

PREVENTION DE LA TRANSMISSION SEXUELLE DU VIH

Dr J. Leporrier

**Service de Maladies Infectieuses & Tropicales
CHU de ROUEN**

Jeremie.leporrier@chu-rouen.fr

Conflits d'intérêt

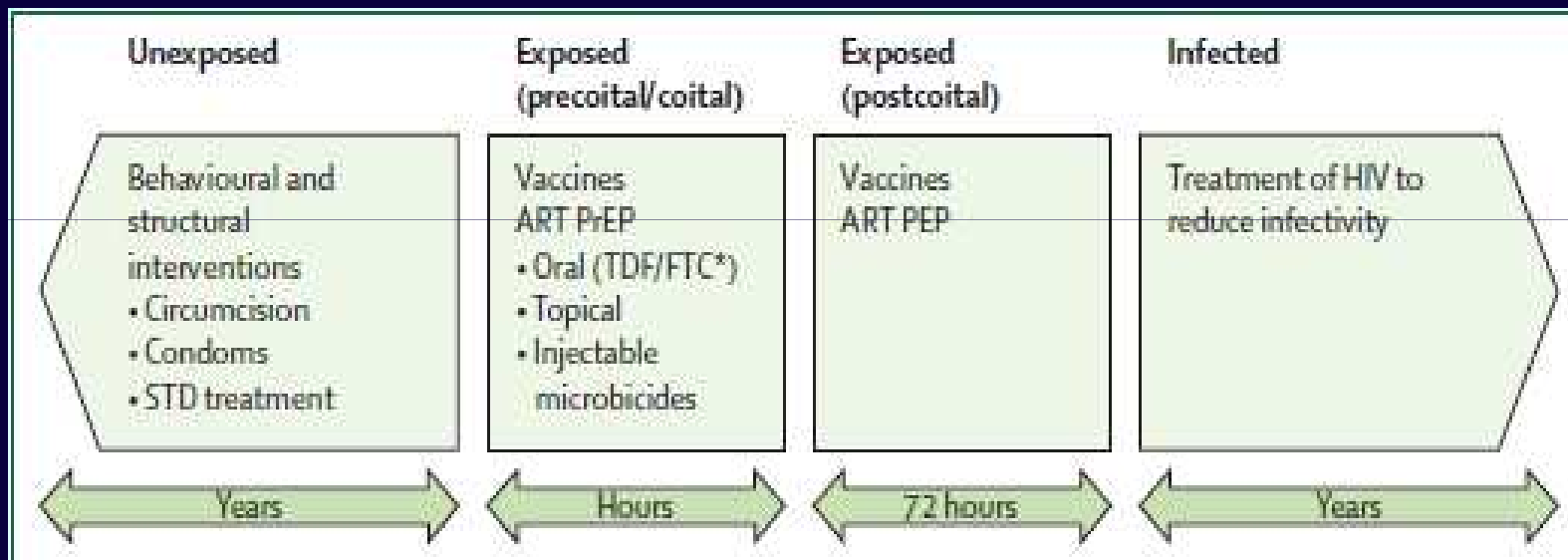
- Prise en charge financière de congrès :
ViiV Healthcare, Gilead, BMS, MSD, Tibotec, Abbott
- Honoraires d'orateur lors de réunions scientifiques:
ViiV Healthcare, Gilead, BMS, MSD, Tibotec
- Participation à un board médical :
Gilead (en cours), MSD (terminé)

Estimation de la probabilité d'acquisition du VIH par acte

Type of Exposure	Risk per 10,000 Exposures
Parenteral	
Blood Transfusion	9,000 ^b
Needle-sharing during injection drug use	67 ^c
Percutaneous (needle-stick)	30 ^d
Sexual	
Receptive anal intercourse	50 ^{e, f}
Receptive penile-vaginal intercourse	10 ^{e, f, g}
Insertive anal intercourse	6.5 ^{e, f}
Insertive penile-vaginal intercourse	5 ^{e, f}
Receptive oral intercourse	low ^{e, i}
Insertive oral intercourse	low ^{e, i}
Other^h	
Biting	negligible ^j
Spitting	negligible
Throwing body fluids (including semen or saliva)	negligible
Sharing sex toys	negligible

D'après CDC déc. 2013

Opportunités de prévention d'acquisition du VIH



Facteurs liés à l'hôte

- Inflammation du tractus génital
- Rapports anaux
- Circoncision masculine
- Risque sous estimé par le counselling

Circoncision masculine

- Essais randomisés = efficacité
 - 3 essais randomisés: Auvert, Gray, Bailey
 - Diminution de l'incidence de 48 à 60%, prévalence diminuée de 19% => **Message: 50% de protection**
- Dans la vraie vie: efficience (Afrique Australe)
- Porte d'entrée dans le système de soin et la contraception
- Stratégie de santé publique (OMS)

Les questions en suspens

- Impact sur incidence/prévalence féminine inconnue
- Intérêt dans la prévention HSV2 et HPV inconnue
- Objectif nécessaire: 80% des hommes circoncis
- Reco OMS controversées (complexités sociales, culturelles et économiques)

ARV et tractus génital

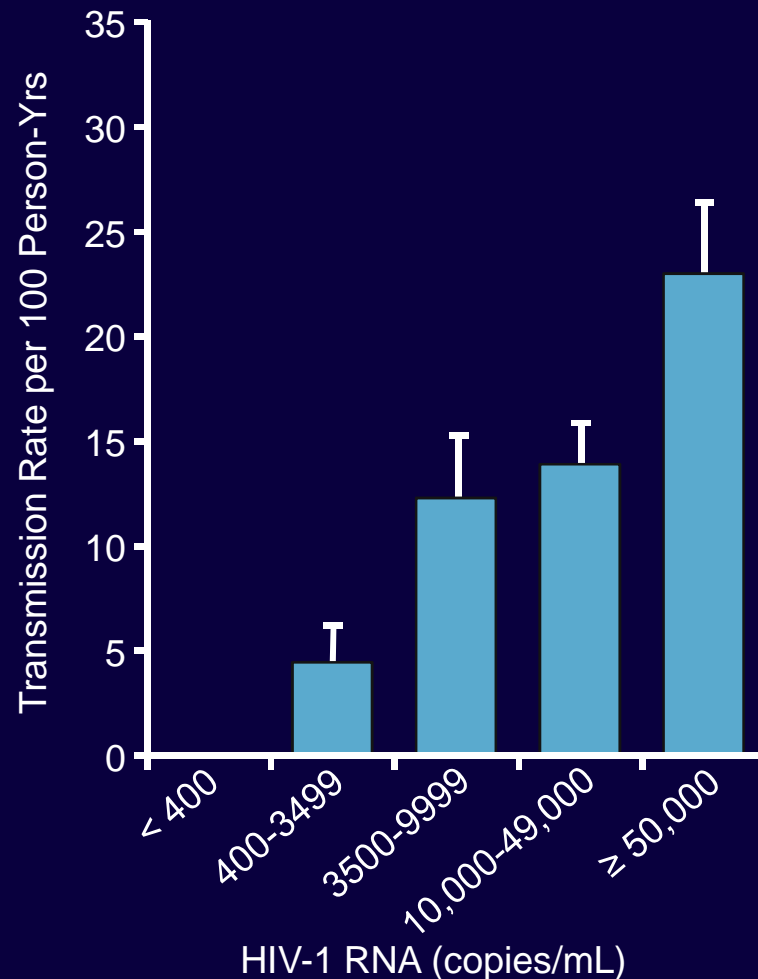
- Depuis 2006, concentration tractus génital: AZT, FTC, 3TC > plasma
- Mais aussi MVC, RAL et IDV.

Concentration des ARV dans le tractus génital féminin

	Antiretroviral drug		
	FTC	TFV	ATV
Geometric mean genital C_{24h}, ng/mL (95%CI)	903 (628–1299)	244 (159–374)	1440 (1020–2032)
Within-person CV, %	66.1	81.9	82.4
Between-person CV, %	74.8	93.0	64.0
Geometric mean plasma C_{24h}, ng/mL (95%CI)	76 (58–99)	69 (54–88)	601 (477–757)
Within-person CV, %	47.4	41.2	70.7
Between-person CV, %	54.0	50.4	38.4
Genital: plasma C_{24h} geometric mean ratio (95% CI)	11.9 (8.66–16.3)	3.53 (2.27–5.48)	2.39 (1.69–3.38)

Traitement comme prévention, les hypothèses

- L'inoculum est le déterminant principal de l'infection
- Les ARV réduisent la CV dans le tractus génital



Rôle de l'inoculum

- **Quinn et al. En 2000:**
 - pas de contamination dans les 435 couples séro-différents si $CV < 1500 \text{cp/ml}$
 - maximum d'évènements si $CV > 37\ 500 \text{cp/ml}$
- Rôle de la primo-infection (CV élevée)
- Modèles mathématiques suggèrent un plateau vers 80 - 100 000cp/ml

Quinn & al. Rakai Project Study Group NEJM 2000; 342: 921-29
Pilcher & al. Quest Study JID 2004; 189:1785-92
Fraser & al. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 17441-46

Etudes observationnelles de couples séro-différents

Study	Population	Rate Ratio (95% CI)
Musicco 1994	436 monogamous HIV-uninfected female sexual partners of HIV-infected men in Italy	0.88 (0.36-2.16)
Melo 2008	93 heterosexual serodiscordant couples in Brazil	0.10 (0.01-1.67)
Sullivan 2009	2993 HIV-discordant couples in Rwanda and Zambia	0.21 (0.08-0.56)
Del Romero 2010	648 heterosexual couples in Madrid	0.21 (0.01-3.75)
Donnell 2010	3408 heterosexual African couples; index partner HIV positive and HSV positive	0.08 (0.01-0.57)
Lu 2010	1927 heterosexual couples for testing and treatment at county hospitals in China	1.44 (0.85-2.44)
Reynolds 2011	250 HIV-discordant couples in Rakai, Uganda	0.10 (0.01-1.64)
Birungi 2012	550 heterosexual couples attending a clinic in Uganda	0.91 (0.38-2.20)
Jia 2012	Large population-based cohort (> 38,000 couples) of HIV-positive persons and their HIV-negative partners in China	0.74 (0.65-0.84)
SUMMARY		0.58 (0.35-0.96)

HPTN 052: Immediate vs delayed ART for HIV prevention in serodiscordant couples

HIV-infected, sexually active serodiscordant couples; CD4+ cell count of the infected partner: 350-550 cells/mm³ (N = 1763 couples)



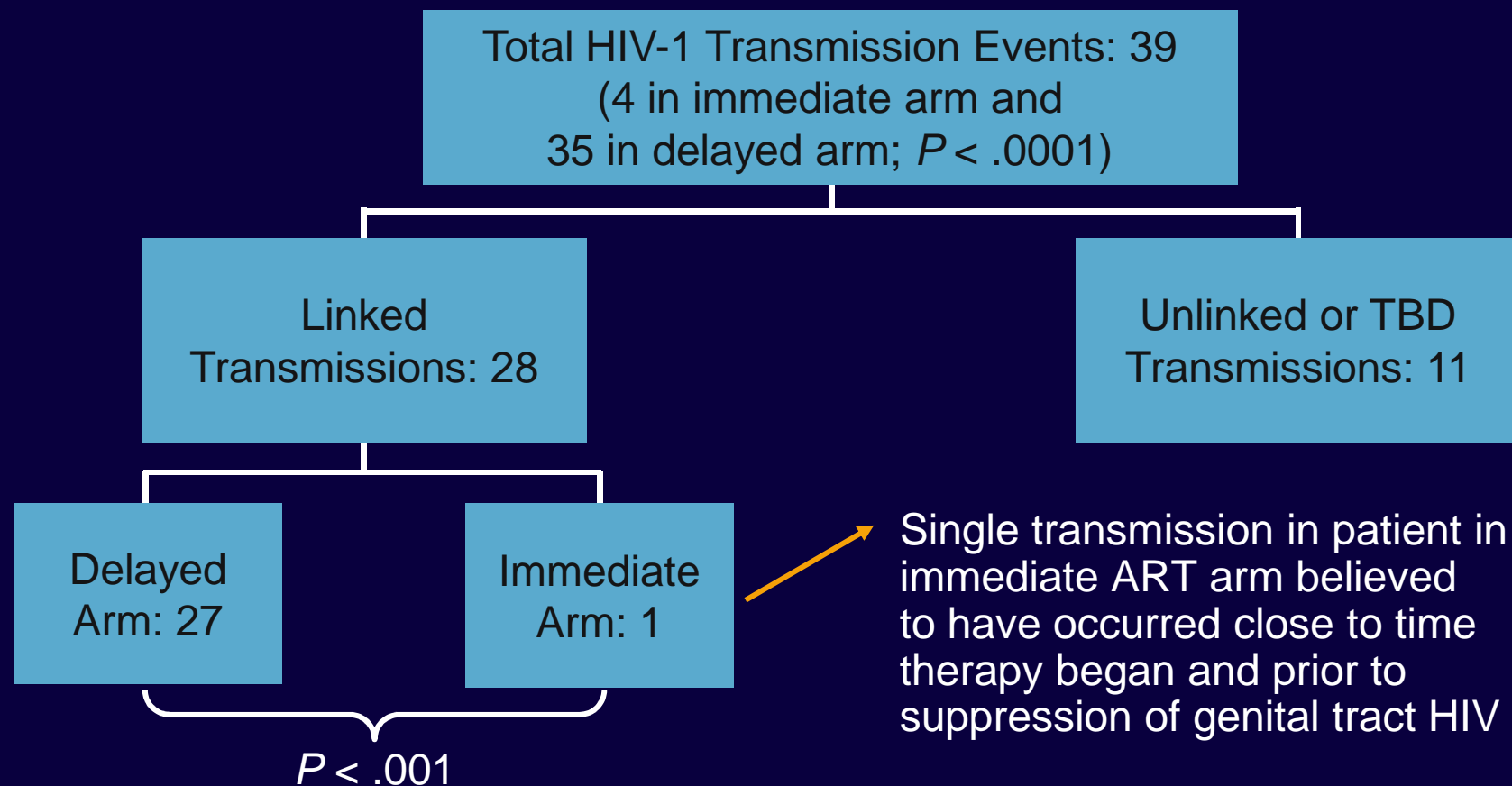
Immediate ART
Initiate ART at CD4+ cell count 350-550 cells/mm³
(n = 886 couples)

Delayed ART
Initiate ART at CD4+ cell count \leq 250 cells/mm^{3*}
(n = 877 couples)

*Based on 2 consecutive values \leq 250 cells/mm³.

- Objectif primaire: nombre de contamination
- Councelling associé

HPTN 052: Reduction de 96% de la transmission



Observance dans HPTN 052

- Indétectabilité de 95% dans le bras “traitement précoce” car counselling et ETP très poussée

Observance évaluée à S2, puis tous les mois, puis tous les trimestres

- Ce taux d'indétectabilité n'est pas la vraie vie

Limites

- Même réduction pour les autres modes de contamination?
- Risque résiduel dépend des pratiques
doit-il être pris en compte (MSM) dans la vraie vie?
- Observance au long court chez un patient asymptomatique
- Les études observationnelles chez les couples séro-différents ont montré des résultats moins spectaculaire (observance?)
- 28% des contaminations dans HPTN 052 lors de relations extra conjugales

En pratique


- Preuve d'un concept: viro-supression diminue radicalement le risque de transmission sexuelle
- Observance en vue de la viro-supression est fondamentale
- Modification de nombreuses recommandations nationales

Rapport Morlat 2013



Le traitement sert d'abord l'intérêt des PVVIH. De surcroît, il offre une possibilité préventive en réduisant le risque de transmission. Du point de vue de la prévention, le traitement des personnes atteintes doit être considéré sur deux plans, collectif et individuel, qui sont à distinguer et qui posent des questions différentes.

Partner



21st CROI 2014
Les conférences
"ZOOMS DU JOUR"

Comportement à risque rapporté par le partenaire séronégatif et taux de transmission

Orientation sexuelle	Comportement à risque rapporté par le partenaire séronégatif	Nombre de transmission	Couple/ années de suivi accumulé	Nombre estimé de rapports sexuels	Risque de transmission par rapport non protégé (IC ₉₅)	Taux de transmission dans le couple (IC ₉₅)	Risque à 10 ans de transmission dans le couple (IC ₉₅)
Population totale	Rapports non protégés	0	894	44 439	0 (0-0,00008)	0 (0-0,40)	0 (0-3,9 %)
	Rapports non protégés CV < 50	0	836	41 479	0 (0-0,00009)	0 (0-0,43)	0 (0-4,2 %)
	Rapports anaux non protégés	0	374	21 032	0 (0-0,00017)	0 (0-0,96)	0 (0-9,2 %)
Hétérosexuelle H+/F-	Rapports non protégés	0	288	13 728	0 (0-0,00028)	0 (0-1,25)	0 (0-11,7 %)
	Rapports vaginaux non protégés avec éjaculation	0	191	8 915	0 (0-0,00043)	0 (0-1,88)	0 (0-17,1 %)
	Rapports vaginaux non protégés sans éjaculation	0	174	6 377	0 (0-0,00060)	0 (0-2,07)	0 (0-18,7 %)
Hétérosexuelle H-/F+	Rapports non protégés	0	298	14 295	0 (0-0,0027)	0 (0-1,21)	0 (0-11,4 %)
	Rapports vaginaux non protégés	0	272	14 149	0 (0-0,0027)	0 (0-1,32)	0 (0-12,4 %)
HSH	Rapports anaux non protégés	0	308	16 416	0 (0-0,00023)	0 (0-1,17)	0 (0-11,0 %)
	Rapports anaux réceptifs (avec ou sans éjaculation)	0	182	7 738	0 (0-0,00050)	0 (0-1,97)	0 (0-17,9 %)
	Rapports anaux insertifs	0	262	11 749	0 (0-0,00033)	0 (0-1,37)	0 (0-12,8 %)

La Lettre de l'infectiologue

CROI 2014 – D'après Rodger A et al. abstract 153LB. actualisé

Essais cliniques de PrEP

- Phase III TDF oral quotidien seul ou + FTC
- Pourquoi TDF:
 - Rapidité d'action
 - Experience dans modèles animaux
 - Peu d'interactions
 - Mono-prise

Essais cliniques

Study	Locations	Study drug(s)	HIV risk group	PrEP risk reduction, % (95% CI)
West African PrEP Safety Trial ⁴	Ghana, Cameroon, Nigeria	Oral daily TDF	High-risk heterosexual women	65 (NS) [RR=0.35 (0.03, 1.93) <i>p</i> =0.24]
iPrEx ⁵	Peru, Ecuador, South Africa, Brazil, Thailand, U.S.	Oral daily TDF-FTC	MSM and transgender	44 (15, 63)
Partners PrEP ⁶	Kenya, Uganda	Oral daily TDF and TDF-FTC	HIV-discordant heterosexual couples	TDF: 67 (44, 81) TDF-FTC: 75 (55, 87)
TDF2 ⁷	Botswana	Oral daily TDF-FTC	High-risk heterosexual men and women	63 (22, 83)
FEM-PrEP ⁸	Kenya, Malawi	Oral daily TDF-FTC	High-risk heterosexual women	Stopped for futility
VOICE ⁹	South Africa, Uganda, Zimbabwe	Oral daily TDF, TDF-FTC; vaginal tenofovir gel	High-risk heterosexual women	Stopped TDF oral and tenofovir vaginal gel arms for futility
Bangkok Tenofovir Study ¹⁰	Thailand	Oral daily TDF	Injection drug users	Fully enrolled; results pending

La PrEP ça marche quand on la prend

Study	Blood Samples With TFV Detected, %	HIV Protection Efficacy in Randomized Comparison,%
Partners PrEP ^[1]	81	75
TDF2 ^[2]	80	62
iPrEx ^[3]	51	44
Thai IDU ^[4]	67	49
FEM-PrEP ^[5] and VOICE ^[6]	< 30	No HIV protection

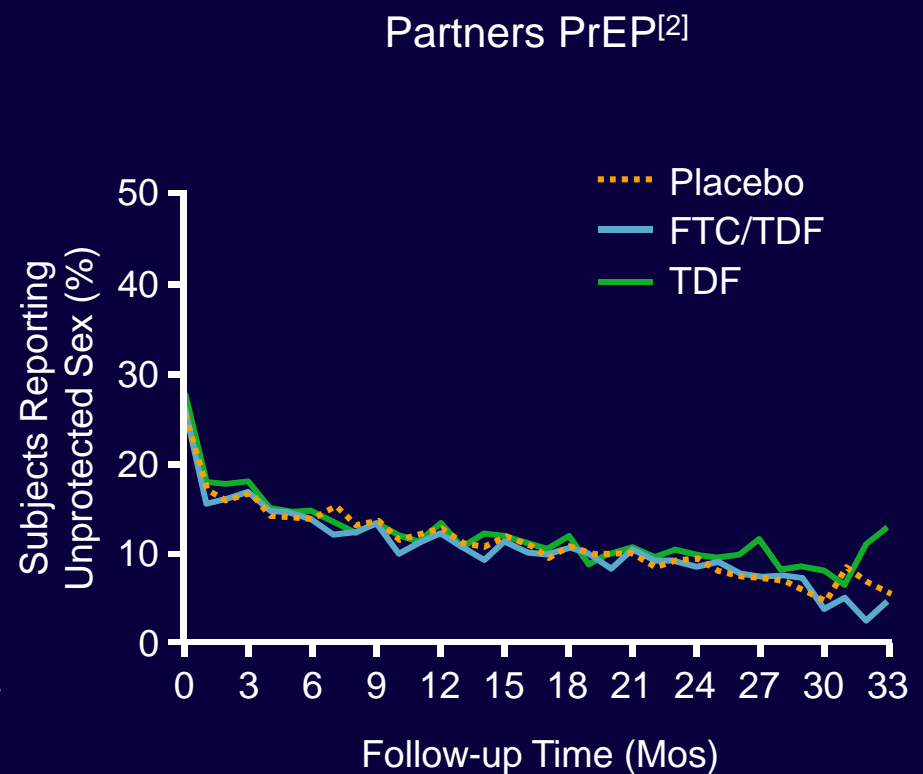
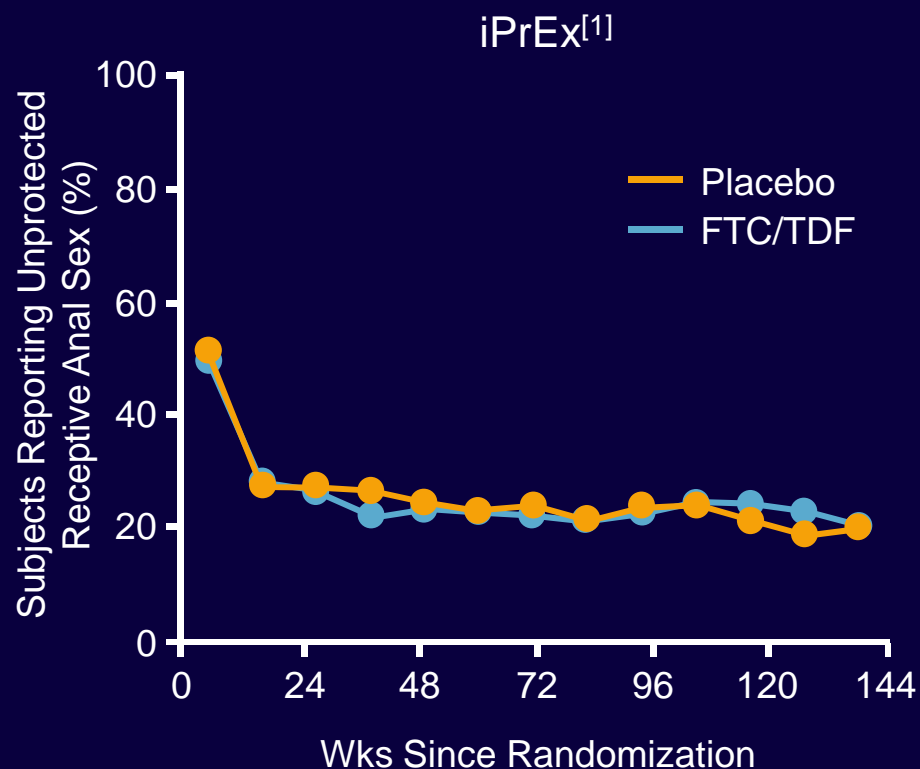
FEM-PrEP & VOICE chez des femmes africaines à très haut risque n'ont pas été probants (Observance globale < 30%)

Baeten et al. NEJM 2012;367:399-410.
Thigpen et al. NEJM 2012;367:423-434.
Grant et al. NEJM. 2010;363:2587-2599.
Choopanya et al. Lancet. 2013;381: 2083-2090.
Marrazzo et al. CROI 2013. Abstract 26LB.

Tolérance

- PrEP associée à une petite diminution de la densité osseuse (~ 1%) sans augmentation du risque fracturaire
- Effets indésirables chez une minorité de patients
- Plus d'effets indésirables gastro-intestinaux (nausées) dans le premier mois

Association avec un changement des comportements



1. Grant et al. NEJM 2010;363: 2587-2599.

2. Baeten et al. NEJM 2012;367:399-410.

Resistance dans les essais de PrEP

- Lors de l'utilisation de la PrEP, il existe un risque de sélection de virus résistants chez les patients qui se contaminent
 - Les résultats de différentes études montrent un risque de l'ordre de 1,5%
 - Voice: Prep orale ou vaginale vs TDF vs TDF/FTC, conduite dans 15 sites d'Afrique du Sud, au Zimbabwe et en Uganda, 9 cas de résistance transmise aux INNTI sur les 355 patients infectés, tous bras confondus
 - En revanche, 3 cas (1,4%) seulement ont présenté une résistance acquise au FTC (M184I/V) dans les bras traités TDF/FTC et aucun n'a présenté de résistance au TDF
- => Resistance transmise plus fréquente que acquise par PrEP

Essais	Infection post inclusion		# Résistance au TDF ou FTC	Infection active à l'inclusion		# Résistance au TDF ou FTC
	Placebo	Traitement		Placebo	Traitement	
Bangkok TFV (1)	33	15	0	2	0	0
CAPRISA 004 (2)	0	35	0	0	0	–
Fem-PrEP (3)	35	33	1 placebo (M184V) 4 TDF-FTC (M184I/V)	4	1	0
iPrEX (4)	64	36	0	8	2	1 placebo (M184V) 2 FTC-TDF (M184I/V)
Partners PrEP (5)	51	27	0	6	8	1 TDF (K65R) 1 TDF-FTC (M184V)
TDFZ (6)	24	9	1 placebo (K65R < 1 %)	2	1	1 TDF-FTC (K65R/M184V)
VOICE	128	173	1 TDF-FTC (M184V)	4	18	2 (M184I/V)
Total	7/663 (1 %) Bras de traitement seul : 5/328 (1,5 %)			8/56 (14 %) Bras de traitement seul : 7/30 (22 %)		

Partners

- Recherche de variants minoritaires, dont la fréquence est inférieure à 20 %, non détectable par les techniques de séquençage classique,
- TDF ou TDF/FTC versus placebo
 - 121 patients en séroconversion ont été testés : 38 sous TDF, 25 sous TDF/FTC, et 58 sous placebo
 - Les mutations recherchées (K65R, K70E, M184I/V) ont été mises en évidence chez 9 patients (7,4%) à des niveaux > 1 % dont 2 déjà détectées par la technique de séquençage standard
 - Parmi ces 9 patients, 3 étaient en primo-infection lors de l'initiation de la PrEP et 6 ont été infectés au cours de la PrEP

Partners

- Dans le bras TDF, 2/38 patients (5,3 %) présentaient une K65R/K70E (n = 1) et M184I/V (n = 1)
- Dans le bras FTC-TDF, 5/25 patients (20 %) : M184I/V (n = 4), M184I/V/K65R (n = 1)
- Dans le bras placebo, 2 des 58 patients (3,5 %) présentaient une M184I/V
- L'utilisation de la PrEP avec des concentrations détectables de TDF conduisait à un risque plus élevé de résistance (26 % vs 2,6 %; p = 0,009)

PrEP que sait-on

- Preuve de l'efficacité du concept
- Efficace chez les HSH, hétérosexuels, IVDU
- Observance est la clé de pour son efficacité
- Rôle du conseil associé certainement essentiel

Limites actuelles

- Populations cibles
 - Toxicité à long terme chez VIH négatifs (rénale, osseuse)
- Observance
 - Long terme
 - PrEP intermittente ? (Ipergay ANRS en cours)
- Resistance
 - Surtout lors primo-infection
- Comportement
 - Lien entre efficacité et changement des comportements

PrEP approuvée par la FDA depuis Juillet 2012

Component	Recommendation
Risk assessment	<ul style="list-style-type: none">▪ PrEP indicated for those at high HIV risk
Eligibility	<ul style="list-style-type: none">▪ HIV negative, adequate renal function
Dosing	<ul style="list-style-type: none">▪ 1 FDC tablet, once daily
Follow-up	<ul style="list-style-type: none">▪ Testing for HIV every 3 mos▪ Counseling on risk reduction and testing creatinine at 3 mos and then annually▪ Testing for STIs every 6 mos, even if asymptomatic
Discontinuation	<ul style="list-style-type: none">▪ PrEP not meant for lifelong administration but rather for periods of highest risk

CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:65-68. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:586-589. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:463-465.

Rapport d'Expert 2012 sur la PrEP

Sur le plan de la Santé Publique, l'insuffisance actuelle de données relatives à la PrEP et l'incertitude sur le développement et les résultats des nouvelles stratégies de prévention, axées sur le dépistage élargi et le traitement précoce des personnes diagnostiquées VIH, ne permettent pas d'encourager actuellement le recours à cette méthode de prévention ni d'émettre un avis étayé quant à l'intérêt futur d'une application large du concept.

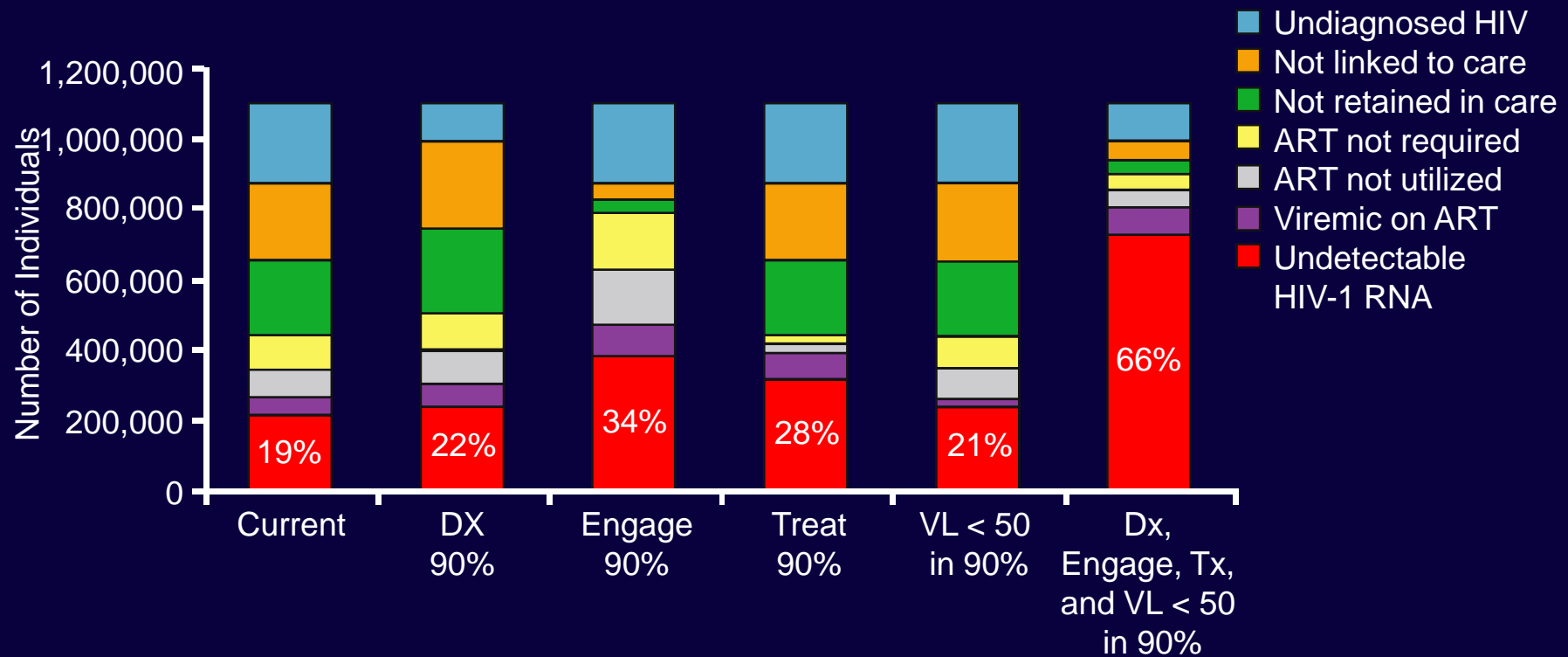
Du point de vue de la santé individuelle, les données aujourd'hui disponibles n'étant cependant pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques, il apparaît légitime d'émettre des recommandations principalement destinées à éviter le mésusage de la PrEP. En effet, son utilisation nécessite que diverses conditions soient remplies, concernant

Rapport Morlat 2013



En 2013, le groupe d'experts considère que les programmes de *PrEP* qui s'adresseraient à des personnes très exposées ou n'arrivant pas à faire usage des moyens de prévention classiques seront à construire dans une logique de prévention combinée, et en partenariat très étroit entre les mondes médicaux et associatifs. Une phase pilote expérimentale avant toute généralisation semble hautement souhaitable compte tenu des inconnus d'un passage en routine, de la faisabilité liée à l'exigence d'un encadrement médical important d'un moyen de prévention chez des personnes qui sont en bonne santé, et enfin du risque de développement de résistances aux antirétroviraux chez des personnes qui continueraient le traitement *PrEP* dans une période de primo-infection.

What Will It Take to Substantially Reduce HIV Transmission in an Entire Population?



Answer : Treatment AND Prevention

Alors ...

- Comment conseiller les couples séro-différents?
- Arrêt du préservatif « dans certains cas »?

