

Année 2023

2023 TOU3 1125  
2023 TOU3 1126

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Anaëlle BASSET et Aurore JACOVELLA**

Le 10 octobre 2023

**Évaluation du rapport coût-efficacité de l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition  
sur la transmission du VIH par l'association Ténofovir/Emtricitabine chez les  
hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes : revue systématique de  
littérature**

Directrices de thèse : le Docteur Marie BIBOULET et Madame Marlène GUILLON

### JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE

Madame le Docteur Florence DURRIEU

Monsieur le Docteur David PIPONNIER

Monsieur le Docteur Pierre-André ATTARD

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical  
Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine  
2022-2023**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Emérites**

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur SERRE Guy
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MESTHE Pierre	
Professeur LANG Thierry	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie maxillo-faciale et orthodontologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

**Professeurs Associés**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**Professeurs Associés de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. BIREBENT Jordan  
M. BOYER Pierre  
Mme FREYENS Anne  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**Professeurs Associés Honoraires**

Mme MALAUAUD Sandra  
Mme PAVY LE TRAON Anne  
Mme WOISARD Virginie

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence  
M. APOIL Pol André  
Mme ARNAUD Catherine  
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie  
Mme BASSET Céline  
Mme BELLIERES-FABRE Julie  
Mme BERTOLI Sarah  
M. BIETH Eric  
Mme BOUNES Fanny  
Mme BREHIN Camille  
M. BUSCAIL Etienne  
Mme CAMARE Caroline  
Mme CANTERO Anne-Valérie  
Mme CARFAGNA Luana  
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie  
Mme CASSAGNE Myriam  
Mme CASSAING Sophie  
Mme CASSOL Emmanuelle  
M. CHASSAING Nicolas  
M. CLAVEL Cyril  
Mme COLOMBAT Magali  
M. COMONT Thibault  
M. CONGY Nicolas  
Mme COURBON Christine  
M. CURROT Jonathan  
Mme DAMASE Christine  
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle  
M. DEDOUIT Fabrice  
M. DEGBOE Yannick  
M. DELMAS Clément  
M. DELPLA Pierre-André  
M. DESPAS Fabien  
M. DUBOIS Damien  
Mme ESQUIROL Yolande  
Mme FILLAUX Judith  
Mme FLOCH Pauline  
Mme GALINIER Anne  
M. GANTET Pierre  
M. GASQ David  
M. GATIMEL Nicolas

Bactériologie Virologie Hygiène  
Immunologie  
Epidémiologie  
Biochimie  
Cytologie et histologie  
Néphrologie  
Hématologie, transfusion  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Pneumologie  
Chirurgie viscérale et digestive  
Biochimie et biologie moléculaire  
Biochimie  
Pédiatrie  
Nutrition  
Ophtalmologie  
Parasitologie  
Biophysique  
Génétique  
Biologie Cellulaire  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Médecine interne  
Immunologie  
Pharmacologie  
Neurologie  
Pharmacologie  
Physiologie  
Médecine Légale  
Rhumatologie  
Cardiologie  
Médecine Légale  
Pharmacologie  
Bactériologie Virologie Hygiène  
Médecine du travail  
Parasitologie  
Bactériologie-Virologie  
Nutrition  
Biophysique  
Physiologie  
Médecine de la reproduction

Mme GENNERO Isabelle  
Mme GENOUX Annelise  
Mme GRARE Marion  
M. GUERBY Paul  
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline  
Mme GUYONNET Sophie  
M. HAMDJ Safouane  
Mme HITZEL Anne  
M. IRIART Xavier  
Mme JONCA Nathalie  
M. LAPEBIE François-Xavier  
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse  
M. LEPAGE Benoit  
M. LHERMUSIER Thibault  
M. LHOMME Sébastien  
Mme MASSIP Clémence  
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise  
Mme MONTASTIER Emilie  
M. MONTASTRUC François  
Mme MOREAU Jessika  
Mme MOREAU Marion  
M. MOULIS Guillaume  
Mme NOGUEIRA Maria Léonor  
Mme PERICART Sarah  
M. PILLARD Fabien  
Mme PLAISANCIE Julie  
Mme PUISSANT Bénédicte  
Mme QUELVEN Isabelle  
Mme RAYMOND Stéphanie  
M. REVET Alexis  
Mme RIBES-MAUREL Agnès  
Mme SABOURDY Frédérique  
Mme SALLES Juliette  
Mme SAUNE Karine  
Mme SIEGFRIED Aurore  
M. TREINER Emmanuel  
Mme VALLET Marion  
M. VERGEZ François  
Mme VIJA Lavinia

Biochimie  
Biochimie et biologie moléculaire  
Bactériologie Virologie Hygiène  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Nutrition  
Biochimie  
Biophysique  
Parasitologie et mycologie  
Biologie cellulaire  
Chirurgie vasculaire  
Pharmacologie  
Physiologie et biologie moléculaire  
Cardiologie  
Bactériologie-virologie  
Bactériologie-virologie  
Biochimie  
Nutrition  
Pharmacologie  
Biologie du dév. Et de la reproduction  
Physiologie  
Médecine interne  
Biologie Cellulaire  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Physiologie  
Génétique  
Immunologie  
Biophysique et médecine nucléaire  
Bactériologie Virologie Hygiène  
Pédo-psychiatrie  
Hématologie  
Biochimie  
Psychiatrie adultes/Addictologie  
Bactériologie Virologie  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Immunologie  
Physiologie  
Hématologie  
Biophysique et médecine nucléaire

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOULAA Bruno  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme DURRIEU Florence  
M. GACHIES Hervé  
Mme LATROUS Leila  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Marielle

## **REMERCIEMENTS AU JURY**

*Au président du jury :*

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ**, Professeur des Universités, Médecin Généraliste.

Vous avez notre sincère reconnaissance d'avoir accepté de présider cette soutenance de façon exceptionnelle et de compter notre thèse parmi vos dernières présidées. Merci pour votre implication dans notre formation au sein du Département Universitaire de Médecine Générale et dans notre fin de cursus. Nous vous remercions pour votre regard sur ce travail.

*Aux membres du jury :*

**Madame le Docteur Florence DURRIEU**, Maîtresse de Conférence Associée, Médecin Généraliste.

**Monsieur le Docteur David PIPONNIER**, Maître de Conférence Associé, Médecin Généraliste.

**Monsieur le Docteur Pierre-André ATTARD**, Enseignant au sein du Département Universitaire de Médecine Générale, Médecin Généraliste.

Vous nous avez fait l'honneur de prendre part au jury de cette thèse. Veuillez recevoir nos plus sincères remerciements pour votre implication dans notre formation de futurs médecins.

*Aux directrices de thèse :*

**Madame le Docteur BIBOULET Marie**, Praticienne Hospitalière au Centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic à l'Hôpital La Grave, Médecin généraliste.

Nous vous sommes reconnaissantes d'avoir dirigé cette thèse et de nous avoir fait confiance sur ce sujet. Merci de nous avoir permis de nous rencontrer et de nous avoir guidé dans l'élaboration de notre sujet de thèse. Votre expertise médicale a été d'une grande aide tout au long de notre travail.

**Madame Marlène GUILLON**, Maîtresse des Conférence à l'Université de Montpellier, Chercheuse en économie.

Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de co-diriger ce travail de thèse malgré la distance et vos obligations professionnelles. Vous nous avez fait bénéficier de votre expertise méthodologique et de votre savoir en matière d'économie et de recherche, notamment sur le thème de la PrEP. Vos conseils bienveillants nous furent toujours précieux. Enfin, merci pour votre réactivité et votre disponibilité tout au long de nos échanges.

**Merci à tous nos enseignants de DES, et membres du DUMG, pour leur investissement dans notre formation, dans la recherche et dans la promotion de notre belle spécialité.**

## REMERCIEMENTS PERSONNELS

### Remerciements d'Anaëlle :

*A Aurore*, mon binôme de thèse, je tiens à te remercier d'avoir partagé ce projet avec moi sur ses derniers 16 mois et de l'avoir rendu agréable et plaisant. Ton organisation implacable et ta bienveillance m'ont permis de lutter contre la procrastination mais également d'apprendre enfin à utiliser correctement google drive. Je te souhaite du bonheur et de la réussite dans ton post-internat qui arrive très vite et de t'épanouir dans ta vie personnelle comme professionnelle.

*A mes pairs* qui m'ont suivi tout au long de mon internat et pour certains mon externat et qui ont façonné le médecin que je suis aujourd'hui :

Les Docteurs David Piponnier et Michel Galland, je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour la médecine générale, votre goût du travail bien fait et avant tout votre amour pour l'humain et la transmission des savoirs.

Les Docteurs urgentistes de l'hôpital de Montauban, les pneumologues du CHIVA (les Docteurs Domergue François, El Fil Samy, Hours Sandrine, Lebas Louisiane) à Foix, le Docteur Maryse Plantade de la PMI de Saint-Girons, le Docteur Marie-Pascale Delchambre et le Docteur Violeta Tenorio du CHAC de Saint-Girons pour m'avoir enseigné vos expériences, vos connaissances de spécialistes qui m'ont permis d'approfondir ma formation.

A tous ces séniors qui ont marqué si positivement mon chemin au cours des débriefings, de leur soutien et de leur pédagogie ; merci aux Docteurs Xavier Sirgant, Benoit Crassous, Valérie Garambois, Philippe Munck et Estelle Coppolani.

Enfin, à mes futurs collaborateurs, les Docteurs Pascal Blet, Alexandre Gitto et Corinne Basset, je vous remercie tout d'abord pour avoir participé à la fin de ma formation mais surtout pour votre accueil bienveillant, chaleureux, notre vision commune de la médecine et pour m'avoir fait confiance en vue de notre future association.

### *A ma famille :*

*A ma maman chérie*, je te remercie de m'avoir partagé ton goût pour la médecine, pour le soin et ta passion pour l'humain. Merci de m'avoir donné cette soif d'apprendre sans cesse (je dirais même que tu m'as inculqué la notion d'épistémophilie et je te laisse trouver sa signification grâce à tes grandes notions de la langue grecque) mais aussi pour ton dévouement, tes conseils toujours avisés, ton écoute infatigable et ta tendresse qui sait me reconforter en n'importe quelle circonstance notamment durant un long parcours médical semé d'embûches.

*A mon papa que j'aime* qui m'a légué sa passion pour le sport, pour la compétition et pour la notion du travail perfectible qui m'a permis d'apprendre à donner le meilleur de moi-même face aux épreuves et de ne surtout jamais baisser les bras. Je te remercie de m'avoir

montré ce qu'est la générosité et l'aide de son prochain qui est une valeur qui me suit tous les jours lorsque je prends en charge mes patients.

*A ma grande sœur d'amour* qui m'inspire tous les jours, me guide depuis que je suis venue au monde, ma confidente dans mes moments de doute ; je te remercie d'avoir été la meilleure des mentors et je te dois une vie remplie de milles souvenirs, de rires, d'amour. Tu es un phare dans ma vie, comme un repère dans des moments de tempête qui je sais m'éloignera des naufrages toute ma vie. Bien entendu merci à ta femme Tiphaine qui te comble de bonheur et sur qui l'on peut compter. Enfin, bienvenue à mon petit neveu et filleul, Eliott, qui devait naître en ce jour de soutenance mais qui par galanterie (ou bien par impatience ?) t'a permis d'être là ce jour.

*A mes grands-parents* ; à ceux qui ne sont plus et qui m'ont vu grandir et m'épanouir je vous aime éternellement et j'espère vous rendre fiers. A ma mamie Michèle qui me montre qu'il est important de vivre avec le sourire et de garder son âme d'enfant, je te remercie d'être présente dans ma vie et les jours importants comme celui-ci.

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines* qui font partis de moi, de ma construction je vous remercie de tout mon cœur. Une pensée particulière pour mon parrain qui m'a transmis son intérêt pour la poésie et les grandes envolées lyriques telles qu'on te les connaît.

*A ma belle-famille*, je vous remercie pour votre gentillesse, de m'avoir fait découvrir les charmes de Fitou et de la Suisse mais aussi de suivre mes aventures depuis le début de l'internat et de croire en mes capacités de médecin généraliste. Enfin, merci d'avoir élevé votre fils avec de magnifiques valeurs que je partage.

*A mes amis :*

*A Amélie*, ma sœur de cœur avec qui j'ai grandi, qui détient le prix de la meilleure colocataire, je te remercie de faire partie de ma vie et de l'avoir comblée de superbes souvenirs que ce soit sur les terrains de basket, à l'école-collège-lycée, à la coloc, dans les bars et les boîtes. A nos fou-rires, nos sessions plaid-pizza sur le canapé, nos peines de cœur, nos échanges codés et enfin pour notre amitié qui signifie toujours.

*A Fanny*, ma coéquipière de basket mais aussi de crimes avec qui j'ai fait les 400 coups, ma partenaire de voyage au bout du monde, je te remercie pour ta bonne humeur rayonnante, ton rire contagieux, tes prouesses culinaires, ta présence dans les moments d'incertitude et pour cette amitié si durable.

*Aux chivaliennes*, que j'ai rencontré durant mon internat et qui ont rendus les jours de confinement à Foix si faciles. Merci pour ces journées fitness, ces repas improvisés de pâtes à la crème de truffe se transformant en conversations interminables passionnantes et passionnées. Celles que je compte maintenant parmi mes amies.

A Alexandra, je te remercie pour ta douceur, pour ta capacité à me supporter même quand ça fait 3 jours que l'on se réveille à 5h du matin et d'être capable de m'accompagner faire du canyoning à contre-cœur juste pour me faire plaisir.

A Alix, merci pour cette vision magique de toi sur le dancefloor, pour ce mariage de folie et pour nous avoir fait rentrer dans ta vie avec tes 2 princesses et ton homme à tout épreuve.

A Chacha, merci d'être cette oreille attentive quand ça ne va pas, de m'accompagner durant toute une randonnée à râler de ne jamais arriver, de nos réflexions déplacées mais tellement vraies, de nos debriefs interminables et de notre passion commune pour les films romantiques.

A Juju, merci pour ton énergie positive inépuisable, notre rituel du basket tous les mercredis, fitness le lundi (oui j'essaie de m'y tenir), nos moments provençales ou réunionnais que ce soit avec du rosé ou en sueurs mais des moments toujours inoubliables.

Pas d'inquiétudes, je ne vous oublie pas Antoine et Arthur, *mes chivaliens préférés*.

Antoine, merci de me faire partager tes pas de rock bien à toi.

Arthur, je te remercie de m'avoir fait découvrir une nouvelle recette de mon cheesecake noyé au Ricard, ou pour tes brunchs de qualité dès le réveil.

*Parce que vous aussi je vous ai rencontré grâce au CHIVA,*

A Hugo ; merci pour ta bonne humeur, ta convivialité, d'avoir été mon guide de randonnées à la Réunion, nos concours de twerk, au grand coach sportif que tu es et à nos moments de partage autour d'un ballon de basket.

A Jeremy, merci pour nos jeux de société endiablés et de m'avoir fait découvrir une nouvelle recette de raclette à base d'œufs de caille.

A Apo, merci pour nos folles soirées à base de chute à vélo mais aussi pour nos discussions entre filles.

*A las tatas, à Claire, Maude, Antoine, François, Julien, Mickael, Samuel, Thibault, Pierre, Nicolas et à tous mes co-équipiers du basket le mercredi soir, je vous remercie de me permettre d'être un esprit sain dans un corps sain.*

*A Max et Margaux, nos partenaires de mariage, merci pour nos soirées sport ou pas accompagnées de perruques, de nouveaux cocktails et bien évidemment de soufflés au fromage. Mais enfin, je vous remercie pour le meilleur investissement de ma vie : la SodaStream. Vives les mariés !*

*Enfin, last but not least, mon Anthony, mon amour, mon fiancé qui partage ma vie depuis presque 6 ans maintenant et qui ne cesse de me gâter tous les jours par ses petites attentions. Merci pour ton temps passé sur Excel pour réaliser nos figures. Je te remercie pour tous ces bons moments que l'on a partagé qui va du simple baiser le matin avant de partir travailler, à nos folles aventures en kayak, en randonnée jusqu'à ta demande en fiançailles sur une barque à Rijeka Crnojevica. Ton calme, ta sagesse m'apaise. Ton esprit de solidarité, d'entraide et d'altruisme me fascine et me pousse à m'améliorer. Tu es ma bouée de sauvetage en condition de mer agitée et tu me permets très souvent d'avoir les pieds sur terre quand la tourmente se fait sentir. Je tiens surtout à te remercier de supporter ce joyeux tourbillon dans lequel je t'entraîne par mon côté trublion qui vient se heurter à ta belle mesure de l'ordre. Je t'aime inéluctablement et les prochaines années s'annoncent d'être folles : tiens-toi prêt !*

## Remerciements d'Aurore :

*Anaëlle*, je te remercie de m'avoir fait confiance pour réaliser cette thèse à deux. Tu as été un excellent binôme de travail. Je te souhaite de la réussite dans tes projets d'installation mais aussi dans tes projets personnels. Et une petite pensée pour Anthony et ses connaissances en traitement de texte qui nous ont bien aidés.

### *À mes pairs :*

Le Docteur Pierre Boyer qui m'a guidé dans mes premiers pas de médecin généraliste.

Le Docteur Bénédicte Gastou, le Docteur Mihai Crisabanu et le Docteur Emilie De Quillacq pour leur bonne humeur et leurs connaissances en gériatrie.

Le Docteur Pierre-André Attard, pour ton enseignement, particulièrement en pédiatrie, mais aussi ces beaux échanges durant les journées de consultation. À quand un col à vélo en Ariège ?

Le Docteur Stéphanie Laroze-Bernard, pour l'apprentissage dans la bonne ambiance au Vernet.

Enfin, merci au Docteur Edith Laberrenne, le Docteur Alcey Marseillan et le Docteur Gaëlle Laguarigue pour leur bienveillance et leur accompagnement dans cette fin d'internat Gersoise.

### *À ma famille :*

À mes parents, je vous remercie pour votre présence et votre soutien inébranlable durant ces longues études et pour tous les choix de vie que j'ai pu faire.

Mon petit papounet, je t'admire pour ta rigueur et ta droiture dont j'espère avoir hérité en partie. Merci de m'avoir fait connaître durant l'enfance le monde du théâtre, de la poésie, de l'art ... ce qui manque sûrement le plus dans le quotidien d'un médecin. Je suis heureuse de partager la passion de la montagne avec toi.

Ma petite mamounette, tu débordes d'amour et d'attention. Merci pour ton écoute et ta tendresse depuis toujours. J'espère avoir hérité de tes côtés dévoué et empathique, qui sont à mes yeux des traits essentiels pour être un bon médecin.

À mon grand frère Joachim, je te souhaite de trouver le bonheur et de réussir dans tes projets, tu en es capable.

À mon grand-père Daniel qui aurait aimé être présent ce jour, et mes autres grands-parents partis trop tôt. Au reste de ma famille que je vois trop peu malheureusement.

### *À mes amis :*

À mes meilleures amies d'enfance : Camille G, te voilà maintenant maman, le temps passe si vite. Nous nous sommes parfois éloignées par la force des choses et la distance mais les souvenirs de notre enfance sont indélébiles. Clémence, je suis si heureuse de t'avoir retrouvé. Cette enfance avec toi a été remplie d'innombrables fous rires, on peut dire que les surnoms "Nitro et Glycérine" nous allaient bien. J'ai une pensée particulière pour Camille D, même si nos chemins se sont séparés.

À l'équipe de SMU city, qui reste indéfectible après toutes ces années : Robin, Marie, Raphou, Aurélie, Camille, Charlotte, Alexia, Lulu et Mathieu. Je ne vous vois pas assez mais je vous aime, vous restez la crème de la crème.

Une douce pensée pour Léa Cassis et Charlotte Argoud.

Aux meilleurs de l'externat Grenoblois : Marie, Mathou, Zim, Cédric, Anaïs, et le reste de la team Pitchounes. Je garde de beaux souvenirs depuis les bancs de Lemarchand aux terrasses du Callaghan.

Aux belles rencontres durant l'internat Toulousain : Tristan le T et la coloc (on n'oublie pas wiwi), ma Marinou d'amour, Momo, Benoît, Raf, les colocs Clémence, Hélo et Marine, et enfin le groupe Cadurcien.

À ma Tam, qui aura été présente du premier jour (médiplus, on se souvient) au dernier jour de ces études. Ta venue à Toulouse m'a remplie de joie. Une pensée spéciale pour notre Robin qui a aussi fait ce long chemin avec nous.

Enfin à la meilleure, ma Lolo, et à ta famille que j'adore. Une des plus belles choses que ces études m'ont apportées : croiser ton chemin. Merci pour ton soutien dans les moments les plus difficiles mais aussi pour ta bonhomie dans tous les instants de vie. À cette amitié immuable. (Ps : la Bretagne c'est trop loin).

*Enfin, à Gaëtan,*

Mon compagnon de cordée, mon compagnon de vie. Onze ans déjà depuis ces vacances à Oliva. Merci pour ta gaieté, ton optimisme, ton énergie débordante, ton humour, ta curiosité et ta motivation dans tout ce que tu entreprends. Merci pour ces premières échappées en Belledonne. Merci d'avoir cru en nous deux malgré le tumulte vécu. Avec toi tout est possible. J'ai hâte de la suite avec toi dans nos montagnes. Je t'aime.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

# **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b> .....	19
I.  Actualités du VIH.....	19
1.  Épidémiologie, modes de transmission .....	19
a.  Épidémiologie .....	19
b.  Les populations cibles .....	19
c.  Modes de transmission VIH.....	20
2.  Objectifs de l’OMS .....	20
3.  Stratégies de prévention du VIH .....	21
a.  Des méthodes de préventions comportementales et dépistages .....	21
b.  Le traitement antirétroviral ou TasP (Treatment as Prevention).....	22
c.  Prophylaxie post-exposition ou TPE (Traitement Post-Exposition).....	23
d.  Prophylaxie pré-exposition ou PrEP .....	23
II.  Prophylaxie par la PrEP (Traitement de pré-exposition au VIH) .....	23
1.  Autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	23
2.  Conditions de la prescription de la PrEP en France .....	24
a.  PrEP et efficacité .....	24
b.  Prescription de la PrEP .....	25
c.  Effets indésirables .....	26
d.  Contre-indications .....	26
III.  Études médico-économiques en santé.....	27
IV.  Objectif principal de l’étude.....	28
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	29
I.  Type d’étude.....	29
II.  Processus de sélection des articles .....	29
1.  Critères d’inclusion .....	29
2.  Critères d’exclusion.....	29
3.  Sources d’information .....	30
4.  Stratégie de recherche .....	30
5.  Processus de sélection .....	31
6.  Extraction des données.....	32
<b>RESULTATS</b> .....	33
I.  Sélection des articles .....	33
II.  Extraction des données.....	35
III.  Synthèse des résultats.....	35
1.  Description des résultats.....	35

2. L'utilisation de la PrEP est-elle coût-efficace ? .....	39
3. Comment expliquer l'hétérogénéité des RDCR ? .....	47
4. Facteurs modulateurs des RDCR .....	49
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>51</b>
I. Limites.....	51
1. Limites de la revue de littérature.....	51
2. Limites propres aux études intégrées dans la revue systématique de littérature .	51
II. Forces de l'étude .....	54
III. Application en médecine générale .....	55
IV. Ouverture.....	56
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>58</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>59</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>64</b>

## **TABLE DES TABLEAUX**

- **Tableau 1** : Bases de données, équations de recherche retenues et nombre de résultats obtenus
- **Tableau 2** : Principales caractéristiques des études incluses dans la revue systématique de littérature
- **Tableau 3** : Hypothèse d'efficacité de la PrEP et études de références utilisées dans les articles
- **Tableau 4** : Seuils de coût-efficacité du RDCR utilisés pour chaque étude de la revue systématique de littérature
- **Tableau 5** : Caractéristiques des évaluations médico-économiques des études incluses dans la revue systématique de littérature
- **Tableau 6** : Facteurs modulateurs augmentant le RDCR
- **Tableau 7** : Facteurs modulateurs diminuant le RDCR

## **TABLES DES FIGURES**

- **Figure 1** : Quadrant coût-efficacité
- **Figure 2** : Diagramme de flux
- **Figure 3** : Répartition des modalités des prises de PrEP dans la revue systématique de littérature
- **Figure 4** : Répartition des études selon leur rapport coût-efficacité dans les études ciblant la population générale des HSH
- **Figure 5** : Répartition des études selon leur rapport coût-efficacité dans les études ciblant les HSH haut risque
- **Figure 6** : Prix annuel de la PrEP selon les études

## **TABLE DES ANNEXES**

- **Annexe 1** : Liste des articles inclus dans la revue systématique
- **Annexe 2** : Tableau de sélection sur les textes intégraux
- **Annexe 3** : Liste des articles exclus et raisons de leur exclusion
- **Annexe 4.1** : Grille d'extraction des données
- **Annexe 4.2** : Grille d'extraction des données (suite)

## **TABLE DES ABREVIATIONS**

ALAT : Alanine Aminotransférase  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ART : Antirétroviraux  
CE : “Cost-effective” (coût-efficace)  
CeGIDD : Centre Gratuit d’Information, de Dépistage et de Diagnostic  
CS : “Cost-saving” (générateur d’économie)  
CV : Charge Virale  
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
HIRI-MSM : HIV Incidence Risk Index Men who have Sex with Men  
HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec les Hommes  
IST : Infections sexuellement transmissibles  
IV : Intraveineux  
MeSH : Medical Subject Heading  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PPE : Prophylaxie post-exposition  
PrEP : Prophylaxie Pré-Exposition  
RDRCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats  
RTU : Recommandation Temporaire d’Utilisation  
QALY(g) : Quality-Adjusted Life-Year (gained)  
TaSP : Treatment as Prevention  
TDF : Ténofovir Disoproxil Fumarate  
TPE : Traitement Post-Exposition  
TROD : Test Rapide d’Orientation Diagnostique  
UDI : Utilisateurs de drogues injectables  
USA : United States of America  
USD : United States Dollar  
VIH : Virus de l’Immunodéficience Humaine Acquise  
SIDA : Syndrome de l’Immunodéficience Humaine Acquise

## **GLOSSAIRE**

**Actualisation** : technique qui permet l'estimation de la valeur actuelle de coûts ou de bénéfices qui surviendront dans le futur.

**Analyse coût-efficacité (ACE)** : type d'évaluation économique permettant de mesurer le coût incrémental d'une unité de santé supplémentaire exprimée en unité physique (p.ex. année de vie gagnée, événement clinique évité).

**Analyse coût-utilité (ACU)** : type d'évaluation économique permettant de mesurer le coût incrémental d'une année de vie pondérée par la qualité de vie.

**Analyse de référence** : analyse requise par la HAS, fondée sur un scénario de base conforme aux choix structurants recommandés.

**Analyse principale (base-case analysis)** : analyse réalisée sur la population d'analyse, fondée sur les valeurs centrales des paramètres du modèle, sur les hypothèses et les choix de modélisation retenus.

**Analyse de sensibilité** : Analyse visant à explorer l'incertitude entourant le résultat de l'analyse principale. Elle peut être réalisée selon une approche déterministe ou probabiliste.

# **INTRODUCTION**

## **I. Actualités du VIH**

### **1. Épidémiologie, modes de transmission**

#### *a. Épidémiologie*

Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine Acquis) a été identifié à la suite des premiers cas de SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Humaine) aux États-Unis en 1981, et reste à ce jour un sujet majeur de préoccupation de santé publique.

Fin 2022, on estimait à 39 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde (1). Cette année-là, 1,3 millions de nouveaux patients ont été infectés et 630 000 décès de pathologies liées au VIH (1). Depuis le début de l'épidémie, le VIH est responsable du décès de plus de 40,4 millions de personnes (1).

En France, on estime le nombre de patients séropositifs à environ 190 000 personnes et le nombre de nouveaux cas de diagnostics de séropositive en 2021 était estimé à 5 013 (2).

La répartition est très inégale sur le territoire avec une prédominance en Île-de-France (environ 42%), en Provence-Alpes-Côte-d'Azur, en Auvergne-Rhône-Alpes et dans les territoires Français d'Amérique (3). Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2021 en France, 44 % sont des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), 51 % sont des hétérosexuel(le)s (nés en France et à l'étranger), 2 % des personnes trans contaminées par rapports sexuels et 1 % des usagers de drogues injectables (UDI). Moins de 1 % sont des enfants de moins de 15 ans, principalement contaminés par transmission materno-fœtale (4).

#### *b. Les populations cibles*

Les populations cibles sont les personnes exposées à un risque accru de contamination. Elles représentaient en 2021 environ 70 % des nouvelles infections par le VIH (94 % en dehors de l'Afrique sub-saharienne) et sont donc une cible essentielle des moyens de prévention. Les populations cibles regroupent :

- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH),
- Les travailleurs/travailleuses du sexe et leurs clients,

- Les utilisateurs de drogues injectables (UDI),
- Les femmes transgenres.

*c. Modes de transmission VIH*

Le virus est transmis par les rapports sexuels, par transfusion avec du sang de sujet infecté, par échange de seringue chez les toxicomanes et par transmission materno-foetale au cours du troisième trimestre de grossesse, à l'accouchement et lors de l'allaitement.

Certaines pratiques sexuelles augmentent le risque de transmission telles que :

- La multiplicité des partenaires.
- Un rapport sexuel avec une personne ne connaissant pas son statut VIH positif et présentant une charge virale élevée.
- La présence de sang du sujet source lors du rapport sexuel et la présence de lésions génitales ulcérées provoquées par certaines infections sexuellement transmissibles (IST) telles que la syphilis, l'herpès, la chlamydie, la gonorrhée ou la vaginose bactérienne par exemple.
- Les comportements sexuels faisant intervenir un usage nocif de l'alcool et la consommation de drogues.
- Le partage, lors de l'injection de drogues, d'aiguilles, de seringues, d'autres matériels d'injection ou de solutions contaminées.

**2. Objectifs de l'OMS**

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a fixé certains objectifs pour 2020 chez toutes les personnes vivant avec le VIH dans le monde (5):

- Objectif 90 % - 90 % - 90 % :
  - 90 % des patients séropositifs connus,
  - 90 % des patients séropositifs recevant un traitement,
  - 90 % des patients recevant un traitement antirétroviral avec une charge virale indétectable
- Moins de 500 000 nouvelles infections par an.
- Zéro discrimination.

La modélisation suggère que l'atteinte de ces objectifs d'ici 2020 permettrait à la communauté mondiale de mettre fin à l'épidémie du SIDA d'ici 2030, ce qui générerait des bénéfices importants en matière de santé et d'économie.

Les objectifs de 2020 n'ont pas été totalement atteints car en 2022 on retrouve (6):

- 86 % des personnes vivant avec le VIH connaissant leur statut sérologique,
- 89 % des personnes connaissant leur statut sérologique ont accès à un traitement,
- 93 % des personnes séropositives recevant un traitement antirétroviral ont une charge virale indétectable.

### **3. Stratégies de prévention du VIH**

Pour parvenir aux objectifs fixés par l'OMS, les stratégies de prévention reposent sur une prévention combinée associant :

#### *a. Des méthodes de préventions comportementales et dépistages*

Le préservatif masculin ou féminin reste un outil indispensable dont l'efficacité théorique est très importante mais dont l'efficacité réelle dépend des pratiques sexuelles, et du type de rapport (anaux, vaginaux). La réduction du risque par l'utilisation du préservatif est estimée à 80 % (7) dans les couples hétérosexuel et 64 % dans les couples homosexuels masculins (8). Il a également l'avantage d'être le seul des outils ici cités utiles dans la protection contre les autres IST. Le niveau global de protection est élevé et le préservatif reste l'outil de protection le plus utilisé, cependant une baisse de son usage est observée entre 2019 et 2020 ; tandis que la part HSH rapportant avoir été diagnostiqués pour une IST, augmente en 2021 (9).

Informers les patients des facteurs de risque d'augmentation de la transmission du VIH cités plus haut peut permettre de réduire les comportements à risque avec la mise à disposition de matériel à usage unique et l'utilisation de traitement substitutif (par exemple chez les UDI).

Le dépistage est la pierre angulaire de toute politique de prévention. Il est réalisé en France selon trois modalités différentes :

- Le Test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) de quatrième génération réalisée par une prise de sang au laboratoire d'analyse médicale détectant les anticorps VIH-1 et 2, et les antigènes P24 du VIH-1, qui sera ensuite confirmée par un test au Western Blot

- Les TROD (Tests Rapides d’Orientation Diagnostique) réalisés sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt. Un test positif devra être confirmé par un test sérologique.
- Les autotests VIH : disponibles en pharmacie, le prélèvement et l’interprétation sont effectués par le patient. Un test positif doit être confirmé par un test sérologique ELISA.

Ces dépistages doivent être régulièrement proposés aux populations à risque, à savoir au moins un fois par an pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, pour les UDI et les personnes originaires de pays à forte prévalence du VIH. Ils devront également être l’occasion de dépister les autres IST.

*b. Le traitement antirétroviral ou TasP (Treatment as Prevention)*

Le traitement du VIH repose sur l’association de trois antirétroviraux selon différents protocoles. Quelle que soit sa modalité, le traitement antirétroviral chez les patients atteints du VIH n’a aucune action sur l’ADN proviral, qui persiste tant que vit la cellule et ainsi le traitement n’a qu’une action suspensive : en cas d’arrêt du traitement, le rebond virologique survient inévitablement en dehors de cas exceptionnels.

L’objectif du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml) et d’atteindre un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> pour éviter l’apparition de résistances et d’infections opportunistes. Ainsi, il est essentiel dans les stratégies de prévention puisqu’il permet :

- Une diminution de la morbidité et de mortalité chez les patients porteurs du VIH ;
- Une diminution de la transmission du virus à autrui. On parle alors du traitement antirétroviral comme d’un outil de prévention, le TasP (Treatment as Prevention).

Cette méthode de prévention a prouvé son efficacité à la fois chez les couples hétérosexuels (10) (11) (12) et les couples d’HSH (13). De la même façon, ce principe s’applique aussi dans la transmission materno-fœtale : plus la charge virale est haute plus le risque de transmission sera haut également (14), d’où l’importance de dépister le VIH en début de grossesse et d’en maintenir la charge virale basse.

En 2021, 29 % des infections à VIH ont été découvertes à un stade avancé de l’infection, ce qui constitue une perte de chance en termes de prise en charge individuelle

et un risque accru de transmission du VIH aux partenaires avant la mise sous traitement antirétroviral (4).

*c. Prophylaxie post-exposition ou TPE (Traitement Post-Exposition)*

Ce traitement consiste à l'administration d'un traitement antirétroviral après exposition, soit par contact avec du sang contaminé, soit par rapport sexuel à risque d'infection.

*d. Prophylaxie pré-exposition ou PrEP*

Depuis 2015 en France, est disponible un autre outil possible de prévention pour le VIH : la Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP).

Chacune séparée, ces méthodes semblent insuffisantes pour faire reculer l'épidémie. Pour y parvenir, il faut les associer : c'est le concept de la prévention combinée ou diversifiée.

## **II. Prophylaxie par la PrEP (Traitement de pré-exposition au VIH)**

La Prophylaxie Pré-exposition est l'utilisation préventive d'un traitement associant deux antirétroviraux chez une personne non infectée par le VIH et présentant des facteurs de risque d'exposition au VIH.

### **1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)**

La commercialisation de la PrEP est arrivée dans un contexte de préoccupation de l'absence de baisse de l'incidence du VIH chez les HSH (comparativement aux autres groupes de population infectée) dans les pays à haut revenu dans les années 2010 (15).

Dans le cadre de l'AMM, les médicaments disponibles en France sont le TRUVADA® 200 mg/245 mg (correspondant à l'association de deux antirétroviraux l'Emtricitabine et le Ténofovir Disoproxil) et ses génériques. Ils sont utilisés pour réduire le risque d'infection par le VIH chez le sujet adulte et adolescent non infecté, en association à d'autres mesures de prévention. L'AMM prévoit l'utilisation du Truvada® en schéma continu (1 comprimé par jour).

La France est le premier pays européen à autoriser l'utilisation préventive de la PrEP et à son remboursement à 100 % , d'abord par l'intermédiaire d'une recommandation

temporaire d'utilisation (RTU) en janvier 2016 (16) puis d'une extension d'AMM en 2017 autorisant la prescription du Truvada chez les adolescents âgés de plus de 15 ans et adultes à haut risque de contamination (17). Les génériques du Truvada sont disponibles depuis juillet 2017 en France. Le Truvada® et génériques sont les seuls traitements préventifs disponible présentant une AMM en Europe.

Initialement, le traitement devait être initié par un médecin spécialiste hospitalier ou praticien exerçant dans un Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic (CeGIDD) mais depuis le 1er juin 2021, l'initiation d'un traitement par la PrEP est désormais possible pour les médecins généralistes (18).

## **2. Conditions de la prescription de la PrEP en France**

### *a. PrEP et efficacité*

De nombreuses études (19) ont prouvé depuis plus d'une dizaine d'année l'efficacité de la PrEP par une diminution du risque de contamination, justifiant son utilisation au sein de la prévention diversifiée contre le VIH.

La première de ces études est l'étude **iPrEX** (20). Elle étudie la prise orale quotidienne de Ténofovir Disoproxil fumarate/Emtricitabine chez 2499 hommes et femmes transgenres séronégatifs ayant des relations sexuelles avec des hommes. Il s'agit d'une étude multicentrique de phase 3 randomisée en double aveugle contre placebo. Cette étude montre une diminution de 44 % de l'incidence du VIH chez le groupe PrEP par rapport au groupe placebo avec une réduction du risque atteignant 92 % lors d'une adhérence complète au traitement.

L'étude **PROUD** (21), réalisée en Angleterre dans 13 cliniques, étudie les hommes ou femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes et bénéficiant d'un traitement par TDF-Emtricitabine soit immédiatement, soit après une période différée d'un an (qui a été avancée par le comité d'éthique devant la preuve du risque plus important d'infection retrouvée dans le groupe différé). L'incidence de l'infection par le VIH était significativement moins importante dans le groupe traitement immédiat (1,2 cas pour 100 personnes-années) que dans le groupe traitement différé (9,0 cas pour 100 personnes-années) avec une efficacité de la PrEP évaluée à 86 %.

L'étude **IPERGAY** (22) a également permis de montrer l'efficacité du schéma de prescription à la demande (contrairement aux trois premiers essais qui utilisaient un

schéma continu). Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle qui inclut les hommes ou femmes transgenres ayant des rapports non protégés avec d'autres hommes, l'un des groupes prenant un schéma de TDF-Emtricitabine discontinu (2 cachets 24 heures avant le rapport sexuel, 1 cachet 24 heures après la première prise et 1 cachet 24 heures plus tard), l'autre un placebo. La prise du TDF-Emtricitabine entraînait une réduction de 86 % du risque relatif d'infection par le VIH (à noter que l'incidence du VIH utilisée pour calculer ce risque relatif était estimée à partir d'une population à haut risque, différente de celle de la population HSH étudiée dans IPERGAY).

L'étude **ANRS PREVENIR** (23) est une étude observationnelle réalisée en Île-de-France, qui, dans la continuité de l'étude IPERGAY, cherchait à comparer les incidences du VIH selon les schémas d'utilisation de la PrEP. Parmi les 3056 hommes ou femmes transgenres ayant des relations avec des hommes, un groupe a bénéficié d'un schéma de prise de PrEP continu et l'autre groupe a bénéficié d'un schéma discontinu. Cette étude n'a pas montré de différence significative d'incidence du VIH selon le schéma de prise.

#### *b. Prescription de la PrEP*

La PrEP est indiquée chez toutes les personnes à haut risque de contracter le VIH, à condition d'être séronégatif, soit pour les patients suivants :

- Les HSH ou transgenres ;
- Les femmes et hommes hétérosexuels à haut risque (partenaire originaire de pays à forte endémie, partenaires multiples, travailleurs et travailleuses du sexe, partenaire vivant avec le VIH à charge virale détectable, et dans les suites d'un traitement post-exposition au VIH) ;
- Les UDI avec échange de seringues.

Avant toute initiation de PrEP, il faut réaliser un bilan biologique comprenant (24):

- Une sérologie VIH (les autotests et TROD ne sont pas recommandés dans ce cas) ;
- Un bilan rénal (dosage de la créatinine et calcul du débit de filtration glomérulaire) ;
- Recherche de l'antigène HBs, anticorps HBc et anticorps anti-HBs : si les trois marqueurs sont négatifs, une vaccination contre l'hépatite B devra être proposée ; en cas d'infection active, on ne pourra proposer qu'un schéma de PrEP continu au patient.
- Sérologies des hépatites C et A, de la syphilis ;

- Recherche des infections à gonocoques et Chlamydia par PCR sur trois sites (anal, pharyngée, génital ou urinaire) ;
- Dosage des BHCG chez la femme ;
- Dosage des transaminases.

La PreP peut être prescrite selon deux schémas différents (24) :

- Le schéma continu : un comprimé de TDF-Emtricitabine par jour. Chez l'homme cisgenre, ce schéma peut être débuté par une dose de charge de 2 comprimés à prendre 24 heures avant le rapport sexuel à protéger, puis 1 comprimé par jour à la même heure (plus ou moins 2 heures).
- Le schéma discontinu : 2 comprimés à 24 heures avant le rapport sexuel à protéger, puis 1 comprimé 24 heures après la première prise, puis 1 comprimé 24 heures après la deuxième prise. Ce schéma ne doit pas être utilisé chez les personnes porteuses chroniques du VHB (virus hépatite B) et chez la femme (quel que soit son genre)

Pour ces deux schémas, un contrôle de la sérologie VIH et de la clairance rénale devra être effectué après un mois. À partir du quatrième mois et tous les trois mois pendant un an, il est recommandé de contrôler la sérologie VIH selon un test de 3<sup>ème</sup> génération, la fonction rénale, le taux de transaminases alanine aminotransférase (ALAT) et répéter la recherche des IST. Enfin, annuellement il est nécessaire de contrôler les sérologies VIH et du virus de l'hépatite C, le dosage du rapport protéinurie/créatininurie urinaire et la clairance de la créatinine.

#### *c. Effets indésirables*

La littérature décrit certains effets indésirables : altération de la fonction rénale et de la minéralisation osseuse, effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), ainsi qu'une perturbation de la fonction hépatique.

#### *d. Contre-indications*

La PreP n'est pas indiquée pour un couple stable dans lequel la ou le partenaire séropositif a une charge virale indétectable. Elle est également contre-indiquée lorsque le statut sérologique du patient est positif ou inconnu, lors de la présence de symptômes faisant évoquer une infection aiguë par le VIH, en présence d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) ou d'une hypersensibilité à l'un des composants de la PreP (24).

### III. Études médico-économiques en santé

Les ressources de notre système de santé ne sont pas infinies. Il est donc important d'en maintenir l'équilibre et pour cela des choix dans l'allocation de ressources sont nécessaires.

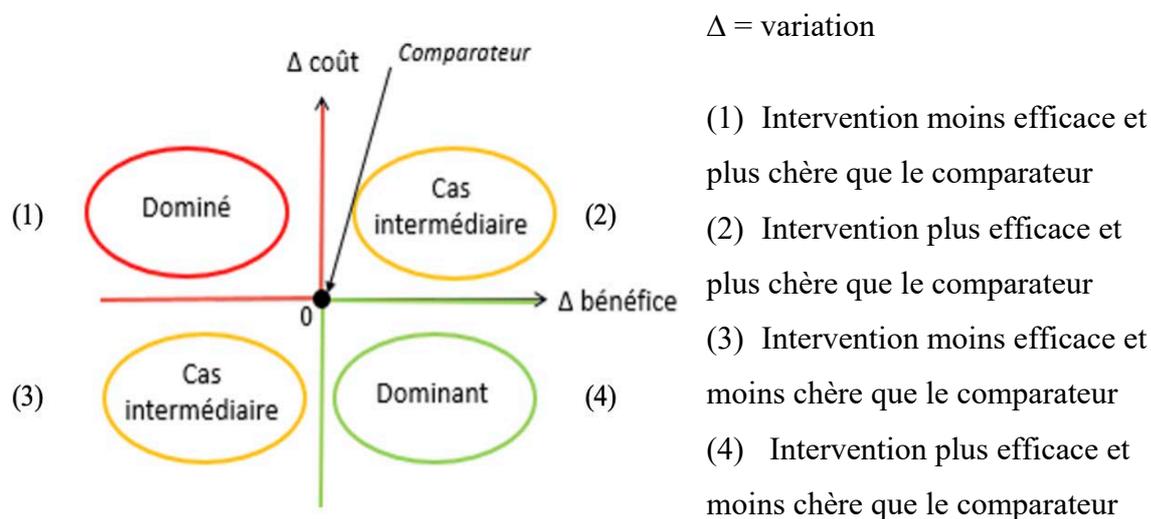
Les analyses médico-économiques en santé sont l'un des outils pour aider dans les décisions de remboursement des soins et les politiques de santé publique.

Une analyse coût-efficacité compare les effets d'une intervention de santé à une autre, en prenant en compte les coûts (coûts directs et indirects y compris ceux économisés) et l'efficacité de l'intervention (25).

L'efficacité peut être exprimée en nombre d'hospitalisations évitées, en nombre de cas guéris, en nombre de vies sauvées ou en nombre d'années de vie sauvées dans les études coût-efficacité. Dans les analyses coût-utilité, les résultats sont exprimés en années de vie ajustées par la qualité, nommé QALY en anglais (Quality Adjusted Life Years). À titre d'exemple : un QALY = une année de vie en parfaite santé (qualité de vie égale à 100 %) ou bien un QALY = deux années de vie avec une qualité de vie réduite de 50 % (25).

Ainsi, la comparaison des deux interventions de santé permet de les ordonner en termes de coûts et d'efficacité d'une intervention dominée (intervention plus chère et moins efficace) à dominante (intervention moins chère et plus efficace). Ceci est représenté sur la figure 1.

Figure 1 : Quadrant coût-efficacité (26)



Pour évaluer le caractère coût-efficace d'une intervention par rapport à l'intervention usuelle, il est utilisé un ratio nommé ratio différentiel coût-résultat (RDCR). Le numérateur est une estimation de la différence des coûts entre les deux stratégies, et le dénominateur est une estimation de la différence des résultats attendus en choisissant une intervention plutôt qu'une autre.

$$\text{RDCR} = \frac{(\text{Coûts intervention étudiée} - \text{Coûts intervention de référence})}{(\text{Efficacité intervention étudiée} - \text{Efficacité intervention de référence})}$$

Ainsi, les études d'évaluation économique permettent de classer des stratégies par ordre de ratio coût-efficacité décroissant. Plus le RDCR est bas plus la stratégie est considérée comme coût-efficace. La plupart des RDCR des études coût-utilité se situent dans le quadrant nord-est de la figure 1. Pour déterminer si l'étude est cout-efficace, des seuils de coûts-efficacité doivent être définis. Dans chaque pays, il existe des seuils de coût-efficacité officiellement ou implicitement établis. Par exemple (27) :

- 20 000 à 30 000 £ /QALY au Royaume-Uni
- 50 000 à 100 000 \$ /QALY aux Etats-Unis
- 20 000 à 100 000 CAD/QALY aux Canada.

#### **IV. Objectif principal de l'étude**

Dans toute intervention préventive, compte tenu de ressources limitées, l'analyse coût-efficacité ou coût-utilité est un élément essentiel dans le choix des politiques de santé mises en œuvre.

Dans ce contexte, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature portant sur l'analyse coût-efficacité de l'utilisation de la PrEP dans le cadre de la prévention de la transmission du VIH chez les HSH dans les pays à haut revenus.

# **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

## **I. Type d'étude**

La revue systématique de la littérature est le type d'étude le plus adaptée pour évaluer l'intérêt médico-économique (en termes de rapports coût-efficacité) de l'extension de l'utilisation de la PrEP en synthétisant les données de la médecine fondée sur les preuves.

## **II. Processus de sélection des articles**

### **1. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion des articles ont été définis selon les critères PICO, et retenus après une première recherche bibliographique effectuée sans méthodologie rigoureuse, les voici :

- Population étudiée : les HSH vivants dans des pays à niveau de vie élevé tels que la France ;
- Intervention : l'utilisation de la PrEP chez ces patients comme stratégie de prévention contre la transmission du VIH ;
- Comparaison : l'utilisation de ce traitement est comparée aux programmes de soins n'utilisant pas la PrEP (dépistage et traitement d'un VIH) ;
- Outcomes :
  - Critère principal : le rapport coût-utilité ou coût-efficacité (« cost-utility » ou « cost-effectiveness » en anglais) de l'utilisation de la PrEP chez les HSH, exprimé par la valeur du RDCR ;
  - Critères secondaires : principaux éléments modifiant le rapport coût-utilité (ex : coût de la PrEP, niveau de risque dans la population étudiée ...) ;
- Types d'étude : études médico-économiques ;
- Date de publication : du 01/01/2010 au 10/11/2022 ;
- Langues : français ou anglais ;
- Pays d'étude : pays à revenu élevé selon la définition de la Banque Mondiale.

### **2. Critères d'exclusion**

Après une première recherche bibliographique effectuée sans méthodologie rigoureuse, nous avons également retenu des critères d'exclusion :

- Études qui ne sont pas des études médico-économiques ;
- Études dont la population cible ne porte pas uniquement sur des HSH ;
- Études qui évaluent le rapport coût-efficacité sur un traitement qui n'est pas la PrEP (association TDF-Emtricitabine) ou études où l'on ne peut pas identifier le rapport coût-efficacité du Truvada seul ;
- Études non transposables d'un point de vue économique, c'est-à-dire réalisées dans des pays à faibles ressources.

Les choix établis sont justifiés par les propositions suivantes :

- Le groupe de population HSH représente une grande partie des nouveaux cas VIH dans les pays à hauts revenus (50 % en France) ;
- La période de recueil débute à la date de publication de l'étude d'efficacité iPrEX jusqu'au jour de lancement de notre recherche dans les bases de données ;
- Le choix des pays d'étude nous permet d'assurer une meilleure transposabilité en termes de prévalence du VIH et d'organisation des systèmes de santé avec la France.

### **3. Sources d'information**

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée le 10/11/2022 en utilisant les moteurs de recherche suivants : PubMed, Cochrane Library, Web of Science et Embase.

Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont été aussi étudiées afin de n'omettre aucune autre source.

Cependant, nous n'avons pas effectué de recherche sur le registre prospectif international des revues systématique PROSPERO.

### **4. Stratégie de recherche**

De nombreuses équations de recherche ont été testées sur les différentes bases de données afin d'obtenir le maximum de résultats pertinents. Les équations retenues sont présentées dans le tableau 1.

Dans la base de données PubMed, une recherche en termes MeSH (Medical Subject Heading – thésaurus de référence dans le domaine biomédical) a été réalisée.

Pour les autres bases de données, des mots-clés similaires aux termes MeSH ont été retenus.

**Tableau 1 : Bases de données, équations de recherche retenues et nombre de résultats obtenus**

Bases de données	Équations de recherche	Nombre de résultats obtenus
PubMed	((("cost effectiv*[All Fields] AND "analys*[All Fields] OR "cost outcom*[All Fields] OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR "costs"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] AND "effectiv*[All Fields] AND "analys*[All Fields] OR "economic model*[All Fields] OR "economic impact*[All Fields] OR "cost analys*[All Fields] OR "economic cost*[All Fields] OR "cost benefit analys*[All Fields] OR "cost benefit analys*[All Fields] OR ("cost*[All Fields] AND "utilit*[All Fields] AND "analys*[All Fields] OR "cost utilit*[All Fields] AND "analys*[All Fields] OR "economic evaluation*[All Fields] OR "marginal analys*[All Fields] OR "cost*[All Fields] AND "benefit*[All Fields] AND ("data base"[Journal] OR "brown univ dig addict theory appl"[Journal] OR "data"[All Fields])) OR ("cost benefit*[All Fields] AND ("data base"[Journal] OR "brown univ dig addict theory appl"[Journal] OR "data"[All Fields])) AND ("pre expos*[All Fields] AND "prophyla*[All Fields] OR ("phys rev e"[Journal] OR "phys rev e stat nonlin soft matter phys"[Journal] OR "pre"[All Fields] AND "expos*[All Fields] AND "prophyla*[All Fields] OR ("preexpos*[All Fields] AND "prophyla*[All Fields] OR ("pre expos*[All Fields] AND "prophyla*[All Fields] AND "prophyla*[All Fields] AND "prep"[All Fields] OR ("prophyla*[All Fields] AND "pre expos*[All Fields] AND "prep"[All Fields] OR ("HIV"[MeSH Terms] OR "HIV"[All Fields] AND "antiretrov*[All Fields] AND "prophyla*[All Fields] OR ("prophyla*[All Fields] AND "HIV"[All Fields] OR "antiAIDS"[All Fields] OR "anti-AIDS"[All Fields] AND ("HIV"[All Fields] OR "HIV"[MeSH Terms] OR "lav-hiv-iii"[Text Word] OR "human t-lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "viruses aids"[Text Word] OR "aids viruses"[Text Word] OR "virus human immunodeficiency"[Text Word] OR "immunodeficiency viruses human"[Text Word] OR "viruses human immunodeficiency"[Text Word] OR "lymphadenopathy-associated virus"[Text Word] OR "aids virus"[Text Word] OR "human t-cell leukemia virus type iii"[Text Word] OR "human immunodeficiency viruses"[Text Word] OR "virus lymphadenopathy associated"[Text Word] OR "human immunodeficiency virus"[Text Word] OR "human t-cell lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "virus aids"[Text Word] OR "hiv-iii"[Text Word] OR "human t-lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "acquired immunodeficiency syndrome virus"[Text Word] OR "HIV"[Text Word] OR "viruses lymphadenopathy associated"[Text Word] OR "human t-cell leukemia virus type iii"[Text Word] OR "immunodeficiency virus human"[Text Word] OR "lav-hiv-iii"[Text Word] OR "human t-lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "viruses aids"[Text Word] OR "aids viruses"[Text Word] OR "virus human immunodeficiency"[Text Word] OR "immunodeficiency viruses human"[Text Word] OR "viruses human immunodeficiency"[Text Word] OR "lymphadenopathy-associated virus"[Text Word] OR "aids virus"[Text Word] OR "human t-cell leukemia virus type iii"[Text Word] OR "human immunodeficiency viruses"[Text Word] OR "virus lymphadenopathy associated"[Text Word] OR "human immunodeficiency virus"[Text Word] OR "human t-cell lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "human t-cell lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "virus aids"[Text Word] OR "hiv-iii"[Text Word] OR "human t-lymphotropic virus type iii"[Text Word] OR "acquired immunodeficiency syndrome virus"[Text Word] OR "HIV"[Text Word] OR "viruses lymphadenopathy associated"[Text Word] OR "human t-cell leukemia virus type iii"[Text Word] OR "immunodeficiency virus human"[Text Word] OR "lymphadenopathy-associated virus"[Text Word] OR "acquired immune deficiency syndrome virus"[Text Word])) AND (2010/1/1:2022/11/10[ptdat])	346 résultats
Cochrane	Bloc 1 : ((cost* effectiv* analys*) OR ((cost* benefit* analys*) OR ((cost* utilit* analys*) OR ((economic* eval*) OR ((cost* benefit* data*) OR "acquired immune deficiency syndrome virus"[Text Word] OR "human immunodeficiency virus type iii"[Text Word] OR "HIV antiretrov* prophyla*") OR ((prep) OR (emtricitabine*)) Bloc 2 : ((pre* expos* prophyla*)) OR ((pre-expos* prophyla*)) OR (HIV antiretrov* prophyla*) OR (prep) OR (emtricitabine*)) Bloc 3 : ((human immunodeficiency virus*)) OR ((HIV)) OR ((HIV transm*)) OR ((AIDS virus)) OR ((acquired immune deficiency syndrome)) Bloc 4 : {AND #1-#3}	271 résultats
Web of Science	Appliquer le filtre de recherche dans le temps du 01/01/2010 au 10/11/2022. Bloc 1 : (((((((((ALL=(cost* effectiv* analys*) OR ALL=(cost* effectiv* analys*) OR ALL=(cost* benefit* analys*)) OR ALL=(cost* benefit* analys*)) OR ALL=(cost* utilit* analys*) OR ALL=(cost* utilit* analys*) OR ALL=(cost* utilit* analys*) OR ALL=(economic* evaluation*) OR ALL=(economic* model*) OR ALL=(economic* impact*) OR ALL=(marginal* analys*) OR ALL=(cost* benefit* data*) OR ALL=(cost* benefit* data*) OR ALL=(economic* cost*) OR ALL=(cost* outcom*)) Bloc 2 : (((((((((ALL=(pre expos* prophyla*)) OR ALL=(pre-expos* prophyla*)) OR ALL=(HIV antiretrov* prophyla*)) OR ALL=(anti AIDS)) OR ALL=(truvada)) OR ALL=(emtricitabine plus tenofovir disoproxil)) OR ALL=(prep)) OR ALL=(anti-AIDS)) OR ALL=(preexpos* prophyla*)) OR ALL=(prophyla* HIV*)) Bloc 3 : (((((((((ALL=(HIV)) OR ALL=(Human immunodeficiency virus*)) OR ALL=(HIV infect*)) OR ALL=(human immunodeficiency virus* infect*)) AND ALL=(AIDS virus*)) OR ALL=(human T cell* lymphotropic virus* type III)) OR ALL=(acquired immunodeficiency syndrome*)) OR ALL=(acquired immunodeficiency syndrome* virus*)) OR ALL=(HIV transm*)) OR ALL=(human immunodeficiency virus* transmission*)) OR ALL=(lymphadenopathy associated virus*)) Combinaison des 3 blocs : #1 AND #2 AND #3 Appliquer le filtre de recherche dans le temps de 2010 à 2022.	445 résultats
Embase	('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic model'/exp OR 'economic impact'/exp) AND ('pre-exposure prophylaxis'/exp OR 'emtricitabine plus tenofovir disoproxil'/exp) AND ('human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'human immunodeficiency virus'/exp OR 'acquired immune deficiency syndrome'/exp) AND [2012-2022]/py	399 résultats

## 5. Processus de sélection

La sélection des articles s'est faite de manière indépendante par chacune des deux chercheuses en plusieurs étapes :

Tout d'abord, l'identification des différentes références issues des bases de données grâce aux équations de recherche retenues ci-dessus.

Puis, sélection des articles après extraction des doublons, selon les critères PICO, par la lecture des titres et résumés, de la façon suivante :

- Dans un premier temps : tri de façon indépendante du premier décile de l'ensemble des articles puis mise en commun des résultats ;

- Dans un second temps : tri du deuxième décile de l'ensemble des articles obtenus initialement, puis mise en commun des résultats ;
- Enfin, au vu notre accord concernant la sélection des premiers 20 % d'articles, nous avons partagé les 80 % restant en 40 % - 40 % puis effectué une mise en commun des résultats avec discussion sur les potentielles incertitudes rencontrées de chaque côté.

### **L'éligibilité :**

Récupération de chaque article potentiellement pertinent en texte intégral et réalisation d'une lecture par les deux chercheuses afin de réaliser une sélection finale en fonction des critères PICO et des critères d'exclusion. Dernière mise en commun avec discussion sur le choix des articles retenus par chacune. En cas de doute ou de désaccord sur l'éligibilité d'un article, nous avons sollicité une troisième chercheuse Mme Guillon Marlène (notre co-directrice de thèse) pour trancher.

**Inclusion** des articles pertinents répondant aux critères de recherche dans la revue systématique de littérature.

Les articles qui semblaient initialement éligibles mais qui ont été ultérieurement exclus après lecture du texte intégral ont été répertoriés dans une liste avec les motifs de leur exclusion (annexes 2 et 3). De la même façon, les articles sélectionnés ont été listés (annexe 4).

Nous n'avons pas intégré de revues systématiques de littérature et donc pas réalisé d'évaluation à l'aide de la grille R-AMSTAR.

## **6. Extraction des données**

Pour cette étape, une grille a été établie entre les deux chercheuses, avec la validation de Mme Guillon. Les vingt et un articles inclus dans la revue ont donc été analysés via cette grille afin d'en extraire les caractéristiques dont les rapports coût-efficacité quant à l'utilisation de la PrEP (critère de jugement principal), ainsi que sur les principaux facteurs modulateurs de ces rapport (critères de jugements secondaires). Cette extraction a été réalisée de manière indépendante par les deux chercheuses.

Les données obtenues pour ces 21 articles ont ensuite été mises en commun et présentées sous forme de tableau en annexe (annexes 4.1 et 4.2)

# **RESULTATS**

## **I. Sélection des articles**

La recherche sur les bases de données informatiques a permis d'identifier 1461 articles.

Après exclusion des doublons, il restait 1160 articles.

La lecture du titre et du résumé nous a permis d'en sélectionner 32.

La lecture complète de ces articles nous a conduites à en conserver 21, qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion (visibles en annexe 1).

Les listes des références des articles inclus et exclus lors de la lecture des textes intégraux, ainsi que les motifs de leur exclusion, sont disponibles en annexe (annexes 2 et 3).

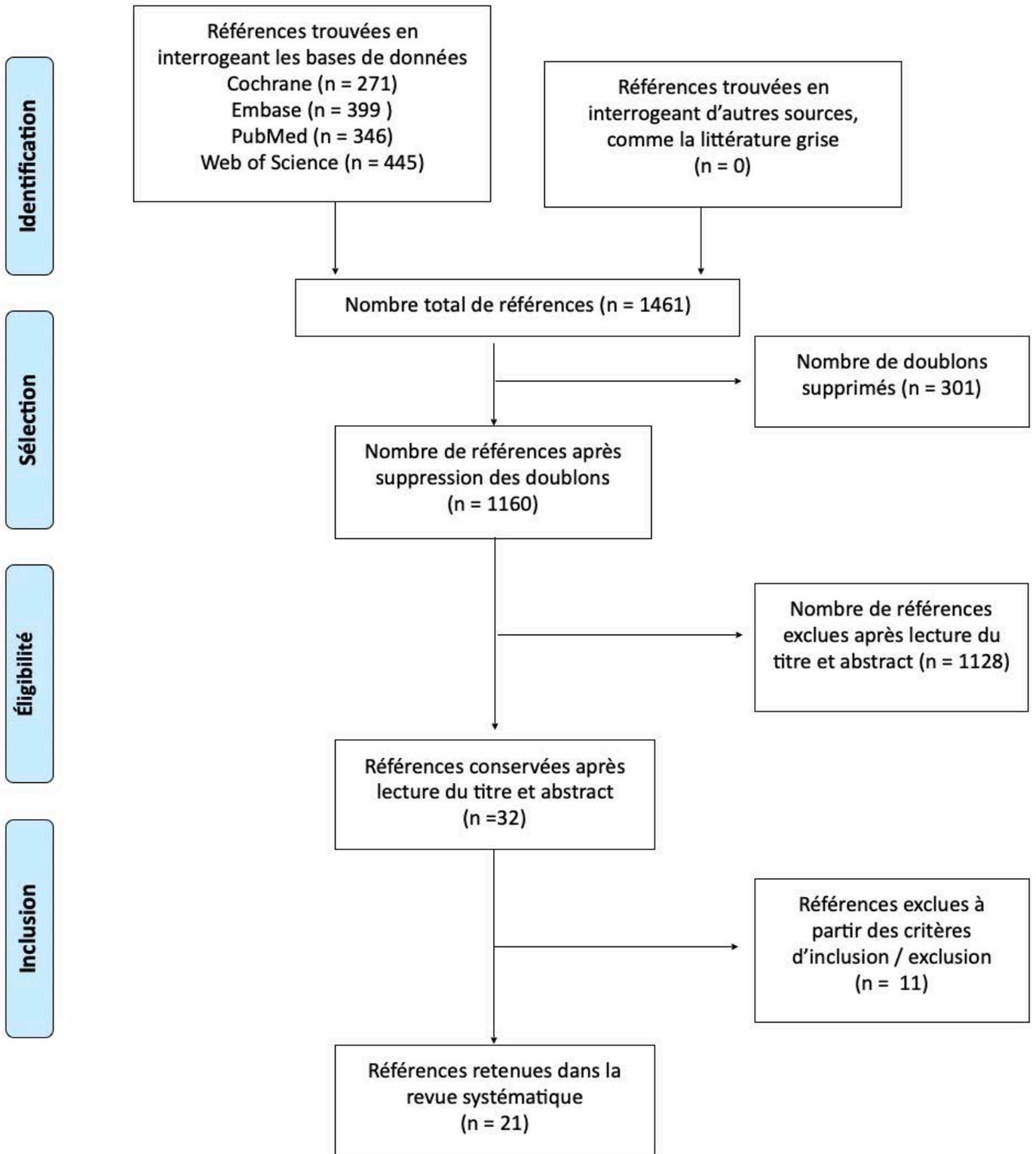
Lors de la phase de sélection sur les textes intégraux, deux articles ont fait l'objet d'un désaccord entre les deux chercheuses quant à leur inclusion. Ce désaccord fut résolu conformément à la méthodologie établie à priori par l'intervention d'une troisième chercheuse, Mme Guillon Marlène, afin de garantir une meilleure reproductibilité.

La recherche à partir de la bibliographie des articles sélectionnés n'a pas menée à l'ajout d'articles supplémentaires.

Cependant, nous avons utilisé les données d'une étude d'efficacité (données épidémiologiques, horizon temporel etc.) (28) rattachée à l'article de Goedel et al. (2019) (29). Cette étude n'étant pas une étude médico-économique, elle n'a pas été intégrée dans la revue systématique.

Le processus de sélection des articles est résumé dans le diagramme de flux ci-après (Figure 2).

Figure 2 : Diagramme de flux



## **II. Extraction des données**

L'extraction des données pertinentes des 21 articles inclus dans la revue systématique est présentée sous forme de deux tableaux en annexe (annexes 2.1 et 2.2).

## **III. Synthèse des résultats**

### **1. Description des résultats**

Les principales caractéristiques des articles sélectionnés pour la revue systématique sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des études incluses dans la revue systématique de littérature**

N°	Titres des références	Auteurs	Années	Pays d'étude	Type d'étude	Population cible	Conflit d'intérêt
1	The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for hiv prevention in MSM in the USA	Juusola et al.	2012	USA	Analyse cout-utilité	HSH 13-64 ans	Pas d'information
2	A Cost-effectiveness Analysis of HIV Preexposure Prophylaxis for Men Who Have Sex With Men in Australia	Schneider et al.	2014	Australie	Analyse cout-utilité	HSH	Pas de conflit déclaré
3	Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Men Who Have Sex with Men: Risk Calculators for Real-World Decision-Making	Chen et al.	2014	USA	Analyse cout-utilité	HSH 13-64 ans	Pas d'information
4	Cost effectiveness of 'on demand' Hiv pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada	Ouellet et al.	2015	Canada	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque	Pas de conflit déclaré
5	A Cost-effectiveness Analysis of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Among Los Angeles County Men Who Have Sex With Men	Drabo et al.	2016	USA	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque 15-65 ans	Pas de conflit déclaré
6	Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study	Nichols et al.	2016	Pays-Bas	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque	Grants from Gilead Sciences, MS, D ViiV Healthcare, Janssen, Great-Lake Pharmaceuticals, Gilead, BMS, EUR trust funds
7	Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study	Mc Fadden et al.	2016	Canada	Analyse cout-utilité	HSH 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
8	Can we afford to offer pre-exposure prophylaxis to MSM in Catalonia? Cost-effectiveness analysis and budget impact assessment	Reyes-Urueña et al.	2017	Espagne	Analyse cout-utilité	HSH 18-59 ans	Pas de conflit déclaré
9	Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM	Durand-Zaleski et al.	2017	France	Analyse cout-efficacité	HSH à haut risque 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
10	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK : a modelling study and health economic evaluation.	Cambiano et al.	2017	Royaume-Unis	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
11	Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016	Ong et al.	2017	Angleterre	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
12	Cost-effective, clinically actionable strategy for targeting HIV preexposure prophylaxis to high risk men who have sex with men	Ross et al.	2017	USA	Analyse cout-utilité	HSH	Pas de conflit déclaré
13	Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men	Mc Kenney et al.	2017	USA	Analyse cout-utilité	HSH 16-64 ans	Pas de conflit déclaré
14	The potential cost effectiveness of pre-exposure prophylaxis combined with HIV vaccines in the USA	Adamson et al.	2017	USA	Analyse cout-utilité	HSH	Pas de conflit déclaré
15	Cost-effectiveness and budget effect of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in Germany from 2018 to 2058	Van de Vijver et al.	2019	Allemagne	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
16	Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men	Goedel et al.	2019	USA	Analyse cout-utilité	HSH	Pas d'information
17	Cost effectiveness analysis of pre exposure prophylaxis for the prevention of HIV in men who have sex with men in South Korea : a mathematical modelling study	Choi et al.	2020	Corée du sud	Analyse cout-utilité	HSH 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
18	Cost utility analysis of HIV pre exposure prophylaxis among men who have sex with men in Israel	Ginsberg et al.	2020	Israël	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque 18-69 ans	Pas de conflit déclaré
19	Cost-Effectiveness Analysis of a National Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) program in Ireland	O'Murchu et al.	2021	Irlande	Analyse cout-utilité	HSH à haut risque	Pas de conflit déclaré
20	Offering a choice of daily and event-driven pre exposure prophylaxis for men who have sex with men in the Netherlands : a cost effectiveness analysis	Van Hoeck et al.	2021	Pays-Bas	Analyse cout-utilité	HSH 15-64 ans	Pas de conflit déclaré
21	Evaluating the cost-effectiveness of a pre-exposure prophylaxis program for hiv prevention for men who have sex with men in Japan	Yamamoto et al.	2022	Japon	Analyse cout-utilité	HSH	Pas de conflit déclaré

Les 21 articles sont rédigés en anglais. Leur date de publication s'étend de 2012 à 2022.

Neuf de ces études ont été menées en Amérique du Nord (sept aux États-Unis et 2 au Canada), huit en Europe (France, Espagne, deux aux Pays-Bas, Allemagne, Angleterre, Irlande et Royaume-Uni), deux en Asie de l'Est (Corée du Sud et Japon), une en Israël, et enfin une en Australie.

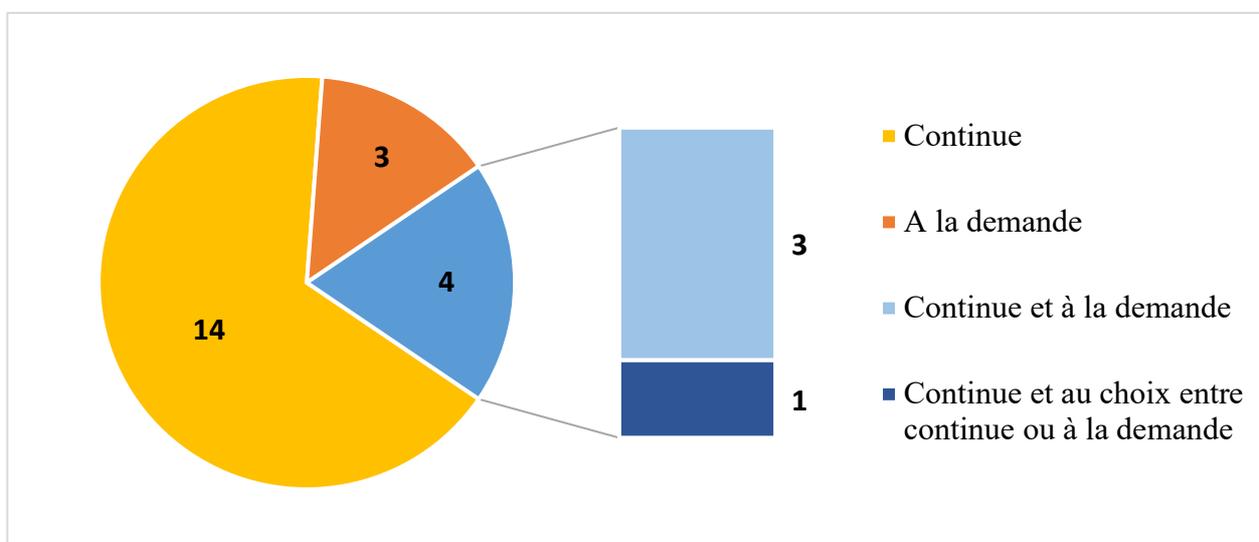
La population ciblée était toujours composée des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Neuf études se sont intéressées seulement aux HSH définis comme à "haut risque" (définition variable selon les études) (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38).

La classe d'âge ciblée était précisée dans 11 études (de l'adolescence à 65 ans).

La figure 3 représente la répartition des modes de prise de PrEP dans les études sélectionnées :

- Dans la majorité des cas, la PrEP était prise quotidiennement ;
- Dans l'étude de Durand-Zalenski et al. (2018) (33), Cambiano et al. (2018) (34), Ouellet et al. (2015) (30) la PrEP était prise à la demande ;
- Reyes-Urueña et al. (2018) (39), Nichols et al. (2016) (32), Ginsberg et al. (2020) (37) ont étudié les deux types de prise ;
- Enfin, Van Hoek et al. (2021) (40) ont étudié la prise continue et le fait d'avoir le choix entre une prise continue et à la demande.

Figure 3 : Répartition des modalités de prise de la PrEP dans la revue systématique de littérature



Toutes les études ont évalué le coût et l'efficacité de la PrEP par rapport à la prise en charge considérée comme standard en l'absence de PrEP. La prise en charge standard évaluait le poids d'une nouvelle infection VIH en termes de morbidité et de coût (coût du dépistage et traitement VIH dès le diagnostic).

Drabo et al. (2016) (29) ont comparé les coûts et l'efficacité de différents schémas de PrEP aux trois stratégies de prise en charge du VIH suivantes :

- « Statu quo » : dépister et traiter un VIH en faisant l'hypothèse que le taux de lymphocytes T CD4+ < 500 mm<sup>3</sup> ;
- « Test and treat » : dépister et traiter un VIH indépendamment du taux de lymphocytes T CD4+ ;
- « Testing » : dépistage élargi du VIH.

Le temps de suivi dans la majorité des études était de douze mois. O'Murchu et al. (2021) (38), Van de Vijver et al. (2021) (36), Adamson et al. (2017) (41) ont réalisé l'analyse sur cinq ans.. Pour quatre études (42) (34) (43) (44), cette donnée n'a pas pu être collectée.

L'efficacité supposée de la PrEP, soit la baisse du risque de contamination au VIH, allait de 44 % à 99 % selon l'étude de référence utilisée. Parmi les 21 références, 16 auteurs ont justifié leur choix d'hypothèse d'efficacité (5 ne l'ont pas fait). Les essais majoritairement choisis en tant que référence étaient IPERGAY, iPrEX et PROUD. Le tableau 3 résume ces informations.

Tableau 3 : Hypothèse d'efficacité de la PrEP et études de références utilisées dans les articles

Effacité de la PrEP	Étude(s) de référence utilisée(s)	Nombre total de références concernées	Études concernées (numérotées selon les tableaux 2.1 et 2.2)
44 %	iPrEX	6	1, 2, 3, 5, 7, 13
80-86 %	IPERGAY (+PROUD)	8	4, (8), 9, (10,11), 14, (17), 20
	<b>Autres études</b>	2	6, 16
80 %	Cohen et al. (2011) et Muessig Onnel et al. (2022)		6
76-96 %	Miriam Hospital PrEP Clinic		16
	<b>Pas de donnée</b>	5	12, 15, 18, 19, 21
53 %			12
85 %			15
86 %			18, 19
99 %			21

## 2. L'utilisation de la PrEP est-elle coût-efficace ?

Une analyse comparative des données extraites est réalisée afin de répondre à la question de l'évaluation du rapport coût-efficacité quant à l'utilisation de la PrEP (comparée, dans la quasi-totalité des cas, au diagnostic et à la prise en charge standard d'une infection VIH).

Les principales caractéristiques médico-économiques de chaque étude de la revue systématique sont présentées dans le tableau 5.

Afin d'apprécier le statut coût-efficace de la PrEP dans chaque article de la revue systématique de littérature, les seuils RDCR de coût-efficacité propres à chaque pays ont été utilisés. Ces seuils sont communément admis de façon distincte dans les pays d'étude et précisés par les différents auteurs. Ils sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Seuils de coût-efficacité du RDCR utilisés pour chaque étude de la revue systématique de littérature

N°	Auteurs	Pays d'étude	Seuils cout-efficace du RDCR
1	Juusola et al.	USA	< 100 000 \$ /QALY
2	Schneider et al.	Australie	Pas de donnée
3	Chen et al.	USA	< 100 000 \$ /QALY
4	Ouellet et al.	Canada	Pas de donnée
5	Drabo et al.	USA	< 150 000 \$ /QALY
6	Nichols et al.	Pays-Bas	< 20 000 \$ /QALY
7	Mac Fadden et al.	Canada	20 à 100 000 \$ /QALY < 20 000 \$ /QALY : économies générées
8	Reyes-Urueña et al.	Espagne	20 à 30 000 € / QALY : coût-efficace < 20 000 € /QALY : économies générées
9	Durand-Zaleski et al.	France	Pas de donnée
10	Cambiano et al.	Royaume-Uni	< 13 000 \$ /QALY
11	Ong et al.	Angleterre	< 20 000 £ /QALY
12	Ross et al.	USA	< 100 000 \$ /QALY
13	Mc Kenney et al.	USA	< 100 000 \$ /QALY < 50 000 \$ /QALY : économies générées
14	Adamson et al.	USA	50 000 à 150 000 \$ /QALY : coût-efficace < 50 000 \$ /QALY : très coût-efficace
15	Van de Vijver et al.	Allemagne	Pas de donnée
16	Goedel et al.	USA	Pas de donnée
17	Choi et al.	Corée du Sud	< 56 000 \$ /QALY
18	Ginsberg et al.	Israël	40 000 à 121 000 USD \$ /DALY
19	O Murchu et al.	Irlande	< 45 000 € /QALY
20	Van Hoek et al.	Pays-Bas	< 20 000 € /QALY
21	Yamamoto et al.	Japon	50 000 à 150 000 \$ /QALY : coût-efficace < 50 000 \$ /QALY : très coût-efficace

Tableau 5 : Caractéristiques des évaluations médico-économiques des études incluses dans la revue systématique de littérature

N°	Auteurs	Modalité de prise	Efficacité	Coût annuel PrEP	RDCR	Principaux résultats
1	Juusola et al. 2012 USA	Continue	44%	9 312 \$	Population générale HSH : 216 480 US \$ / QALY  20 % de la population générale HSH : 172 091 US \$ / QALY  HSH à haut risque (> de 5 partenaires/an) : 52 443 US \$ / QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale HSH</b>  <b>PrEP coût-efficace en ciblant les HSH à haut risque (&gt; 5 partenaires/an)</b>
2	Schneider et al. 2014 Australie	Continue	40%	9 596 AUS \$	10 à 30 % de la population générale HSH : > 400 000 AUS \$ / QALY  15 à 30 % des HSH à haut risque (> 10 partenaires) : 110 000 AUS \$ / QALY  25 à 30 % des HSH en couple sérodiscordant : 8400 à 11 575 AUS \$ / QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale HSH</b>  <b>PrEP coût-efficace en ciblant les HSH à haut risque (&gt;10 partenaires/an) et d'autant plus en ciblant HSH en couple sérodiscordant</b>
3	Chen et al. 2014 USA	Continue	44%	10 331 \$	Population générale HSH : 160 000 US \$ / QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale HSH</b>  <b>La PrEP devient coût-efficace si :</b> - forte adhésion (> 92 % efficacité) - diminution du prix de la PrEP de 50 % - ciblage des populations à haut risque
4	Ouellet et al. 2015 Canada	À la demande	80%	12 001 CAD	Chez les HSH à haut risque :  Non actualisé et actualisé à 3 % : PrEP génératrice d'économie  Actualisé à 5 % : < 60 000 CAD \$ / QALY	<b>PrEP coût-efficace et génératrice de bénéfices dans tous les scénarios chez les HSH à haut risque (&gt;8 partenaires/an)</b>
5	Drabo et al. 2016 USA	Continue	44%	9 312 \$	10 % des HSH à haut risque (12 % des HSH avec le plus de rapports non protégés) : 27 863 à 37 181 US \$ / QALY	<b>PrEP coût-efficace en ciblant les HSH à haut risque avec des conditions épidémiques élevées</b>  <b>L'association "test and treat" et PrEP est la solution optimale de prévention</b>

6	Nichols et al. 2016 Pays-Bas	Continue et à la demande	80%	À la demande : 3 850 € Continue : 7 400 €	10 % des HSH les plus à risque d'infection (> 5 partenaires/an) : PrEP continue : 11 000 € / QALY PrEP à la demande : 2000 € / QALY	<b>PrEP coût-efficace en ciblant les populations à haut risque (&gt;5 partenaires/an)</b>  <b>Privilégier la modalité de PrEP "à la demande" semble être plus intéressante en terme de coûts et semble générer moins d'effets indésirables</b>  <b>PrEP génératrice d'économies en cas de baisse de son prix (de 70% pour la PrEP en continue, et de 30 à 40 % pour la PrEP à la demande)</b>
7	Mc Fadden et al. 2016 Canada	Continue	44%	10 012 \$	25 à 100 % de la population générale HSH : 500 000 à 800 000 CAD \$ / QALY  25 à 100 % des 10 % des HSH les plus à risque d'infection (36 partenaires dans les 12 derniers mois) : 35 000 à 70 000 CAD \$ / QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale des HSH</b>  <b>PrEP coût-efficace en ciblant les populations à haut-risque (36 partenaires dans les 12 derniers mois)</b>  <b>Stratégie optimale : cibler HSH haut risque associé à la maximisation de l'observance (plutôt que réalisation de dépistages fréquents VIH)</b>
8	Reyes-Urueña et al. 2017 Espagne	Continue et à la demande	86%	À la demande : 4 103 € Continue : 7 176 €	HSH à haut risque (rapports non protégés avec partenaire(s) occasionnel(s) ou partenaire(s) VIH + sans traitement) :  PrEP à la demande : -3767 € / QALY (non actualisé) à 43 307 € / QALY (actualisé à 5 %)  PrEP quotidienne : 6282 € / QALY (non actualisé) à 115 830 € / QALY (actualisé à 5 %)	<b>PrEP coût-efficace en ciblant les groupes HSH avec une forte incidence du VIH (&gt;3%)</b>  <b>PrEP "à la demande" génératrice d'économies</b>  <b>PrEP "continue" coût-efficace (sauf si taux d'actualisation à 5%)</b>  <b>Stratégie optimale : association PrEP et dépistages réguliers du VIH</b>  <b>Bénéfices (QALY et années de vie sauvées) identiques quel que soit la modalité de prise</b>
9	Durand-Zaleski et al. 2017 France	À la demande	86%	Truvada : 3 129 € Générique : 2 771 €	HSH à haut risque (rapports non protégés avec au moins 2 partenaires dans les 6 derniers mois) : dominant  75 258 € / infection évitée prix du marché  39 970 € / infection évitée (prix générique)	<b>PrEP coût-efficace chez HSH à haut risque (rapports non protégés avec au moins 2 partenaires dans les 6 derniers mois)</b>  <b>La PrEP devient génératrice d'économies après 7,5 ans (Truvada®) et 13 ans (génériques) d'utilisation</b>
10	Cambiano et al. 2017 UK	À la demande	86%	4 331 £	HSH à haut risque (rapport anal non protégé dans les 3 derniers mois) : dominant	<b>PrEP coût-efficace chez les HSH à risque élevé d'infection (rapport anal non protégé dans les 3 derniers mois et consultant régulièrement pour troubles génito-urinaire)</b>  <b>La PrEP est génératrice d'économie à long terme</b>
11	Ong et al. 2017 Angleterre	Continue	86%	5 892 €	5000 HSH à haut risque (incidence du VIH de 3,3 %) : dominant  7 227 £ / QALY soit 9832 € / QALY	<b>PrEP coût-efficace en ciblant les groupes avec une forte incidence du VIH (3,3%)</b>

12	Ross et al. 2017 USA	Continue	53%	À la demande : 900 \$ Continue : 8 700 \$	50 % de la population générale HSH : 1 474 000 US \$ / QALY  HSH à haut risque (HIV Incidence Risk Index >25) : 45 000 US \$ / QALY  HSH à très haut risque (HIV Incidence Risk Index >40) : dominant	<b>PrEP non coût-efficace en ciblant 50% population générale des HSH</b>  <b>PrEP coût-efficace en ciblant des HSH à haut risque (HIRI &gt; 25) et cost-saving en ciblant les HSH à très haut risque (HIRI &gt; 40)</b>  <b>Le questionnaire HIRI-MSM pourrait être utilisé comme critère d'éligibilité de la PrEP en pratique clinique aux USA</b>
13	Mc Kenney et al. 2017 USA	Continue	86%	11 884 \$	Population générale HSH (avec une prévalence du VIH de 19 %) : 64 000 \$ / QALY	<b>PrEP coût-efficace dans la population générale HSH</b>  <b>La PrEP peut-être génératrice d'économies si le prix des ARV baisse</b>
14	Adamson et al. 2017 USA	Continue	86%	19 752 \$	Population générale HSH : dominé  HSH à risque (avec une incidence du VIH de 8,9 %) : 14 000 \$ / QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale HSH</b>  <b>PrEP coût-efficace en ciblant les HSH à haut risque (sexe anal non protégé sur les 12 derniers mois dans un contexte d'incidence élevée du VIH de 8,9%)</b>
15	Van de Vijver et al. 2019 Allemagne	Continue	85%	824 €	30 % des HSH à haut risque (> 5 nouveaux partenaires / an) : dominant	<b>PrEP coût-efficace en ciblant les HSH à haut risque (&gt; 5 partenaires/an)</b>
16	Goedel et al. 2019 USA	Continue	76-96 %	10 664 \$	Population générale HSH : > 200 000 \$/QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale HSH et chez les patients à haut risque d'infection au VIH</b>  <b>Toutefois, il y a un intérêt à cibler les HSH à haut risque d'infection pour diminuer les coûts</b>  <b>La baisse des coûts des ARV permettrait d'être coût-efficace</b>
17	Choi et al. 2020 Corée du Sud	Continue	80%	5 800 \$	20 à 100 % population générale HSH : 222 000 à 275 000 \$ /QALY  20 à 100% HSH haut risque (> 8 partenaires/an) : 34 000 à 51 600 \$ /QALY	<b>PrEP non coût-efficace dans la population générale des HSH</b>  <b>PrEP coût-efficace en ciblant les HSH à haut risque (&gt; 8 partenaires/ an) : écart non significatif dans la diminution des nouvelles infections mais diminution des coûts additionnels</b>

19	O Murchu et al. 2021 Ireland	Continue	86%	903 €	<p>HSH haut risque (avec 85% d'efficacité) : PrEP génératrice d'économie - 3,994 € / QALY</p> <p>HSH haut-risque avec 45 % d'efficacité : PrEP coût efficace 4 319 € / QALY</p>	<p><b>PrEP génératrice d'économies en ciblant les HSH à haut-risque avec le prix générique du Truvada® (2 épisodes de rapports anaux non protégés sur les 6 derniers mois, diagnostic d'IST bactérienne aiguë sur 1 an, utilisation d'une PPE sur l'année dernière suite à des rapports, rapport(s) sexuel(s) sous l'influence de drogues sur les 6 derniers mois)</b></p> <p><b>Probablement non génératrice d'économies si le prix du Truvada® utilisé dans l'analyse</b></p>
20	Van Hoeck et al. 2021 Pays-Bas	Continue et au choix entre continue et à la demande	86%	960 à 1252 €	<p>PrEP continue : 217 €/QALY</p> <p>PrEP avec modalité de prise au choix : (continue + demande) : &lt; 217 € / QALY</p>	<p><b>La PrEP est cout-efficace en ciblant les HSH éligibles à la PrEP selon les recommandations néerlandaises, quel que soit le niveau de risque</b></p> <p><b>Le programme laissant le choix de modalité de prise génère moins de coût que le schéma standard : il est coût-efficace voire générateur d'économies</b></p>
21	Yamamoto et al. 2022 Japon	Continue	99%	578 \$	<p>Population générale HSH : 39 090 \$ / QALY</p>	<p><b>PrEP coût-efficace</b></p> <p><b>La PrEP devient génératrice d'économies au bout de 28 ans d'horizon temporel</b></p>

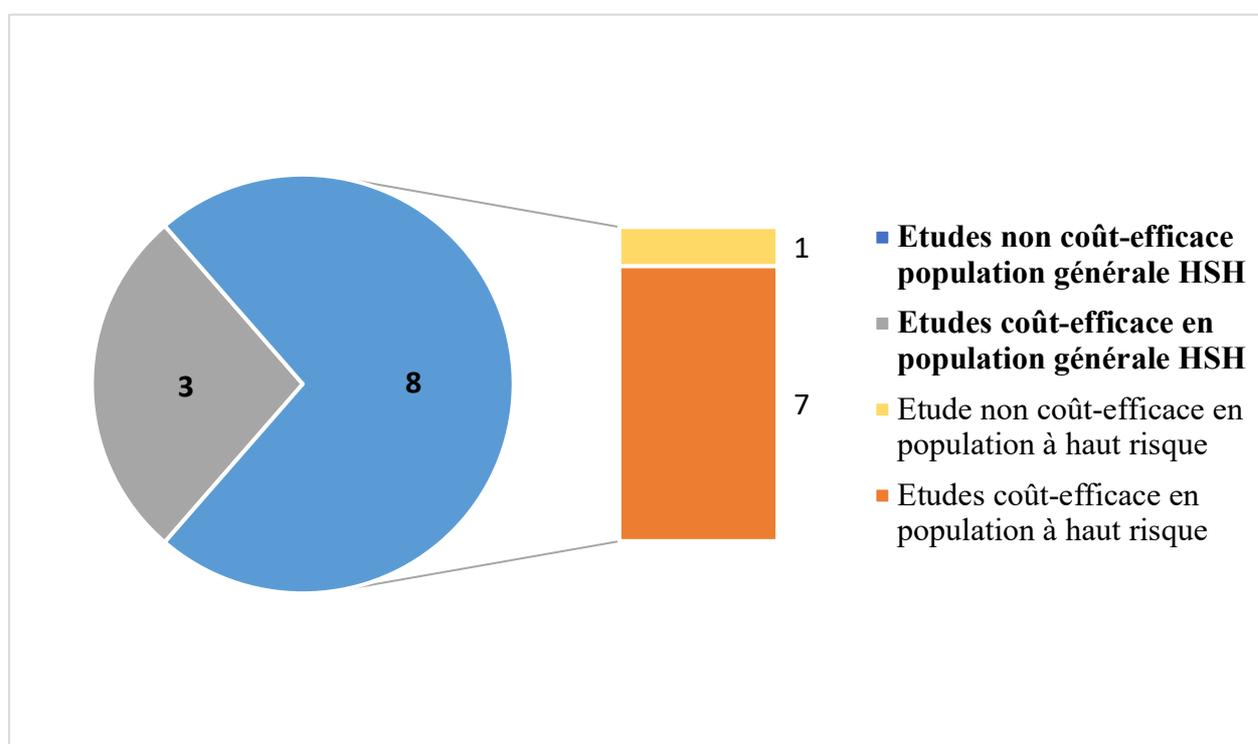
Parmi les 21 études de la revue systématique de littérature, la PrEP est évaluée coût-efficace dans 18 études :

- Trois études ciblent l'ensemble des HSH (n°13, 20 et 21).
- Quinze études ciblent les HSH haut risque (n°1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 19).

Dans 3 études la PrEP n'est pas coût-efficace :

- 2 études ciblent la population générale des HSH (n°3, 16)
- 1 étude cible les HSH haut risque (n°18).

Figure 4 : Répartition des études selon leur rapport coût-efficacité dans les études ciblant la population générale des HSH

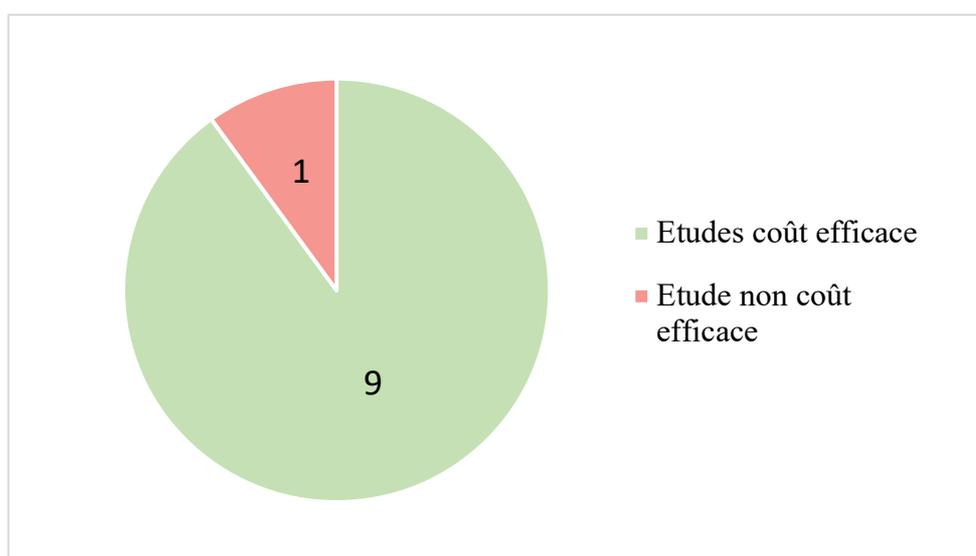


On dénombre onze études ciblant la population générale des HSH :

- Sept études comparent le RDCR chez les HSH en population générale et chez les HSH à risque élevé d'infection au VIH (références n° 1, 2, 3, 7, 12, 14 et 17). Dans ces études, la PrEP n'est pas coût-efficace chez les HSH en population générale mais le devient en ciblant les HSH à haut risque d'infection.
- Trois 3 études (n°13, 20 et 21) analysent le RDCR uniquement chez les HSH en population générale et trouvent que la PrEP est coût efficace.
- Une étude de Goedel et al. (2019) (29) (n°16) constatent que la PrEP n'est pas coût-efficace chez les HSH en population générale ainsi que chez les HSH à haut risque d'infection VIH.

- Dans certaines études, la PrEP devient génératrice d'économie chez les HSH en population générale suite à une utilisation de la PrEP au long cours (au bout d'une trentaine d'année, d'après Yamamoto et al. (2022) (44)) ou sous réserve d'une baisse du prix des ARV (Mc Kenney et al. (2017) (45)). Dans l'étude de Ross et al. (2016) (46), lorsque l'analyse est faite dans un sous-groupe d'HSH considérés comme à très haut risque (caractérisés par un score HIRI-MSM > 40), la PrEP est aussi génératrice d'économie. Dans l'étude de Van Hoek et al. (2021) (40), le programme laissant le choix de modalité de prise génère un moindre coût que le schéma standard et devient générateur d'économie.

Figure 5 : Répartition des études selon leur rapport coût-efficacité dans les études ciblant les HSH à haut risque



Les dix études restantes ciblent uniquement les HSH à haut risque d'infection :

- Neuf études évaluent la PrEP coût-efficace (n°4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15 et 19).
- Une étude (n°18) observe que la PrEP n'est pas coût-efficace.
- La PrEP peut devenir génératrice d'économie :
  - En utilisant les génériques du Truvada (n°19) ;
  - Ou si elle est prise "à la demande" (n°8) ;
  - Ou après une prise à long terme (n°9, 10) ;
  - Ou sous réserve d'une baisse du prix de la PrEP (n°6).

Dans l'étude de Nichols et al. (2016) (30), il est à noter que la stratégie "à la demande" est la plus intéressante sur le plan médico-économique.

Les résultats sont hétérogènes selon les études. D'une façon générale, on peut noter que la PrEP est évaluée coût-efficace dans les groupes HSH à haut (nombreux partenaires, rapports anaux non protégés, diagnostic d'IST bactérienne récente etc.).

### **3. Comment expliquer l'hétérogénéité des RDCR ?**

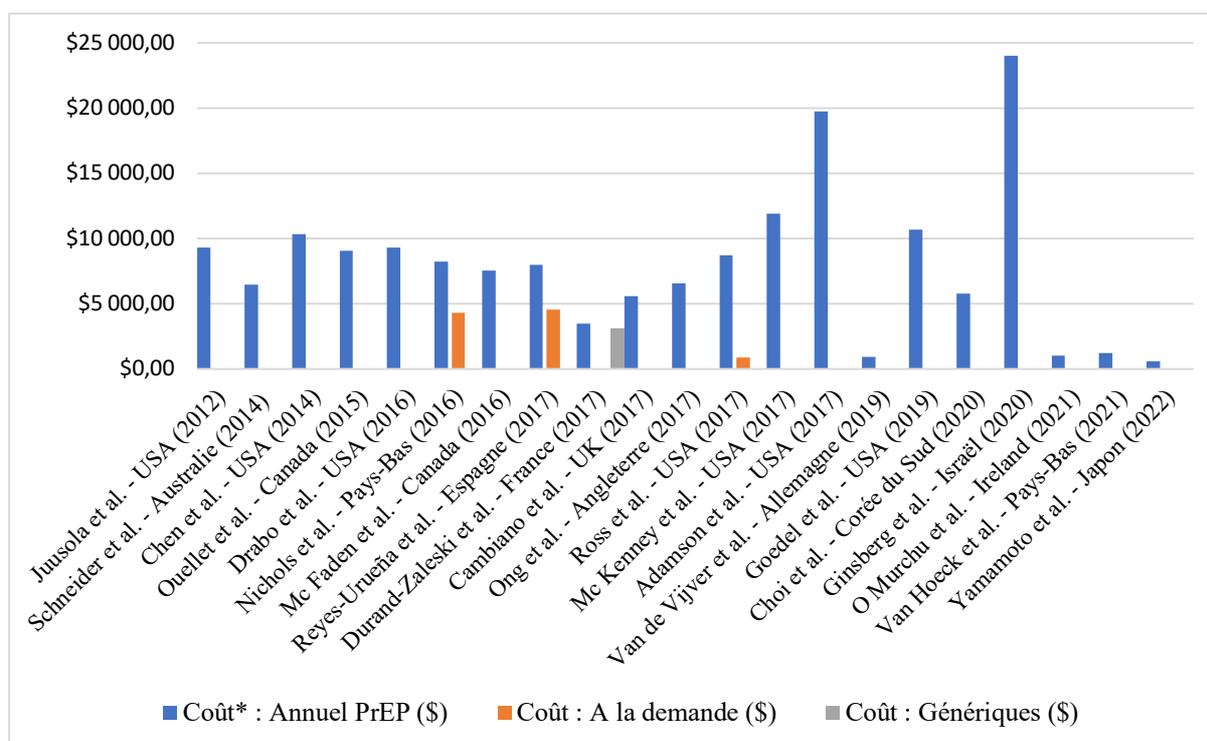
Il existe tout d'abord, des différences notables parmi les modalités des programmes de PrEP évalués variant selon :

- Le niveau de risque de la population : certaines études ciblaient la population générale des HSH tandis que d'autres ciblaient seulement les HSH à haut risque d'infection (avec des critères qui variaient selon les études) modifiant les paramètres de prévalence et d'incidence d'une étude à l'autre (incidence allant de 0,24% à 3,8% selon les études).
- La modalité de prise de la PrEP entre à la demande, continue et au choix entre les deux modes de prise ;
- L'hypothèse du niveau d'efficacité de la PrEP (la baisse du risque de transmission du VIH allant de 44 % à 99 %).

De plus, on note une variabilité importante entre les études dans le calcul des coûts :

- Parmi les coûts directs liés à la PrEP et au VIH : on observe des distinctions dans le coût annuel de la PrEP (représentées dans la figure 3). Le calcul du coût était variable selon les études, comprenant le prix intrinsèque des ARV associé aux coûts estimés d'autres consommations de soins (dépistage VIH et IST, consultations de suivi, analyses médicales, hospitalisations ...)
- Ainsi, par exemple on observe qu'en 2017 aux USA, le coût annuel de la PrEP est de 19 752 \$ dans l'étude d'Adamson et al. (2017) (41) versus 11 884 \$ dans celle de Mc Kenney et al. (2017) (45).

Figure 6 : Prix annuel de la PrEP selon les études



\*Coûts exprimés en USD pour plus comparabilité

- Parmi les coûts indirects liés à la PrEP et au VIH : on constate que seulement 4 études (Ouellet et al. (2015) (30), Reyes-Urueña et al. (2018) (39), Van de Vijver et al. (2019) (36) et Ginsberg et al. (20) (37)) prennent en compte la perte de temps d'occupation au travail lié à l'état de santé, 1 étude (Cambiano et al. (2018) (34)) considère les coûts des potentielles hausses de diagnostic des IST alors que les 16 autres études ne fournissent pas d'information à ce sujet.

Enfin, on remarque des disparités dans les paramètres des modèles des études médico-économiques concernant :

- Le choix de la durée de suivi des patients sous PrEP dans l'étude qui varie de 1 an à 5 ans. On peut imaginer une perte d'adhérence au cours du temps de suivi ou des problèmes de toxicité de la PrEP qui réduiraient son bénéfice et feraient donc augmenter le RDCR. Par ailleurs, on peut aussi émettre l'hypothèse qu'un suivi allégé après la première année diminuerait le coût et ferait ainsi baisser le RDCR. L'effet global sur le RDCR est donc incertain.
- L'horizon temporel choisi, pouvant aller de 10 ans à une vie entière (correspondant à l'âge moyen d'espérance de vie) (Annexe 4.2). L'horizon temporel est une période de temps pendant laquelle les coûts et les effets de santé associés à

l'intervention vont être pris en compte dans l'évaluation (25), plus il augmente, plus le RDCR diminue car le nombre d'infections évitées cumulées augmente.

#### 4. Facteurs modulateurs des RDCR

Cette analyse a également permis d'examiner les principaux facteurs modulateurs impactant le RDCR dans chaque étude.

Les tableaux 6 et 7 résument tous les éléments retrouvés faisant varier le RDCR à la hausse (donc PrEP moins coût-efficace), ou à la baisse (donc PrEP plus coût-efficace), avec les études concernées.

Tableau 6 : Facteurs modulateurs augmentant le RDCR

Facteurs modulateurs	Études concernées	Nombre d'études
↑ Couverture à l'ensemble des HSH	1, 6, 7, 14, 16, 17	6
↓ Efficacité de la PrEP	11, 13, 16, 17, 18	5
↓ Incidence, prévalence VIH	12, 13, 17, 18	4
↓ Adhérence à la PrEP	7, 13	2
↓ Des coûts de santé liés au VIH	12, 21	2
↑ Taux d'actualisation	8, 11,	2
↑ Coût de la PrEP	11, 21	2
↓ Coût des ART	11	1
↑ Utilisation des préservatifs	3	1
↑ Qualité de vie avec le VIH	12	1
↑ Durée de prise de la PrEP	14	1
Utilisation de la PrEP en continue	8	1

La généralisation de la PrEP à l'ensemble des HSH et la baisse des risques la rendent moins coût-efficace. De même, l'augmentation du taux d'actualisation fait augmenter le RDCR, et inversement. Le taux d'actualisation est une méthode comptable qui permet l'estimation de la valeur actuelle de coûts et/ou de bénéfices qui surviendront dans le futur (25), et qui permet donc de compenser les conséquences de l'inflation. Un taux d'actualisation plus élevé va tendre à diminuer la valeur des bénéfices futurs de la PrEP (réduction cumulative des infections et économies associées générées) sans modifier le coût présent de la prise en charge sous PrEP, tendant ainsi à accroître le RDCR et à rendre la PrEP moins coût-efficace.

Tableau 7 : Facteurs modulateurs diminuant le RDCR

Facteurs modulateurs	Études concernées	Nombre d'études
↓ Prix de la PrEP ou utilisation de génériques	1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 21	14
↑ Du risque d'infection VIH de la population	1, 3, 7, 12, 14, 16, 17, 19, 21	9
↑ Efficacité de la PrEP	1, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 19	8
↑ De la prévalence et de l'incidence du VIH	5, 8, 10, 11, 14, 18, 19, 21	8
↑ Adherence à la PrEP	1, 3, 7, 13, 16	5
Utilisation PrEP à la demande	8, 11, 19	3
↑ Prix ART	2, 4	2
↑ Horizon temporel	10, 21	2
↓ Utilisation de préservatif	2, 17	2
↓ Taux d'actualisation	4, 11	2
↑ De la qualité de vie sous PrEP	1	1
↑ Nombre d'HSB éligibles à la PrEP	10	1
↑ Coût soins de santé lié au VIH	11	1

Dans la majorité des études, le RDCR est très sensible aux variations des coûts : si le prix de la PrEP diminue, le RDCR suit la même tendance. On observe l'effet inverse avec les coûts liés au VIH. Les variations des conditions d'épidémie du VIH influencent aussi fortement le RDCR. Plus l'incidence et la prévalence sont élevées, plus le rapport coût-efficacité s'améliore. Il en est de même pour le niveau de risque d'infection VIH dans la population étudiée : plus il augmente, plus le RDCR diminue. Enfin, en termes de modélisation, l'allongement de l'horizon temporel fait baisser le RDCR car permet de prendre en compte un nombre plus important d'infections cumulées évitées.

# **DISCUSSION**

## **I. Limites**

### **1. Limites de la revue de littérature**

Cette revue systématique de littérature présente plusieurs limites.

Tout d'abord, seuls les articles rédigés en anglais et en français ont été retenus. Bien que la majorité des références aient été publiées en anglais, nous avons dû exclure une référence disponible seulement en langue tchèque (47).

Ensuite, durant la phase de sélection, nous avons dû exclure six références après la lecture intégrale du texte, car il ne s'agissait que de résumé de d'articles introuvables (48) (49) (50) (51) (52) (53).

Enfin, nous n'avons pas réalisé d'analyse de la qualité des articles médico-économiques.

### **2. Limites propres aux études intégrées dans la revue systématique de littérature**

Nous avons relevé des limites au sein même des études intégrées dans la revue.

Premièrement, les auteurs d'une étude ont déclaré avoir des conflits d'intérêts (32) et auteurs de trois autres études n'ont pas apporté d'information à ce sujet (54) (55) (29).

Deuxièmement, les modèles utilisés dans les études avaient certaines limites. La baisse indirecte de la transmission du VIH dans les populations sous PrEP n'a pas été prise en compte et conduisant ainsi à une sous-estimation du bénéfice net du programme de PrEP (modèle statique plutôt que dynamique). L'absence de prise en compte de cas secondaires de VIH suite à la contamination d'une personne, sous-estimait les coûts liés au VIH (modèle statique plutôt que dynamique). L'absence de prise en compte de la possible baisse future du coût des ART avait tendance à surestimer les coûts liés au VIH et donc probablement rendre la PrEP moins coût-efficace. La plupart du temps les coûts indirects n'étaient pas mentionnés (par exemple, la perte de temps d'occupation au travail, les soins à domicile, les frais de déplacements, les frais liés à l'énergie etc.) ce qui avait tendance à minimiser les coûts globaux liés à la PrEP et au VIH.

Troisièmement, la question de la résistance aux ARV n'a pas été mentionnée. Cette question reste encore floue dans la communauté scientifique. Des essais contrôlés

randomisés n'ont pas retrouvé de majoration majeure de la résistance au traitement (56). Cependant, la résistance à ce traitement n'est pas complètement comprise. Dans la pratique quotidienne, la PrEP n'est pas utilisée dans les conditions bien contrôlées disponibles dans les essais, ce qui suggère que l'utilisation généralisée de la PrEP peut entraîner une résistance accrue aux médicaments. (57) De plus, l'émergence de la résistance virale au Ténofovir et Emtricitabine dans le cadre de la PrEP ne fait pas l'objet d'une veille sanitaire systématique en population générale. L'apparition de résistance virale est possible en cas d'usage élargi d'antirétroviraux en population générale, comme avec d'autres antiviraux (par exemple, pour le Valaciclovir ...). Une émergence de résistance génèrerait donc une baisse d'efficacité et avec un retentissement sur le plan médico-économiques.

Quatrièmement, la problématique des effets indésirables de la PrEP a été très peu abordée dans les références de cette revue systématique de littérature.

En effet, plusieurs études récentes (58) (59) (60) ont rapporté des modifications de la densité minérale osseuse (DMO) durée et dose-dépendante chez les patients sous PrEP, avec une différence moyenne de -0,82 % au niveau du rachis lombaire (IC à 95 % = -1,28, -0,37, I2 = 38 %) et de -0,81 % (IC à 95 % = -1,22, -0,40, I2 = 48 %) au niveau de la hanche totale par rapport aux patients sans PrEP. Cet effet est imputable au TDF par une action directe sur les ostéoclastes et/ou ostéoblastes et indirecte par une action rénale sur le métabolisme phosphocalcique (61). Par ailleurs, il n'a pas été constaté de surrisque fracturaire (58). Le TDF est aussi utilisé dans le traitement du VIH et du virus de l'hépatite B. Il existe des recommandations actuelles de supplémentation par vitamine D et calcium chez les patients VIH positifs traités par TDF (62) (63). Actuellement il existe peu de préconisations sur la santé osseuse pour les utilisateurs de la PrEP. Ce manque d'information peut être expliqué par le fait que la perte de DMO sous PrEP est plus faible que dans le cas du VIH, et que la PrEP est souvent vue comme une intervention limitée dans le temps avec des impacts pouvant être réversibles à l'arrêt. Cependant, avec le déploiement récent chez un grand nombre de jeunes utilisateurs et pendant une longue durée, un possible retentissement osseux et à prendre en compte, d'autant plus qu'une supplémentation vitamino-calcique est simple à mettre en place en pratique, mais reste non évaluée dans cette indication à ce jour.

Après avoir abordé les effets osseux, il est indispensable d'évoquer les atteintes rénales en lien avec PrEP. Les études pharmacologiques (64) ont montré que les phosphonates de nucléotides acycliques tels que le Ténofovir pénètrent dans les cellules rénales et sont à l'origine de lésions cellulaires principalement en perturbant la fonction mitochondriale. Le Ténofovir est pourvoyeur de tubulopathie proximale avec pertes

électrolytiques par inhibition de la réabsorption (notamment des cas de Syndrome de Fanconi ont été rattachés au Ténofovir) et d'insuffisance rénale aigue. Cette toxicité se manifeste par un déclin accéléré de la fonction rénale. Dans les études d'efficacité de la PrEP, la toxicité rénale est peu rapportée. Certains auteurs se sont intéressés à la question et n'ont pas souligné d'altération de la fonction rénale (65). Cependant, les patients inclus étaient souvent suivis sur une courte période (< deux ans) et avaient tous une fonction rénale de base normale. A l'inverse, de récentes études ont mis en évidence une altération de la fonction rénale chez les patients sous PrEP (66). Ce risque serait surtout présent chez les patients âgés et ceux présentant un dysfonctionnement rénal préexistant (67). Il semblerait que les atteintes soient réversibles (au moins partiellement) à l'arrêt du traitement (68).

Ces éléments sont fondamentaux et à prendre en compte dans l'évaluation de la qualité de vie sous PrEP, qui risquerait donc d'être altérée, et ferait reconsidérer le bénéfice en termes de QALY. De plus, les coûts générés par la prise en compte de ces effets indésirables (comme par exemple, prix d'une ostéodensitométrie et/ou d'une supplémentation vitamino-calcique) ne sont pas intégrés dans l'analyse. Il est probable que la durée des études incluses dans la revue systématique de littérature ait un rôle à jouer dans la minimisation des effets indésirables : la toxicité de la PrEP est d'autant moins observable que la durée d'étude est courte, ainsi la qualité de vie est surestimée et coûts sous-évalués. Enfin, la PrEP reste toujours un traitement récent, la mise en place de systèmes de vigilance et la réalisation de nouvelles études (notamment de toxicité) permettront de récolter d'avantages de données en termes d'effets indésirables.

Cinquièmement, dans la majorité des cas, les études n'ont pas décrit et/ou envisagé des comportements sexuels associés à l'utilisation de la PrEP (hausse du nombre de partenaires et des pratiques à risques, baisse de l'utilisation du préservatif). On retrouve des résultats comparables dans la littérature, notamment dans les essais iPrEX (20), IPERGAY-ANRS (22) et PROUD (21) chez les HSH. Une récente revue systématique de littérature et méta-analyse sur la compensation des risques (69) (70) comprenant l'analyse de 15 essais contrôlés randomisés n'a pas mis en évidence de modifications significatives des comportements à risque suite à l'introduction de la PrEP. Cependant, d'autres études (71) montreraient une augmentation des comportements à risque et la diminution du port du préservatif, à l'origine d'une hausse de l'incidence des IST (chlamydia et gonocoque surtout). En pratique clinique, on remarque que l'augmentation de l'incidence des IST est concomitante au déploiement de la PrEP. De ce fait, il existe potentiellement des coûts additionnels (comme par exemple, le coût du diagnostic et du traitement d'une IST

bactérienne) liés à l'évolution des comportements, et non pris en compte dans les études, générant peut-être une baisse du rapport coût-efficacité de la PrEP.

Sixièmement, nous avons observé que le RDCR était très sensible aux conditions épidémiques du VIH : plus l'incidence est haute, plus le RDCR baisse, et donc plus la PrEP est coût-efficace. Cependant, les études ont été réalisées à un instant donné, avec une incidence donnée, dans un pays donné. Le coût-bénéfice est calculé en postulant sur un nombre de cas évités à partir d'un risque de contamination. Si l'incidence baisse, le risque d'être contaminé baisse et donc le rapport coût-efficacité devrait être réévalué. De plus, dans l'hypothèse d'une baisse de l'incidence VIH, la question de la légitimité de la PrEP se discuterait, d'où l'intérêt de reconduire des études médico-économiques en fonction de l'évolution des paramètres épidémiques. De la même façon, si l'incidence du VIH dans la population cible ne baisse pas ou trop peu, l'intérêt de la PrEP est aussi discutable.

Enfin, afin de conclure pour chaque étude sur la valeur coût-efficace ou non de la PrEP, nous nous sommes basées sur des seuils de coût-efficacité communément admis dans les pays, qui restent hétérogènes et non actualisés depuis des années.

## **II. Forces de l'étude**

Cette revue systématique de littérature présente plusieurs forces liées à la rigueur de sa méthodologie. Chaque étape a été réalisée de manière indépendante par les deux chercheuses à l'aide de la grille PRISMA. Ceci a permis de limiter les biais de sélection et d'améliorer la reproductibilité. En cas de discordance, une troisième chercheuse a été sollicitée pour trancher sur l'incertitude.

De plus, le choix de la revue systématique de littérature est adapté à la question de recherche.

Les équations de recherche élaborées et le choix de la période de publication ont permis une recherche exhaustive et d'éviter toute perte de référence pertinente. Les principales bases de données reconnues dans la communauté scientifique médicale internationale ont été interrogées. Ce recueil a été complété par une recherche manuelle et un examen des bibliographies de chaque revue retenue. Le nombre de références finalement intégré dans la revue était satisfaisant.

Nous avons utilisé le RDCR en tant que critère principal, permettant une meilleure comparabilité des résultats étant donné qu'il est utilisé comme critère de jugement principal dans la majorité des études. Il semble être le paramètre le plus adapté pour répondre à la question puisqu'il tient compte des économies liées aux coûts des événements de santé évités, des gains en termes de qualité de vie (et longévité) associés ainsi que d'autres facteurs tels que les ressources nécessaires à l'application du programme.

### **III. Application en médecine générale**

La prescription de la PrEP initialement réservée aux spécialistes a été généralisée aux médecins libéraux en juin 2021. Dans le contexte d'élargissement de la primo-prescription de la PrEP à l'ensemble des prescripteurs, l'étude EPI-PHARE (72) recense 3800 primo-prescriptions effectuées par des prescripteurs libéraux au premier semestre 2022 représentant 41 % de l'ensemble des initiations de PrEP (dont 88 % par des médecins généralistes).

Ainsi, il est à prévoir une modification du rapport coût-efficacité de la PrEP depuis sa généralisation en médecine générale.

Premièrement, nous avons pu observer dans cette étude que le RDCR est très sensible au niveau de risque de la population ciblée. La généralisation de la prescription de la PrEP en médecine générale peut entraîner une diminution du caractère coût-efficace du traitement avec une prescription qui ciblerait une population plus large et à moindre risque d'infection au VIH. Pour cela, il est important d'informer les médecins généralistes des conditions de prescription et de l'ensemble des paramètres à prendre en compte notamment concernant les effets indésirables avant d'initier ce traitement. De nouveaux supports sont mis à disposition des médecins pour l'aide à la prise en charge et à la primo-prescription de la PrEP avec des fiches questions-réponses et des fiches pratiques d'utilisation par la HAS (73), par l'association AIDES (74), par le site web VIHclic (24), le Collège de la Médecine Générale (18) ainsi qu'une formation FormaPrEP (75) qui est disponible en ligne et gratuite.

Deuxièmement, le suivi des patients en médecine générale peut améliorer le rapport coût-efficacité dans le cadre d'une diminution des coûts et une possible amélioration de la qualité de vie des patients. En effet, les consultations de médecine générale ont un coût

inférieur et sont plus accessibles que celles réalisées à l'hôpital ou en centre spécialisé. Le suivi par un médecin unique dans le cadre de la prévention du VIH peut également diminuer les doublons dans la réalisation d'examen biologiques et les renouvellements d'ordonnance. Le suivi centralisé par le médecin généraliste peut par ailleurs diminuer le risque d'effets indésirables en diminuant les risques de co-prescription de médicaments néphrotoxiques et d'automédication par un suivi plus fréquent. La méconnaissance d'un patient sous PrEP par son médecin généraliste peut être à l'origine d'évènements indésirables. L'accessibilité des consultations en médecine générale peut aussi permettre la prise en charge précoce des effets indésirables. Effectivement, il est observé que 16 % des utilisateurs de la PrEP en France (72) ont reçu des co-médications de traitements néphrotoxiques. D'autre part, par son rôle clé de prévention, le médecin généraliste est en mesure d'assurer un suivi rapproché concernant les stratégies de prévention tels que le dépistage des IST, des conseils en matière de prévention des comportements à risque et sur l'usage du préservatif.

Troisièmement, on peut émettre l'hypothèse qu'il existe en médecine générale une amélioration de l'efficacité du traitement par l'augmentation de l'observance. Cela pourrait s'expliquer par la diminution des perdus de vue présentant une rupture d'adhésion au traitement puisque le patient aura l'occasion de revenir en consultation pour d'autres motifs. Par ailleurs, l'étude EPI-PHARE (72) réalisant le suivi de l'utilisation de la PrEP constate que l'efficacité de la PrEP semble être plus faible dans les conditions réelles que ce qui est rapporté dans les essais cliniques. On note d'autre part une efficacité de 93 % chez les HSH à haut risque d'infection au VIH présentant une bonne observance. Il est donc important de renforcer les efforts pour optimiser le suivi de l'observance de la PrEP pour garantir la meilleure efficacité de celle-ci en particulier chez les jeunes et les personnes défavorisées sur le plan socio-économique.

#### **IV. Ouverture**

L'utilisation de la PrEP dans le cadre de la prévention du VIH est une méthode ayant prouvé son efficacité et fait partie des rares indications de chimioprophylaxie en France au même titre que celle pour le Paludisme.

Au travers de notre revue, nous pouvons nous apercevoir qu'il se révèle être un outil de Santé Publique précieux et coût-efficacité. Pour optimiser sa rentabilité, il convient

de cibler de façon appropriée les populations à incidence élevée au VIH, de maximiser l'observance du traitement et de prendre en considération les enjeux iatrogéniques lors de sa prescription.

La PrEP deviendrait même génératrice d'économie lors de son utilisation en mode discontinue à la demande. Pour étayer cette hypothèse, il serait nécessaire à l'avenir de réaliser de nouvelles études sur ce mode de prescription, des effets sur la santé et ses coûts engendrés.

De plus, d'autres traitements de chimioprophylaxies sont en cours d'études dans la prévention de l'infection au VIH dont le cabotegravir injectable à action prolongée (CAB-LA). Les études ont constaté que l'utilisation du CAB-LA entraînait une réduction relative de 79 % du risque d'infection par le VIH par rapport à la PrEP orale (76) (77). La forme injectable se révèle acceptable et parfois préférée dans les études examinant les préférences communautaires et pourrait s'avérer être un atout quant à l'observance face à la prise quotidienne de médicaments oraux.

L'option offerte par le CAB-LA pourrait rendre la prévention plus simple ou moins lourde pour tous les sexes et éviter la stigmatisation associée à la thérapie orale quotidienne. Toutefois, il faut notifier que le risque de résistance peut aussi exister en cas de mauvais usage de la forme injectable.

Le CAB-LA est autorisé depuis juillet 2022 par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et est devenu le premier médicament antirétroviral injectable disponible dans le cadre de la prévention du VIH.

Il est essentiel de poursuivre les études en ce sens et de préciser sa plus-value en termes de Santé Publique par la réalisation d'études médico-économiques.

## CONCLUSION

L'objectif de cette revue systématique de la littérature était d'étudier le rapport coût-utilité de l'utilisation de la PrEP chez les HSH dans les pays développés. Sur les 1461 références extraites, 21 articles médico-économiques ont été inclus. Les résultats exprimés en RDCR sont très hétérogènes et répartis de part et d'autre des seuils de coûts-efficacité. Certains RDCR sont négatifs (PrEP génératrice d'économie), tandis que d'autres dépassent le million de dollars (1 474 000 US \$/QALY dans l'étude de Ross et al. (2017) (44)).

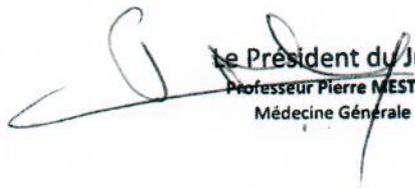
L'analyse comparative des données permet de conclure que la PrEP est coût-efficace chez les HSH à risque d'infection élevé au VIH dans un contexte sanitaire comparable à la France. Il n'y a pas assez d'études évaluant le mode de prise discontinue pour statuer sur sa rentabilité mais il semblerait que son utilisation soit plus intéressante sur le plan médico-économique que la prise continue. Il existe plusieurs facteurs modulateurs expliquant une variabilité importante dans les résultats de notre revue.

De meilleurs rapports coût-utilité sont obtenus en ciblant les groupes à haute incidence du VIH, lorsque l'adhésion et l'efficacité de la PrEP sont importantes et lorsque le prix du traitement de PrEP baisse.

A l'avenir, il conviendra de réévaluer la rentabilité de la PrEP par de futures études suite à l'élargissement de la primo-prescription en médecine libérale, de la poursuite de la baisse du prix du traitement, de l'évolution de la prévalence du VIH et du suivi des effets indésirables sur le long terme. Ces études devront intégrer les futures données concernant l'efficacité en vie réelle et les coûts directs et indirects liés à la prise de PrEP non pris en compte dans les études dont la courte durée de suivi peut potentiellement minimiser les effets indésirables au long terme.

Enfin, l'arrivée de nouvelles chimioprophylaxies telles que le CAB-LA offrent de nouvelles perspectives dans la prévention du VIH.

vu  
Toulouse le 12/09/2023

  
Le Président du Jury  
Professeur Pierre MESTHÉ  
Médecine Générale

Toulouse le 18/09/23  
Vu et permis d'imprimer  
58  
Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Odontologie, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. VIH/sida [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida>
3. CNS W. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
4. SPF. Bulletin de santé publique VIH-IST. Décembre 2022. [Internet]. [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2022>
5. 90-90-90\_fr.pdf [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/90-90-90\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_fr.pdf)
6. UNAIDS\_FactSheet\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf)
7. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003255.
8. Stromdahl S, Hickson F, Pharris A, Sabido M, Baral S, Thorson A. A systematic review of evidence to inform HIV prevention interventions among men who have sex with men in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 16 avr 2015;20(15):21096.
9. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/24-25/2022\\_24-25\\_0.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/24-25/2022_24-25_0.html)
10. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, 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.
11. 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.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* 1 sept 2016;375(9):830-9.
13. Bavinton BR, Jin F, Prestage G, Zablotska I, Koelsch KK, Phanuphak N, et al. The Opposites Attract Study of viral load, HIV treatment and HIV transmission in serodiscordant homosexual male couples: design and methods. *BMC Public Health.* 4 sept 2014;14:917.
14. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 5 août 1999;341(6):394-402.
15. vih.org [Internet]. [cité 21 août 2023]. Chiffres du VIH en 2010: Stagnation en eaux troubles. Disponible sur: <https://vih.org/20111130/chiffres-du-vih-en-2010-stagnation-en-eaux-troubles/>
16. <https://www.facebook.com/vih.org>. vih.org. [cité 13 août 2023]. PrEP: La primo-prescription débarque en ville. Disponible sur: <https://vih.org/20201204/prep-la-primo-prescription-debarque-en-ville/>
17. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 juill 2023]. Truvada. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truvada>

18. labonne laetitia. CMG. 2022 [cité 26 juill 2023]. PrEP : primo-prescription en soins primaires. Disponible sur: <https://lecmg.fr/prep-primo-prescription-en-soins-primaires/>
19. <https://www.facebook.com/vih.org>. vih.org. [cité 1 juill 2023]. PrEP : la prophylaxie pré-exposition contre le VIH. Disponible sur: <https://vih.org/dossier/la-prep-ou-prophylaxie-pre-exposition/>
20. 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.
21. 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.
22. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 3 déc 2015;373(23):2237-46.
23. Molina JM, Ghosn J, Assoumou L, Delaugerre C, Algarte-Genin M, Pialoux G, et al. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV*. août 2022;9(8):e554-62.
24. VIH Clic [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Consultation initiale : mise en place de la PrEP. Disponible sur: <https://vihclic.fr/preventions/consultation-initiale-mise-en-place-de-la-prep/>
25. [guide\\_methodo\\_vf.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf) [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
26. Guillon M. Evaluation économique des programmes d'activité physique chez les patients atteints de pathologies chroniques. Inserm [Internet]. 2019 [cité 21 août 2023]; Disponible sur: [https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Communication\\_1.html](https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Communication_1.html)
27. Irina C, Mattias N, Nancy T, Chris DL, Mark L. Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé.
28. Goedel WC, Chan PA, King MRF, Prosperi MCF, Marshall BDL, Galárraga O. Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men. *R I Med J* 2013. 1 nov 2019;102(9):36-9.
29. Goedel WC, Chan PA, King MRF, Prosperi MCF, Marshall BDL, Galárraga O. Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men. *R I Med J* 2013. 1 nov 2019;102(9):36-9.
30. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. Cost effectiveness of « on demand » HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medecale*. févr 2015;26(1):23-9.
31. Drabo EF, Hay JW, Vardavas R, Wagner ZR, Sood N. A Cost-effectiveness Analysis of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Among Los Angeles County Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2016;63(11):1495-504.
32. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver DAMC. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. déc 2016;16(12):1423-9.
33. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pialoux G, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. *AIDS Lond Engl*. 2018;32(1):95-102.
34. Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with

- men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis.* janv 2018;18(1):85-94.
35. Ong KJ, Desai S, Field N, Desai M, Nardone A, van Hoek AJ, et al. Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* oct 2017;22(42).
  36. van de Vijver DAMC, Richter AK, Boucher CAB, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Kollan C, Nichols BE, et al. Cost-effectiveness and budget effect of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in Germany from 2018 to 2058. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* févr 2019;24(7).
  37. Ginsberg GM, Chemtob D. Cost utility analysis of HIV pre exposure prophylaxis among men who have sex with men in Israel. *BMC Public Health.* 27 févr 2020;20(1):271.
  38. O Murchu E, Teljeur C, Hayes C, Harrington P, Moran P, Ryan M. Cost-Effectiveness Analysis of a National Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Program in Ireland. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* juill 2021;24(7):948-56.
  39. Reyes-Uruña J, Campbell C, Diez E, Ortún V, Casabona J. Can we afford to offer pre-exposure prophylaxis to MSM in Catalonia? Cost-effectiveness analysis and budget impact assessment. *AIDS Care.* juin 2018;30(6):784-92.
  40. van Hoek AJ, Reitsema M, Xiridou M, van Sighem A, van Benthem B, Wallinga J, et al. Offering a choice of daily and event-driven preexposure prophylaxis for men who have sex with men in the Netherlands: a cost-effectiveness analysis. *AIDS Lond Engl.* 1 août 2021;35(10):1677-82.
  41. Adamson BJS, Carlson JJ, Kublin JG, Garrison LP. The Potential Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis Combined with HIV Vaccines in the United States. *Vaccines.* 24 mai 2017;5(2).
  42. Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2014;58(7):1027-34.
  43. Choi H, Suh J, Lee W, Kim JH, Kim JH, Seong H, et al. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV in men who have sex with men in South Korea: a mathematical modelling study. *Sci Rep.* 3 sept 2020;10(1):14609.
  44. Yamamoto N, Koizumi Y, Tsuzuki S, Ejima K, Takano M, Iwami S, et al. Evaluating the cost-effectiveness of a pre-exposure prophylaxis program for HIV prevention for men who have sex with men in Japan. *Sci Rep.* 23 févr 2022;12(1):3088.
  45. McKenney J, Chen A, Hoover KW, Kelly J, Dowdy D, Sharifi P, et al. Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178170.
  46. Ross EL, Cinti SK, Hutton DW. Implementation and Operational Research: A Cost-Effective, Clinically Actionable Strategy for Targeting HIV Preexposure Prophylaxis to High-Risk Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 juill 2016;72(3):e61-67.
  47. Skoupá J, Švecová K, Snopková S. [Cost-effectiveness analysis for HIV pre-exposure prophylaxis in a high-risk population in the Czech Republic]. *Klin Mikrobiol Infekcni Lek.* mars 2020;26(1):18-24.
  48. Marshall L, Teljeur C, Murchu E O, Harrington P, Ryan M. PIN125 SYSTEMATIC REVIEW OF COST-EFFECTIVENESS: PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS (PREP) FOR THE PREVENTION OF HIV. *Value Health.* 2019;22((Marshall L.; Teljeur C.) Health Information and Quality Authority, Dublin, Ireland):S659.
  49. Revill P, Dwyer E. Pre-exposure prophylaxis is cost-effective for HIV in the UK. *Lancet Infect Dis.* janv 2018;18(1):10-1.
  50. Vaidya N, Campbell J. A cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV: a us payer perspective. *Value Health.* 2015;18(3):A236-A237.

51. Reitsema M, Van Hoek AJ, Xiridou M, Wallinga J, Van Benthem B, Van Sighem A, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in MSM with event-driven and daily regimens. *Sex Transm Infect.* 2019;95((Reitsema M.; Van Hoek A.J.; Wallinga J.) Centre for Infectious Diseases Control, National Institute for Public Health and The Environment, Bilthoven (RIVM), Bilthoven, Netherlands):A245.
52. Amick AK, Ege Eskibozkurt G, Hosek S, Flanagan C, Landovitz RJ, Freedberg K, et al. COST-EFFECTIVENESS of HIV PrEP among YOUNG MEN WHO HAVE SEX with MEN in the US. *Top Antivir Med.* 2022;30(1 SUPPL):334-5.
53. Kopenhagen RT, Sorensen SW, Farnham PG, Sansom SL. The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 oct 2011;58(2):e51-52.
54. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med.* 17 avr 2012;156(8):541-50.
55. Chen A, Dowdy DW. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making. *PloS One.* 2014;9(10):e108742.
56. Younger J, Raboud J, Szadkowski L, Harrigan R, Walmsley S, Bayoumi AM, et al. Tenofovir and emtricitabine resistance among antiretroviral-naïve patients in the Canadian Observational Cohort Collaboration: implications for PrEP. *Antivir Ther.* 2019;24(3):211-20.
57. Dimitrov D, Boily M, Hallett T, Albert J, Boucher C, Mellors J, et al. How Much Do We Know about Drug Resistance Due to PrEP Use? Analysis of Experts' Opinion and Its Influence on the Projected Public Health Impact. *PLOS ONE.* 8 juill 2016;11(7).
58. Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther.* 2020;25(1):21-32.
59. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad.* 4(4):215-24.
60. Chang J, Do D, Delgado H, Kanimian N, Huynh A. A retrospective analysis of bone loss in tenofovir-emtricitabine therapy for HIV PrEP. *Int J STD AIDS.* déc 2022;33(14):1183-92.
61. Boileau M, Routier E, Pouvelle A, Lambotte O, Robert C. Tenofovir-induced osteoporosis fracture in a patient using PrEP: A pitfall for the oncologist. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2023;182:53-6.
62. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and Bone Health. *Curr Opin HIV AIDS.* mai 2016;11(3):326-32.
63. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev.* 2016;18(2):59-68.
64. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 déc 2018;13(12):1897-908.
65. Krakower DS, Mayer KH. Renal Function and Tenofovir Disoproxil Fumarate for Preexposure Prophylaxis: How Safe Is Safe Enough? *J Infect Dis.* 1 oct 2016;214(7):983-5.
66. Heron JE, McManus H, Vickers T, Ryan K, Wright E, Carter A, et al. Renal impairment associated with tenofovir disoproxil fumarate for antiretroviral therapy and HIV pre-exposure prophylaxis: An observational cohort study. *PloS One.* 2023;18(2):e0280339.
67. Drak D, Mcmanus H, Vickers T, Heron JE, Vaccher S, Zablotska I, et al. Renal impairment in a large-scale HIV preexposure prophylaxis implementation cohort. *AIDS Lond Engl.* 15 nov 2021;35(14):2319-26.
68. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD,

- Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:354908.
69. O Murchu E, Marshall L, Teljeur C, Harrington P, Hayes C, Moran P, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open.* 11 mai 2022;12(5):e048478.
70. 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(sup1):48-55.
71. Tripathi A, Whiteside YO, Duffus WA. Perceptions and attitudes about preexposure prophylaxis among seronegative partners and the potential of sexual disinhibition. *South Med J.* oct 2013;106(10):558-64.
72. EPI-PHARE [Internet]. 2022 [cité 2 juill 2023]. Suivi de l'utilisation de la PrEP au VIH. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/suivi-utilisation-prep-vih-2022/>
73. Laëtitia G. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire. 2021;
74. [aides\\_guide\\_prep\\_2018\\_fr.pdf](https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc_telechargement/aides_guide_prep_2018_fr.pdf) [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc\\_telechargement/aides\\_guide\\_prep\\_2018\\_fr.pdf](https://www.aides.org/sites/default/files/Aides/bloc_telechargement/aides_guide_prep_2018_fr.pdf)
75. FormaPrEP - Plateforme d'apprentissage en ligne FormaPrEP [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.formaprep.org/>
76. L'ONUSIDA se félicite de l'autorisation du cabotegravir injectable à action prolongée en tant que prophylaxie pré-exposition dans le cadre de la prévention du VIH [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2021/december/20211222\\_cabotegravir](https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2021/december/20211222_cabotegravir)
77. L'OMS recommande le cabotegravir à longue durée d'action pour la prévention du VIH [Internet]. [cité 29 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention>

## ANNEXES

### Annexe 1 : Liste des articles inclus dans la revue systématique

1. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med.* avr 2012;156(8):541-50.
2. Schneider K, Gray RT, Wilson DP. A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr (2)2014;58(7):1027-34.
3. Chen A, Dowdy DW. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making. *PloS One.* 2014;9(10):e108742.
4. Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. Cost effectiveness of « on demand » HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale.* janv 2015;26(1):23-9.
5. Drabo EF, Hay JW, Vardavas R, Wagner ZR, Sood N. A Cost-effectiveness Analysis of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Among Los Angeles County Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 2016;63(11):1495-504.
6. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver DAMC. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* déc 2016;16(12):1423-9.
7. MacFadden DR, Tan DH, Mishra S. Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20791.

8. Reyes-Urueña J, Campbell C, Diez E, Ortún V, Casabona J. Can we afford to offer pre-exposure prophylaxis to MSM in Catalonia? Cost-effectiveness analysis and budget impact assessment. *AIDS Care*. juin 2018;30(6):784-92.
9. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pialoux G, et al. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. *AIDS Lond Engl*. janv 2018;32(1):95-102.
10. Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, et al. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis*. janv 2018;18(1):85-94.
11. Ong KJ, Desai S, Field N, Desai M, Nardone A, van Hoek AJ, et al. Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. oct 2017;22(42).
12. Ross EL, Cinti SK, Hutton DW. Implementation and Operational Research: A Cost-Effective, Clinically Actionable Strategy for Targeting HIV Preexposure Prophylaxis to High-Risk Men Who Have Sex With Men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. juill 2016;72(3):e61-67.
13. McKenney J, Chen A, Hoover KW, Kelly J, Dowdy D, Sharifi P, et al. Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. *PloS One*. 2017;12(6):e0178170.
14. Adamson BJS, Carlson JJ, Kublin JG, Garrison LP. The Potential Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis Combined with HIV Vaccines in the United States. *Vaccines*. mai 2017;5(2).
15. Van de Vijver DAMC, Richter AK, Boucher CAB, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Kollan C, Nichols BE, et al. Cost-effectiveness and budget effect of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in Germany from 2018 to 2058. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. févr 2019;24(7).

16. Goedel WC, Chan PA, King MRF, Prosperi MCF, Marshall BDL, Galárraga O. Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men. *R I Med J* 2013. nov 2019;102(9):36-9.
17. Choi H, Suh J, Lee W, Kim JH, Kim JH, Seong H, et al. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV in men who have sex with men in South Korea: a mathematical modelling study. *Sci Rep.* sept 2020;10(1):14609.
18. Ginsberg GM, Chemtob D. Cost utility analysis of HIV pre exposure prophylaxis among men who have sex with men in Israel. *BMC Public Health.* févr 2020;20(1):271.
19. O Murchu E, Teljeur C, Hayes C, Harrington P, Moran P, Ryan M. Cost-Effectiveness Analysis of a National Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Program in Ireland. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* juill 2021;24(7):948-56.
20. Van Hoek AJ, Reitsema M, Xiridou M, van Sighem A, van Benthem B, Wallinga J, et al. Offering a choice of daily and event-driven preexposure prophylaxis for men who have sex with men in the Netherlands: a cost-effectiveness analysis. *AIDS Lond Engl.* août 2021;35(10):1677-82.
21. Yamamoto N, Koizumi Y, Tsuzuki S, Ejima K, Takano M, Iwami S, et al. Evaluating the cost-effectiveness of a pre-exposure prophylaxis program for HIV prevention for men who have sex with men in Japan. *Sci Rep.* févr 2022;12(1):3088.

## Annexe 2 : Tableau de sélection sur les textes intégraux

Titres des articles sélectionnés sur « titres et résumés »		Sélection réalisée sur la lecture intégrale des textes		
		AJ	AB	MG
1	The Potential Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis Combined with HIV Vaccines in the United States. Adamson et al.	Oui	Oui	Oui
2	The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. Juusola et al.	Oui	Oui	Oui
3	The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model. Koppenhaver et al.	Non	Non	Non
4	Pre-exposure prophylaxis is cost-effective for HIV in the UK. Revill et al.	Non	Non	Non
5	Pre-exposure prophylaxis is broadly cost effective for men who have sex with men. Pas d'auteur, BMJ.	Non	Non	Non
6	PIN125 Systematic review of cost-effectiveness : pre-exposure prophylaxis (PrEP) for the prevention of HIV. Marshall et al.	Non	Non	Non
7	Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study. Mc Fadden et al.	Oui	Oui	Oui
8	Optimal costs of HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men. Mc Kenney et al.	Oui	Oui	Oui
9	Offering a choice of daily and event-driven preexposure prophylaxis for men who have sex with men in the Netherlands: a cost-effectiveness analysis. Van Hoek et al.	Oui	Oui	Oui
10	Implementation and Operational Research: A Cost-Effective, Clinically Actionable Strategy for Targeting HIV Preexposure Prophylaxis to High-Risk Men Who Have Sex With Men. Ross et al.	Oui	Oui	Oui
11	Global dynamics and cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis and structured treatment interruptions based on a multi-scale model. Shen et al.	Non	Oui	Non
12	Evaluating the cost-effectiveness of a pre-exposure prophylaxis program for HIV prevention for men who have sex with men in Japan. Yamamoto et al.	Oui	Oui	Oui
13	Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis strategies: protocol for a methodological systematic review and quantitative synthesis. Thavorn et al.	Non	Non	Non
14	Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. Ong et al.	Oui	Oui	Oui
15	Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. Durand-Zaleski et al.	Oui	Oui	Oui
16	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in MSM with event-driven and daily regimens. Reitseima et al.	Non	Non	Non

17	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. Cambiano et al.	Oui	Oui	Oui
18	Cost-effectiveness of HIV PrEP among young men who have sex with men in the US. Amick et al.	Non	Non	Non
19	Cost-Effectiveness of a Statewide Pre-Exposure Prophylaxis Program for Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men. Goedel et al.	Oui	Oui	Oui
20	Cost-effectiveness and budget effect of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in Germany from 2018 to 2058. Van de Vijver et al.	Oui	Oui	Oui
21	Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV in men who have sex with men in South Korea: a mathematical modelling study. Choi et al.	Oui	Oui	Oui
22	Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. Nichols et al.	Oui	Oui	Oui
23	Cost-Effectiveness Analysis of a National Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Program in Ireland. O Murchu et al.	Oui	Oui	Oui
24	Cost-effectiveness analysis for HIV pre-exposure prophylaxis in a high-risk population in the Czech Republic. Skoupa et al.	Non	Non	Non
25	Cost utility analysis of HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in Israel. Ginsberg et al.	Non	Oui	Oui
26	Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection drug-using men who have sex with men in Canada. Ouellet et al.	Oui	Oui	Oui
27	Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making. Chen et al.	Oui	Oui	Oui
28	Can we afford to offer pre-exposure prophylaxis to MSM in Catalonia? Cost-effectiveness analysis and budget impact assessment. Reyes-Urueña et al.	Oui	Oui	Oui
29	A Systematic Review on Cost Effectiveness of HIV Prevention Interventions in the United States. Huang et al.	Non	Non	Non
30	A Cost-effectiveness Analysis of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Among Los Angeles County Men Who Have Sex With Men. Drabo et al.	Oui	Oui	Oui
31	A cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV: A us payer perspective. Vaidya et al.	Non	Non	Non
32	A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia. Schneider et al.	Oui	Oui	Oui
<b>Total des articles sélectionnés</b>		<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>
<b>Total des articles exclus</b>		<b>11</b>	<b>11</b>	<b>11</b>

### Annexe 3 : Liste des articles exclus et raisons de leur exclusion

<b>Articles exclus de la revue systématique de littérature</b>		<b>Motif d'exclusion</b>
<b>1</b>	The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model. Koppenhaver et al.	Il s'agit du résumé d'un article, donc non exploitable
<b>2</b>	Pre-exposure prophylaxis is cost-effective for HIV in the UK. Revill et al.	Il s'agit du résumé d'un article, donc non exploitable
<b>3</b>	Pre-exposure prophylaxis is broadly cost effective for men who have sex with men. Pas d'auteur, BMJ et al.	Il s'agit du résumé d'un article qui a été présenté à l'ISPOR Europe 2019, non exploitable.
<b>4</b>	Systematic review of cost-effectiveness: pre-exposure prophylaxis (PrEP) for the prevention of HIV. Marshall et al.	Il s'agit du résumé d'un article, donc non exploitable
<b>5</b>	Global dynamics and cost-effectiveness analysis of HIV pre-exposure prophylaxis and structured treatment interruptions based on a multi-scale model. Shen et al.	Mauvais comparateur : absence de groupe utilisant la PrEP seule
<b>6</b>	Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis strategies: protocol for a methodological systematic review and quantitative synthesis. Thavorn et al.	Critère d'exclusion : les auteurs ont inclus des études utilisant d'autres traitements que la PrEP.
<b>7</b>	Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in MSM with event-driven and daily regimens. Reitseima et al.	Il s'agit du résumé d'un article, donc non exploitabl
<b>8</b>	Cost-effectiveness of HIV PrEP among young men who have sex with men in the US. Amick et al.	Il s'agit du résumé d'un article, donc non exploitable
<b>9</b>	Cost-effectiveness analysis for HIV pre-exposure prophylaxis in a high-risk population in the Czech Republic. Skoupa et al.	Critère d'exclusion : langue (article tchèque)
<b>10</b>	A Systematic Review on Cost Effectiveness of HIV Prevention Interventions in the United States. Huang et al.	Critère d'exclusion : cet article ne traite pas de la PrEP mais des autres techniques de prévention du VIH
<b>11</b>	A cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV: A us payer perspective. Vaidya et al.	Il s'agit du résumé d'un article, donc non exploitable
<b>Total des articles exclus après lecture intégrale</b>		<b>11</b>

## Annexe 4.1 : Grille d'extraction des données

N°	Auteurs	Pays	Date	Prévalence	Incidence	Population ciblée	Définition du haut risque	Modalité de la PrEP	Durée de la PrEP	Efficacité	Etude de référence utilisée	Comparateur de la PrEP
1	Juusola et al.	USA	17/04/2012	12.3 % VIH chez les HSH	0,8% 48 000 à 56 000 nouveaux cas par an	HSH	≥ 5 partenaires/an	Continue	1 an	44%	iPREX	Pas de PrEP
2	Schneider et al.	Australie	01/01/2014	pas de donnée nationale 10 % HSH ont le VIH	350 nouveaux cas/an	HSH	> 10 partenaires	Continue	Pas de donnée	95%	iPrex	Pas de PrEP
3	Chen et al.	USA	06/10/2014	19 % chez les HSH en général et 34 % chez les HSH ht risque	Pas de donnée	HSH	Pas de donnée	Continue	1 an	44 % à 92 % (si haute adhérence)	iPrex	Pas de PrEP
4	Ouellet et al.	Canada	01/01/2015	73 000 VIH	Pas de donnée	HSH haut risque non UDI	> 8 partenaires/an	À la demande	1 an	80%	IPERGAY	Pas de PrEP
5	Drabo et al.	USA, comté de Los Angeles City (LAC)	20/08/2016	24.6 % VIH chez les HSH (2013)	50 000 nouveaux cas/an aux USA	HSH de LAC	Pas de donnée	Continue	1 an	51%	iPrex	Plusieurs comparateurs : " Statu quo" : dépister et traiter un VIH si le taux de lymphocytes T CD4+ < 500 mm <sup>3</sup> mm3 "Test and Treat" : tester et traiter immédiatement un VIH, quel que soit le taux de CD4 + "Testing" : dépistage élargi du VIH
6	Nichols et al.	Pays-Bas	22/09/2016	Pas de donnée	8000 nouveaux cas/an	HSH haut risque	> 5 partenaires/an	Continue et à la demande	2 ans	80%	Cohen et al, Muessig Onnel et al	Pas de PrEP
7	Mac Fadden et al.	Canada (Toronto)	23/09/2016	20 % VIH chez les HSH Toronto	300 à 400 nouveaux cas/an	HSH	≥ 36 de partenaires annuel (10 % HSH des plus à risque)	Continue	1,2 ans (durée médiane)	44%	iPREX	Pas de PrEP
8	Reyes-Urueña et al.	Espagne	20/12/2017	11.2 % chez les HSH	2%	HSH définis tels que : transgenres, HSH séronégatifs ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires occasionnels y compris avec HIV+ non traités	Pas de donnée	Continue et à la demande	1 an	86%	PROUD	Pas de PrEP
9	Durand-Zaleski et al.	France	08/09/2017	Pas de données	Pas de données	HSH à haut risque	Rapports non protégés dans les 6 derniers mois avec minimum 2 personnes	À la demande	12,9 mois en moyenne 3,3 mois durée médiane	86%	IPERGAY	Pas de PrEP

10	Cambiano et al.	Royaume-Unis	17/10/2017	57 800 VIH + chez les HSH (2016)	3500/an chez les HSH	HSH testés VIH - l'année passée, avec rapports anaux non protégés dans les 3 derniers mois (sauf si un seul partenaire VIH + mais CV -), consultant souvent pour troubles génito-urinaires	HSH testés VIH - l'année passée, avec rapports anaux non protégés dans les 3 derniers mois (sauf si un seul partenaire VIH + mais CV -), consultant souvent pour troubles génito-urinaires	À la demande	Pas de donnée	86%	IPERGAY et PROUD	Pas de PrEP
11	Ong et al.	Angleterre	19/10/2017	Pas de donnée	2800 nouveaux cas/an 3.8 % ht risque 3.3 % moyen 0,3% bas	HSH haut risque consultant une clinique pour symptômes génito-urinaire	HSH ayant consulté une clinique pour symptômes génito-urinaire pour IST bactérienne dans l'année précédente	Continue	1 an	86%	PROUD, IPERGAY	Pas de PrEP
12	Ross et al.	USA	01/07/2017	12.90 % de VIH chez les HSH	0.68 % par an chez les HSH	HSH haut risque	Risque selon le score HIRI-MSM de 0 à 45	Continue	6 mois	53%	Pas de donnée	Pas de PrEP
13	Mc Kenney et al.	USA	01/06/2017	19%	Pas de donnée	HSH	Pas de donnée	Continue	1 an	86% à 56%	iPrex	Pas de PrEP
14	Adamson et al.	USA	24/05/2017	Pas de donnée	0.24 à 2 %	HSH	Rapports anaux non protégés dans l'année passée	Continue	5 ans	86%	iPERGAY	Pas de PrEP
15	Van de Vijver et al.	Allemagne	14/02/2019	Pas de donnée	2000 / an (2016)	30 % HSH haut risque	> 5 à 30 partenaires (haut) > 30 à 148 (très haut)	Continue	5 ans (durée médiane)	85%	Pas de donnée	Pas de PrEP
16	Goedel et al.	USA (Rhode Island)	01/11/2019	3.5 à 4.7 %	3.51 / 1000 personnes années	HSH du Rhode Island	2 sous-groupes : > 5 et ≥ 10 partenaires	Continue	1 an	76 à 96 %	Miriam Hospital PrEP Clinic	Pas de PrEP
17	Choi et al.	Corée du sud	03/09/2020	7.95 % population générale HSH et 15 % chez les ht risques	1.38 % par an	HSH	8 partenaires / an	Continue	Pas de donnée	80%	PROUD	Pas de PrEP
18	Ginsberg et al.	Israël	01/02/2020	3 % population globale 2,4% chez les HSH 3% population générale	178 nouveaux cas / 1000 parmi les HSH	HSH à haut risque volontaires pour payer une assurance supplémentaire (système actuel israel)	Rapports anaux non protégés	Continue et à la demande	1 an	86%	Pas de donnée	Pas de PrEP
19	O Murchu et al.	Irlande	24/07/2021	Pas de donnée	11 personnes / 100 000 habitants (2018)	HSH	2 épisodes de rapports anaux non protégés sur les 6 derniers mois, et/ou diagnostic d'IST bactérienne aiguë sur 1 an, et/ou utilisation d'une PPE sur l'année dernière suite à des rapports et/ou rapport(s) sexuel(s) sous l'influence de drogues sur les 6 derniers mois	Continue	5 ans	86%	Données de méta-analyse	Pas de PrEP
20	Van Hoek et al.	Pays-Bas	01/08/2021	Pas de donnée	664 nouveaux cas (2018)	HSH (transgenres inclus)	≥ 20 partenaires dans les 6 derniers mois	Continue et choix (entre continue et à la demande)	3 ans	86%	IPERGAY	Pas de PrEP
21	Yamamoto et al.	Japon	23/02/2022	Pas de donnée	3.8 %/an chez les HSH	HSH bas risque	Pas de donnée	Continue	Pas de donnée	99%	Pas de donnée	Pas de PrEP

## Annexe 4.2 : Grille d'extraction des données (suite)

N°	Auteurs	RDCR	Variation RDCR ↑	Variation RDCR ↓	QALYs	Nombre de cas évités	Coûts annuel PrEP	Coûts directs PrEP	Coûts indirects PrEP	Coûts global VIH	Coûts directs VIH	Coûts indirects VIH	Conséquences envisagées suite à la prise de PrEP	Taux d'actualisation	Horizon temporel
1	Juusola et al.	Tous les HSH : 216 480 US \$ / QALY 20 % des HSH : 172 091 US \$ / QALY HSH avec > de 5 partenaires/an : 52 443 US \$ / QALY	↑ de la couverture à l'ensemble des HSH ↓ efficacité PrEP Prévalence < 15% chez les haut risques	↑ efficacité ↑ adhérence ↑ du risque de VIH de la population ↑ la qualité de vie sous prep ↓ prix PrEP	20-100 % HSH : gain 550 200 à 2,220 M 20-100 % HSH haut risque : 352 840 à 1,440 M	Cibler 20-100 % HSH sur 20 ans : ↓ 13 % à 51 % = 62 759 à 250 000 cas	9 312 \$ /an	Visites annuelles, actes de biologie (sérologie initiale + suivi), conseils de prévention, traitement	Pas de donnée	VIH asymptomatique sans traitement : 4100 à 6000 \$ /an VIH+ traité : 21800 \$ /an (6200 \$ + 15 600 \$ ART) SIDA traité 25 500 \$ /an (9950\$ + ART)	ART Suivi médical Biologie	Pas de donnée	hypothèse ↑ risques : RDCR inchangé	3%	20 ans
2	Schneider et al.	10 à 30 % des HSH : > 400 000 AUS \$/QALY 15 à 30 % des HSH avec +de 10 partenaires : 110 000 AUS \$/QALY 25 à 30 % des HSH en couple sérodiscordant : 8400 - 11 575 AUS \$/QALY	Pas de donnée	↓ utilisation préservatif ↓ prix PrEP ↑ prix ART	Pas de donnée	718 en 10 ans	9 596 \$ /an	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	hypothèse d'absence de baisse d'usage du préservatif et d'absence de changement dans du nombre de partenaires Conséquences : ↓ du préservatif de 75 % dans les partenariats où l'un prend la PrEP à l'origine d'une ↑ du RDCR de la stratégie la plus rentable, mais reste rentable donc pas de sous estimation	3%	10 ans
3	Chen et al.	Tous les HSH : 160 000 US \$ / QALY	↑ usage préservatif	↑ du risque d'infection au VIH de la population ↑ la qualité de vie sous prep ↑ de l'adérence	2, 24 QALY / infection évitée	Pas de donnée	10 331 \$ /an	diagnostic et traitement IST	Pas de donnée	24 563 \$ /an pour un VIH +	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	À vie
4	Ouellet et al.	Chez les HSH à haut risque Non actualisé et actualisé à 3 % : PrEP génératrice de bénéfice Actualisé à 5 % : < 60 000 CAD \$ / QALY	Pas de donnée	↑ prix ART ↓ taux d'actualisation	17 QALYs incremental pour prévenir 1 VIH	Pas de donnée	12 000 \$ /an	Visites médicales et paramédicales annuelles, biologie, traitement, préservatifs	Journées de temps de travail perdues	27 410\$ à 35 358 \$ /an	ART : 16 109 à 24 059 \$ /an	Ecart de taux d'emploi et absentéismes Total = 11 550 \$	Pas de donnée	3 à 5 % (coûts)	À vie
5	Drabo et al.	10 % des HSH les plus à risque d'infection (12 % des HSH avec le plus de rapports non protégés) : 27 863 à 37 181 US \$ / QALY	Pas de donnée	↓ prix PrEP Si ↑ prévalence VIH	Pas de donnée simplifiable	58 881 cas si "PrEP stratégie" par rapport à "SQ" : 98 874	931 \$ /an	Diagnostic et Traitement IST Visites Biologie	Pas de donnée	Données insuffisantes différentes stratégies selon le Traitement ART	Test, conseil médical, ART : 15 000 \$ /an, diagnostic VIH	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	20 ans
6	Nichols et al.	10 % des HSH les plus à risque d'infection (> 5 nouveaux partenaires / an) : PrEP continue : 11 000 € / QALY PrEP à la demande : 2000 € / QALY	Généralisation HSH moindre risque	↓ prix ARV/PrEP (introduction générique)	Pas de donnée	Pas de donnée	Continue : 7400 €/an à la demande : 3850 €/an	Traitement, visites spécialistes et soins premiers	Pas de donnée	12 470 à 13 500 € /an + coûts supplémentaires la 1ère année : 1130 à 3550 €)	Hospitalisations, ART, biologie, dépistage et traitement IST	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	40 ans

7	Mc Fadden et al.	25 à 100 % des HSH : 500 000 - 800 000 CAD \$ / QALY 25 à 100 % des 10 % des HSH les plus à risque d'infection (36 partenaires dans les 12 derniers mois) : 35 000 - 70 000 CAD \$ / QALY	Cibler tous les HSH ↓ de l'adhérence	↑ du risque d'infection VIH de la population ↑ de l'adhérence	2 673 à 3430 (tous les HSH) 1417 à 2951 (HSH haut risque)	Avec couverture de 25 à 100 % : - cibler tous les HSH : 1970 à 4581 cas - cibler haut risques : 1166 à 3012 cas	10 012 \$ /an	Visites, biologie, traitement	Pas de donnée	VIH + sans ART : 8854 \$/an SIDA sans ART : 13 814 \$/an HIV + ART : 15 264 \$/an	ART, biologie	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	20 ans
8	Reyes-Urueña et al.	HSH à risque (rapports non protégés avec partenaires occasionnels ou partenaire HIV+ sans traitement) : A la demande : -3767 € / QALY (non actualisé) à 43 307 € / QALY (actualisation à 5 %) Quotidienne : 6282 € / QALY (non actualisé) à 115 830 € / QALY (actualisation à 5 %)	↑taux d'actualisation PrEP continue	↑ efficacité PrEP ↑ de l'incidence VIH ↓ coût PrEP continue (> 80 %) et à la demande (> 90% durant 20 ans)	À la demande et continue : 4 (taux 3%) et 2,5 (taux 5 %)	Pas de donnée	À la demande : 4 103 € Continue : 7 176€	Traitement, suivi, biologie, Test	4 jours d'absence au travail/an	Visites, biologie, urgences, hospitalisations, traitement, suivi	Visites, biologie, urgences, hospitalisations, traitement, suivi	Perte de temps d'occupation au travail	Pas de donnée	3 à 5 %	À vie
9	Durand-Zaleski et al.	75 258 € / infection évitée prix du marché 39 970 € / infection évitée (prix générique)	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Truvada : 3129 € /an Générique : 2771 € /an	Traitement, soins médicaux + suivi, hospitalisation, prévention, diagnostic et traitement IST, test VIH	Pas de donnée	535 000 €	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	0%	1 an
10	Cambiano et al.	HSH à risque élevé d'infection (rapport anal non protégé dans les 3 derniers mois et consultant régulièrement pour troubles génito-urinaire) : dominant	Pas de donnée	↑ efficacité PrEP, ↑ nombre HSH éligibles ↑ incidence VIH ↓ coûts ARV/prix de la PrEP ↑ horizon temporel	220 000 (horizon 80 ans), 40 000 (si actualisation), 5 QALYs par infection évitée	44 300 (sur horizon 80 ans)	4 331 £ /an	Traitement, test VIH, suivi	Pas de donnée	Pas de donnée	ART : 6 288 £/an Suivi biologie et clinique Test de résistance	Potentiel doublement des diagnostics IST (mais doute persistant : lié la ↑ des dépistages)	Pas de donnée	3.5 %	80 ans (à vie)
11	Ong et al.	5000 HSH à haut risque (incidence du VIH de 3.3 %) : dominant 7 227 £/QALY = 9832 € /QALY	↓ efficacité PrEP ↓ coût ART ↑ taux d'actualisation ↑ coût PrEP	↑ efficacité ↑ incidence VIH ↓ prix PrEP Utilisation PrEP ALD ↓ taux d'actualisation ↑ coût d'hospitalisation VIH	361	118 (1ère année)	4 331 £ soit 5892 € /an	Visites, biologie, dépistage IST & VIH	Pas de donnée	Pas de donnée Est-ce qu'on fait somme colonne de droite ?	Traitement annuel 4 714€ = 6450 € Suivi 4734 à 7479 \$/an	Pas de données	Pas de donnée	3.5 %	À vie
12	Ross et al.	50 % des HSH : 1 474 000 US \$ / QALY HSH à haut risque (HIV Incidence Risk Index >25) : 45 000 US \$ / QALY HSH à très haut risque (HIV Incidence Risk Index >40) : dominant	↓ incidence VIH Bonne qualité de vie VIH Faibles coûts liés au VIH	↑ du risque d'infection VIH de la population Augmentation efficacité PrEP ↓ coût PrEP	Sur 20 ans : incremental QALY de 45 000 (score 25 = haut risque) à 261 198 (score 0 = 50 % HSH)	- sur 20 ans : 187 000 cas évités (33.5 %)	à la demande : 5 900 \$ /an Continue : 8700 \$ /an	Traitement Visites Biologie Test VIH	Pas de donnée	- 20 600 \$ /an	Soins médicaux, traitement	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	20 ans

13	Mc Kenney et al.	Tous les HSH (prévalence du VIH de 19 %) : 64 000 \$ / QALY	↓ prévalence VIH Faible adhérence et efficacité	↓ coûts ↑ adhérence ↑ efficacité	10,24 gagnés	Pas de donnée	11 884 \$ /an	Traitement, dépistage et traitement autres IST, biologie, soins médicaux	Pas de donnée	327 503 \$ à vie	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	À vie
14	Adamson et al.	Tous les HSH : dominée HSH à haut risque avec incidence du VIH de 8,9 % : 13 713 \$ / QALY	↑ durée PrEP	↑ du risque d'infection VIH de la population ↑ incidence VIH ↑ efficacité PrEP ↓ coût PrEP	22 000 QALY incremental : 0,38 QALYs/pers à vie	Pas de données	19 800 \$ /an	Visites annuelles, tests laboratoire	Pas de donnée	19 600 à 30 700 \$ /an	ART, soins médicaux, diagnostic, conseil au diagnostic	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	À vie
15	Van de Vijver et al.	30 % des HSH les plus à risque d'infection (> 5 nouveaux partenaires / an) : dominant	Pas de donnée	Pas de donnée	+ 200 000 QALY (taux d'actualisation 3 % et à 85 % efficacité)	21 000 VIH (après 2 ans de PrEP et 10 ans de déroulement)	824 €	Traitement, suivi, biologie	Pas de donnée	17 016 € /an	ART, suivi médical, biologie, hospitalisation, rééducation	Soins à domicile, frais de déplacement, congés maladie	Pas de donnée	3%	40 ans
16	Goedel et al.	Tous les HSH : > 200 000 \$ / QALY	↑ couverture population générale	↑ du risque d'infection VIH de la population ↑ de l'adhérence	5,83 QALY/infection évitée	830 cas (sur 20 ans, en moyenne)	10 664 \$ /an	Traitement, test VIH et IST, suivi	Pas de donnée	36,2 milliards (sur 40 ans)	Traitement à vie : 337 036 \$ /pers	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	10 ans
17	Choi et al.	20 à 100 % HSH : 222 000 à 275 000 \$/QALY 20 à 100% HSH haut risque (>8 partenaires/an): 34 000 à 51 600 \$/QALY	↑ de la couverture à l'ensemble des HSH ↓ efficacité PrEP Prévalence < 15% chez les haut risques	↑ du risque d'infection VIH de la population ↓ usage préservatif ↓ coût PrEP	20 à 100 % couverture : - tous les HSH : 9123 à 37 372 - haut risque : 7 340 à 29 240 QALYs (haut risque)	Sur 20 ans : - 100 % HSH sous PrEP : 12 180 - 100 % haut risque : 11 290	5800 \$ /an	ART, biologie, suivi	Pas de donnée	Pas de donnée	ART, prise en charge comorbidités, soins médicaux	Pas de donnée	Pas de donnée	3%	20 ans
18	Ginsberg et al.	- PrEP continue : 967,744 USD/DALY - PrEP à la demande : 475,673 USD/DALY	↓ incidence VIH ↓ efficacité PrEP	↑/ stabilité incidence VIH ↓ coûts PrEP	1616 DALYs évités	493 cas	Continue : 24 134 \$ /an (1ère année) puis 23 565 \$ /an (années ultérieures)	Traitement, suivi	Pertes d'emploi, frais de transports, énergie, eau, aides sociales	94 759 \$ /an	ART : 26 359 \$ /an, suivi (5693 à 12 845 £), hospitalisations, urgences	Frais de décès prématurés, d'énergie, transport et eau, absentéisme au travail, révisions sur les salaires, perte de productivité	6,75% des HSH faible risque passent en haut risque suite à un arrêt du préservatif en lien avec la prise de PrEP	3%	10 ans
19	O Murchu et al.	HSH haut-risque avec 85% d'efficacité : PrEP génératrice d'économie - 3,994 €/QALY HSH haut-risque avec 45% d'efficacité : PrEP coût efficace 4,319 €/QALY	Pas de donnée	↑ efficacité PrEP ↑ incidence VIH ↑ du risque d'infection VIH dans la population Si utilisation PrEP à la demande ↓ coûts PrEP	0,03 QALY incremental	173 cas (après 5 ans)	903 €	Traitement, visites initiale et suivi, dépistage et Traitement IST, prévention	Pas de donnée	423 200 € à vie	ART, dépistages et traitement IST, PPE	Pas de donnée	Modifications des comportements sexuels avec ↑ IST et comportements à risque sous prep	5%	À vie

20	Van Hoeck et al.	PrEP continue : 217 €/QALY PrEP avec modalité de prise au choix : (continue + demande) : < 217€/QALY	Pas de donnée	Pas de donnée	3740 (sur 10 ans)	Pas de données	950 à 1252 €	Traitement, biologie, consultations	Pas de donnée	Pas de donnée	ART : 10 605€/an, consultation 600 €/an, biologie, hospitalisations, test et traitement IST	Pas de donnée	Pas de donnée	4% coût et 1.5% QALY	10 ans
21	Yamamoto et al.	Tous les HSH : 39 090 \$/QALY	↑ QALY du VIH ↑ prix PrEP	↓ prix PrEP ↑ incidence VIH ↑ du risque d'infection VIH dans la population Allongement horizon temporel	20 707 (50 % de couverture sur 30 ans)	30 à 70 % de couverture (en 30 ans) : 192 à 640	578 \$	Traitement, visites, test VIH	Pas de donnée	Sur 30 ans : 324 millions \$	ART, dépistages IST, visistes médicales	Pas de donnée	Pas de donnée	2%	30 ans

## **RESUME/ABSTRACT**

---

**AUTEURES :** Mme BASSET Anaëlle et Mme JACOVELLA Aurore

**DIRECTRICES DE THÈSE :** Dr BIBOULET Marie et Mme GUILLON Marlène

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Salle des soutenances de thèse de Purpan à Toulouse, le mardi 10 octobre 2023.

---

**TITRE :** Évaluation du rapport coût-efficacité à l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition sur la transmission du VIH par l'association Ténofovir/Emtricitabine chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) : revue systématique de littérature

---

**Introduction :** Le VIH est un problème majeur de santé publique : on estime à 39 millions le nombre de personnes atteintes dans le monde avec 190 000 séropositifs en France, dont 44% sont des HSH. Parmi les stratégies de prévention disponibles dans la lutte contre le VIH, la PrEP a prouvé son efficacité dans différents études (iPrEX, PROUD, IPERGAY). Sa commercialisation en 2015 en France est arrivée dans un contexte d'absence de baisse de l'incidence du VIH chez les HSH dans les pays à haut revenu. Depuis juin 2021, l'introduction du traitement a été étendue aux médecins généralistes. Il est donc important de maintenir l'équilibre des ressources de notre système de santé en effectuant des choix dans l'allocation des ressources.

**Objectif :** Réaliser une analyse du rapport coût-utilité de l'utilisation de la PrEP chez les HSH dans les pays développés.

**Matériels et méthode :** Revue systématique de littérature menée par 2 chercheuses à l'aide de 4 bases de données : PubMed, Embase, Cochrane et Web of Science.

**Résultats :** 21 articles ont été sélectionnés sur les 1461 articles obtenus après consultation des bases de données. Les résultats exprimés en RDCR sont très hétérogènes et répartis de part et d'autre des seuils de coûts-efficacité (PrEP génératrice d'économie à 1 474 000 US \$/QALY). Cette variabilité est liée à de nombreux facteurs modulateurs : incidence du VIH, coûts des ARV, coûts des ART, adhésion et efficacité de la PrEP, horizon temporel, taux d'actualisation, modalité de prise...

**Conclusion :** L'analyse comparative des données permet de conclure que la PrEP est coût-efficace chez les HSH à risque d'infection élevé au VIH dans un contexte sanitaire comparable à la France en prise continue. De meilleurs rapports coût-utilité sont obtenus en ciblant les groupes à haute incidence du VIH, lorsque l'adhésion et l'efficacité de la PrEP sont importantes et lorsque le prix du traitement de PrEP baisse.

---

**TITLE:** Evaluation of the cost-effectiveness of using pre-exposure prophylaxis against HIV transmission with the combination Tenofovir/Emtricitabine in men who have sex with men (MSM) : systematic review of the literature

---

**Introduction:** an estimated 39 million people worldwide are infected, with 190,000 seropositive in France, 44% of whom are MSM. Among the prevention strategies available in the fight against HIV, PrEP has proved its effectiveness in a number of studies (iPrEX, PROUD, IPERGAY). It was launched in France in 2015 against a backdrop of no decline in the incidence of HIV among MSM in high-income countries. Since June 2021, the introduction of the treatment has been extended to general practitioners. It is therefore important to maintain a balance in the resources of our healthcare system by making choices in the allocation of resources.

**Objective:** To conduct a cost-utility analysis of the use of PrEP among MSM in developed countries.

**Materials and methods:** Systematic literature review conducted by 2 researchers using 4 databases: PubMed, Embase, Cochrane and Web of Science.

**Results:** 21 articles were selected from the 1461 articles obtained after searching the databases. The results expressed in ICERs were very heterogeneous and spread across the cost-effectiveness thresholds (PrEP cost saving to US \$1,474,000/QALY). This variability is linked to a number of modulating factors: HIV incidence, ARV costs, ART costs, PrEP adherence and efficacy, time horizon, discount rate, mode of administration, etc.

**Conclusion:** Comparative analysis of the data leads to the conclusion that PrEP is cost-effective in MSM at high risk of HIV infection in a health context comparable to France with daily regimen. The best cost-utility ratios are obtained by targeting groups with a high incidence of HIV, when adherence to PrEP and its efficacy are high, and when the price of PrEP treatment is lower.

---

**Mots-Clés :** PrEP, VIH, HSH, médico-économique, analyse coût-utilité, analyse coût efficacité, RDCR

**Keywords:** PrEP, HIV, MSM, medico-economic, cost-utility analysis, cost-effectiveness analysis, ICER

---

**Discipline administrative :** MEDECINE GENERALE

---