrE et d'observance thérapeutique, le besoin de poursuivre la médication pourrait être aussi peu que deux jours.

Utilisation de la PPrE dans des populations particulières

Encadré 4.2 Considérations additionnelles pour l'utilisation de la PPrE dans des populations particulières

- **Infection à hépatite B** : Si une PPrE à base de TDF/FTC est prescrite à une personne qui a l'hépatite B chronique, un suivi approprié pour le virus de l'hépatite B devrait être effectué en conformité avec les lignes directrices sur le traitement de l'hépatite B, en consultation si nécessaire avec un professionnel qualifié et expérimenté dans le traitement de cette infection. Lorsque l'on considère d'arrêter la PPrE, il convient d'évaluer la nécessité de continuer une thérapie contre l'hépatite B. Si la PPrE est arrêtée et qu'aucun autre traitement de l'hépatite B n'est utilisé, il est conseillé de faire un suivi pour l'exacerbation possible de celle-ci.
- **Grossesse et allaitement** : La PPrE à base de TDF/FTC peut être envisagée en cours de grossesse et de période d'allaitement, après discussion des bienfaits et des risques avec la patiente.

Infection au virus de l'hépatite B (VHB)

Puisque le TDF et le FTC ont tous deux une activité antivirale contre le virus de l'hépatite B (VHB), l'utilisation de la PPrE par une personne atteinte de l'infection à VHB fonctionnerait également comme thérapie contre ce virus. Il faut donc s'assurer d'un suivi approprié en lien avec le TDF/FTC pour les deux indications cliniques; et les fournisseurs de soins devraient suivre les lignes directrices canadiennes en vigueur pour la prise en charge additionnelle du VHB chez ces personnes.¹⁴⁶ L'arrêt de la prise de TDF/FTC pourrait déclencher une exacerbation de l'hépatite chez les personnes qui ont le VHB et ceci

devrait être surveillé, bien que les données concernant le risque absolu d'exacerbation sont rares. Le seul compte-rendu publié à propos de cette population indique que parmi les 2 499 participants à l'essai iPrEx, cinq des individus du groupe assigné au hasard pour recevoir le TDF/FTC avaient l'infection chronique à VHB (définie par un résultat positif pour l'antigène de surface du VHB) et ont fait l'objet d'un suivi après arrêt de la PPrE; aucun n'a présenté les caractéristiques d'une exacerbation de l'hépatite, mais l'un d'entre eux a eu une hausse de grade 1 des transaminases 12 semaines après l'arrêt de la PPrE.¹⁴⁷

Grossesse et allaitement

Les données sur les 1 785 couples hétérosexuels de l'étude Partners PrEP n'ont pas décelé de différences quant aux divers résultats que sont les pertes de grossesse, les naissances prématurées, les malformations congénitales, la mortalité infantile ou la croissance du nourrisson, entre les participants recevant la PPrE de TDF/FTC ou de TDF seul, en comparaison avec ceux recevant un placebo, mais étant donné que les intervalles de confiance étaient larges il n'est pas possible d'exclure un léger risque de préjudice.¹⁴⁸ Les données au sujet de femmes vivant avec le VIH dans le registre des grossesses sous antirétroviraux ne donnent pas à croire qu'il y ait des différences en termes de malformations de naissance associées aux régimes de traitement du VIH contenant la combinaison TDF/FTC.¹¹⁹ Tant le TDF que le FTC ont été observés à faible taux dans le lait maternel des femmes qui les utilisent.¹¹⁹ Dans une étude auprès de 50 femmes allaitant leur nourrisson et prenant la PPrE sous observation directe, 6 % et 96 % des échantillons de plasma des nourrissons contenaient des taux détectables de ténofovir et d'emtricitabine et les quantités générales des médicaments ingérés par les nourrissons allaités étaient estimés à respectivement < 0,01 % et 0,5 % des doses thérapeutiques pédiatriques quotidiennes.¹⁴⁹

Recommandations relatives à l'utilisation de la prophylaxie post-exposition non professionnelle (PPEn) anti-VIH au Canada

INDICATIONS DE LA PPEn

- 6. Nous recommandons la PPEn pour les individus séronégatifs pour le VIH qui se présentent dans un délai maximum de 72 heures après une exposition comportant un risque modéré ou élevé de transmission du VIH et impliquant une personne qui présente un risque significatif* de VIH transmissible [grade 1C; recommandation forte, données de faible qualité]. (*Voir les Tableaux 1 et 2 pour les définitions)**
- 7. La PPEn peut être envisagée pour des individus séronégatifs pour le VIH qui se présentent dans un délai maximum de 72 heures après une exposition comportant un risque modéré ou élevé de transmission du VIH et impliquant une personne qui présente un risque faible, mais non négligeable* de VIH transmissible [grade 2C; recommandation faible, données de faible qualité]. (*Voir les Tableaux 1-2 pour les définitions)**

Justification

Des données tirées de modèles animaux,¹⁵⁰ des études sur la transmission mère-enfant¹⁵¹ ainsi que des études cas/témoins¹⁵² et de cohortes¹⁵³ en milieu de travail indiquent que des médicaments contre le VIH peuvent être donnés à des personnes séronégatives afin de prévenir leur séroconversion après une exposition potentielle au VIH. En contexte professionnel, l'amplitude observée de réduction du risque par une monothérapie de zidovudine en prophylaxie post-exposition (PPE) a été de 81 %;¹⁵² on croit que

les régimes modernes pour la PPE ont une efficacité considérablement plus élevée. Néanmoins, une protection complète contre l'infection ne peut pas être garantie; on a déclaré des cas d'échec de la PPE, qui ont été associés à une amorce tardive, à une faible observance thérapeutique, à des virus résistants à des médicaments et à d'autres facteurs.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ La qualité de ces données relatives à la PPE est faible, puisqu'elles sont basées uniquement sur des études observationnelles; mais pour des raisons d'éthique, on ne peut atteindre un potentiel de données de meilleure qualité chez des humains.

Évaluation du risque de transmission

Le risque d'acquisition du VIH dépend de deux facteurs : la probabilité que la source ait une infection à VIH transmissible (Tableau 1 et section sur l'épidémiologie du VIH) et le risque biologique de transmission du VIH selon le type d'exposition (Tableau 2). Chez les personnes qui se présentent pendant la période fenêtre de 72 heures au cours de laquelle l'intervention est possible, la PPE est recommandée si le type d'exposition posait un risque de transmission de modéré à élevé et si la source en cause présente un risque significatif d'avoir une infection à VIH transmissible (Tableau 4). La PPE peut être envisagée pour des individus qui se présentent dans les 72 heures suivant une exposition comportant un risque de modéré à élevé et mettant en cause une personne qui a un risque faible, mais non négligeable d'avoir une infection à VIH transmissible. L'utilisation de la PPE n'est pas recommandée pour les individus qui ont eu une exposition à faible risque, quel que soit le statut VIH de la source. Cependant, pour des expositions où une peau non intacte est en cause, la PPE peut être envisagée au cas par cas lorsque la probabilité que la source ait une infection à VIH transmissible est significative ou faible. Le panel ne recommande pas de donner la PPE aux personnes qui ont eu une exposition à risque de modéré à élevé mettant en cause un individu dont la séropositivité pour le VIH est connue, mais qui est documenté comme suivant un traitement antirétroviral (TAR) et ayant atteint la suppression virologique, et qui n'est pas connu comme ayant une ITS concomitante. Il est à noter que la PPE constitue un usage hors indication, au Canada.

Délai pour amorcer la PPE

- 8. Nous recommandons que la PPE soit amorcée le plus tôt possible après l'exposition – soit jusqu'à un maximum de 72 heures après l'exposition [grade 1D; recommandation forte, données de très faible qualité].**

Bien qu'il n'y ait pas de données au sujet du maximum de temps après lequel une PPE ne procure pas de bienfaits préventifs chez des adultes humains, un gradient du bienfait préventif chez des modèles animaux a été observé : il n'y a pas de cas de transmission chez les animaux traités dans les 24 heures suivant l'exposition, une protection uniquement partielle chez ceux traités à 72 heures, et aucun bienfait si l'amorce de la PPE a été retardée au-delà de 72 heures, ce qui est pertinent à la biologie de l'infection par le VIH.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ En contexte périnatal, une protection plus marquée est associée à l'amorce d'une prophylaxie au stade intra-partum, en comparaison avec 48 heures postpartum et avec 72 heures postpartum.¹⁶⁰ Cette recommandation est forte en dépit de la très faible qualité des données, en raison de son fondement solide en lien avec la biologie de la transmission du VIH, et également parce que des motifs de faisabilité et des contraintes d'éthique empêchent d'atteindre le potentiel de données de meilleure qualité chez des humains.

Le caractère urgent de l'amorce de la PPE donne à penser que les unités des urgences constituent un contexte optimal pour prescrire la PPE; et des données observationnelles indiquent que la prescription par des médecins d'urgence est sécuritaire et appropriée.¹⁶¹

Évaluation de la source

Lorsque cela est possible, l'évaluation des partenaires pertinents, en termes sexuels ou de consommation de drogues par injection, est justifiée puisque la vérification de leur statut VIH est un élément clé pour déterminer si une PPE est indiquée. La méthode préférée pour le dépistage du VIH chez la personne source de statut VIH inconnu est l'épreuve mixte de 4^e génération combinant la détection d'antigènes/anticorps, en raison de sa période fenêtrée de 14 à 21 jours (Tableau supplémentaire 3). Si la source présente des signes cliniques ou des antécédents qui donnent à soupçonner une infection aiguë à VIH (Encadré supplémentaire 1), un test de détection de l'ARN du VIH par TAAN devrait être réalisé également pour réduire davantage la période fenêtrée, soit entre 7 et 15 jours;¹⁶² en l'absence de ce type de test, un second test de 4^e génération devrait être fait après 14 à 21 jours (c.-à-d. après la période fenêtrée du premier dépistage). Si les résultats indiquent que la source est séronégative pour le VIH, la PPE peut être arrêtée. Des données d'un programme de PPE en Suisse ont conduit à conclure que dans les situations où l'on a pu procéder au dépistage de la personne source (soit dans 43 % des cas de statut inconnu), la PPE a pu être évitée ou arrêtée dans tous les cas sauf 6 % d'entre eux, et que cela a permis de réduire de 30 % les coûts pour les personnes exposées.¹⁶³

Encadré 5.1 Évaluation de la personne source

- Si la personne source est de statut VIH inconnu, est joignable et donne son consentement, un dépistage du VIH à l'aide d'un test de 4^e génération devrait être réalisé. Si la personne source est cliniquement soupçonnée d'avoir une infection aiguë à VIH (Encadré supplémentaire 1), alors il est conseillé de faire une évaluation additionnelle de laboratoire par un test de détection de l'ARN du VIH par analyse TAAN (si disponible) ou de répéter un test de 4^e génération après 7 à 21 jours. Le délai optimal pour répéter le test doit prendre en compte le moment de l'exposition et la période fenêtrée pertinente selon le type de test utilisé.
- Si la personne source est connue comme vivant avec le VIH, est joignable et donne son consentement, on devrait obtenir l'historique détaillé de son traitement antirétroviral et de ses tests de charge virale du VIH afin de guider les décisions quant à la nécessité d'une PPE et, le cas échéant, quant au type de PPE à privilégier.
- Si la personne source est de statut VIH inconnu, mais présente un risque élevé du point de vue épidémiologique, ou si elle est de statut VIH positif, mais n'est pas disponible ou ne donne pas son consentement à un test additionnel de charge virale (ou à la vérification de son statut indétectable), on devrait tenir pour acquis qu'il existe chez elle un risque significatif d'infection à VIH transmissible.

Si la personne source est connue comme vivant avec le VIH et est disposée à l'évaluation, on devrait procéder à un test de mise à jour relativement à la charge virale et obtenir des informations concernant la résistance virale et le détail de ses antécédents de TAR afin de guider les décisions quant à la nécessité d'une PPE (Tableaux 1 et 4) et, le cas échéant, quant au régime de PPE à choisir – mais on ne devrait pas retarder l'amorce de la PPE dans l'attente de ces renseignements.

PRESTATION DE LA PPE

Régimes recommandés pour la PPE

9. **Les régimes suivants sont recommandés en traitement de premier recours pour la PPE (Tableaux 5 et A5) :**

- a. **TDF/FTC 1 comprimé P.O. par jour et raltégravir 400mg P.O. deux fois par jour pendant 28 jours [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité], ou**
- b. **TDF/FTC 1 comprimé P.O. par jour et dolutégravir 50mg P.O. par jour pendant 28 jours [grade 1C; recommandation forte, données de faible qualité], ou**
- c. **TDF/FTC 1 comprimé P.O. par jour et darunavir 800mg P.O. par jour + ritonavir 100mg P.O. par jour pendant 28 jours [grade 1A; recommandation forte, données probantes de grande qualité].**

Étant donné que la PPE est fortement efficace, des essais cliniques ne peuvent concrètement démontrer la supériorité de l'efficacité d'un régime en comparaison avec un autre, pour prévenir la séroconversion au VIH. Nos recommandations sont par conséquent fondées sur des données de qualité modérée à élevée concernant les taux de complétion du régime et les événements indésirables associés à divers régimes de PPEn (Appendice 4). Les recommandations du panel sont fortes pour chacun des trois régimes possibles, puisqu'ils ont tous des profils généralement favorables quant au rapport risques/bienfaits, à l'acceptabilité, aux coûts et à la faisabilité, bien que le meilleur choix puisse varier selon les caractéristiques de chaque patient (Tableau 5 et Tableau supplémentaire 4). Tous contiennent à la base un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, le TDF/FTC, qui a été associé à des taux plus élevés de complétion du régime de PPE.¹⁶⁴

Des études observationnelles ont démontré que l'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI) raltégravir couplé à du TDF/FTC est bien toléré, constitue un régime propice à une observance thérapeutique raisonnable et a une faible propension aux interactions entre médicaments.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Un ECR comparant l'utilisation de raltégravir et la prise deux fois par jour de l'inhibiteur de protéase lopinavir/ritonavir (LPV/r), tous deux utilisés avec TDF/FTC, a conclu que le raltégravir s'associait à moins d'événements indésirables (60,8 % comparativement à 74,3 %, $p=0,04$) et d'abandons du régime avant la fin (23,7 % versus 36,6 %, $p=0,04$), de même qu'à une meilleure observance thérapeutique (30,8 % contre 49,2 %, $p=0,03$), quoiqu'il soit possible, mais incertain que prescrire LPV/r à raison d'une fois par jour aurait pu améliorer ce dernier résultat.¹⁶⁹ L'inhibiteur de protéase (IP) darunavir potentialisé par du ritonavir (DRV/r) en combinaison avec TDF/FTC est également une option recommandée, sur la base d'un ECR portant sur la PPE en contexte professionnel et non professionnel qui a démontré qu'il causait moins de réactions médicamenteuses indésirables de grade 2 ou plus élevé (16,1 % contre 29,3 %, $p=0,006$), en particulier en ce qui concerne la diarrhée et la nausée, et avait un taux similairement élevé de complétion (93,5 % contre 90 %), en comparaison avec le régime de LPV/r.¹⁷⁰ De plus, le dolutégravir une fois par jour avec TDF/FTC a récemment été étudié auprès d'utilisateurs de PPEn, dont 90 % ont réussi à terminer le régime de 28 jours tel que prescrit et dont 98 % ont déclaré une observance thérapeutique complète; de plus, les événements indésirables étaient principalement de grade 1-2.¹⁷¹

Le choix entre ces trois options devrait tenir compte des facteurs concernant le patient (Tableau supplémentaire 4). Le raltégravir avec TDF/FTC peut être préférable chez des patients qui prennent des médicaments multiples,¹⁶⁸ puisque le raltégravir n'est ni un substrat, ni un déclencheur ni un inhibiteur du système d'enzymes du cytochrome P450. Par ailleurs, le dolutégravir interagit peu avec d'autres médicaments, alors qu'à l'inverse le darunavir potentialisé par du ritonavir comporte un risque considérable d'interactions médicamenteuses par le biais de ses effets au cytochrome P450. Cependant, l'observance thérapeutique au raltégravir peut être difficile, en raison de son régime de deux doses par

jour, alors que le dolutégravir et le darunavir+ritonavir avec TDF/FTC ne requièrent qu'une dose par jour.

En contrepartie, la combinaison darunavir+ritonavir avec TDF/FTC est recommandée si l'on sait ou soupçonne que la source a un VIH doté de résistance médicamenteuse (p. ex., résistance déjà documentée à certains médicaments ou constat de virémie en dépit d'une thérapie antirétrovirale au moment de l'exposition), ou si l'individu exposé est soupçonné d'avoir une infection aiguë à VIH au moment de l'examen – en raison de la force de cette combinaison contre des virus présentant une grande diversité de mutations résistantes.^{172,173} Dans de tels cas, il est recommandé de consulter un spécialiste en VIH, mais l'amorce de la PPE n ne devrait pas être retardée pour attendre l'avis d'expert.

L'administration de dolutégravir ou de raltégravir devrait être séparée des médicaments à prise orale qui contiennent des cations multivalents (p. ex. antiacides contenant des cations, fer, ou suppléments de calcium) afin d'éviter la chélation et la diminution de l'absorption de l'inhibiteur de l'intégrase.

Justification à l'appui des régimes à trois médicaments

Tous les régimes recommandés pour la PPE n contiennent trois médicaments antirétroviraux actifs. Des données indirectes pour les régimes de PPE n à trois médicaments, dont deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un troisième médicament d'une autre classe (comme un inhibiteur de la protéase (IP) ou un inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI)), proviennent d'essais cliniques auprès de patients vivant avec le VIH : des essais randomisés ont clairement démontré la supériorité d'une trithérapie en comparaison avec une bithérapie.^{174,175} Cependant, aucun essai randomisé n'a mis en comparaison directe une trithérapie et une bithérapie lorsqu'il s'agit d'une PPE n. Des éditions antérieures de certaines lignes directrices internationales recommandaient une thérapie à deux médicaments dans les cas d'expositions à faible risque, principalement pour des raisons de meilleure tolérabilité et de taux plus élevés de complétion de la PPE n en comparaison avec les régimes à trois médicaments.^{176,177} Cependant, étant donné que les antirétroviraux d'aujourd'hui sont beaucoup mieux tolérés, la pertinence de cette considération pour la PPE n contemporaine est limitée. Bien que la PPE n puisse coûter plus cher, elle élimine la nécessité d'une stratification additionnelle du risque au moment de l'évaluation initiale, et augmente la probabilité qu'un individu ayant déjà une infection à VIH non diagnostiquée reçoive un régime pleinement actif.

Régimes alternatifs de PPE n

Des régimes de rechange pour la PPE n peuvent être envisagés dans certaines circonstances cliniques ou en cas d'apparition d'effets secondaires pendant la prise d'un régime préféré (voir ci-dessous et le Tableau 5).

INTI alternatifs : Zidovudine/lamivudine offre une alternative au TDF/FTC pour les personnes ayant une dysfonction rénale (DFGe < 50ml/min.; le TDF nécessite un ajustement de dosage, dans cette situation, et il peut accentuer le risque de toxicité rénale), mais est associée à des effets secondaires plus fréquents et à un risque accru de non-observance. L'utilisation de TDF avec la lamivudine est une autre alternative au TDF/FTC, mais elle constitue un fardeau plus grand de comprimés à prendre. Le ténofovir alafénamide/emtricitabine n'a pas été évalué en utilisation pour la PPE, mais sa réussite dans la prévention de l'infection par le virus de l'immunodéficience simienne/humaine (VISH) chez six macaques rhésus sur six, lorsqu'utilisé en PPrE, est encourageante.¹⁷⁸

ITBI alternatifs : L'elvitégravir (en coformulation avec cobicistat/ténofovir DF/emtricitabine) est un ITBI de rechange pour le raltégravir et le dolutégravir, et il offre l'avantage d'être un régime à un seul comprimé par jour avec d'excellentes données de tolérabilité dans la population de personnes vivant avec le VIH.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ L'elvitégravir avec TDF/FTC conduit à de bons taux de complétion de PPE et de tolérabilité,^{182,183} mais il a le désavantage d'un risque potentiel d'interactions médicamenteuses en raison de l'inhibition du cytochrome P450 par le cobicistat, et il n'est pas doté de la barrière génétique élevée que présentent les régimes de darunavir et de dolutégravir contre la résistance. Le raltégravir HD 1200 mg à une prise par jour peut également être un ITBI alternatif raisonnable, selon une extrapolation à partir d'un régime pris deux fois par jour en PPE en combinaison avec le régime à un comprimé par jour pour l'infection à VIH établie,¹⁸⁴ mais il n'y a pas d'expérience publiée concernant l'utilisation de cette formulation en PPE.

IP alternatifs : Lopinavir/ritonavir et atazanavir-ritonavir sont des IP alternatifs à darunavir+ritonavir, d'après des données cliniques prospectives.^{167,170,185,186} Cependant, lopinavir/ritonavir représente un fardeau élevé de comprimés et comporte un risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, davantage que le darunavir;¹⁷⁰ de plus, dans le cas de l'atazanavir, des taux sous-thérapeutiques de ce médicament peuvent résulter de l'utilisation d'agents supprimeurs d'acide comme les inhibiteurs de la pompe à protons. Le darunavir potentialisé par du cobicistat peut également être considéré comme une option, d'après la comparaison de son profil pharmacocinétique à celui du darunavir potentialisé par du darunavir,¹⁸⁷ mais les données cliniques sur son efficacité sont limitées, même dans le cas de l'infection à VIH établie. Des interactions médicamenteuses peuvent constituer un défi en présence de tous les régimes à base d'IP, en raison de leur administration conjointe à l'un ou l'autre des inhibiteurs de l'enzyme cytochrome P450 que sont le ritonavir et le cobicistat.

Régimes non recommandés pour une utilisation en PPE : L'abacavir n'est pas recommandé, compte tenu de l'impraticabilité, chez un candidat à une PPE, de procéder au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 qui prédit des réactions d'hypersensibilité à son égard qui peuvent être mortelles.¹⁸⁸ Le Panel ne recommande aucun régime à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, pour l'utilisation en PPE; la PPE à base de névirapine a été associée à une hépatotoxicité, à des réactions cutanées et à des décès;¹⁸⁹ la PPE à base d'éfavirenz a été associée à une intolérance au niveau du système nerveux central et à un abandon de la PPE avant la fin;¹⁹⁰ et tous les régimes d'INNTI, incluant à base de rilpivirine, peuvent avoir une efficacité compromise en raison de la prévalence de résistance aux INNTI dans la communauté (mais la tolérabilité et les taux de complétion avec la rilpivirine en coformulation avec TDF/FTC ont été élevés dans une étude ouverte réalisée en Australie¹⁹¹).

Durée de la PPE

Le panel n'a pas identifié de données comparant diverses durées de régime de PPE chez des humains. Cependant, une étude phare auprès de macaques a conclu à un risque de séroconversion considérablement réduit lorsque la PPE était prise pendant 28 jours, en comparaison avec 10 et 3 jours.¹⁹² Il est peu probable que des essais cliniques comparant l'efficacité de diverses durées de PPE soient réalisés à l'avenir, et un régime de 28 jours demeure la norme de soins.

Il peut être nécessaire d'accroître la durée de la PPE s'il se produit une autre exposition à risque élevé avant la fin du régime de 28 jours. Chez les HARSAH, la PPE devrait être prolongée de 48 heures après une exposition à risque élevé se produisant le jour 27 ou 28 de la PPE, à condition que le régime

contienne du TDF/FTC et que l'observance thérapeutique du patient soit élevée. Bien que les cas d'exposition le jour 27 ou 28 n'aient pas été étudiés directement, les résultats de l'étude IPERGAY sur la PPrE « à la demande » peuvent être extrapolés, pour conduire à recommander deux jours additionnels de thérapie à la suite d'une telle exposition.⁹⁵ Cette recommandation est basée sur l'argument pharmacocinétique selon lequel une PPEn de quatre semaines contenant du TDF/FTC devrait avoir produit des concentrations élevées du médicament dans les tissus, au moment de l'exposition additionnelle,⁹¹ et avoir un effet analogue à celui de la dose de charge de l'étude IPERGAY. Puisqu'on ne dispose pas de telles données au sujet d'autres populations, on devrait envisager un régime plus long (entre 2 et 28 jours additionnels) si ce scénario se présente chez des non-HARSAH. La durée de la PPrE additionnelle nécessaire en cas d'exposition additionnelle à un autre moment en cours de PPE n'est pas clairement établie, mais pourrait s'étendre jusqu'à 28 jours après la nouvelle exposition.

Utilisation d'une trousse de départ

- 10. Lorsque l'indication de PPEn est clairement démontrée, la totalité des médicaments de la PPE peut être remise au patient dès l'amorce, plutôt qu'une trousse de départ [grade 2A; recommandation faible, données probantes de grande qualité].**

Une pratique répandue dans le cadre de la délivrance de médicaments pour une PPEn consiste à ne donner initialement qu'un approvisionnement partiel (ce qu'on appelle également une trousse de départ), de manière à permettre au prescripteur de réévaluer la nécessité de la PPEn lors de la réception des résultats des tests de laboratoire réalisés pour l'évaluation, de modifier la thérapie s'il y a une intolérance à un médicament ou en présence d'inquiétudes quant à une résistance virale, et au bout du compte de limiter les coûts de médicaments ainsi que les toxicités en prévenant une utilisation non nécessaire. Cependant, une revue systématique a démontré que la délivrance du régime complet de PPEn dès la présentation initiale, plutôt que d'une trousse de départ, est associée à un taux moins élevé de refus de la PPE et à de meilleurs taux de complétion du régime.¹⁹³ Lorsqu'il est clairement établi qu'une PPEn est indiquée, le régime médicamenteux complet peut par conséquent être fourni d'emblée, plutôt qu'une trousse de départ. Cette recommandation est faible parce que la variabilité quant au payeur des médicaments (le patient proprement dit ou l'établissement fournissant la trousse de départ), selon le contexte, peut engendrer des différences dans l'approche choisie.

Conseils pratiques pour la prestation de la PPEn

Des suggestions pour la prestation de la PPEn sont présentées dans les encadrés 5.2 et 5.3.

Encadré 5.2 Évaluation initiale et surveillance pour la PPEn

- **Dépistage d'agression sexuelle** : Les professionnels des soins de santé qui réalisent une évaluation initiale relativement à l'amorce d'une PPEn devraient faire une distinction entre les expositions consensuelles et non consensuelles, et au besoin fournir ou recommander des services en matière d'agression sexuelle.
- **Dépistage initial du VIH** : Dans tous les cas où une PPEn est envisagée, le statut VIH de la personne exposée devrait être déterminé à l'aide d'un test de dépistage de laboratoire de 4^e génération, si ce type de test est disponible, ou par un autre type de test (voir Tableau supplémentaire 3). Lorsque cela est possible, un dépistage rapide au point de service devrait être fait également, mais ne devrait pas remplacer le test sérologique standard.
- **Tests additionnels de laboratoire** : L'évaluation initiale des individus amorçant une PPEn devrait inclure une analyse de laboratoire de la fonction hépatique ainsi que de la fonction

rénale, de même que l'évaluation relative aux ITSS et aux infections à hépatite, puis une prise en charge appropriée (voir Tableau 6). Le suivi continu de biochimie et d'hématologie à l'aide d'analyses de laboratoire, au cours de la PPEn, n'est conseillé que pour les patients dont les résultats d'analyses initiales indiquent des anomalies, ou chez ceux qui développent des signes ou des symptômes de dysfonction d'organes ou des effets indésirables associés aux médicaments, en cours de PPE.

- **Counseling** : Les rencontres cliniques concernant la PPEn devraient inclure des évaluations et du counseling à propos des stratégies de réduction des risques de contracter le VIH, des facteurs syndémiques, des possibles toxicités de médicaments ainsi que de l'observance thérapeutique.
- **Soutien à l'observance au traitement** : Les interventions pour soutenir l'observance thérapeutique devraient être abordées au moment de l'amorce de la PPEn, faire l'objet d'un suivi actif lors de chaque rencontre de suivi du patient et être adaptées à chaque individu. Des interventions spécifiques peuvent inclure le counseling, l'éducation, les rappels pour la prise des médicaments, la rétroaction et le renforcement comportementaux, le soutien de pairs, les rappels téléphoniques ou par messages texte ainsi que la réduction des dépenses à encourir pour le patient.
- **Dépistage du VIH lors du suivi** : Le dépistage de suivi final pour le VIH devrait être réalisé à l'aide d'un test de 4^e génération, 12 semaines après l'exposition (c.-à-d. 8 semaines après la complétion de la PPEn).

Dépistage d'agression sexuelle

Il est conseillé d'examiner s'il y a eu du sexe non consensuel et de faire en sorte que le patient se voie offrir au besoin l'accès à des services en matière d'agression sexuelle; également parce que l'agression sexuelle est un facteur de risque reconnu en lien avec des défis dans l'observance thérapeutique à la PPEn qui peuvent justifier la prestation d'un soutien additionnel.^{194,195}

Dépistage initial du VIH

Dans tous les cas où une PPEn est envisagée, le statut VIH de la personne exposée devrait être déterminé à l'aide d'un test de dépistage de laboratoire de 4^e génération, si ce type de test est disponible, complété d'un test par TAAN pour la détection d'ARN du VIH si l'on soupçonne une infection aiguë à VIH (Encadré supplémentaire 1, Tableau supplémentaire 3; voir également la section portant sur la PPEn dans des populations particulières). Un dépistage rapide au point de service peut être utilisé en parallèle pour une indication initiale, puisque son résultat est immédiat, mais il ne devrait pas remplacer le test sérologique standard car le dépistage rapide est une technologie de troisième génération. Il est fréquent qu'un individu se présentant pour une PPEn fasse partie d'une population présentant des taux élevés de VIH préexistant non diagnostiqué; par exemple, des études ont conclu qu'entre 1,2 % et 6,8 % des HARSAH demandant une PPEn étaient déjà séropositifs à ce moment-là.^{196,197}

Tests additionnels de laboratoire

Puisque la prévalence d'ITS au moment des tests d'évaluation initiale est élevée parmi les utilisateurs de PPEn (jusqu'à 16,5 % dans une cohorte de HARSAH aux Pays-Bas),¹⁹⁸⁻²⁰⁰ une évaluation exhaustive du statut relatif aux ITS bactériennes et aux hépatites virales est conseillée dans le cadre de l'évaluation initiale pour la PPEn (Tableau 6). L'évaluation initiale de la fonction rénale et de la fonction hépatique est également conseillée, mais en raison des excellents profils de toxicité des régimes recommandés pour la PPEn le monitoring continu n'est nécessaire que si des anomalies ont été identifiées lors des

tests initiaux ou si le patient développe des signes ou des symptômes de dysfonction d'organe ou d'effets secondaires reliés aux médicaments.^{165-167,169,170,201,202}

Counseling

Réduction des risques et facteurs syndémiques : Les utilisateurs de la PPrE devraient être éduqués au sujet des stratégies additionnelles de prévention du VIH qui pourraient leur être bénéfiques. Celles-ci incluent l'utilisation des condoms, le séropositionnement (adopter le rôle insertif plutôt que réceptif dans le sexe anal en raison du risque moindre de contracter le VIH), la PPE, la thérapie antirétrovirale pour le partenaire séropositif pour le VIH, les programmes de seringues ainsi que le traitement de substitution d'opioïdes. Compte tenu de la lourde charge de facteurs syndémiques parmi les utilisateurs de la PPrE,⁴⁰⁻⁴² les intervenants devraient dépister activement les troubles de santé mentale et de consommation de substances, et offrir des références à d'autres services si nécessaire.

Toxicités médicamenteuses : Les expériences des patients dans l'utilisation de la PPrE devraient être abordées en tenant compte de leur impact sur l'observance thérapeutique ainsi que des données publiées concernant l'innocuité et la tolérabilité (voir-ci-dessus).

Observance thérapeutique : Il n'y a pas de données sur la relation entre l'observance thérapeutique et l'efficacité dans le contexte de la PPE chez des humains, mais des modèles animaux démontrent une efficacité accrue avec un nombre accru de jours d'utilisation de la PPE, comme susmentionné.¹⁹²

Soutien à l'observance au traitement

Un ECR de petite taille auprès d'utilisateurs de PPE en France a conclu qu'une intervention comportant quatre séances de counseling améliorerait l'observance thérapeutique à la PPE ainsi que l'assiduité à l'égard des soins de suivi.²⁰³ Deux autres ECR portant sur des interventions de soutien intensif (counseling à séances multiples, soutien téléphonique avec journal de bord) ne sont pas arrivés à démontrer d'amélioration significative de l'observance à la PPE, mais les observations penchaient du côté des bienfaits.^{204,205} En misant sur les conclusions d'un essai pilote,²⁰⁶ un ECR a conclu que la combinaison d'une PPE avec une gestion de contingences (renforcement positif sous forme de bons d'échange pour des biens ou des services) chez des HARSAH consommateurs de méthamphétamine était associée à un taux accru de complétion de la PPE (RCa=7,2, 95%IC=1,1-47,9).²⁰⁷ Les interventions spécifiques qui devraient être envisagées sont énumérées dans l'Encadré supplémentaire 2. Un soutien intensif à l'observance thérapeutique peut être particulièrement important pour des personnes ayant des facteurs de risque de faible assiduité, comme les personnes prenant une PPE après une agression sexuelle.^{194,195}

Dépistage du VIH lors du suivi

La suggestion de procéder à un dépistage de suivi à l'aide d'un test de 4^e génération pour le VIH 12 semaines après l'exposition (c'est-à-dire 8 semaines après la fin de la PPE) est basée sur des données indiquant que la probabilité de résultats faussement négatifs avec cet essai atteint 0,01 à partir du 42^e jour après l'infection.^{208,209} Nous ne savons pas avec certitude si la PPE retarde la séroconversion au VIH, mais aucune donnée ne confirme que ce soit le cas. Un dépistage du VIH au-delà du stade de 12 semaines peut être envisagé dans des circonstances particulières. Par exemple, un retard de la séroconversion a été observé chez un individu qui a contracté le VIH et le VHC concurremment,²¹⁰ ce qui a conduit les Centers for Disease Control des États-Unis à recommander le dépistage du VIH après six mois chez les personnes présentant une séroconversion au VHC au cours du suivi pour la PPE.²¹¹ Un

dépistage retardé à 16 semaines peut être envisagé si le dépistage de 3^e génération pour le VIH est le seul type disponible, vu sa période fenêtre plus longue; avec ce type, la probabilité d'un faux négatif atteint 0,01 à compter de 80 jours après l'infection. À noter, un retard de la séroconversion a été observé dans une cohorte d'individus en infection aiguë à VIH et amorçant une thérapie antirétrovirale, en Thaïlande, à une médiane de 19 jours (écart=1-62) après l'infection.²¹² La non-réactivité du dépistage du VIH est demeurée aussi élevée que 17 % et 4 % après 24 semaines de TAR, dans les dépistages de 4^e et de 3^e générations respectivement (les tests de 3^e génération ayant étonnamment un taux plus faible que ceux de 4^e génération), mais l'impact de ces quatre semaines de PPE sur la séroconversion dans le cadre de ces essais demeure incertain.²¹²

En contrepartie, un dépistage précoce, entre 4 et 6 semaines après l'exposition, peut être envisagé si des symptômes donnant à soupçonner une infection aiguë au VIH se manifestent. De plus, comme la plupart des programmes de PPEn font état de défis quant aux taux élevés d'abandon au suivi,^{194,196,213} un dépistage plus précoce peut être envisagé afin de favoriser la rétention dans les soins. Un dépistage précoce peut aider à faire la différence entre l'échec de la PPEn et une séroconversion résultant d'expositions additionnelles ultérieures à l'événement index.¹⁵⁵ Cependant, il n'est pas conseillé de procéder systématiquement à un dépistage à 4-6 semaines, en raison de la fiabilité incertaine d'un test précoce en cours d'utilisation d'une PPEn, de même que des coûts additionnels de soins de santé associés à ces tests et de la nécessité que tous les patients recevant un résultat négatif au dépistage à ce moment se voient également recommander un test additionnel à l'étape des 12 semaines.

Arrêt précoce de la PPEn

En général, la PPEn devrait être cessée plus tôt (avant le jour 28) si la personne source reçoit un résultat négatif au dépistage du VIH par un test de 4^e génération. Cependant, la continuation de la PPEn peut être envisagée en dépit de ce résultat négatif si une infection aiguë à VIH est fortement soupçonnée chez la personne source en raison de ses antécédents cliniques; un suivi additionnel à l'aide d'un test par TAAN pour la détection d'ARN du VIH ou d'un test répété de 4^e génération devrait être effectué dans de tels cas (voir la section Évaluation de la personne source, ci-dessus, ainsi que le Tableau supplémentaire 3 et l'Encadré supplémentaire 1).

De façon similaire, la PPEn peut être cessée avant la fin du régime prévu si la personne source est séropositive, mais a un risque négligeable d'infection transmissible (Tableau 1) selon une évaluation clinique à jour. Cette évaluation devrait inclure un test de mesure de la charge virale à jour, car les résultats autodéclarés pourraient être inexacts; dans une cohorte de HARSAH de San Francisco, 92 % de ceux qui suivaient un TAR croyaient avoir une charge virale supprimée au moment de leur plus récente visite clinique, alors que seulement 62 % se sont avérés être dans cette situation lorsque l'on a fait des tests de laboratoire.²¹⁴

Encadré 5.3 Arrêt précoce de la PPEn

- La PPEn devrait être cessée plus tôt si la personne source reçoit un résultat négatif au dépistage du VIH par un test de 4^e génération. Cependant, la continuation de la PPEn peut être envisagée en dépit de ce résultat négatif si une infection aiguë à VIH est fortement soupçonnée chez la personne source en raison de ses antécédents cliniques (Encadré supplémentaire 1) et dans l'attente de résultats de tests additionnels de laboratoire, comme décrit précédemment.

- La PPEn peut être cessée plus tôt si la personne source est séropositive pour le VIH et a une charge virale que l'on constate se situer sous le seuil de détection (< 40 copies/ml) depuis ≥ 6 mois, en l'absence de signe de toute ITS concomitante au moment de l'exposition.
- Si ≥ 72 heures consécutives de PPEn ont été ratées, l'arrêt de la PPEn devrait être envisagé.

Compte tenu des demi-vies des médicaments recommandés pour la PPEn (environ 9 heures dans le cas du raltégravir, environ 15 heures pour le darunavir potentialisé au ritonavir et environ 14 heures dans le cas du dolutégravir) ainsi que des preuves d'efficacité moindre lorsque la PPEn est amorcée plus de 72 heures après l'exposition, on ne sait pas clairement si des taux médicamenteux thérapeutiques seront maintenus dans le contexte d'une interruption prolongée de la prise des médicaments; donc l'arrêt de la PPEn devrait être envisagé si une période de 72 heures s'est écoulée entre deux doses. Dans le cas d'interruptions plus brèves, la PPEn devrait être poursuivie afin de compléter le régime initial complet de 28 jours.

Utilisation de la PPEn dans des populations particulières

Souçons d'infection aiguë à VIH chez l'individu exposé

La présence de symptômes indiquant une possibilité d'infection aiguë à VIH (Encadré supplémentaire 1) ne devrait pas empêcher qu'une PPEn soit amorcée, car la valeur prédictive de l'examen clinique pour la phase aiguë de cette infection est faible, comme nous l'avons signalé.^{100,101} Il convient plutôt de procéder à des évaluations additionnelles de laboratoire pour l'infection aiguë à VIH, dans cette situation (Tableau supplémentaire 3). Si l'individu exposé reçoit par la suite un diagnostic positif pour l'infection à VIH et qu'il a déjà amorcé une PPEn, celle-ci devrait être arrêtée et l'on devrait organiser urgemment une consultation avec un expert en VIH afin de déterminer les mesures les plus appropriées à une prise en charge optimale dans sa situation.

Utilisateurs de la PPrE

Les individus qui prennent une PPrE (continue ou « à la demande ») comme elle leur a été prescrite n'ont pas besoin d'une PPEn après des expositions potentielles au VIH, en raison des effets protecteurs de la PPrE à elle seule.^{53,76,77,87,89,95} En revanche, dans le cas d'un patient qui ne prend pas le régime de la PPrE exactement comme prescrit (c.-à-d. s'il ne prend pas toutes les doses), les données sont alors limitées pour guider les cliniciens. Bien que des données observationnelles donnent à penser qu'une observance imparfaite de la PPrE offre tout de même une certaine protection chez les HARSAH (voir ci-dessus),⁵⁵ il y a une insuffisance de comparaisons expérimentales et il n'existe pas de données comparables au sujet d'autres populations. Les décisions concernant la PPEn pour des utilisateurs de PPrE n'ayant pas une observance thérapeutique parfaite doivent être individualisées en tenant compte du nombre de doses manquées, du moment en relation avec l'exposition potentielle au VIH, de même que du type d'exposition. Une consultation auprès d'un expert pourrait être nécessaire.

Encadré 5.4 Considérations additionnelles pour l'utilisation de la PPEn dans des populations particulières

- ***Souçons d'infection aiguë à VIH*** : Si l'on soupçonne qu'il y a infection aiguë à VIH chez l'individu exposé (Encadré supplémentaire 1), on devrait réaliser des évaluations additionnelles de laboratoire pour l'infection aiguë à VIH à l'aide d'un test par TAAN pour la détection d'ARN du VIH (si disponible) ou procéder à un deuxième test de 4^e génération entre

7 et 21 jours plus tard. Le délai optimal pour répéter le test doit prendre en compte le moment de l'exposition et la période fenêtre pertinente selon le type de test utilisé. La PPE ne devrait pas être retardée pendant l'attente des résultats de ces investigations. Si l'individu exposé reçoit par la suite un diagnostic positif pour l'infection à VIH et qu'il a déjà amorcé une PPE, celle-ci devrait être arrêtée et l'on devrait consulter un expert en VIH dès que possible.

- **Utilisateurs de la PPrE** : Les individus qui suivent une PPrE (continue ou « à la demande ») comme prescrit n'ont pas besoin d'une PPE après des expositions potentielles au VIH. Dans le cas d'un patient qui ne prend pas le régime de la PPrE exactement comme prescrit, on peut envisager l'amorce d'une PPE conformément aux recommandations de lignes directrices.
- **Infection à hépatite B** : Les patients ayant une infection à hépatite B chronique et qui ont besoin d'une PPE peuvent recevoir un régime contenant du TDF/FTC, mais un étroit monitoring clinique et de laboratoire pour des exacerbations d'hépatite devrait être envisagé, à la fin de la PPE.
- **Grossesse et allaitement** : Les personnes qui sont enceintes et qui ont besoin d'une PPE devraient recevoir du TDF/FTC à raison d'un comprimé par jour oralement, en combinaison avec soit du raltégravir 400 mg en prise orale deux fois par jour, soit du darunavir 800 mg à prise orale quotidienne + ritonavir 100 mg à prise orale quotidienne. L'allaitement pendant la PPE n'est pas conseillé.

Infection au virus de l'hépatite B (VHB)

Étant donné que l'élément de base du régime recommandé pour la PPE (TDF/FTC) est pleinement actif contre le VIH et le VHB, des préoccupations ont été exprimées selon lesquelles la complétion de la PPE après 28 jours (en fait, la cessation de la thérapie pour le VHB) pourrait entraîner des exacerbations d'hépatite; les essais prospectifs concernant la PPrE ont exclu les individus infectés par le VHB pour cette raison.^{89,95} Cependant, vu l'absence de telles exacerbations lorsqu'une PPrE à base de TDF/FTC a été cessée dans un essai de petite taille auprès d'individus ayant l'infection chronique à VHB,¹⁴⁷ le TDF/FTC peut être utilisé pour la PPE chez des patients infectés par le VHB ne présentant pas de signes de maladie sévère du foie. Un suivi clinique et de laboratoire étroit pour les exacerbations d'hépatite après la fin de la PPE devrait être envisagé.

Grossesse et allaitement

Les régimes de PPE à base de raltégravir et de darunavir potentialisé par du ritonavir, qui sont recommandés dans les présentes lignes directrices, font partie des régimes de traitement préférables pour les femmes vivant avec le VIH qui sont enceintes, d'après un vaste corpus de données sur leur innocuité et leur efficacité.²¹⁵ Bien que certaines lignes directrices recommandent un régime à deux doses par jour de darunavir+ritonavir pour les femmes enceintes vivant avec le VIH, notre panel appuie le régime standard à dose quotidienne unique lorsque cet agent est choisi pour une PPE pendant la grossesse, car le fardeau viral est considérablement inférieur en comparaison avec celui d'une infection à VIH établie, et parce que des études pharmacocinétiques chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, à tous les trimestres de la grossesse, ont confirmé qu'une dose quotidienne unique procure un taux adéquat de darunavir.²¹⁶ À l'inverse, les données au sujet de l'utilisation de dolutégravir pendant la grossesse sont rares, de sorte qu'il ne constitue pas un régime à privilégier dans ces circonstances.

Fait d'importance, un essai clinique multicentrique comparant l'élément de base TDF/FTC à la combinaison zidovudine/lamivudine chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, dans les deux cas combiné à lopinavir/ritonavir, a conclu que TDF/FTC était associé à un taux plus élevé d'accouchements

prématurés < 34 semaines ainsi que de décès infantiles au cours de la première semaine de vie.²¹⁷ Cette conclusion a conduit un panel de lignes directrices sur le VIH à recommander d'éviter²¹⁸ l'utilisation de TDF/FTC chez des femmes séropositives enceintes, mais ce n'est pas le cas de tous les panels en la matière,^{219,220} en particulier en combinaison avec lopinavir/ritonavir. Notre panel maintient une recommandation d'utiliser TDF/FTC avec du raltégravir ou avec du darunavir potentialisé au ritonavir, en PPE dans le contexte de la grossesse, compte tenu des limites de l'étude dissidente, du caractère indirect de ces données ainsi que de la contradiction avec d'autres données.

On ne sait pas si le raltégravir et le darunavir sont secrétés dans le lait mammaire humain, mais on sait que le TDF et le FTC le sont à des taux allant de faibles à modérés.^{119,221,222} Vu l'insuffisance des données cliniques sur cette situation, l'allaitement pendant une PPE n'est pas recommandé.

Mise en œuvre des lignes directrices

Bien qu'éviter de contracter l'infection à VIH revête une grande importance pour pratiquement toutes les personnes séronégatives, le panel est conscient que des individus peuvent avoir des préférences variables concernant le potentiel d'inconvénients, les rares toxicités médicamenteuses et la stigmatisation accompagnant ces interventions. De plus, le prix des médicaments a jusqu'ici limité également la faisabilité et l'acceptabilité de ces stratégies. Cependant, la récente introduction du TDF/FTC en version générique et l'augmentation du nombre de régimes publics d'assurance médicaments couvrant la PPrE, au Canada, pourraient avoir des effets marqués sur son utilisation.

Le coût financier très élevé de l'infection à VIH ainsi que le jeune âge des personnes nouvellement diagnostiquées (la majorité des cas se rencontrant chez des 30 à 39 ans)²²³ mettent en évidence l'importance économique et sociale de la prévention de nouvelles infections. Les stratégies de prévention biomédicale peuvent réduire les coûts systémiques associés à l'infection à VIH, mais elles sont elles-mêmes associées à des coûts pour les médicaments et pour le suivi longitudinal nécessaire.

De multiples études réalisées dans le monde industrialisé ont conclu que la PPrE offre un rapport coût-efficacité avantageux en présence de seuils de volonté de payer entre 50 000 \$ et 100 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité, si elle est adéquatement ciblée pour les populations de HARSAH « à risque élevé » – bien que les études présentent des variations quant à la définition de « risque élevé », aux hypothèses du modèle et aux visées temporelles.²²⁴⁻²³⁰ Le rapport coût-efficacité est généralement plus avantageux dans des circonstances où la prévalence de base du VIH est plus élevée et dans des populations où l'incidence est plus forte. L'Organisation mondiale de la Santé recommande que la PPrE soit considérée comme offrant un rapport coût-efficacité avantageux si elle est déployée dans des populations où l'incidence annuelle du VIH est de > 3 %, ²³¹ un niveau que l'on rencontre dans tous les essais cliniques concernant la PPrE chez des HARSAH ainsi que parmi les HARSAH canadiens ayant d'autres marqueurs de risque élevé comme des ITS bactériennes et un recours antérieur à la PPE.^{68,70}

Des données limitées appuient la rentabilité de la PPE. Une étude réalisée en France a conclu que l'utilisation générale de la PPE était modérément rentable, avec un ratio coût-efficacité de 88 692 euros par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée.²³² D'autres analyses, dans des contextes étatsuniens et australiens, ont conclu que la PPE est rentable lorsqu'elle est offerte à des HARSAH déclarant du sexe anal sans condom (en particulier lorsque la source s'avère séropositive).²³³⁻²³⁵ Des revues systématiques ont établi que la PPE est rentable dans le cas de HARSAH déclarant du sexe

anal sans condom sans égard au partenaire, chez les hétérosexuels déclarant du sexe anal sans condom avec un partenaire vivant avec le VIH, et chez les personnes utilisatrices de drogues par injection qui déclarent avoir partagé des seringues avec une personne source vivant avec le VIH.^{236,237} En tenant compte de l'ensemble de ces considérations lors du développement des présentes lignes directrices, notre panel a formulé des recommandations fortes concernant la PPrE et la PPE dans les groupes de patients ayant le risque le plus élevé d'infection à VIH et des recommandations d'envisager ces interventions pour les personnes qui sont à risque plus modéré.

La sensibilisation des médecins canadiens au sujet de la PPrE et de la PPE a généralement été faible, bien que les études à ce sujet soient antérieures à l'approbation réglementaire de la PPrE par Santé Canada.^{238,239} Nous préparons actuellement une proposition de projet pour le monitoring de la sensibilisation, de l'utilisation et de l'application de ces lignes directrices, parmi les intervenants, et demanderons du financement pour ces activités d'application des connaissances au cours de la prochaine année.

Compte tenu du paysage changeant de la prévention du VIH, notamment d'essais cliniques en cours avec de nouveaux agents oraux, injectables ou topiques, de même que d'études additionnelles concernant des stratégies de dosage varié et d'autres examinant les résultats à long terme, nous prévoyons mettre à jour ces lignes directrices lorsqu'un nouveau produit recevra l'approbation réglementaire de Santé Canada, pour une utilisation en PPrE ou en PPE au Canada, ou cinq ans après cette publication initiale.

Comparaison à d'autres lignes directrices

Nos recommandations sont globalement compatibles avec les principales lignes directrices internationales et de pays industrialisés. L'OMS recommande la PPrE pour tout groupe à risque où l'incidence du VIH est de 3 % ou plus.²⁴⁰ Des recommandations plus granulaires sont conçues pour les populations des HARSAH, des PID et des personnes hétérosexuelles, dans des lignes directrices nationales ou régionales de l'Europe, du Royaume-Uni, des États-Unis et de l'Australie, en fonction de facteurs de risque additionnels.²⁴¹⁻²⁴⁴ En ce qui concerne les HARSAH, on recommande dans la plupart des cas la PPrE pour ceux ayant déjà eu une ITS; et l'indication d'une prise de PPE dans le passé est également incluse dans les lignes directrices IAS-USA. En contrepartie, aucune autre publication de lignes directrices ne recommande d'utiliser l'échelle de risque HIRI-MSM pour le ciblage de la PPrE, mais étant donné que toutes les lignes directrices recommandent la PPrE pour les HARSAH ayant des antécédents de pénétration anale sans condom, un pointage de >11 sur l'échelle de risque HIRI-MSM est compatible avec ces recommandations. Ni les lignes directrices britanniques ni celles de l'Europe ne recommandent la PPrE pour les PID, mais les lignes britanniques recommandent explicitement l'accès à des services préventifs et de réduction des méfaits. En ce qui concerne la PPE, les indications cliniques générales et la nécessité d'un régime thérapeutique de 28 jours amorcé dans les 72 heures suivant l'exposition sont constantes dans l'ensemble des lignes directrices. Dans toutes les lignes directrices sauf celles de l'Australie, un régime standard comprenant trois médicaments est recommandé, avec des variantes mineures quant aux agents privilégiés.

Lacunes dans la recherche et les politiques

De nombreuses lacunes persistent dans la recherche. Des instruments cliniques pour identifier les individus à risque élevé et qui tireraient le plus grand bienfait d'une PPrE sont urgemment requis, au Canada, en particulier pour les populations autres que les HARSAH. Des données additionnelles sur les résultats associés à la PPrE sont également nécessaires à propos de populations non-HARSAH, dans des pays industrialisés, et à propos des résultats en ce qui concerne la grossesse et l'allaitement, la PPrE à la demande et d'autres régimes possibles de dosage intermittent, les toxicités à long terme ainsi que les résultats comportementaux liés à l'observance et aux comportements à risque. Il y a également un manque important de données sur le moment optimal pour l'arrêt de la PPrE et sur le dépistage de suivi à une exposition. En ce qui concerne la PPEn, des manques importants de connaissances concernent l'utilisation d'agents antirétroviraux plus récents, les stratégies pour la transition à la PPrE pour des personnes à risque élevé, de même que le moment optimal pour le dépistage de suivi. En outre, des études de mise en œuvre sont très nécessaires afin de comprendre comment s'y prendre pour fournir ces interventions biocomportementales complexes le mieux possible à des populations à risque, dans le cadre d'une stratégie complète de prévention du VIH.

Il est essentiel que les décideurs politiques des gouvernements provinciaux et territoriaux ainsi que du gouvernement fédéral développent des modèles financiers pour soutenir l'utilisation de la PPrE et de la PPEn. Ceci nécessitera probablement des décisions pour des applications ciblées de la PPrE, vu le prix présentement élevé des médicaments; et une révision des politiques afin d'effectuer des ajustements lorsque des versions génériques moins coûteuses seront disponibles.

Compte tenu du paysage changeant de la prévention du VIH, notamment d'essais cliniques en cours avec de nouveaux agents oraux, injectables ou topiques, de même que des études additionnelles concernant des stratégies de dosage varié et d'autres études examinant les résultats à long terme, ces lignes directrices seront mises à jour lorsque des données cliniques seront publiées au sujet de nouveaux régimes de PPrE ou de PPEn.

Conclusions

Le coût financier très élevé de l'infection à VIH ainsi que le jeune âge des personnes nouvellement diagnostiquées (la majorité des cas se rencontrant chez des 30 à 39 ans)²³ mettent en évidence l'importance économique et sociale de la prévention des nouvelles infections. Le panel espère que les présentes lignes directrices contribueront à réduire l'incidence du VIH au Canada en améliorant la qualité des soins, en rehaussant l'accès à ceux-ci, en atténuant les variations inappropriées dans les pratiques et en favorisant une rigoureuse évaluation des stratégies biomédicales préventives à l'échelle du pays.

Tableaux

Tableau 1. Catégories de risque qu'une personne ait une infection à VIH transmissible

Risque	Exemples
Significatif	<ul style="list-style-type: none"> • VIH+ et virémique (c.-à-d. charge virale >40 copies/mL) • Statut VIH inconnu, mais la source est d'une population à prévalence du VIH élevée en comparaison à la population générale (p. ex., hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, personnes qui s'injectent des drogues)
Faible, mais non nul	<ul style="list-style-type: none"> • VIH+ et soupçonné d'avoir une charge virale < 40 copies/mL et une ITS concomitante au moment de l'exposition
Négligeable ou nul	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmé comme étant séronégatif pour le VIH • VIH+ avec charge virale < 40 copies/mL et sans ITS connue au moment de l'exposition • Statut VIH inconnu, population générale

Note : Le panel a défini la charge virale indétectable comme étant de < 40 copies/ml, car il s'agit de la définition utilisée le plus souvent dans les soins cliniques au Canada. Le panel reconnaît toutefois que des études sur ce sujet ont utilisé différentes définitions d'« indétectable », le plus souvent celle de < 200 copies/ml.

Tableau 2. Risque de transmission du VIH par acte, selon le type d'exposition à une source séropositive pour le VIH^a

Niveau	Type d'exposition	Risque estimé par acte, %
Élevé	Anale (réceptive)	1,38 (1,02-1,86)
	Partage de seringue	0,63 (0,41-0,92)
Modéré	Anale (insertive)	0,11 (0,04-0,28)
	Vaginale (réceptive)	0,08 (0,06-0,11)
	Vaginale (insertive)	0,04 (0,01-0,14)
Faible	Sexe oral (donner)	Pas d'estimations précises
	Sexe oral (recevoir)	
	Contact oral-anal	
	Partage de jouets sexuels	
	Sang sur une peau non intacte	

^a Adapté de ¹⁸

Tableau supplémentaire 1. Épidémiologie du VIH au Canada, 2014^a

Classification	Nombre estimé d'infections incidentes			Nombre estimé de personnes vivant avec le VIH		
	Estimation ponctuelle	Étendue, n	Pourcentage %	Estimation ponctuelle	Étendue, n	Pourcentage %
Catégorie d'exposition						
Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes	1 396	990-1 800	54,3	37 230	31 000-43 500	49,3
Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et s'injectant des drogues	65	40-90	2,5	2 400	1 800-3 000	3,2
Personnes s'injectant des drogues	270	180-360	10,5	11 560	9 500-13 600	15,3
Hétérosexuels région non endémique	481	330-630	18,7	12 340	10 000-14 600	16,3
Hétérosexuels région endémique	358	250-470	13,9	11 360	9 300-13 400	15,0
Autres	< 20			610	400-800	0,8
Sexe						
Femmes	595	440-750	23,2	16 880	13 800-20 000	22,4
Hommes	1 975	1 550-2 400	76,8	58 620	48 200-69 000	77,6
Ethnicité/origine						
Autochtones	278	200-360	10,8	6 850	5 500-8 200	9,1
Non-autochtones	2 292	1 700-2 900	89,2	68 650	57 000-80 300	90,9
Total	2 570	1 940-3 200	100	75 500	63 400-87 600	100

^a Adapté de ²³

Tableau supplémentaire 2. Indice du risque d'incidence du VIH pour les HARSAH (HIRI-MSM)^a

Numéro de la question	Question	Réponse	Pointage
1	Quel âge avez-vous aujourd'hui (années)?	< 18 ans 18-28 ans 29-40 ans 41-48 ans ≥ 49 ans	0 8 5 2 0
2	Avec combien d'hommes avez-vous eu des rapports sexuels au cours des six derniers mois?	> 10 partenaires de sexe masculin 6-10 partenaires de sexe masculin 0-5 partenaires de sexe masculin	7 4 0
3	Combien de vos partenaires sexuels masculins étaient séropositifs pour le VIH?	> 1 partenaire séropositif 1 partenaire séropositif < 1 partenaire séropositif	8 4 0
4	Au cours des 6 derniers mois, combien de fois avez-vous reçu une pénétration anale sans condom par un homme (relation où vous étiez pénétré [ou « <i>bottom</i> »])?	1 fois ou plus 0 fois	10 0
5	Au cours des 6 derniers mois, combien de fois avez-vous donné une pénétration anale sans condom à un homme séropositif pour le VIH (relation où vous étiez le donneur, [<i>top</i>])?	5 fois ou plus 0 à 4 fois	6 0
6	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous consommé des méthamphétamines comme le cristal ou le <i>speed</i> ?	Oui Non	5 0
7	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous inhalé des <i>poppers</i> (nitrite d'amyle)?	Oui Non	3 0

^a Traduction libre de ⁶⁹. Faire l'addition des pointages des cases de la colonne de droite afin de calculer le pointage total.

Tableau supplémentaire 3. Épreuves diagnostiques actuelles pour la détection et la surveillance de l'infection à VIH^a

Test diagnostique	Cible détectée	Période fenêtr ^b	Commentaires
Test de 3 ^e génération	IgG du VIH, anticorps IgM	22 (19, 25) jours	
Test rapide de 3 ^e génération au point de service	IgG du VIH, anticorps IgM	32 (28, 38) jours	Test additionnel facultatif pour le dépistage initial, si disponible
Test de 4 ^e génération	IgG du VIH, anticorps IgM; antigène p24 du VIH	18 (16, 24) jours	Test recommandé pour le dépistage initial des individus voulant une PPrE ou une PPE. Le fait de répéter le test après 7 à 21 jours peut aider à identifier une infection aiguë à VIH en l'absence de test de dépistage de l'ARN du VIH. Le délai optimal pour répéter le test doit prendre en compte le moment de l'exposition et la période fenêtr pertinente selon le type de test utilisé.
TAAN groupé pour le VIH	ARN du VIH (qualitatif)	7-10 jours	Utilise l'ARN du VIH, groupé ou individuel, si disponible, pour vérifier un soupçon d'infection aiguë à VIH.
Charge virale de VIH	ARN du VIH (quantitatif)	10 jours	

^a Adapté de ^{162,246,247}

^b Médiane (écart interquartile, si connu)

Tableau 3. Bilan initial et évaluations de la PPrE en cours d'utilisation

Type de test	Initial	30 jours	Q 3 mois	Q 12 mois
Analyse de laboratoire				
Dépistage du VIH ^a	X	X	X	
Immunité à l'hépatite A (IgG hépatite A) ^b	X			
Dépistage de l'hépatite B (antigène de surface, anticorps de surface, anticorps nucléocapsidique) ^{bc}	X			X ^b
Anticorps contre l'hépatite C	X			X
Dépistage de la gonorrhée et de la chlamydia ^d (test d'amplification des acides nucléiques dans l'urine, écouvillonnage de gorge et de rectum pour culture ou amplification des acides nucléiques; tester les sites anatomiques selon le type d'activité sexuelle déclaré)	X		X	
Sérologie pour la syphilis ^d	X		X	
Formule sanguine complète	X			
Créatinine	X	X	X	
Analyse d'urine	X			
Test de grossesse (si approprié)	X		X	
Évaluation clinique				
Symptômes de séroconversion à VIH	X	X	X	
Observance thérapeutique à la PPrE		X	X	
Indication de la PPrE	X	X	X	
Utilisation d'autres stratégies de prévention du VIH et des ITS	X	X	X	
Présence et prise en charge d'affections syndémiques	X	X	X	

^a Le test à privilégier pour le dépistage du VIH est le test de quatrième génération pour la détection mixte d'anticorps au VIH et d'antigènes. Les personnes présentant des signes ou symptômes d'infection aiguë à VIH devraient également recevoir un test d'ARN du VIH ou un test d'amplification des acides nucléiques groupés.

^b On devrait amorcer la vaccination contre l'hépatite A ou B, chez les individus non vaccinés. Ceux qui demeurent non immuns au virus de l'hépatite B devraient être dépistés chaque année.

^c Les individus ayant une hépatite B chronique active devraient être pris en charge en consultation avec un expert en hépatite B, selon les lignes directrices canadiennes.

^d Les individus recevant des diagnostics positifs pour des ITS devraient se voir offrir les thérapies et le suivi standards en vertu des directives locales.

Tableau 4. Évaluation du risque pour amorcer une PPEn

Probabilité que la personne source ait une infection à VIH transmissible (voir Tableau 1)	Risque associé au type d'exposition (voir Tableau 2)	
	Élevé / modéré	Faible
Significative	Amorcer une PPEn	Une PPEn n'est pas nécessaire*
Faible	Envisager une PPEn	Une PPEn n'est pas nécessaire*
Négligeable ou nulle	Une PPEn n'est pas nécessaire	Une PPEn n'est pas nécessaire

*Pour des expositions où une peau non intacte est en cause, la PPEn peut être envisagée au cas par cas lorsque la probabilité que la source ait une infection à VIH transmissible est significative ou faible.

Tableau 5. Régimes pour la PPEn : agents recommandés et alternatifs^{ab}

Recommandés		Alternatifs
Base d'INTI	Fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine (TDF/FTC) 300/200 mg P.O. une fois par jour [grade 1C]	Zidovudine/lamivudine 300/150 mg P.O. deux fois par jour [grade 2C] ou Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg P.O. une fois par jour + lamivudine 300 mg P.O. une fois par jour [grade 2C]
3 ^e médicament	Darunavir 800 mg P.O. une fois par jour + ritonavir 100 mg P.O. une fois par jour [grade 1A] ou Dolutégravir 50 mg P.O. une fois par jour [grade 1C] ou Raltégravir 400 mg P.O. deux fois par jour [grade 1A]	Atazanavir 300 mg P.O. une fois par jour + ritonavir 100 mg PO une fois par jour [grade 2C] ou Darunavir/cobicistat 800/150 mg P.O. une fois par jour [grade 2D] ou Elvitégravir/cobicistat 150/150 mg (combiné à TDF/FTC 300/200 mg) P.O. une fois par jour [grade 2C] ou Lopinavir/ritonavir 800/200 mg P.O. une fois par jour [grade 2A] ou Raltégravir HD 1200 mg P.O. une fois par jour [grade 2D]
NON recommandés		
Abacavir, didanosine, éfavirenz, névirapine, stavudine		

^a Un régime complet de PPEn inclut une base de deux INTI et un troisième médicament.

^b Un bilan complet de la prise de médicaments (incluant les médicaments d'ordonnance, les suppléments alimentaires, les préparations à base de plantes, etc.) devrait être effectué avant de choisir un régime de PPEn, vu le potentiel d'interactions entre médicaments.

Tableau supplémentaire 4 : Régimes de PPEn – Avantages et inconvénients des agents recommandés^a

	Avantages	Inconvénients
Darunavir + ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> • Dose quotidienne unique • Barrière génétique plus élevée que le raltégravir • Grossesse : un régime à base d’IP, préférable pour les femmes séropositives enceintes • Pas d’ajustement nécessaire du dosage en cas de dysfonction rénale ou hépatique légère/modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires gastro-intestinaux • Éruption cutanée • Darunavir : substrat et inhibiteur de CYP 3A4 • Ritonavir : inhibiteur du système d’enzymes P450 (CYP3A>2D6>2C19>2A6, 2E1); également déclencheur d’activité liée à 1A2, 2C9, CYP2C19 et UGT
Dolutégravir	<ul style="list-style-type: none"> • Dose quotidienne unique • Pas d’exigence alimentaire • Potentiel contre des virus dotés de diverses résistances à des médicaments • Pas d’ajustement nécessaire du dosage en cas de dysfonction rénale ou hépatique légère/modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Substrat de l’UGT et substrat mineur de CYP3A4; également inhibiteur du transporteur rénal OCT2 • Absorption orale réduite par cations di-/trivalents (p. ex., Ca, Al, Mg)
Raltégravir	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d’exigence alimentaire • Non associé à des interactions avec CYP450 • Grossesse : un régime à base d’ITBI, préférable pour les femmes séropositives enceintes • Pas d’ajustement nécessaire du dosage en cas de dysfonction rénale ou hépatique légère/modérée 	<ul style="list-style-type: none"> • Prise deux fois par jour • Barrière génétique à la résistance plus faible que celle des régimes à base d’IP • Substrat de l’UGT affecté par les inhibiteurs et déclencheurs de l’UGT (p. ex., la rifampicine) • Absorption orale réduite par les cations di-/trivalents (p. ex., Ca, Al, Mg) • Des cas rares de myopathie, de taux élevés de CK ainsi que de rhabdomyolyse ont été signalés

^a Un bilan complet de la prise de médicaments (incluant les médicaments d’ordonnance, les suppléments alimentaires, les préparations à base de plantes, etc.) devrait être effectué avant de choisir un régime de PPEn, vu le potentiel d’interactions entre médicaments.

Tableau 6. Évaluation suggérée lors du bilan initial et pendant et après la PPEn

Analyse de laboratoire	Initial	Semaine 2	Semaine 12
Dépistage du VIH ^a	X		X ^b
Immunité à l'hépatite A (IgG hépatite A) ^c	X		
Dépistage de l'hépatite B ^{cd} (antigène de surface, anticorps de surface, anticorps nucléocapsidique)	X		
Dépistage de l'hépatite C (anticorps au VHC)	X		X
Dépistage de la gonorrhée et de la chlamydia ^e (test d'amplification des acides nucléiques dans l'urine, écouvillonnage de gorge et de rectum pour culture ou amplification des acides nucléiques; tester les sites anatomiques selon le type d'activité sexuelle déclaré)	X		X
Sérologie pour la syphilis ^e	X		X
Formule sanguine complète	X		
ALT	X	X ^f	
Créatinine sérique	X	X ^f	
Test de grossesse (si approprié)	X		

^a Le test à privilégier pour le dépistage du VIH est le test de quatrième génération pour la détection mixte d'anticorps au VIH et d'antigènes. Les personnes présentant des signes ou symptômes d'infection aiguë à VIH devraient également recevoir un test d'ARN du VIH ou un test d'amplification des acides nucléiques groupés.

^b Si l'infection à hépatite C a été contractée lors de l'exposition, envisager une sérologie de suivi pour le VIH six mois après l'exposition.

^c On devrait amorcer la vaccination contre l'hépatite A ou B, chez les individus non vaccinés.

^d Les individus ayant une hépatite B chronique active devraient être référés pour des soins en matière d'hépatite B, selon les lignes directrices locales.

^e Les individus recevant des diagnostics positifs pour des ITS pendant la PPEn devraient se voir offrir les thérapies et le suivi standards en vertu des directives locales.

^f Suggéré en cas d'anomalie dans le bilan initial ou de présence de symptômes.

Références

1. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996;183:215-25.
2. Hu J, Gardner MB, Miller CJ. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J Virol* 2000;74:6087-95.
3. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England journal of medicine* 2000;342:921-9.
4. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:1403-9.
5. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;357:1149-53.
6. Lingappa JR, Hughes JP, Wang RS, et al. Estimating the impact of plasma HIV-1 RNA reductions on heterosexual HIV-1 transmission risk. *PloS one* 2010;5:e12598.
7. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:77ra29.
8. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. *The Swiss HIV Cohort Study. AIDS* 2000;14:117-21.
9. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *Aids* 2009;23:1397-404.
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
11. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
12. Bavinton B, Grinsztejn B, Phanuphak N, et al. HIV treatment prevents HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil. 9th IAS Conference on HIV Science, 23-26 juillet 2017, abrégé TUAC0506LB; 2017; Paris, France.
13. Sadiq ST, Taylor S, Kaye S, et al. The effects of antiretroviral therapy on HIV-1 RNA loads in seminal plasma in HIV-positive patients with and without urethritis. *AIDS* 2002;16:219-25.
14. Graham SM, Masese L, Gitau R, et al. Genital ulceration does not increase HIV-1 shedding in cervical or vaginal secretions of women taking antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 2011;87:114-7.
15. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2009;9:118-29.
16. Adachi K, Klausner JD, Bristow CC, et al. Chlamydia and Gonorrhoea in HIV-Infected Pregnant Women and Infant HIV Transmission. *Sex Transm Dis* 2015;42:554-65.
17. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010;39:1048-63.
18. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014;28:1509-19.
19. Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2006;20:805-12.

20. Jin F, Jansson J, Law M, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *Aids* 2010;24:907-13.
21. Wiysonge CS, Kongnyuy EJ, Shey M, et al. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007496. doi: 10.1002/14651858.CD007496.pub2.
22. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003362. doi: 10.1002/14651858.CD003362.pub2.
23. Résumé : Estimations de l'incidence de la prévalence, et de la proportion non diagnostiquée au VIH au Canada, 2014. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2015.
24. Yang Q, Ogunnaike-Cooke S, Halverson J, et al. Estimated national HIV incidence rates among key populations in Canada, 2014. Congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/sida, abrégé EPH35; 2016; Winnipeg, Canada.
25. Le VIH et le sida au Canada – Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2014. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2015.
26. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8:e81355. doi: 10.1371/journal.pone.0081355. eCollection 2013.
27. Patterson S, Cescon A, Samji H, et al. Life expectancy of HIV-positive individuals on combination antiretroviral therapy in Canada. *BMC Infect Dis* 2015;15:274. doi: 10.1186/s12879-015-0969-x.
28. Friedman MR, Stall R, Silvestre AJ, et al. Effects of syndemics on HIV viral load and medication adherence in the multicentre AIDS cohort study. *AIDS* 2015;29:1087-96.
29. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
30. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
31. Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005;5:25.
32. MacArthur GJ, van Velzen E, Palmateer N, et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C in people who inject drugs: a review of reviews to assess evidence of effectiveness. *Int J Drug Policy* 2014;25:34-52. doi: 10.1016/j.drugpo.2013.07.001. Epub 21 août.
33. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004145. doi: 10.1002/14651858.CD004145.pub4.
34. Aspinall EJ, Nambiar D, Goldberg DJ, et al. Are needle and syringe programmes associated with a reduction in HIV transmission among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43:235-48. doi: 10.1093/ije/dyt243. Epub 27 déc 2013.
35. Singer M. Introduction to Syndemics: A Critical Systems Approach to Public and Community Health. San Francisco: Wiley; 2009.
36. Stall R, Mills TC, Williamson J, et al. Association of co-occurring psychosocial health problems and increased vulnerability to HIV/AIDS among urban men who have sex with men. *Am J Public Health* 2003;93:939-42.
37. Meyer JP, Springer SA, Altice FL. Substance abuse, violence, and HIV in women: a literature review of the syndemic. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20:991-1006. doi: 10.89/jwh.2010.328. Epub 1 juin 13.

38. Tan DH, Leon-Carlyle M, Mills R, Moses E, Carvalhal A. Self-Administered Screening for Syndemic Mental Health Problems Should be Routinely Implemented Among MSM PrEP Users. *J Gay Lesbian Ment Health* 2016;20:13-20.
39. Coleman TA, Hart TA, Noor S, et al. Characteristics of men who have sex with men seeking HIV pre-exposure prophylaxis in a Canadian demonstration project. 24e Congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/sida, affiche CS59; 2015; Toronto, Canada.
40. Donnell D, Mimiaga MJ, Mayer K, Chesney M, Koblin B, Coates T. Use of non-occupational post-exposure prophylaxis does not lead to an increase in high risk sex behaviors in men who have sex with men participating in the EXPLORE trial. *AIDS Behav* 2010;14:1182-9. doi: 10.1007/s10461-010-9712-1.
41. Oldenburg CE, Jain S, Mayer KH, Mimiaga MJ. Post-exposure prophylaxis use and recurrent exposure to HIV among men who have sex with men who use crystal methamphetamine. *Drug Alcohol Depend* 2015;146:75-80. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.11.010. Epub 26 nov.
42. Olshen E, Hsu K, Woods ER, Harper M, Harnisch B, Samples CL. Use of human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis in adolescent sexual assault victims. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:674-80.
43. Paxton LA. Considerations regarding antiretroviral chemoprophylaxis and heterosexuals in generalized epidemic settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:557-62. doi: 10.1097/COH.0b013e328359064a.
44. Burns DN, Grossman C, Turpin J, Elharrar V, Veronese F. Role of oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) in current and future HIV prevention strategies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014;11:393-403. doi: 10.1007/s11904-014-0234-8.
45. Bruno C, Saberi P. Pharmacists as providers of HIV pre-exposure prophylaxis. *Int J Clin Pharm* 2012;34:803-6. doi: 10.1007/s11096-012-9709-0. Epub 2012 17 oct.
46. Sawkin M, Shah M. Development of a pharmacist-led human immunodeficiency virus pre-exposure prophylaxis clinic at an urban community clinic. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:e48.
47. Liu A, Cohen S, Follansbee S, et al. Early experiences implementing pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention in San Francisco. *PLoS Med* 2014;11:e1001613. doi: 10.1371/journal.pmed.1001613. eCollection mars 2014.
48. Cohen SE, Liu AY, Bernstein KT, Philip S. Preparing for HIV pre-exposure prophylaxis: lessons learned from post-exposure prophylaxis. *Am J Prev Med* 2013;44:S80-5.
49. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816. Epub 20 juillet 2015.
50. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22. doi: 10.1056/NEJMoa1507198. Epub 20 juillet 2015.
51. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016;316:171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148.
52. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, et al. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a U.S. Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016.
53. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
54. 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* 2015;9:00056-2.

55. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:820-9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70847-3. Epub 22 juillet 2014.
56. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med* 2016;176:75-84.
57. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, et al. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. *Clin Infect Dis* 2015;61:1601-3.
58. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV* 2015;2:e512-9. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00206-4. Epub 6 novembre 2015.
59. Escudero DJ, Kerr T, Operario D, Socias ME, Sued O, Marshall BD. Inclusion of trans women in pre-exposure prophylaxis trials: a review. *AIDS Care* 2015;27:637-41. doi: 10.1080/09540121.2014.986051. Epub 28 novembre 2014.
60. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Schillinger JA. HIV incidence among men with and those without sexually transmitted rectal infections: estimates from matching against an HIV case registry. *Clin Infect Dis* 2013;57:1203-9. doi: 10.093/cid/cit437. Epub 2013 Jun 25.
61. Katz DA, Dombrowski JC, Bell TR, Kerani RP, Golden MR. HIV Incidence Among Men Who Have Sex With Men After Diagnosis With Sexually Transmitted Infections. *Sex Transm Dis* 2016;43:249-54. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000423.
62. Pathela P, Braunstein SL, Blank S, Shepard C, Schillinger JA. The high risk of an HIV diagnosis following a diagnosis of syphilis: a population-level analysis of New York City men. *Clin Infect Dis* 2015;61:281-7. doi: 10.1093/cid/civ289. Epub 13 avril 2015.
63. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:1020-6. doi: 10.93/cid/ciu450. Epub 13 juin 2014.
64. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement: Agence de la santé publique du Canada; 2013.
65. Leal L, Torres B, Leon A, et al. Predictive Factors for HIV Seroconversion Among Individuals Attending a Specialized Center After an HIV Risk Exposure: A Case-Control Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:1016-21. Epub 30 août 2016.
66. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect* 2016;13:2016-052623.
67. Heuker J, Sonder GJ, Stolte I, Geskus R, van den Hoek A. High HIV incidence among MSM prescribed postexposure prophylaxis, 2000-2009: indications for ongoing sexual risk behaviour. *AIDS* 2012;26:505-12. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834f32d8.
68. Hull M, Lachowsky N, Moore DM, et al. High incidence of subsequent HIV seroconversion amongst MSM accessing recurrent non-occupational post-exposure prophylaxis (NPEP) in Vancouver, BC. 25e Congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/sida, abrégé EPH12; 2016; Winnipeg, Canada.
69. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:421-7.
70. Lachowsky N, Cui Z, Sereda P, et al. HIV incidence rate and predictors among gay and other men who have sex with men (MSM) in Vancouver: Additional benefit of administrative health data linkage. 25e Congrès annuel canadien de recherche sur le VIH/sida, abrégé EPHP 504; 2016; Winnipeg, Canada.

71. Peng P, Su S, Fairley CK, et al. A Global Estimate of the Acceptability of Pre-exposure Prophylaxis for HIV Among Men Who have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS Behav* 2017;7:017-1675.
72. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, et al. Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:e115-8.
73. Mirembe BG, Kelly CW, Mgodhi N, et al. Bone Mineral Density Changes Among Young, Healthy African Women Receiving Oral Tenofovir for HIV Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:287-94. doi: 10.1097/QAI.0000000000000858.
74. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
75. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *The New England journal of medicine* 2015;372:509-18.
76. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1055-64.
77. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
78. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
79. Baeten JM, Heffron R, Kidoguchi L, et al. Integrated Delivery of Antiretroviral Treatment and Pre-exposure Prophylaxis to HIV-1-Serodiscordant Couples: A Prospective Implementation Study in Kenya and Uganda. *PLoS Med* 2016;13:e1002099. doi: 10.1371/journal.pmed.. eCollection août 2016.
80. Murnane PM, Heffron R, Ronald A, et al. Pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention does not diminish the pregnancy prevention effectiveness of hormonal contraception. *AIDS* 2014;28:1825-30. doi: 10.097/QAD.0000000000000290.
81. Heffron R, Mugo N, Were E, et al. Preexposure prophylaxis is efficacious for HIV-1 prevention among women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *AIDS* 2014;28:2771-6. doi: 10.1097/QAD.0000000000000493.
82. Whetham J, Taylor S, Charlwood L, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care* 2014;26:332-6. doi: 10.1080/09540121.2013.819406. Epub 22 juillet 2013.
83. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS (Londres, Royaume-Uni)* 2011;25:2005-8.
84. Seidman DL, Weber S, Timoney MT, et al. Use of HIV pre-exposure prophylaxis during the preconception, antepartum and postpartum periods at two United States medical centers. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:632.e1-.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.020. Epub 19 juillet.
85. Were EO, Heffron R, Mugo NR, et al. Pre-exposure prophylaxis does not affect the fertility of HIV-1-uninfected men. *AIDS* 2014;28:1977-82.
86. Hoffman RM, Jaycocks A, Vardavas R, et al. Benefits of PrEP as an Adjunctive Method of HIV Prevention During Attempted Conception Between HIV-uninfected Women and HIV-infected Male Partners. *J Infect Dis* 2015;212:1534-43.
87. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. 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.

88. Smith DK, Pan Y, Rose CE, et al. A Brief Screening Tool to Assess the Risk of Contracting HIV Infection Among Active Injection Drug Users. *J Addict Med* 2015;9:226-32. doi: 10.1097/ADM.000000000000123.
89. 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.
90. Corneli AL, Deese J, Wang M, et al. FEM-PrEP: adherence patterns and factors associated with adherence to a daily oral study product for pre-exposure prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:324-31. doi: 10.1097/QAI.000000000000158.
91. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015;60:804-10. doi: 10.1093/cid/ciu916. Epub 189 novembre 2014.
92. Seifert SM, Chen X, Meditz AL, et al. Intracellular Tenofovir and Emtricitabine Anabolites in Genital, Rectal, and Blood Compartments from First Dose to Steady State. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:981-91. Epub 19 septembre 2016.
93. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016;30:1973-83. doi: 10.097/QAD.0000000000001145.
94. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1055-64. doi: 10.16/S473-3099(14)70937-5. Epub 7 octobre 2014.
95. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine* 2015;373:2237-46.
96. Hosek SG, Siberry G, Bell M, et al. The acceptability and feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:447-56. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182801081.
97. Grant RM, Liegler T. Weighing the risk of drug resistance with the benefits of HIV preexposure prophylaxis. *The Journal of infectious diseases* 2015;211:1202-4.
98. Taylor D, Durigon M, Davis H, et al. Probability of a false-negative HIV antibody test result during the window period: a tool for pre- and post-test counselling. *Int J STD AIDS* 2015;26:215-24. doi: 10.1177/0956462414542987. Epub 2014 Jul 16.
99. Richey LE, Halperin J. Acute human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci* 2013;345:136-42.
100. Wood E, Kerr T, Rowell G, et al. Does this adult patient have early HIV infection?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA* 2014;312:278-85.
101. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Gunthard HF. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 2015;61:1013-21.
102. Hoenigl M, Green N, Camacho M, et al. Signs or Symptoms of Acute HIV Infection in a Cohort Undergoing Community-Based Screening. *Emerg Infect Dis* 2016;22:532-4. doi: 10.3201/eid2203.151607.
103. Krajden M, Cook D, Mak A, et al. Pooled nucleic acid testing increases the diagnostic yield of acute HIV infections in a high-risk population compared to 3rd and 4th generation HIV enzyme immunoassays. *J Clin Virol* 2014;61:132-7. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.024. Epub 3 juillet.
104. Peters PJ, Westheimer E, Cohen S, et al. Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population. *JAMA* 2016;315:682-90. doi: 10.1001/jama.2016.0286.

105. Bacon O, Vittinghoff E, Cohen S, et al. HIV Testing in the US PrEP Demonstration Project: rEIA vs Antigen/Antibody vs RNA. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract 524; 2016; Boston, MA.
106. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376:501-2. doi: 10.1056/NEJMc1611639.
107. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, et al. Newly Acquired Infection with Multi-Drug Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;26:0000000000001534.
108. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010;51:496-505.
109. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013;207:1359-69. doi: 10.093/infdis/jit043. Epub 4 février 2013.
110. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;24:1667-78. doi: 10.097/QAD.0b013e328339fe53.
111. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012;26:867-75. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351f68f.
112. Rodriguez-Novoa S, Garcia-Samaniego J, Prieto M, et al. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:779-89. doi: 10.1097/MCG.0000000000000569.
113. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014;28:851-9. doi: 10.1097/QAD.0000000000000156.
114. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012. *Clin Infect Dis* 2014;59:716-24. doi: 10.1093/cid/ciu355. Epub 14 mai 2014.
115. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Changes in glomerular kidney function among HIV-1-uninfected men and women receiving emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate preexposure prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:246-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6786.
116. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, et al. Reversibility of Glomerular Renal Function Decline in HIV-Uninfected Men and Women Discontinuing Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:374-80. doi: 10.1097/QAI.0000000000000868.
117. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, et al. Low Risk of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. *J Infect Dis* 2016;214:1050-7. doi: 10.93/infdis/jiw125. Epub 29 mars 2016.
118. Liu AY, Vittinghoff E, Anderson PL, et al. Changes in Renal Function Associated With TDF/FTC PrEP Use in the US Demo Project. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA. Abrégé 867.2016.
119. Gilead Sciences, Inc. Product Monograph: Truvada (Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate) Tablets (200 mg/300 mg) Antiretroviral Agent. 2016.
120. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179:1154-62. doi: 10.503/cmaj.080351.

121. Levin A, Mendelssohn D. Care and referral of adult patients with reduced kidney function: Position paper from the Canadian Society of Nephrology. *Société canadienne de néphrologie*; 2006.
122. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-31. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835192ae.
123. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51:937-46. doi: 10.1086/656412.
124. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:572-80. doi: 10.1093/cid/civ324. Epub 23 avril 2015.
125. Grant R, Mulligan K, McMahan V, et al. Recovery of Bone Mineral Density After Stopping Oral HIV Preexposure Prophylaxis. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, MA. Abrégé 48LB.2016.
126. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One* 2011;6:e23688. doi: 10.1371/journal.pone.0023688. Epub 29 août 2011.
127. Kasonde M, Niska RW, Rose C, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PLoS One* 2014;9:e90111. doi: 10.1371/journal.pone.0090111. eCollection 2014.
128. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada – Sommaire. *JAMC* 2010;182:1864-73. doi: 10.503/cmaj.100771. Epub 12 octobre 2010.
129. Cohen S, Vittinghoff E, Philip SS, et al. Quarterly STI screening optimizes STI detection among PrEP users in the Demo Project. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Abstract #870*. Boston MA.2016.
130. Golub SA, Pena S, Boonrai K, Douglas N, Hunt M, Radix A. STI data from community-based PrEP implementation suggest changes to CDC guidelines. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abrégé 869*. Boston, MA.2016.
131. Richardson D, Fisher M, Sabin CA. Sexual transmission of hepatitis C in MSM may not be confined to those with HIV infection. *J Infect Dis* 2008;15 avril 2008;197:1213-4.
132. Guide canadien d'immunisation. Agence de la santé publique du Canada; 2016.
133. McFaul K, Maghlaoui A, Nzuruba M, et al. Acute hepatitis C infection in HIV-negative men who have sex with men. *J Viral Hepat* 2015;22:535-8. doi: 10.1111/jvh.12366. Epub 21 novembre 2014.
134. Shilaih M, Marzel A, Scherrer AU, et al. Dually Active HIV/HBV Antiretrovirals as Protection Against Incident Hepatitis B Infections: Potential for Prophylaxis. *J Infect Dis* 2016;214:599-606. doi: 10.1093/infdis/jiw195. Epub 1 mai 2016.
135. Scott-Sheldon LA, Huedo-Medina TB, Warren MR, Johnson BT, Carey MP. Efficacy of behavioral interventions to increase condom use and reduce sexually transmitted infections: a meta-analysis, 1991 to 2010. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:489-98. doi: 10.1097/QAI.0b013e31823554d7.
136. Rotheram-Borus MJ, Swendeman D, Flannery D, Rice E, Adamson DM, Ingram B. Common factors in effective HIV prevention programs. *AIDS Behav* 2009;13:399-408. doi: 10.1007/s10461-008-9464-3. Epub 2 octobre 2008.
137. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One* 2013;8:e81997. doi: 10.1371/journal.pone.0081997. eCollection 2013.

138. Liu AY, Vittinghoff E, Chillag K, et al. Sexual risk behavior among HIV-uninfected men who have sex with men (MSM) participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis (PrEP) randomized trial in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013.
139. Mugwanya KK, Donnell D, Celum C, et al. Sexual behaviour of heterosexual men and women receiving antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a longitudinal analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1021-8. doi: 10.16/S473-3099(13)70226-3. Epub 17 octobre 2013.
140. Gust DA, Soud F, Hardnett FP, et al. Evaluation of Sexual Risk Behavior Among Study Participants in the TDF2 PrEP Study Among Heterosexual Adults in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:556-63.
141. Koenig LJ, Lyles C, Smith DK. Adherence to antiretroviral medications for HIV pre-exposure prophylaxis: lessons learned from trials and treatment studies. *Am J Prev Med* 2013;44:S91-8. doi: 10.1016/j.amepre.2012.09.047.
142. van der Straten A, Van Damme L, Haberer JE, Bangsberg DR. Unraveling the divergent results of pre-exposure prophylaxis trials for HIV prevention. *AIDS* 2012;26:F13-9.
143. Haberer JE, Baeten JM, Campbell J, et al. Adherence to antiretroviral prophylaxis for HIV prevention: a substudy cohort within a clinical trial of serodiscordant couples in East Africa. *PLoS Med* 2013;10:e1001511. doi: 10.1371/journal.pmed.. Epub 10 septembre 2013.
144. Psaros C, Haberer JE, Katabira E, et al. An intervention to support HIV preexposure prophylaxis adherence in HIV-serodiscordant couples in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:522-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000212.
145. Marcus JL, Buisker T, Horvath T, et al. Helping our patients take HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a systematic review of adherence interventions. *HIV Med* 2014;15:385-95. doi: 10.1111/hiv.12132. Epub 24 février 2014.
146. Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2012;26:917-38.
147. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, et al. The Safety of Tenofovir-Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:281-6. doi: 10.1097/QAI.0000000000000857.
148. Mugo NR, Hong T, Celum C, et al. Pregnancy incidence and outcomes among women receiving preexposure prophylaxis for HIV prevention: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:362-71. doi: 10.1001/jama.2014.8735.
149. Mugwanya KK, Hendrix CW, Mugo NR, et al. Pre-exposure Prophylaxis Use by Breastfeeding HIV-Uninfected Women: A Prospective Short-Term Study of Antiretroviral Excretion in Breast Milk and Infant Absorption. *PLoS Med* 2016;13:e1002132. doi: 10.1371/journal.pmed.. eCollection septembre 2016.
150. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KK, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clin Infect Dis* 2015;60:S165-9. doi: 10.1093/cid/civ069.
151. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
152. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
153. Joyce MP, Kuhar D, Brooks JT. Notes from the field: occupationally acquired HIV infection among health care workers - United States, 1985-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;63:1245-6.

154. Jochimsen EM. Failures of zidovudine postexposure prophylaxis. *Am J Med* 1997;102:52-5; discussion 6-7.
155. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis* 2005;41:1507-13.
156. Borba Brum MC, Dantas Filho FF, Yates ZB, Vercoza Viana MC, Martin Chaves EB, Trindade DM. HIV seroconversion in a health care worker who underwent postexposure prophylaxis following needlestick injury. *Am J Infect Control* 2013;41:471-2.
157. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.
158. Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000;74:9771-5.
159. Whitney JB, Hill AL, Sanisetty S, et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature* 2014;512:74-7.
160. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-14.
161. Malinverni S, Libois A, Gennotte AF, La Morte C, Mols P. Prescription of Non-Occupational Post-Exposure HIV Prophylaxis by Emergency Physicians: An Analysis on Accuracy of Prescription and Compliance. *PLoS One* 2016;11:e0153021. doi: 10.1371/journal.pone. eCollection 2016.
162. Gilbert M, Cook D, Steinberg M, et al. Targeting screening and social marketing to increase detection of acute HIV infection in men who have sex with men in Vancouver, British Columbia. *AIDS* 2013;27:2649-54.
163. Greub G, Gallant S, Zurn P, et al. Spare non-occupational HIV post-exposure prophylaxis by active contacting and testing of the source person. *AIDS* 2002;16:1171-6.
164. Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015;60:S170-6. doi: 10.1093/cid/civ092.
165. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C. Raltegravir, tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:354-9.
166. McAllister J, Read P, McNulty A, Tong WW, Ingersoll A, Carr A. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence. *HIV Med* 2014;15:13-22.
167. Thomas R, Galanakis C, Vezina S, et al. Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. *PLoS One* 2015;10:e0142534.
168. Mulka L, Annandale D, Richardson C, Fisher M, Richardson D. Raltegravir-based HIV postexposure prophylaxis (PEP) in a real-life clinical setting: fewer drug-drug interactions (DDIs) with improved adherence and tolerability. *Sex Transm Infect* 2016;92:107.
169. Leal L, Leon A, Torres B, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus raltegravir each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1987-93.
170. Fatkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, et al. PEP_{Dar}: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med* 2016;17:453-9.

171. McAllister JW, Towns JM, McNulty A, et al. Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men. *AIDS* 2017;31:1291-5. doi: 10.1097/QAD.0000000000001447.
172. Molina JM, Cohen C, Katlama C, et al. Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2007;46:24-31.
173. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007;369:1169-78.
174. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *The New England journal of medicine* 1997;337:725-33.
175. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *Jama* 1998;279:930-7.
176. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-20.
177. Medicine. ASfH. National guidelines for post-exposure prophylaxis after non-occupational and occupational exposure to HIV. En ligne à www.ashm.org.au/pep-guidelines. Consulté le 21 avril 2016. 2013.
178. Massud I, Mitchell J, Babusis D, al. E. Chemoprophylaxis With Oral FTC/TAF Protects Macaques From Rectal SHIV Infection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA. 22-25 février 2016. Abrégé 107.
179. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:483-6. doi: 10.1097/QAI.0b013e318286415c.
180. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:e118-20. doi: 10.1097/QAI.0000000000000057.
181. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, et al. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e105653. doi: 10.1371/journal.pone.0105653. eCollection 2014.
182. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, et al. Optimal HIV Postexposure Prophylaxis Regimen Completion With Single Tablet Daily Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Compared With More Frequent Dosing Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:535-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000001440.
183. Valin N, Fonquernie L, Dagueneil A, et al. Evaluation of tolerability with the co-formulation elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for post-HIV exposure prophylaxis. *BMC Infect Dis* 2016;16:718.

184. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017;11:30128-5.
185. Tosini W, Muller P, Prazuck T, et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS* 2010;24:2375-80.
186. Diaz-Brito V, Leon A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther* 2012;17:337-46.
187. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2014;54:949-57. doi: 10.1002/jcph.290. Epub 26 mars 2014.
188. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *The New England journal of medicine* 2008;358:568-79.
189. Johnson S, Barabouitis JG. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV postexposure prophylaxis for 2 health care workers. *JAMA* 2000;284:2722-3.
190. Wiboonchutikul S, Thientong V, Sutha P, al. E. Significant Intolerability of Efavirenz in HIV Occupational Postexposure Prophylaxis. In Abstracts and Proceedings of the Conference on Opportunistic Infections and Retroviruses (CROI), February 23 - 25, 2015. Seattle, WA. abrégé 957.
191. Foster R, McAllister J, Read TR, et al. Single-Tablet Emtricitabine-Rilpivirine-Tenofovir as HIV Postexposure Prophylaxis in Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis* 2015;61:1336-41.
192. Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.
193. Ford N, Venter F, Irvine C, Beanland RL, Shubber Z. Starter packs versus full prescription of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 3:S182-6.
194. Bogoch, II, Scully EP, Zachary KC, et al. Patient attrition between the emergency department and clinic among individuals presenting for HIV nonoccupational postexposure prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014;58:1618-24.
195. Wong K, Hughes CA, Plitt S, et al. HIV non-occupational postexposure prophylaxis in a Canadian province: treatment completion and follow-up testing. *Int J STD AIDS* 2010;21:617-21.
196. Armishaw J, Hoy JF, Watson KM, Wright EJ, Price BG, Pierce AB. Non-occupational post-exposure prophylaxis in Victoria, Australia: responding to high rates of re-presentation and low rates of follow-up. *Int J STD AIDS* 2011;22:714-8.
197. O'Byrne P, MacPherson P, Roy M, Orser L. Community-based, nurse-led post-exposure prophylaxis: results and implications. *Int J STD AIDS* 2016;12:0956462416658412.
198. de Vrieze NH, van Rooijen MS, van de Loeff MS, de Vries HJ. Additional gonorrhoea and Chlamydia infections found with rapid follow-up screening in men who have sex with men with an indication for HIV postexposure prophylaxis. *Sex Transm Dis* 2014;41:515-7.
199. Sivachandran N, Siemieniuk RA, Murphy P, et al. Sexually transmitted infections and viral hepatitis in patients presenting for non-occupational HIV post-exposure prophylaxis: results of a prospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2015;40:142-4. doi:10.1016/j.ijid.2015.10.001.
200. Chan A, Gough K, Yoong D, Dimeo M, Tan DHS. nPEP for HIV: A Retrospective Review of Patient Eligibility, Barriers to Uptake and Clinical Outcomes. Ontario HIV Treatment Network 14th Annual Research Conference; 2011; Toronto.

201. Leal L, Leon A, Torres B, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus maraviroc each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1982-6.
202. O'Keefe C, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Does dropping day 5 PEP follow-up affect outcomes? An audit of HIV post-exposure prophylaxis at a central London sexual health clinic. *Int J STD AIDS* 2015;26:590-2. doi: 10.1177/0956462414547090. Epub 12 août 2014.
203. Bentz L, Enel P, Dunais B, et al. Evaluating counseling outcome on adherence to prophylaxis and follow-up after sexual HIV-risk exposure: a randomized controlled trial. *AIDS Care* 2010;22:1509-16. doi: 10.080/09540121.2010.484457.
204. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis* 2011;53:76-83. doi: 10.1093/cid/cir333.
205. Abrahams N, Jewkes R, Lombard C, Mathews S, Campbell J, Meel B. Impact of telephonic psycho-social support on adherence to post-exposure prophylaxis (PEP) after rape. *AIDS Care* 2010;22:1173-81. doi: 10.080/09540121003692185.
206. Landovitz RJ, Fletcher JB, Inzhakova G, Lake JE, Shoptaw S, Reback CJ. A novel combination HIV prevention strategy: post-exposure prophylaxis with contingency management for substance abuse treatment among methamphetamine-using men who have sex with men. *AIDS Patient Care STDS* 2012;26:320-8. doi: 10.1089/apc.2011.0432.
207. Landovitz RJ, Fletcher JB, Shoptaw S, Reback CJ. Contingency management facilitates the use of postexposure prophylaxis among stimulant-using men who have sex with men. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofu114. doi: 10.1093/ofid/ofu114. eCollection janvier 2015.
208. Taylor D, Durigon M, Davis H, et al. Probability of a false-negative HIV antibody test result during the window period: a tool for pre- and post-test counselling. *Int J STD AIDS* 2015;26:215-24.
209. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis* 2017;64:53-9. Epub 12 octobre 2016.
210. Terzi R, Niero F, Iemoli E, Capetti A, Coen M, Rizzardini G. Late HIV seroconversion after non-occupational postexposure prophylaxis against HIV with concomitant hepatitis C virus seroconversion. *AIDS* 2007;21:262-3.
211. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV—United States, 2016. In: Centers for Disease Control and Prevention USDoHaHS, éd. 2016.
212. de Souza MS, Pinyakorn S, Akapirat S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy During Acute HIV-1 Infection Leads to a High Rate of Nonreactive HIV Serology. *Clin Infect Dis* 2016;63:555-61.
213. Chan AC, Gough K, Yoong D, Dimeo M, Tan DH. Non-occupational post-exposure prophylaxis for HIV at St Michael's Hospital, Toronto: a retrospective review of patient eligibility and clinical outcomes. *Int J STD AIDS* 2013;24:393-7.
214. Conroy AA, Gamarel KE, Neilands TB, et al. Partner Reports of HIV Viral Suppression Predict Sexual Behavior in Serodiscordant Male Couples. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:e31-3.
215. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. En ligne <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Consulté le 1er septembre 2016. 2016.
216. Stek A, Best BM, Wang J, et al. Pharmacokinetics of Once Versus Twice Daily Darunavir in Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70:33-41.

217. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016;375:1726-37.
218. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ* 2017;358:j3961. doi: 10.1136/bmj.j3961.
219. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. En ligne à <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Consulté le 24 octobre 2017. 2017.
220. British HIV Association (BHIVA) response to BMJ article "Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline", published 11 September 2017. 2017.
221. Merck Canada Inc. Monographie de produit : Isentress. 2015.
222. Janssen, Inc. Monographie de produit : Prezista. 2014.
223. Remis RS, Swantee C, Liu J. HIV/AIDS in Ontario: Preliminary Report, 2010-2012.
224. Desai K, Sansom SL, Ackers ML, 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* 2008;22:1829-39. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830e00f5.
225. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2012;156:541-50.
226. Chen A, Dowdy DW. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making. *PLoS One* 2014;9:e108742.
227. Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. *Clin Infect Dis* 2014;58:1027-34.
228. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2015;26:23-9.
229. Ross EL, Cinti SK, Hutton DW. Implementation and Operational Research: A Cost-Effective, Clinically Actionable Strategy for Targeting HIV Preexposure Prophylaxis to High-Risk Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:e61-7.
230. MacFadden DR, Tan DH, Mishra S. Optimizing HIV Pre-Exposure Prophylaxis Implementation Among Men Who Have Sex with Men in a Large Urban Center: A Dynamic Modeling Study. *J Int AIDS Soc* 2016;19: 20791.
231. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices unifiées relatives à l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH – Dernières informations, Notes d'orientation. Novembre 2015. En ligne à <http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/fr/>. Consulté le 29 novembre 2016.
232. Herida M, Larsen C, Lot F, Laporte A, Desenclos JC, Hamers FF. Cost-effectiveness of HIV post-exposure prophylaxis in France. *AIDS* 2006;20:1753-61.
233. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of postexposure prophylaxis after sexual or injection-drug exposure to human immunodeficiency virus. *Arch Intern Med* 2004;164:46-54.
234. Pinkerton SD, Martin JN, Roland ME, Katz MH, Coates TJ, Kahn JO. Cost-effectiveness of HIV postexposure prophylaxis following sexual or injection drug exposure in 96 metropolitan areas in the United States. *AIDS* 2004;18:2065-73.

235. Guinot D, Ho MT, Poynten IM, et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Med* 2009;10:199-208.
236. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009;13:iii, ix-x, 1-60.
237. Hornberger J, Holodniy M, Robertus K, Winnike M, Gibson E, Verhulst E. A systematic review of cost-utility analyses in HIV/AIDS: implications for public policy. *Med Decis Making* 2007;27:789-821.
238. Sharma M, Wilton J, Senn H, Fowler S, Tan DH. Preparing for PrEP: perceptions and readiness of canadian physicians for the implementation of HIV pre-exposure prophylaxis. *PLoS One* 2014;9:e105283. doi: 10.1371/journal.pone.0105283. eCollection 2014.
239. Karris MY, Beekmann SE, Mehta SR, Anderson CM, Polgreen PM. Are we prepped for preexposure prophylaxis (PrEP)? Provider opinions on the real-world use of PrEP in the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2014;58:704-12. doi: 10.1093/cid/cit796. Epub 6 décembre 2013.
240. Organisation mondiale de la Santé. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. Septembre, 2015. En ligne à <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>.
241. Brady M, Rodger A, Asboe D, et al. BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) - Consultation Draft. 2017.
242. Wright E, Grulich A, Roy K, et al. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine HIV pre-exposure prophylaxis: clinical guidelines. *J Virus Erad* 2017;3:168-84.
243. Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016;316:191-210. doi: 10.1001/jama.2016.8900.
244. European AIDS Clinical Society Guidelines, version 8.2. 2017.
245. Buchbinder SP, Glidden DV, Liu AY, et al. HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:468-75.
246. Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clin Infect Dis* 2013;57:712-8.
247. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *The New England journal of medicine* 2005;352:1873-83.

Remerciements

Le panel remercie M. David Lightfoot pour son assistance à la conception et la réalisation de la recherche de littérature, M. Alex Schnubb pour son assistance à la coordination des réunions du panel et M. Kevin Pendergraft pour son assistance à la coordination des rétroactions de la communauté. Le processus ayant conduit à la production de ces lignes directrices a été soutenu financièrement par une bourse des Instituts de recherche en santé du Canada (Numéro de référence du financement PCS – 142089) et a bénéficié de soutien en nature du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC. DHST est titulaire d'une bourse salariale pour nouveau chercheur des IRSH et du Réseau ontarien de traitement du VIH. La traduction française est de Jean Dussault.