



**HAL**  
open science

# PrEP en vie réelle : caractéristiques épidémiologiques et incidence des infections sexuellement transmissibles

Sabrina Manni

► **To cite this version:**

Sabrina Manni. PrEP en vie réelle : caractéristiques épidémiologiques et incidence des infections sexuellement transmissibles. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02613855

**HAL Id: dumas-02613855**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02613855v1>**

Submitted on 20 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS**

**FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

**THESE D'EXERCICE DE MÉDECINE**

*En vue de l'obtention du Diplôme d'État de*

**Docteur en Médecine**

*Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice*

Le Vendredi 17 mai 2019

Par

**Sabrina MANNI**

Née le 28 juillet 1992 à Nice (06)

Interne de D.E.S. de Médecine Générale

**PrEP EN VIE RÉELLE :**

**CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET INCIDENCE DES INFECTIONS**

**SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES**

**Devant le jury composé de :**

Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER, Président du jury

Monsieur le Professeur Gilles GARDON, Assesseur

Monsieur le Professeur Raymond RUIMY, Assesseur

Monsieur le Docteur Cédric ETIENNE, Assesseur

Monsieur le Docteur Éric CUA, Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr. DELLAMONICA Jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

### Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

#### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

#### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

#### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

#### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

#### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

### Constitution du jury en qualité de 4ème membre

#### Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

#### M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

## Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
A. Épidémiologie VIH en France .....	2
B. Épidémiologie des Infections sexuellement transmissibles (ISTs) .....	5
C. Nouvelles stratégies de prévention de l'infection à VIH .....	7
D. Prévention Préexposition au VIH : de la preuve du concept chez l'animal aux essais cliniques	7
E. Indication de la PrEP.....	11
<b>Matériel et méthode :</b> .....	<b>13</b>
A. Schéma de l'étude et recrutement : .....	13
B. Recueil des données : .....	14
C. Analyse statistique : .....	16
<b>Résultats :</b> .....	<b>17</b>
A. Caractéristique de la population : .....	17
B. Comportement sexuel : .....	19
C. Données vaccinales : .....	21
D. Infections sexuellement transmissibles : .....	22
E. Population GRINDR .....	25
F. Suivi et Perdus de vue .....	26
<b>Discussion</b> .....	<b>28</b>
A. Caractéristiques des participants .....	28
B. Efficacité .....	29
C. Modalités de prescription .....	29
D. Comportement sexuel et ISTs .....	30
E. GRINDR.....	32
F. Arrêt de la PrEP .....	32
G. Limites .....	32
<b>Conclusion</b> .....	<b>33</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>35</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>39</b>
<b>Résumé (Soumis et accepté aux Journées Nationales d'Infectiologie)</b> .....	<b>40</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>42</b>

## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

**PrEP** : Prophylaxie Préexposition au VIH

**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humain

**VHA** : Virus de l'hépatite A

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**VHC** : Virus de l'hépatite C

**HPV**: Human Papillomavirus

**SHIV**: Simian/Human Immunodeficiency Virus

**PI** : Primo-infection

**PACA** : Provence Alpes Cotes d'azur

**FTC** : Emtricitabine

**TDF** : Tenofovir Disoproxil Fumarate

**ARV** : Antirétroviral

**HSH** : Hommes ayant des relations sexuelles avec des Hommes

**IST** : Infection Sexuellement Transmissible

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marche

**RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

**ANRS** : Agence National de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales

**UDI** : Usagers de Drogues Intraveineux

**TasP** : Traitement comme Prévention

**TROD** : Test Rapide à Orientation Diagnostique

**CeGIDD** : Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les ISTs.

**PCR** : Amplification en Chaîne par polymérase

**ATCD** : Antécédent

**PMI** : Protection Maternelle et Infantile

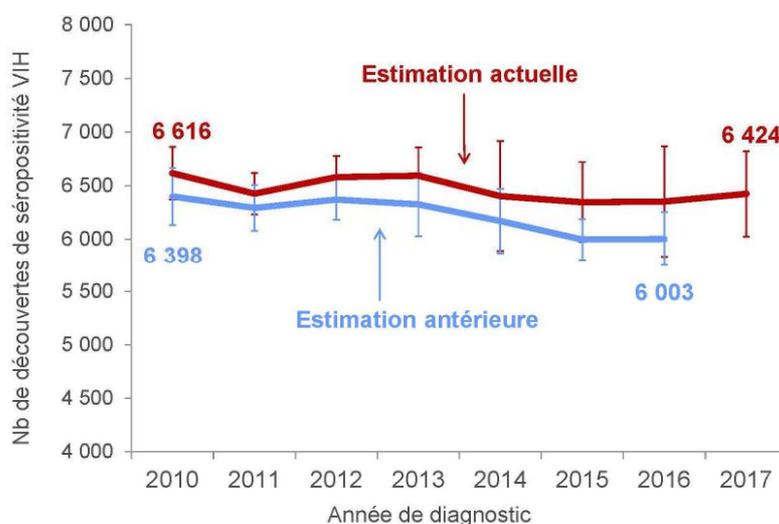
## Introduction

### A. Épidémiologie VIH en France

Malgré 30 ans de campagnes de prévention, notamment en faveur du préservatif, le nombre de découvertes de nouvelles infections VIH reste désespérément stable. Depuis dix ans, plus de 6 000 personnes s'infectent tous les ans en France. Les chiffres récemment communiqués par Santé Publique France (*Figure 1*) estiment qu'en 2017, 6 424 personnes ont découvert leur séropositivité pour le VIH(1).

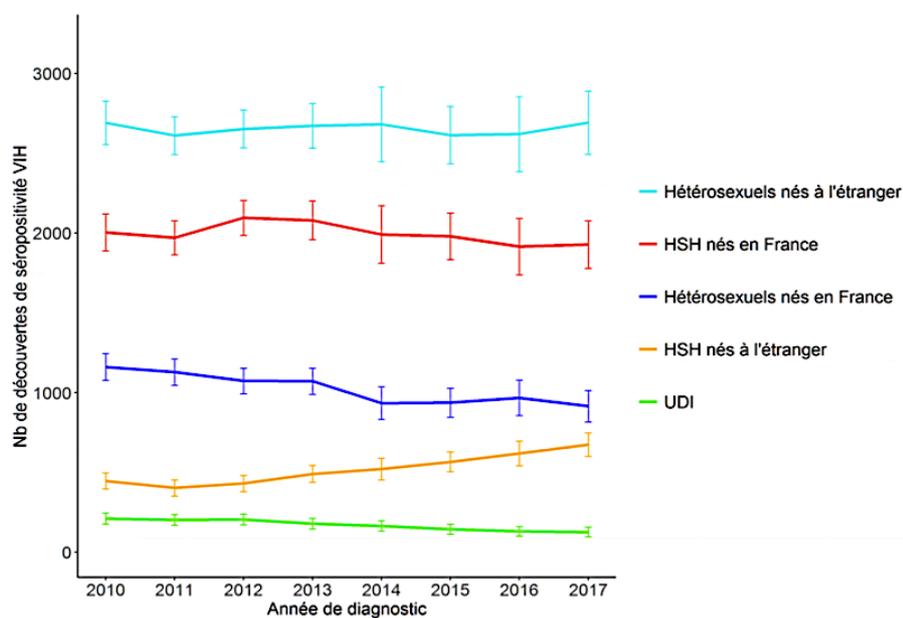
L'épidémie est particulièrement active chez les hétérosexuels nés à l'étranger et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), représentant respectivement 42 % et 41 % des nouvelles infections VIH (*Figure 2*)(1). L'épidémie progresse chez les HSH nés à l'étranger depuis 2011 avec une augmentation de 67%. Les hétérosexuels nés en France représentent 15 % des nouvelles contaminations(1).

Figure 1. Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2010-2017



Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/09/2018, Santé publique France

Figure 2. Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance, France, 2010-2017



Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/09/2018, Santé publique France

Concernant la Région PACA, où l'activité de dépistage est élevée (deuxième après l'île de France), le taux de découverte de séropositivité est de 74 par million d'habitants, la positionnant à la quatrième place des régions les plus touchées (Figure 3)(2).

En PACA, les Alpes Maritimes détiennent le taux le plus élevé, 124 par million d'habitants, incidence proche de celle de l'île de France. La part des HSH est plus importante en PACA qu'au niveau national (60% vs 48%). Elle l'est encore davantage dans notre département où elle représente 69 % des nouvelles contaminations (Figure 4). Ainsi notre territoire connaît une épidémie dite « hyper-concentrée ».

Les résultats de l'étude PREVAGAY (3), réalisée fin 2015 auprès d'HSH fréquentant les lieux de convivialités gays de 5 villes de France (Nice, Montpellier, Lyon, Lille et Paris), indiquent que Nice est la ville où la prévalence du VIH est la plus forte : 17,1 % des participants sont infectés par le VIH et dix pourcents d'entre eux ignorent leur séropositivité (Figure 5).

Figure 3. Nombre de découvertes de séropositivité par million d'habitants, par région, 2016

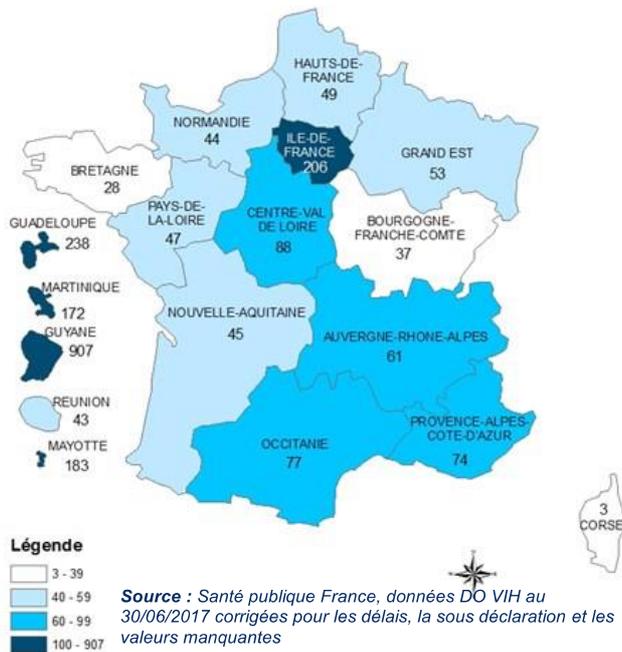


Figure 4. Évolution du taux annuel de découvertes de séropositivité en région PACA et dans les Alpes-Maritimes et des Bouches-du-Rhône de 2009-2016

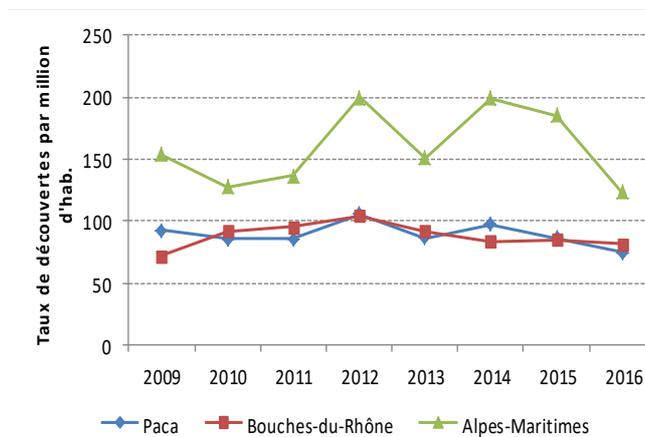
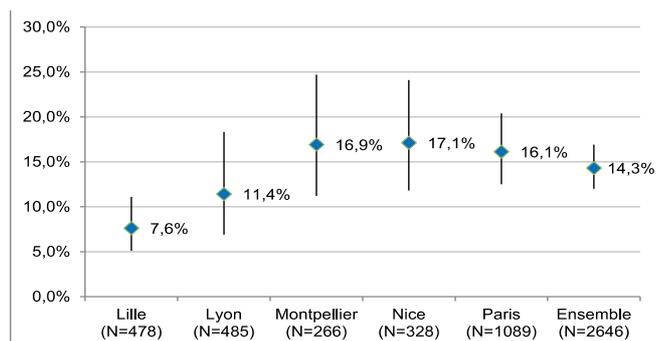


Figure 5. Prévalence VIH selon la ville - Prevagay 2015, données pondérées



## B. Épidémiologie des Infections sexuellement transmissibles (ISTs)

Parallèlement au VIH, nous assistons en France depuis une dizaine d'années à une véritable flambée des autres infections sexuellement transmissibles.

### 1. Infection à *Neisseria Gonorrhoeae*

En 2016, le taux d'infection à *Gonocoque* était estimé à 91/100 000 habitants (Figure 6) (4)(5). Ce taux continue d'augmenter en 2017 dans tout le territoire Français (majoration de 70 % entre 2015 et 2017). Celui-ci est plus marqué chez les HSH.

### 2. Infection à *Chlamydia Trachomatis*

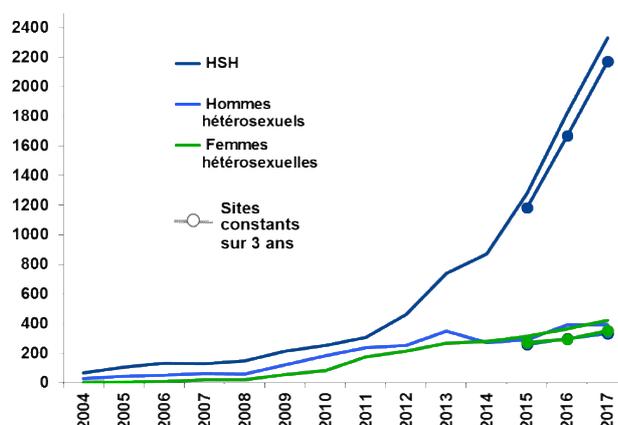
Le taux d'infection à *Chlamydia* en 2016 était de 491/100 000 habitants (Figure 7 et 8)(4)(5). Les formes uro-génitales touchent essentiellement les femmes contrairement aux formes rectales et aux lymphogranulomatoses vénériennes qui touchent les HSH. Le nombre d'infections continue d'augmenter avec une majoration plus marquée chez les hommes (plus de 15% entre 2015-2017).

### 3. Syphilis

La syphilis touche majoritairement les HSH (Figure 9)(4)(5).

Selon les données de 2015-2017, le nombre de syphilis récentes (contaminations datant de moins d'un an) se stabilise quel que soit l'orientation sexuelle.

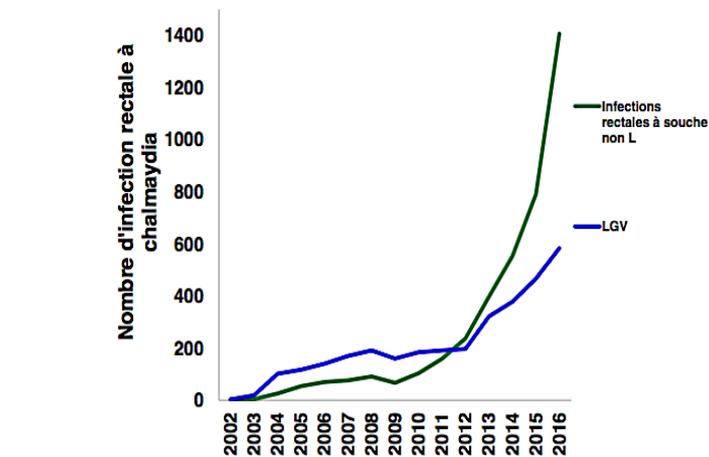
Figure 6. Évolution du nombre de diagnostics d'infection à gonocoque, France, 2004-2017



Source : Réseau RésIST, SpFrance

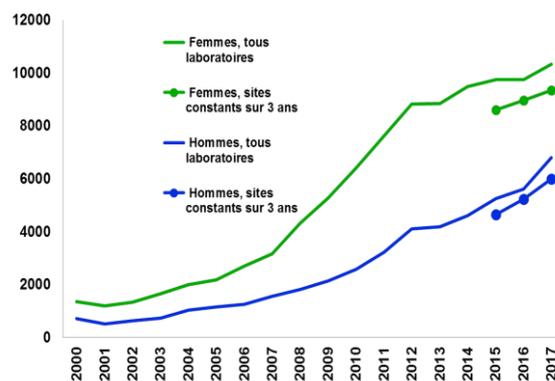
NB : le nombre de sites participant aux réseaux de surveillance pouvant fluctuer au cours du temps, il est important d'analyser les tendances à sites constants sur les années récentes.

Figure 7. Évolution du nombre de LGV et des infections rectales à souche non L, France, 2002-2016



Source: CNR des Chlamydiae, Réseau LGV 2002-2016

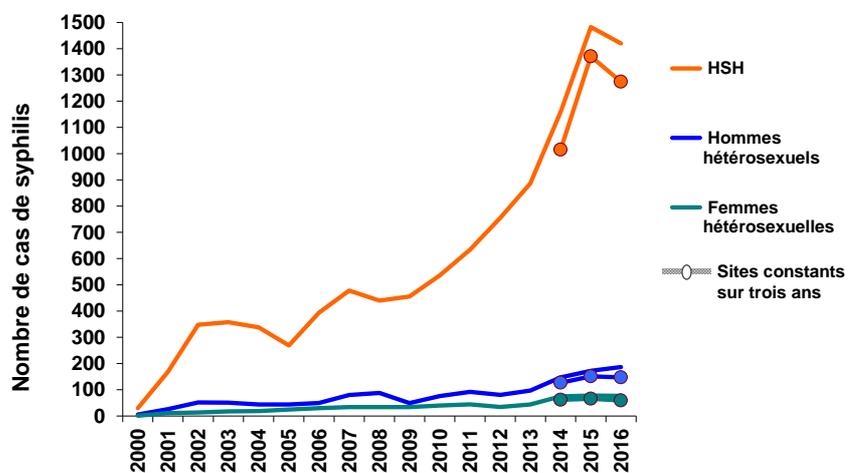
Figure 8. Évolution du nombre de diagnostics d'infection à Chlamydia, France, 2000-2017



Source : Réseau Rénachla, SpFrance

NB : le nombre de sites participant aux réseaux de surveillance pouvant fluctuer au cours du temps, il est important d'analyser les tendances à sites constants sur les années récentes.

Figure 9. Évolution du nombre de syphilis, France, 2000-2015



Source: Santé publique France, réseau RésiST, 2000-2015

## **C. Nouvelles stratégies de prévention de l'infection à VIH**

### 1. Prévention biomédicale de l'infection VIH

C'est dans ce contexte d'épidémie non contrôlée que depuis quelques années sont apparus d'autres préventions autre que celle dite « comportementales ». Il s'agit l'approche biomédicale(6). Cette approche a débuté il y a de nombreuses années (1994) par la prévention de la transmission materno-foetale du VIH(7). La mise sous traitement d'une femme enceinte permet de protéger l'enfant à naître. Aujourd'hui moins d'un pourcent des femmes séropositives accouchent en France d'un enfant infecté(8).

Par ailleurs, nous avons depuis la publication de l'essai HPTN052(9) puis de l'étude PARTNER(10), la preuve qu'un individu traité dont la charge virale est indétectable depuis plus de 6 mois ne transmet plus son infection à ses partenaires même lors de rapports non protégés(11). Cette stratégie dite du TasP (« Treatment as Prevention ») cible un objectif prioritaire : celui de pouvoir dépister tous les individus, de les traiter pour éviter toute nouvelle transmission.

Malheureusement il existe en France une épidémie cachée. On estime que 25000 personnes sont séropositives non dépistées et participent au maintien de cette épidémie(12).

Le dépistage, notamment ciblé, reste donc aussi un des arcs de la prévention dite « combinée ».

### 2. La Prophylaxie Préexposition au VIH (PrEP)

Les recherches scientifiques ont récemment prouvé l'efficacité d'une nouvelle stratégie de prévention : la prophylaxie préexposition (PrEP). Elle consiste à utiliser des médicaments antirétroviraux, par des personnes non infectées par le VIH.

Les États-Unis ont été le premier pays à avoir autorisé la PrEP en tant que médicament prophylactique en 2012. Elle obtient ensuite en 2016 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Européen. Elle est remboursée en France à partir de janvier 2016, au début dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), puis son AMM est obtenue en mars 2017.

## **D. Prévention Préexposition au VIH : de la preuve du concept chez l'animal aux essais cliniques**

### 1. Concept chez l'animal

Les expérimentations chez l'animal ont débuté dans les années 2000 sur un modèle de macaque(13). Nous rapportons ici l'une des publications de ces essais.

Les macaques ont donc été exposés de manière répétée au virus (SHIV) par inoculation rectale pendant 14 semaines(14) avec un traitement par Emtricitabine (FTC) seul ou associé au Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), de manière quotidienne ou intermittente (*Figure 10*). Le groupe ayant eu le schéma intermittent a reçu le traitement deux heures avant et 24h après chaque exposition de cette bithérapie.

Les résultats ont montré un niveau d'efficacité plus important de la bithérapie par rapport à la monothérapie (*Figure 11*). L'administration intermittente du médicament a révélé une protection comparable à celle d'une PrEP quotidienne dans ce modèle de SHIV/macaque.

*Figure 10. Protocoles d'administrations*

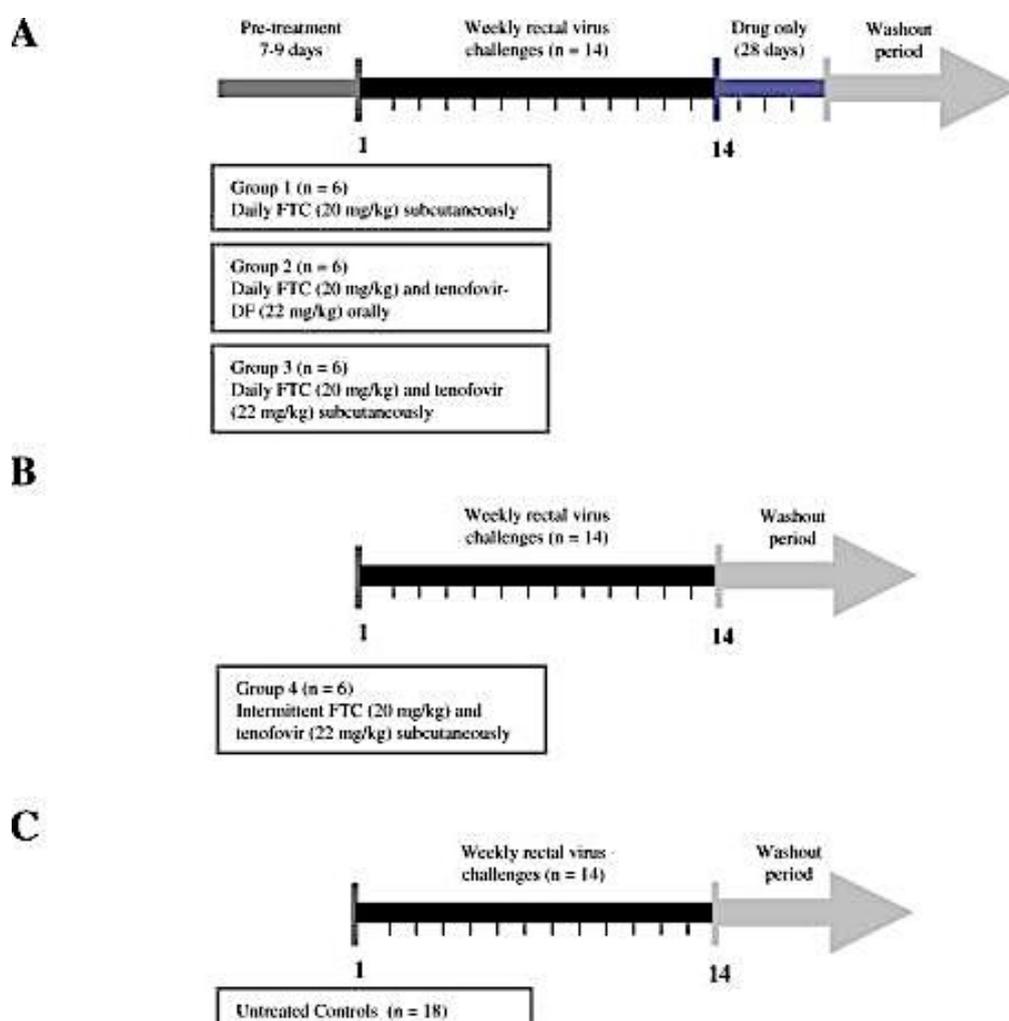
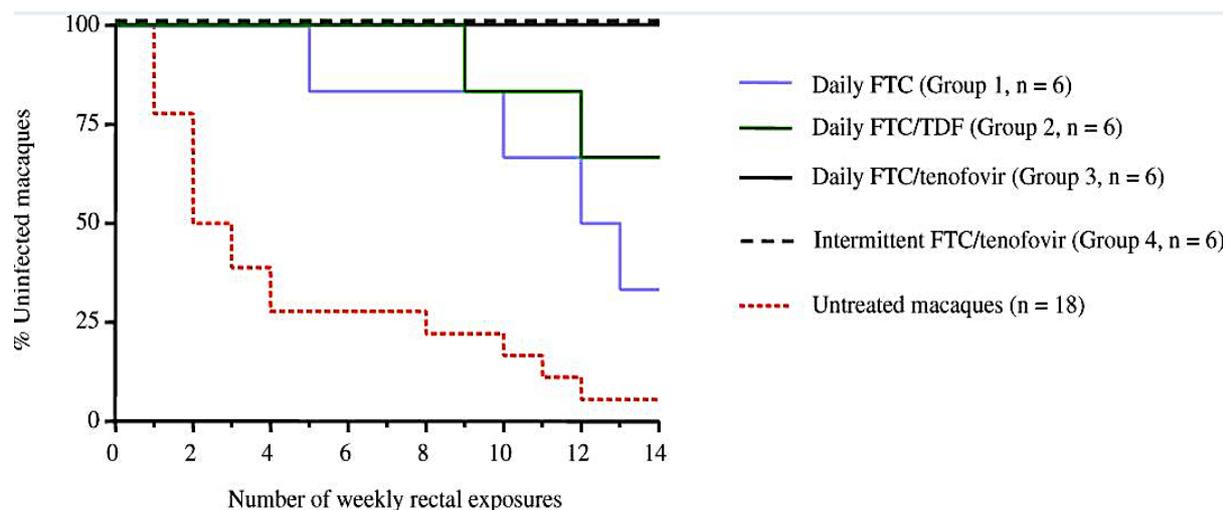


Figure 11. Pourcentages de macaques non infectés selon les différentes associations de traitement



D'autres essais chez le macaque ont validé ce modèle de prévention sur des inoculations vaginales(15) ou intraveineuses(13). De même d'autres galéniques ont été testées : gel annaux vaginaux, implants sous cutanés(16).

## 2. Essais Cliniques

Les premiers résultats chez l'homme ont été rapportés en 2010, dans l'étude CAPRISA(17) menée en Afrique du Sud. Cette étude en double aveugle a comparé l'application d'un gel de Tenofovir dans les 12h précédant et suivant les rapports sexuels, à celle d'un placebo. Les chercheurs ont constaté une réduction de 39% de l'acquisition du VIH chez ces 889 femmes à haut risque, et jusqu'à 54% chez les femmes les plus observantes.

En 2010, le premier essai randomisé, en double aveugle, iPrEx(18), réalisé chez 2499 HSH et transgenres d'Amérique Latine, Thaïlande, Afrique du Sud et États-Unis, a confronté la prise quotidienne de FTC-TDF à un placebo. Un total de 36 infections a été observé dans le groupe traité versus 64 dans le groupe placebo, représentant une réduction de 44 % des nouvelles infections. L'efficacité, là encore, a été fortement associée à l'observance.

En Angleterre, l'étude randomisée PROUD(19), a été la première exploration de la PrEP en vie réelle. Elle a comparé en ouvert, la prise immédiate de Truvada® à une prise différée de 1 an. Au vu d'une différence majeure d'incidence VIH entre les 2 groupes lors d'une analyse intermédiaire, tous les participants ont bénéficié aussitôt du traitement. La réduction du risque d'acquisition VIH était de 86%.

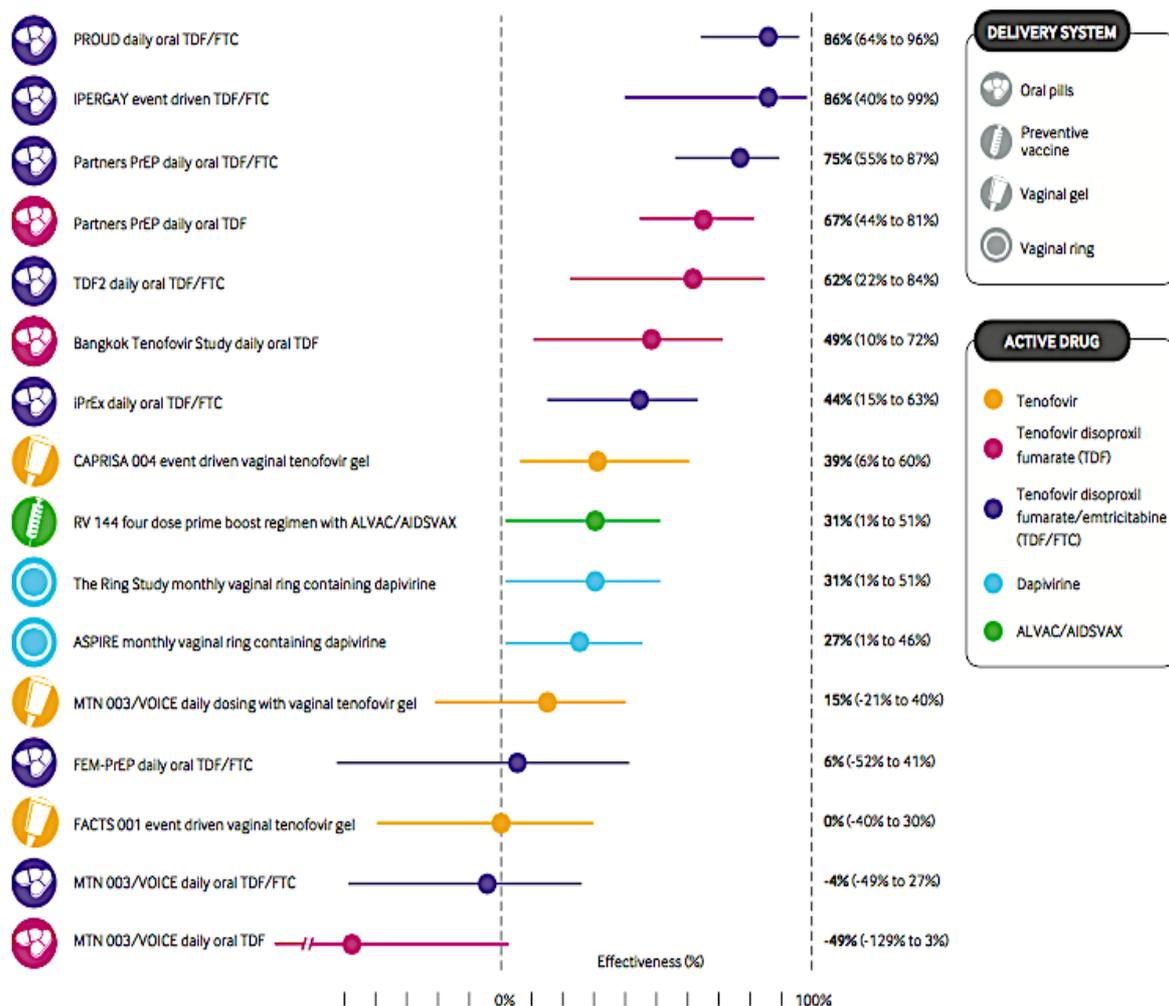
La principale et seule étude testant la PrEP à la demande, a été réalisée par une équipe Française, dirigée par l'ANRS, avec la participation du CHU de Nice : l'essai IPERGAY(20). Quatre cents HSH ont

été randomisés pour recevoir en aveugle, soit le traitement à la demande avant et après un rapport sexuel, soit le placebo. Comme pour l'essai PROUD, en raison de la grande efficacité du médicament, la phase de double aveugle a été interrompue, et le TRUVADA a été administré à tous les participants. La PrEP a conféré une réduction de 86 % d'infection VIH pendant la phase en double aveugle et jusqu'à 97 % dans la deuxième étude IPERGAY en ouvert(21).

Dans certaines études(22)(23), les résultats sont décevants notamment chez les femmes, en lien avec des difficultés d'observance (82 % dans l'étude PARTNER(10) à 30 % dans l'étude VOICE(23) où celle-ci était beaucoup moins bonne).

En résumé le graphe ci-dessous (Figure 12), regroupe toutes les études pratiquées chez l'homme dans les pays occidentaux, et dans les pays du Sud à la fois chez les HSH, les usagers de drogues (UDI), et la population hétérosexuelle(24).

Figure 12. Résumé des différents essais sur la PrEP



Concernant la tolérance du Ténofovir, connue comme pourvoyeuse de tubulopathie et d'anomalie du métabolisme phosphocalcique chez les patients séropositifs, la méta-analyse publiée en 2017 par Fonner et al, n'a montré aucune différence, en termes d'évènements indésirables, entre les groupes prophylaxies et placebos de toutes ces études d'implémentation de la PrEP.

D'autre part, les études iPrEx, IPERGAY et PROUD, toutes menées chez les HSH, ont également montré une incidence élevée des ISTs. Il s'agit là d'un des procès fait à l'encontre de la PrEP. En effet « le risque de compensation » avec une diminution de l'usage du préservatif et/ou une augmentation du nombre de partenaires, entrainerait un risque de s'exposer encore un peu plus aux autres ISTs(25).

L'autre phénomène émergeant dans la communauté HSH, est l'utilisation des « *Chemsex* » (utilisation de substances psychoactives dans un contexte sexuel)(26). Elles sont responsables de dépendance, d'intoxication(26), de dépression, favorisent le sexe en groupe et les rapports sexuels non protégés(27).

### ***E. Indication de la PrEP***

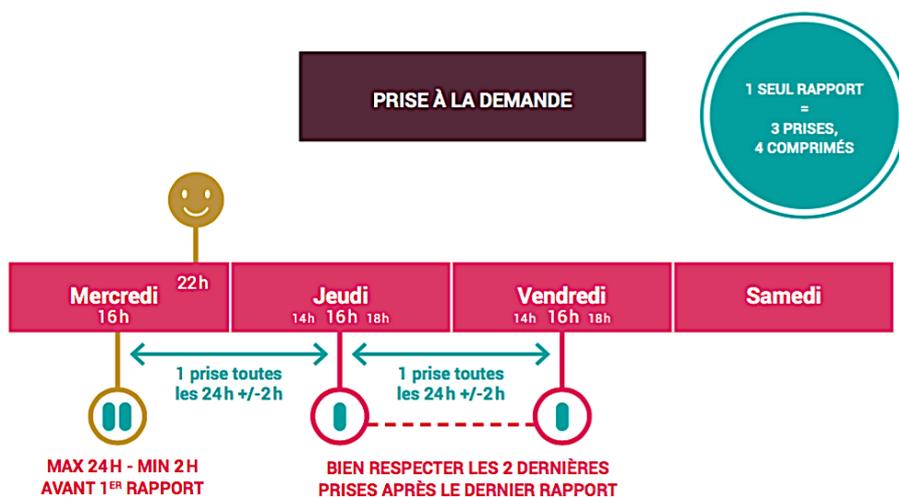
Les indications d'initiation de la PrEP selon les recommandations françaises(28) concernent les adultes avec un test VIH négatif, sans signe clinique d'infection VIH primaire, et avec un risque élevé d'acquisition sexuelle du VIH.

Ce risque est défini comme étant :

- Un HSH ou Transgenre ayant :
  - o Des rapports sexuels sans préservatif avec au moins deux partenaires sur une période de 6 mois (A1)
  - o Des épisodes d'IST répétés (syphilis, chlamydiae, gonocoque, VHA, VHB, VHC) dans l'année (BIII)
  - o Plusieurs prophylaxies antirétrovirales post exposition dans l'année (BIII)
  - o Des utilisations de substances psychoactives lors des rapports sexuels (cocaïne, GHB, MDMA, etc....) (BIII)
- Les Usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues (A1)
- Les personnes en situation de prostitution exposées à des rapports sexuels non protégés (BIII)
- Les personnes en situation de vulnérabilité exposées à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH (BIII).

Le schéma posologique recommandé est quotidien. Un schéma « à la demande » tel qu'utilisé dans l'essai IPERGAY(20) est également validé par les autorités de santé européennes et canadiennes chez les HSH (Figure 13). Il se définit par la prise de deux comprimés de TDF/FTC entre 24h et deux heures précédant l'acte sexuel, puis un comprimé à 24h et 48h après la première prise.

Figure 13. Schéma de prise "à la demande"



Il existe peu de données, sur l'impact et l'incidence des ISTs au cours de la PrEP « dans la vraie vie ». Nous avons réalisé une étude, dont le but est de décrire les données épidémiologiques et d'évaluer l'incidence des infections sexuellement transmissibles des utilisateurs de PrEP dans les Alpes-Maritimes.

## **Matériel et méthode :**

### **A. Schéma de l'étude et recrutement :**

Notre étude multicentrique, rétrospective, est conduite auprès des patients ayant consulté pour la Prophylaxie Préexposition au VIH dans le service d'infectiologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nice, le Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les ISTs (CeGIDD) de Nice et au sein d'une association AIDES du premier décembre 2015 au 28 février 2018.

**L'objectif principal** est d'évaluer l'incidence des Infections sexuellement transmissibles (IST) dans la population de « *Prepeurs* » des Alpes Maritimes.

**Les Objectifs secondaires** sont :

- La description des caractéristiques des patients recrutés via l'application de rencontre GRINDR. Il s'agit d'une application de rencontre très utilisée par les HSH, bisexuels ou bicurieux disponible sur iOS (Apple), Blackberry OS et Android. Elle permet de rencontrer des hommes géo-localisés autour de soi.
- La description de l'évolution des pratiques sexuelles chez les « *prepeurs* » (port de préservatifs et consommations de *chemsex*)
- La recherche d'une association entre l'incidence des ISTs et l'utilisation de GRINDR et des *chemsex*.

### Population d'étude :

Les patients inclus dans l'étude sont tous des patients suivis en consultation PrEP dans les centres CHU de Nice, CeGIDD et AIDES, choisis pour leur travail en réseau, l'homogénéité de leurs pratiques ainsi que de leur recueil commun de données.

### Les critères d'inclusion sont :

- Les patients ayant une indication et une prescription de PrEP
- Avec au moins une consultation de suivi dans le cadre de la PrEP dans l'un des trois centres investigateurs.
- Et ayant fourni un consentement éclairé informatisé avant d'être inclus dans la base de données E-NADIS®

Les critères de non inclusion sont :

- Avoir participé à l'essai ANRS IPERGAY(20).

**B. Recueil des données :**

Nous avons extrait, de manière rétrospective, les données cliniques et biologiques de tous les patients consultant pour la prophylaxie, du logiciel E-NADIS<sup>®</sup>.

Ce logiciel est un dossier médical informatisé utilisé dans les trois centres de prise en charge permettant un recueil fiable des patients suivis pour la PrEP. Créé initialement pour le suivi des séropositivités VIH, il a été adapté en janvier 2016 pour la prise en charge des patients sous prophylaxie avec l'ajout d'un module de santé sexuelle permettant une extraction des données.

Une trame de consultation a été élaboré entre les trois centres de façon à obtenir des données communes et faciliter les éventuelles recherches ultérieures.

Lors de la consultation initiale, est recueilli :

- Le sexe, l'âge
- Les antécédents médicaux et vaccinaux (pour les hépatites A et B).
- Les antécédents d'ISTs (une IST est définie par une infection par le virus de l'hépatite A, B ou C, à *Treponema pallidum* (syphilis), à *Chlamydia trachomatis* ou à *Neisseria gonorrhoeae* (urétrite, rectite))
- Les éventuelles comorbidités rénales ou osseuses
- Le poids de forme et la tension artérielle
- Les signes de primo-infection VIH
- L'interrogatoire sur les pratiques : orientation sexuelle, nombre de partenaires par semaine, éventuelle pratique du fist, utilisation de drogues dans un cadre sexuel au cours des trois derniers mois. Les *chemsex* comprennent les substances suivantes : *GHB/GBL*, *méthamphétamine*, *méphédrone/4MEC*
- L'usage du préservatif, évalué par la question : Utilisez-vous les préservatifs « quasi-toujours », « de moins en moins », ou « très rarement » ? Puis réévalué selon ces trois propositions.

A l'issu de cette première consultation, un bilan sérologique est réalisé (données à l'inclusion) :

- Sérologie VIH (Élisa 4)
- VHB (AgHBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc)

- VHC (anticorps anti-VHC)
- VHA (IgG)
- Syphilis (test tréponémique puis VDRL si positifs)
- PCR *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* sur premier jet urinaire, écouvillon anal et pharyngé
- Recherche de condylomes par anoscopie.

Puis le schéma de prise est précisé soit en prise continue, soit en prise intermittente.

Lors des consultations de suivi, le recueil porte sur :

- Un contrôle de la sérologie VIH.
- Les ISTs incidentes : sérologie syphilis, PCR pharyngée et anale systématique, plus au moins urétrale si présence de symptômes et sérologie VHC si pratiques à risques (*slam et hard sex*)
- Les vaccinations effectuées : VHA, VHB, papillomavirus pour les patients âgés de moins de 26 ans et le rattrapage des autres vaccinations.
- L'évolution de l'usage du préservatif, selon les réponses des patients aux trois propositions citées précédemment, puis quantifié en « plus de préservatif », « en diminution », « stable », et « en augmentation ».
- L'évolution de la pratique du *chemsex* évaluée en « arrêt ou non »
- La bonne compréhension des modalités de prise, l'observance et le vécu de la PrEP

Toutes les données ont porté sur une « extraction » du logiciel NADIS. De façon complémentaire une vérification des paramètres entrés sur NADIS (immunisation VHA, VHB et ISTs) a été faite sur le logiciel de laboratoire CLINICOM pour les deux centres qui l'utilisent (CHU et CeGGID).

Les variables portant sur l'évolution du port du préservatif et la fréquence de prises de *chemsex* ont été effectuées sur la lecture du texte libre figurant à la fin du recours NADIS.

Arrêt du suivi :

Les patients ayant rompu le suivi ont été classés en :

- Suivi continué dans un autre centre
- Arrêt de la PrEP (avec recueil du motif)
- Perdus de vue (pour les patients sans nouvelle)

### *C. Analyse statistique :*

Pour les analyses descriptives, les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et en pourcentages. Les variables quantitatives le sont par la médiane et son intervalle interquartile en fonction de la distribution des données.

Pour les analyses univariées, un test Chi2 ou un test de Fisher est utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Pour les variables quantitatives sur données appariées, nous avons utilisé un test de McNemar.

Pour le calcul de la prévalence et de l'incidence d'IST, seule la première IST de chaque patient est prise en compte. Les données de suivi longitudinales ont été étudiées grâce à l'incidence des ISTs pour 100 personnes-années. Cette incidence a été calculée comme le nombre de personnes ayant eu au moins une infection sur la durée cumulée de tous les patients suivis. Le suivi a été arrêté à la survenue de la première IST. La comparaison des incidences entre les différents groupes a été réalisée grâce à un test du logrank.

Les données sont recueillies sur le logiciel Microsoft Excel 2013. Les analyses statistiques sont réalisées par BIOSTATGV et R© (version 3.5.2).

Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5%.

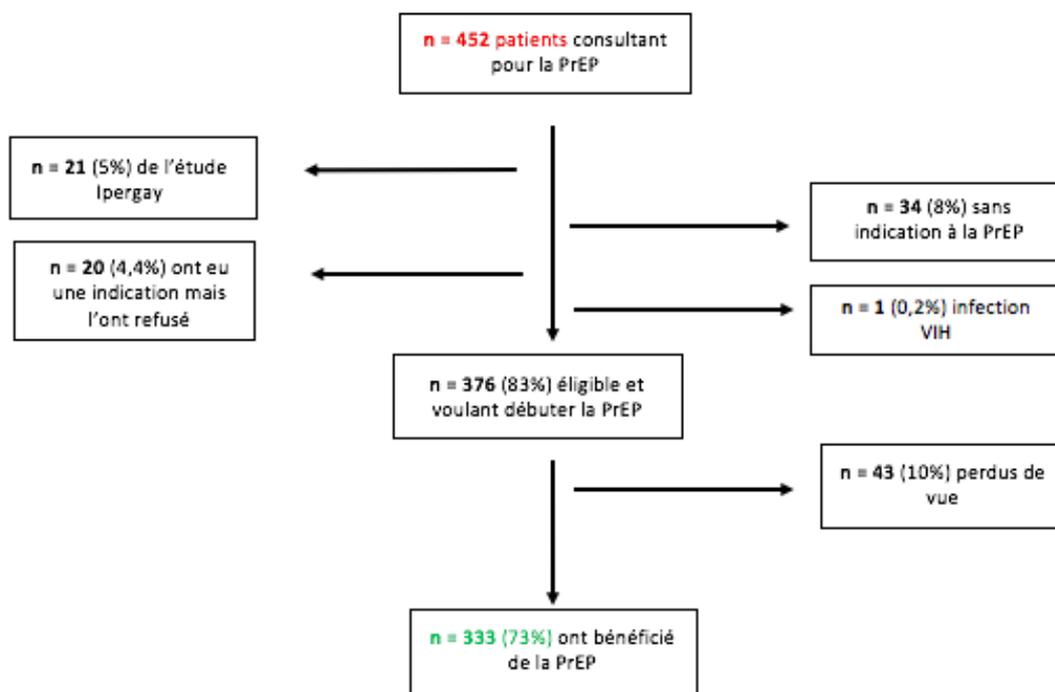
## Résultats :

### A. Caractéristique de la population :

Du premier décembre 2015 au 28 février 2018, 452 personnes ont consulté pour avoir accès à la PrEP. Parmi eux, 55 personnes (12%) n'ont pas eu de prescription, 34 n'ont pas d'indication et 20 n'ont pas souhaité la prendre. Parmi ces derniers, certains d'entre eux ont finalement désiré la prophylaxie qui leur a été prescrite après la période d'étude.

Nous avons découvert lors de cette première consultation, une infection VIH (0,2%). Vingt et un candidats (5%) ayant participé à l'essai ANRS IPERGAY n'ont pas été inclus. Sur les 376 (83%) éligibles au traitement prophylactique, 43 (10%) ne sont pas venus à la consultation de suivi du premier mois. (Figure 14).

Figure 14. Inclusion et suivi des participants



Les caractéristiques des 333 participants ayant reçu une première prescription de PrEP sont résumés dans le *Tableau 1*.

*Tableau 1. Caractéristiques des patients*

	TOTAL (n = 333)	POURCENTAGE (%)
<b>SEXE</b>		
Homme	332	100%
Femme	1	***
<b>SEXUALITE</b>		
HSH	314	94%
Bisexuel	12	4%
Transsexuel femme	4	1%
Hétérosexuel(le)	3	1%
<b>CENTRE</b>		
CHU Nice	228	68%
AIDES	52	16%
CeGIDD	53	16%
<b>UTILISATION GRINDER</b>		
Oui	57 (57/228)	25%

Parmi les 332 hommes, 314 (94%) sont des HSH avec seulement quatre transgenres femmes (un pourcent) qui ont des rapports sexuels avec des hommes et deux hétérosexuels. Nous notons uniquement une femme hétérosexuelle. Près de deux tiers proviennent du CHU de Nice (68%). Cinquante-sept participants du CHU (25%) ont été recrutés via l'application de rencontre. Les patients sont âgés de 19 à 73 ans au moment de l'inclusion (médiane 39 ans, IQR [30-45]). Seulement 27 personnes de moins de 25 ans (8%) ont bénéficié de la prophylaxie (*Figure 15*).

La prescription « à la demande » prédomine avec 54% d'HSH ayant opté pour celle-ci (*Figure 16*).

Figure 15. Distribution de l'âge des participants

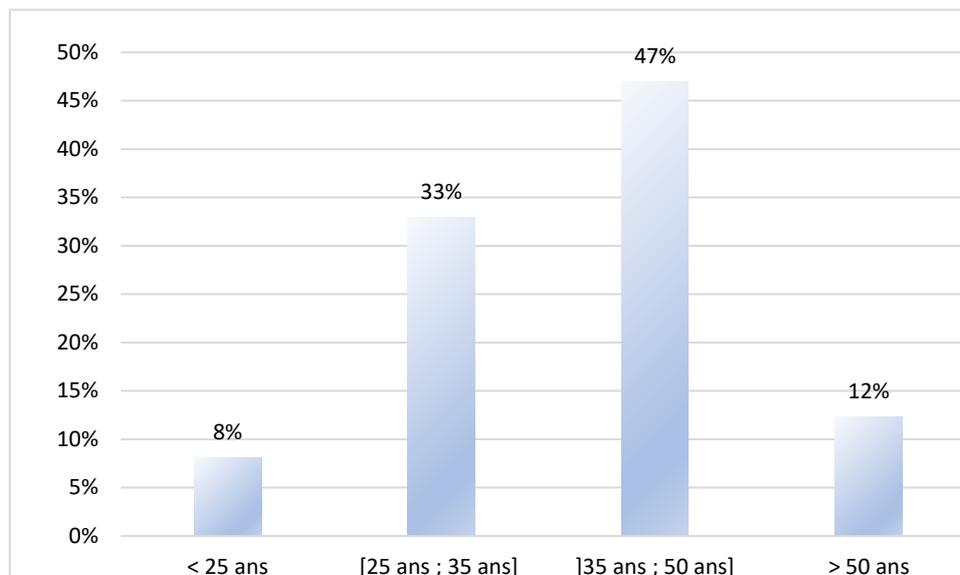
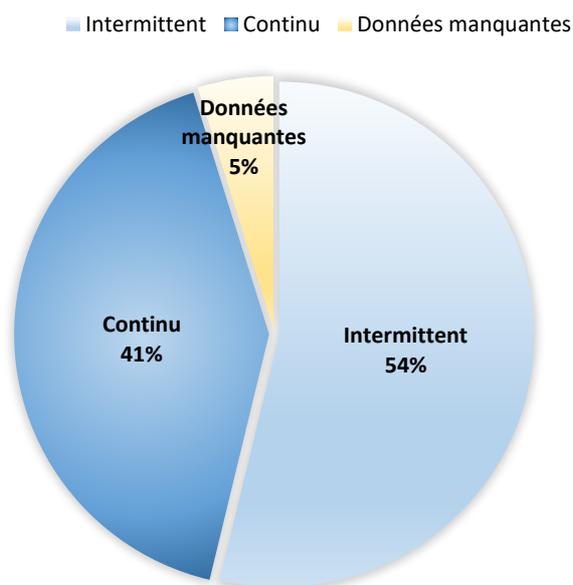


Figure 16. Modalité de prescription



## B. Comportement sexuel :

### 1. Usage du préservatif

Cent vingt-sept participants (38%) rapportent utiliser le préservatif « quasi-toujours » (Figure 17). Plus de la moitié des inclus déclare avoir une utilisation aléatoire du préservatif, 24 % ne l'utilisent que très rarement et 31% de moins en moins. Un peu plus d'un tiers des personnes peut être considéré comme à faible risque d'acquisition du VIH lorsqu'ils commencent leur suivi.

Figure 17. Fréquence d'usage du préservatif

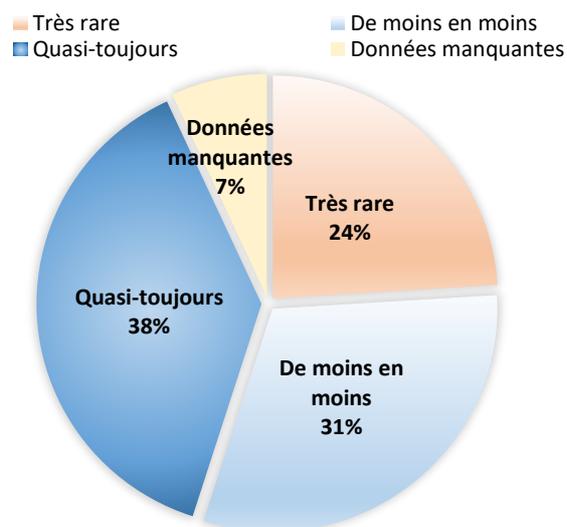
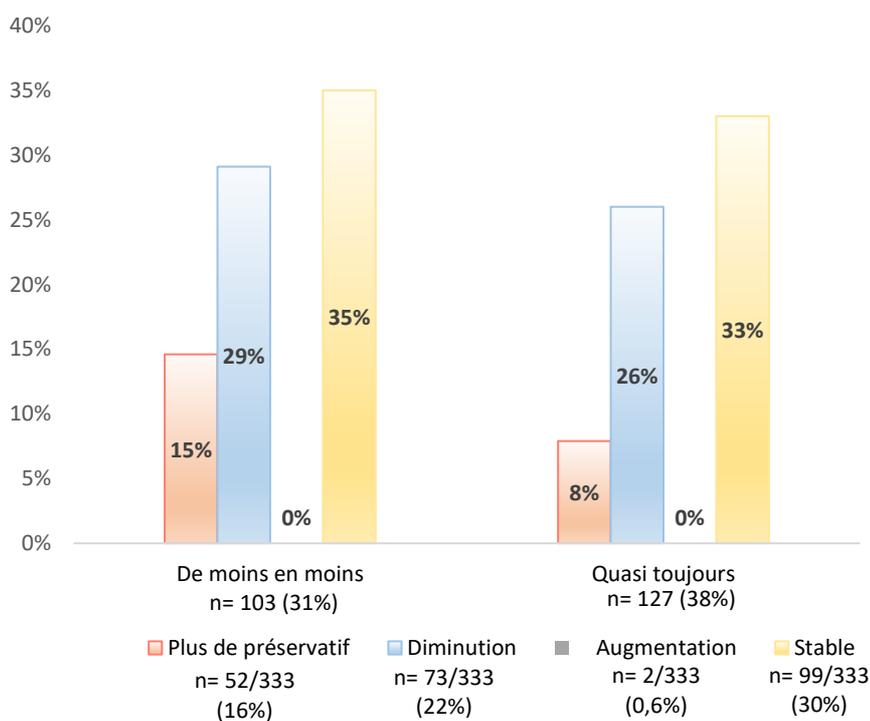


Figure 18. Évolution du port du préservatif



Au cours du suivi, 73 personnes (22%) ont diminué leurs recours au préservatif, majoritairement chez les personnes qui l'utilisent de « moins en moins » (Figure 18).

Parmi les participants ayant rapporté un usage « quasi-toujours » du préservatif, 26 % ont diminué son utilisation et 33 % n'ont pas changé leur pratique.

Malgré la présence de 32% (107/333) de données manquantes, 30% allèguent n'avoir pas modifié leur comportement vis-à-vis du préservatif. Cinquante-deux des 333 patients (16%) n'utilisent plus de préservatif à la fin du suivi.

## 2. Consommation des chemsex

Nous avons identifié 123 consommateurs de *chemsex* (37%) (Tableau 2), dont trois pourcents par voie intra-veineuse (Slam). Au cours du suivi, nous constatons une diminution significative de la consommation de drogues ( $p$ -value = 0.0001). Avant l'initiation de la PREP, 37% des participants étaient « *chemsexeurs* », ils n'étaient plus que 20% à la fin du suivi.

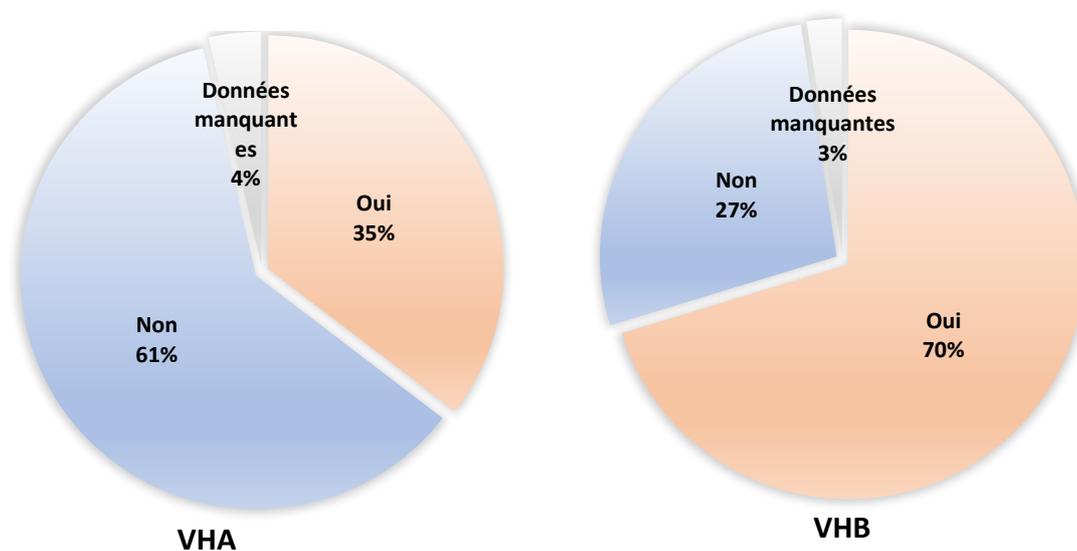
Tableau 2. Consommation des chemsex

	AVANT PREP		A 2 ANS DE SUIVI		<i>p</i> -value
	TOTAL (n = 333)	POURCENTAGE (%)	TOTAL (n = 333)	POURCENTAGE (%)	
<b>CHEMSEX</b>					<i>p</i> = 0.0001
<b>NON</b>	193	58%	186	56%	
N'a jamais consommé	***	***	163	49%	
Arrêt	***	***	23	7%	
<b>OUI</b>	123	37%	68	20%	

### C. Données vaccinales :

Concernant le statut vaccinal des participants, tous les patients non immunisés contre l'hépatite A, 203 (61%) et l'hépatite B, 91 (27%) ont bénéficié d'une vaccination à l'exception de deux qui l'ont refusée (Figure 19).

Figure 19. Immunisation VHA et VHB



## D. Infections sexuellement transmissibles :

### 1. Antécédents d'ISTs dans les deux ans avant l'inclusion et lors de l'inclusion

Lors de la première consultation, 136 participants déclarent avoir eu au moins une IST dans les deux ans, soit une prévalence de 41%. Quatre-vingt-neuf pourcents ont eu une à deux ISTs (*tableau 3*). L'IST la plus retrouvée est la syphilis avec 67 cas sur 207 infections (32%) (*tableau 4*). Les autres ISTs les plus rapportées par les participants sont les urétrites (à Chlamydiae, gonocoque ou à germes non identifiés).

A l'inclusion, 77 patients (23%) ont eu au moins une IST dépistée dont la majorité (74%) n'a eu qu'une seule infection (symptomatique ou non symptomatique) (*Tableau 3*). Parmi les 108 prélèvements positifs, nous retrouvons une prédominance d'infections rectales à Chlamydiae (24%) (*tableau 4*). Nous avons fait la découverte d'une infection VHC et de deux hépatites B.

*Tableau 3. Prévalence et incidence des participants présentant au moins une infection sexuellement transmissible*

	ATCD IST		IST A L'INCLUSION		IST PENDANT TOUT LE SUIVI		
	TOTAL (n=333)	PREVALENCE (%)	TOTAL (n=333)	PREVALENCE (%)	TOTAL (n= 333)	PREVALENCE (%)	INCIDENCE (100 PA)
Nombre de personnes avec au moins une IST	136	41	77	23	121	36	66,28
≤ 2	121	89	68	88	86	25,8	***
> 2	15	11	9	9	35	10,5	***
Nombre de personnes avec une infection VIH	***	***	***	***	1	0,3	0,35
Nombre de personnes avec au moins une Infection rectale	13	4	39	11	65	19,5	27,47
Nombre de personnes avec PI VHA	7	2,1	0	***	5	1,5	1,75
Nombre de personnes avec PI VHB	2	0,6	2	0,6	0	***	***
Nombre de personnes avec PI VHC	2	0,6	1	0,3	4	1,2	1,40

Tableau 4. Prévalence de chaque IST parmi l'ensemble des infections survenues

PARMI TOUTES LES IST	(n = 207)	(%)	(n = 108)	(%)	(n = 247)	(%)
Syphilis	67	32	10	9	37	15
<b>Gonocoque</b>						
<b>Rectale</b>	7	3	17	16	50	20
<b>Urétrale</b>	28	14	5	5	22	9
<b>Pharyngée</b>	***	***	19	18	39	16
<b>Chlamydia</b>						
<b>Rectale</b>	12	6	26	24	54	22
<b>Urétrale</b>	33	16	12	11	17	7
<b>Pharyngée</b>	***	***	9	8	9	4
<b>Infections rectales (totales)</b>	19	9	43	40	104	42
Infection urétrale <i>M.Genitallum</i>	0	***	0	***	2	1
Condylome vénérien	17	8	7	6	6	2
Urétrite non documentée	32	15	0	***	1	0
Rectite non documentée	0	***	0	***	1	0
VHA	7	3	0	***	5	2
VHB	2	1	2	2	0	0
VHC	2	1	1	1	4	2

## 2. IST pendant le suivi

L'étude porte sur une période équivalente à 182,62 personnes-années. Au cours de cette période, un total de 247 ISTs sont survenues chez 121 personnes.

Une infection à VIH a été diagnostiquée, soit une incidence de 0,35 pour 100 personnes-années. Il s'agit d'un patient âgé de 27 ans ayant débuté sa PrEP en avril 2017. Il rapporte une consommation de *chemsex* et de *slam* avec deux antécédents d'ISTs. Cette séroconversion découverte lors d'une primo-infection est survenue à 4 mois de l'initiation de la prophylaxie, cette dernière ayant été arrêtée deux mois plus tard par le patient.

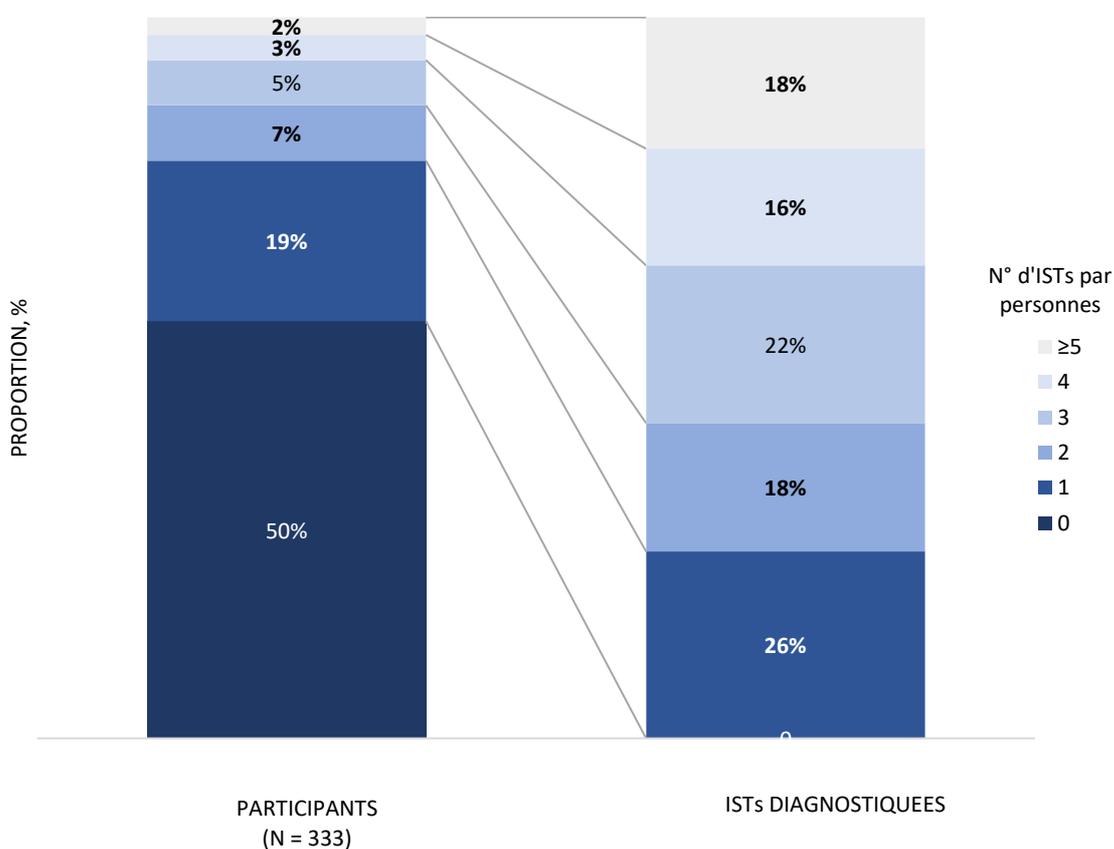
L'incidence de survenue d'au moins une IST est de 66,28/100 personnes-années, avec une incidence d'infections rectales de 27,47/100 personnes-années. Les infections rectales sont les plus fréquentes (42% des épisodes) avec une proportion à peu près égale entre celles à gonocoque et chlamydiae (respectivement 20 et 22%). La syphilis représente 15% des infections, avec 36 patients traités une

ou plusieurs fois. Quatre patients ont acquis une hépatite C et 5 autres une hépatite A soit une incidence respective de 1,4/100 personnes-années et 1,7/100 personnes-années. Aucun participant n'a présenté d'hépatite B.

Le nombre d'ISTs diagnostiquées par personne au cours du suivi varie de zéro à neuf (médiane, zéro). La *Figure 20*, montre la proportion de participants chez lesquels zéro, une ou plusieurs infections ont été diagnostiquées et la proportion correspondante parmi celles-ci. Ainsi deux pourcents des participants ont eu plus de cinq ISTs, ce qui correspond à 18 % de l'ensemble des ISTs.

La survenue d'infections multiples a donc été observée chez 57 personnes (17,1%), représentant 74% de toutes les infections.

*Figure 20. Relation entre les pourcentages des participants et des ISTs diagnostiquées.*



Lorsque nous comparons la prévalence des ISTs dans les deux ans précédant l'inclusion (41% [136/333]) avec celle pendant les deux ans du suivi (36% [121/333]), nous ne constatons pas de différence significative ( $p=0,932$ ).

### 3. ISTs dans la population de « chemsexeur »

Les participants qui utilisent des *chemsex*, présentent plus ISTs à l'inclusion que les non consommateurs ( $p=0,01722$ ) (Tableau 5). Cependant, au cours du suivi, l'incidence des infections (symptomatiques ou non), n'est pas significativement différente entre les deux populations ( $p=0,100$ ). Néanmoins, lorsque nous nous intéressons plus précisément aux rectites durant le suivi, les « *chemsexeurs* » s'infectent davantage au niveau rectal ( $p=0,005$ ).

Tableau 5. ISTs chez les "chemsexeurs"

	CHEMSEX		p-value
	OUI	NON	
	n		
ISTs à l'inclusion	38	37	0,01722
Pas d'IST à l'inclusion	82	156	
Incidence des ISTs (pour 100 personnes-années)	80,25	58,15	0,100
Incidence des rectites (pour 100 personnes-année)	41,04	20,1	0,005

### E. Population GRINDR

Cinquante-sept participants (25%) ont consulté après la prise de contact avec le médecin via l'application de rencontre GRINDR (Tableau 6). La médiane d'âge de ces patients est comparable à celle n'ayant pas utilisé l'application de rencontre (38 ans [29-44] ;  $p=0,1746$ ).

La majorité des participants, après consultation au CHU, ont continué leur suivi sur l'hôpital (92%) et sept pourcents ont secondairement été orienté vers le CeGGID ( $p < 10^{-6}$ ). L'utilisation du préservatif avant la mise sous prophylaxie n'est pas différente des autres participants, notamment pour les patients affirmant avoir « peu » recours au préservatif (26 % chez les non utilisateurs de GRINDR versus 23 % chez les utilisateurs ;  $p=0,4987$ ). L'évolution de son usage durant la PrEP est comparable entre les deux groupes ( $p=0,9615$ ).

Vingt participants (36%) ont consommé des *chemsex* avant la prise de PrEP sans différence significative par rapport à ceux qui n'utilisent pas l'application ( $p=0,7823$ ). L'arrêt ou non des *chemsex* est similaire.

Dans cette population, la prévalence d'ISTs rapportée sur les deux ans avant l'inclusion n'est pas différente des autres participants ( $p=0,1411$ ). Au cours du suivi, nous retrouvons une incidence supérieure à celle des personnes n'ayant pas eu recours à l'application, (84,9/100 personnes-années et 63,33/100 personnes-années). Cependant, ce résultat n'est pas significatif ( $p=0,123$ ).

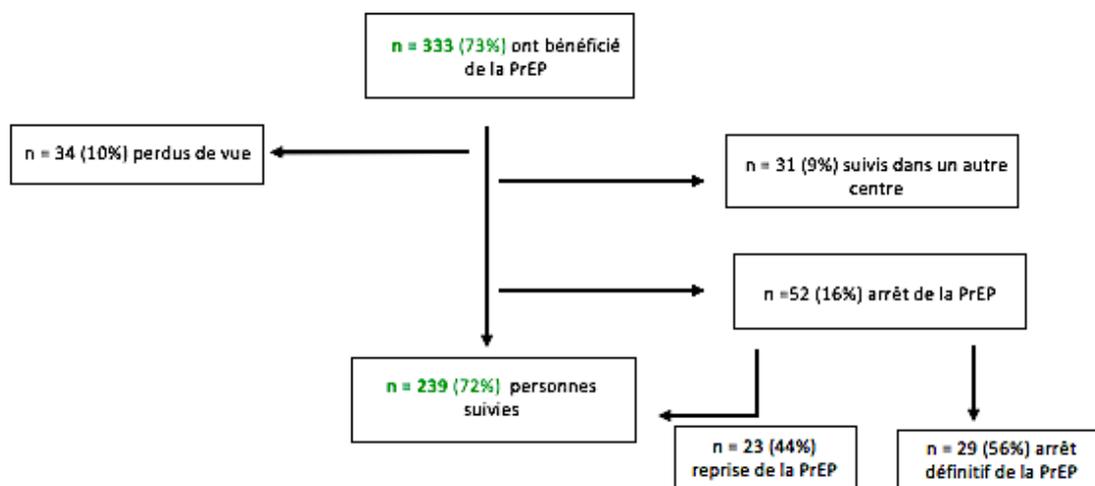
Tableau 6. Caractéristiques des participants recrutés via GRINDR

	PAS D'UTILISATION GRINDR		UTILISATION GRINDR		p-value
	TOTAL (n =276)	Pourcentage (%)	TOTAL (n=57)	Pourcentage (%)	
<b>Age</b>					0,1746
Médiane (année)	39		38		
1er Quartile	31		29		
3er Quartile	45		44		
Interquartile de l'âge (année)	10,3		9,1		
<b>Centre</b>					< 0,001
CHU Nice	174,0	63,3	53	93	
CeGGID	49,0	17,8	4	7	
AIDES	52,0	18,9	0	0	
<b>Port préservatif début PREP</b>					0,4987
Très rare	67	26,3	13	23,6	
De moins en moins	81	31,8	22	40	
Quasi toujours	107	42,0	20	36,3	
<b>Consommation de chemsex</b>					0,7823
Non	158	60,5	35	63,6	
Oui	103	39,5	20	36,4	
<b>Arrêt des chemsex</b>					0,7275
Oui	18	23,4	4	30,8	
Non	59	76,6	9	69,2	
<b>Antécédent d'au moins une IST</b>					0,1411
Oui	108	39,3	29	50,9	
Non	167	60,7	28	49,1	

## F. Suivi et Perdus de vue

A la fin de l'étude, le 28 février 2018, 239 participants (72%) sont toujours suivis (Figure 21). Trente-quatre (10%) ont été perdus de vue, 31 (9%) ont été suivis dans un autre centre et 52 patients (16%) ont stoppé la PrEP dont 44 % transitoirement (23/52).

Figure 21. Évolution des patients pendant le suivi



Les différents motifs d'interruption retrouvés sont précisés dans le *Tableau 7*. La principale cause est l'arrêt de l'indication (couple monogame séro-concordant, absence de prise de risque...).

La proportion d'arrêt secondaire aux effets indésirables est faible. Il s'agit généralement d'intolérance digestive sans aucun arrêt pour toxicité rénale.

Parmi les perdus de vue, plus de la moitié (53%) l'ont été précocement (avant la visite des trois mois)

Tableau 7. Motif d'arrêt

	TOTAL (n=52)	POURCENTAGE (%)
Survenu d'un AES ou d'une infection VHC	11	21%
Choix du patient	7	13%
Ne présente plus d'indication	16	31%
Effet Indésirable/Intolérance	5	10%
Cause inconnu	13	25%

## *Discussion*

### *A. Caractéristiques des participants*

Dans notre étude, en vie réelle, nous rapportons notre expérience de la prophylaxie préexposition au VIH par Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine dans les Alpes-Maritimes, un des départements le plus touché par le VIH en France.

La prévalence de l'infection VIH à la première visite (0,2%) montre que l'accès à la PrEP a permis d'identifier une infection et de débiter immédiatement un traitement ARV(18)(19)(20). De même deux hépatites B et une hépatite C chronique active ont pu également être prises en charge rapidement suite à leur dépistage.

La majorité des participants proviennent du CHU de Nice (68%) avec malheureusement un recrutement hors CHU encore insuffisant. Celui-ci a initié la consultation PrEP, mais a souhaité très vite élargir et diversifier l'offre de la prophylaxie sur le territoire en collaboration avec la CoreVIH. Les structures associatives (AIDES) sont des acteurs incontournables et nécessaires pour atteindre les populations cibles et élargir le dépistage(29). Ces centres communautaires sont bien souvent fréquentés par des personnes à risque qui doivent pouvoir avoir accès à la PrEP. De la même manière, le CeGIDD, ayant des missions plus larges, permet une activité de prévention « hors des murs ». Il reçoit aussi un public chez lequel la PrEP doit être proposé.

La médiane d'âge de nos patients est de 39 ans [30-45], proche de celle retrouvée dans l'étude IPERGAY(20) et les études en phase ouverte(30).

Lorsque l'on regarde les données actuelles sur l'âge à la découverte de séropositivité VIH, la médiane est de 37 ans(2) avec une part de 25-49 ans qui décroît(1). Cependant celle des moins de 25 ans ne diminue pas et représente 12 % des nouveaux diagnostics VIH notamment chez les HSH (16% en 2017). A Nice comme ailleurs, peu de jeunes consultent pour une mise sous PrEP (8%).

Les résultats de la quatrième édition du French Gay Barometer (étude comportementale réalisée en ligne, sur les réseaux sociaux et sur les applications de rencontres) révèlent que 26,7% des participants de 16 à 24 ans ont déclaré avoir des relations sexuelles régulières et non protégées(31). D'autre part, les plus de 50 ans ont un taux de découverte qui augmente (de 19% en 2010 à 22% en 2017)(1). Dans notre étude, ils ne représentent que 12%, ce qui semble insuffisant.

Il est donc nécessaire d'informer les jeunes et les « séniors » sur ce nouveau moyen de prévention.

Concernant les caractéristiques des patients de l'étude, il s'agit essentiellement d'HSH (94%) qui rapportent une nette diminution de l'usage de préservatif pour 55% d'entre eux. Une forte proportion déclare avoir consommé des drogues dans le cadre d'acte sexuel. Il s'agit vraisemblablement de personnes à haut risque d'acquisition du VIH, comme l'atteste la prévalence des ISTs dans les deux ans précédant la mise sous prophylaxie (41%). Ces caractéristiques sont similaires à celle retrouvées chez les participants à haut risque d'acquisition du VIH de l'étude IPERGAY. Rappelons que l'incidence du VIH dans le groupe placebo de cette étude était de 6.6 pour 100 personnes-années.

Très peu de femmes et notamment de femmes migrantes ont accès à la PrEP, par manque d'information mais aussi souvent par peur d'être stigmatisées. Il est nécessaire d'informer les personnes à risque hors HSH par le biais de structures comme la PMI, le centre antituberculeux, les centres d'accueil des migrants. Il paraît également important, que les médecins généralistes puissent communiquer sur la PrEP avec leurs patientes mais aussi leurs patients, notamment tous ceux issus de l'immigration.

### ***B. Efficacité***

Nos données confirment l'efficacité de la PrEP dans un environnement réel. Sur un suivi de deux ans, l'incidence de l'infection par le VIH dans notre population est faible : de 0,35/100 personnes-années et inférieure à celle rapportée dans le groupe TDF/FTC de l'essai IPERGAY(20) pendant la phase aveugle (0,91/100 personnes-années). Par contre notre incidence est moins bonne lorsqu'on la compare à la phase ouverte de l'étude IPERGAY (0,19/100 personnes-années)(21). Ce fait est probablement lié à une durée de suivi et un nombre de participants moins importants.

En reprenant l'incidence pour 100 personnes-années du bras placebo de cette étude (6,6) et en sachant que nous avons 182,62 personnes années, nous estimons que 27 contaminations ont été probablement évitées.

### ***C. Modalités de prescription***

De façon similaire à la littérature, un peu plus de la moitié des participants choisissent une prescription « à la demande » (54%)(30).

Plusieurs études, dont trois menées aux États-Unis(32)(33) et Canada(34) indiquent que ce schéma de prise est privilégié majoritairement par les candidats à la PrEP. Rappelons que seul les Canadiens et CDC européen l'ont validé suite à l'essai IPERGAY.

La prise intermittente répond donc à des préoccupations tel que, prises de risques ponctuelles, peur des effets secondaires et coût du traitement plus faible.

#### *D. Comportement sexuel et ISTs*

Bien que la PrEP soit maintenant reconnue à l'échelle internationale comme un élément clé des stratégies combinées de prévention du VIH, l'une des préoccupations majeures est que son effet préventif soit compensé par une désinhibition sexuelle avec un risque accru pour les autres ISTs(35)(25).

Dans les limites de notre évaluation, nous avons observé une tendance à la diminution de l'usage du préservatif mais essentiellement chez des personnes qui l'utilisent déjà très peu.

Ces données sont équivalentes à celles retrouvées dans les autres études menées en vie réelle(21)(30)(36). L'étude réalisée en Australie, a montré que l'usage auto déclaré du préservatif a diminué concomitamment à une augmentation significative de l'incidence des ISTs au cours du suivi. Deux méta-analyses(37)(38) retrouvent cette majoration d'infections sexuellement transmissibles chez les HSH utilisant la PrEP. Il faut néanmoins noter que les données épidémiologiques indiquent une recrudescence des ISTs depuis au moins 10 ans, donc bien avant l'implantation de la PrEP. Pour mémoire dans notre cohorte, la prévalence des ISTs dans les 2 ans et à l'inclusion est importante, respectivement 41% et 23%.

Au cours du suivi, l'incidence des ISTs est alarmante, elle est de 66,28/100 PA. Elle est plus élevée que dans les études randomisées (IprEX(18), IPERGAY(20), respectivement, 33/100 personnes-années, 49/100 personnes-années), mais proche de celle de la phase en ouvert de l'étude IPERGAY (59/100 personnes-années)(21).

Parmi toutes ces infections, nous retrouvons majoritairement des infections rectales à chlamydiae et gonocoques conformément à la littérature(39)(36)(40)(30)(41). *Marcus et al* retrouvent des résultats équivalents avec un taux élevée d'ISTs, principalement rectales(42). Là encore ces données soulignent que ces personnes sont à haut risque d'acquisition du VIH.

Cette forte incidence est en grande partie due à un groupe restreint de participants (17%) qui regroupent à eux seuls 74 % de tous les épisodes d'ISTs sur la période d'étude.

Les consultations de suivi obligatoires sont une opportunité de dépistage et de traitement avec la possibilité d'interrompre leur transmission au sein de la communauté(43). Notre travail pose la question d'un dépistage encore plus renforcé chez ces personnes, couplés à une consultation de réduction des risques, avec une meilleure notification des partenaires.

Une étude de modélisation récente montre que si l'utilisation de la PrEP peut entraîner une augmentation de l'incidence des ISTs suite à un changement de comportement, le diagnostic

opportun et la courte durée de celles-ci pourraient entraîner une diminution globale des taux d'ISTs(44).

Dans notre étude, malgré un taux élevé d'ISTs, l'augmentation entre la prévalence avant mise sous PrEP et au terme du suivi n'est pas significative et ceci en dépit de la diminution de l'usage du préservatif. Là encore, nos résultats rejoignent celles de l'étude IPERGAY (21). Nous pouvons envisager que pour certain, l'absence de changement dans les comportements sexuels peut s'expliquer par les conseils de stratégies de réduction des risques préconisés aux participants à chaque visite(45).

De plus, l'observation selon laquelle la diminution d'usage du préservatif n'est pas associée à cette augmentation d'incidence peut être dû à leur faible efficacité dans la prévention des ISTs. Les infections bactériennes, se transmettent facilement lors des relations sexuelles oro-péniennes et oro-anales, pour lesquelles les HSH et bisexuels utilisent rarement des préservatifs(46).

Leur risque d'acquisition semble probablement bien plus corrélé avec le nombre de partenaire et des rapports sexuels à plusieurs, donnée que nous n'avons pas pu vérifier dans cette étude.

Pendant le suivi, l'incidence de l'hépatites A est non négligeable, de 1,75/100PA et similaire à celle retrouvé dans l'étude réalisée à Paris(30). Dans les pays à revenu élevé, la prévalence des anticorps anti-VHA dans la population est faible (<50% à l'âge de 30 ans)(47) . L'épidémie ayant débuté en 2016 dans un contexte de rupture de stock de vaccin est toujours en cours(48), particulièrement chez les HSH. En raison de la transmission oro-fécale lors des activités sexuelles, ces personnes présentent un risque élevé de contamination. De ce fait, le dépistage et la vaccination anti-VHA est systématiquement recommandée(49) en France chez les personnes atteinte du VIH et les utilisateurs de PrEP. Grâce à nos consultations, nous avons pu réaliser un rattrapage vaccinal pour 61 % des participants.

Pour l'hépatite B, nos patients sont mieux immunisés (70%) que l'ensemble de la population (47%)(50). Seul un tiers a dû être vacciné.

Quatre patients ont contracté l'hépatite C au cours du suivi, ce qui souligne la nécessité d'un discours préventif pour ceux qui ont recours au « hard sex » (fist et partage de godemichet).

Un nombre très important de participants consomment des substances psychoactives dans le cadre sexuel (37%). Ce groupe présente plus d'ISTs notamment rectales à l'inclusion que les non consommateurs. Par contre, en termes d'incidence nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes.

Nous constatons une diminution de la consommation de drogues au cours du suivi. Ce constat laisse entendre que par le biais de la consultation PrEP, avec tout son accompagnement, un certain nombre de participants diminuent leur prise de risque.

La PrEP apparaît comme une opportunité de dépistage, de traitement des ISTs, d'informations et de conseils. Elle sert également de passerelle pour le suivi psychosocial et addictologique.

### ***E. GRINDR***

Des études suggèrent que les HSH qui utilisent des applications de réseaux géo-sociaux sont à plus haut risque en termes d'acquisition du VIH et des ISTs (51)(52)(53)(54).

Dans notre cohorte, une proportion non négligeable de participants a été recrutée par l'application de rencontre GRINDR. Ces derniers ne diffèrent pas du reste de la population. Nous aurions pu espérer toucher plus de jeunes et peut être des personnes plus à risque mais cela n'a pas été le cas. Néanmoins, plusieurs études semblent montrer le contraire(55)(56). Dans une étude menée à Los Angeles, les HSH utilisant ces applications ont un risque plus élevé d'infection à gonocoque et chlamydiae, consomment plus de drogues et ceux d'autant plus qu'ils ont moins de 25 ans(54). Il apparaît aussi qu'un nombre non négligeable de personnes n'ont jamais réalisé de tests de dépistage(57) et signalent de nombreux rapports sexuels non protégés(52).

De par sa popularité auprès des HSH et sa forte utilisation (plus de 3,5 millions d'utilisateurs dans 192 pays du monde en 2012 dont 224 000 utilisateurs en France), GRINDR mais aussi les autres applications de discussion (*WHATSAPP...*) ont le potentiel de sensibiliser un large public de HSH en matière de dépistage, de prévention et de santé sexuelle.

### ***F. Arrêt de la PrEP***

Même si nous ne retrouvons que dix pourcents de perdus de vue (plus de la moitié précocement), il est extrêmement important d'identifier ces personnes, comme le montre la seule contamination VIH diagnostiquée, afin de leur proposer un soutien personnalisé et une éducation supplémentaire.

La tolérance à court terme de la PrEP semble bonne, même si cela devra être vérifié à plus long terme.

### ***G. Limites***

Notre étude comporte certaines limites. Premièrement, elle est rétrospective et comporte un risque de biais dû aux données manquantes et aux interprétations des auto-déclarations. Néanmoins

l'ensemble des données sur les IST ont été vérifiées sur le logiciel du laboratoire CLINICOM sur deux des trois centres.

Comme précisé ci-dessus, nous n'avons pas pu analyser le nombre de partenaires de chaque patient, ce qui aurait été intéressant pour l'analyse de leur risque d'ISTs.

Par ailleurs, notre analyse n'a pas pu différencier, ce qui est regrettable, les infections symptomatiques et non symptomatiques. Cela nous aurait permis d'identifier précisément le nombre de personnes qui n'auraient pas forcément consulté et que nous avons dépisté grâce aux consultations systématiques.

Enfin, même si nous avons un nombre acceptable de perdu de vue, nous ne pouvons pas exclure que ce groupe soit encore plus à risque, ce qui minorerait notre taux d'IST.

## *Conclusion*

La PrEP encore très mal connue des personnels de santé bouleverse, pourtant, la prévention de l'infection VIH. Aujourd'hui seuls les HSH y semblent sensibilisés, demain il ne faudra pas oublier les autres groupes à risque.

Elle propose aux patients un programme global de préventions, de santé sexuelle en offrant simultanément :

- Dépistages des ISTs symptomatiques ou non et du VIH.
- Rattrapage vaccinal des hépatites A, B et de l'HPV,
- Conseils en matière de santé sexuelle, et réduction des comportements à risque
- Prise en charge addictologique et psychosociale.

Le médecin généraliste a toute sa place dans cette stratégie de prévention en tant qu'acteur en soin primaire. Depuis le deux février 2017, ce dernier peut renouveler la PrEP après une prescription annuelle faite à l'hôpital ou en CeGGID. Depuis 2016, environ 80 d'entre eux à Nice ont bénéficié d'une formation médicale continue portant sur les nouvelles stratégies de prévention. A ce jour très peu de patients sont suivis par leur généraliste, la majorité d'entre eux refusant même d'informer leur praticien sur le fait d'être sous PrEP. Nous touchons là un des grands problèmes en termes de prévention : la peur d'être stigmatisé.

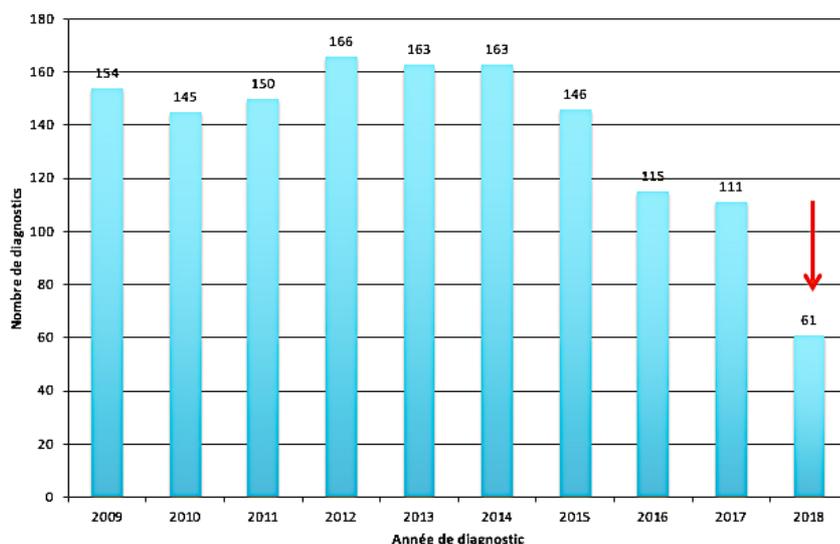
Associée au dépistage et au traitement des personnes séropositives pour le VIH, la prévention biomédicale devrait avoir un impact sur l'épidémie en France. Certaines villes ont déjà noté une forte baisse des nouvelles contaminations comme San Francisco (51 %)(58) ou Sydney (25%)(59).

Malheureusement les chiffres récents de Santé Publique France qui portent sur l'année 2017 n'ont pas diminué. En revanche, la CoreVIH PacaEst dans son communiqué de presse du trois avril 2019,

annonce une nette diminution des nouvelles contaminations sur notre territoire en 2018. Nice est donc la première ville européenne pour laquelle on constate une diminution de 40 % des nouveaux diagnostics VIH, essentiellement chez les HSH et bisexuels (*Figure 22 et 23*)(60). La cassure observée en 2018 est très probablement due à la mise en place de la PrEP. Depuis 2016 plus de 800 personnes l'ont initiée dans notre région.

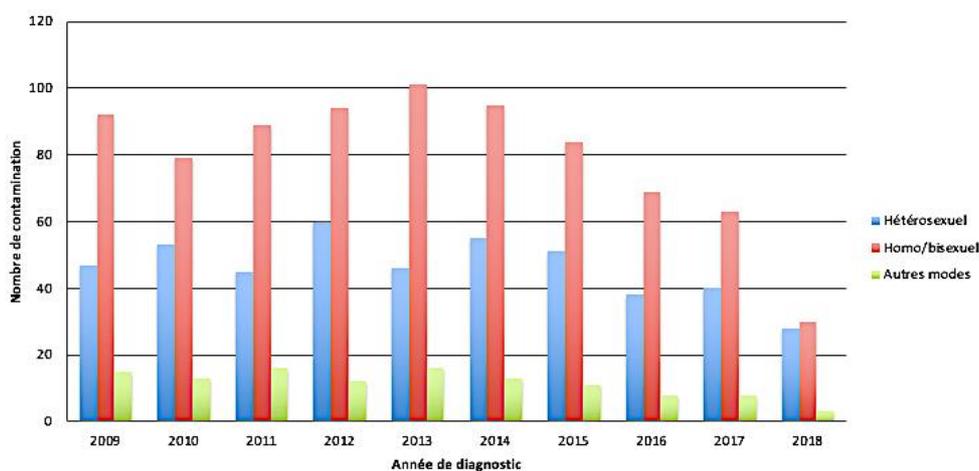
Le contrôle de l'épidémie sur notre territoire est donc possible. Mais l'objectif zéro contamination ne pourra être atteint qu'avec la volonté et la participation de tous les acteurs de santé.

Figure 22. Nombre de diagnostic de séropositivité VIH, Nice et son territoire, de 2009-2018



P. Puglièse / Corevih paca Est

Figure 23. Nombre de séropositivité VIH par mode de contamination, Nice et son territoire, 2009-2018



P. Puglièse / Corevih paca Est

## Bibliographie

1. Lot F, Cazein F, Bruyand M, Pillonel J, Sommen C, Lydié N. Surveillance de l'infection à VIH (dépistage et déclaration obligatoire), 2010-2017. France: Bulletin de santé publique. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Bulletin-de-sante-publique-infection-a-VIH.-Mars-2019>
2. Pascal L, Pugliese P, Enel P, Barrières C, Cazein F. Bulletin de Veille sanitaire. N°25 [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2017-11/BVS25\\_1.pdf](https://www.paca.ars.sante.fr/system/files/2017-11/BVS25_1.pdf)
3. Rapport Prevagay 2015, Paris / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Rapport-Prevagay-2015-Paris>.
5. Ndeikoundam N, Viriot D, Pioche C, Fournet N, Hannachi O, Ramus C. VIH ET IST BACTÉRIENNES : TENDANCES ET PERSPECTIVES EN TERME DE SURVEILLANCE. 2003;32. Disponible: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/reunion/2018-prep-ist/2018-prep-ist-ndeikoundam.pdf>.
6. Prof Nancy SPadian PhD. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. *The Lancet*. 16 juill 2011;378(9787):269-78.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med*. 3 nov 1994;331(18):1173-80.
8. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas J-P, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort: *AIDS*. janv 2008;22(2):289-99.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 11 août 2011;365(6):493-505.
10. Chen YQ, Masse B, Wang L, Ou S-S, Li X, Donnell D, et al. Statistical considerations for the HPTN 052 Study to evaluate the effectiveness of early versus delayed antiretroviral strategies to prevent the sexual transmission of HIV-1 in serodiscordant couples. *Contemp Clin Trials*. nov 2012;33(6):1280-6.
11. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Lunzen J van, 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*. 12 juill 2016;316(2):171-81.
12. Simon A, Billaud E. Éditorial. Dépistage et prévention : les défis du contrôle de l'épidémie de l'infection par le VIH en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017 ; (20-30) :5945. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/29-30/2017\\_29-30\\_0.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/29-30/2017_29-30_0.html)
13. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 17 nov 1995;270(5239):1197-9.
14. García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong M, Masciotra S, et al. Prevention of Rectal SHIV Transmission in Macaques by Daily or Intermittent Prophylaxis with Emtricitabine and Tenofovir. *PLOS Med*. 5 févr 2008;5(2):e28.
15. Parikh UM, Dobard C, Sharma S, Cong M, Jia H, Martin A, et al. Complete Protection from Repeated Vaginal Simian-Human Immunodeficiency Virus Exposures in Macaques by a Topical Gel Containing Tenofovir Alone or with Emtricitabine. *J Virol*. oct 2009;83(20):10358-65.

16. Gengiah TN, Pharm Mc, Baxter C, Mansoor LE, Kharsany AB, Karim SSA. A drug evaluation of 1% tenofovir gel and tenofovir disoproxil fumarate tablets for the prevention of HIV infection. *Expert Opin Investig Drugs*. mai 2012;21(5):695-715.
17. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 3 sept 2010;329(5996):1168-74.
18. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 30 déc 2010;363(27):2587-99.
19. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2 janv 2016;387(10013):53-60.
20. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 3 déc 2015;373(23):2237-46.
21. Molina J-M, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 1 sept 2017;4(9):e402-10.
22. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *N Engl J Med*. 2 août 2012;367(5):411-22.
23. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodini N, Nair G, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 5 févr 2015;372(6):509-18.
24. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ*. 11 déc 2017;359:j5011.
25. Underhill K. Study designs for identifying risk compensation behavior among users of biomedical HIV prevention technologies: Balancing methodological rigor and research ethics. *Soc Sci Med*. 1 oct 2013;94:115-23.
26. McCall H, Adams N, Mason D, Willis J. What is chemsex and why does it matter? *BMJ*. 3 nov 2015;351:h5790.
27. Hegazi A, Lee M, Whittaker W, Green S, Simms R, Cutts R, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS*. 1 mars 2017;28(4):362-6.
28. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: actualisation 2015, prophylaxie pré-exposition [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih\\_prep2015.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf)
29. Champenois K, Gall J-ML, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, et al. ANRS-COM'EST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open*. 1 janv 2012;2(2):e000693.
30. Noret M, Balavoine S, Pintado C, Siguier M, Brun A, Bauer R, et al. Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France. *AIDS Lond Engl*. 24 sept 2018;32(15):2161-9.
31. Léobon Alain. 4ème édition du Net Gay Baromètre français. Rapport de recherche relatif à l'édition française du Net Gay Baromètre 2013-2014 – Portrait des Jeunes HSH séronégatifs ou séro-interrogatifs. Disponible: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/02/2017-01-19\\_avi\\_fr\\_prise\\_en\\_charge.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/02/2017-01-19_avi_fr_prise_en_charge.pdf)
32. Beymer MR, Gildner JL, Holloway IW, Landovitz RJ. Acceptability of Injectable and On-Demand Pre-Exposure Prophylaxis Among an Online Sample of Young Men Who Have Sex with Men in California. *LGBT Health*. 17 août 2018;5(6):341-9.
33. Hall EW, Heneine W, Sanchez T, Sineath RC, Sullivan P. Preexposure Prophylaxis Modality

- Preferences Among Men Who Have Sex With Men and Use Social Media in the United States. *J Med Internet Res.* 2016;18(5):e111
34. IAS Conference on HIV Science (9<sup>th</sup>; 2017;Paris). Preferences regarding emerging HIV prevention technologies among Toronto men who have sex with men. Tan D H.S, Rana J, Fowler S, Hart T, Wilton J, Bayoumi, A. Abstract WEAC0102. July 26, 2017.
  35. Eaton LA, Kalichman SC. Risk Compensation in HIV Prevention: Implications for Vaccines, Microbicides, and Other Biomedical HIV Prevention Technologies. *Curr HIV/AIDS Rep.* déc 2007;4(4):165-72.
  36. Lal L, Audsley J, Murphy DA, Fairley CK, Stooze M, Roth N, et al. Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian preexposure prophylaxis users. *AIDS.* juill 2017;31(12):1709.
  37. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, Hellard ME, Cornelisse VJ, Doyle JS, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex With Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 16 août 2018;67(5):676-86.
  38. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *AIDS Lond Engl.* 10 2016;30(14):2251-2.
  39. Nguyen V-K, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS Lond Engl.* 20 févr 2018;32(4):523-30.
  40. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV Preexposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection. *JAMA.* 9 avr 2019;321(14):1380-90.
  41. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. HIV Pre-Exposure Prophylaxis Integrated with Municipal and Community Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med.* janv 2016;176(1):75-84.
  42. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 déc 2016;73(5):540-6.
  43. Siguier M, Molina J-M. HIV preexposure prophylaxis: An essential, safe and effective prevention tool for sexual health. *Médecine Mal Infect.* août 2018;48(5):318-26.
  44. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, et al. Incidence of Gonorrhea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2017;65(5):712-8.
  45. Sagaon-Teyssier L, Suzan-Monti M, Demoulin B, Capitant C, Lorente N, Préau M, et al. Uptake of PrEP and condom and sexual risk behavior among MSM during the ANRS IPERGAY trial. *AIDS Care.* 2016;28 Suppl 1:48-55.
  46. Cornelisse VJ, Fairley CK, Read TRH, Lee D, Walker S, Hocking JS, et al. Associations Between Anorectal Chlamydia and Oroanal Sex or Saliva Use as a Lubricant for Anal Sex: A Cross-sectional Survey. *Sex Transm Dis.* août 2018;45(8):506-10.
  47. Carrillo-Santistevé P, Tavoschi L, Severi E, Bonfigli S, Edelstein M, Byström E, et al. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):e306-19.
  48. Données épidémiologiques / Hépatite A / Hépatites virales / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-A/Donnees-epidemiologiques>
  49. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe des experts

- « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». 2018;46p. Disponible: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih\\_prevention-depistage.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf)
50. Brouard C. Connaissances, perceptions et pratiques vis-à-vis de l'hépatite B en population générale en France métropolitaine en 2010. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012; (20-30). 24p. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-29-30-2012>
  51. Holloway I, Dougherty R, Gildner J, Beougher S, Pulsipher C, Montoya J, et al. Brief Report: PrEP Uptake, Adherence, and Discontinuation Among California YMSM Using Geosocial Networking Applications. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 janv 2017;74(1):15-20.
  52. Landovitz RJ, Tseng C-H, Weissman M, Haymer M, Mendenhall B, Rogers K, et al. Epidemiology, Sexual Risk Behavior, and HIV Prevention Practices of Men who Have Sex with Men Using GRINDR in Los Angeles, California. *J Urban Health Bull N Y Acad Med.* août 2013;90(4):729-39.
  53. Holloway IW, Pulsipher CA, Gibbs J, Barman-Adhikari A, Rice E. Network Influences on the Sexual Risk Behaviors of Gay, Bisexual and Other Men Who Have Sex With Men Using Geosocial Networking Applications. *AIDS Behav.* juin 2015;19(Suppl 2):112-22.
  54. Beymer MR, Weiss RE, Bolan RK, Rudy ET, Bourque LB, Rodriguez JP, et al. Sex On-Demand: Geosocial Networking Phone Apps and Risk of Sexually Transmitted Infections among a Cross-Sectional Sample of Men who have Sex with Men in Los Angeles County. *Sex Transm Infect.* nov 2014;90(7):567-72.
  55. Lehmler JJ, Ioerger M. Social Networking Smartphone Applications and Sexual Health Outcomes among Men Who Have Sex with Men. *PLOS ONE.* 23 janv 2014;9(1):e86603.
  56. Burrell E, Pines H, Robbie E, Colman L, Murphy R, Hess K, et al. Use of the Location-based Social Networking Application GRINDR as a Recruitment Tool in Rectal Microbicide Development Research. *AIDS Behav.* oct 2012;16(7):1816-20.
  57. Rendina HJ, Jimenez RH, Grov C, Ventuneac A, Parsons JT. Patterns of Lifetime and Recent HIV Testing Among Men Who Have Sex with Men in New York City Who Use Grindr. *AIDS Behav.* janv 2014;18(1):41-9.
  58. HIV Epidemiology: Annual report. San Francisco. Department of Public Health. 2016-2017.[Internet]. [cité 4 mai 2019]. 122p. Disponible sur: <https://www.sfdph.org/dph/files/reports/rptshivaids/annual-report-2016-20170831.pdf>
  59. Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV.* 1 nov 2018;5(11):e629-37.
  60. Pugliese P, Cua E. Board Prévention du 18 avril 2019.pptx

# Annexes

## Annexe 1. Consultation initiale de PrEP

23/02/2017	Nom du Médecin	<p><b>Antécédents :</b>  Med : 0  Chir : cloison nasale  - IST  o Syphilis : 0  o Gonocoque : 0  o Chlamydiae trachomatis : 0  o Autres : 0  - TPE : il y a 10 ans  - Dernière sérologie VIH : il y a 15 jours : NEGATIVE, TROD VIH 15/02/17 négatif</p> <p>Allergie : 0  Traitement au long cours : PROPECIA  Prise d'AINS : 0  Vaccins : VHB, VHA, méningo ?  Diabète non contrôlé : 0  HTA non contrôlée : 0  Mode de vie : Célibataire  Nombre de partenaires par mois : 5 - 10</p> <p>Préservatifs :  - Presque tout le temps  Les 2 derniers RSNP (grindr, sauna)</p> <p>HSH  Actif + passif  Drogues : 0 (a testé la meph)  - Chems :  - Slam :</p> <p>Partage de PrEP / PreP sauvage : 0  Examen clinique : normal  Poids : 68 kg  Taille : 1m70  Entretien communautaire : OUI  A revoir dans 1 mois avec bilan IST  Info RSP ou abstinence jusqu'à la prochaine cs  Info sur TRUVADA (Bénéfice / Risque - ES potentiels), schéma de prise</p> <p>Prends des proteines +++</p>
------------	----------------	---

## Annexe 2. Consultation de suivi

10/03/2017	Nom du Médecin	<p><b>Conclusion du recours :</b>  Cs PrEP chez AIDES du 10/03/2017</p> <p>Cs J0  Bilan du 23/02/17 : creat 90 micromol/l, phosphores 0,90, ASAT 44, ALAT 33, GGT 16, PAL 73, séro syphilis neg, VHA négative, VHB négatif non protégé, VIH et VHC neg</p> <p>Prises de risques depuis dernier rapport : non  Signe de primo-infection : non  Examen clinique : signe physique ou clinique d'IST : non</p> <p>Vaccination VHB : ok  Vaccination VHA : ok  Discuter vaccin méningocoque : ok  Traitement IST si screening positif : non</p> <p>Schéma de prise de PrEP : intermittente  Entretien communautaire : oui</p> <p>Ordo TRUVADA 1 mois + vaccin VHB / Meningo  Cs procto Dr SOUSSY</p>
03/03/2017	Nom du Médecin	<p><b>Conclusion du recours :</b>  Cs PrEP chez AIDES du 24/02/2017  Patient :  Cs M3  Tolérance du TRUVADA : bonne, constipation  Schéma continu  Prises de risques depuis dernière cs : non  Signe de primo-infection : non  Examen clinique : signe physique ou clinique d'IST : non</p> <p>Entretien communautaire : oui</p> <p>Bio : ras  PCR pharyngée gono positive → ceftriaxone 500 mg  TRUVADA 3 mois  A revoir dans 3 mois avec bio</p>

## **Résumé (soumis et accepté aux Journées Nationales d'Infectiologie)**

**PrEP en vie réelle : caractéristiques épidémiologiques et incidence des infections sexuellement transmissibles notamment chez les personnes recrutées via une application de rencontre.**

**Introduction :** Nous disposons de peu de données hors études cliniques, concernant les personnes ayant débuté une PrEP en France. Notre étude rétrospective et multicentrique, évalue les données épidémiologiques à l'inclusion, ainsi que l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) au cours du suivi des utilisateurs de PrEP. Sur un des centres, une partie des bénéficiaires de la PrEP a été recrutée via une application de rencontre.

**Matériels et méthodes :** Sur une période de 26 mois, nous avons recueilli les données des patients ayant initié la PrEP dans 3 centres de notre département. La prévalence sur les deux ans précédant l'inclusion, puis sur la période d'étude ainsi que l'incidence des ISTs ont été calculées sur l'ensemble de la cohorte.

**Résultats :** Du 1<sup>er</sup> décembre 2015 au 28 février 2018, 333 personnes ont débuté une PrEP. Leur médiane d'âge est de 39 ans [IQR 30-45], 314 (94%) sont des HSH, dont 57 (25%) recrutés via l'application de rencontre. Chez ces derniers, nous ne retrouvons pas de différence en termes d'âge ( $p=0,1746$ ), d'antécédents d'IST ( $p=0,14$ ), d'usage du préservatif ( $p = 0,50$ ), et de consommation de drogue ( $p = 0,78$ ) par rapport aux autres. Pendant le suivi, une infection VIH a été diagnostiquée (0,39/100 PA) et 121 patients ont eu au moins une IST, soit une incidence de 66,28/100 PA. Nous ne notons pas de différence entre la prévalence dans les deux ans précédant l'inclusion (41%, [136/333]) et celle sur la période d'étude (36%, [121/333]),  $p=0,932$ . Nous retrouvons une sous-population de patients (17,1%) qui s'infectent davantage regroupant 74% de l'ensemble des ISTs. Chez les utilisateurs GRINDR et de *chemsex*, l'incidence des ISTs n'est pas significativement différente du reste de la cohorte. Cependant, les « *chemsexeurs* » s'infectent davantage au niveau rectal ( $p=0,005$ ).

**Conclusion :** La PrEP, mal connue des personnels de santé bouleverse la prévention de l'infection VIH. Seuls les HSH d'âge moyen y semblent sensibilisés. Malgré l'absence de majoration de la prévalence des ISTs, notre étude confirme un fort taux d'infections notamment rectales. Cela rend compte probablement de la diminution de l'usage du préservatif et d'un dépistage systématique d'infections, la plupart asymptomatiques. Il faut étendre la prophylaxie à tous les groupes à risques et à tous les âges grâce au médecin généraliste et aux structures communautaires. Elle propose aux patients un programme global de préventions et de santé sexuelle.

## **PrEP in real life: epidemiological characteristics and incidence of sexually transmitted infections**

**Introduction:** We have limited data outside clinical studies for people who started PrEP in France. Our retrospective, multi-center study evaluates epidemiological data at baseline, as well as the incidence of sexually transmitted infections (STIs) during the follow-up of PrEP users. In one of the centers, some of the beneficiaries of PrEP were recruited via a dating application.

**Materials and methods:** Over a period of 26 months, we collected data from patients who initiated PrEP in 3 centers of our department. The prevalence of STIs over the two years before inclusion, and over the study period, as well as the incidence of STIs were calculated for the entire cohort.

**Results:** From December 1, 2015 to February 28, 2018, 333 people started PrEP. Their median age is 39 years [IQR 30-45], 314 (94%) are MSM, of which 57 (25%) were recruited via the dating application. Among these ones, we did not find any difference in terms of age ( $p = 0.1746$ ), history of STIs ( $p = 0.14$ ), condom use ( $p = 0.50$ ), and drug use ( $p = 0.78$ ) compared to others.

During the follow-up, one HIV infection was diagnosed (0.39 / 100 AP) and 121 patients had at least one STI, that leads to an incidence of 66.28 / 100 AP. We didn't note a difference between the prevalence in the two years before inclusion (41%, [136/333]) and over the study period (36%, [121/333]),  $p = 0.932$ . We found a subpopulation of patients (17.1%) that gets more infected and represents 74% of all the STIs. In GRINDR and chemsex users, the incidence of STIs is not significantly different from the rest of the cohort. However, "chemsexeurs" get more infected from the rectum ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** PrEP, poorly known by health workers, disrupts the prevention of HIV infection. Only middle-aged men who have sex with men seem to be aware of it. Despite the absence of an increase in the prevalence of STIs, our study confirms a high rate of STIs, particularly rectal ones. This probably reflects the decrease in condom use, and systematic screening for infections, most of them being asymptomatic. Prophylaxis should be extended to all at-risk groups and all ages through general practitioners and community structures. It provides patients a program including STIs prevention and sexual health.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## PrEP en vie réelle : caractéristiques épidémiologiques et incidence des infections sexuellement transmissibles

**Introduction** : Nous disposons de peu de données hors études cliniques, concernant les personnes ayant débuté une PrEP en France. Notre étude rétrospective et multicentrique, évalue les données épidémiologiques à l'inclusion, ainsi que l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) au cours du suivi des utilisateurs de PrEP. Sur un des centres, une partie des bénéficiaires de la PrEP a été recrutée via une application de rencontre.

**Matériels et méthodes** : Sur une période de 26 mois, nous avons recueilli les données des patients ayant initié la PrEP dans 3 centres de notre département. La prévalence sur les deux ans précédant l'inclusion, puis sur la période d'étude ainsi que l'incidence des ISTs ont été calculées sur l'ensemble de la cohorte.

**Résultats** : Du 1<sup>er</sup> décembre 2015 au 28 février 2018, 333 personnes ont débuté une PrEP. Leur médiane d'âge est de 39 ans [IQR 30-45], 314 (94%) sont des HSH, dont 57 (25%) recrutés via l'application de rencontre. Chez ces derniers, nous ne retrouvons pas de différence en termes d'âge ( $p=0,1746$ ), d'antécédents d'IST ( $p=0,14$ ), d'usage du préservatif ( $p = 0,50$ ), et de consommation de drogue ( $p = 0,78$ ) par rapport aux autres. Pendant le suivi, une infection VIH a été diagnostiquée (0,39/100 PA) et 121 patients ont eu au moins une IST, soit une incidence de 66,28/100 PA. Nous ne notons pas de différence entre la prévalence dans les deux ans précédant l'inclusion (41%, [136/333]) et celle sur la période d'étude (36%, [121/333]),  $p = 0,932$ . Nous retrouvons une population de patients (17,1%) qui s'infectent davantage regroupant 74% de l'ensemble des ISTs. Chez les utilisateurs GRINDR et de *chemsex*, l'incidence des ISTs n'est pas significativement différente du reste de la cohorte. Cependant, les « *chemsexeurs* » s'infectent davantage au niveau rectal ( $p = 0,005$ ).

**Conclusion** : La PrEP, mal connue des personnels de santé bouleverse la prévention de l'infection VIH. Seuls les HSH d'âge moyen y semblent sensibilisés. Malgré l'absence de majoration de la prévalence des ISTs, notre étude confirme un fort taux d'ISTs notamment rectales. Cela rend compte probablement de la diminution de l'usage du préservatif et d'un dépistage systématique d'infections, la plupart asymptomatiques. Il faut étendre la prophylaxie à tous les groupes à risques et à tous les âges grâce au médecin généraliste et aux structures communautaires. Elle propose aux patients un programme global de préventions et de santé sexuelle.

**Mots clés**: PrEP, IST, VIH, Chemsex, Application