



VIH : quelles réponses à l'échec de la prévention ?

Lionel Piroth
CHU Dijon, Université de Bourgogne

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles / financements participation congrès:**
Abbott, Abbvie, BMS, Chugai Pharma, Gilead, Janssen Cilag, MSD, Pfizer, Viiv Healthcare

Les temps et les outils de la prévention

« Comportementale »

« Thérapeutique »

EN AMONT « LOINTAIN »

- Information/éducation
- Dépistage/traitement des IST
- Circoncision masculine

EN AMONT « PROCHE »

- Préservatifs
- Matériel d'injection stérile

EN AVAL « PROCHE »



- Traitement ARV (TasP)
- (Vaccins)

- Microbicides
- Traitement ARV en péri-partum
- Traitement pré-exposition (PreP)

- Traitement post-exposition

I
N
F
E
C
T
I
O
N

P
A
R
L
E
V
I
H

Les temps et les outils de la prévention

« Comportementale »

« Thérapeutique »

EN AMONT « LOINTAIN »

- Information/éducation
- Dépistage/traitement des IST
- Circoncision masculine

EN AMONT « PROCHE »

- **Préservatifs**
- Matériel d'injection stérile

- Microbicides
- Traitement ARV en péri-partum
- Traitement pré-exposition (PreP)

EN AVAL « PROCHE »



- Traitement post-exposition

I
N
F
E
C
T
I
O
N

P
A
R
L
E
V
I
H

Le préservatif

Prévention, information, éducation pour la santé

La prévention de l'infection, dans tout type de relations sexuelles entre partenaires occasionnels et de couples séro-différents, s'appuie d'abord sur l'utilisation du préservatif, masculin ou féminin. L'information et l'éducation, généralistes et ciblées, doivent rester une priorité.

CNS - plan national de lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles (IST) 2010-2014

Incidence en France 7000 par an – quasi-totalité par voie sexuelle

→ 17 (2008) à 18 (2009)/100.000 personnes-année

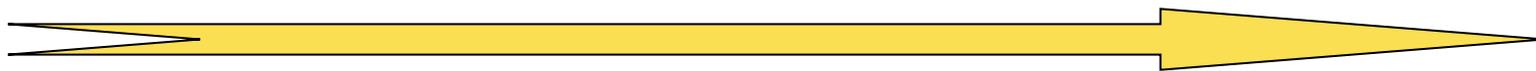
L'inégalité devant le risque

TAUX D'INCIDENCE PAR GROUPE DE POPULATION EN 2008 (INVS 2009)

Mode de transmission	Sous-population (18-69 ans)	Nombre de nouvelles contaminations (IC 95 %)	Effectif estimé de la population	Taux d'incidence pour 100 000 (IC 95 %)
Hétérosexuel	Femmes françaises	810 (620-1 000)	18 363 590	4 (3-5)
	Hommes français	1 140 (830-1 440)	18 848 440	6 (4-8)
	Femmes étrangères	940 (700-1 180)	1 739 760	54 (40-68)
	Hommes étrangers	660 (460-870)	1 884 740	35 (24-46)
Homosexuel		3 320 (2830-3810)	329 950	1 006 (857-1 155)
Usage de drogues IV		70 (0-190)	81 000	91 (0-237)
Total		6 940 (5430-8500)	41 247 480	17 (13-21)

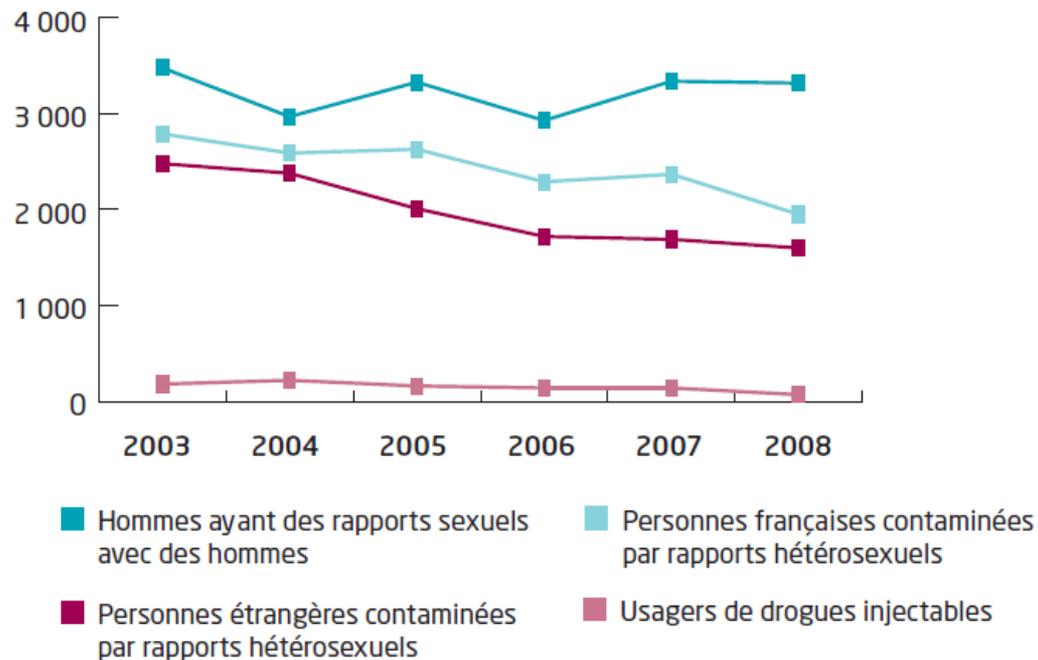


P
A
R
L
E
V
I
H
I
N
F
E
C
T
I
O
N



L'inégalité devant le risque

NOMBRE DE NOUVELLES CONTAMINATIONS PAR LE VIH, PAR GROUPE DE POPULATION (INVS 2009)



La prévention combinée

Prévention, information, éducation pour la santé

La prévention de l'infection, dans tout type de relations sexuelles entre partenaires occasionnels et de couples séro-différents, s'appuie d'abord sur l'utilisation du préservatif, masculin ou féminin. L'information et l'éducation, généralistes et ciblées, doivent rester une priorité.

CNS - plan national de lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles (IST) 2010-2014

Incidence en France 7000 par an – quasi-totalité par voie sexuelle

→ 17 (2008) à 18 (2009)/100.000 personnes-année

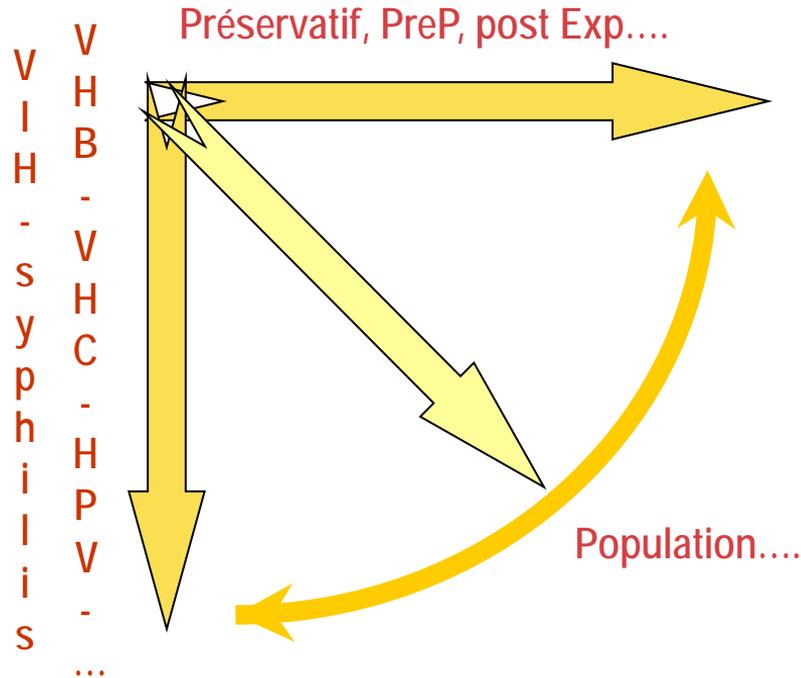
Néanmoins, afin de répondre à l'ensemble des besoins et pour se donner tous les moyens pour prévenir l'infection, ce plan propose de promouvoir la prévention dite combinée, qui "associe les méthodes de prévention comportementale, l'élargissement des indications traditionnelles du dépistage et le traitement antirétroviral dans un but de réduction de la transmission du VIH" (rapport Yéni 2010).

CNS - plan national de lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles (IST) 2010-2014

Prévention combinée

Mesure 3 • Mettre en place des actions de prévention combinée ciblée en direction des populations exposées au risque de transmission du VIH/IST : migrants, populations HSH et LBT, personnes détenues, usagers de drogue, personnes qui se prostituent

CNS - plan national de lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles (IST) 2010-2014



TasP: charge virale communautaire

Decreases in Community Viral Load Are Accompanied by Reductions in New HIV Infections in San Francisco

Moupali Das^{1,2*}, Priscilla Lee Chu¹, Glenn-Milo Santos¹, Susan Scheer¹, Eric Vittinghoff², Willi McFarland^{1,2}, Grant N. Colfax^{1,2}

PlosOne 2010

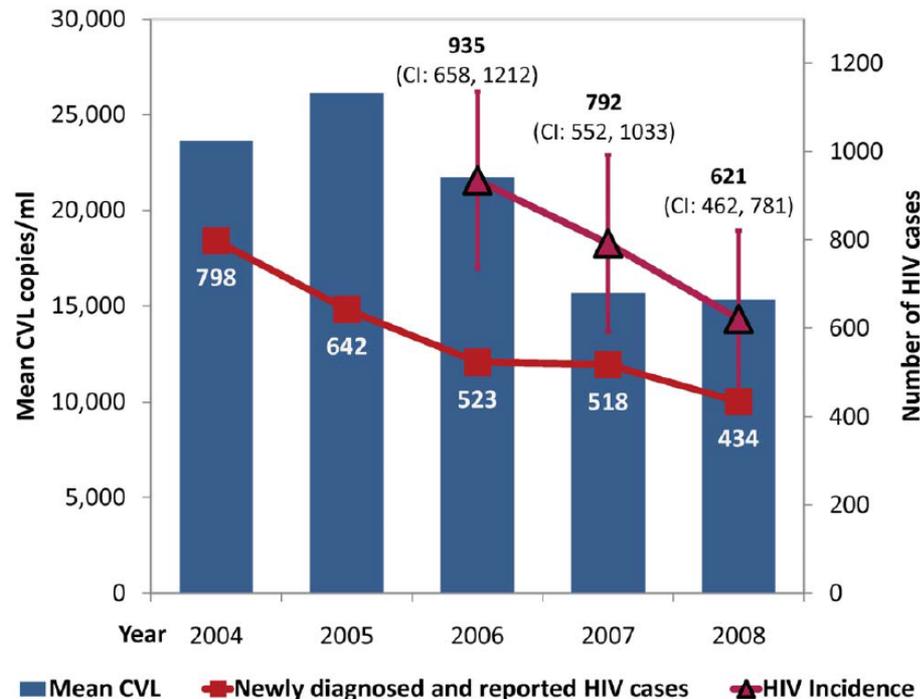
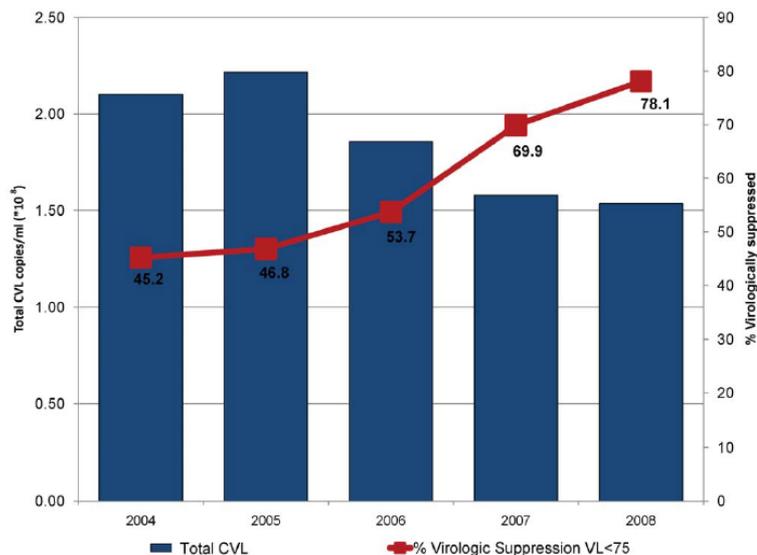
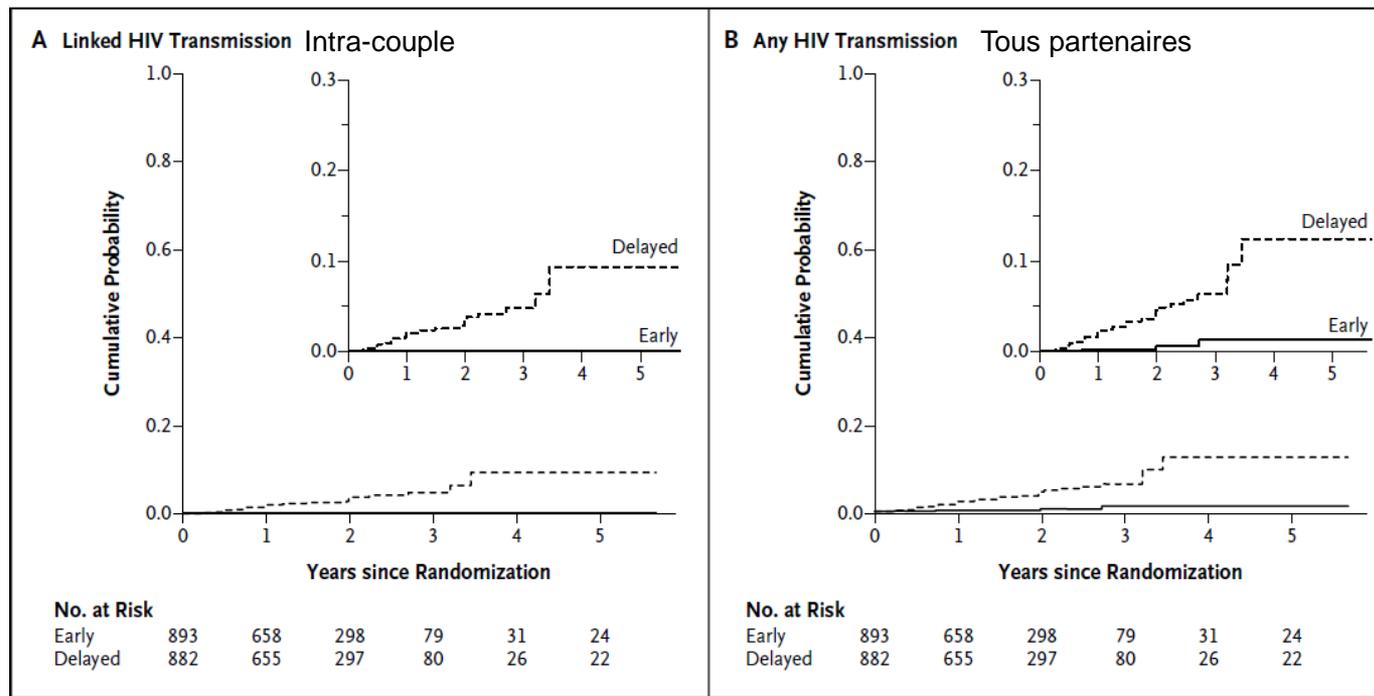


Figure 3. Mean CVL and New HIV Infections, 2004–2008.

TasP: HPTN052

- HPTN052 = 1763 couples hétérosexuels sérodifférents
- Randomisation partenaire VIH+ CD4 350-550 traitement ARV immédiat vs différé



- 96%

TasP: limites

Le risque de transmission sexuelle du VIH persiste dans les 6 premiers mois suivant l'initiation du traitement ARV

- Partners PrEP Study (Kenya, Ouganda): couple hétérosexuels différents, groupe placebo PrEP + mise en route du traitement antirétroviral chez partenaire VIH+ selon les recommandations locales

Incidence VIH chez le partenaire séronégatif, selon la durée de ARV chez le partenaire VIH+

Exposition à ARV avant transmission	N pt	N moyen rapports mois précédent	Rapports non protégés	Années-personne suivi	Infections VIH	Incidence pour 100 années-personne (IC 95 %)
Avant début ARV	249	≈ 31	8,1 %	175	3	1,71 (0,35 - 5,01)
≤ 6 mois ARV	364	≈ 23	9,9 %	168	3	1,79 (0,37 - 5, 22)
> 6 mois ARV	242	≈ 32	10,8 %	167	0	0,00 (0,00 - 2,20)

PrEP: quelle PrEP?

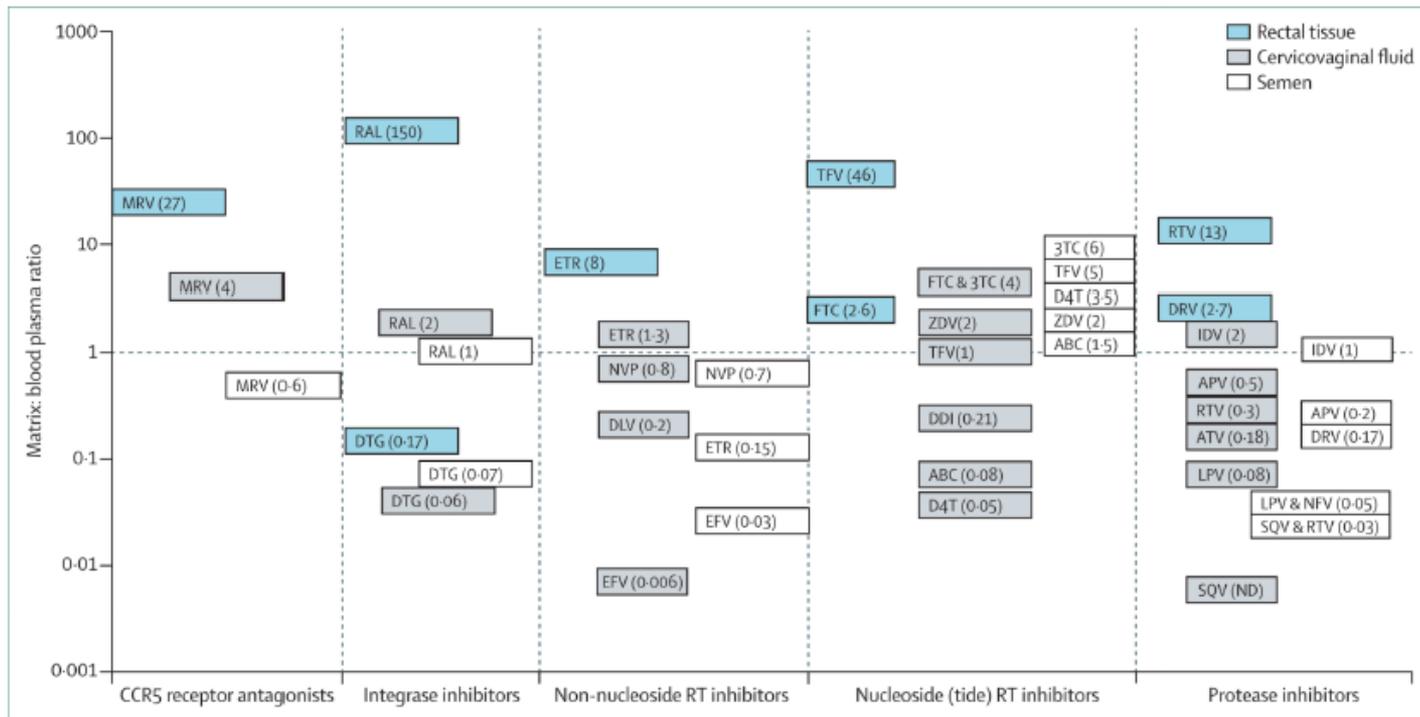
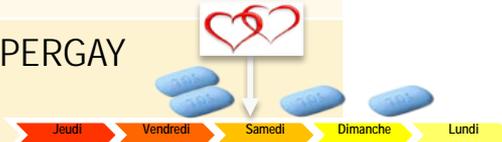
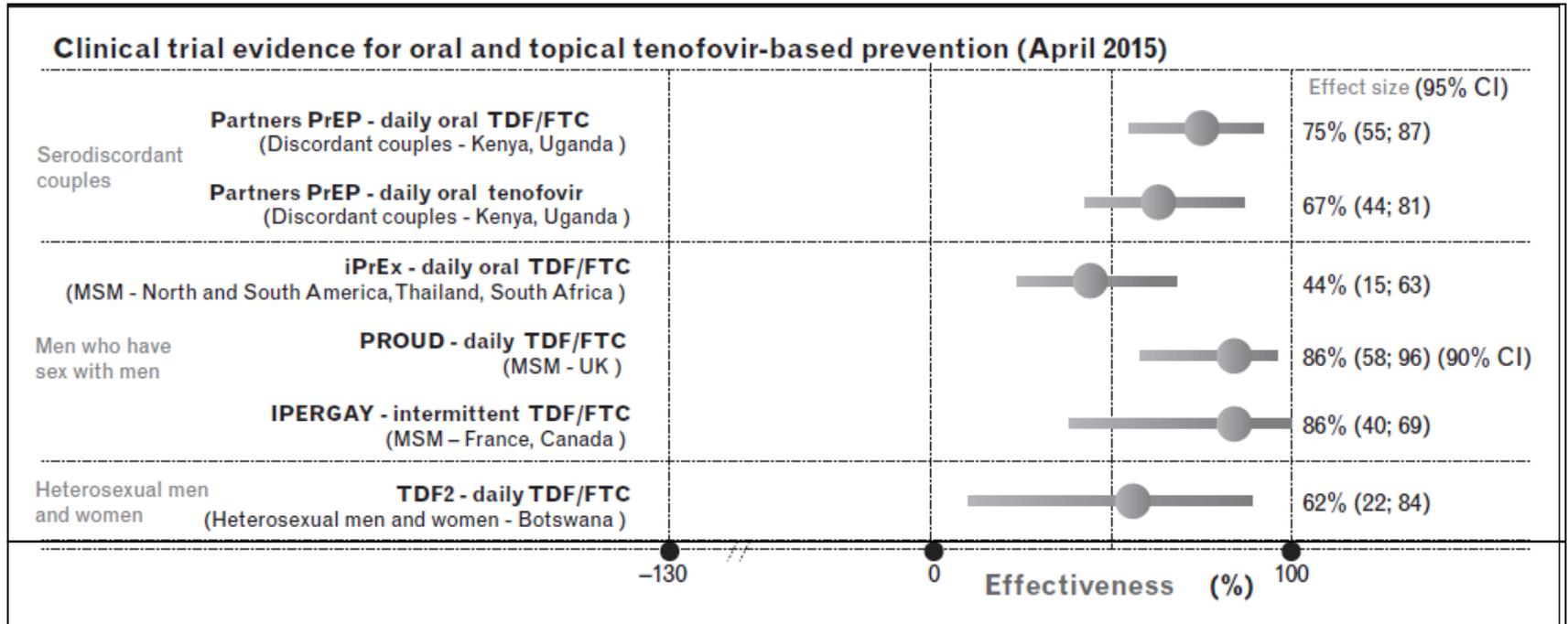


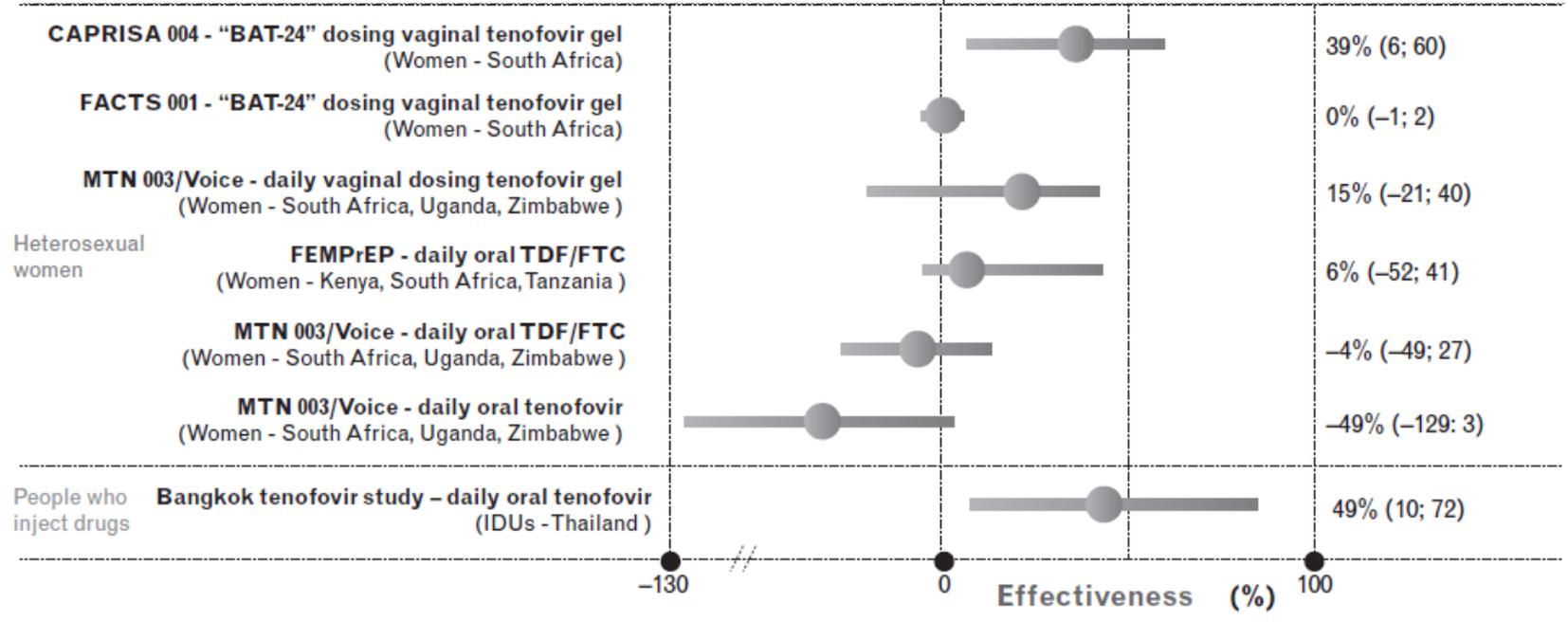
Figure 2. Comparison of antiretroviral exposure at mucosal surfaces

PrEP: quelle PrEP?

	Type de traitement	Prise continue (« quotidienne »)	Prise discontinuée (« au coup par coup »)
Hétérosexuels	TDF oral (+/- FTC)	Partners PrEP TDF2 study FemPrEP VOICE Partners demonstration project	
	TDF gel	VOICE	Caprisa 004 FACTS001
HSH	TDF oral (+/- FTC)	iPrEx PROUD	IPERGAY 
Usagers de drogues	TDF oral (+/- FTC)	Bangkok tenofovir study	

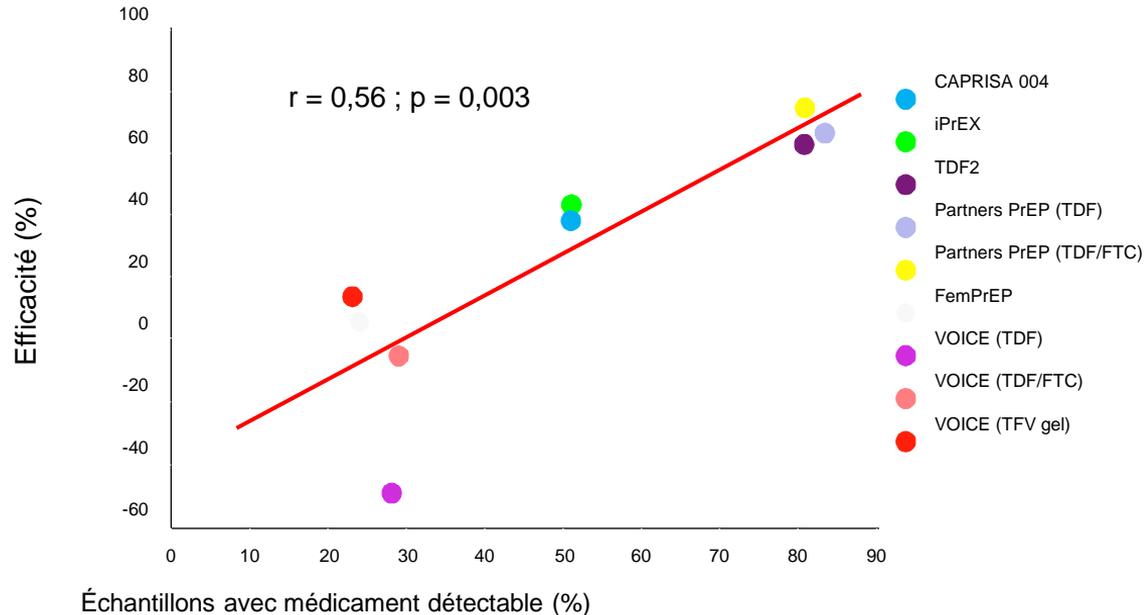


Clinical trial evidence for oral and topical tenofovir-based prevention (April 2015)



PrEP: observance

- Relation étroite entre observance et efficacité dans les études PrEP



Importance de la perception subjective du risque

Landovitz RJ, CROI 2015, Abs. 20

Échantillons avec médicament détectable (%)

PrEP: observance

- **Relation observance / modalités pratiques de la PreP?**
 - Essai randomisé HPTN 067/ADAPT : PrEP quotidienne, 2 fois par semaine ou « à la demande » (avant et après les rapports) chez des femmes africaines

	QUOTIDIEN	2 FOIS/SEM	A LA DEMANDE	p
Nombre de femmes	60	59	60	-
Age médian, ans	25	26	25	NS
Contamination par le VIH au cours de l'étude	1	2	2	NS
Observance globale (%)	76	65	53	< 0,001
Nb total de rapports sexuels rapportés pendant l'étude	1 954	1 078	1 533	0,002
% de rapports sexuels correctement protégés	75	58	52	< 0,001
% de rapports sexuels partiellement protégés	22	39	41	< 0,001

PrEP: les antirétroviraux à action prolongée

- **Intérêt**

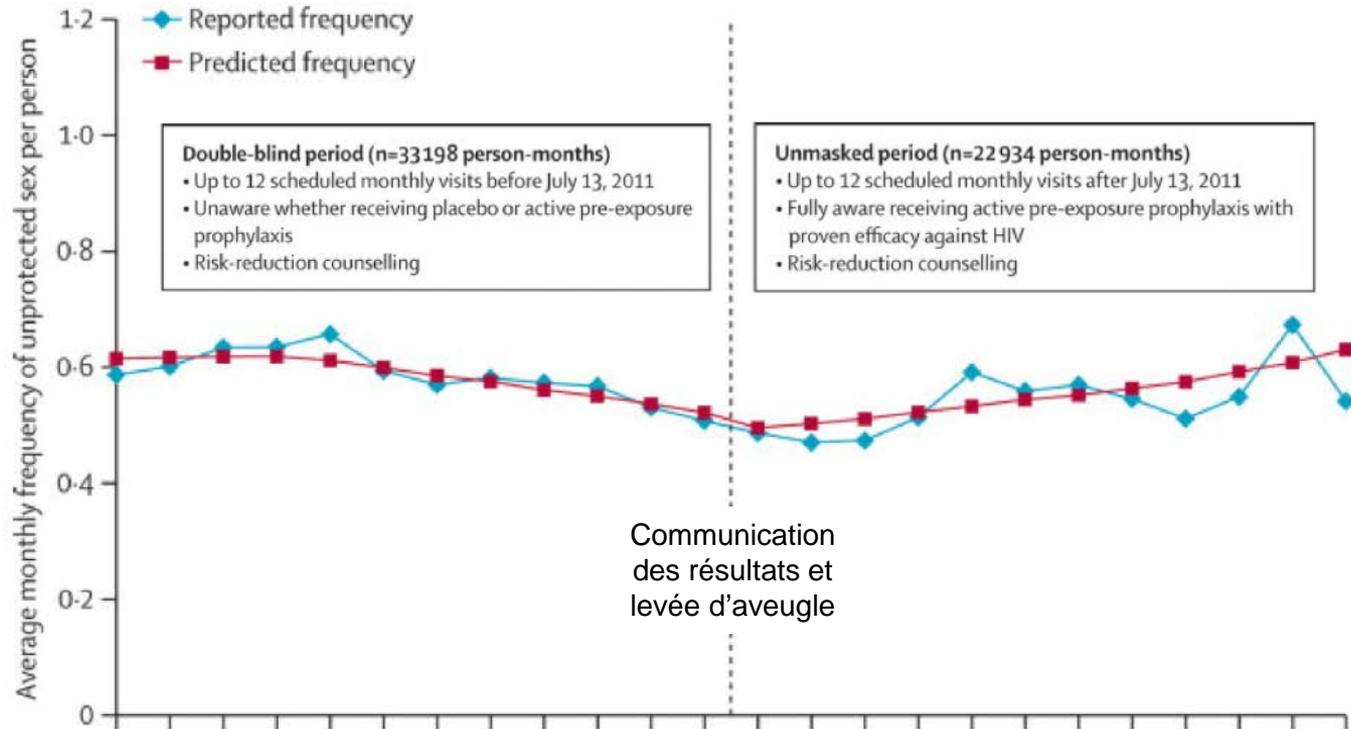
- Moindre difficulté de gestion qu'un traitement oral quotidien (contexte social voire professionnel)
- Pas d'évaluation d'un risque spécifique pour chaque rapport (réduction de la part de subjectivité) – moindre dépendance de l'autre
- En cas de relations sexuelles « imprévisibles »
- Prise à l'insu du partenaire facilitée

- **A l'étude**

- Anneaux vaginaux imprégnés TDF ou dapivirine, GSK744 LAP IM rilpivirine LP, ...

PrEP: augmentation de la prise de risques?

Essai Partners PrEP
Couples
sérodifférents
(Kenya, Ouganda)
placebo ou TDF

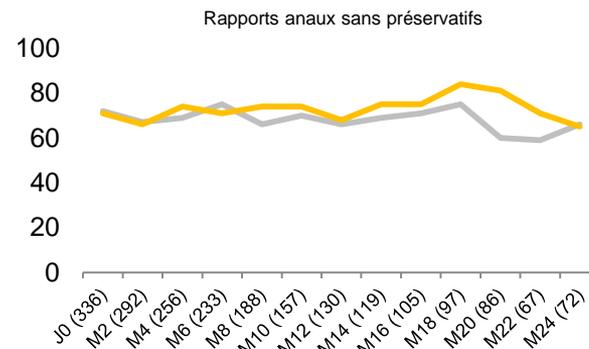
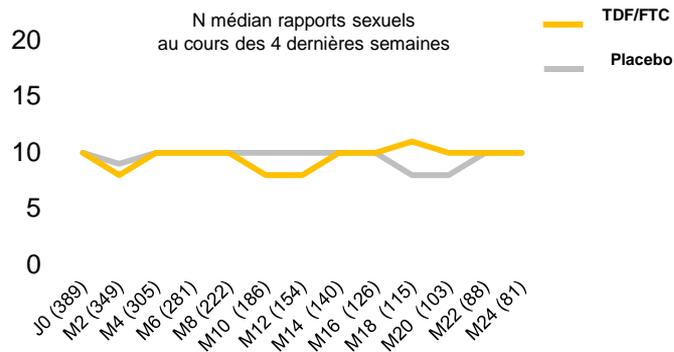


Mungwanya K, *Lancet Infect Dis* 2013

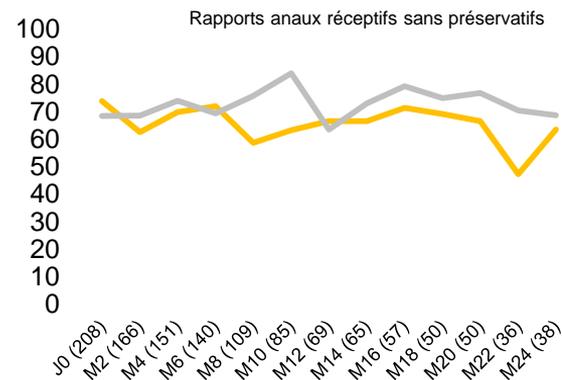
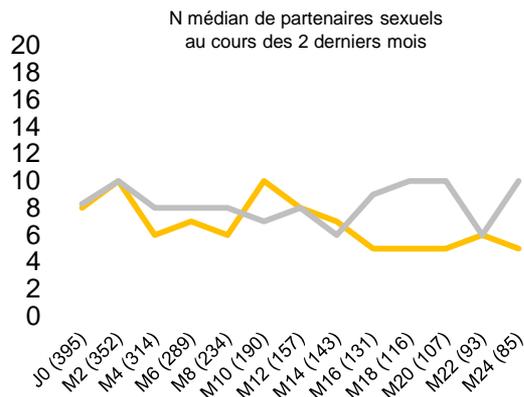
PrEP: augmentation de la prise de risques?

Essai IPERGAY: PrEP à la demande chez des HSH à haut risque

Molina JM, CROI 2015, Abs. 23LB



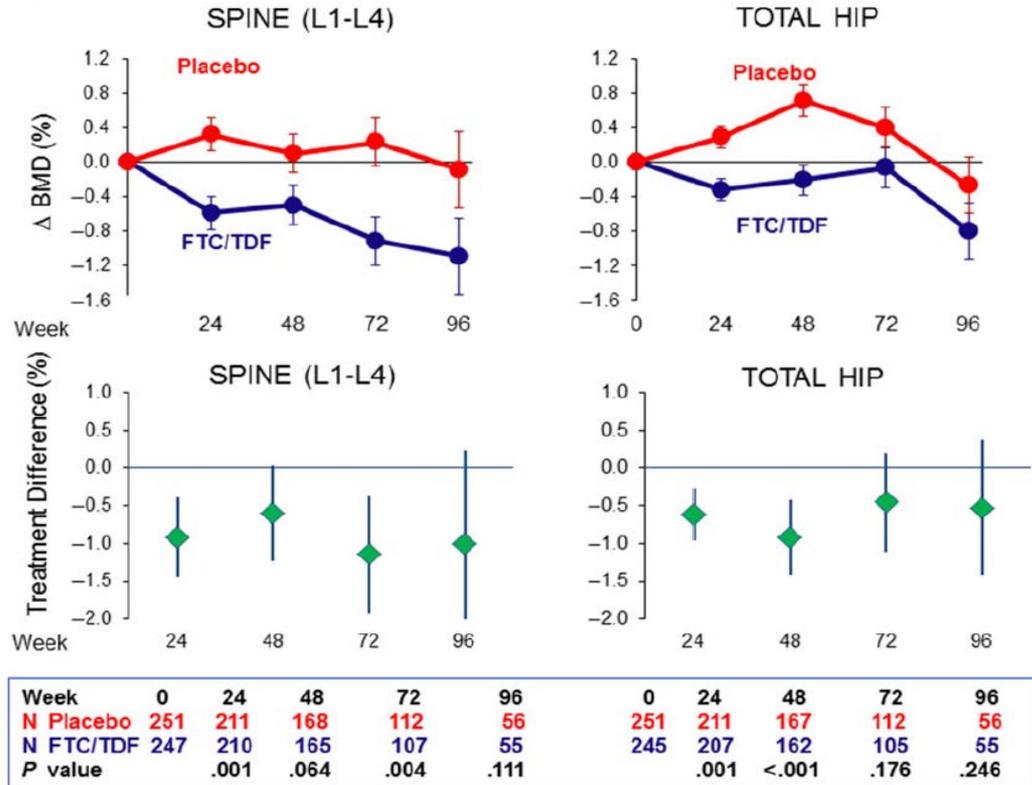
Pas de modification du comportement sexuel



PrEP: tolérance

- ? Pour le long terme
 - 1 à 19 % d'EI initiaux
(nausées, vomissements, vertiges)
 - 0,2 % élévation créatinine grade 2-4
 - Os?

Essai iPrEX
PrEP en continu
chez des HSH/TG
(sous étude
503/2499)



PrEP: résistance

Etudes	Infections après l'inclusion		Résistance TDF ou FTC (n)	Infections avant l'inclusion		Résistance TDF ou FTC (n)
	Placebo	Bras actif		Placebo	Bras actif	
Bangkok TFV	33	15	0	2	0	0
CAPRISA 004	0	35	0	0	0	-
Fem-PrEP	35	33	1 placebo (M184V) 4 TDF/FTC (M184I/V)	4	1	0
iPrEX	64	36	0	8	2	1 placebo (M184V) 2 TDF/FTC (M184I/V)
Partners PrEP	51	27	0	6	8	1 TDF (K65R) 1 TDF/FTC (M184V)
TDF2	24	9	1 placebo (K65R < 1 %)	2	1	1TDF/FTC (K65R/M184V)
VOICE	128	173	1 TDF/FTC (M184V)	4	18	2 M184I/V
TOTAL	Dans le bras placebo : 2/335 (0,6 %) Dans les bras ARV : 5/328 (1,5 %)			Dans le bras placebo : 1/26 (3,8 %) Dans les bras ARV : 7/30 (22 %)		

PrEP: quelle réalité ?

- Enquête française 2012 – 440 PVVIH
- 8% rapportent l'utilisation de PrEP dans l'entourage

	Hommes			Femmes		
	PrEP N = 39	No PrEP N = 401	<i>p</i>	PrEP N = 8	No PrEP N = 103	<i>p</i>
Membre d'une association de patients (%)	15	8	0,08	25	14	0,36
Groupe de transmission VIH (%)			0,06			0,61
Homosexuel	75	67		13	6	
Hétérosexuel	0	15		25	49	
Utilisateur de drogue	10	9		13	9	
Autres	15	10		50	36	
En couple avec un partenaire VIH- (%)	23	36	0,09	25	37	0,48
Préservatif avec partenaire stable (%)	72	57	0,06	63	54	0,65

PrEP: quelle réalité ?

What do Dutch MSM think of preexposure prophylaxis to prevent HIV-infection? A cross-sectional study

448 HSH VIH-négatifs

53% informés de la PrEP, mais seulement 13% ayant une forte intention de l'utiliser

Facteurs associés

- Être HSH à risqué élevé de transmission = aOR 3.92 (95% CI 1.68–9.15)]
- Forte conviction de l'efficacité de le PrEP = aOR: 6.15 (95% CI 2.50–15.09)]
- Perception élevée du soulagement associé à la PrEP = aOR: 14.87 (95% CI 5.98–37.01)]
- Sentiment de honte important d'utiliser la PrEP = aOR: 0.22 (95% CI 0.07–0.71)]
- Peur des effets indésirables = aOR: 0.18 (95% CI 0.06–0.54)



PrEP: quelle réalité ?

planned and ongoing demonstration projects evaluating “open label” use of daily oral TDF/FTC

Study details	Population(s)	Location(s)	Study design	Timeline
The US Demonstration Project, NCT01432995	MSM (n=400)	United States (San Francisco, CA; Miami, FL; Washington, DC)	PrEP offered to patients at two STD clinics and a community health center.	2013-2015
CAUSH, NCT0182909	Young MSM of color aged 18-29 years (n=470)	United States (Oakland, CA)	Evaluating a set of evidence-based interventions to address the sexual health of young MSM of color by enhancing activities at a youth clinic.	2013-2017
FATH-PrEP, NCT01781806	MSM (n=375)	United States (Los Angeles, CA)	Evaluating the addition of PrEP or PrEP to a CPP. Program stratifies participants into two cohorts based on risk: 1) high-risk cohort (ICPP includes PrEP); 2) low/moderate-risk cohort (ICPP includes PrEP). Using an escalating-interim adherence intervention based on real-time serum drug levels.	2013-2017
CCTG 985, NCT01761643	MSM (n=400)	United States (Long Beach, Los Angeles, and San Diego, CA)	Evaluating a text message-based adherence intervention (ITAB) using a controlled, randomized study design.	2013-2016
PrEPared and Strong (P&S), NCT0167266	Black MSM (n=200)	United States (New York, NY)	Evaluating an enhanced adherence intervention (peer navigators, text message reminders) using a controlled, randomized study design.	2014-2017
PrEPare, NCT01432397	MSM (n=52)	United States (Boston, MA)	Evaluating adherence interventions using a two-arm, randomized study design (cognitive-behavioral-based adherence intervention versus health education with supportive counseling). Primarily a feasibility pilot randomized controlled trial.	2014-2014
SPARK, NCT00507594	MSM (n=445)	United States (New York, NY)	A randomized, four-arm study evaluating interventions to enhance uptake and adherence.	2014-2017
Project PrEPare, NCT01771883 and NCT01769456	Young MSM aged 15-17 years (n=100) and 18-22 years (n=100)	United States	Recruiting youth from Adolescent Medicine Trial Units. Comparing two risk-reduction interventions: 1) Plan, Plan, Plan, Voice (2HY); 2) personalized cognitive counseling. Assignment to intervention will occur at the site-level.	2013-2016
HPTN 072, NCT01406250	Black MSM (n=225)	United States (Los Angeles, CA; Washington, DC; Chocoma, NC)	Using a Client Centered Care Coordination (C4) model to deliver PrEP.	2013-2015
SHIP, NCT00574291	MSM, (DU), heterosexual men and women (n=1,200)	United States (Chicago, IL; Newark, NJ; Philadelphia, PA; Houston, TX)	A health services implementation study at four federally-qualified health centers. Measuring outcomes related to costs and clinical practice variation.	2014-2017
PrEPARATORY-5, NCT0149906	MSM (n=50)	Canada (Toronto, ON)	Evaluating an adherence intervention (using a before/after study design) administered through a local community-based organization.	2014-2015
VicPrEP TM	MSM and heterosexual men and women (n=200)	Australia (Melbourne, VIC)	PrEP will be offered to 100 participants. Another 100 who decide to not take PrEP will also be followed.	2014-2018
PRELUDE, NCT00504555	MSM and heterosexual men and women (n=400)	Australia (New South Wales)	-	2014-2016
PROUD, NCT00543966	MSM (n=300)	United Kingdom (London)	Participants will be randomized to 1) start PrEP immediately, or 2) defer PrEP initiation for 12 months (note: deferred arm was discontinued in 2014 due to high effectiveness).	2013-2016
Berlin Demo Project, NCT00237027	Female sex workers (n=250)	Berlin (Cote d'Ivoire)	Integrating treatment as prevention and PrEP into a combination prevention package. Plans to develop and evaluate an education adherence program.	2014-2016
PrEP-India, NCT01440094	Female and transgender sex workers (n=2,000)	India (Hydrabad, Kolkata)	Comparing two approaches to PrEP delivery: 1) peer educator home visits every other day; 2) weekly clinic pick-up. Plans to design and evaluate a risk assessment tool.	2014-2016
CHAPPE, NCT00213226	Young heterosexual men and women aged 15-19 years (n=150)	South Africa	Every 12 weeks, participants offered the following options: to continue PrEP, to stop PrEP but continue in the study, or to restart PrEP if previously stopped.	2014-2016
PrEP-Youth, NCT01571108	Young men and women aged 13-24 years (n=1,200)	Kenya (Kitumu, Nairobi)	Evaluating a sex-specific combination HIV prevention package for youth. Using a mobile delivery approach to PrEP provision. Only women are being offered PrEP.	2014-2016

(Continued)

(Continued)

PrEP: are we ready?

Are We Prepped for Preexposure Prophylaxis (PrEP)? Provider Opinions on the Real-World Use of PrEP in the United States and Canada

Maile Y. Karris,¹ Susan E. Beekmann,² Sanjay R. Mehta,¹ Christy M. Anderson,¹ and Philip M. Polgreen^{2,3}
CID 2015

Table 3. Significant Differences in Individual Responses in Participants Who Provided Preexposure Prophylaxis (PrEP) Compared to Participants Who Would Provide PrEP

Characteristics	Provided PrEP in Past y, No. (%)			P Value
	No (n = 238)	Yes (n = 47)	Total (n = 285 ^a)	
Would provide PrEP				
To MSM ^b (n = 268)				
Regardless of risk factors	22 (9.8)	10 (22.7)	32 (11.9)	.022
Considerations when prescribing PrEP				
To MSM ^b (n = 267)				
With HIV partner on HAART	130 (58.0)	33 (76.7)	163 (61.0)	.026
To heterosexuals ^b (n = 262)				
With HIV partner on HAART	128 (59.3)	36 (78.3)	164 (62.6)	.018
With HIV partner not on HAART	198 (91.7)	37 (80.4)	235 (89.7)	.032
Frequency of performing NAT in conjunction with PrEP^b (n = 276)				
Only when symptoms consistent with acute HIV are present	36 (15.7)	17 (36.2)	53 (19.2)	.002
Reasons for discontinuing PrEP^b (n = 274)				
If adherence <80%	132 (58.1)	20 (42.6)	152 (55.5)	.055
If partner is virologically suppressed	80 (35.2)	10 (21.3)	90 (32.8)	.087

Post Exposition : sexuel

prescrire préférentiellement une association d'ARV comportant ténofovir et emtricitabine (ou lamivudine) associé soit au lopinavir/r en deux prises par jour, soit à l'atazanavir/r ou au darunavir/r en une prise par jour (BIII). La durée du TPE est de 4 semaines;

Tableau 2. Indications de TPE après exposition sexuelle

Expositions sexuelles				
	Statut VIH de la personne source			
Risque et nature de l'exposition	positif		inconnu	
	CV détectable	CV indétectable*	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Rapport anal réceptif	TPE recommandé		TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation***	TPE recommandé	TPE non recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé

Post Exposition : sexuel

- 2 essais randomisés, en ouvert, PEP après rapport sexuel
 - TDF/FTC + LPV/r (n = 121) vs TDF/FTC + RAL (n = 122)
 - TDF/FTC + LPV/r (n = 117) vs TDF/FTC + MVC 300 bid (n = 120)
- Exposition homosexuelle = 82 %
- Contact source VIH+ = 31 %
- PEP administré aux Urgences, puis visites J1, J28, J90, J180
 - Venue à J1 = 187/237 pour essai MVC, 196/243 pour essai RAL (80%)
- Observance RAL > LPV/r ; MVC = LPV/r
- EI : 76 % LPV/r vs 55 % MVC (p = 0,002) ; 74 % LPV/r vs 61 % RAL (p = 0,04)

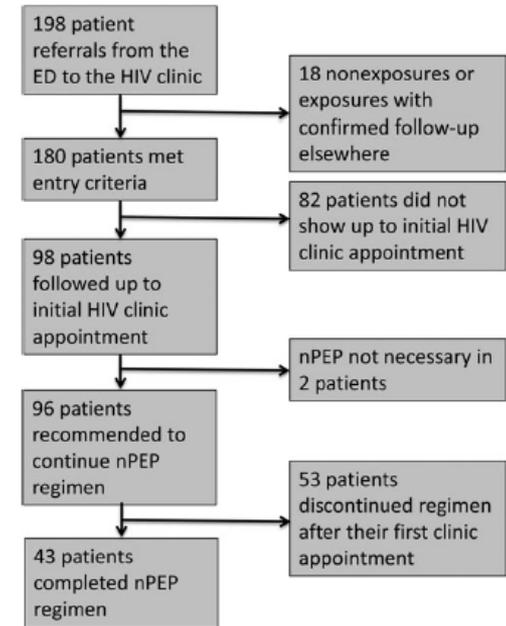


Figure 1. Flow chart for patients enrolled in human immunodeficiency virus (HIV) nonoccupational postexposure prophylaxis (nPEP) study. Abbre-

Post Exposition : sexuel

Facteurs associés avec arrêt PEP avant J28

RAL vs LPV/r	Arrêt PEP	MVC vs LPV/r	Arrêt PEP
Bras LPV/r	1,8 (1,0 - 3,5)	Bras LPV/r	2,7 (1,2 - 6,1)
≤ 33 ans	1,9 (1,0 - 3,7)	≤ 35 ans	1,1 (0,8 - 1,6)
Femme	2,8 (1,0 - 8,4)	Femme	1,0 (0,9 - 1,1)
Non caucasien	1,8 (1,2 - 2,6)	Non caucasien	2,9 (1,3 - 6,6)
Risque faible	1,1 (0,5 - 2,3)	Risque faible	4,2 (1,8 - 10,2)

Leal L, CROI 2015, Abs. 959

Conclusions

- **L'enjeu ultime de la prévention = éradication du VIH**
- **Le préservatif reste une composante essentielle de la prévention combinée**
 - Dans les couples sérodifférents stables avec partenaire VIH+ sous traitement efficace?
- **La prévention « médicamenteuse » ne peut être dissociée des mesures d'information/comportementales associées**
 - La prévention est aussi un argument fort d'**instauration précoce du traitement antirétroviral chez toutes les PVVIH (TasP)**
 - La **PrEP** est une composante ayant démontré une efficacité en prévention combinée
 - Mais beaucoup de questions toujours en suspens (applicables à une population élargie? Modalités optimales? Durabilité? Tolérance sur le long terme? ...) – coût-efficace 😊?
 - Est on prêt? Péri-conceptionnelle **↔** « tout venant »
 - Importance de la **PTME**(et Ptallaitement...).
 - Le traitement **PEP** est efficace mais n'est qu'une réponse ponctuelle
 - Pose aussi la problématique de l'orientation et de l'accueil – voire confidentialité (mineurs)
 - PreP en post PEP (répétée - ou non)?

Merci de votre attention

“Quand on peut prévenir c'est faiblesse d'attendre.”

Jean de Rotrou