

« Révolution de la prévention : outils, stratégies et limites ? »

Y.Yazdanpanah

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales Hôpital
Bichat Claude Bernard

Equipe ATIP/Avenir INSERM (U1137) : "Modélisation, Aide à
la Décision, et Coût-Efficacité en Maladies Infectieuses

Université Paris Diderot: site Bichat

La prévention du VIH : une nécessité

- **A l'échelon individuel : permettre d'éviter de s'infecter par le VIH**
- **A l'échelon collectif : stabiliser ou contrôler l'épidémie**
- La prévention basée sur l'utilisation systématique du préservatif a permis de stabiliser l'épidémie :
 - Au Royaume-Uni : l'épidémie serait plus de 4 fois plus importante si le préservatif avait été arrêté en 2000
- Le seul préservatif ne permettra pas de contrôler l'épidémie, c'est-à-dire de la faire régresser : il faut introduire des outils biomédicaux

 PHILIPPS, PLOS ONE 2013

**Les stratégies de
prevention avant
2010**

Condoms

**HIV testing and
counselling**

**Mass media
compaigns**

Blood supply screening

**Education/behavior
modification**

ARVs to prevent MTCT

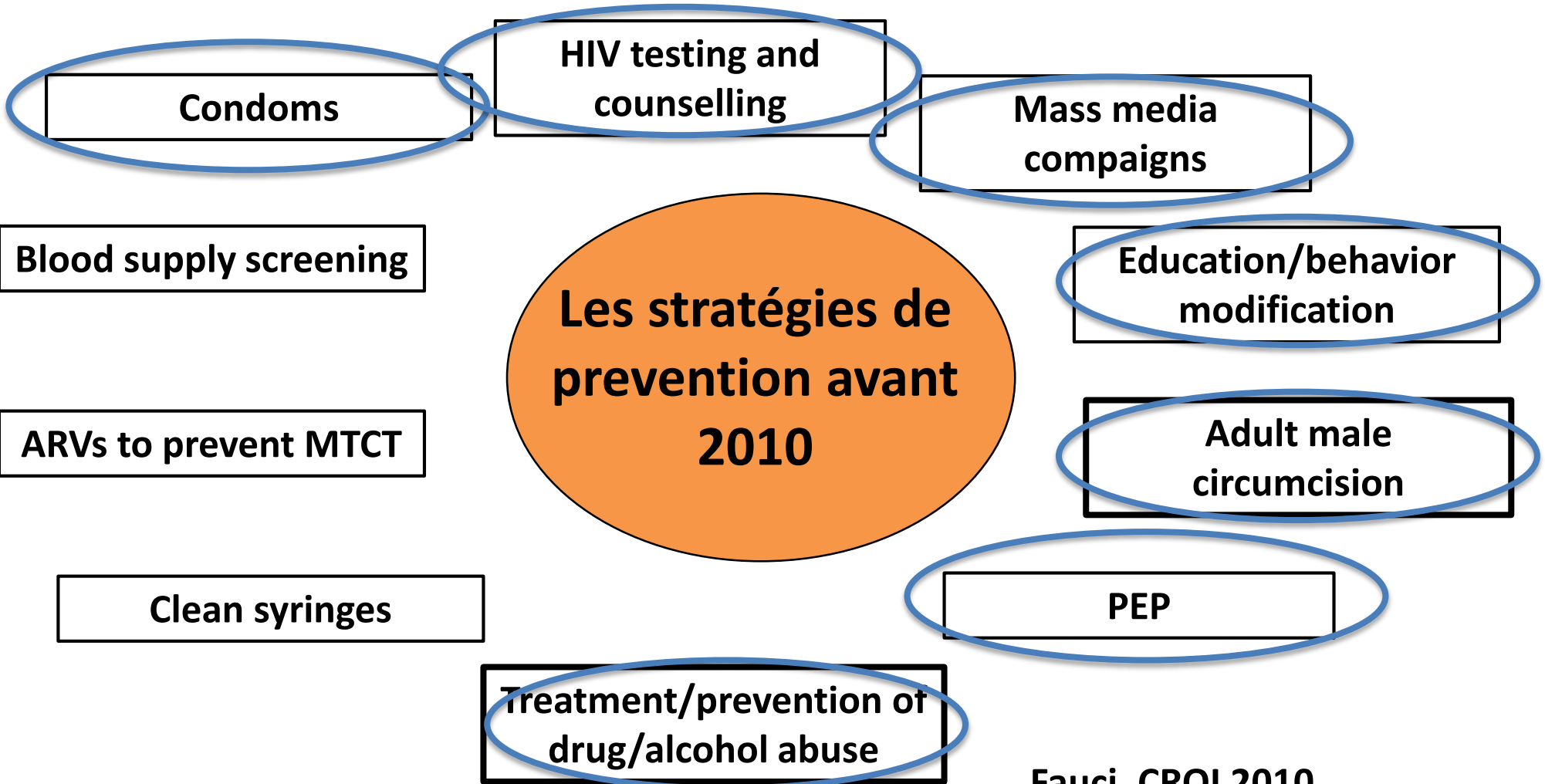
**Adult male
circumcision**

Clean syringes

PEP

**Treatment/prevention of
drug/alcohol abuse**

Fauci. CROI 2010



Fauci. CROI 2010

La prévention du VIH : une nécessité

- A l'échelon individuel : permettre d'éviter de s'infecter par le VIH
- A l'échelon collectif : stabiliser ou contrôler l'épidémie
- La prévention basée sur l'utilisation systématique du préservatif a permis de stabiliser l'épidémie :
 - Au Royaume-Uni : l'épidémie serait plus de 4 fois plus importante si le préservatif avait été arrêté en 2000
- Le seul préservatif ne permettra pas de contrôler l'épidémie, c'est-à-dire de la faire régresser : il faut introduire des outils biomédicaux

 PHILIPPS, PLOS ONE 2013

Les antirétroviraux comme prévention

- **Traiter les séropositifs pour prévenir la transmission (TasP)**
- **Traiter les séronégatifs pour prévenir l'acquisition du VIH (PrEP)**

L'exemple de la réduction de la charge virale comme stratégie de prévention : arguments initiaux

- **La Prévention de la Transmission de Mère à
Enfant permet de réduire de 99% la
transmission en supprimant la charge
virale chez la mère**

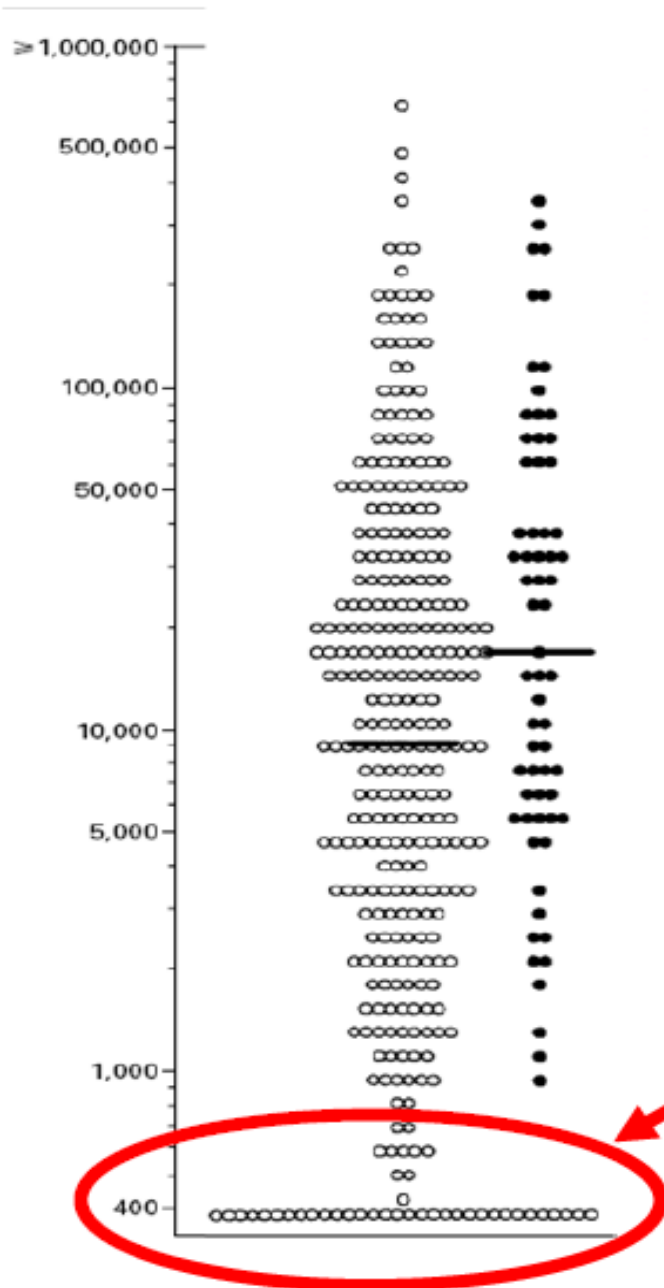
N Engl J Med 1999;341:394-402

Maternal levels of plasma HIV RNA and the risk of perinatal transmission

PATRICIA M. GARCIA, M.D., M.P.H., LESLIE A. KALISH, D.SC., JANE PITT, M.D., HOWARD MINKOFF, M.D., THOMAS C. QUINN, M.D., SANDRA K. BURCHETT, M.D., JANET KORNEGAY, PH.D., BROOKS JACKSON, M.D., JOHN MOYE, M.D., CELINE HANSON, M.D., CARMEN ZORRILLA, M.D., AND JUDY F. LEW, M.D., FOR THE WOMEN AND INFANTS TRANSMISSION STUDY GROUP*

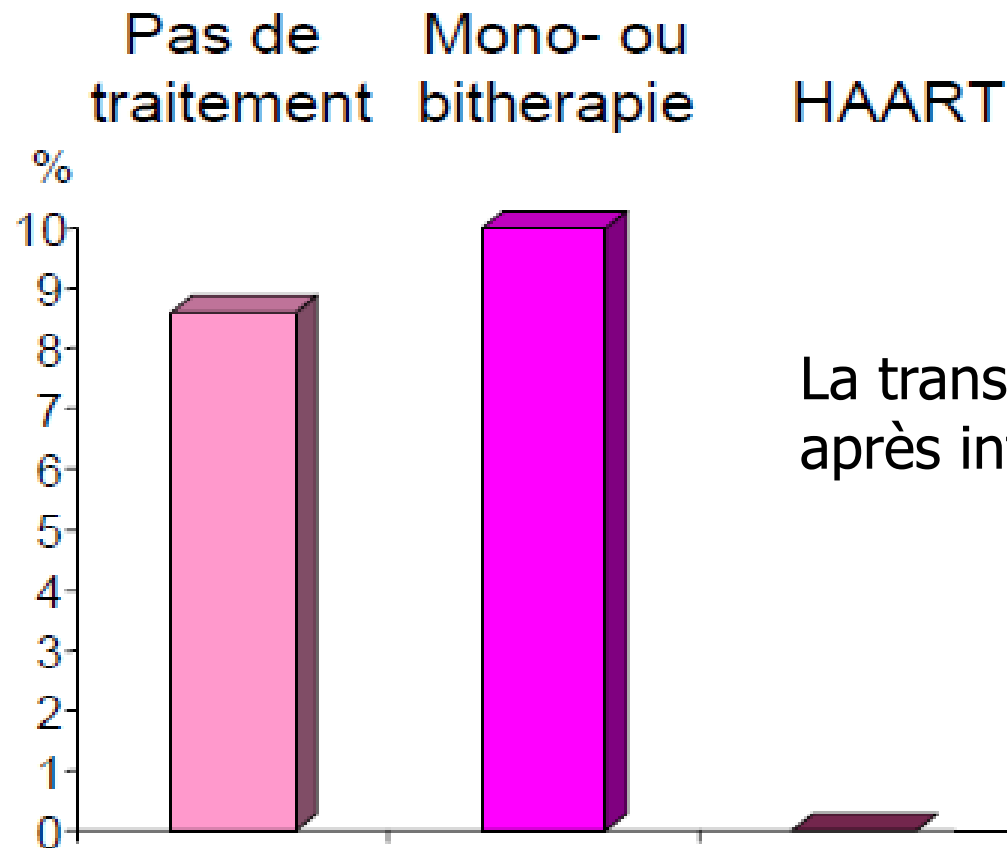
- Mother's viremia of a non infected new born
- Mother's viremia of an infected new born

**Absence de transmission
lorsque la virémie
maternelle est < 1000/ml**



Taux d'infection du partenaire, étude espagnole

- **Traitement du patient index**



La transmission a été réduite de 80% après introduction des multithérapies

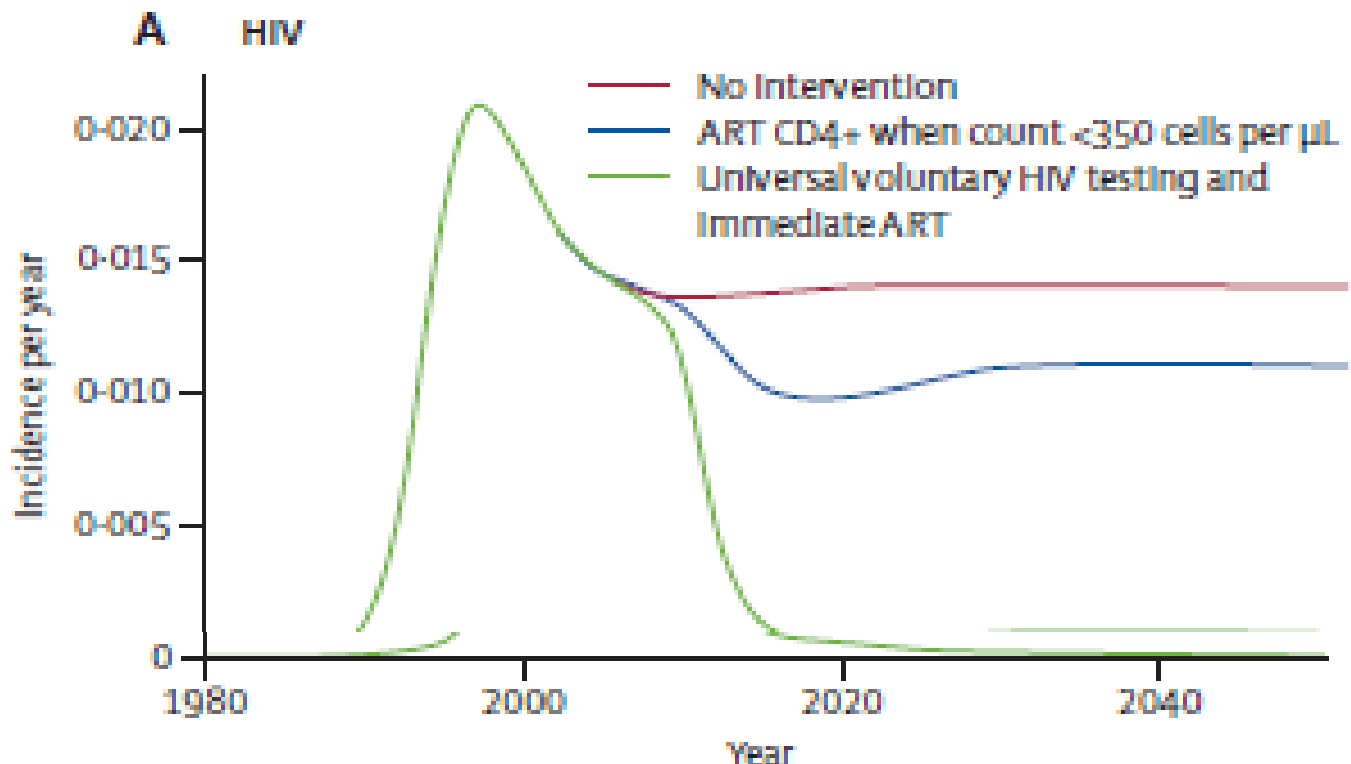
Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle

Commission fédérale
pour les problèmes liés
au Sida
*Bulletin des médecins
suisses 2008*



Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model

Reuben M Granich, Charles F Gilks, Christopher Dye, Kevin M De Cock, Brian G Williams



■ L'accès universel aux ARV pourrait
casser l'épidémie

EDITORIAL



Antiretroviral Treatment as Prevention

Scott M. Hammer, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

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. Hosseinipour, 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 Ribaud, 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*

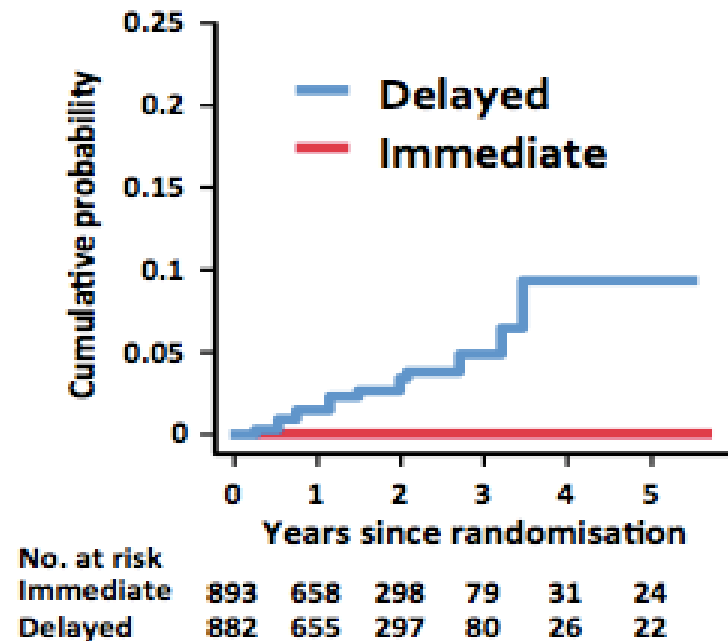
N = 1763

Couples serodiscordants

CD4 entre 350 et 550 mm³

96% de protection à 18 mois

**HPTN 052:
Linked HIV transmission**



HR = 0.04

L'exemple de la réduction de la charge virale comme stratégie de prévention : arguments biologiques

■ Chez les HSH séropositifs indétectables, 93% n'ont pas de virus dans le sperme et 7% en ont de petites quantités (infectieuses???)

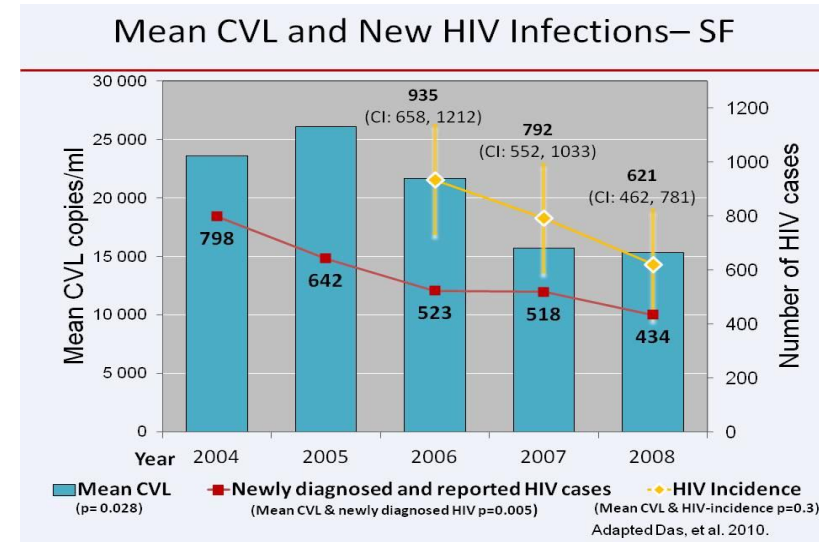
 GHOSN CID 2014

■ Aucune transmission dans plusieurs études de suivi des couples HSH séro-différents

L'exemple de la réduction de la charge virale comme stratégie de prévention : arguments écologiques

■ Le traitement initié plus précocement est associé à une réduction de l'incidence des nouveaux diagnostics chez les gays à San Francisco

📖 DAS PLOSONE 2011



■ Le traitement initié plus précocement est associé à une réduction de l'incidence des nouveaux diagnostics chez les UDVI à Vancouver

📖 MONTANER LANCET 2010

■ Le taux de couverture en ARV dans les zones rurales d'Afrique du Sud est inversement corrélé à l'incidence de l'épidémie.

📖 TANSER SCIENCE 2013

High Coverage of ART Associated with Decline in Risk of HIV Acquisition in Rural KwaZulu-Natal, South Africa

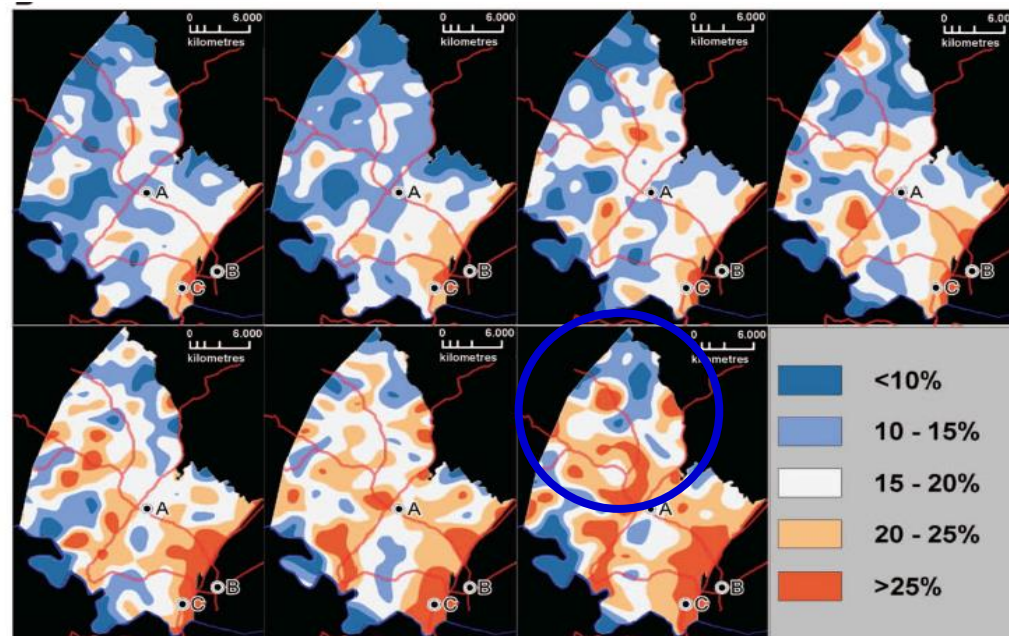
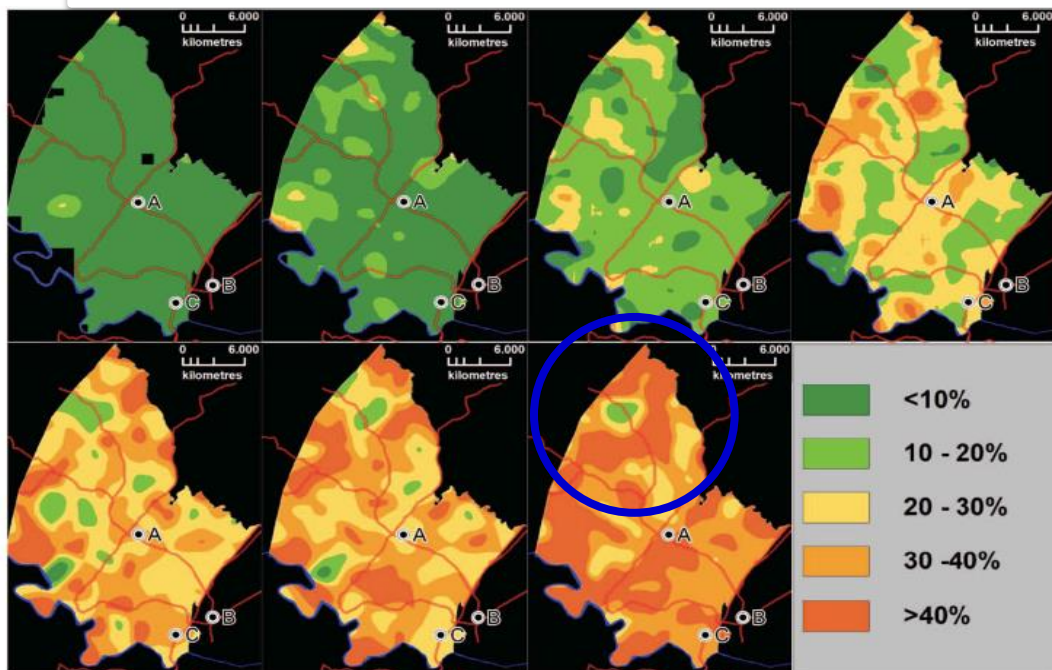
Frank Tanser^{1,*}, Till Bärnighausen^{1,2}, Erofili Grapsa¹, Jaffer Zaidi¹, and Marie-Louise Newell^{1,3}

Si proportion ART > 30%; risque d'être infecté 38% moindre que si ART <10%

- N = 16,667

- Cohorte prospective de patients non infectés par le VIH

- 2004- 2011



Proportion ART

Prevalence VIH

Universal Voluntary Testing and Treatment for Prevention of HIV Transmission

Carl W. Dieffenbach, PhD

Anthony S. Fauci, MD

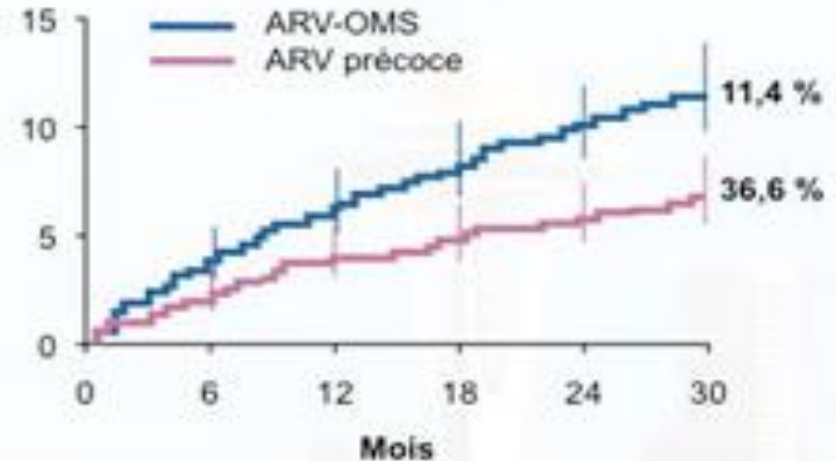
quire validation with research. Retrospective analyses of existing data from cohort studies and clinical trials and the design and execution of new prospective cohort studies and

“For a test and treat strategy to be ethically sound, there must be a benefit of early treatment to the individual, as well as to society as a whole.”

Oui mais quel bénéfice individuel?

Temprano

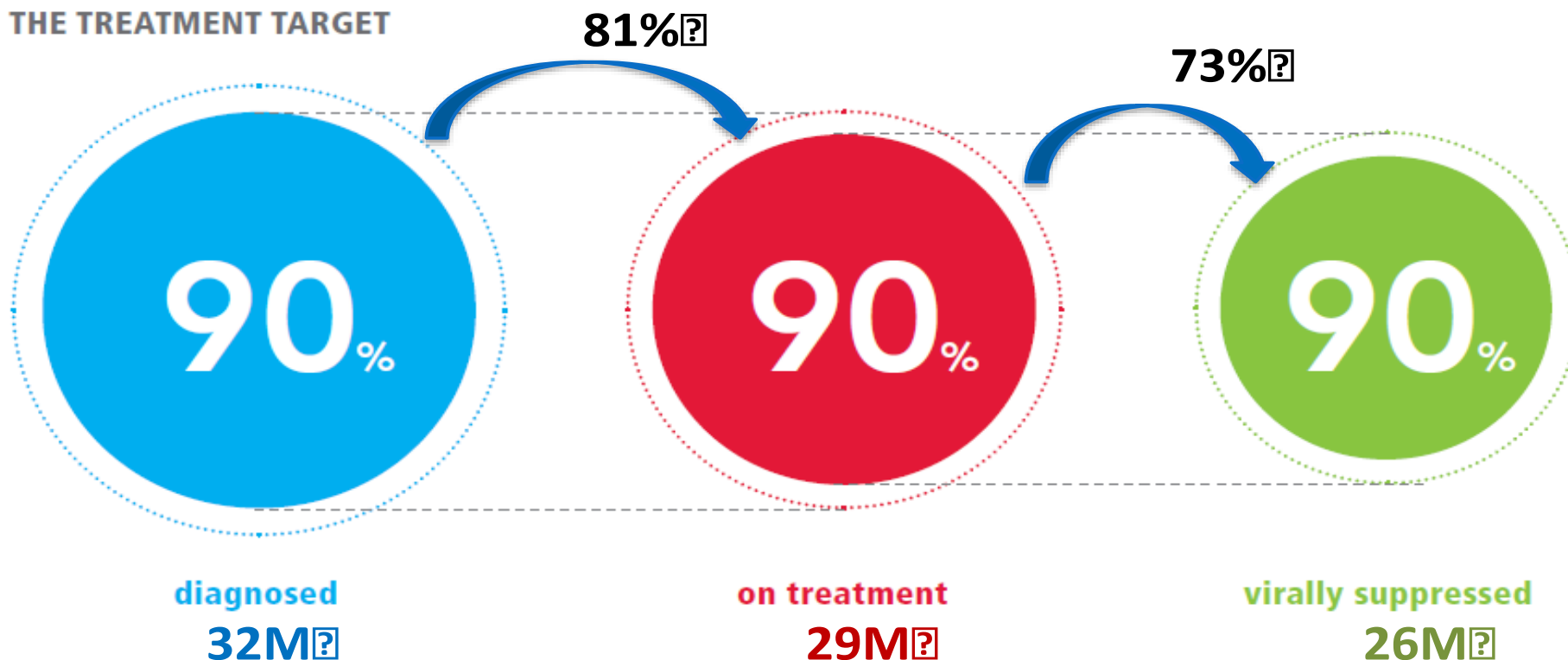
- Bénéfices et risques d'un traitement ARV précoce chez des adultes infectés par le VIH
 - Probabilité d'avoir l'événement morbidity infectieuse ou tumorale sévère liée au VIH ou décès :



	n	Taux/100 patients-année	RRa	p
ARV-OMS	11	4,9		
ARV précoce	64	2,8	0,56	0,0002
Pas d'INH	104	4,7		
INH	64	3,0	0,65	0,005

Stratégies et autres nouvelles initiatives qui influenceront sur notre travail

THE TREATMENT TARGET



De nouvelles initiatives mondiales:

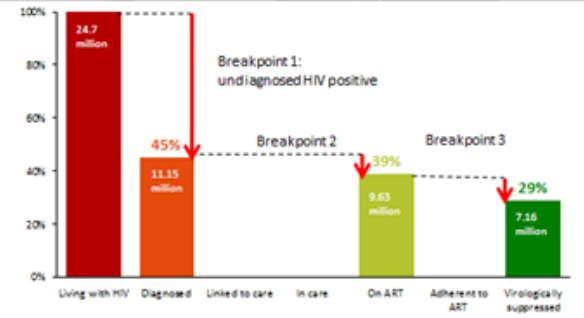
- 1) Un traitement précoce de FAST TRACK, de PEPFAR 3.0
- 2) Initiative Accès aux Diagnostiques (DAI)
- 3) Pédiatrie ACT, Double dividendes, PHTI, Adolescents Tous compris!

- Dépistage
- Lien avec le système de soins
- Rétention dans le système de soins
- Adhérence au traitement

HIV TREATMENT

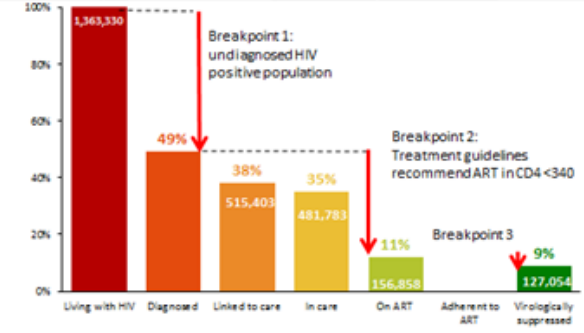
Même dans les contextes avec une bonne couverture du traitement antirétroviral, les cascades de traitement montrent des fuites importantes

Cascade of HIV care – Sub-Saharan Africa



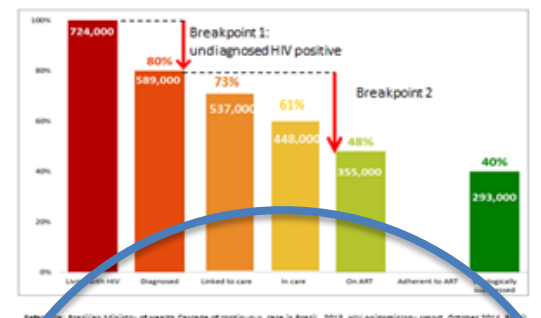
Reference: UNAIDS Gap Report 2014

Cascade of HIV care – Russia



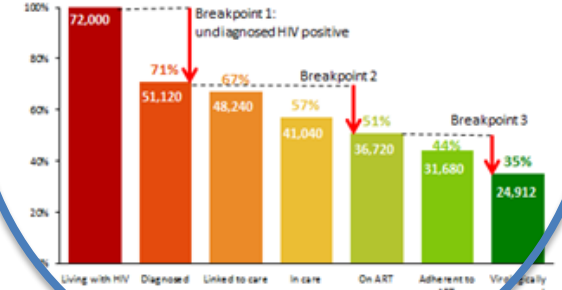
Reference: Petrova, A., Fisman, A., Leshem, N., et al. The cascade of HIV care in Russia. *BMC Public Health* (2014) 14:1011. <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-014-0101-7>

Cascade of HIV Care – Brazil, 2013



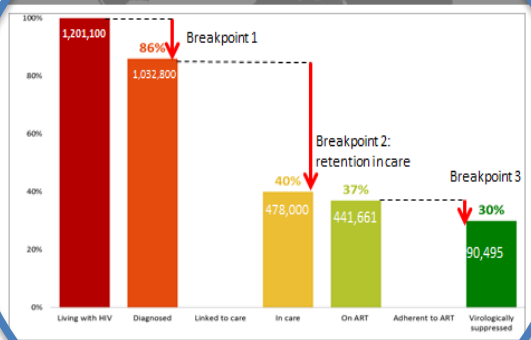
Reference: Brazilian Ministry of Health, Cascade of continuous care in Brazil, 2013. HIV epidemiology report, October 2014.

Cascade of HIV care – British Columbia (CA)



Reference: Naylor, S., Montaner, J.S., Colley, G., Lima, V.D., Chan, K., Heath, K., Yip, B., Samji, H., Gilbert, M., Barrios, R., et al. The cascade of HIV care in British Columbia, Canada, 1996-2011: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2014;14(1):40-49.

Cascade of HIV care – United States



Reference: Heather Bradley, PhD, Irene Hall, PhD, Richard J. Wolitski et al. HIV Diagnosis, Care, and Treatment Among Persons Living with HIV – United States, 2011. November 28, 2014 / 63(47):1113-1117 available at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6347a5.html?s_cid=mm6347a5_wRst11

Hill et al. CROI 2015 [abstr 1118]



Peut-on contrôler l'épidémie avec le TasP?

Sous TasP, le virus se transmet à partir des personnes infectées ignorant leur infection : en 2010, 82% des HSH infectés ont acquis leur infection d'un partenaire non diagnostiqué

 PHILIPPS, PLOS ONE 2013

Elargir l'offre de dépistage, notamment en direction des populations les plus exposées (dépistage communautaire)

En utilisant les tests de diagnostic rapides

- Médicalisé
- Non-médicalisé (**Community-based “participatory” research**)

Test Rapide à Orientation Diagnostique TROD



Dépistage Communautaire non-médicalisé du VIH auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes

Open Access

Research

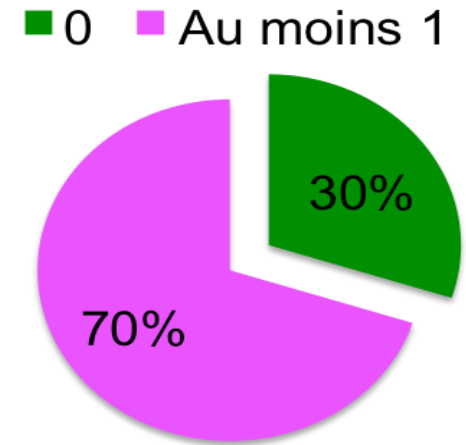
BMJ
open
accessible medical research

ANRS–COM’TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men

Karen Champenois,¹ Jean-Marie Le Gall,² Cédric Jacquemin,^{3,4} Sophie Jean,² Cyril Martin,² Laura Rios,² Olivier Benoit,² Stéphanie Vermoesen,^{3,4} France Lert,⁵ Bruno Spire,^{2,6,7} Yazdan Yazdanpanah^{1,8,9}

Test VIH dans les 2 dernières années

Patient inclus = 532



History of HIV testing in the previous 2 years*	No test (n=159)	>= 1 test (n=368)
Number of casual partners, median (IQR)	<u>11</u> (5-20)	<u>14</u> (6-30)
Unprotected anal intercourse with partners who were HIV infected or whose serostatus was unknown, n (%)	50 (<u>31</u>)	100 (<u>27</u>)

Arrêté de novembre 2010 : élargit l'utilisation des tests aux non professionnels de santé après une formation validée.

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DU TRAVAIL DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2)

NOR : SASP1026545A

La ministre de la santé et des sports,

Vu la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;

Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 6211-3 ;

Vu l'arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence ;

Après avis de la Commission nationale permanente de biologie médicale du 19 octobre 2010 ;

Après avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 2 novembre 2010,

Arrête :

Art. 1^{er}. – I. – En dehors des situations d'urgence mentionnées dans l'arrêté du 28 mai 2010 susvisé, un test rapide d'orientation diagnostique détectant l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) peut être réalisé chez toute personne, dans son intérêt et pour son seul bénéfice, après l'avoir informée et avoir recueilli son consentement libre et éclairé, par :

1^o Un médecin exerçant en cabinet libéral ;

2^o Un médecin, un biologiste médical, une sage-femme exerçant dans un établissement ou dans un service de santé ;

3^o Un infirmier ou un technicien de laboratoire exerçant dans un établissement ou dans un service de santé, sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical ;

4^o Un médecin, un biologiste médical, une sage-femme ou un infirmier intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire, à la condition que cette structure dispose de l'habilitation subordonnée à la signature d'une convention définie à l'article 2 ;

5^o Un salarié ou un bénévole, non professionnel de santé, intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative mentionnée au 4^o, à condition qu'il ait préalablement suivi une formation à l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH 1 et 2, dispensée et validée dans les conditions fixées à l'annexe II.

Elargir l'offre de dépistage, notamment en direction des populations les plus exposées : auto-test

- **Pour**

- Anonymat
- Rapidité
- Facilité d'accès
- Promouvoir l'autonomie des usagers

- **Contre**

- Absence de counselling si test + (« articulation avec le soins »)
- Performance des tests (auto-prélèvement)
- Abus (surutilisation des tests; droits civiques)

Peut-on contrôler l'épidémie avec le TasP?

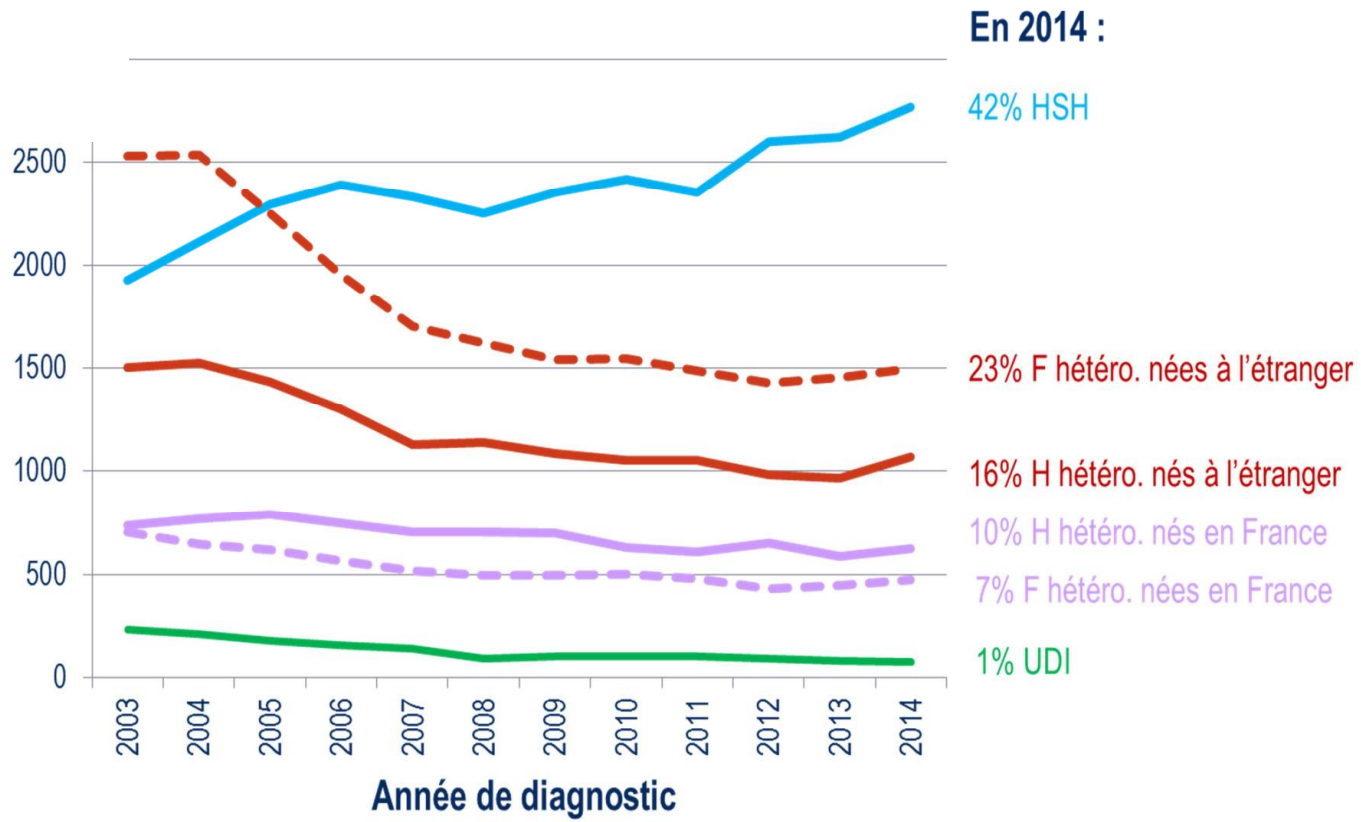
- Il faudrait 90% de personnes séropositives dépistées dans l'année qui suit leur contamination pour observer un contrôle de l'épidémie (<1 pour 1000/an en 2030)
- Au Royaume-Uni, c'est 35%!

 PHILIPPS, PLOS ONE 2013

VIH en France : les chiffres de la surveillance

- En 2014 :
 - Environ 6600 découvertes de séropositivité
 - Nombre stable sur les dernières années

Nombre de découvertes de séropositivité



Source : Santé Publique France

Les antirétroviraux comme prévention

- Traiter les séropositifs pour prévenir la transmission (TasP)
- Traiter les séronégatifs pour prévenir l'acquisition du VIH (PrEP)

Qu'est ce que la PrEP ?

- **Il s'agit de prendre un traitement ARV avant de s'exposer au risque d'infection**
- **C'est différent de la PEP ou traitement post-exposition qui se prend dans les heures qui suivent l'exposition**

Prophylaxie Pre-exposition (PreP)

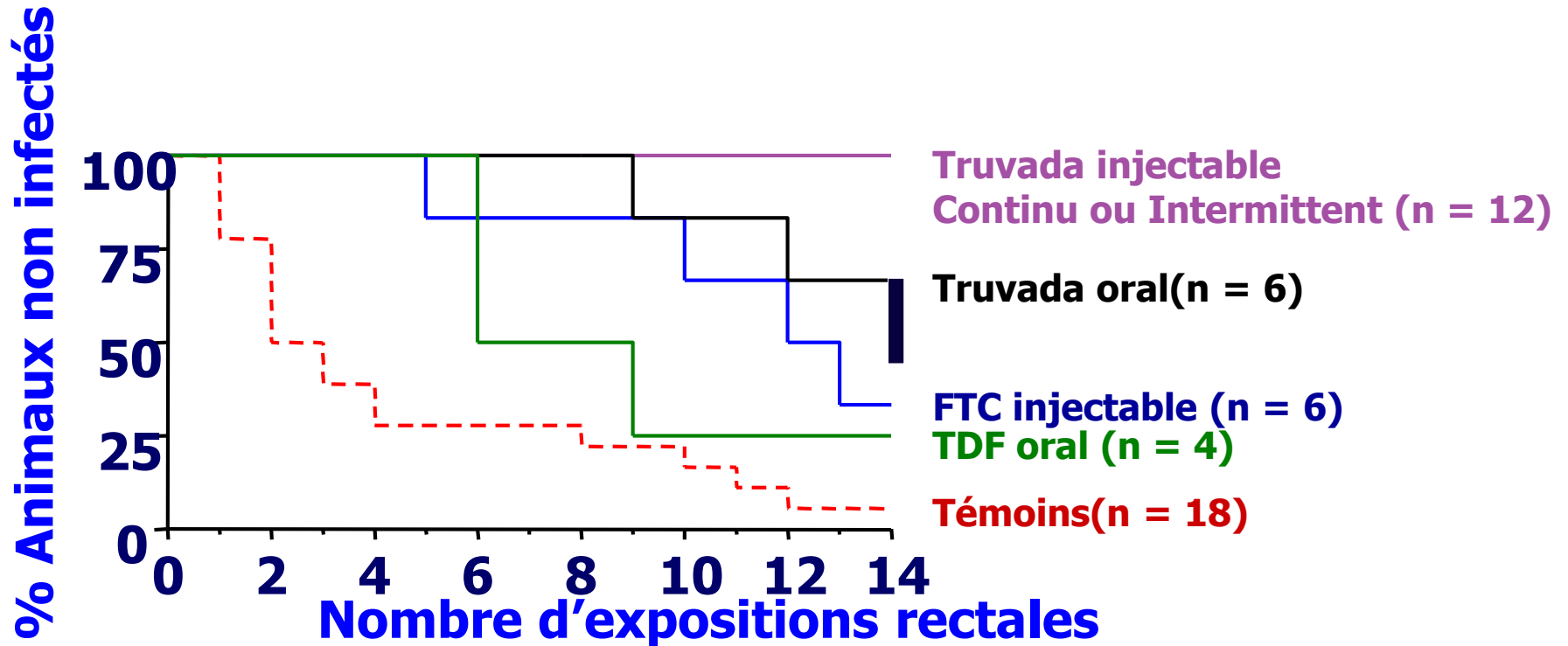
- **Antirétroviraux ayant propriétés de diffusion dans les muqueuses vaginales et anales**

- Viread
- Truvada
- Maraviroc
- Rilpivirine
- Dapivirine
- Dolutegravir

- **Formulation:** gélules, gel vaginal, anneau imprégné
- **Modalités de prise:**
 - Tous les jours
 - Intermittent

PrEP en modèle animal

- Efficacité du traitement pré-exposition en modèle singe, continu ou intermittent



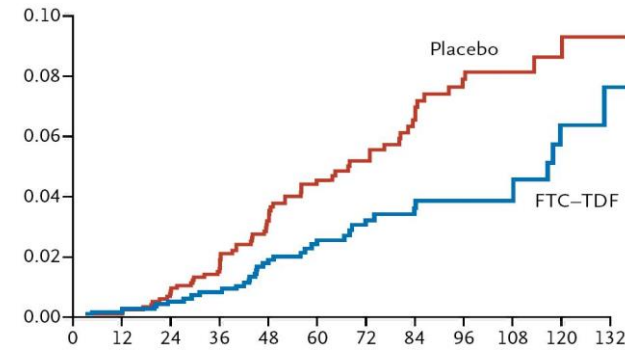
L'essai IPREX de PreP continue chez les HSH

- 2499 HSH HIV – randomisés Truvada ou Placebo

- 44% réduction des contaminations au total

- La moitié ne prenaient pas le traitement

- 92% de réduction des contaminations parmi ceux qui ont du truvada dans le plasma



GRANT NEJM 2010

Les essais PrEP chez les hétérosexuels

■ Essai PARTNER'S PREP

BAETEN, NEJM 2012

- 4758 couples sérodifférents dans des contextes où VIH+ non éligible (Kenya, Ouganda)
- Bras : contrôle, TDV, TDF+FTC (Truvada)
- 62% et 73% de réduction de l'incidence dans les bras traités

■ Essai TDF2

THIGPEN, NEJM 2012

- Étude chez des hétérosexuels (n=1219) : 62% de diminution pour le bras Truvada, 78% pour les observants

■ FEMPREP : échec du Truvada chez des femmes à haut risque (n=1951, Afrique du Sud, Tanzanie, Kenya).

VAN DAMME, NEJM 2012

■ Essai VOICE : échec du Truvada sur 5029 femmes dans 15 sites en Afrique du Sud + Ouganda + Zimbabwe à 5 bras

MARAZZO, NEJM 2015

	Efficacy of tenofovir-emtricitabine compared with placebo	Adherence*
Partners PrEP ¹⁴⁴	75%	82%
Botswana TDF2 ¹⁴⁵	62%	79%
Bangkok Tenofovir Study ¹⁴⁶	49%	67%
iPrEx ¹⁴⁷	44%	51%
Fem-PrEP ¹⁴⁸	6%	26%
VOICE ¹⁴⁹	-4.2%	29%

* Assessed by plasma tenofovir concentrations.

Table 2: Association between adherence and efficacy of oral tenofovir-emtricitabine for the prevention of HIV-1 acquisition in trials of pre-exposure prophylaxis

IPIRGAY : traitement ARV préventif à la demande

■ **Intervention de prévention combinée**

- préservatifs + trt des IST + counseling + Truvada à la demande
- préservatifs + trt des IST + counseling + Placebo

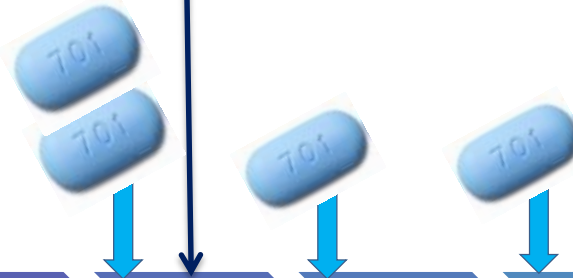
■ **Hypothèses**

- **Meilleure observance car à la demande : 40% des HSH intéressés**
- **Meilleure cout-efficacité**
- **Meilleure tolérance**

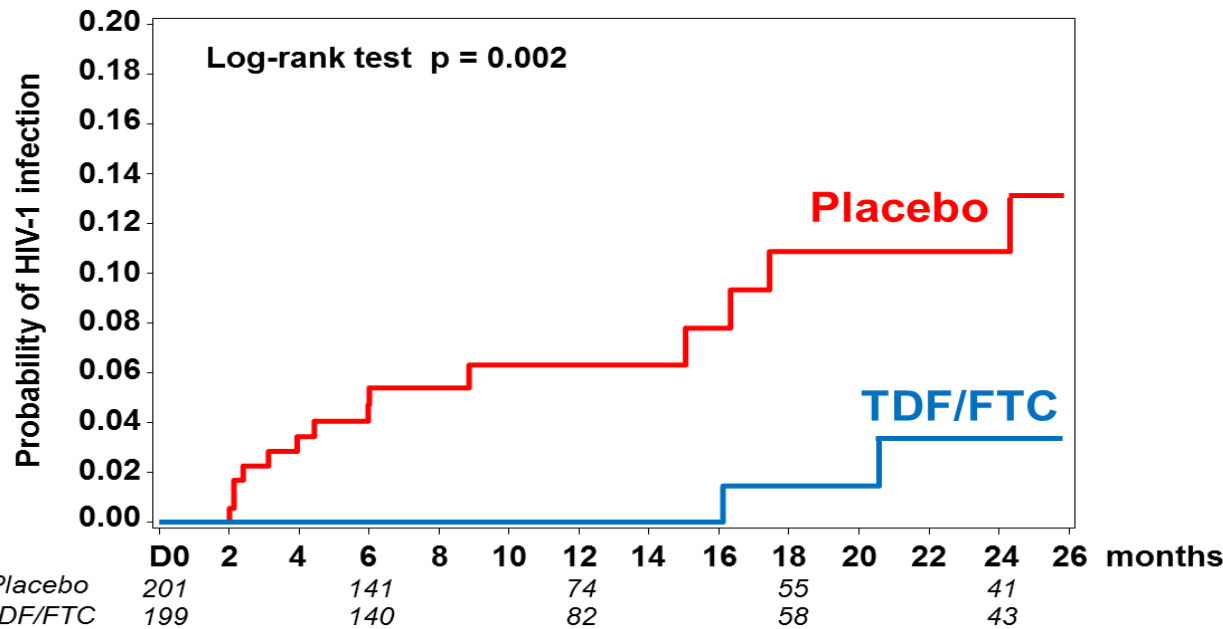
 LORENTE AIDS CARE 2011

■ **But: tester l'efficacité!**





 MOLINA, NEJM 2015



**86% de réduction
de l'incidence du
VIH (IC_{95%}: 40-99,
 $p=0.002$)**

La PrEP entraîne-t-elle une désinhibition sexuelle?

■ Jusqu'à présent non! Pas vu dans l'essai IPERGAY

 SAGAON-TEYSSIER, AIDS CARE 2016

■ Essai PROUD :

→ HSH inclus avec soit PrEP immédiate, soit PrEP différée

→ 86% d'efficacité comme dans IPERGAY

 McCORMACK, LANCET 2015

■ A surveiller une fois la PrEP implémentée à grande échelle

IPEGAY : une intervention globale de santé sexuelle

■ Recrutement des participants

→ grâce aux acteurs associatifs de AIDES

■ Soutien des participants

→ Counseling

→ Focus Groupes

■ Très bonne observance à la PrEP

 SAGAON-TEYSSIER, AIDS CARE 2016

■ IPEGAY a permis en France l'obtention de la PrEP et son remboursement

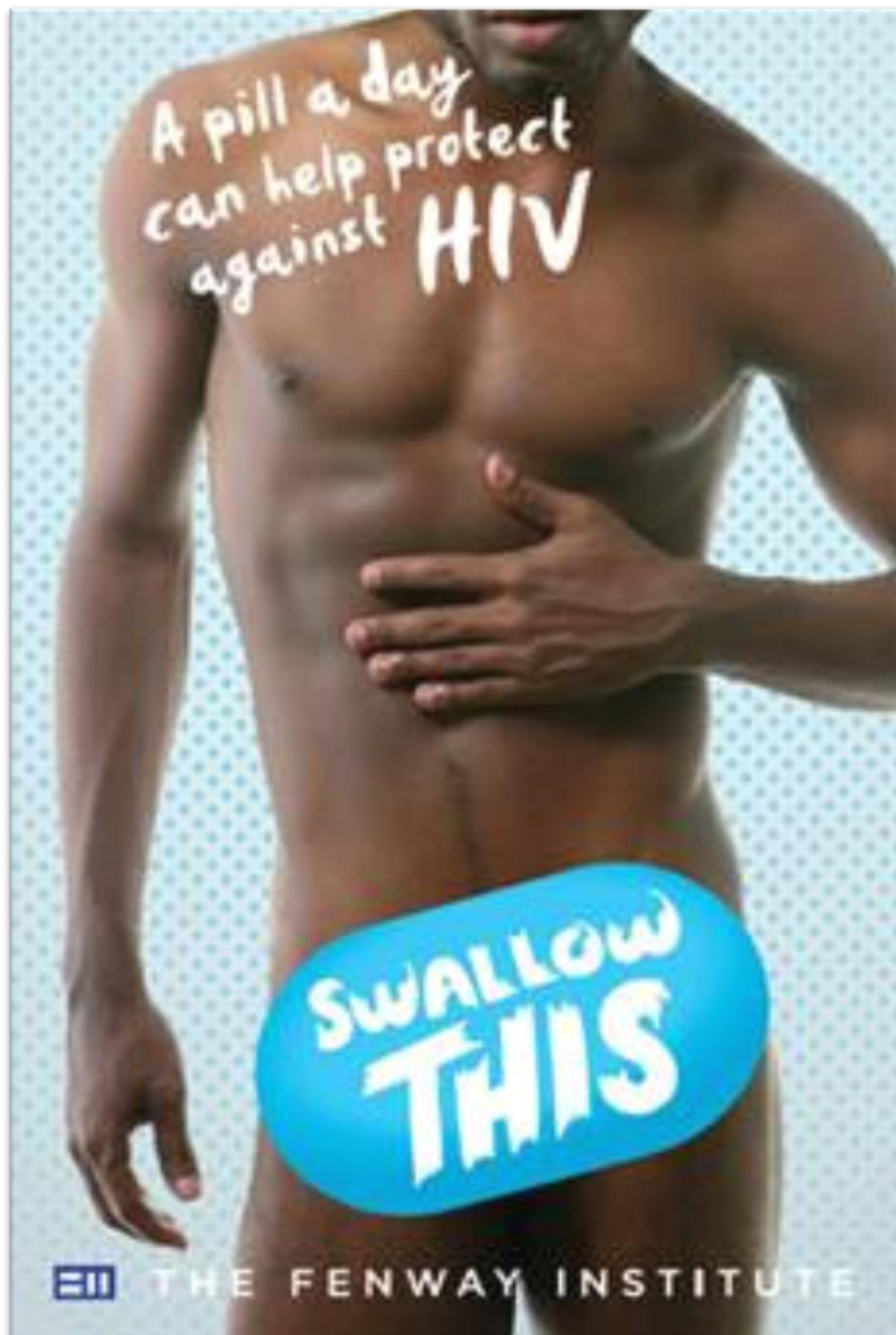


- Désinhibition sexuelle?
- Augmentation des autres infections sexuellement transmissibles
 - Syphilis
 - Gonocoque
 - Chlamydia
 - Hépatite C

- Stratégies de prévention combinée

Conclusion

- **Les outils biomédicaux pourraient contrôler l'épidémie**
- **Le dépistage est essentiel pour TasP et PrEP**
- **Modélisations des baisses de contamination chez les HSH**
 - **TasP seul : 19%**
 - **TasP + PrEP pour les HSH <30a : 30%**
 - **TasP + PrEP pour tous les HSH : 66% (avec 50% des HSH qui acceptent)**



A pill a day
can help protect
against HIV

SWALLOW
THIS



THE FENWAY INSTITUTE

Into BLUE boys



Get PREP'd

An extra HIV protection

Greg Owen

PrEP

ONE PILL.
ONCE A DAY.
Protect against HIV.



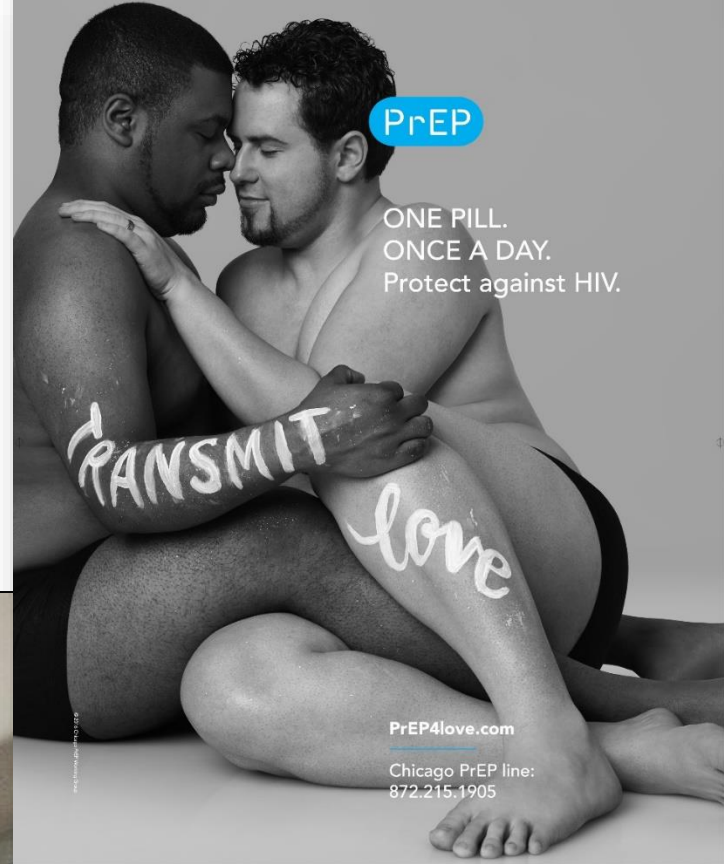
PrEP4love.com

Chicago PrEP line:
872.215.1905

© 2014 PrEP4love.com

PrEP

ONE PILL.
ONCE A DAY.
Protect against HIV.



PrEP4love.com

Chicago PrEP line:
872.215.1905

PrEP

ONE PILL.
ONCE A DAY.
Protect against HIV.

PrEP4love.com

Chicago PrEP line:
872.215.1905

