

# **VIH**

**Les nouvelles pistes pour  
endiguer l'épidémie :**

**La PrEP**

**The TasP**

**Le TPE**

**Pr. Ch. RABAUD**

**Tunis, le 19/04/2013**

# Outils de réduction de la transmission

- Circoncision masculine
- Préservatifs
- Microbicides
- Traitement pré-exposition (PrEP)
- Traitement précoce (TasP)
- Traitement post exposition (TPE)
- Traitement des IST
- Vaccin anti-VIH

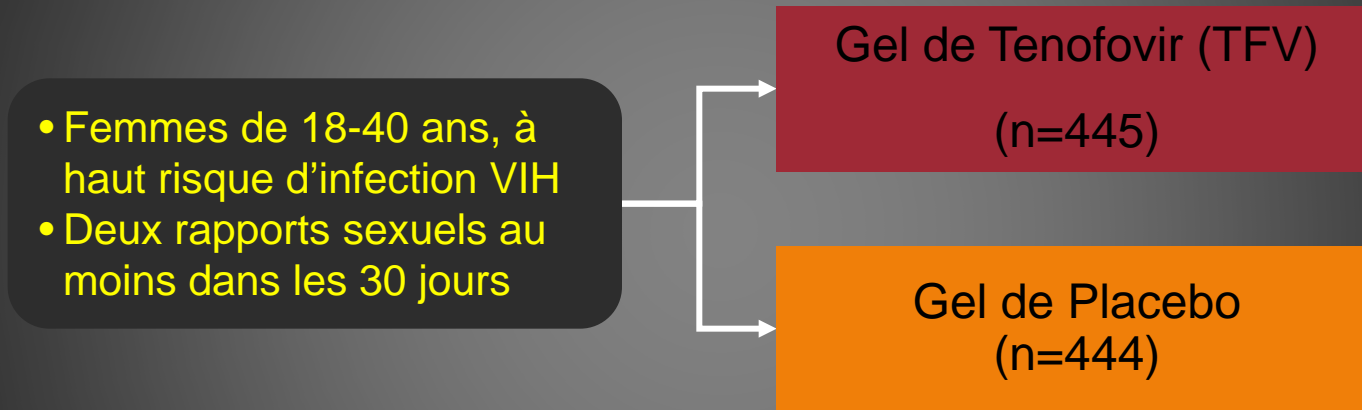


# Evolution des outils de RDRs...

Outil	Réduction du risque	Références
PreP	-44 % [15-63%] -39 % [6-60%]	2 Etudes iPrEx NEJM 2011/10 et CAPRISA 004 Science 2010
Circoncision	- 60 %	3 études (Afrique)
Préservatif	- 80 % [35,4%-94,2%]	Méta-analyse Cochrane 2001 Weller & Davis-Beaty
Charge virale (Haart) >> TasP	- 92 %	Méta -analyse S. Attia et al Aids 2009

# CAPRISA 004

Essai en double-aveugle,  
Essai conduit en Afrique du Sud



2 160 femmes sélectionnées et 1085 incluses (prévalence de l'infection VIH : 24%)

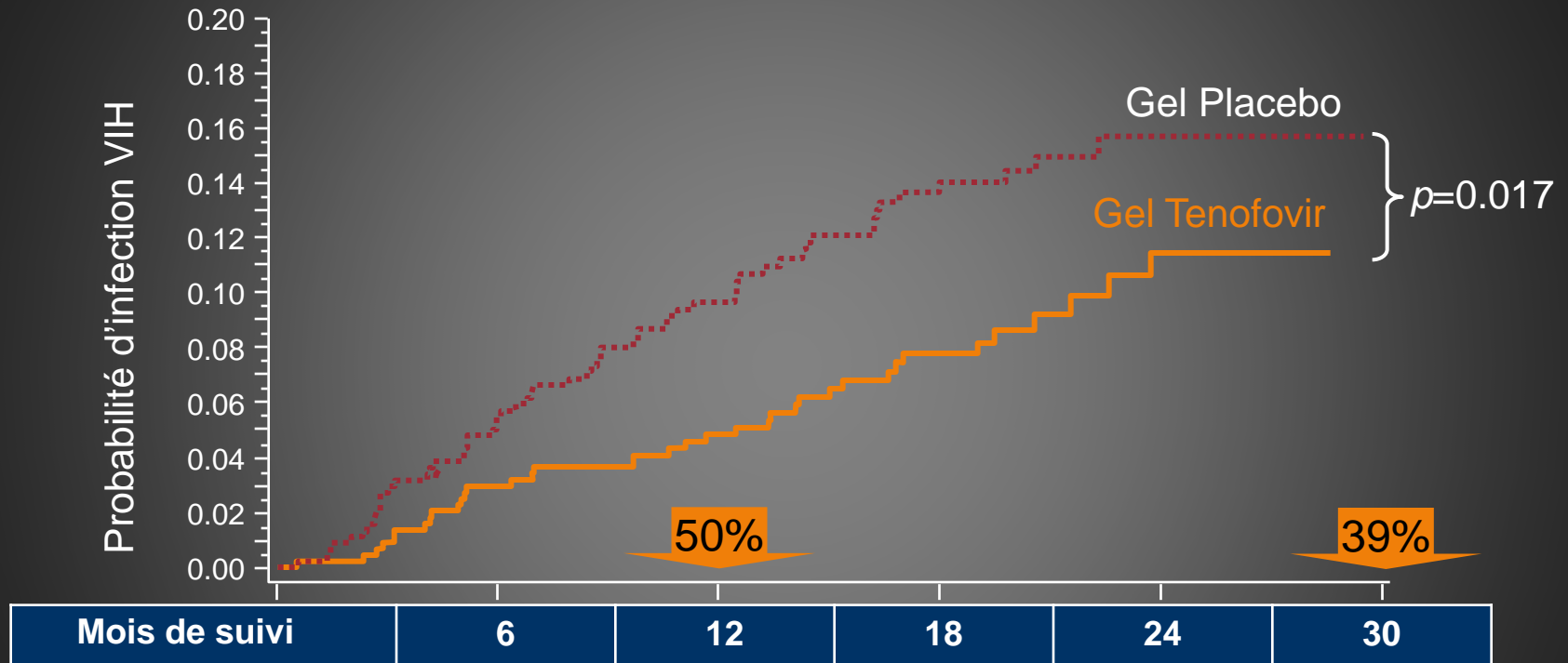
Age moyen de 24 ans, 30% disent toujours utiliser un préservatif

**Critère principal de jugement : infection VIH**

Essai guidé par le nombre d'événements : suivi jusqu'à 92 infections VIH

Durée moyenne de suivi : 18 mois

# CAPRISA 004

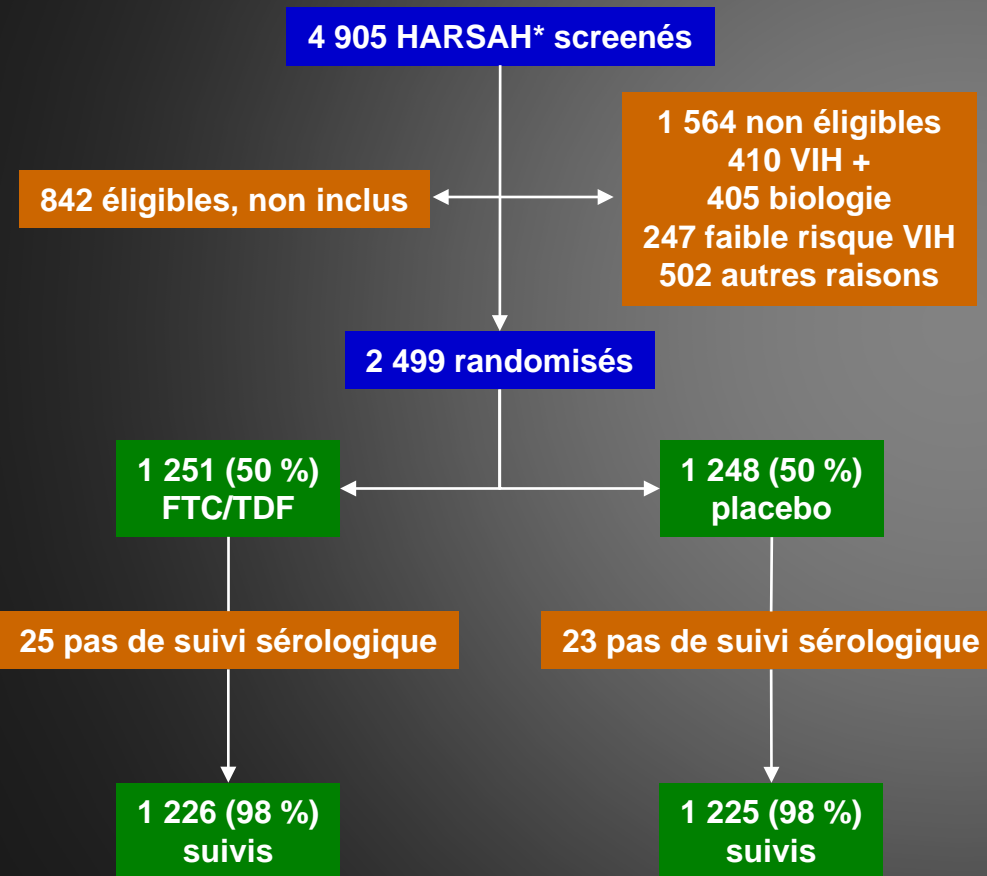


Réduction de 39% de l'infection à VIH (IC : 6%-60%)  
38 vs 60 infections VIH : 22 infections évitées  
80% disent utiliser des préservatifs

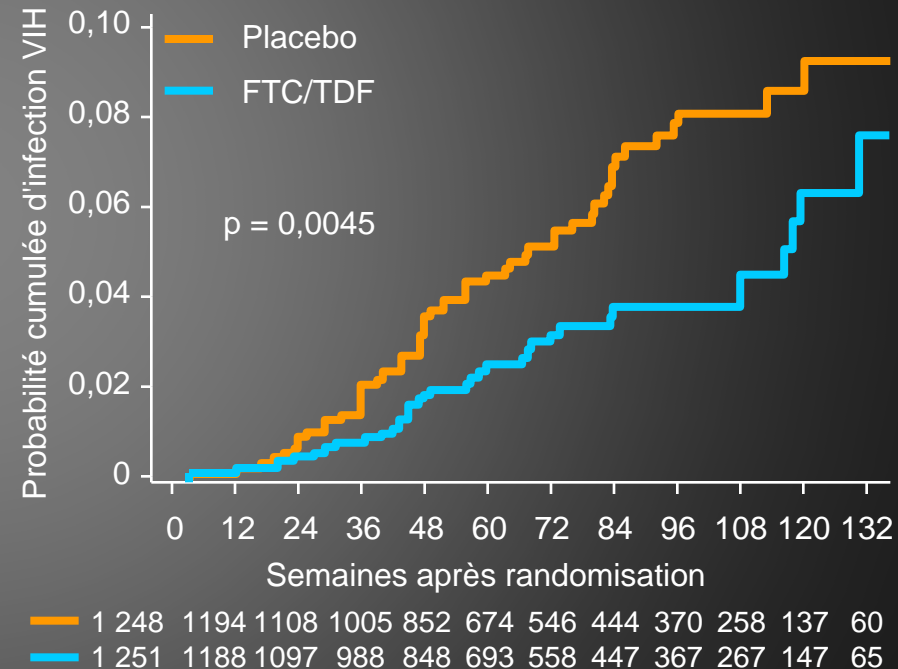
# Essai iPrEx : (TDF/FTC par voie orale)



## Schéma de l'étude



Résultat principal (*NEJM* 2010)  
Efficacité en ITT modifiée  
44 % (IC 95 % : 15 % - 63 %)



Mise à jour  
131 infections ; 83-48 = 35 infections évitées  
Efficacité 42 % (IC 95 % : 18 % - 60 %)

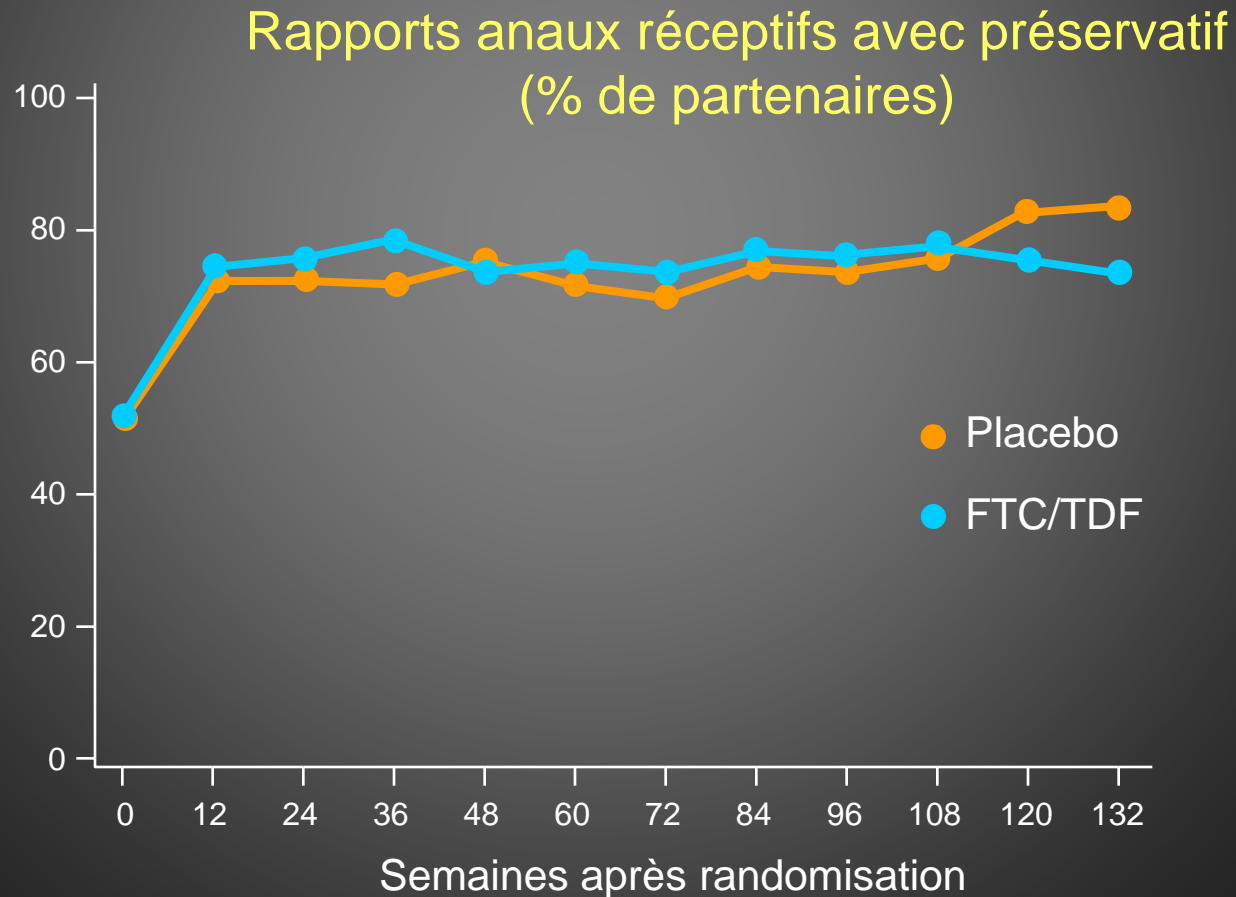
\* : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

# Lien majeur entre observance et efficacité

<b>iPrEx</b> <i>(données actualisées novembre 2010)</i>		<b>CAPRISA 004</b> <i>(gel vaginal TDF)</i>	
Observance	Efficacité	Observance	Efficacité
> 90 %	68 %	> 80 %	54 %
50 - 90 %	34 %	50 - 80 %	38 %
< 50 %	16 %	< 50 %	28 %

# PrEP et majoration de prise de risque de transmission sexuelle ?

- Pas de diminution de l'utilisation du préservatif au cours du suivi dans iPrEx

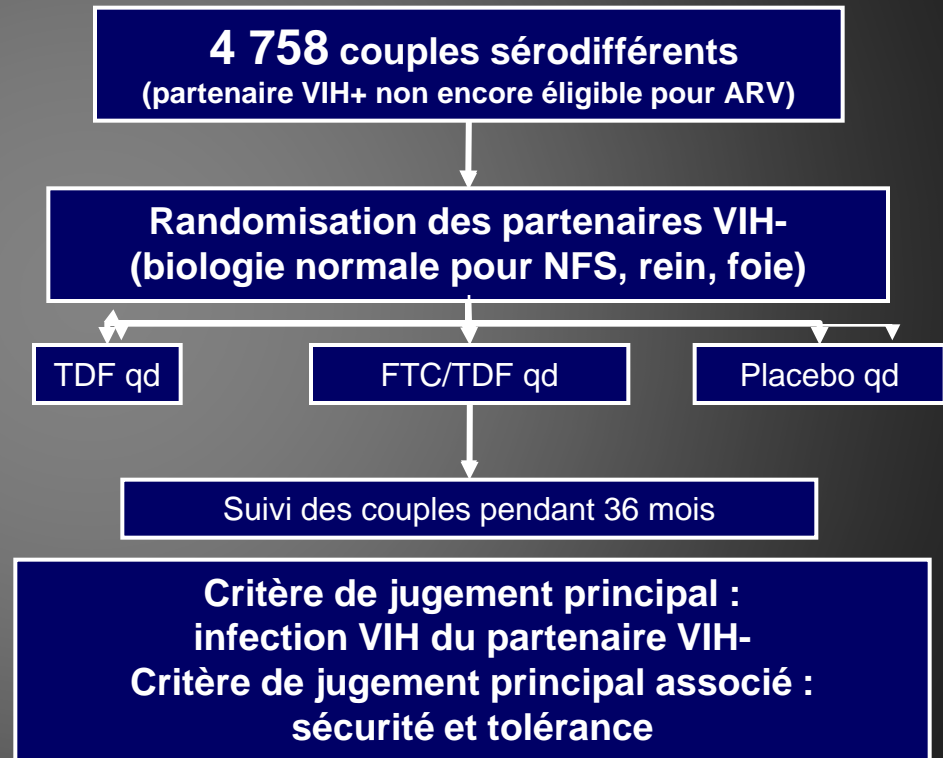




# Essai PrEP-Partners

- Essai randomisé double aveugle contre placebo
- Kenya et Ouganda (9 sites)
- 4 747 couples suivis
  - 38 % F – 62 % H
  - 98 % de couples mariés
  - En couple depuis 7 ans (moy)
  - Taux de suivi > 95 %
  - Taux d'observance 98 %
  - Sérologie VIH tous les mois
  - Tous les couples bénéficient d'un "paquet" prévention VIH

## Schéma de l'essai



- 10 juillet 2011 : le comité de surveillance recommande de rendre les résultats publics et d'arrêter le bras placebo en raison de la démonstration de l'effet protecteur de la PrEP



# Essai PrEP-Partners : résultats d'efficacité

## Résultats d'efficacité sur l'analyse en ITT du 31 mai 2011

- 90 acquisitions du VIH
  - 12 séroconversions en cours au moment de l'inclusion
  - 78 acquisitions en cours de suivi (analyse en ITTm)

	TDF	FTC/TDF	Placebo
Nombre d'infections VIH	18	13	47
Incidence VIH /100 années-personne	0,74	0,53	1,92
Efficacité protectrice vs placebo (IC 95 %)	62 % (34 - 78)	73 % (49 - 85)	
p	0,0003	< 0,0001	

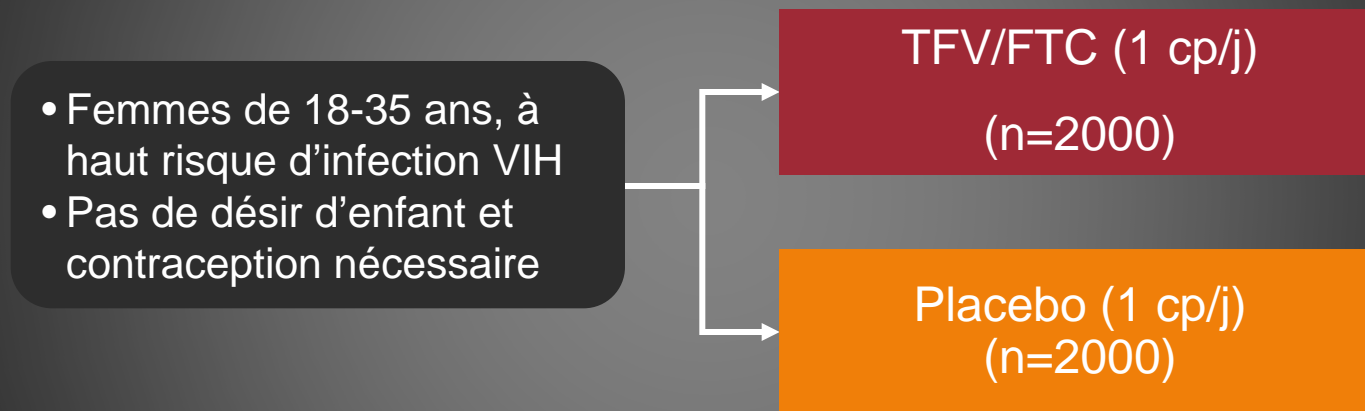
- Pas de différence d'efficacité entre TDF et FTC/TDF
- Même niveau d'efficacité chez les hommes et les femmes

# Evolution des outils de RDRs...

Outil	Réduction du risque	Références
PreP	-44 % [15-63%] -39 % [6-60%]	2 Etudes iPrEx NEJM 23/11/10 et CAPRISA 004 Science 2010
Circoncision	- 60 %	3 études (Afrique)
Préservatif	- 80 % [35,4%-94,2%]	Méta-analyse Cochrane 2001 Weller & Davis-Beaty
Charge virale (Haart) >> TasP	- 92 %	Méta -analyse S. Attia et al Aids 2009

# Essai FEM-PrEP

Essai en double-aveugle,



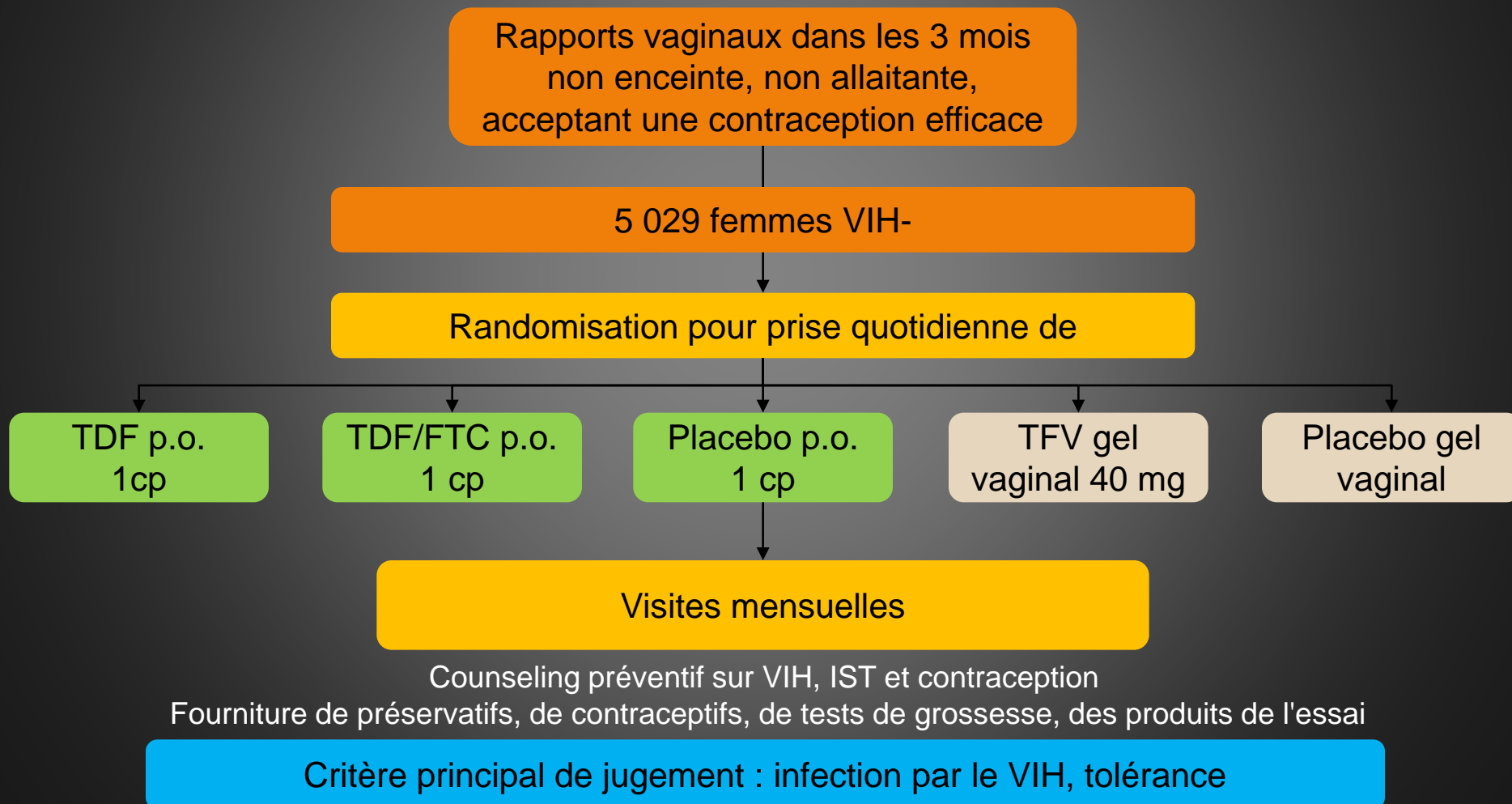
3752 femmes sélectionnées ; 1951 incluses (prévalence de l'infection VIH : 21%)

Suivi toutes les 4 semaines

Arrêt de l'essai : 56 infections VIH, 28 dans chaque bras

# Essai VOICE : résultats définitifs (1)

- Essai de PrEP de phase 2b, randomisé, en double aveugle contre placebo
- Inclusions de septembre 2009 à juin 2011 – 12 320 femmes screenées
- 15 sites, en Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe



# Essai VOICE : résultats définitifs (2)

## Caractéristiques des femmes à l'inclusion

	Total (n = 5 029)	TDF p.o. (n = 1 007)	FTC/TDF p.o. (n = 1 003)	Placebo p.o. (n = 1 009)	TFV Gel (n = 1 007)	Placebo gel (n = 1 003)
Age (ans, moyenne)	25,3	25,5	25,2	25,3	25,3	25,3
% < 25 ans	51 %	49 %	51 %	51 %	52 %	51 %
Mariées	21 %	21 %	21 %	21 %	21 %	21 %
Contraceptif Injectable	71 %	70 %	72 %	69 %	70 %	72 %
Contraceptif oral	23 %	22 %	22 %	24 %	24 %	21 %
≥ 2 partenaires les 3 derniers mois	22 %	24 %	21 %	24 %	22 %	20 %
Rapports anaux les 3 derniers mois	17 %	16 %	18 %	17 %	18 %	18 %
Préservatif lors du dernier rapport vaginal	85 %	87 %	86 %	85 %	86 %	83 %

# Essai VOICE : résultats définitifs (3)

- Septembre 2011 : arrêt du bras TDF p.o. (inefficacité)
- Novembre 2001 : arrêt du bras TFV gel (inefficacité)
- Août 2012 : fin de la période de suivi du bras TDF/FTC p.o.
- 334 infections incidentes par le VIH
  - 22 séroconversions en cours à l'inclusion
  - 312 événements retenus pour l'analyse en ITTm

	TDF p.o.*	Placebo p.o.*	FTC/TDF p.o.	Placebo p.o.	TFV gel	Placebo gel
Années-personne	823	837	1 285	1 306	1 026	1 030
Infections par le VIH, n	52	35	61	60	61	70
Incidence VIH/100 a-p (IC 95 %)	6,3 (4,7 ; 8,3)	4,2 (2,9 ; 5,8)	4,7 (3,6 ; 6,1)	4,6 (3,5 ; 5,9)	5,9 (4,5 ; 7,6)	6,8 (5,3 ; 8,6)
HR vs placebo (IC 95 %)	1,49 (0,97 ; 2,3)		1,04 (0,7 ; 1,5)		0,85 (0,6 ; 1,2)	
p	0,07		> 0,2		> 0,2	

\* Censure à la date d'arrêt de TDF p.o.

# Essai VOICE : résultats définitifs (4)

- **Sécurité**
  - Pas de différence entre les bras pour les événements indésirables
  - Taux de grossesse : 7,8 %, pas de différence entre les bras
- **Observance**
  - Déclarée :  $\approx$  90 % dans tous les bras
  - Dosages : 3 298 prélèvements chez 773 femmes

	TDF	FTC/TDF	TFV gel
<b>Pourcentage d'échantillons où TFV est détecté* (moyenné par femme)</b>	<b>30 %</b>	<b>29 %</b>	<b>25 %</b>
<b>Pourcentage de femmes n'ayant pas de TFV détectable sur un seul échantillon</b>	<b>58 %</b>	<b>50 %</b>	<b>55 %</b>

\* LOQ < 0,3 ng/ml

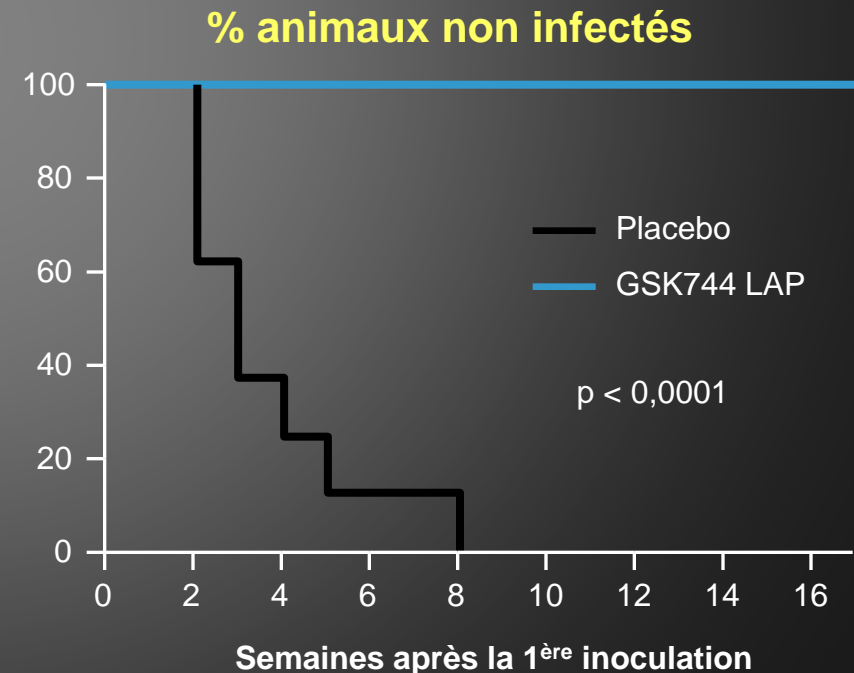
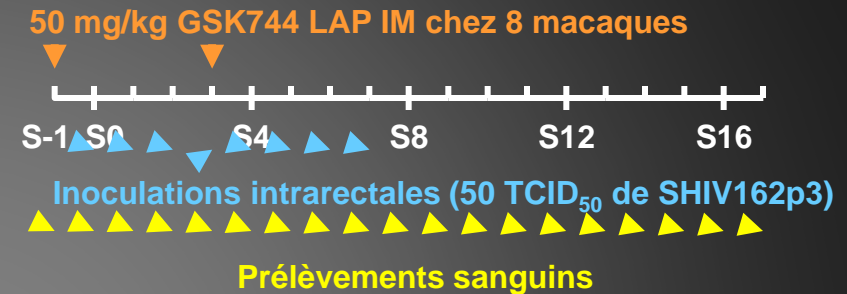
- **Conclusions**
  - Les résultats de VOICE sont superposables à ceux de Fem-PrEP
  - Les stratégies de PrEP chez les femmes en Afrique ne devraient pas reposer sur une administration quotidienne
  - Une évaluation des déterminants (en particulier culturels) de l'observance dans ce contexte est nécessaire



# Evaluation du GSK1265744 LAP

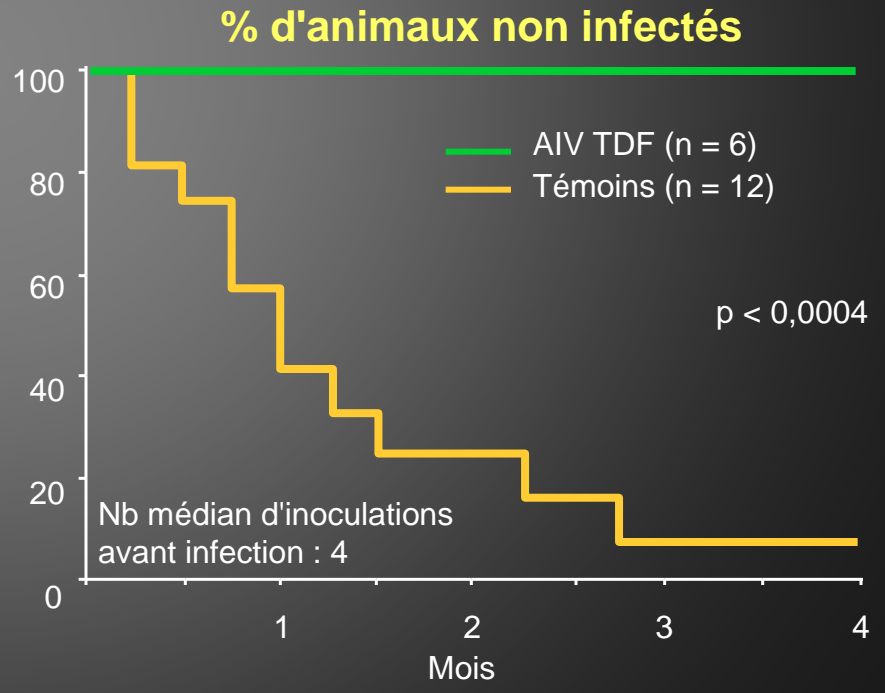
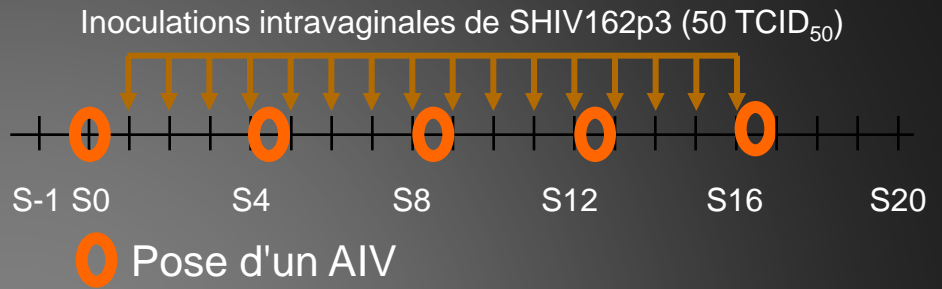
## dans un modèle macaque-SHIV de PrEP

- GSK1265744 LAP : INI, forme parentérale d'action prolongée
- Plan expérimental
  - 8 inoculations SHIV intrarectales hebdomadaires à 16 macaques
  - 2 administrations de GSK744 LAP ou placebo à 2 x 8 macaques
- Principaux résultats
  - ARN SHIV, ADN proviral et anticorps spécifiques détectés chez tous les animaux du groupe placebo et indétectables chez tous les animaux du groupe 744 LAP
- Perspectives
  - Déterminer la dose optimale
  - Vérifier l'absence d'infection locale à l'autopsie
  - Tester le produit en PrEP sur un modèle de macaques femelles

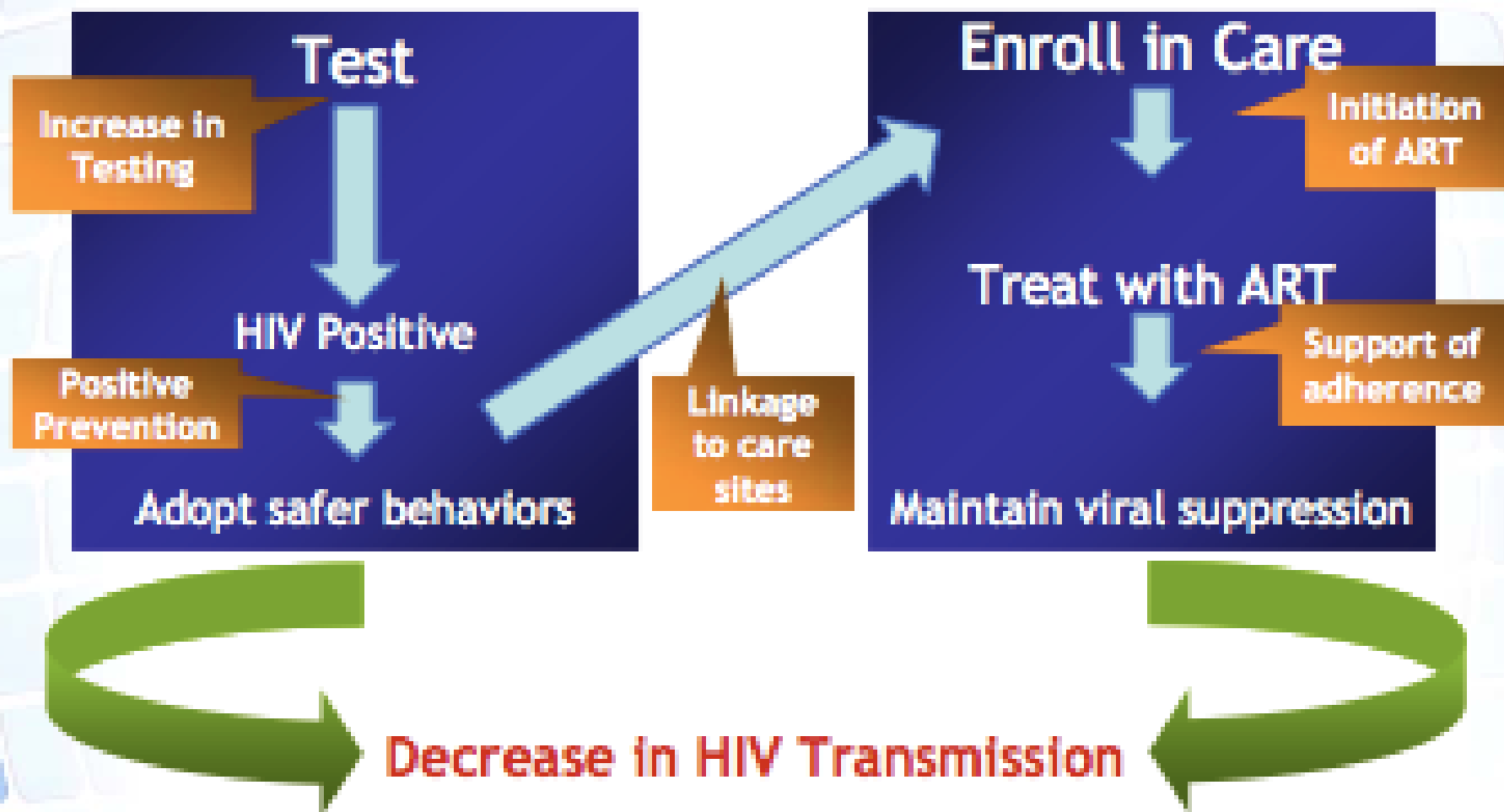


# Evaluation d'un anneau intravaginal libérant du TDF dans un modèle macaque-SHIV de PrEP

- L'anneau intravaginal (AIV)
  - contient 120 mg de TDF et délivre environ 2,4 mg/j chez le macaque
- Plan expérimental
  - 16 inoculations intravaginales hebdomadaires à 12 macaques
  - AIV inséré 1 semaine avant la 1<sup>ère</sup> inoculation, changé toutes les 4 semaines chez 6 macaques
  - 6 témoins (+ 6 témoins historiques)
- Principaux résultats
  - Aucune contamination sous la protection de l'AIV (ARN plasmatique et sérologies négatifs)
  - Excellente tolérance de l'AIV
- Perspectives
  - Le dispositif va être évalué chez des femmes dans un essai de phase 1



# Le « Test and Treat » !



# Dépistage généralisé

⇒ Amélioration de la santé des personnes atteintes

⇒ Assurer un meilleur contrôle de l'épidémie

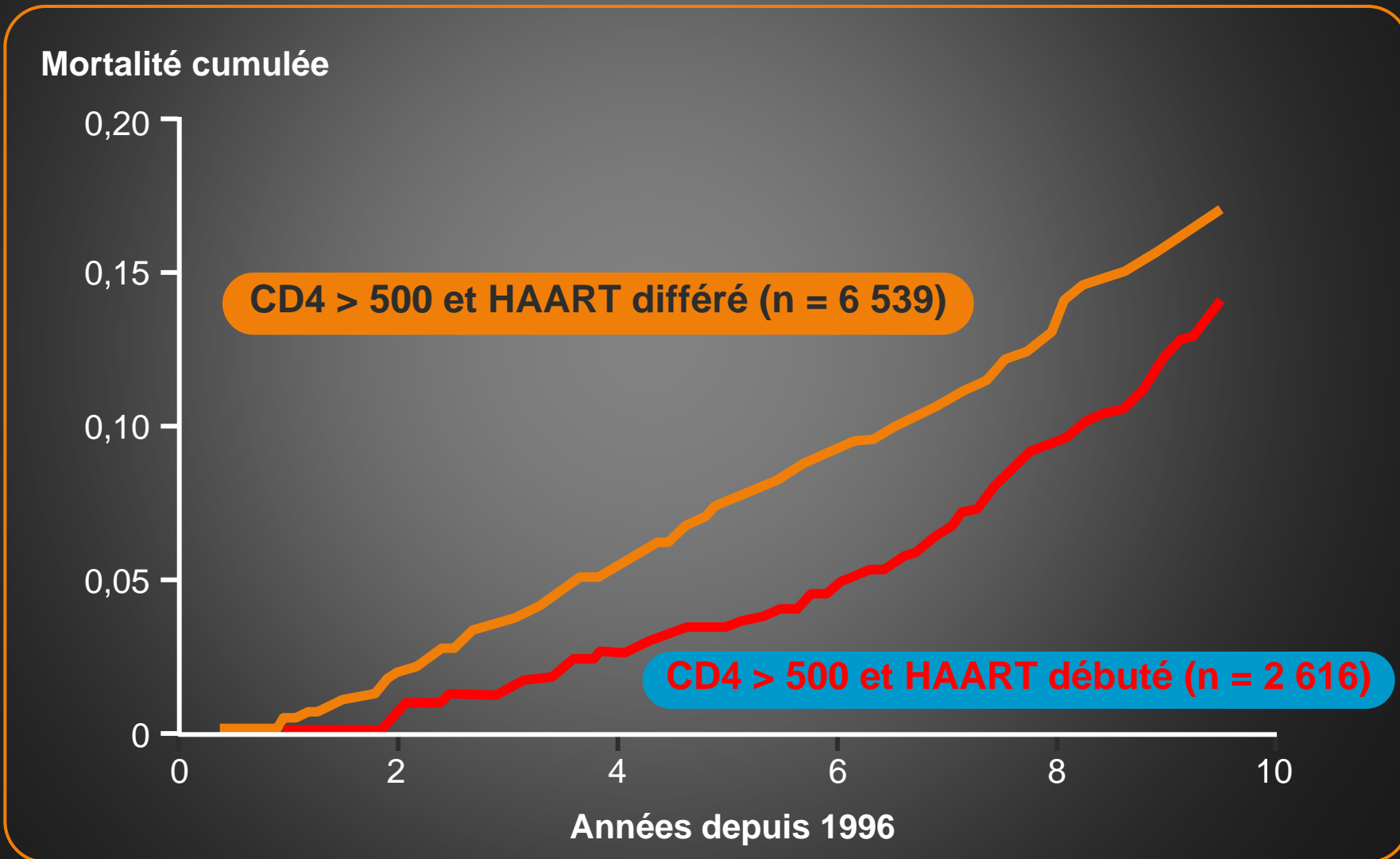
(...)

# Objectifs du traitement antirétroviral précoce

Surcroît de décès de 10,9 % attribuable à une prise en charge tardive :

- Diminuer au maximum et durablement la charge virale
- Réduire la morbidité associée et prolonger la survie
- Améliorer la qualité de vie
- Rétablir et préserver la fonction immunitaire
- Réduire l'inflammation liée au VIH et ses complications associées

# Faut-il initier plus tôt le premier traitement ARV ? Cohorte NA-ACCORD



# CD4 initiaux et espérance de gain immunologique

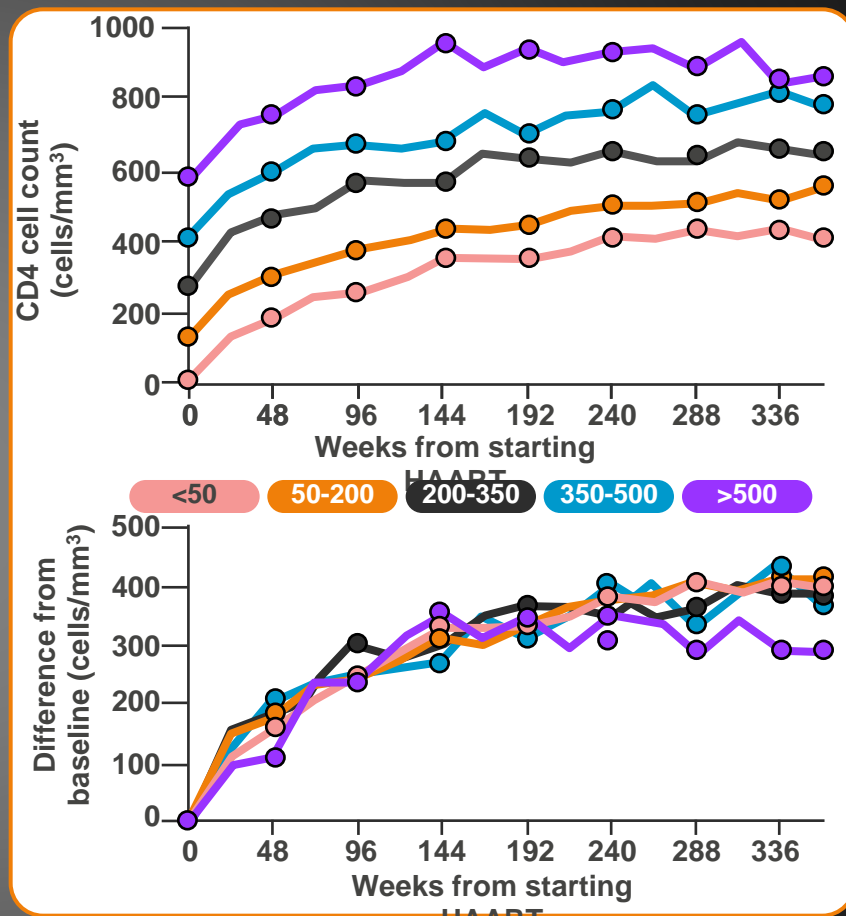
5299 patients naïfs débutant une HAART (cohorte ATHENA)

Sous groupe de 544 patients sous HAART continu pendant au moins 7 ans (traitement débuté entre juillet 1996 et juin 1998)

344 d'entre eux virologiquement contrôlés pendant > 5 ans

## Conclusion

HAART restoration of CD4 cell counts in HIV-infected individuals to levels normally seen uninfected individuals takes a long time and is not feasible within 7 years in most patients who initiate HAART with CD4 cell counts <350 cells/mm<sup>3</sup>



# Mortality in HIV+ Pts Similar to General Population When CD4 > 500 for 5-7 Yrs

2435 patients (cohortes APROCO et GEICSA), sous HAARTc, 61% naïfs  
Calcul des taux de mortalité par temps passé dans une strate immunologique donnée

Standardisation sur les taux de la population générale (SMR)

Truncation for Duration of Follow-up, Yrs	Median Time Spent With CD4+ Cell Count ≥ 500 cells/mm <sup>3</sup> After Truncated Duration of Follow-up, Yrs (IQR)	Deaths, n	SMR (95% CI)
0 (n = 1208)	4.5 (2.1-7.0)	37	2.5 (1.8-3.5)
1 (n = 1156)	4.2 (2.1-6.4)	29	2.1 (1.4-3.1)
2 (n = 1083)	4.0 (2.1-5.6)	26	2.2 (1.4-3.2)
3 (n = 1031)	3.5 (1.8-4.8)	22	2.1 (1.3-3.2)
4 (n = 967)	3.0 (1.5-3.8)	18	2.1 (1.3-3.4)
5 (n = 864)	2.4 (1.4-3.0)	12	1.9 (1.0-3.2)
6 (n = 763)	1.6 (1.0-2.2)	2	0.5 (0.1-1.6)
7 (n = 610)	0.9 (0.5-1.3)	1	0.5 (0.0-2.6)



# Dépistage généralisé

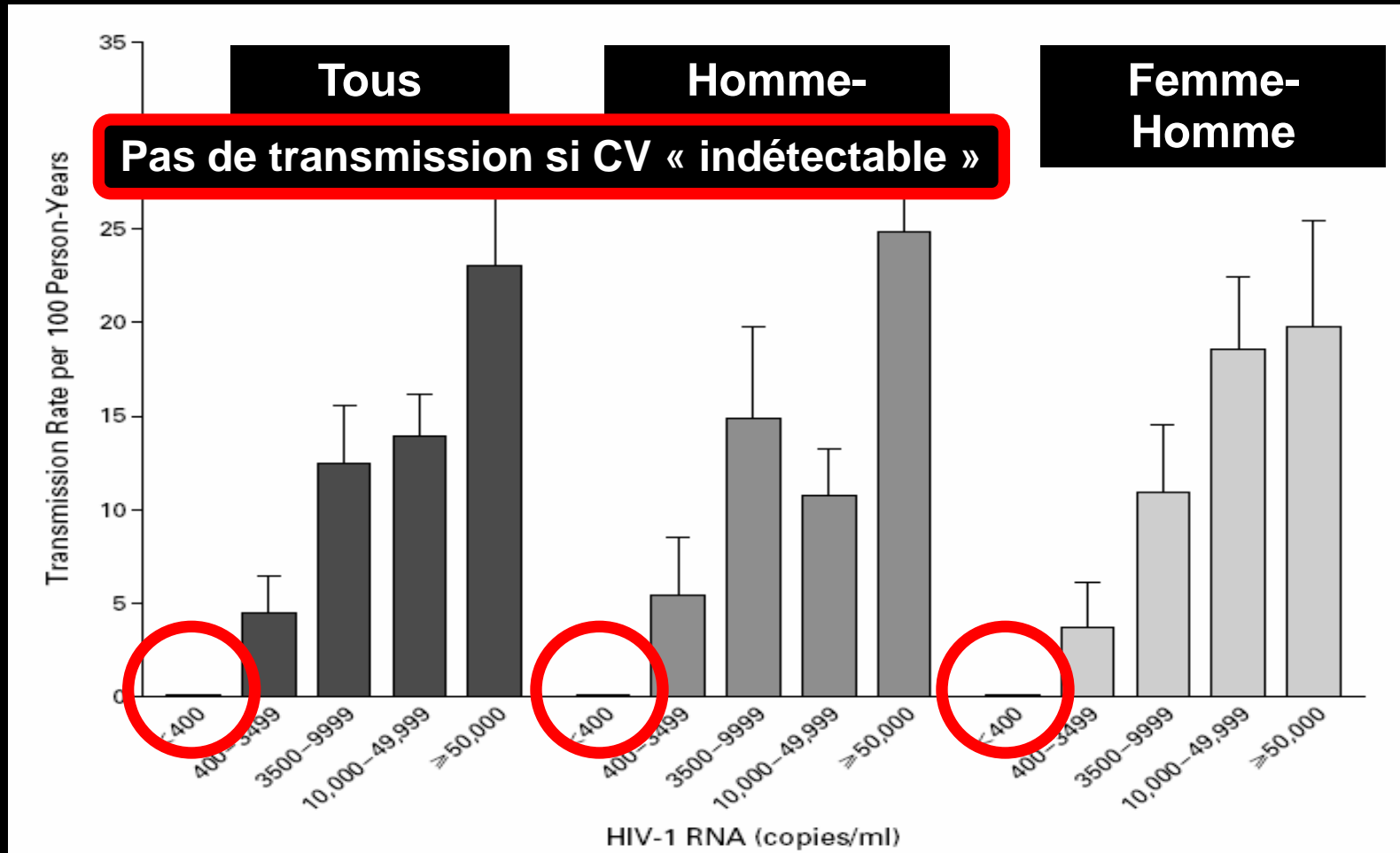
⇒ Amélioration de la santé des personnes atteintes

⇒ Assurer un meilleur contrôle de l'épidémie

(...)

15,127 personnes VIH + ;  
415 couples séro-discordants hétero VIH-1 – 30 mois ;  
21.7% transmission VIH

Quinn et al. N Engl J Med 2000;342:921-9



**Risque de transmission en fonction de la charge virale**

# Essai HPTN 052 : essai randomisé de prévention de la transmission du VIH par le traitement ARV chez des couples sérodifférents (TasP)

Couples sérodifférents stables, en bonne santé sexuellement actifs, CD4 350-550/mm<sup>3</sup>

Randomisation

Traitement ARV  
immédiat

Traitement ARV différé  
(CD4 < 250/mm<sup>3</sup>)

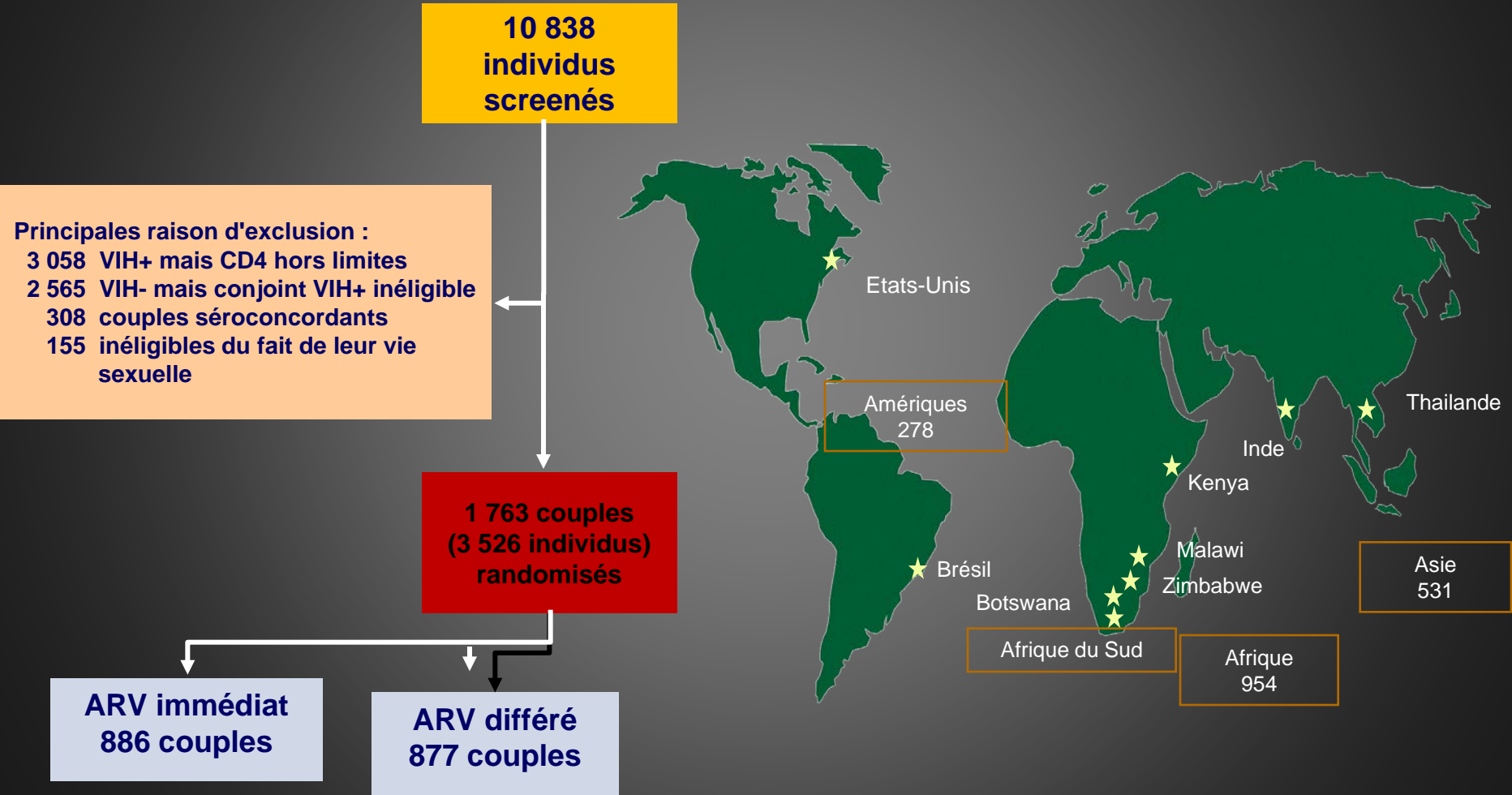
**Critère de jugement principal "transmission"**

Nombre de transmissions "intracouple"

**Critère de jugement principal clinique**

Evénements cliniques OMS de stade 4, tuberculose pulmonaire, infection bactérienne grave et/ou décès

# Essai HPTN 052 : les inclusions



# Essai HPTN 052 : les transmissions

## Critère principal transmission

28/04/2011 : le comité de surveillance recommande la diffusion immédiate des résultats

Nombre total de transmission de VIH-1 : 39

Transmissions  
intracouple : 28

Autres  
transmissions : 11

ARV  
immédiat  
1

ARV  
différé  
27

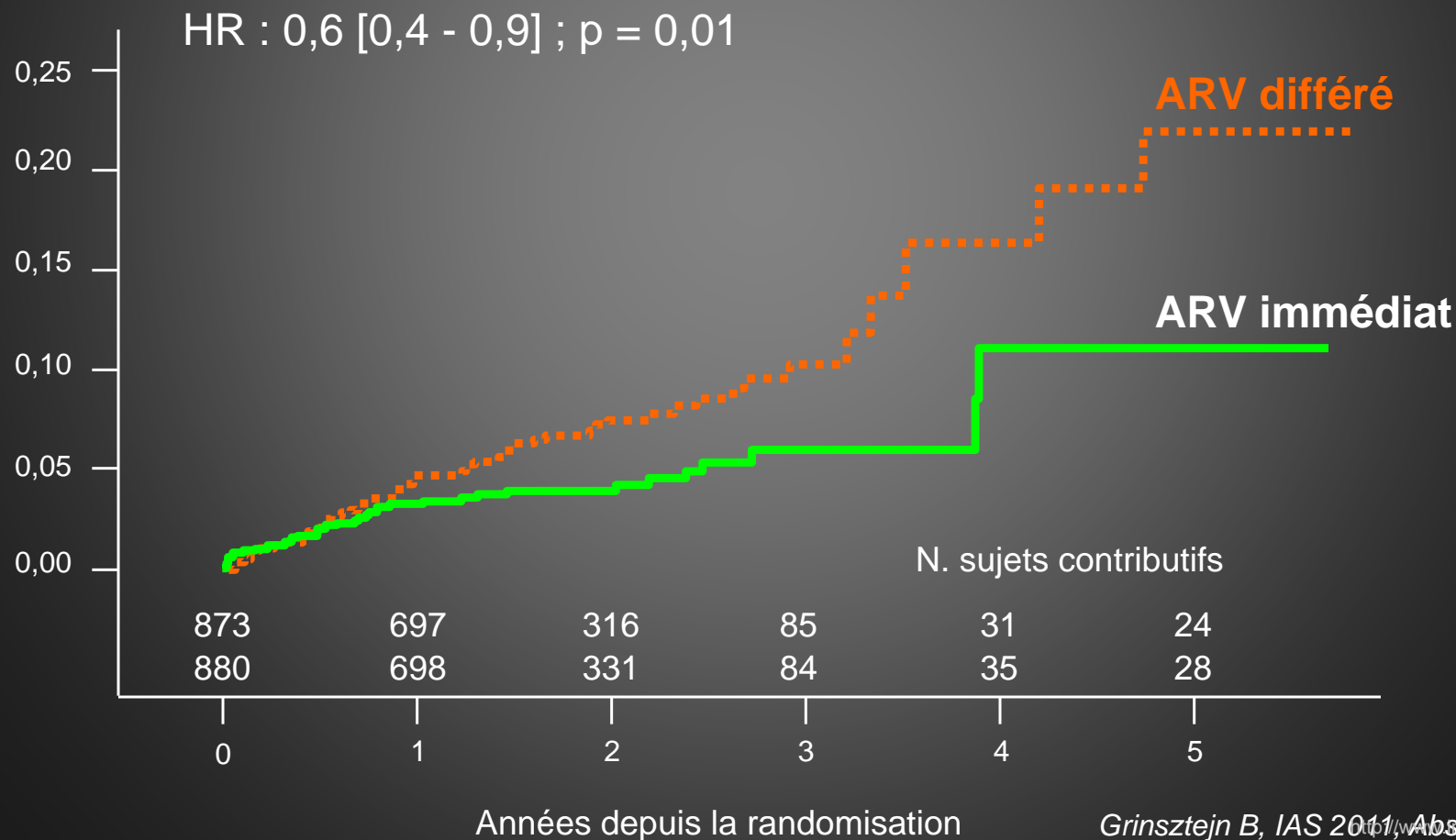
- 18/28 (64 %) transmissions proviennent de participants ayant des CD4 > 350/mm<sup>3</sup>
- 23/28 (82 %) transmissions ont été enregistrées en Afrique sub-saharienne
- 18/28 (64 %) transmissions ont eu lieu dans le sens homme-femme

**HR : 0,04 ; IC 95 % : 0,01 - 0,27 ; p < 0,001**

# Essai HPTN 052 : l'évolution clinique



Probabilité de survenue du critère de jugement clinique  
(décès, OMS stade 4, tuberculose pulmonaire ou infection bactérienne grave)



# Constats sur la transmission sexuelle du VIH



- Les patients qui se savent séropositifs limitent leur comportement à risque de contamination
  - ⇒ Bénéfice individuel et collectif du traitement en limitant la propagation du VIH
  - ⇒ Treatment as Prevention

# Sexual behavior after ART initiation

---

- Within those who initiated ART (N = 349)
  - Decrease in visits reporting any unprotected sex
    - Before ART : 6.2%
    - After ART : 3.7%
    - aOR = 0.63, p = 0.03
  - No change in sexual frequency





# Sexual risk in past 3 months, by ARV status of HIV+ partner

Outcome measure	Not on ARV	On ARV
Self-reported lack of condom use	4761/25284(19%)	514/2943 (17%)*
Sperm on vaginal smear	521/17488 (3.1%)	56/2531 (2.2%)*
Pregnancy	339/17776 (1.9%)	42/2492 (1.7%)
Any risk indicator	5190/25713 (25%)	566/2943 (19%)*

Numbers represent 3-month couple-intervals

\*p < 0.05 for  $\chi^2$  comparing Not on ARV vs On ARV

# Conclusion

- La PrEP : un concept intéressant, des résultats prometteurs, un souci d'observance et des couts immédiats à gérer
- Le TasP : une idée séduisante, un challenge gagnant/gagnant, mais pose le problème du dépsitage et des couts immédiats à gérer