

La PrEP au Nord en pratique

Jade GHOSN



Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Necker
Paris



UF Thérapeutique en
Immuno-Infectiologie
CHU Hôtel – Dieu
Paris

23 DECEMBRE 2011 VOL 334 SCIENCE

BREAKTHROUGH OF THE YEAR

HIV Treatment as Prevention

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2011

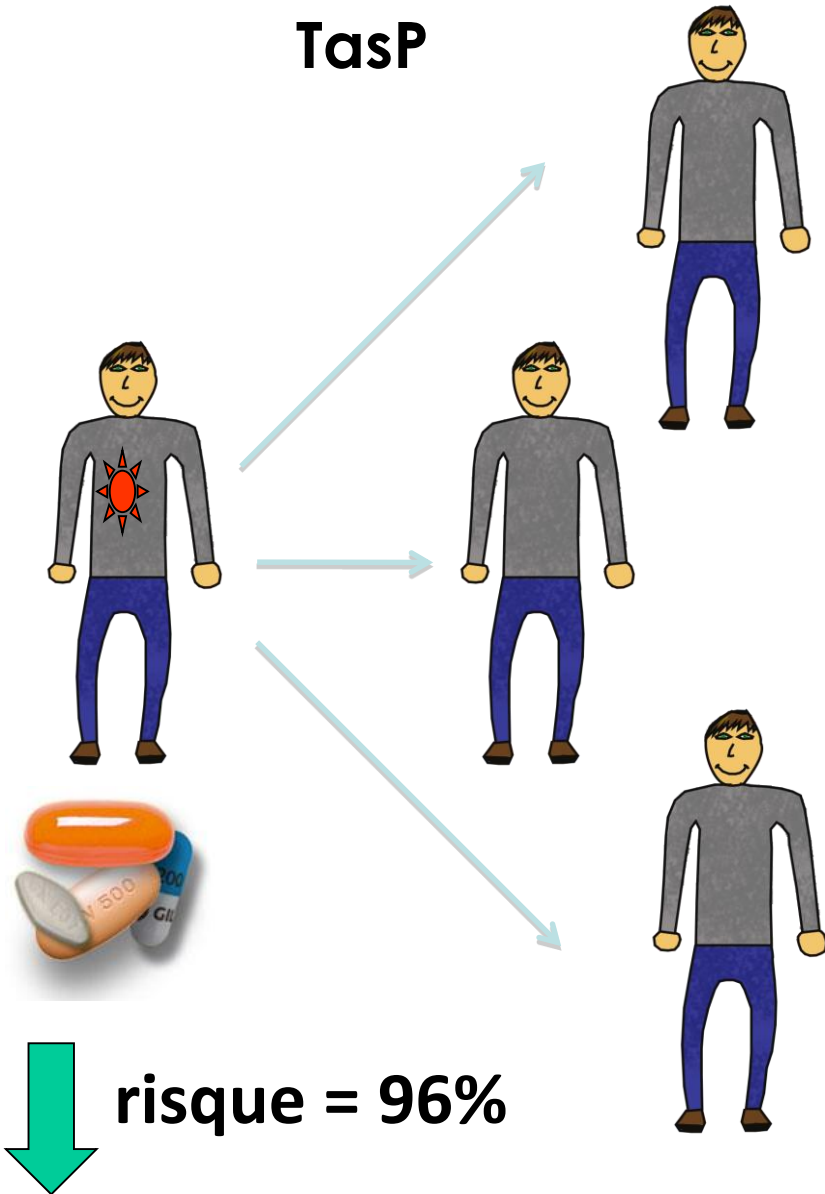
VOL. 365 NO. 6

Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.P.H., Theresa Gamble, Ph.D.,
Mina C. Hosseini-pour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.B., B.S., James G. Hakim, M.D.,
Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Pilotto, M.D., Sheela V. Godbole, M.D.,
Sanjay Mehendale, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Kenneth H. Mayer, M.D.,
Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Estelle Piwowar-Manning, M.T., Lei Wang, Ph.D.,
Joseph Makhema, F.R.C.P., Lisa A. Mills, M.D., Guy de Bruyn, M.B., B.Ch., Ian Sanne, M.B., B.Ch.,
Joseph Eron, M.D., Joel Gallant, M.D., Diane Havlir, M.D., Susan Swindells, M.B., B.S., Heather Ribaudo, Ph.D.,
Vanessa Elharrar, M.D., David Burns, M.D., Taha E. Taha, M.B., B.S., Karin Nielsen-Saines, M.D.,
David Celentano, Sc.D., Max Essex, D.V.M., and Thomas R. Fleming, Ph.D., for the HPTN 052 Study Team*



Treatment as Prevention TasP

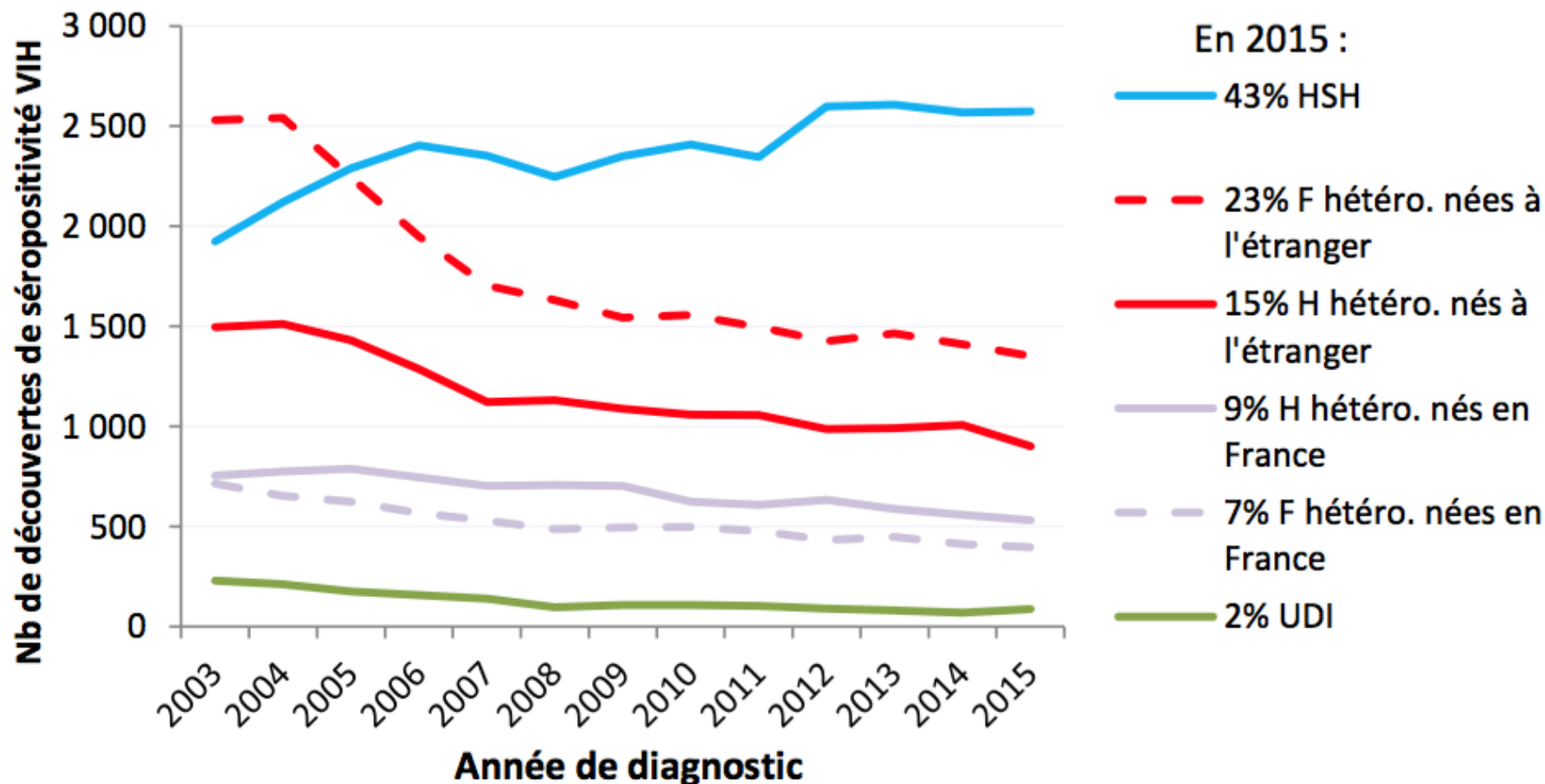


Initiation d'un traitement antirétroviral chez l'adulte asymptomatique

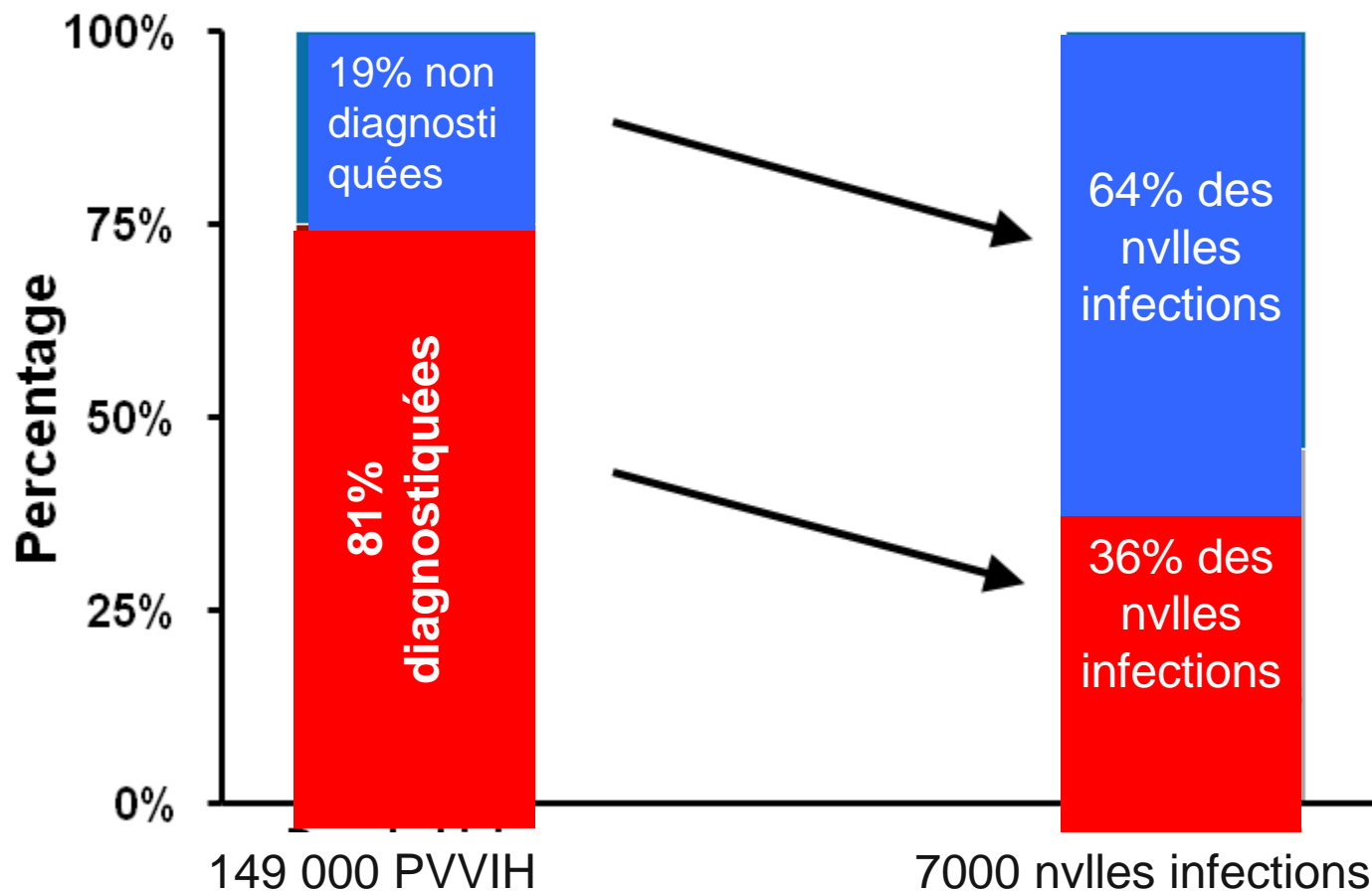
- Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit son nombre de lymphocytes CD4
- Le niveau de preuve de cette recommandation dépend de la situation du patient à l'initiation du traitement :
 - CD4 < 350/mm³ : **A1**
 - CD4 entre 350 et 500/mm³ : **AII**
 - CD4 > 500/mm³ : **BIII**
 - Primo-infection : **BII**

Un traitement ARV efficace permet de prévenir la transmission du VIH d'une personne vivant avec le VIH à son partenaire sexuel. Cette information doit être portée à la connaissance des patients et un traitement ARV peut être entrepris dans le but de prévenir la transmission sexuelle du VIH (**A1** pour couples hétérosexuels, **BIII** pour autres situations)

Nombre de nouveaux diagnostics VIH en 2015 en France

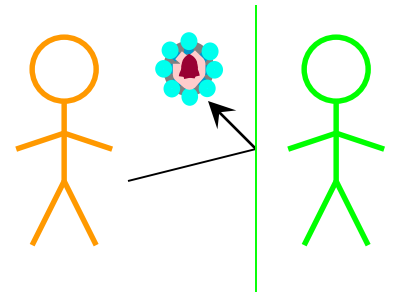


L'épidémie cachée est la principale source à l'origine des nouvelles infections

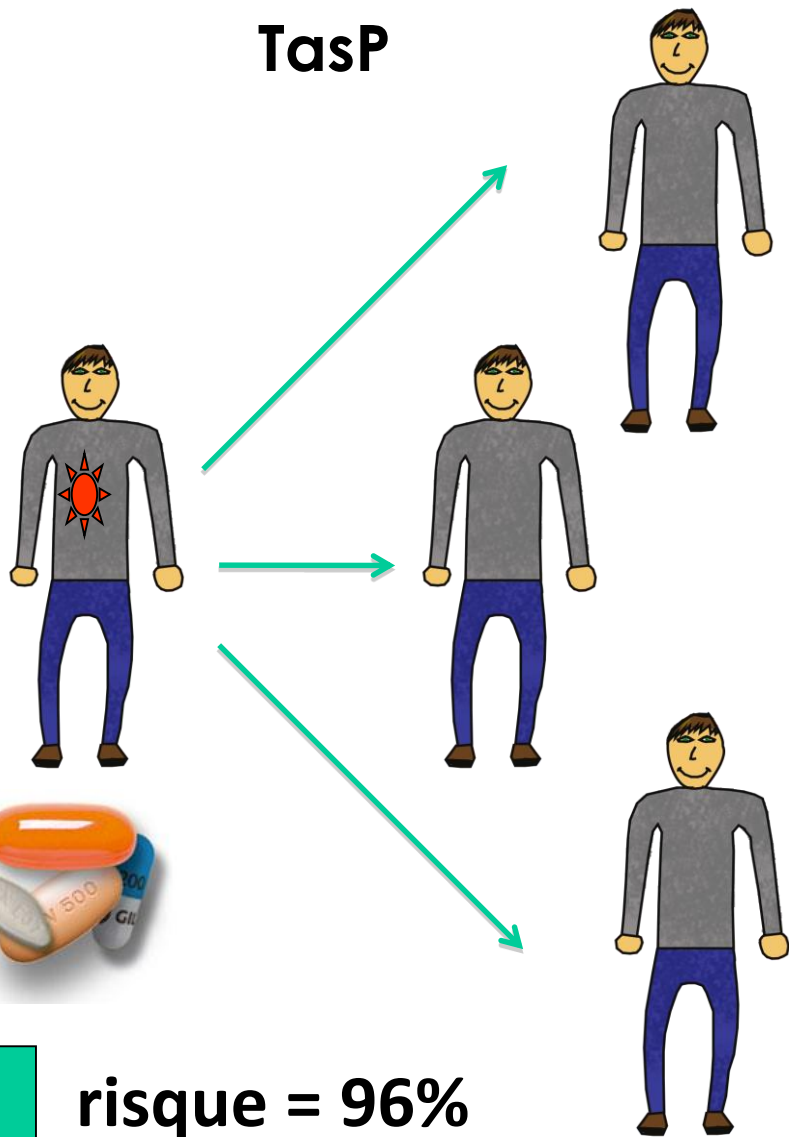


Prophylaxie pré-exposition du VIH: l'hypothèse scientifique

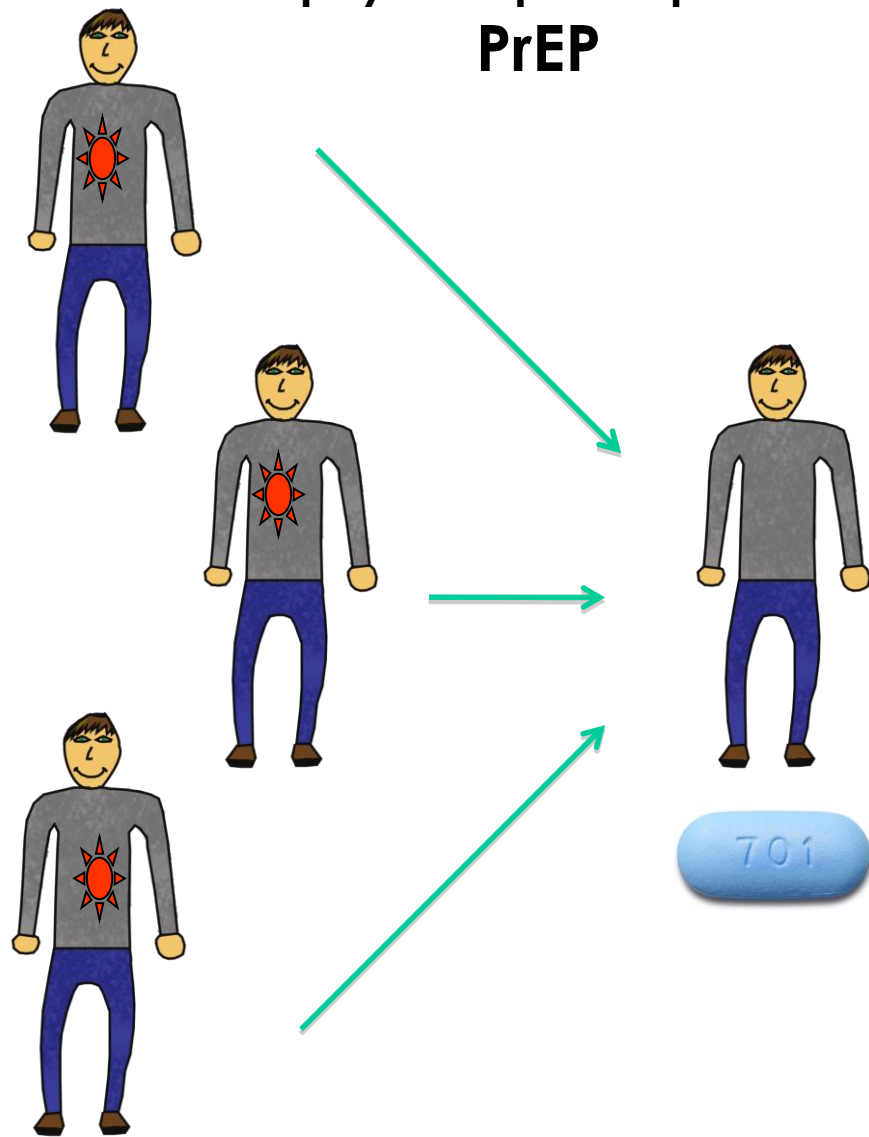
- l'administration d'antirétroviraux **avant** l'exposition au VIH (PrEP) devrait réduire le risque d'infection par le VIH
- analogie avec la prophylaxie anti-palustre
- hypothèse confirmée par des modèles animaux



Treatment as Prevention TasP



Prophylaxie pré-exposition PrEP

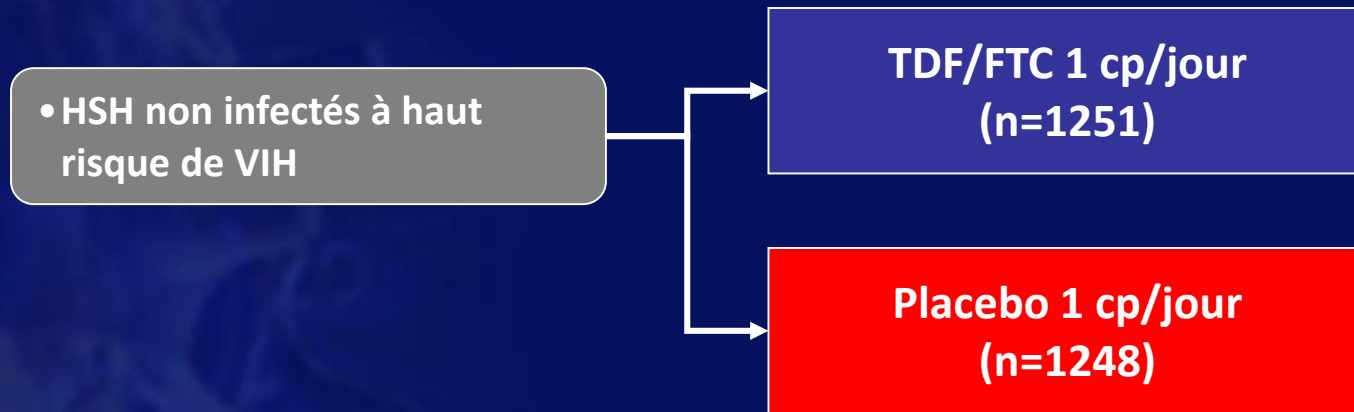


↓ risque = 96%

iPREX

Study Design

Etude de “preuve de concept”, randomisée, double aveugle vs placebo



- critère de jugement principal: seroconversion VIH
- Hypothèse: TDF/FTC réduit l'incidence d'au moins 30% vs placebo
- dans les 2 bras, counseling sur réduction des risques, utilisation du préservatif et traitement des IST
- dépistage VIH toutes les 4 semaines, avec dispensation du traitement et comptage des unités rendues et évaluation de l'observance

iPREX

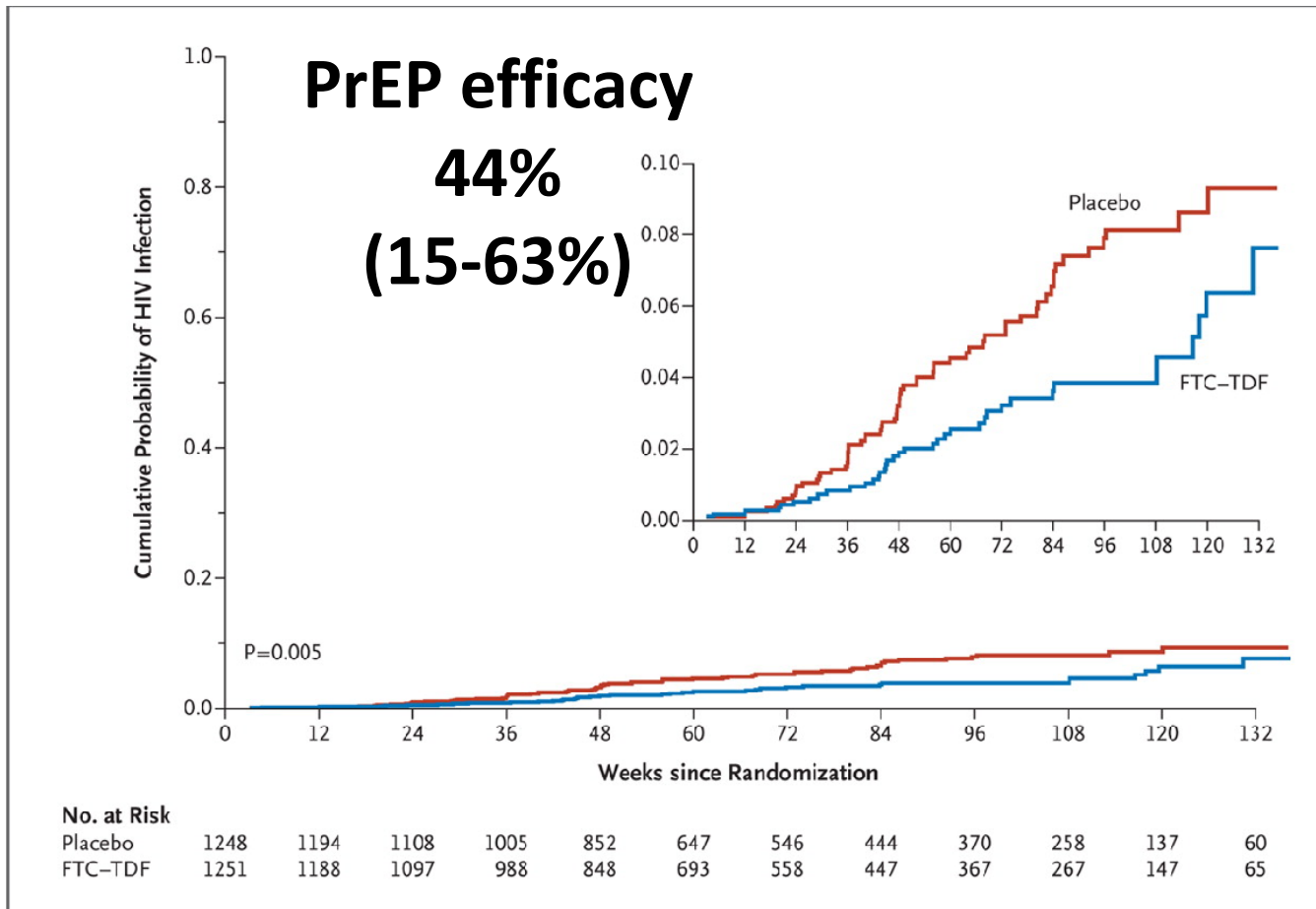
Caracteristiques à l'inclusion

- 50% des participants < 25 ans
- 54% \geq 5 verres d'alcool par jour
- 73% inclus en Amerique du Sud
- Mediane nombre de partenaires dans les 12 sem: 18
- 60% déclarent des PANP dans les 12 sem
- 41% ont eu des rapports sexuels "tarifés" dans les 6 mois

ORIGINAL ARTICLE

Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men

Robert M. Grant, M.D., M.P.H., Javier R. Lama, M.D., M.P.H.,
 Peter L. Anderson, Pharm.D., Vanessa McMahan, B.S., Albert Y. Liu, M.D., M.P.H.,
 Lorena Morero, Pedro Galvez, M.Sc., Mattia Cecchi, M.D., M.P.H.



L'efficacité de la PrEP est démontrée chez les HSH et chez les hétérosexuels

Study, population	PrEP agent	# of HIV infections		PrEP efficacy (95% CI)
		PrEP	placebo	
iPrEx MSM Brazil, Ecuador, Peru, South Africa, Thailand, US (n=2499)	FTC/TDF	36	64	44% (15-63%) Grant et al. N Engl J Med 2010
Partners PrEP Study Heterosexual couples Kenya, Uganda (n=4758)	TDF	17	52	67% (44-81%)
	FTC/TDF	13		75% (55-87%) Baeten et al. N Engl J Med 2012
TDF2 Study Heterosexuals Botswana (n=1219)	FTC/TDF	10	26	62% (16-83%) Thigpen et al. N Engl J Med 2012

Le principal facteur prédictif de l'efficacité de la PrEP: l'adhésion au traitement

	CASE-CONTROL / CASE-COHORT ANALYSES: DETECTION OF TENOFOVIR IN PLASMA	
	HIV seroconverters	HIV uninfected
iPrEx	9%	51%
Partners PrEP: TDF arm	35%	83%
Partners PrEP: FTC/TDF arm	25%	81%

Relative risk reduction associated with detectable tenofovir

iPrEx: 92% (95% CI 40-99%), $p < 0.001$

Partners PrEP TDF: 86% (95% CI 57-95%), $p < 0.001$

Partners PrEP FTC/TDF: 90% (95% CI 56-98%), $p = 0.002$

En France:

**TDF/FTC disponible
depuis janvier 2016 pour
l'indication PrEP**

Pour qui ?

Indications 1

PrEP chez les HSH ayant des relations sexuelles à haut risque d'acquisition du VIH

Le groupe d'experts recommande que la PrEP puisse être prescrite aux HSH non infectés par le VIH :

- rapportant des relations anales non protégées avec **au moins deux partenaires sur une période de six mois**
- ou ayant présenté **plusieurs épisodes d'IST** (syphilis, infections à *Chlamydia*, gonococcie ou primo-infection par les virus des hépatites B ou C) **dans l'année**
- ou ayant eu **plusieurs recours à une prophylaxie antirétrovirale post-exposition dans l'année**
- ou ayant l'habitude de consommer des **substances psycho-actives lors des rapports sexuels**

Indications 2

PrEP chez d'autres personnes en situation à haut risque d'acquisition de l'infection VIH

Personnes chez lesquelles une PrEP peut être envisagée au cas par cas

- **Usager de drogues intraveineuses avec partage de seringues (AI)**
- **Personne en situation de prostitution exposée à des rapports sexuels non protégés (BIII)**
- **Personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH** (BIII)**

**** il s'agit de rapports avec des personnes appartenant à un groupe à prévalence du VIH élevée [personne ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1% (La Guyane fait partie des régions concernées), ou usager de drogue injectable] ou avec des facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement)**

Non indications de la PrEP

Le groupe d'experts recommande de **ne pas prescrire de PrEP** aux personnes exposées aux situations suivantes :

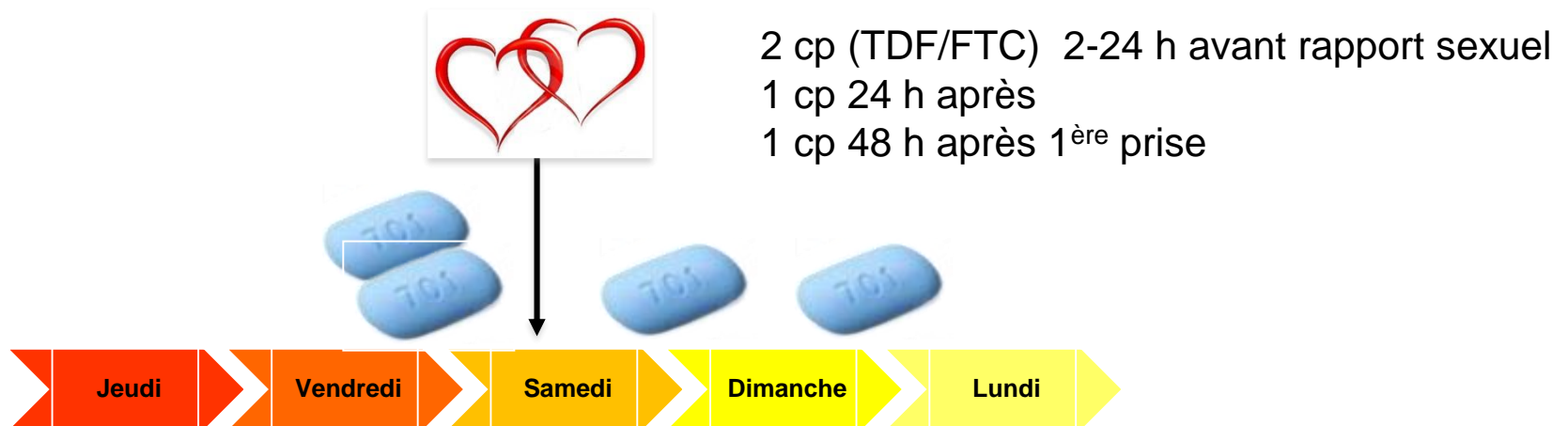
- **Relations entre HSH non protégées mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH**
- **Relations hétérosexuelles non protégées mais ne correspondant pas à une situation à haut risque de transmission du VIH**
- **Relations hétérosexuelles avec une PVVIH sous traitement antirétroviral efficace (ARN VIH plasmatique < 50 copies/ml)**
- **Souhait de procréation naturelle chez des couples sérodifférents.**

Qui prescrit ?

- **de janvier 2016 à juin 2016: prescription exclusivement hospitalière, services prenant en charge des personnes vivant avec le VIH**
 - **maladies infectieuses**
 - **médecine interne**
- **à partir de juin 2016, extension de la possibilité de prescription aux centres de dépistages gratuits (CeGIDD) extra-hospitaliers**
- **depuis le 1^{er} mars 2017 (AMM), primo-prescription hospitalière ou CeGIDD, renouvellement possible en ville**

Modalités d'administration

- continu (un comprimé tous les jours)
 - homme: 7 jours pour être « protégé »
 - femme: 21 jours pour être « protégée »
- intermittent (*uniquement possible pour HSH*):



Modalités de suivi et surveillance

Les examens/ bilans biologiques à effectuer sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Examens biologiques	Avant Initiation de TRUVADA dans la PrEP	Suivi (1 mois après initiation puis ensuite tous les 3 mois minimum)
Créatinémie	X	X*
Clairance créatinine estimée	X	X*
Phosphates sériques	X	X*
Sérologie VIH	X	X
Sérologie VHB	X	**
Sérologie VHC	X	**
Dépistage des IST	X	**
Recherche d'une grossesse	X	X

*Suivi de la fonction rénale après 2 à 4 semaines de traitement, à 3 mois de traitement et tous les 3 mois par la suite. La fréquence de la surveillance rénale doit être renforcée chez les personnes présentant des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale.

**Test à pratiquer une fois par an ou en cas d'indication clinique

+ accompagnement (counselling)

PrEP : Nouvelles thérapeutiques / voies d'administration

Nouvelles thérapeutiques

	Mécanisme	Voie	Posologie	Stade de l'étude
Maraviroc (MVC)	Antagoniste de CCR5	orale	1 fois par jour	Phase 2 En recrutement
Rilpivirine (RPV)-LA	NNRTI	Injectable, IM	1 fois par mois	Phase pilote 1 Phase 2 planifiée
Dapivirine	NNRTI	anneau	1 fois par mois	Phase 3 en recrutement
ibalizumab	Anticorps monoclonal, inhibiteur d'entrée	Injectable, SC	1 fois par semaine	Phase 1 pilote
744-LAP	Inhibiteur d'intégrase	Injectable, IM	1 fois par trimestre	Phase pilote 1 Phase 2 planifiée



Comprimé



Gel



Film vaginal



Anneau vaginal



Injection

Pays	Source
France	Zaleski, 16
Canada	en, 2016
Pays-Bas	s, 2016
Etats Unis	2016
Etats-Unis	, 2016
Canada	t, 2015
Etats-Unis	r, 2014
Australie	er, 2014
Etats-Unis	2014
Etats-Unis	a, 2012
Etats-Unis	nhaver, 11
Etats-Unis	, 2009
Etats-Unis	, 2008

Les résultats des études existantes montrent le caractère coût-efficace de la PrEP auprès des HSH à risque élevé d'infection par le VIH, mais pas dans l'ensemble de la population HSH

L'utilisation du générique du Truvada® va permettre une baisse importante du coût de prise en charge : 347 € / boîte de 30 comprimés prix fabricant HT pour le princeps vs 139 € pour le générique

Cela va modifier les résultats des analyses coût-efficacité de la PrEP, y compris en France :

➤ **Le caractère coût-efficace de la PrEP va être renforcé chez les HSH à risque élevé d'infection**

➤ **La PrEP est susceptible de devenir coût-efficace chez les HSH ayant des relations sexuelles non protégées mais présentant un risque moins élevé d'infection**

En Conclusion

- La PrEP est efficace en dehors des essais cliniques lorsque la couverture est suffisante:
réduction du nombre de nouveaux cas à San Francisco, à Londres, en Australie
 - *Pre-exposure prophylaxis work : it's time to deliver*
- La PrEP amène une population très à risque vers le dépistage du VIH et des IST
- L'augmentation de l'incidence des IST en Europe précède l'introduction de la PrEP.
 - *Va-t-elle s'accroître?*



Microbicides féminins

Abdool Karim Q, Science 2010

circoncision masculine



Auvert B, PloS Med 2005
Gray R, Lancet 2007
Bailey R, Lancet 2007

Traitement des IST



Grosskurth H, Lancet 2000



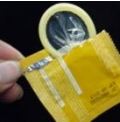
TasP

Donnell D, Lancet 2010
Cohen M, NEJM 2011

Préservatifs féminins



Préservatifs masculins



Renforcement positif



Fisher J, JAIDS 2004

Dépistage du VIH



Coates T, Lancet 2000

Prophylaxie pré-exposition

Grant R, NEJM 2010 (MSM)
Baeten J, 2011 (Couples)
Paxton L, 2011 (Heterosexuals)
IVDU



Approches comportementales



Prophylaxie post-exposition (PPE)



Scheckter M, 2002

Vaccins



Rerks-Ngarm S, NEJM 2009