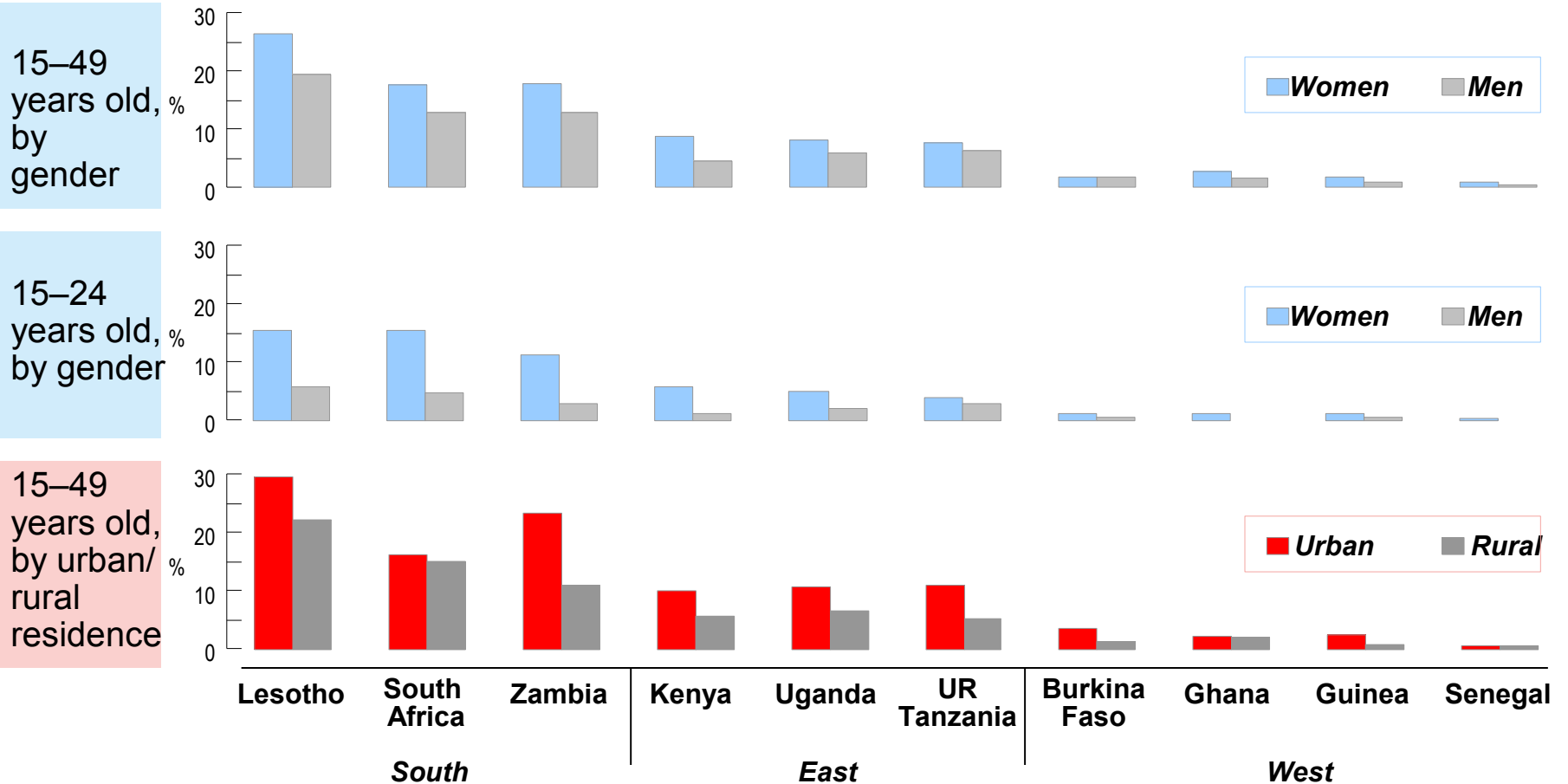


Prévention médicamenteuse pré
exposition: microbicides ,
prophylaxie pré-exposition par le
ténofovir.

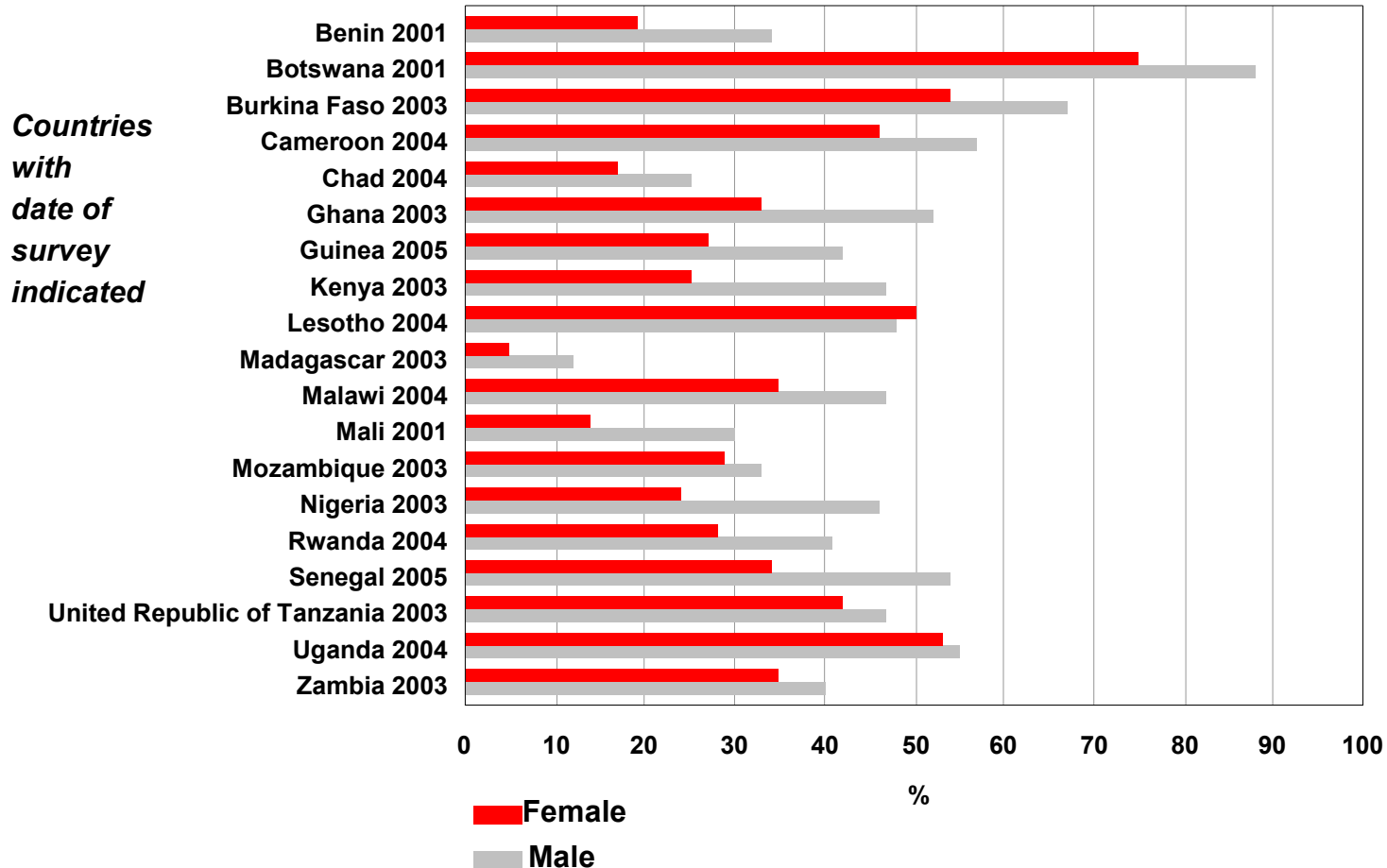
Elisabeth BOUVET

HIV prevalence (%) by gender and urban/rural residence, selected sub-Saharan African countries, 2001–2005



Sources: Demographic and Health Survey reports (Lesotho, Zambia, Kenya, Burkina Faso, Ghana, Guinea and Senegal) (2001–2005). Nelson Mandela Foundation (South Africa) (2005). Ministry of Health (Uganda). Tanzania Commission for AIDS (UR Tanzania) (2005).

Percentage of young people aged 15–24 reporting the use of a condom during sexual intercourse with a non-regular partner, Sub-Saharan Africa, 2001–2005



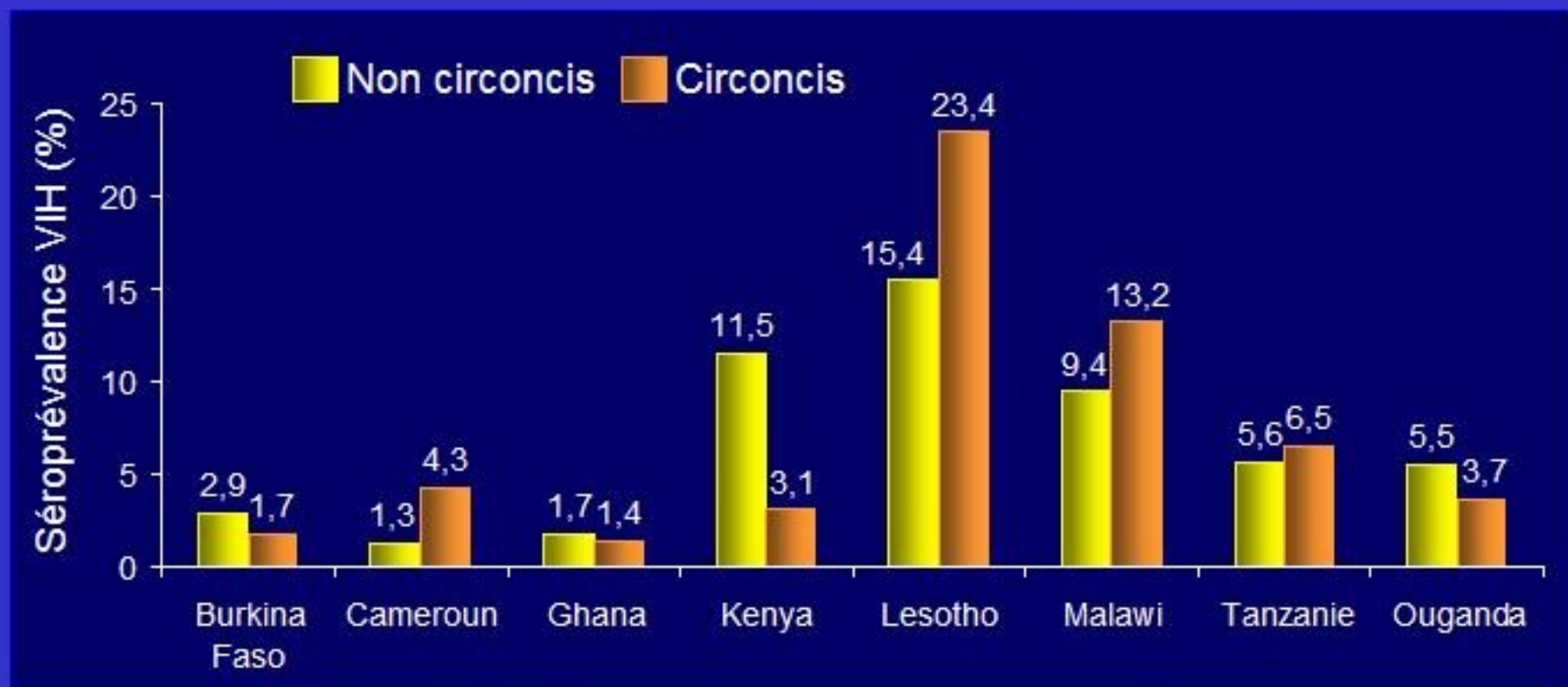
Sources: Demographic Health Surveys; HIV/AIDS Indicator Surveys (2001-2005).

Nouveaux outils de prévention ?

- Circoncision
- Microbicides
- Prophylaxie pré exposition (ténofovir , ...)

Des incertitudes sur l'efficacité de la circoncision comme outil de prévention de l'infection à VIH

Comparaison du taux de séroprévalence du VIH selon le statut de circoncision dans 8 pays africains



Circoncision : résultats de l'essai réalisé à Rakai, Ouganda

Réduction du risque d'acquisition du VIH :
estimation de l'efficacité protectrice

Efficacité en ITT	%	(IC 95 %)
Non ajusté	51 %	(16-72 %)
Ajusté	51 %	(19-71 %)
Efficacité per-protocole	55 %	(22-75 %)

Impact de la circoncision sur les signes cliniques d'IST

	Circoncision		Témoins		RR (IC 95 %)	p
	Episodes/ nombre de visites	Taux (%)	Episodes/ nombre de visites	Taux (%)		
Ulcères génétaux	168 / 5 494	3,1 %	322 / 5 564	5,8 %	0,53 (0,43-0,64)	< 0,0001
Ecoulement urétral	99 / 5 494	1,8 %	120 / 5 564	2,2 %	0,84 (0,63-1,11)	0,21
Dysurie	176 / 5 494	3,2 %	184 / 5 564	3,3 %	0,97 (0,77-1,21)	0,78

Le risque de « désinhibition comportementale » induit par la circoncision pourrait être limité

- Suivi prospectif trimestriel pendant 1 an de 648 hommes hétérosexuels
 - 324 à qui on propose la circoncision
 - 324 qui restent non circoncis
- Les participants choisissent le groupe auquel ils souhaitent appartenir
- Questionnaire comportemental à chaque visite
 - Nombres de rapports sexuels avec des partenaires autres qu'épouse ou partenaire régulière
 - Utilisation du préservatif

Résultats

- Diminution du risque d'exposition chez les hommes circoncis au cours du mois suivant la circoncision
- Pas de différence avec les hommes non circoncis au cours des 11 mois suivants

Initiative MICROBICIDES

ITM - HIV Virology Unit

- Laetitia Aerts, Jo Michiels
- Leo Heyndrickx, Kathleen Vereecken, Sandra Coppens
- Youssef Gali, Katty Terrazas
- Yven Van Herrewege
- Guido Vanham

KUL - Rega Institute

UZG – Gynaecology Unit / Pathology Unit

Janssen Pharmaceutica – Center for Molecular Design

TIBOTEC Co. (Johnson & Johnson)

EMPRO (European Microbicides Program)

ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA Paris)

CONRAD (CONtraceptive, Reproductive health And Development)

IPM (International Partnership for Microbicides)

Microbicides ?

 Définition: produit intra vaginal anti infectieux sous contrôle de la femme

pour une auto -administration topique avant le rapport
sous forme de dispositif intravaginal (gel ou anneau),



Le microbicide **ideal** :

- 100% Efficace sur le HIV
- activité contre les autres IST (préférable)
- bon marché
- en vente libre
- facile d'emploi
- sans couleur , sans odeur , sans goût
- Non-irritant pour l'épithelium vaginal
- non absorbé pour :
 - éviter les effets secondaires systemiques
 - éviter la resistance chez les HIV(+)

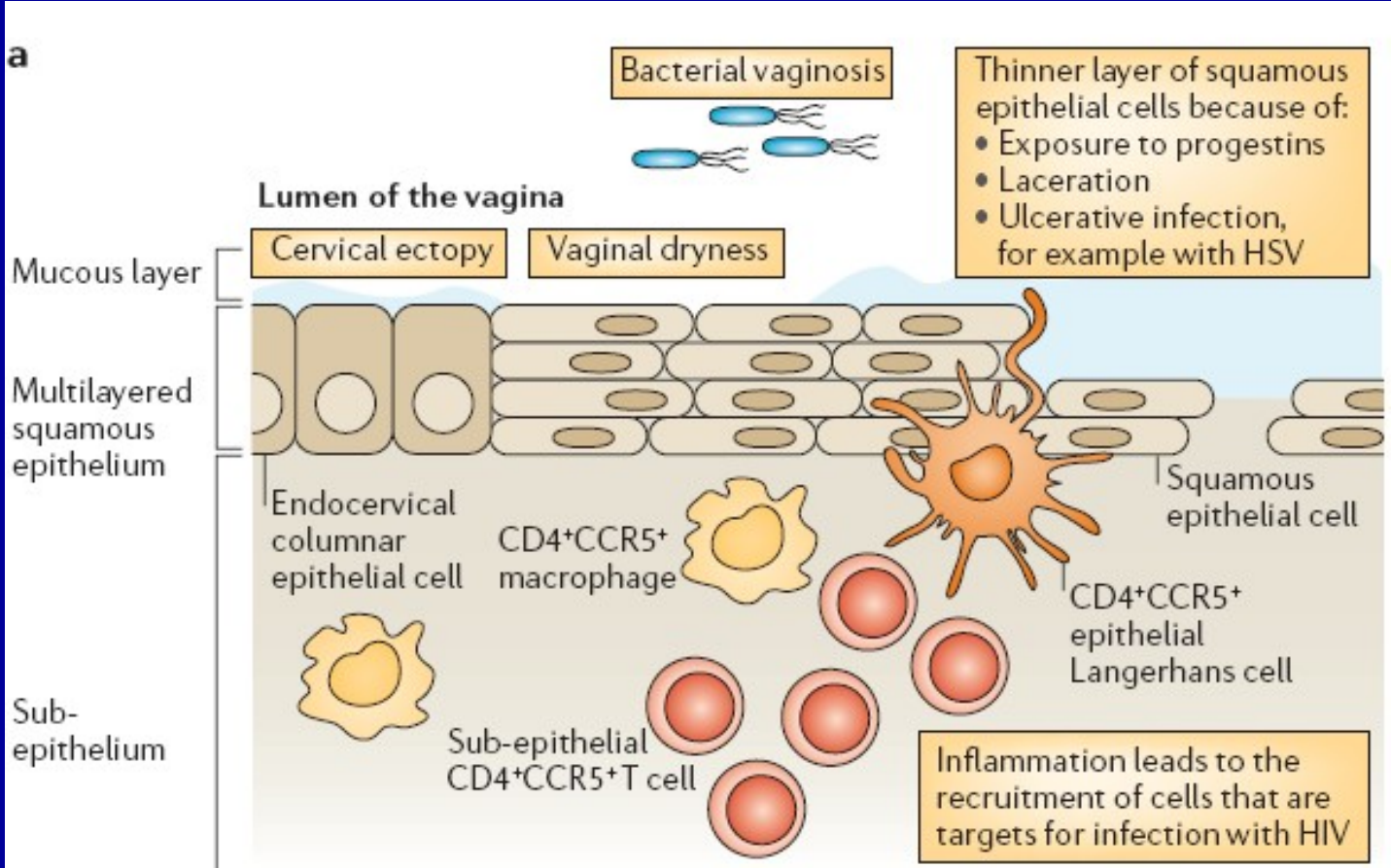


Gel/crème

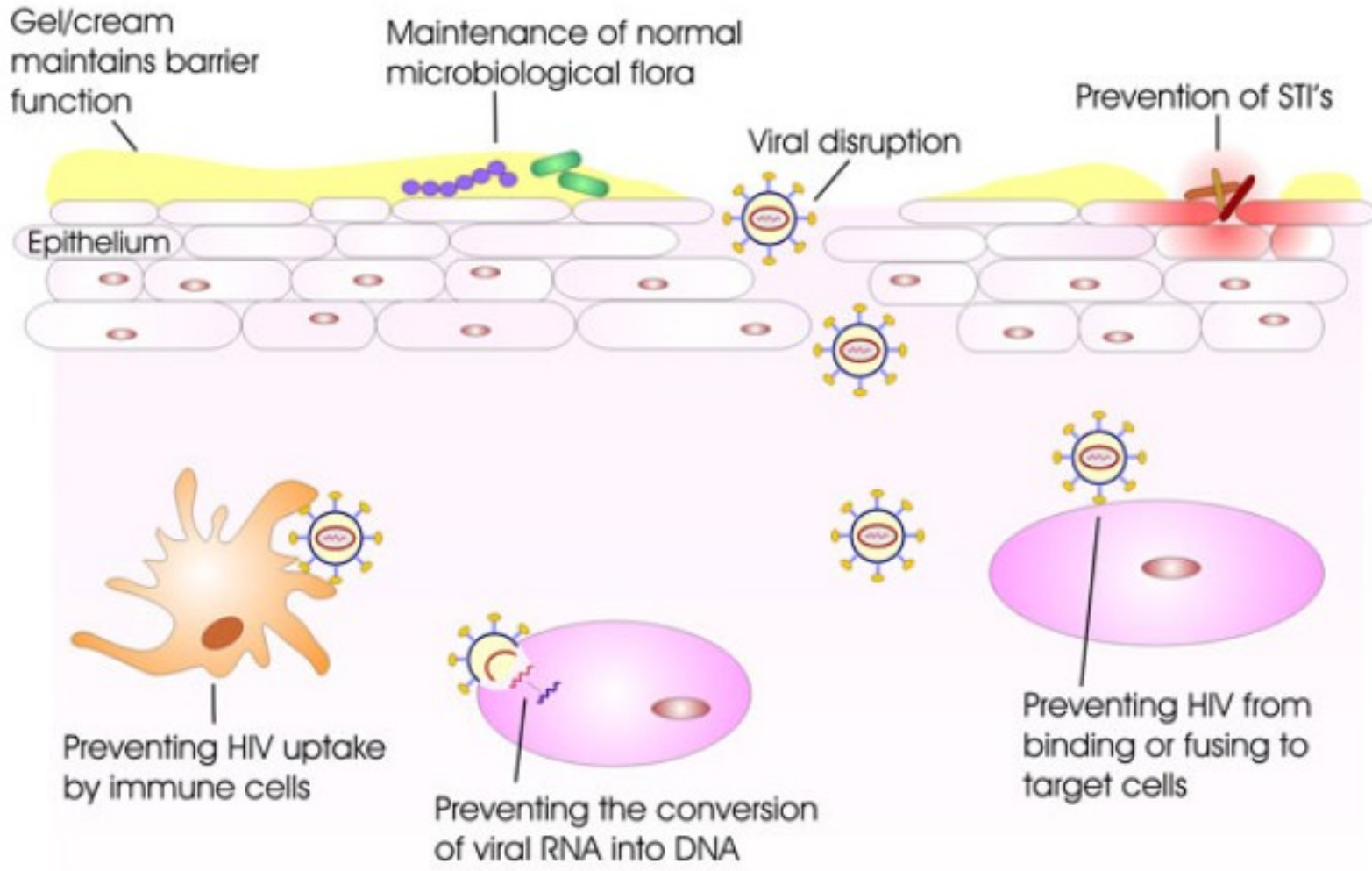


Anneau Intravaginal

Facteurs qui augmentent les risques de transmission



How Microbicides Work - Mechanisms of Action



Microbicides in Ongoing and Planned Clinical Trials, July 2006

Mechanism of Action	Candidate Product	Developer	Phase*
Vaginal Defense Enhancers	ACIDFORM/Amphora	CONRAD, Instead Inc	1
	BufferGel	ReProtect Inc	2/2B
Surfactants	Savvy (C31G)	CONRAD	3
Entry/Fusion Inhibitors	Cellulose Acetate 1, 2-Benzene-dicarboxylate (Cellacefate/CAP)	Lindsey F. Kimball Research Institute, Dow Pharmaceuticals	1
	VivaGel/SPL7013	Starpharma Ltd	1
	Invisible Condom	Laval University	1/2
	Carraguard	Population Council	3
	Cellulose Sulfate/CS (Ushercell)	CONRAD	3
	PRO 2000	Indevus Pharmaceuticals Inc	3
Replication Inhibitors	UC-781	CONRAD	1
	TMC120	International Partnership for Microbicides	1/2
	Tenofovir/PMPA Gel	Gilead Sciences Inc	2/2B
Uncharacterized Mechanisms	Praneem Polyherbal Vaginal Tablet	Talwar Research Foundation	2
Combinations	PC 815 (Carraguard and MIV-150)	Population Council	1

*Some candidates are in more than one phase of clinical testing. The phase listed in this table represents the most advanced clinical trial currently planned or under way for each candidate.

Source: Alliance for Microbicide Development, Silver Spring, Md

Microbicides et prévention de l'infection à VIH : bilan des essais cliniques du sulfate de cellulose

- Etudes de tolérance
 - Pas de différence avec un gel lubrifiant de référence
- Etudes de contraception
 - Efficacité et tolérance comparables à celle d'un gel spermicide de référence
- Essai de phase 3 de prévention de la transmission sexuelle du VIH de l'homme à la femme
 - Essai randomisé multicentrique, double aveugle versus placebo
 - Chez des femmes à haut risque dans des pays à forte prévalence de l'infection par le VIH
 - 1 333 femmes incluses, 33 transmissions (3 sites africains)
 - Réunion du comité indépendant le 26 janvier 2007
 - Plus d'événements dans le bras microbicide
 - Recommandation d'arrêter l'essai

Quel avenir pour les microbicides ?

Les 3 premiers essais majeurs de phase 3 ont échoué (Nonoxynol-9; Savvy and Cellulose-sulphate)

Il faut

- 1) être plus prudent sur la toxicité vaginale à long terme
- 2) mieux comprendre les mécanismes précis de la transmission

De meilleurs microbicides sont nécessaires :

- Inhibiteurs non spécifiques = obsolete (faible activité et toxicité à long terme)?
- Bloquer le virus avant l'intégration
- Cibler l'entrée seule ne prévient pas la transmission du VIH associé aux cellules (C dendritiques)
- Inclure RTI ou Inhibiteurs de l'Intégrase?
- Oublier les méthodes coital-dépendantes (crèmes, gels)?
- Plutôt se concentrer sur les dispositifs à long terme (anneaux, caps ou molécules à action prolongée)?

Risque de résistance et la distinction entre prévention and traitement?

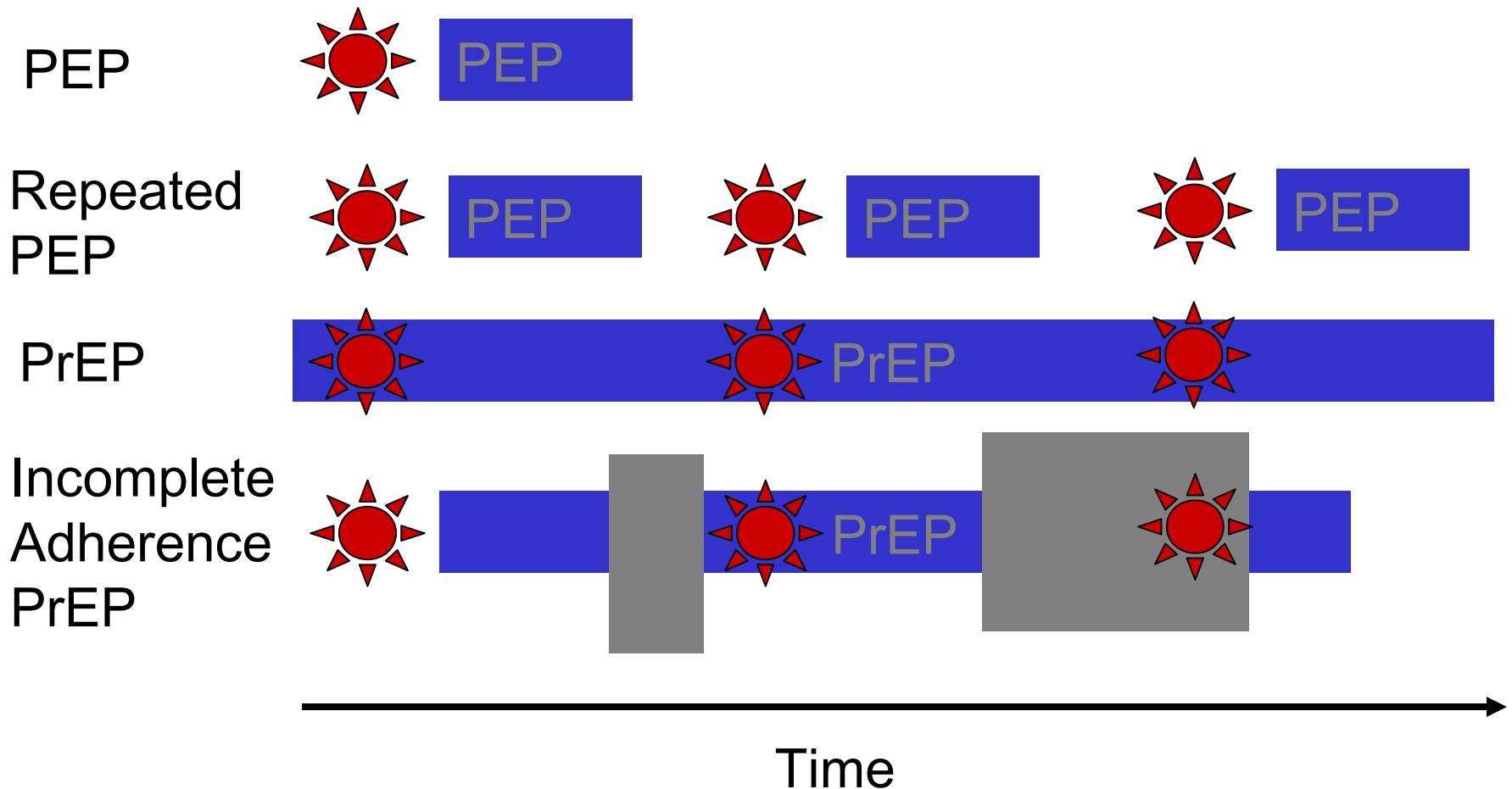
E.g. Nevirapine resistance après PTME

Some HIV Chemoprophylactic Agents

	<i>Therapy year licensed</i>	<i>Prevention Indications</i>	<i>Status</i>
Zidovudine	1987	MTCTp PEP	licensed common use
Lamivudine	1995	MTCTp PEP	common use common use
Nevirapine	1996	MTCTp	efficacy shown
Tenofovir	2001	PEP Oral PrEP Microbicide	common use phase II/III phase II
Entry Inhibitors	Phase IIb	MTCTp Oral PrEP Microbicide	Safety Pre-clinical Pre-clinical

PEP and PrEP:

”Between the idea and the reality
Between the motion and the act” T.S. Eliot



Tenofovir Prevention Trial Sites

Sponsored by CDC, FHI, and NIH

Sites Enrolling (★), Planning (☆), and Stopped (☆) as of Nov 2005



Trials involve heterosexual men and women, injection drug users, and men who have sex with men

Ténofovir en prévention orale chez les femmes

Résultats d'un essai randomisé contre placebo en Afrique (1)

- Essai multicentrique (Cameroun, Nigeria, Ghana) mené de juin 2004 à mars 2006
- **Objectif** : évaluation de la tolérance et, de façon préliminaire, de l'efficacité du ténofovir en prise quotidienne dans la prévention de l'infection à VIH
- **Population concernée** : femmes de 18 à 35 ans, informées et consentantes, VIH-, à risque (≥ 3 rapports sexuels/semaine et ≥ 4 partenaires sexuels/mois), sans anomalie biologique rénale ou hépatique, non enceintes ou allaitantes
- **2 040 femmes screenées**, 20 % de non retour pour inclusion, 17 % VIH+, 13 % avec anomalie biologique, 8 % enceintes
- **936 femmes incluses**
 - Âge moyen : 23,5 ans, grossesses antérieures : 73 %, non en couple : 90 %, IST dans les 6 derniers mois : 41 %
 - Randomisation 1:1 en double aveugle TDF : placebo
 - Visites mensuelles (questionnaires, clinique, biologie) pendant 1 an

Ténofovir en prévention orale chez les femmes

Résultats d'un essai randomisé contre placebo en Afrique (2)

Comportement sexuel (questionnaire)	Screening	Suivi
Nombre de partenaires dans les 30 jours	21	14
Nombre de nouveaux partenaires dans les 30 jours	11	6
Nombre de rapports sexuels dans la semaine	12	15
Usage de préservatif lors du dernier rapport	52 %	94 %

- **Tolérance sous traitement** : pas de différence pour effets indésirables cliniques et biologiques. Pas d'élévation dans le groupe ténofovir des transaminases > 170 UI/l, ni de la créatinine > 20 mg/l
- **Tolérance après arrêt du ténofovir** : pas de différence sur les transaminases (incluant au Ghana 56 femmes AgHBs+) ; une seule femme (Cameroun) avec grade 3 résolutif en 1 mois
- **8 séroconversions** : RR 0,35 (IC 95 % : 0,03-1,93) : ≠ non significative
 - 2 sous ténofovir 0,86/100 années-personne
 - 6 sous placebo 2,48/100 années-personne



Et maintenant que fait-on ?