



La PrEP dans la « vraie vie »



Le domaine de Normandoux 28/03/2019

Pr Gilles PIALOUX



Déclaration de liens d'intérêts , Gilles Pialoux

Membre de board, d'un conseil scientifique,
intervenant ou invité dans un symposium d'un laboratoire
pharmaceutique =

AbbVie, Gilead, MSD, AAZ, Janssen, ViiVHealthcare/GSK, Vertex, Sandoz,
Teva, Mylan & Majorelle

Parts sociales, activité salariée ou actions dans un laboratoire
pharmaceutique : Aucune

SANTÉ



Sida : revers pour la politique de prévention française

Par Eric Favereau — 22 mars 2019 à 16:42

6424 nouveaux diagnostics en 2017
vs 6003 en 2016

Dépistage + 12 % (vs 2010)

73 000 autotests,

55 700 TRODS hlm, 54 000 Cegidd*

52 % chez des personnes jamais testées

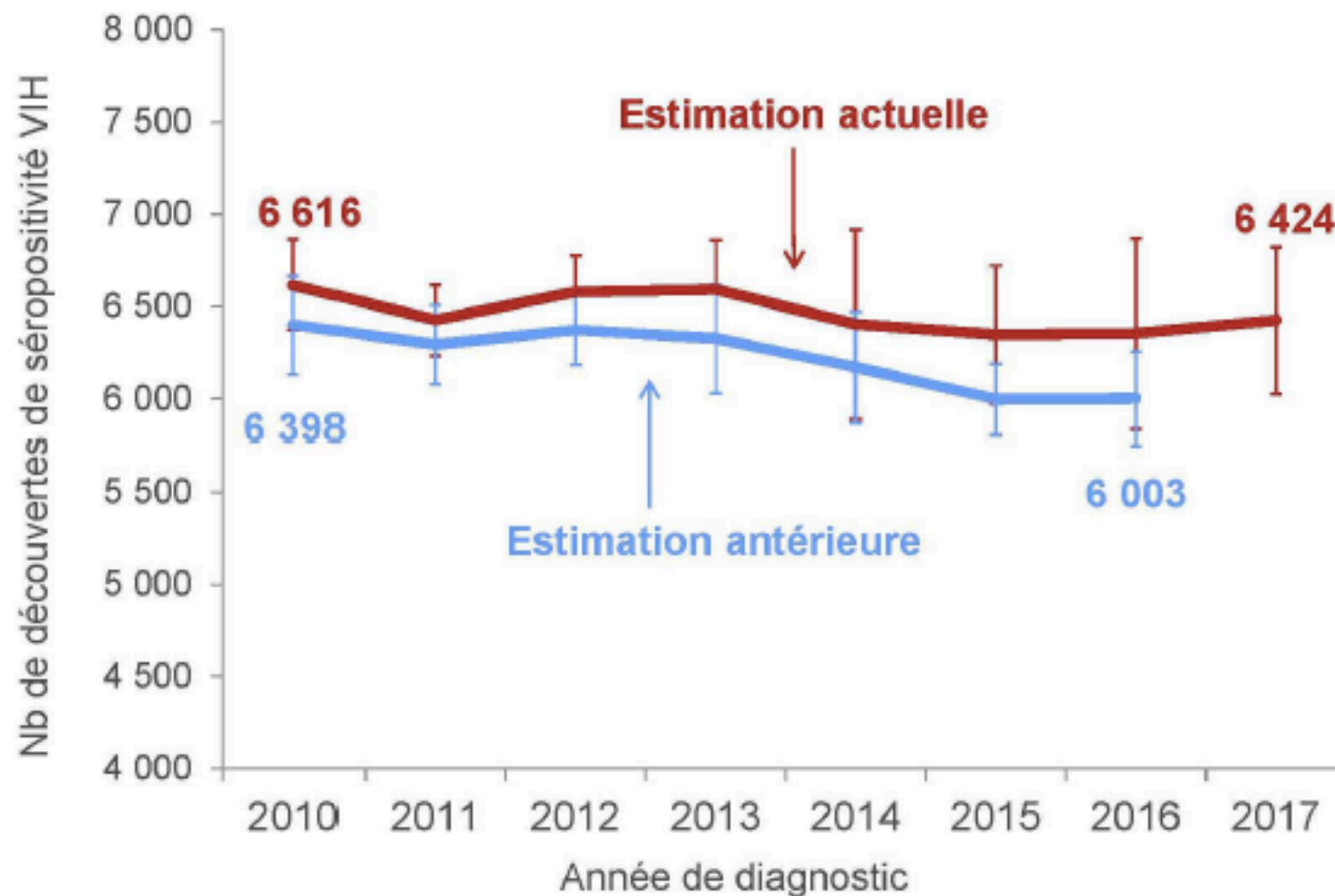
Le sida, pas Prep de disparaître

Selon les derniers chiffres sur l'épidémie en France, auxquels «Libération» a eu accès, il y a eu 6424 nouveaux diagnostics de VIH en 2017. Loin de la

l'association Vers Paris sans sida, mais surtout avec l'extension de la Prep, sachant que la variété des outils de prévention donne désormais la possibilité d'un arrêt des contaminations, ou du moins d'une baisse drastique, comme on le note à San Francisco. Le chiffre de 6424 nou-

que, 52 % des nouveaux diagnostics surviennent chez des personnes n'avaient jamais été testées chez les HSH (29 %) et chez les migrants (68 %). Ces des taux là encore élevés indiquent que des personnes à risques ne se font pas tester, ou alors tardivement

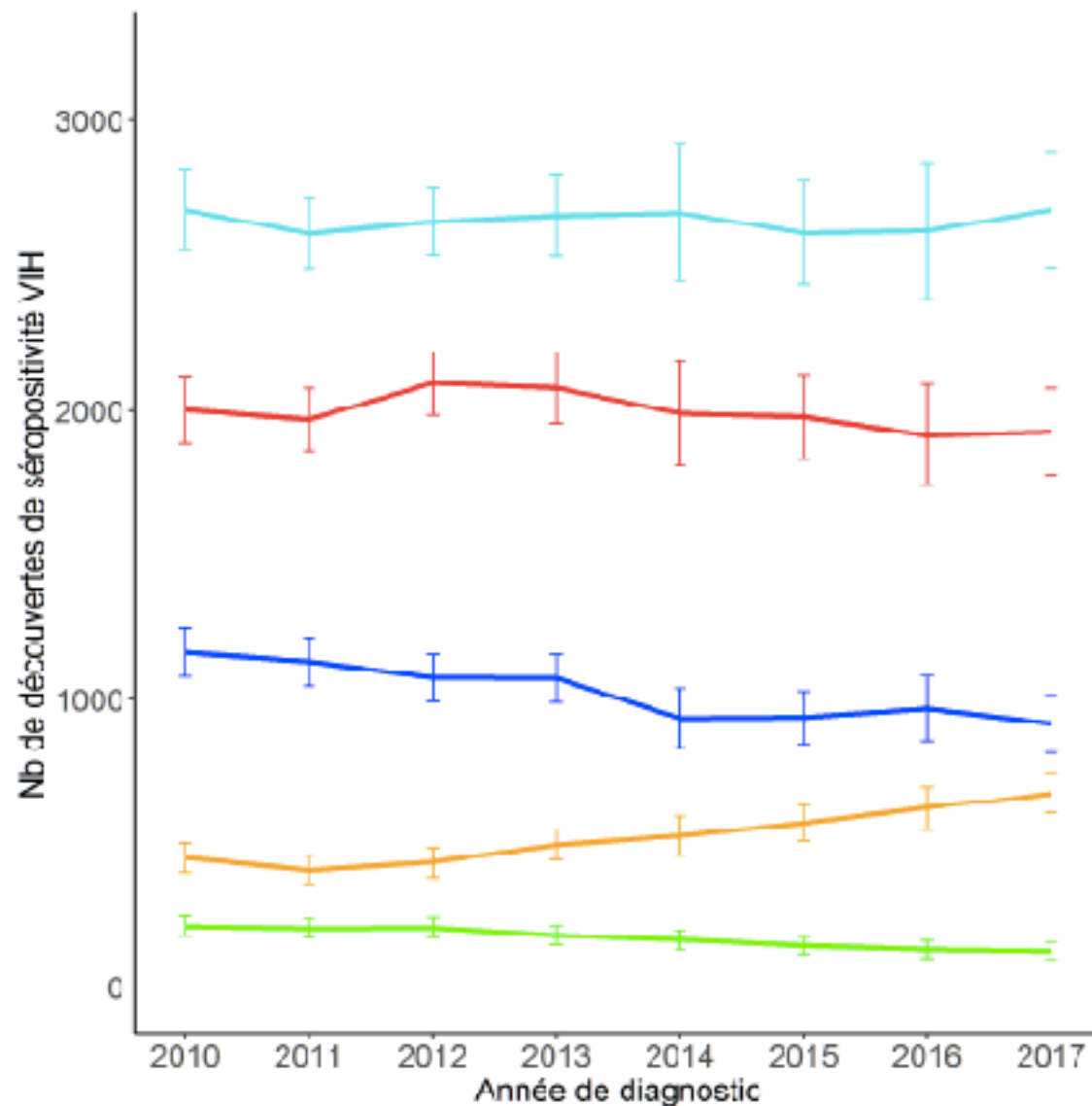
Figure 2. Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2010-2017



29/3/2019

Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/09/2018, Santé publique France

Figure 3. Nombre de découvertes de séropositivité VIH par mode de contamination et par lieu de naissance, France, 2010-2017



- Hétérosexuels nés à l'étranger
- HSH nés en France
- Hétérosexuels nés en France
- HSH nés à l'étranger
- UDI

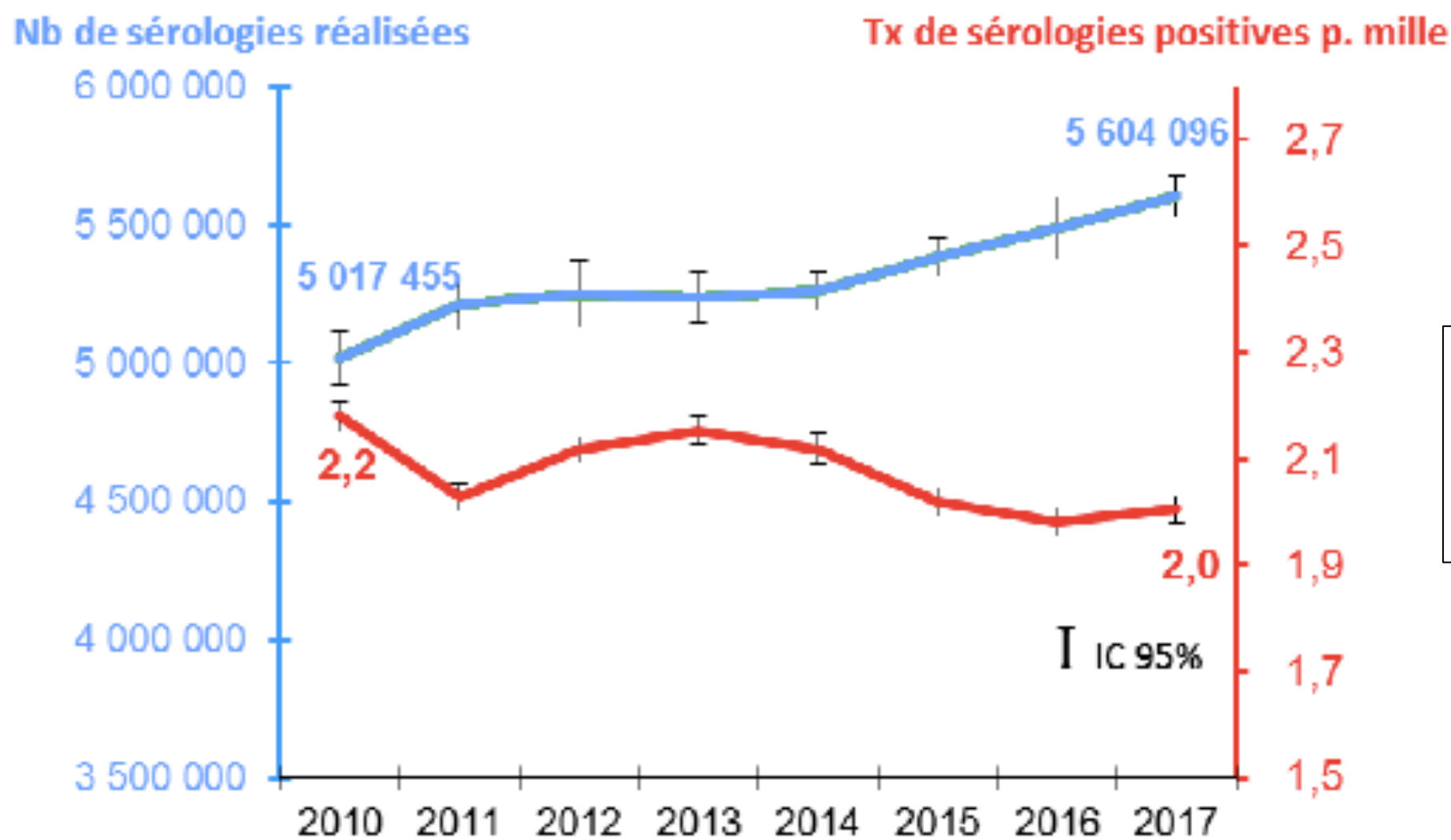
56 % Hétéros (3600)
41% HSH (2600)

30% des personnes ont été diagnostiquées en 2017 à un stade avancé de l'infection VIH

La moitié des découvertes de séropositivité (52%) ont concerné des personnes déclarant n'avoir jamais été testées auparavant

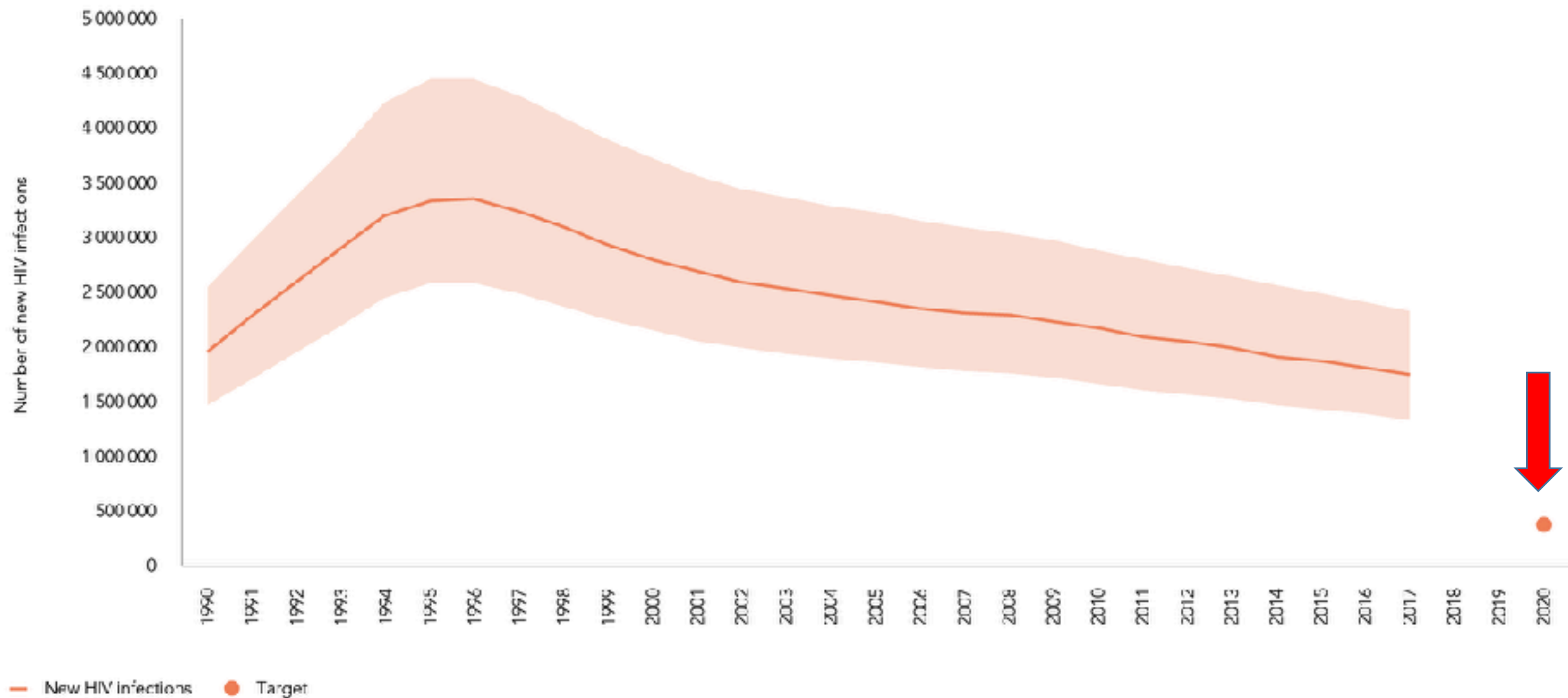
Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/09/2018, Santé publique France

Figure 1. Nombre de sérologies VIH réalisées par les laboratoires de biologie médicale et taux de sérologies positives pour mille, France, 2010-2017



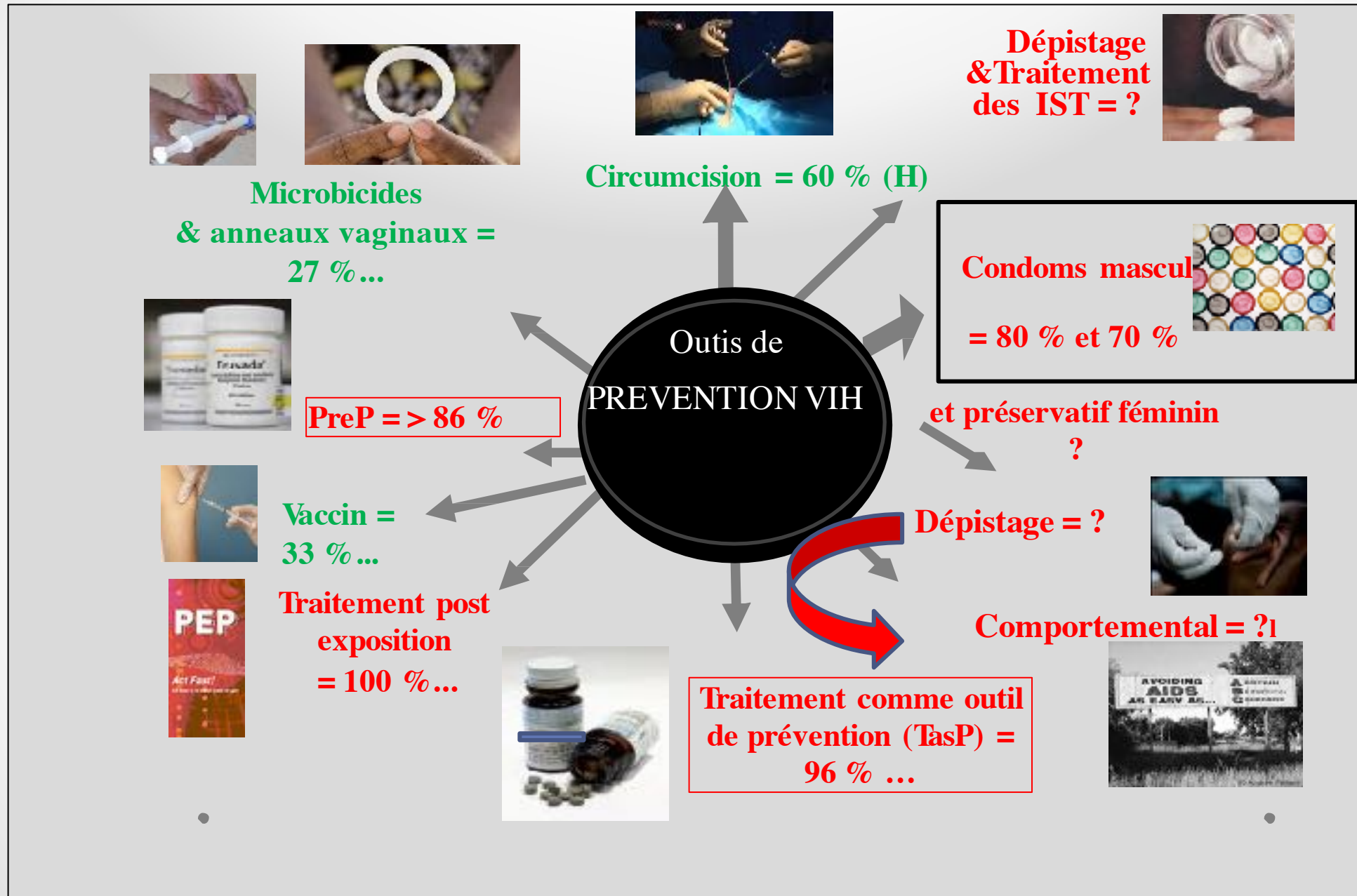
Insufficient progress on prevention

Number of new HIV infections, global, 1990–2017 and 2020 target



Source: UNAIDS 2018 estimates.

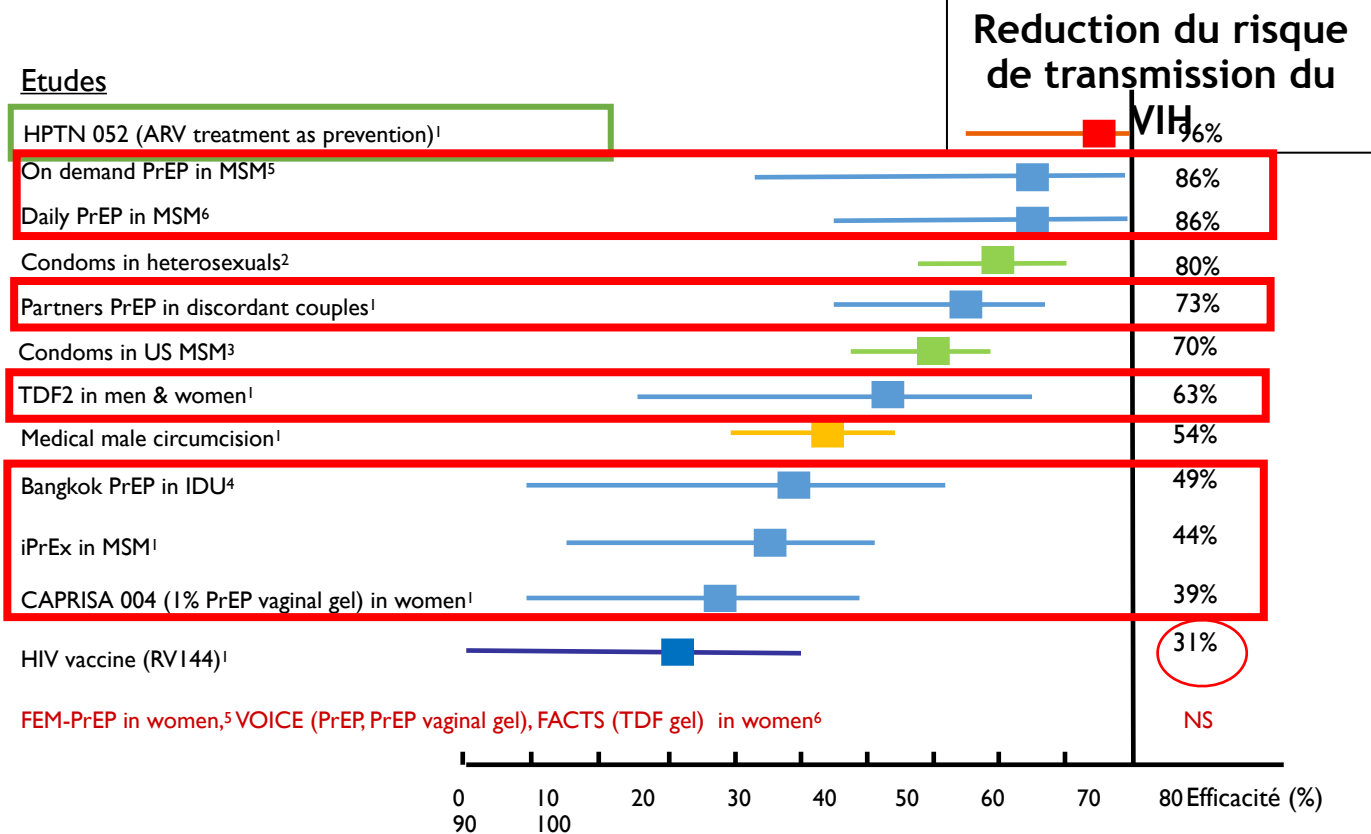
Efficacités préventives contre le VIH



Pourtant la PrEP çà
marche !

Dans les études et en vraie vie

Effacité relative des différentes stratégies de prévention contre le VIH dans les essais



1. Adapted from Karim SS and Karim QA. Lancet 2011;378:e23-25; 2. Weller S and Davis K. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD003255; 3. Smith DK et al. JAIDS 2015;68:337-344; 4. Martin M et al. AIDS 2015;29:819-24; 5. van Damme L et al. NEJM 2012;367:411-422; 6. Marrazzo JM et al. CROI 2013. Atlanta, GA. #26LB, Rees H, CROI 2015, Abs. 26LB. 5. Molina et al. N Eng J Med 2015. 6. Mc Cormack et al. Lancet 2015.

Treatment	Follow-Up Pts-years	HIV Incidence per 100 Pts-years (95% CI)
TDF/FTC (Daily)	443	0 (0-0.8)
TDF/FTC (On Demand)	506	0 (0-0.7)

Mean Follow-up in this Open-Label Study: 7 months (SD: 4)

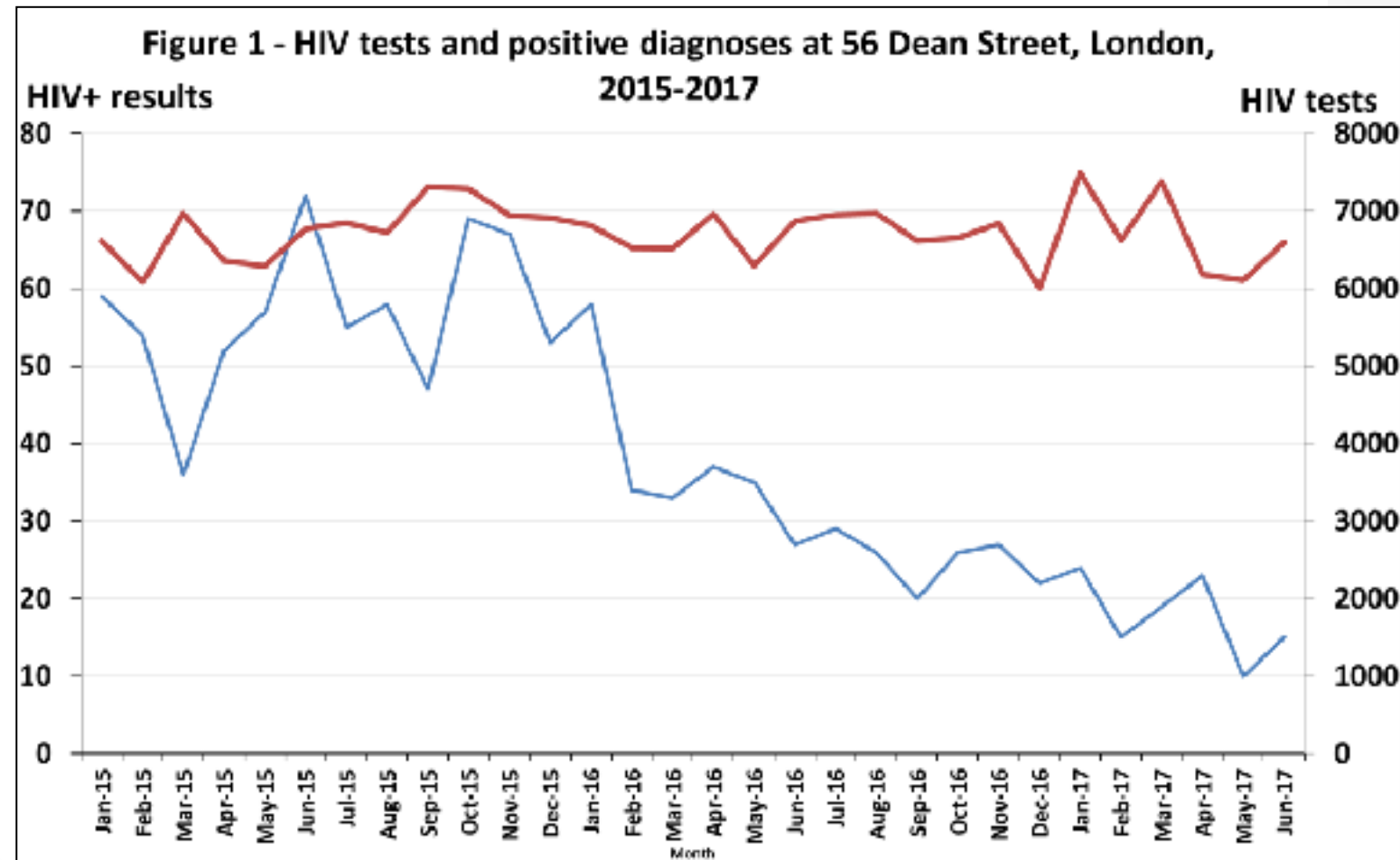
**Incidence of study discontinuation:
3.3/100 PY including 1.5/100 PY who discontinued PrEP**

85 HIV-infections averted*

* assuming an incidence of 9.17/100 PY as observed in the ANRS Ipergay study in Paris



Des expériences innovantes existent



7 000 tests de dépistages VIH par mois et chute des nouveaux diagnostics !



EXPERIENCE TENON

FA PrEP au 20/03/2019 =

689 prepeurs

dont 288 dans Anrs-PREVENIR

Sexe

	nombre	pourcentage
femme	7	1,02%
homme	682	98,98%

Âge

Âge min	Âge max	Moyenne
19	71	39,42

Identité sexuelle

	Nombre	Pourcentage
Bisexuel (masculin)	33	4,79%
Homosexuel (masculin)	639	92,74%
Hétérosexuel(le)	17	2,47%



Lieu de naissance

	nombre	pourcentage
France métropolitaine	564	81,86%
France d'outre mer	15	2,18%
Autre pays	110	15,97%

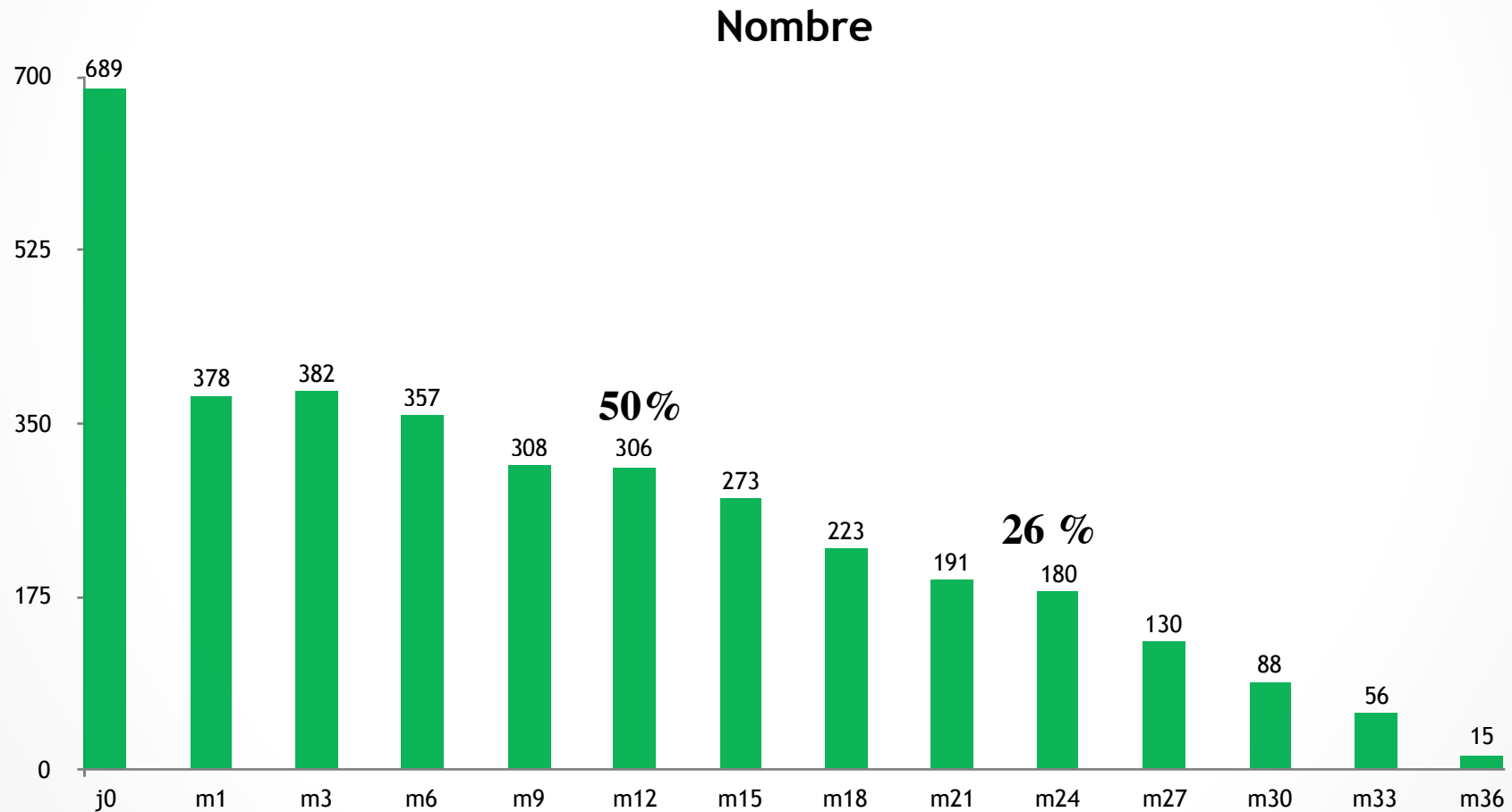
Schéma de prescription



	nombre	%
A la demande	430	62,41%
En continu	259	37,59%

**Prescription de génériques > 78 %
Incitation à la rétrocession**

Répartition des suivis



Répartition des Ists



	DE M1 à M36
GONO Anal	158 prélèvements
GONO Gorge	178
GONO Urinaire	36
Chlamydiae T Anal	211
CT Gorge	12
CT Urine	57
Mycoplasma Gen Anal*	195
MG Gorge*	11
MG Urine*	110
SYPHILIS	75

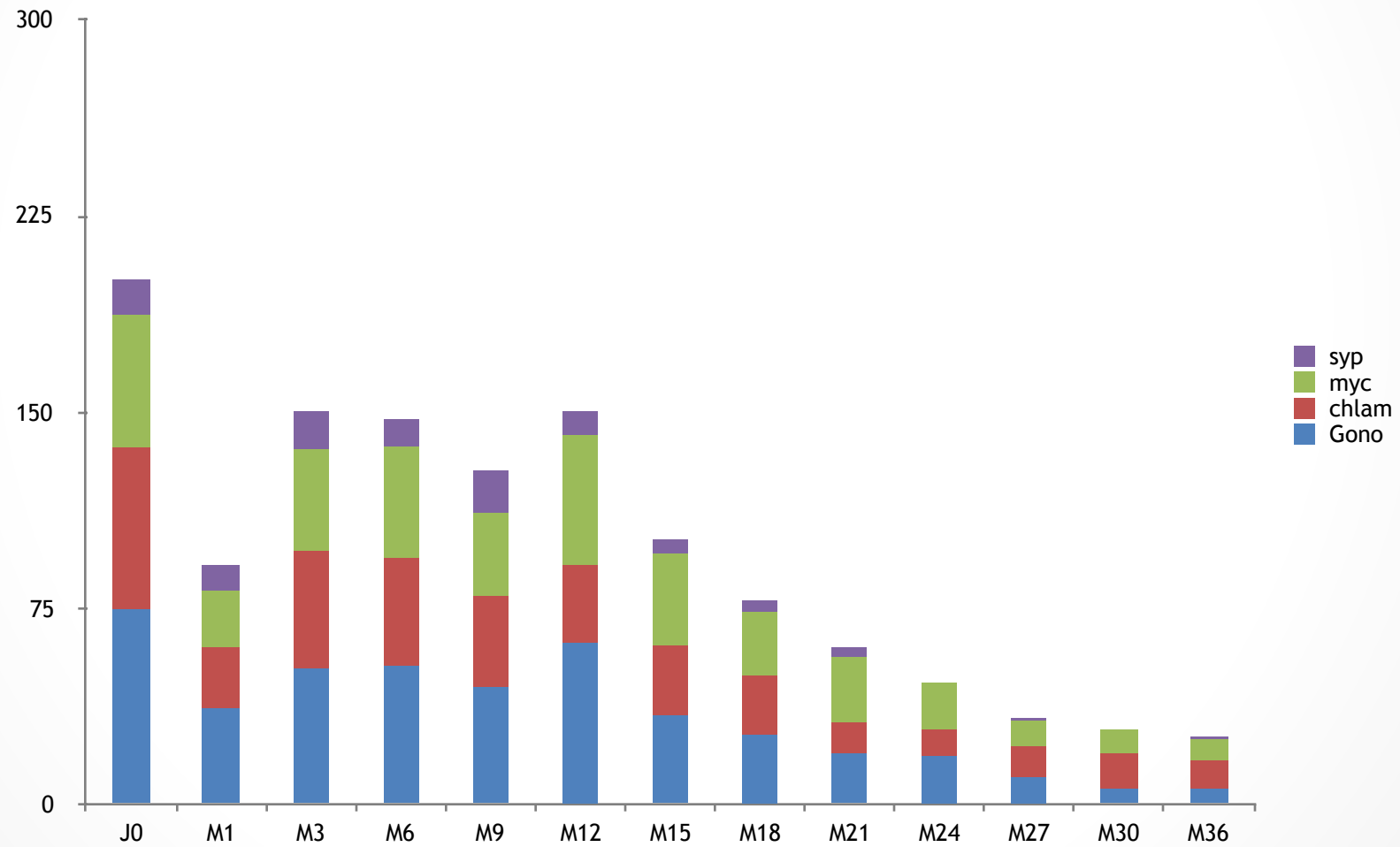
*Plus de recherche systématique depuis 2019 suites au recommandations CNR/SFD

**383 patients présentent au moins une ISR durant
un recours entre le M1 et M36,
ce qui représente 56,08% de la FA**

Vaccination à baseline

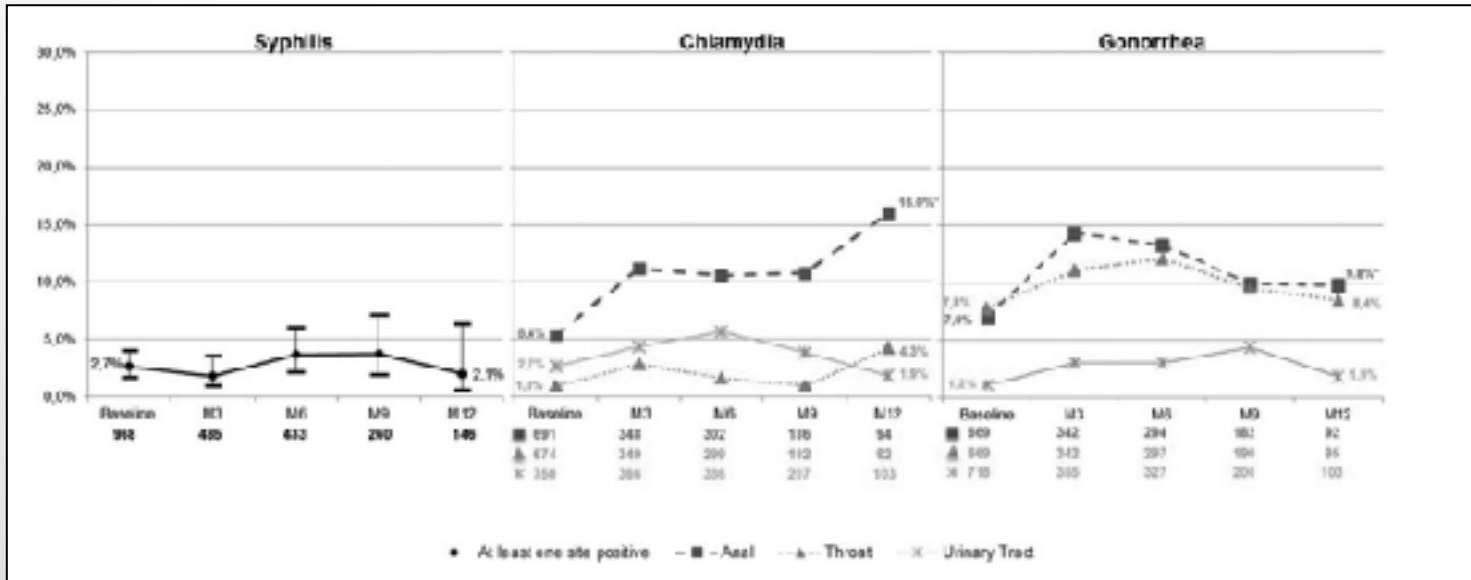
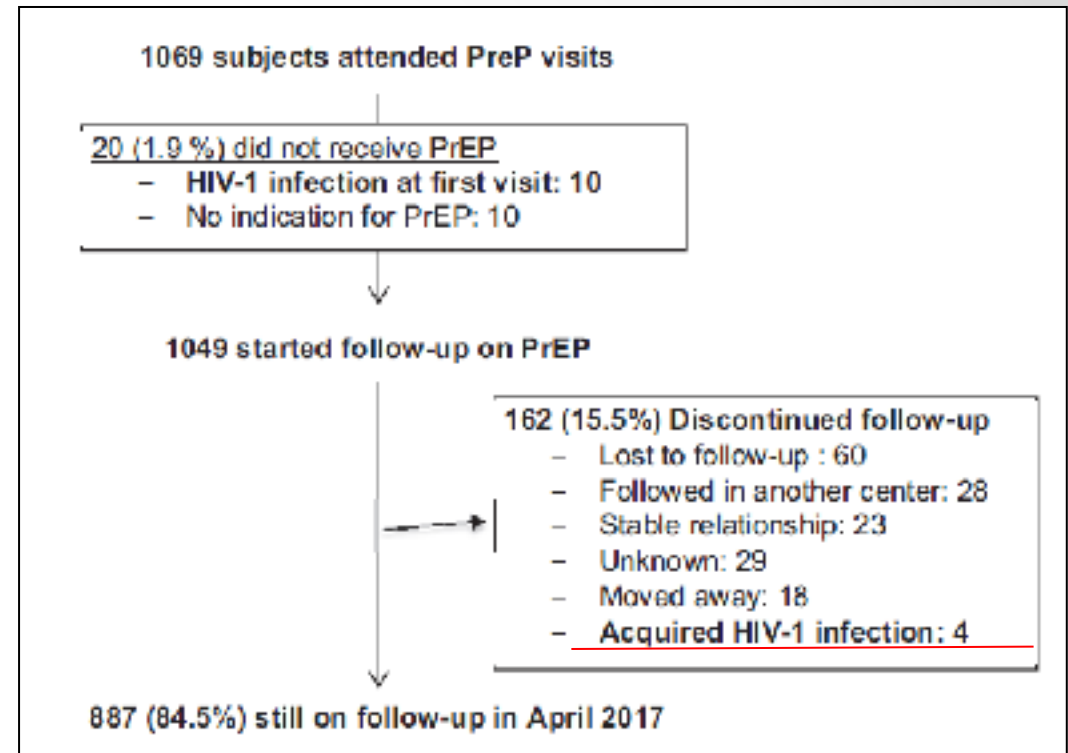
Vaccination	nombre	pourcentage
Hépatite A	416	60,38%
Hépatite B	552	80,12%
Meningocoque	97	14,08%

Répartition des IST par suivi

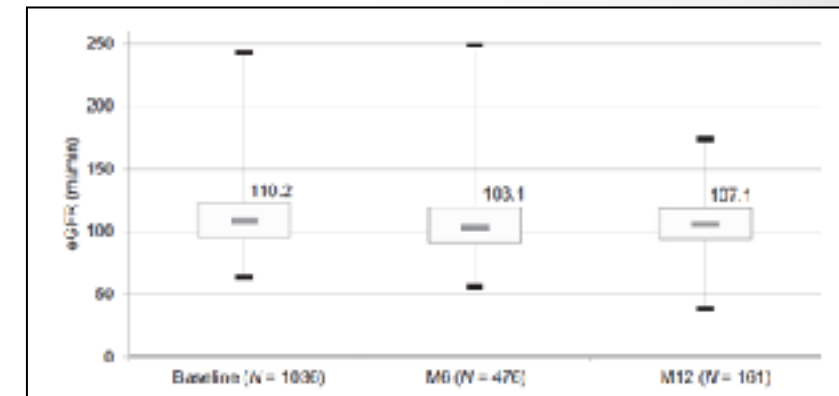


Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France

Marion Noret^a, Stéphanie Balavoine^a, Claire Pintado^{a,b},
 Martin Siguier^a, Alexandre Brun^b, Rebecca Bauer^c, Bénédicte Loze^{a,b},
 Anne Leplatois^a, Alexandre Aslan^a, Khaïl Moudachirou^d,
 Constance Delaugerre^{b,e,f}, Willy Rozenbaum^{a,b}
 and Jean-Michel Molina^{a,b,f}

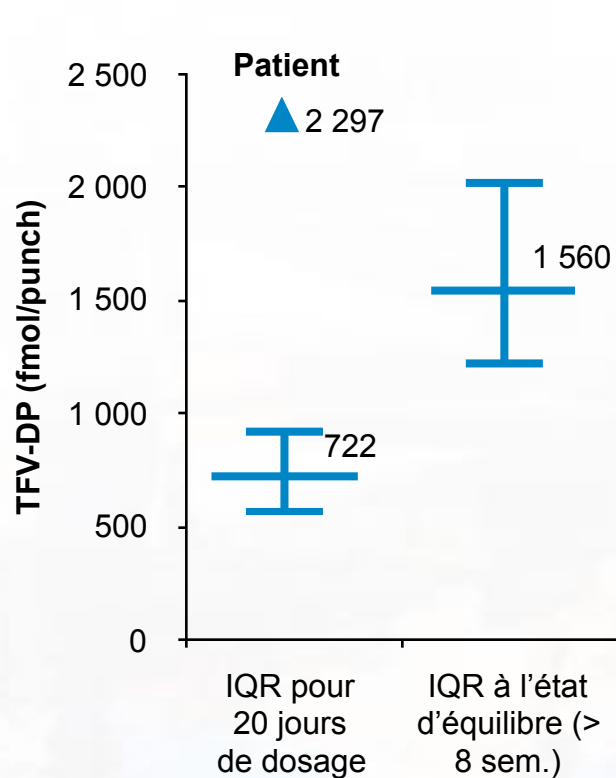


incidence of 0.82/100 person-years [95% confidence interval (CI) 0.001–1.63].



Des échecs ?

Un cas d'infection par un virus multirésistant malgré la PrEP avec TDF/FTC (2)

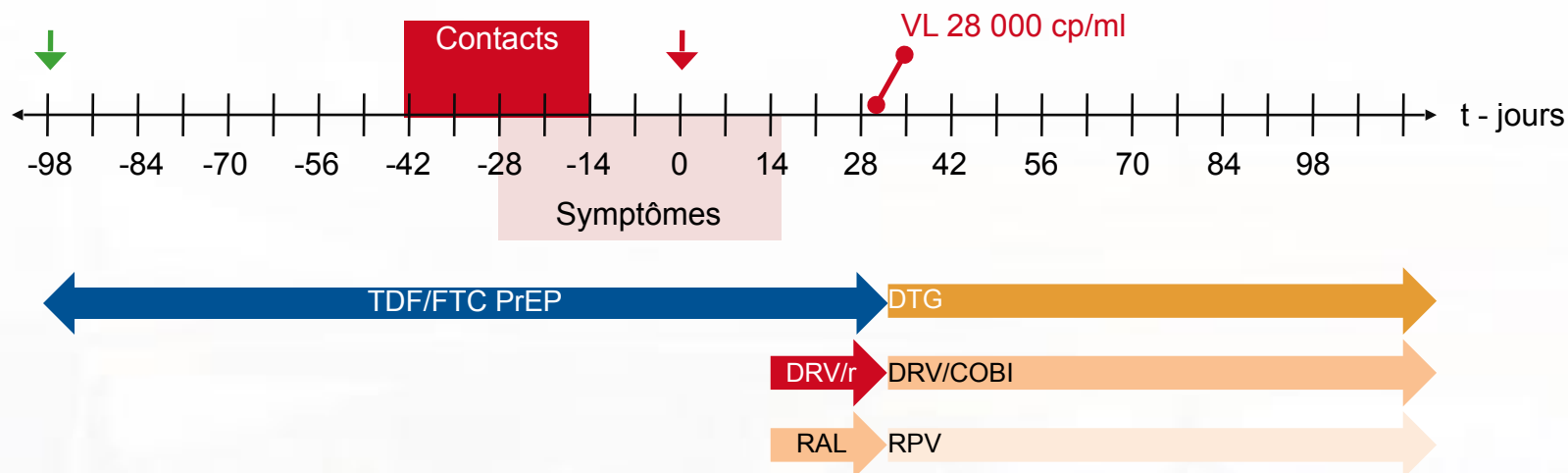


Résistance initiale

Classe	Mutation	Analyse de la résistance estimée IC ₅₀ FC
INTI	41L, 67G, 69D, 70R, 184V, 215E	Réponse diminuée à l'ABC (1,9×) Résistant au 3TC (61×) et au FTC (38×) Réponse diminuée au TDF (1,3×)
INNTI	181C	Résistant à la NVP (43×)
IP	10I	Non significatif
INSTI	51Y, 92Q	Réponse diminuée au RAL Résistant à l'EVG Réponse diminuée au DTG

Un cas d'infection par un virus multirésistant malgré la PrEP avec TDF/FTC (3)

Suppression virale à 21 jours de traitement
Optimisation du traitement ARV, CV restée indétectable à ce jour



- Il s'agit bien d'une résistance transmise par rapport au profil des mutations observées chez le patient infecté
 - Les concentrations retrouvées de TDF-DP sur le DBS sont concordantes avec une bonne adhérence à la PrEP
- **L'échec de la PrEP s'explique par la transmission rarissime d'un virus résistant (entre autres) au TDF et au FTC**

Quelques messages (1)

- **Une prévention adaptée** à chacun et chacune selon les pratiques, les populations, les disponibilités, les périodes, les libertés...
- **La PrEP ne s'oppose pas au Préservatif** : 20 % des personnes HSH incluses dans l'étude Ipergay-Anrs (à haut risque) utilisent la PrEP & le Préservatif; aucune étude comparative préservatif versus PrEP;
- La PrEP est l'occasion d'une **offre de santé sexuelle globale** pour des personnes à haut risque : dépistage et tt des IST asymptomatiques, vaccinations et... promotion du préservatif (mais > 70 % l'ont déjà abandonné). **Nous ne sommes pas des distributeurs de FTC/TDF générique !**
- **La PrEP** justifie un accompagnement **ETP** pour nombre de personnes

PrEP: n'oublions pas les populations oubliées

Où sont les Transgenres, les migrants d'Afrique Sub-Saharienne, les jeunes HSH, les vieux HSH, les hétéros multipartenaires, les travailleurs/euses du sexe, les femmes à risques en âge de procréer ...?

Incidence of HIV-infection in the ANRS Prevenir Study in the Paris Region with Daily or On Demand PrEP with TDF/FTC

J.-M. Molina, J. Ghosn, L. Béniguel, D. Rojas-Castro, M. Algarte-Genin, G. Pialoux, C. Delaugerre, Y. Yazdanpanah, C. Katlama, C. Ségouin, S. Morel, C. Pintado, B. Loze, S. Le Mestre, S. Gadowski, V. Dore, L. Assoumou, B. Spire, D. Costagliola, and the Prevenir ANRS study group

Assistance Publique Hôpitaux de Paris, INSERM, Sorbonne University, IPLESP, Coalition PLUS, AIDES, ANRS, SESSTIM, ORS PACA, France



Baseline Characteristics

Characteristics (Median, IQR) or (n, %)

N = 1628

Age (years)

38 (30-44)

Caucasian

1385 (85.2)

MSM

1607 (98.8)

Heterosexual men or women

12 (0.8)

Transgender

8 (0.5)

No regular sex partner

839 (51.7)

History of PrEP use

930 (57.2)

Use of Chemsex*

257 (15.8)

Slam (drug injection during sexual intercourse)

26 (1.6)

On Demand dosing regimen

870 (54.6)

Nb condomless sex acts in prior 4 weeks

2 (0-5)

Nb sexual partners in prior 3 months

10 (6-20)

* at last sexual intercourse : cocaine, GHB, MDMA, mephedrone

RESEARCH ARTICLE

Persistence on HIV preexposure prophylaxis medication over a 2-year period among a national sample of 7148 PrEP users, United States, 2015 to 2017

Kelsey C Coy¹, Ronald J Hazen², Heather S Kirkham², Ambrose Delino² and Aaron J Siegler^{2*}

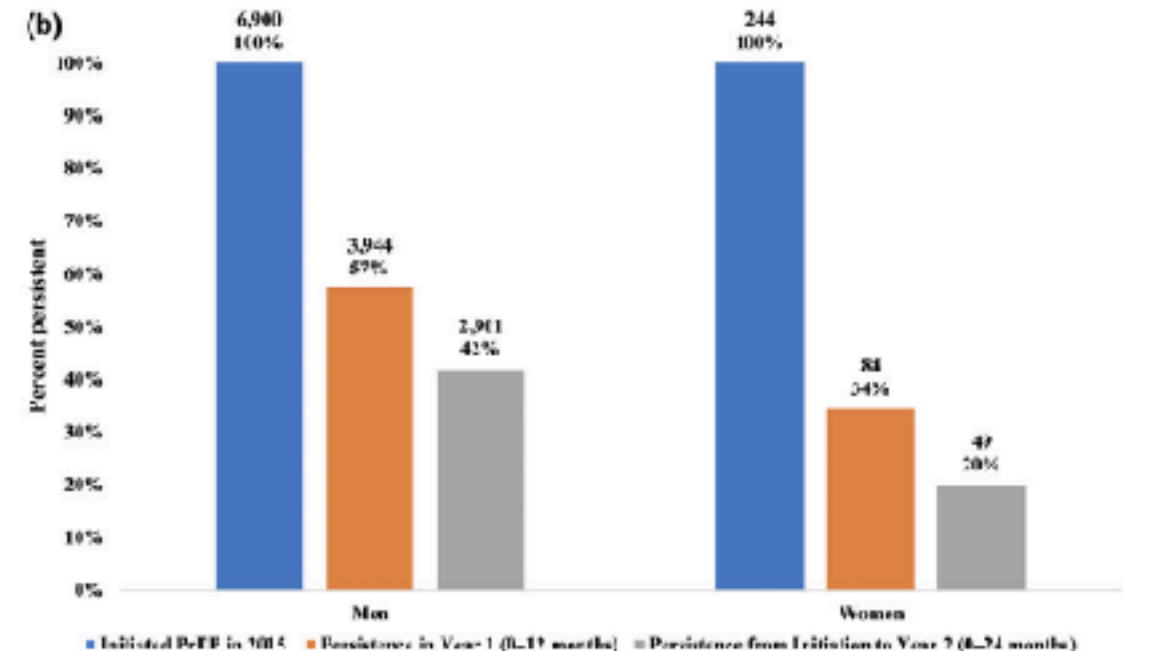
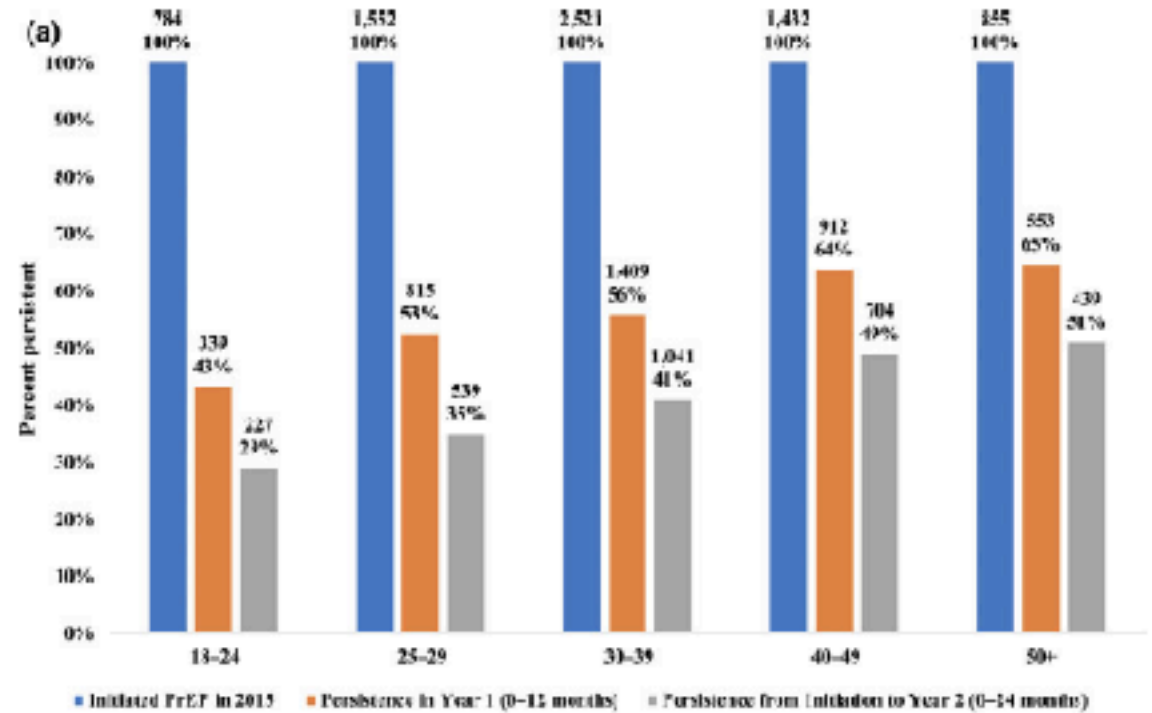
*Corresponding author: kcoy@cdc.gov, 161A Clifton Road NE, Atlanta, Georgia 30333, USA. Tel: 404-712-4733. kcoy@cdc.gov

Facteurs associés positivement à la poursuite de la PrEP de 1 an à 2 ans

ans

en analyse multivariée :

- sexe masculin
- age > 18-24 ans
- assurance santé privée
- quote-part mensuelle moyenne < ou = 20 \$
- recours à une pharmacie communautaire



Provider Information Sheet – *PrEP During Conception, Pregnancy, and Breastfeeding*

Information for Clinicians

Counseling Patients about PrEP Use During Conception, Pregnancy, and Breastfeeding

For an HIV-negative man planning pregnancy with an HIV-positive female partner

For an HIV-negative woman planning pregnancy with an HIV-positive male partner

- If you prescribe PrEP, include the following in counseling:
 - » Importance of adherence to daily doses of medication
 - » Importance of continuing condom use after conception to protect against sexually transmitted infections and to add protection against HIV infection
 - » Signs and symptoms of acute HIV infection and the need for urgent HIV testing if HIV infection is suspected





WE PLAY SURE

PrEP + CONDOMS

La PrEP c'est
géopolitique

Regulatory Status of TRUVADA and generic TDF/FTC for PrEP

TRUVADA & generic TDF/FTC approved for prevention

- Belgium
- Canada
- Czech Republic
- England
- France
- Germany
- Greece
- Ireland
- Israel
- Italy
- Kenya
- Lesotho*
- Netherlands
- Nigeria
- Portugal
- Scotland
- Slovenia
- South Africa
- Spain
- Swaziland*
- Sweden
- Thailand
- United States
- Wales
- Zimbabwe

TRUVADA approved for prevention

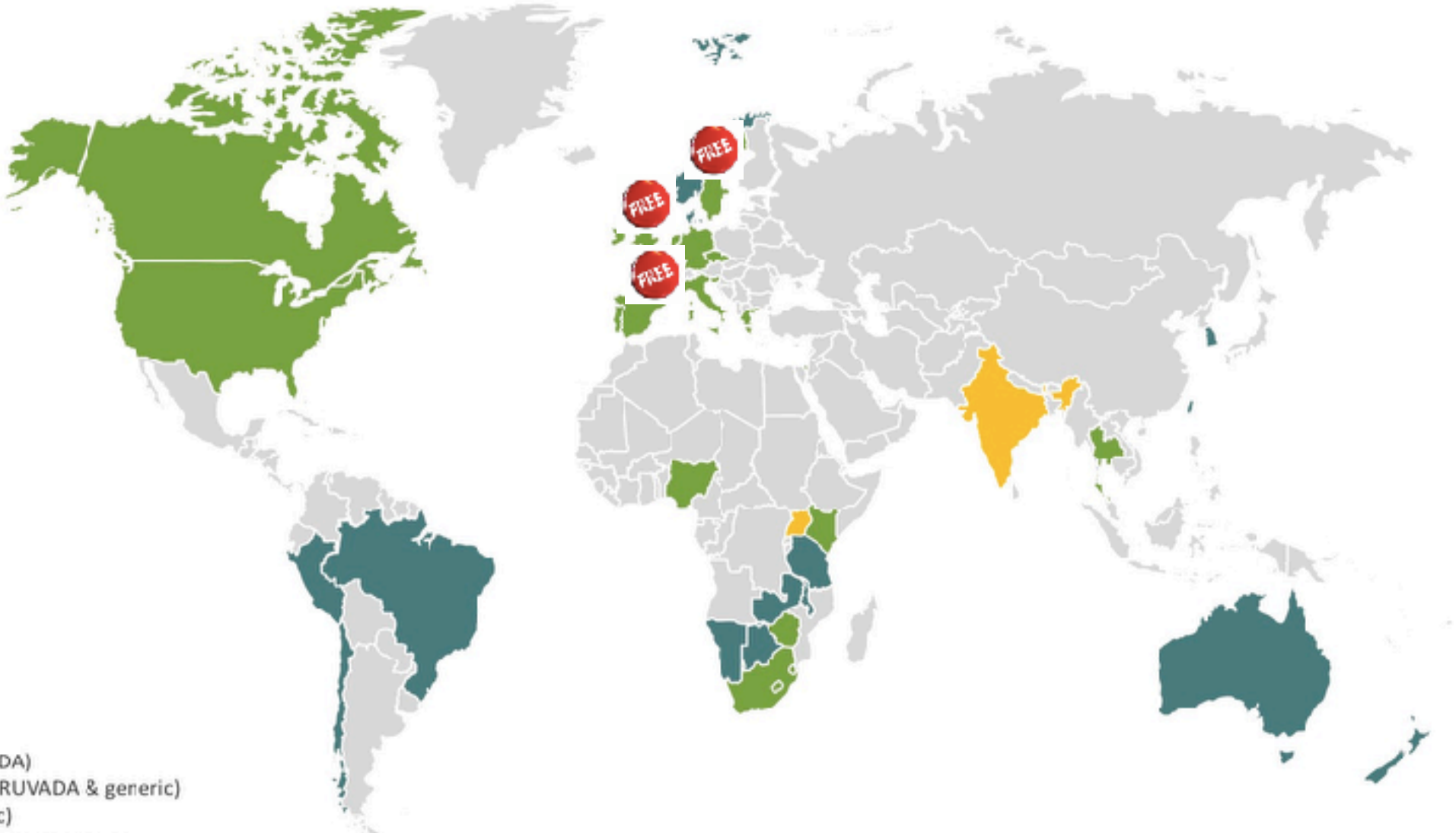
- Australia
- Bahamas
- Barbados
- Botswana
- Brazil
- Chile
- Denmark
- Malawi
- Namibia
- New Zealand
- Norway
- Peru
- South Korea
- Taiwan
- Tanzania
- Zambia

Generic TDF/FTC approved for prevention

- India
- Uganda

Regulatory application submitted for a prevention indication for TDF/FTC

- Botswana (generic)
- Cote d'Ivoire (generic)
- Ecuador (TRUVADA)
- Hong Kong (TRUVADA)
- Mexico (TRUVADA)
- Mozambique (TRUVADA & generic)
- Senegal (generic)
- Ukraine (TRUVADA & generic)



*Approved via import license from South Africa.

Ratio PrEPeurs/ Nouveaux diagnostics VIH (2018)



HIV-infections: 6000 (2016)
PrEP Users: 8000
Ratio: **1,3/1**

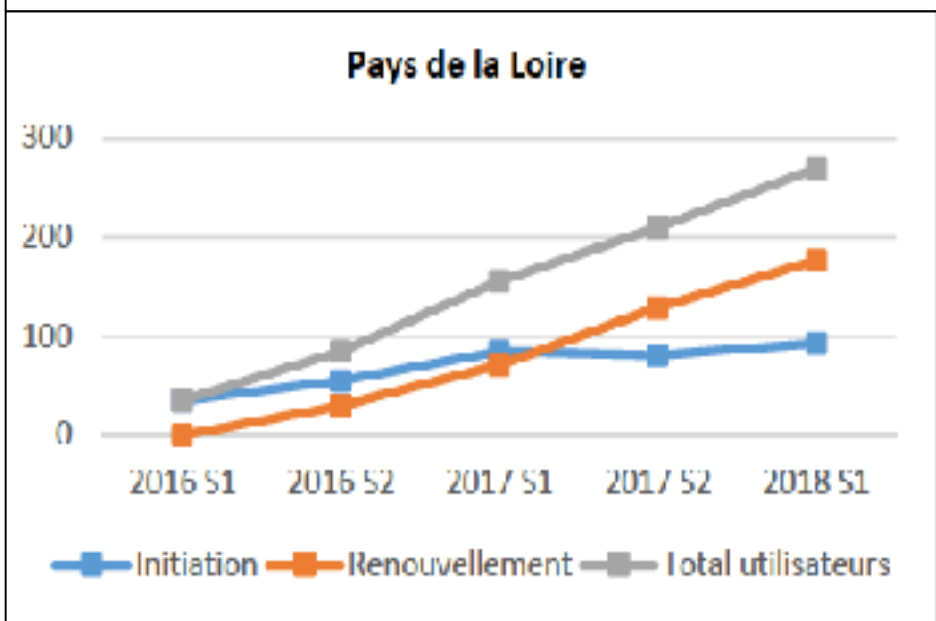
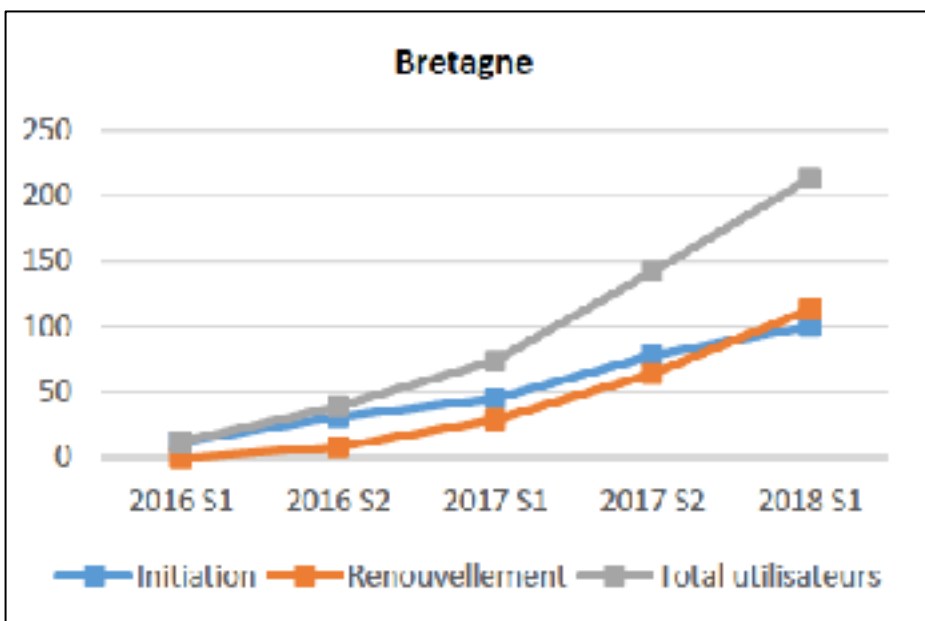
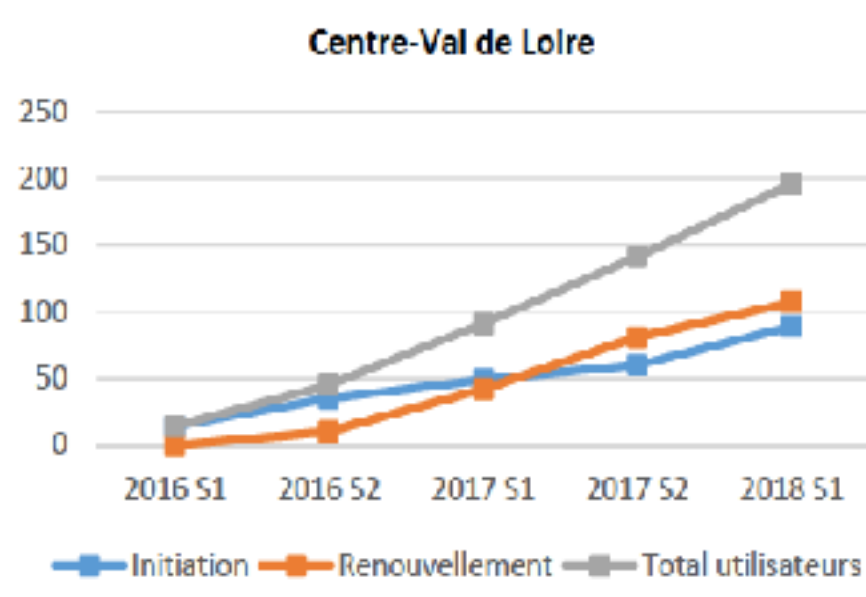
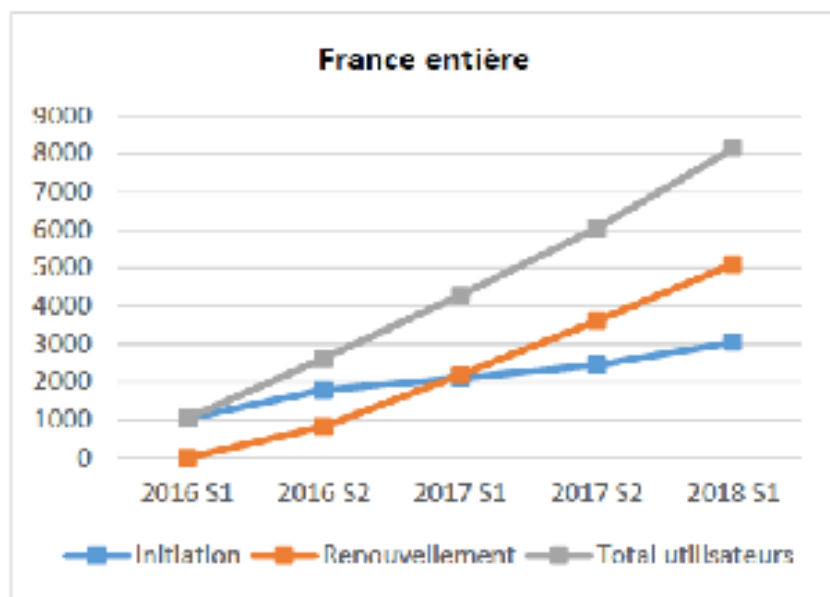


HIV-infections: 40 000
PrEP Users: 225 000
Ratio: **5,6/1**

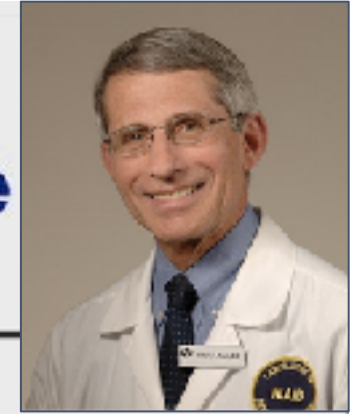


HIV-infections: 1100
PrEP Users: 14 600
Ratio: **13/1**

FIGURE III. Nombre total d'utilisateurs d'une PrEP par Truvada® ou générique (initiation ou renouvellement) en Ile-de-France entre le 1^{er} janvier 2016 et le 30 Juin 2018, par semestre



The Fundamental Scientific and Clinical Basis for the Plan to End the HIV Epidemic in the United States



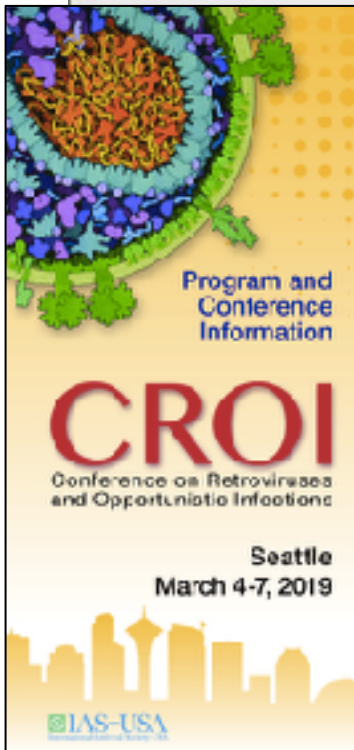
Treatment
as Prevention
(TasP)



Pre-Exposure
Prophylaxis
(PrEP)



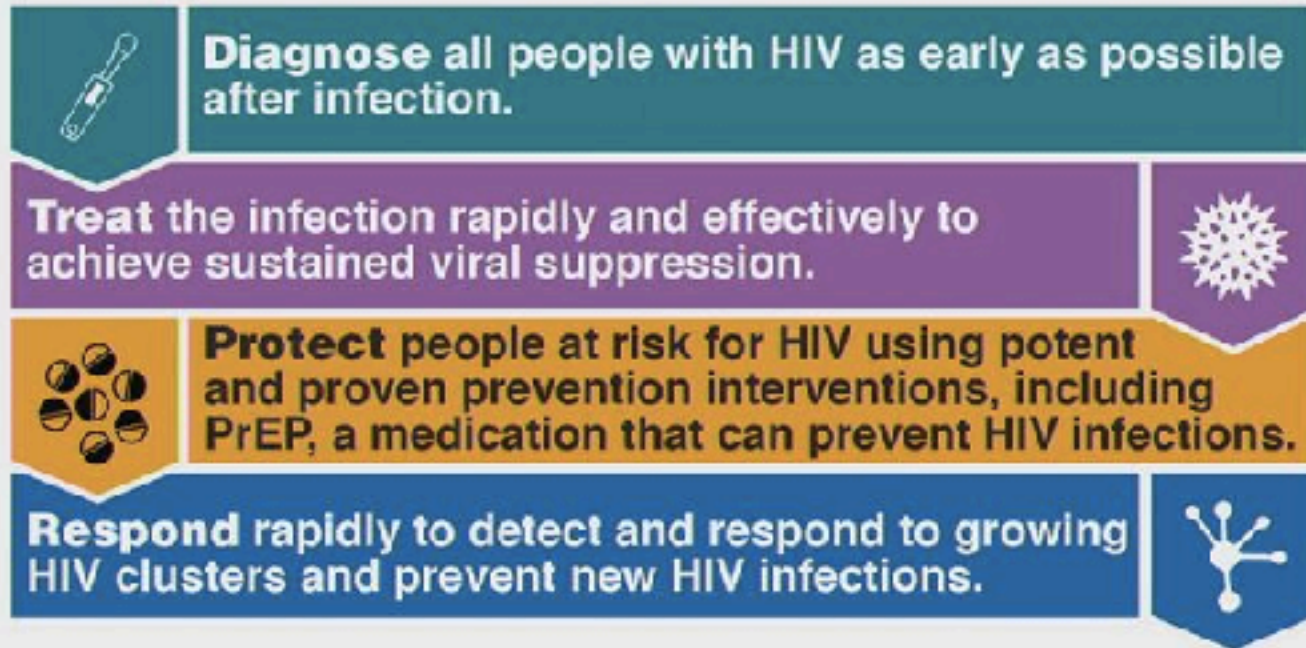
A Fauci CROI 2019



Ending the HIV Epidemic: A Plan for America

Goal:

75%
reduction
in new HIV
infections
in 5 years
and at
least
90%
reduction
in 10
years.



DONALD TRUMP
@realDonaldTrump

NEWSFEED

Trump to Unveil a Strategy to End HIV
in America by 2030

Alex M. Azar II
Secretary HHS



Robert R.
Redfield



Anthony S.
Fauci



Brett P. Giroir
**Assistant
Secretary
for Health**

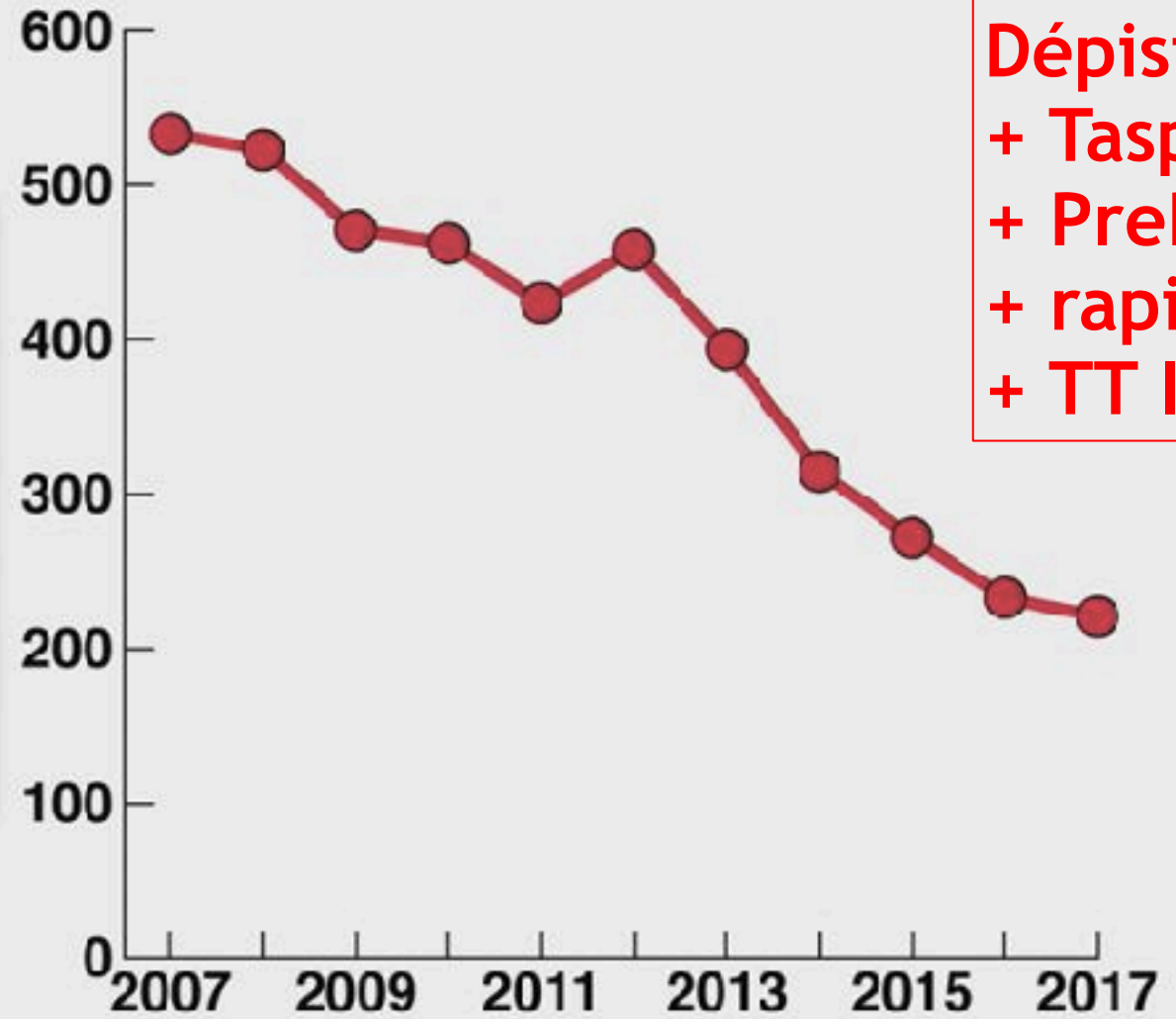


George
Sigounas



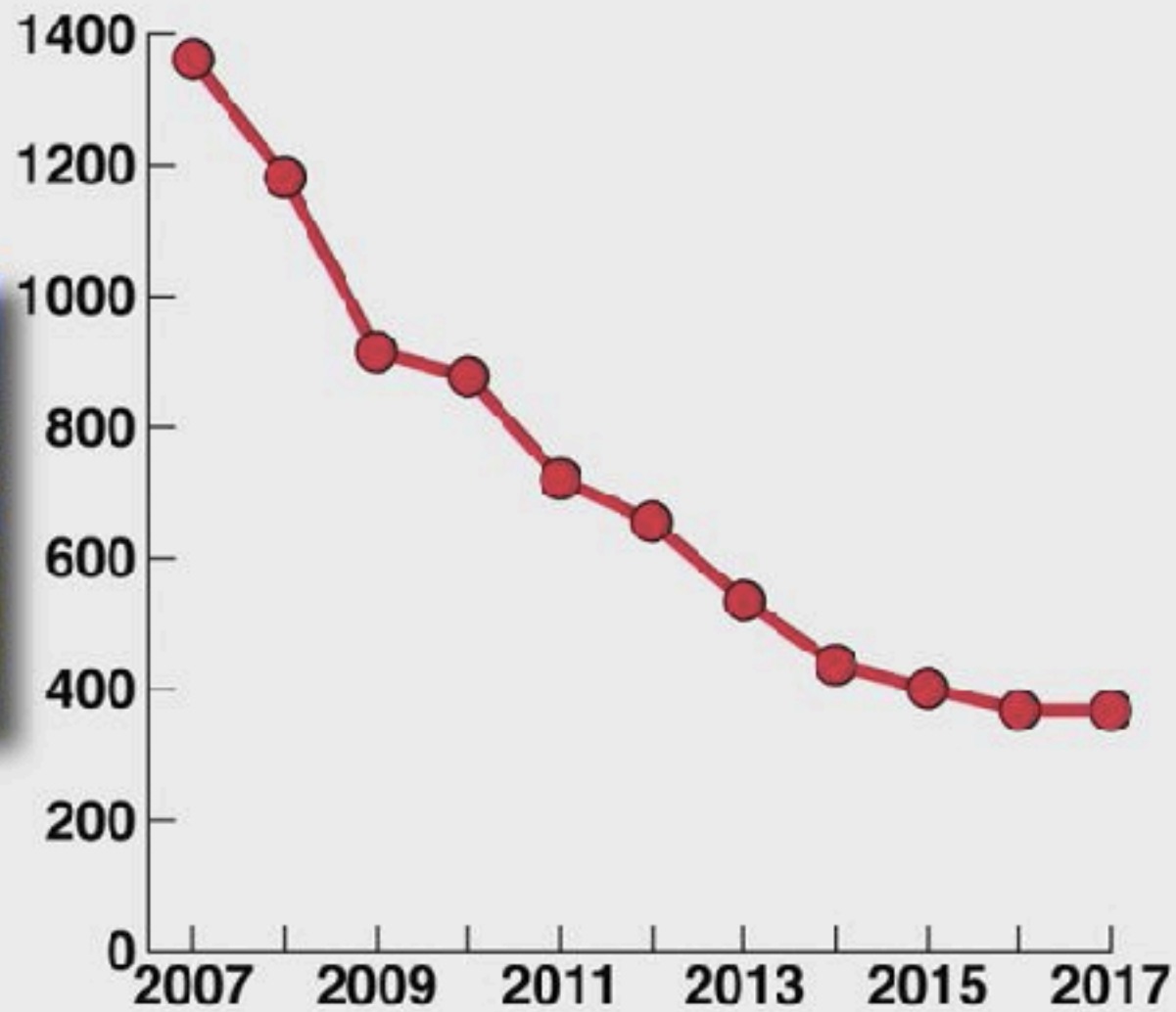
Michael D.
Weahkee

New HIV Diagnoses in San Francisco, 2007-2017



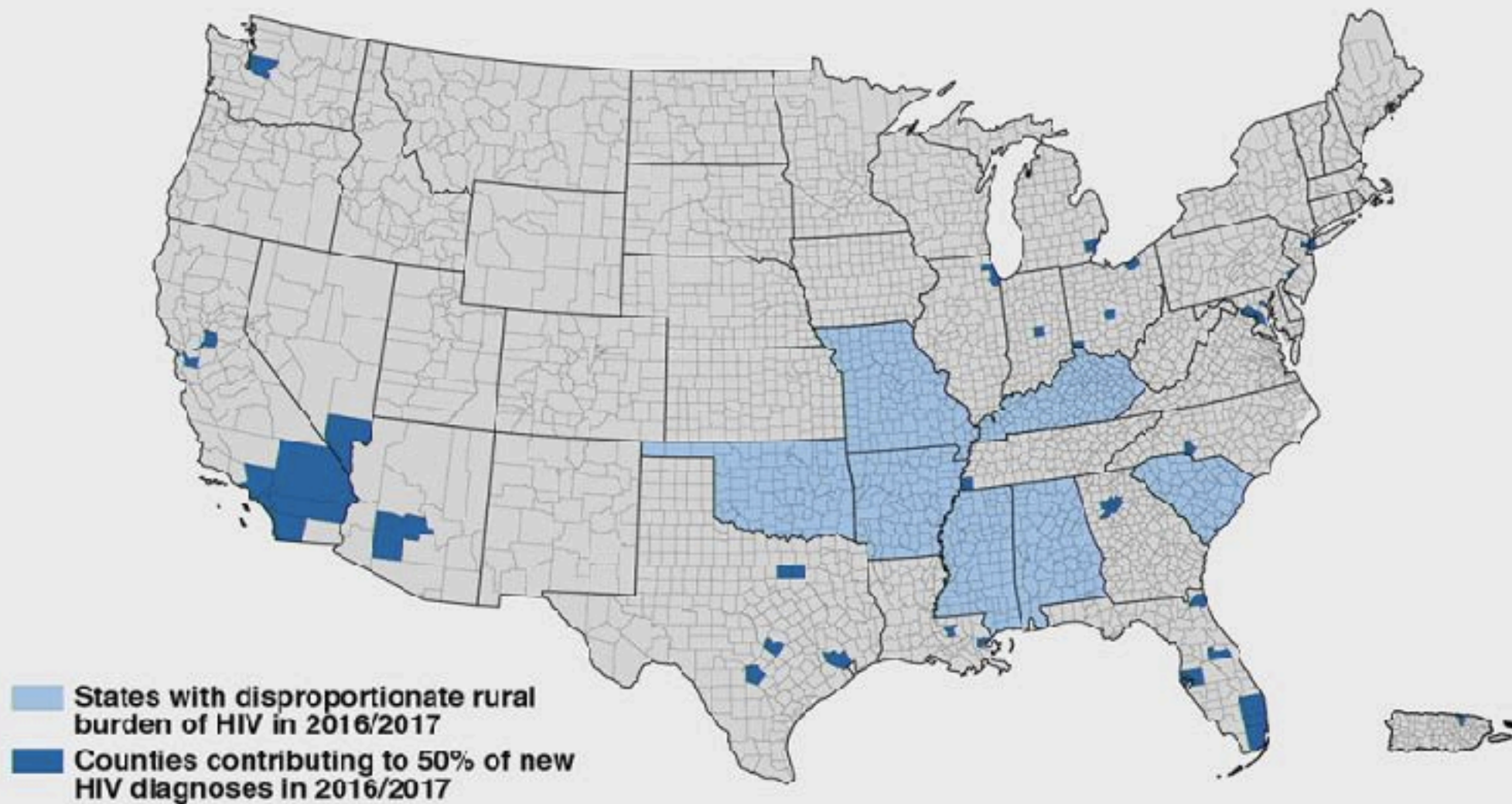
**Dépistage
+ Tasp
+ PreP
+ rapid T&T
+ TT IST...**

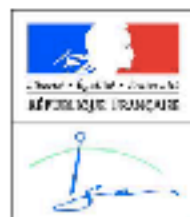
New HIV Diagnoses in Washington, DC, 2007-2017



Source: DC Dept. of Health

U.S. Areas with the Highest Burden of HIV Diagnosis





Inspection générale
des affaires sociales

L'évaluation de la recommandation temporaire
d'utilisation de TRUVADA[®] dans la
prophylaxie pré-exposition de l'infection par
le VIH : un enseignement pour la santé
publique

RAPPORT DEFINITIF

Établi par

Dr Gilles DUHAMEL

Dr Aquilino MORELLE



La mission a porté un jugement critique sur la procédure suivie par l'ANSM, l'estimant non seulement complexe et lourde, mais également inappropriée au cas de TRUVADA®. Mais ses critiques s'adressent également à la communauté médicale, aux autorités sanitaires, et aux associations de lutte contre le SIDA, profondément divisées sur la question de la PrEP. Elle estime que dans le retard pris par l'ANSM chacun porte sa part, variable, de responsabilité.

Plusieurs éléments, aux yeux de la mission, sont intervenus dans la lenteur de la décision publique :

- la vision erronée, mais érigée en véritable dogme, selon laquelle le « *tout préservatif* » devait se suffire à lui-même en matière de prévention ;
- l'influence excessive des associations de lutte contre le VIH sur la décision publique, ayant abouti à une forme de « *cogestion* » du système de santé VIH en France ;
- la sous-estimation collective, conséquence de l'efficacité des ARV et du passage de l'infection par le VIH du statut de maladie mortelle à celui de maladie « *chronique* », de la gravité persistante de toute contamination par le VIH ;
- la véritable « *dictature* » des essais randomisés contrôlés en double aveugle sur le raisonnement médical, et partant, sur les décisions et les stratégies de santé publique, et cela au mépris de données observationnelles pourtant solidement établies ;
- l'insuffisante prise en compte des données cliniques existantes par les médecins du secteur, principalement dans l'attente des résultats de l'essai IPERGAY mené par l'Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites (ANRS) ;
- la faiblesse persistante de la santé publique en France, et singulièrement celle de l'administration sanitaire.



Inspection générale
des affaires sociales

La PrEP c'est
encore (un peu trop)
polémique

MIRAGE

PrEP: les ambiguïtés du miracle anti-sida

Par Elodie Emery,

publié le 13/01/2019 à 07:00, mis à jour le 07/03/2019 à 17:09



Attention à la "médicalisation de la sexualité des gays"

Inféodés à leur pilulier, mais débarrassés de l'angoisse du sida

540 000 euros de "dons" à Aides de la part du laboratoire

Le retour de la syphilis

Désormais, on cache son statut de séropositif à cause des reproches

Par **Dominique Costagliola**
Directrice de recherche de classe
exceptionnelle à l'INSERM et membre de
l'Académie des Sciences

Gilles Pialoux
Professeur de médecine, chef de service à
l'hôpital Tenon et rédacteur en chef de
Vih.org

LES BLOGS

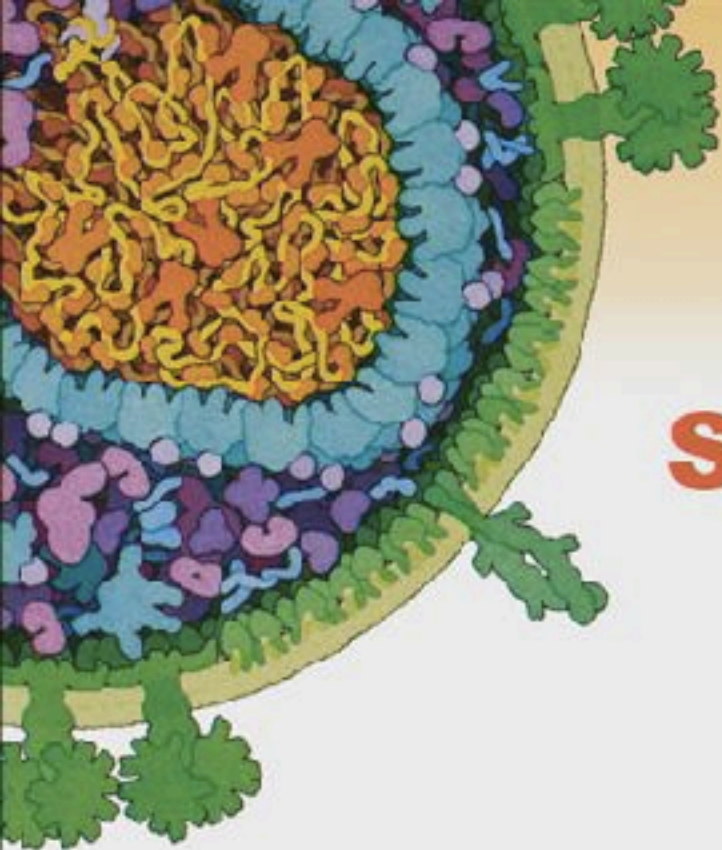
Sida, les faits rien que les faits: la Prep ça marche!

Combattre la Prep, c'est faire le choix de la peur et de la morale, plutôt que celui de la science et de la santé publique.

12/03/2019 11:40 CET | Actualisé 12/03/2019 12:37 CET

- *Françoise BARRÉ-SINOUSSE, prix Nobel de physiologie et de médecine 2008, présidente de Sidaction;*
- *Aurélien BEAUCAMP, président de AIDES;*
- *François DABIS, directeur de l'ANRS;*
- *Jade GHOSN, maître de conférences des universités, praticien hospitalier;*
- *Christine KATLAMA, professeure de maladies infectieuses;*
- *Michel OHAYON, médecin, Centre de santé sexuelle Le 190;*
- *Anne SIMON, service de médecine interne - Hôpital Pitié-Salpêtrière, présidente honoraire de la SFLS;*
- *Bruno SPIRE, directeur de recherches à l'INSERM et président d'honneur de AIDES;*
- *Yazdan YAZDANPANAH, chef de service des maladies infectieuses à l'Hôpital Bichat, APHP; professeur d'Université à Paris Diderot, chercheur à l'INSERM et directeur de l'institut thématique Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie à Aviesan.*

La PrEP *in progress*



THE PHASE 3 DISCOVER STUDY: DAILY F/TAF OR F/TDF FOR HIV PREEXPOSURE PROPHYLAXIS

Brad Hare

*Kaiser Permanente San Francisco Medical Center
San Francisco, CA, USA*

Disclosure: Nothing to Disclose

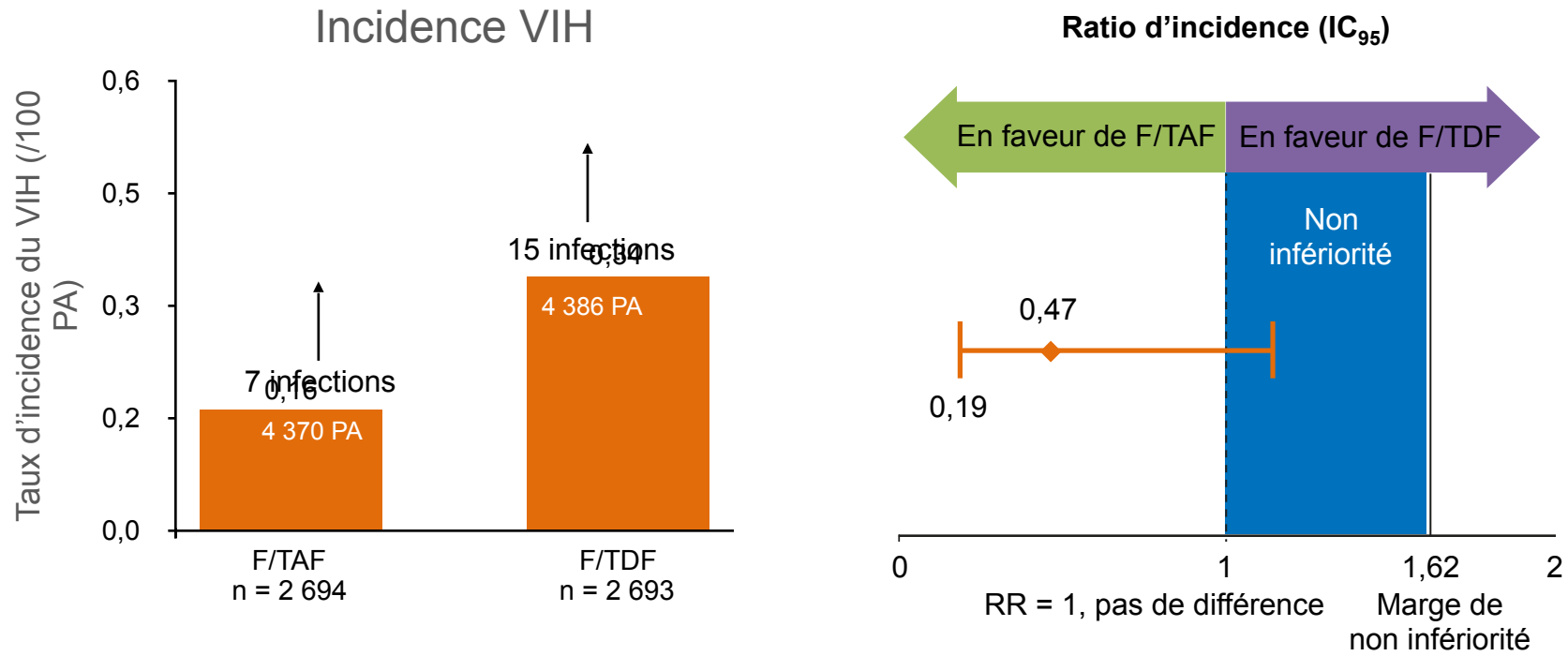
CROI 2019

Please silence phones and devices. Photography is not permitted in session room.
Webcasts of the lectures will be available at: www.CROIconference.org and www.CROIwebcasts.org

DISCOVER

critère primaire de jugement : incidence du VIH

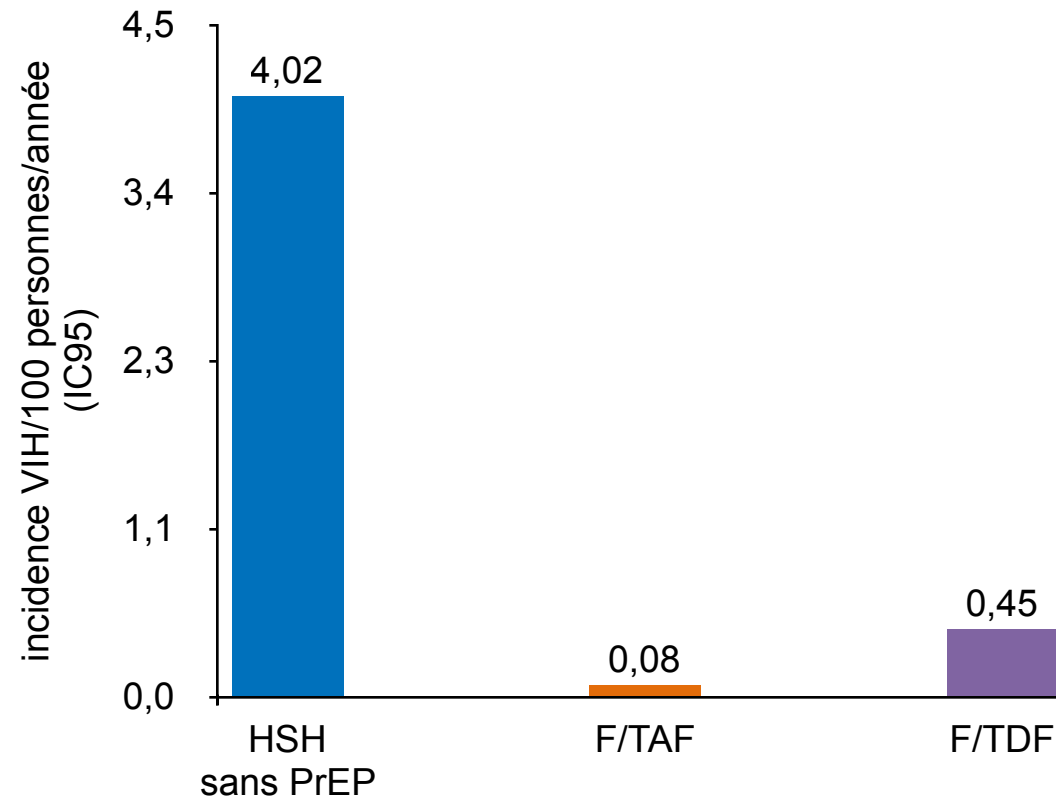
22 infections VIH chez 8 756 patients/année de suivi



→ F/TAF est non inférieur à F/TDF pour la PrEP

DISCOVER

Comparaison des résultats en termes de taux d'infection VIH par rapport aux HSH à risques mais sans PrEP



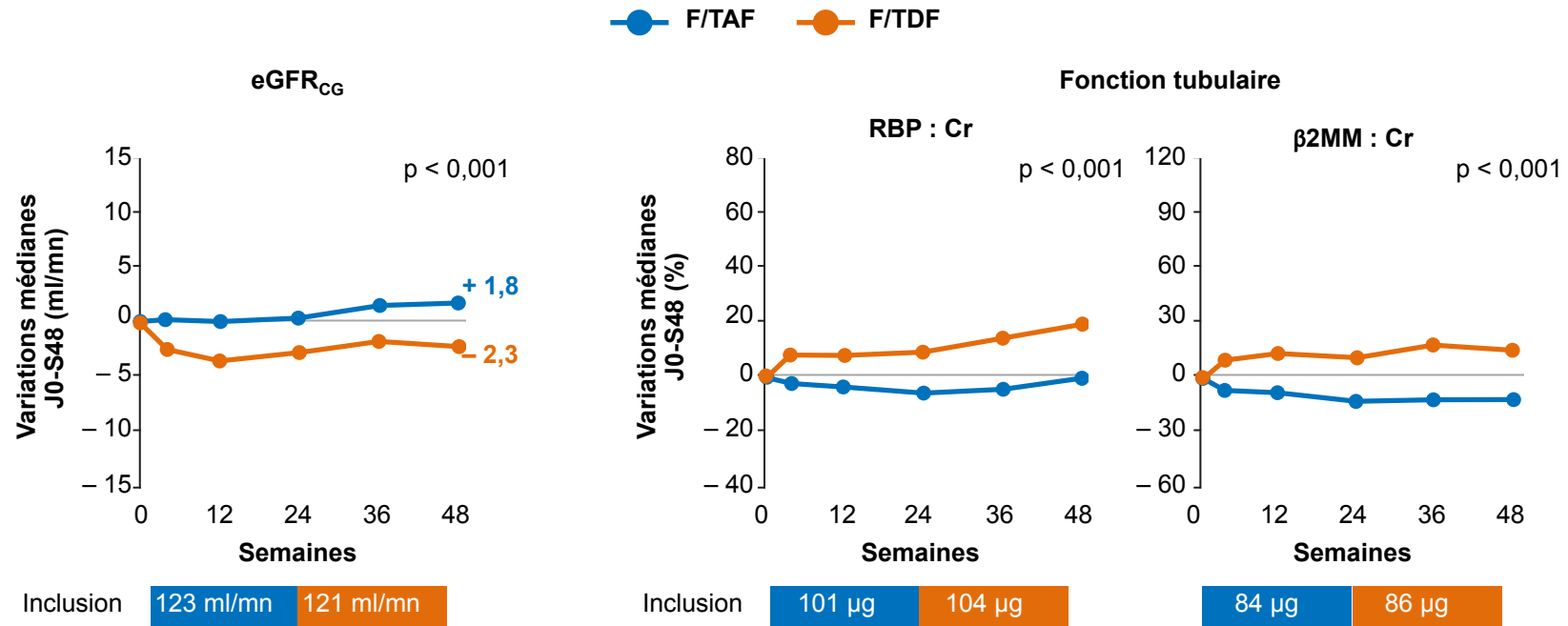
Identifiés, sans être un simple mode de réceptivité, des facteurs de risque des infections sexuellement transmissibles (IST) comme : VIH, hépatites B et C, chlamydia, gonorrhée, syphilis, etc. Ces infections sont évitables par les conseils et un suivi appropriés et un dépistage régulier des IST.



DISCOVER

Tolérance rénale à S48

Attention, ceci est un simple résumé de résultats. Les conclusions de base des présentations sur l'efficacité de la remdesivir (S48) ne doivent pas être utilisées pour prendre des décisions de soins cliniques sans consulter votre médecin et/ou votre pharmacien.

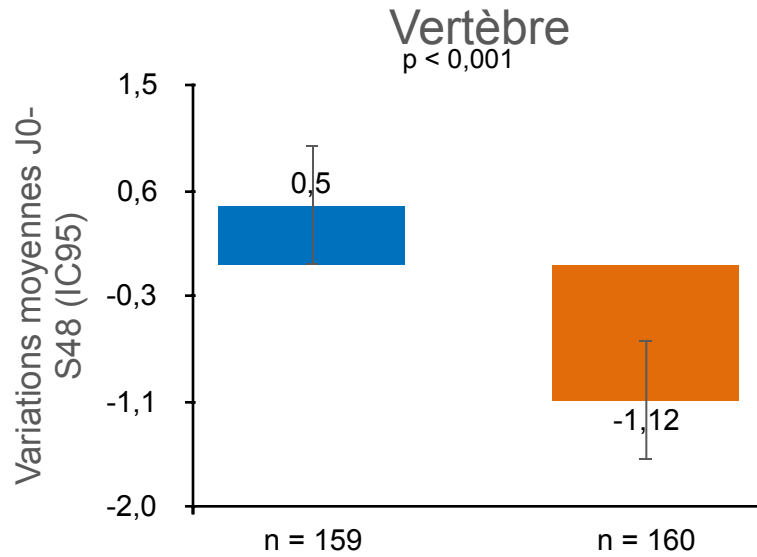


- Arrêt pour effets secondaires rénaux : F/TAF (n = 2), F/TDF (n = 6)
- Syndrome de Fanconi : F/TAF (n = 0), F/TDF (n = 1)

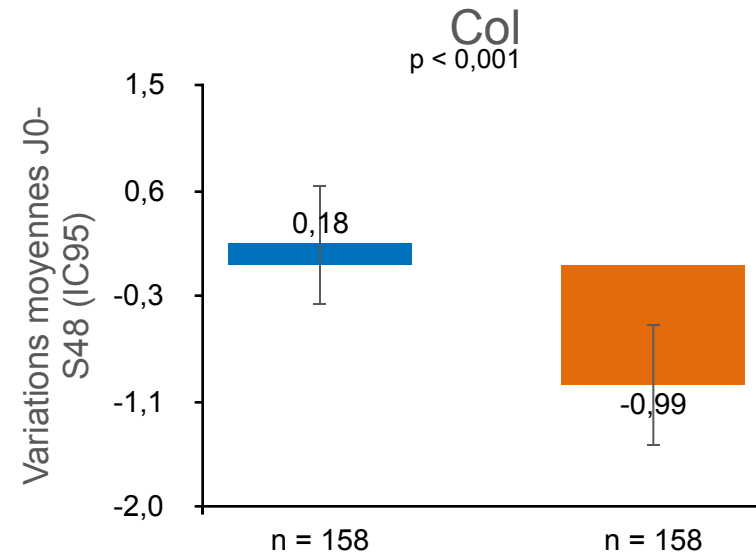
DISCOVER

Tolérance osseuse à S48 : étude de la densité minérale osseuse (n = 383)

Attention, ceci est un simple résumé de résultats. Les conclusions de toute étude clinique sur l'efficacité de la monothérapie S48, les données de sécurité et les résultats de la qualité de vie doivent être évalués en fonction de l'ensemble des données.

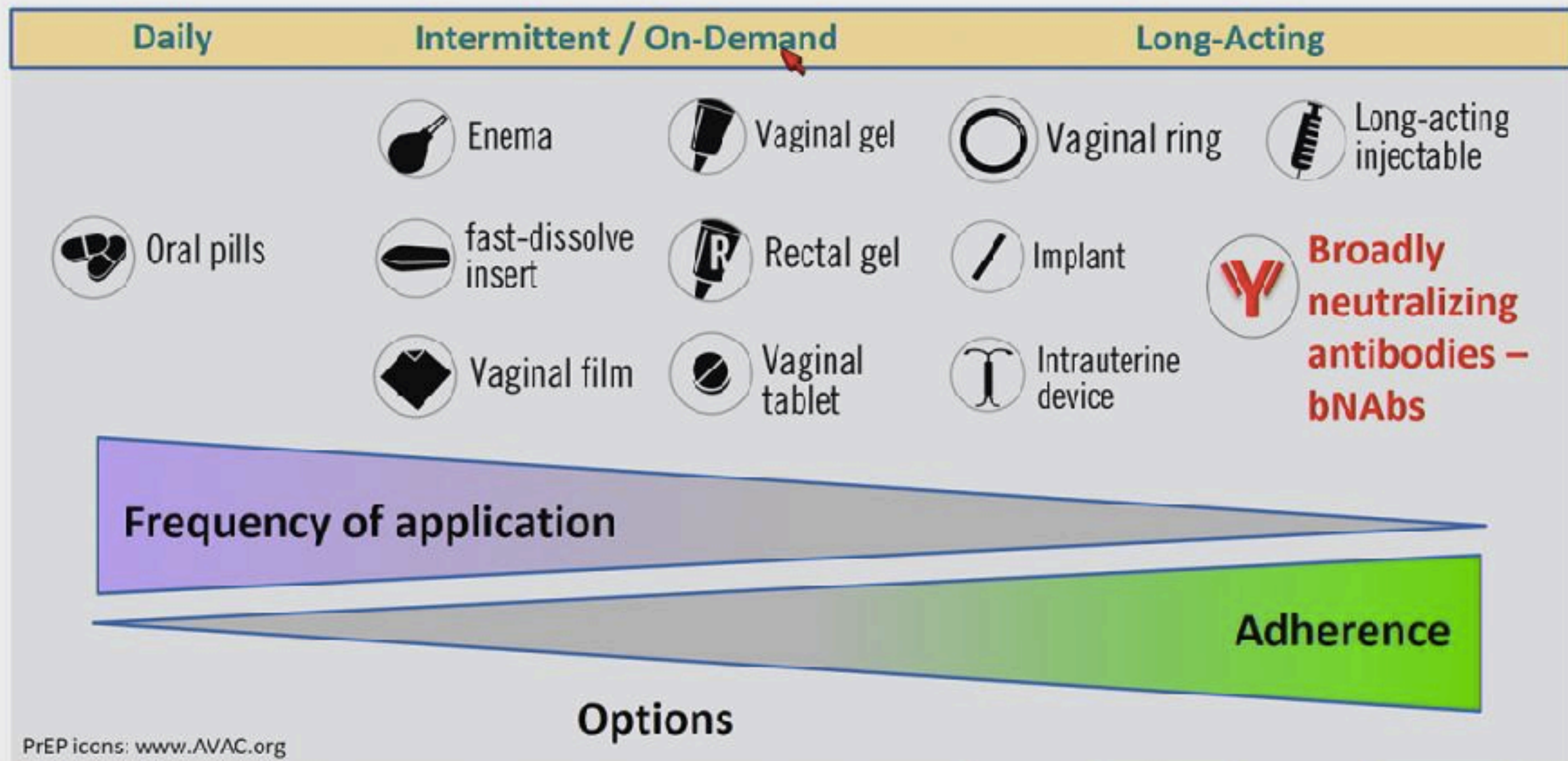


J0-J48 (%)	F/TAF	F/TDF	p
Augmentation ≥ 3 %	17	9	0,052
Diminution ≥ 3 %	10	27	< 0,001



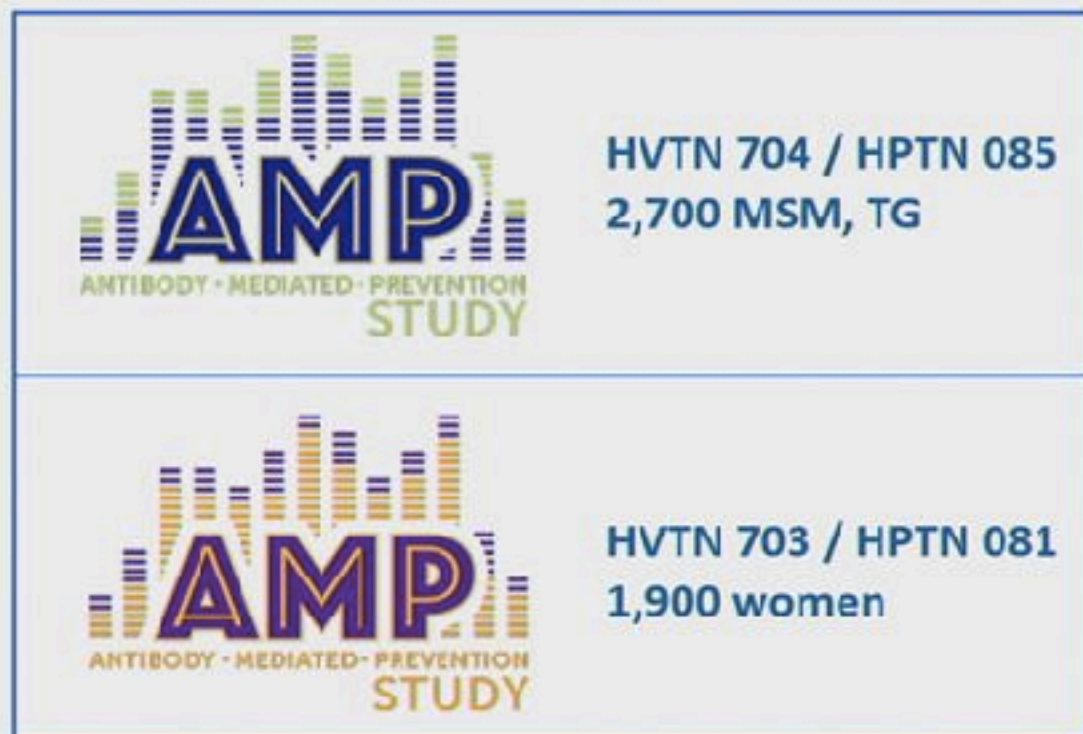
J0-J48 (%)	F/TAF	F/TDF	p
Augmentation ≥ 3 %	9	6	0,5
Diminution ≥ 3 %	4	18	< 0,001

Developing new preventions against HIV



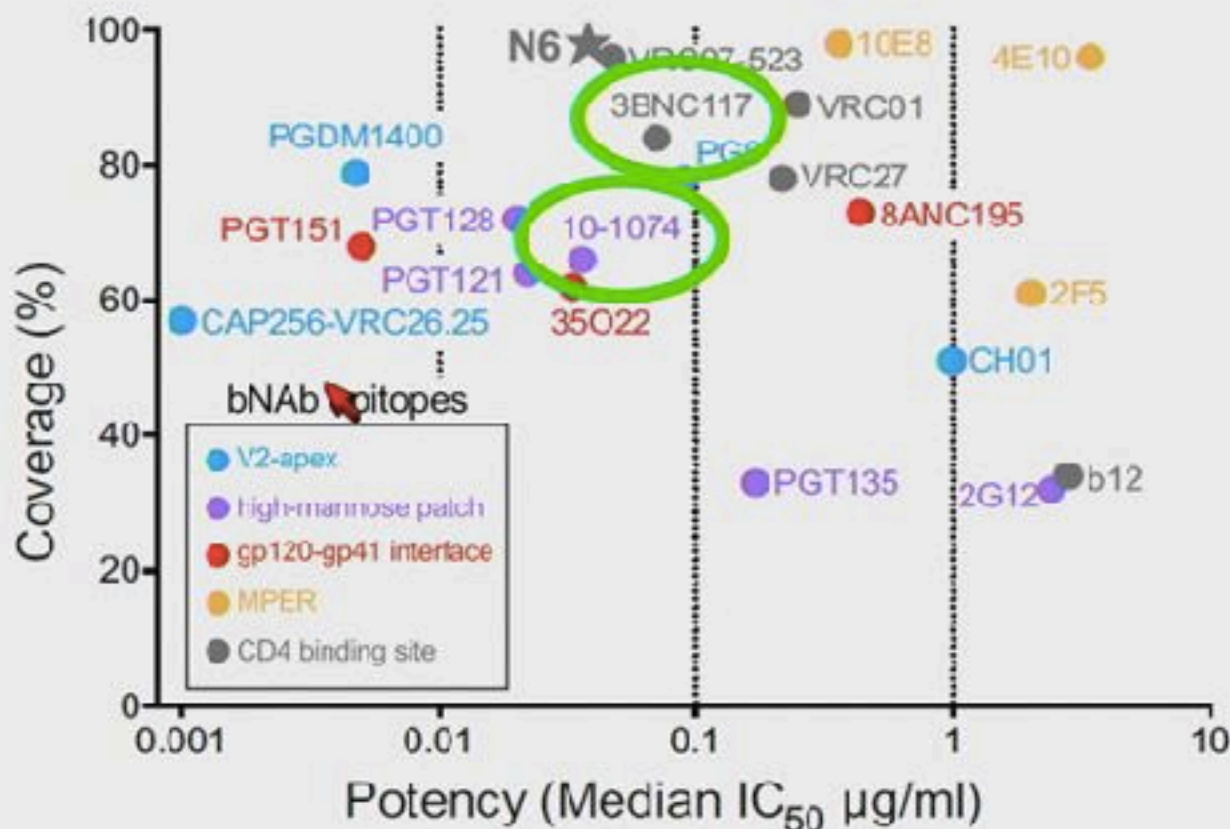
Passive immunization using bNAbs for long-acting PrEP

Phase 2b trials – efficacy of VRC01



IV infusion @ 10- or 30 mg/kg every 8 weeks

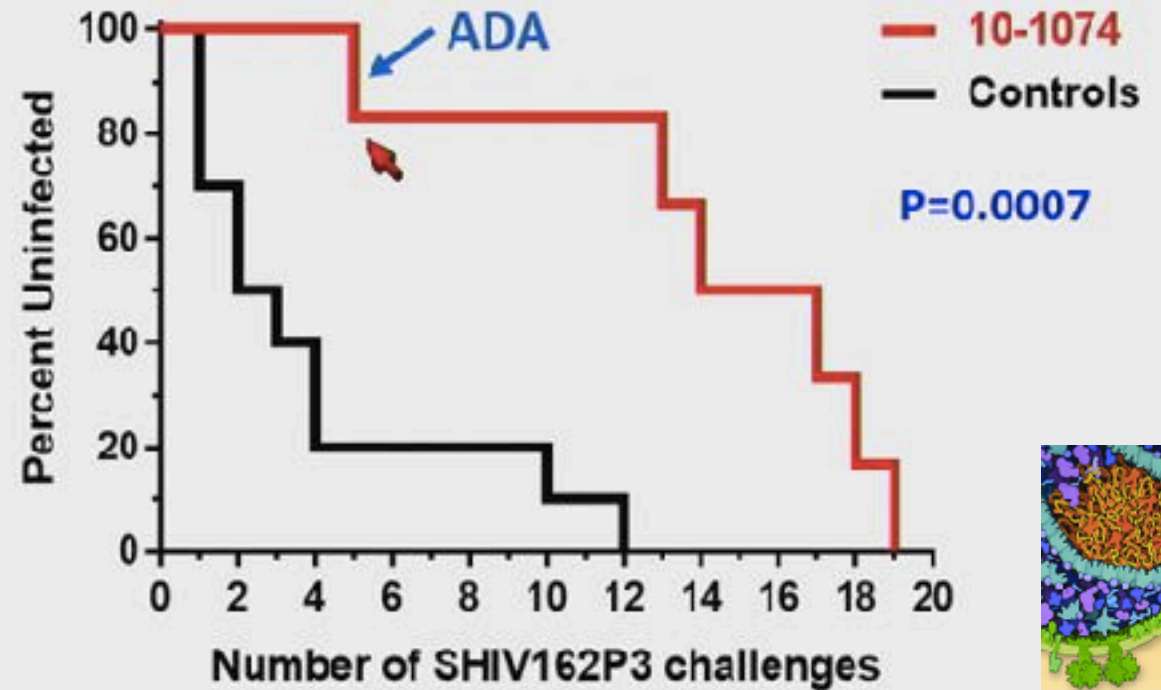
Other bNAbs are in development . . .



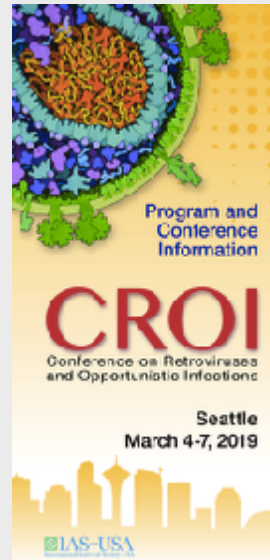
10-1074 protection against penile SHIV infection

Group	bNAb	Dose	Route	N
1	10-1074	10mg kg ⁻¹	SC	6
2	Control	--	--	10

- No differences between groups for peak vRNA or AUC

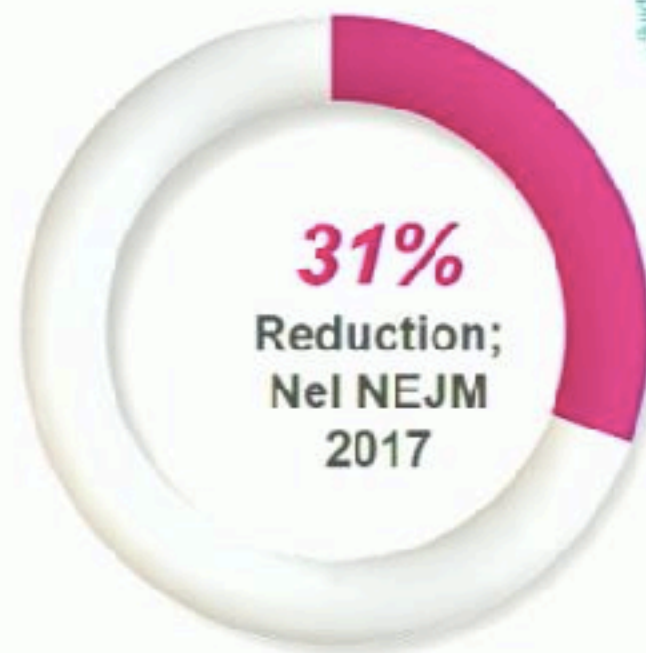
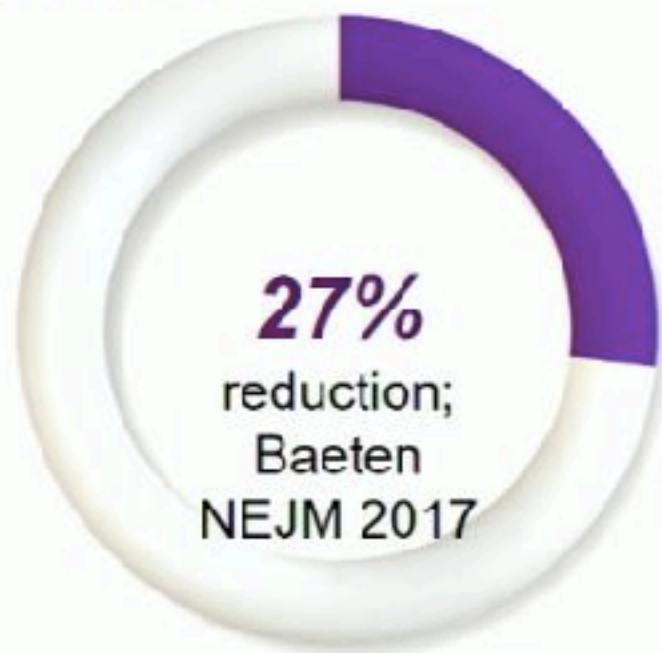


	Median	Range
10-1074	15.5	5 - 19
Control	2.5	1 - 12



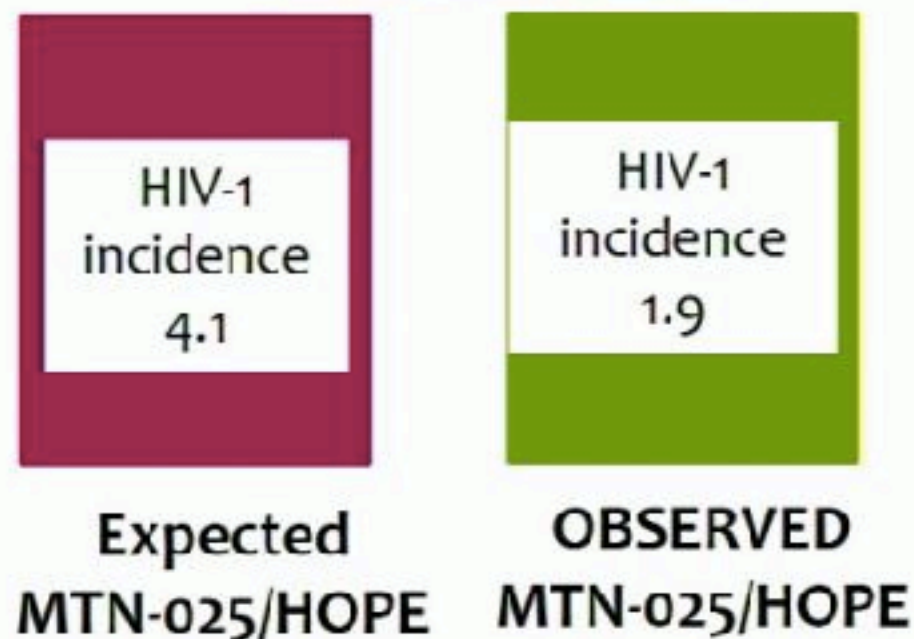
HIV Incidence in ASPIRE and The Ring Study

ASPIRE



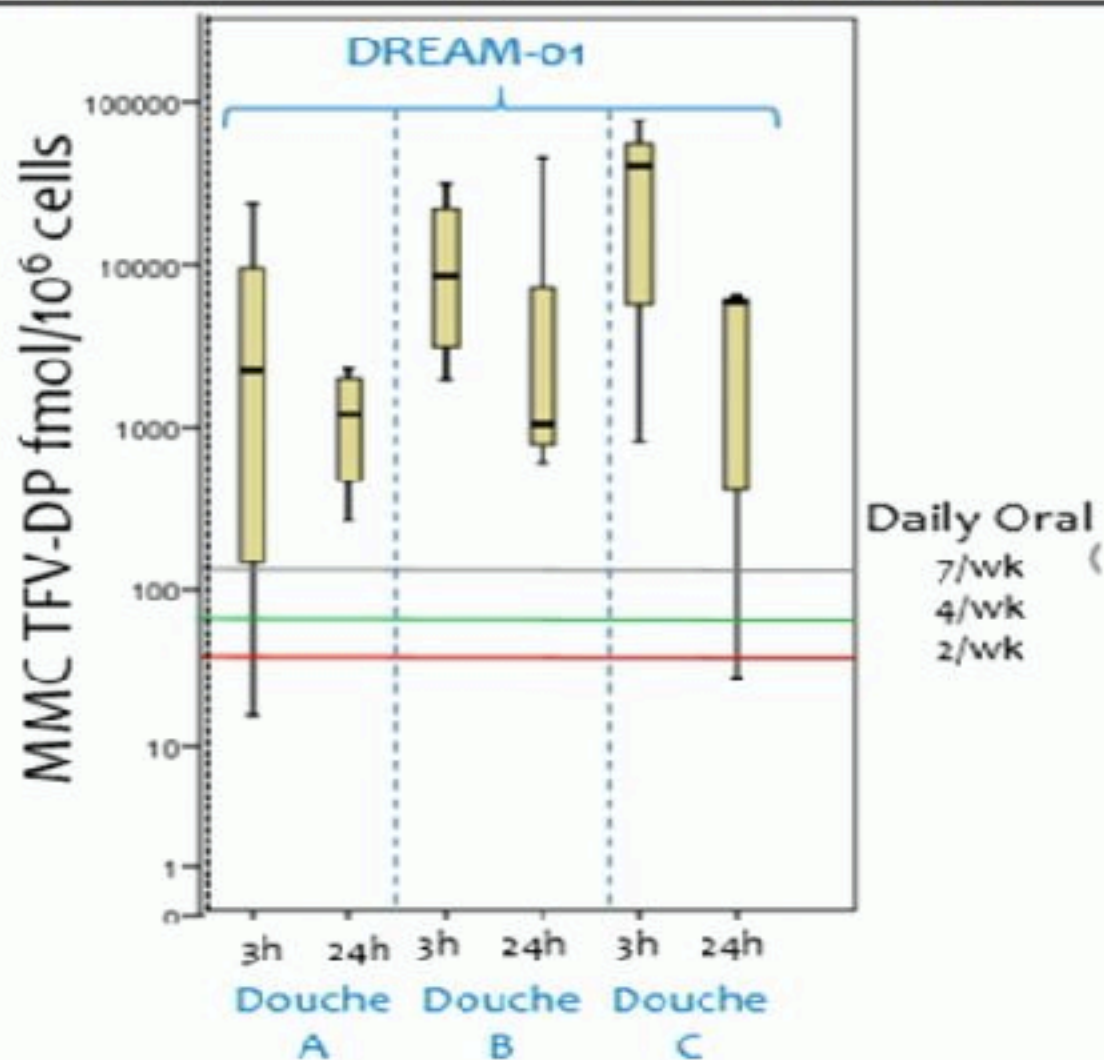
MTN-025/HOPE and IPM/DREAM Open Label Extension Studies

- Multi-center, open-label, phase IIIb trials of the dapivirine vaginal ring (25 mg, replaced monthly).
- Population was HIV-1 uninfected women who had previously participated in the randomized trials.
- Women could choose to accept or not accept the dapivirine vaginal ring at each follow-up visit.
- The primary objectives were to assess adherence and safety in an open-label setting.



DREAM-01: Can a Rectal Douche Deliver Tenofovir to Colorectal Tissue as Well as Oral Tenofovir?

Very High TFV-DP in colon tissues within 3 hours and persisting at 24 hours after a single rectal douche



Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for PrEP

- 3200 women 18-45 years of age will move through 3 steps and followed for up to 4 and a half years

Step 1(Oral run in)

Arm A – Daily oral CAB (30 mg tablets) and oral TDF/FTC placebo for five weeks

Arm B – Daily oral TDF/FTC (300 mg/200 mg and oral CAB placebo for five weeks

Step 2:

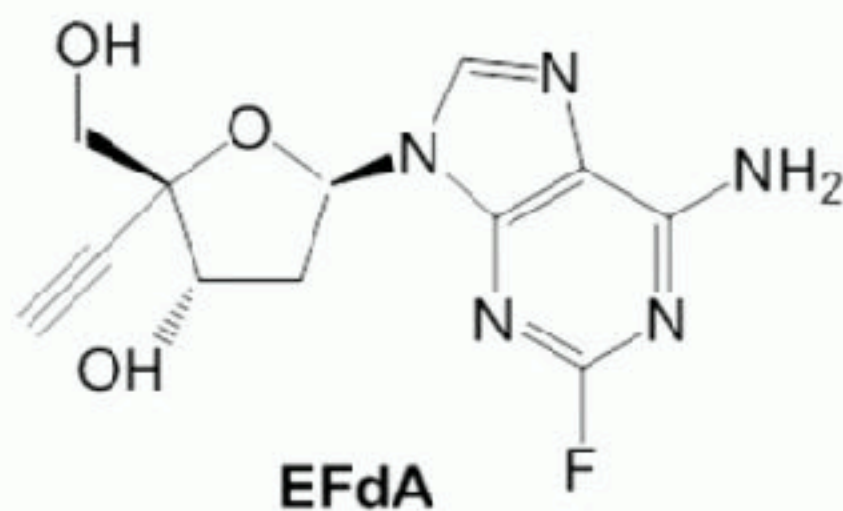
Arm A – CAB LA (600 mg IM injection at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter) and daily oral placebo

Arm B – Daily oral TDF/FTC and IM placebo at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks

Step 3:Open-label daily TDF/FTC (in order to cover the pharmacokinetic [PK] tail for eight weeks after the last injection visit, for up to 48 weeks

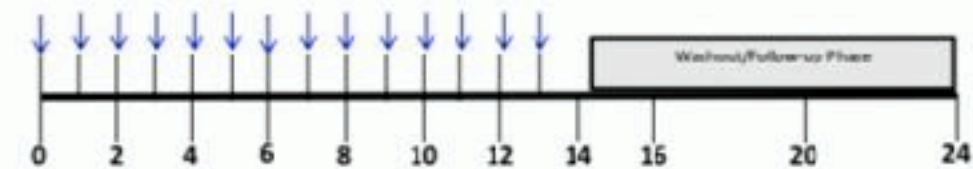
MK-8591 (EFdA): A Novel Nucleoside with a Unique Mechanism of Action

- MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine; EFdA) licensed from Yamasa
- Virologic profile and mechanism of action is extensively described in the literature (Mitsuya, Sarafianos, Parniak)
 - Non-obligate chain terminator
 - Inhibits reverse transcriptase by preventing translocation
 - Potent antiviral activity (PBMC EC_{50} = 0.2 nM) with broad subtype and mutant coverage (HIV-1, HIV-2, MDR strains)

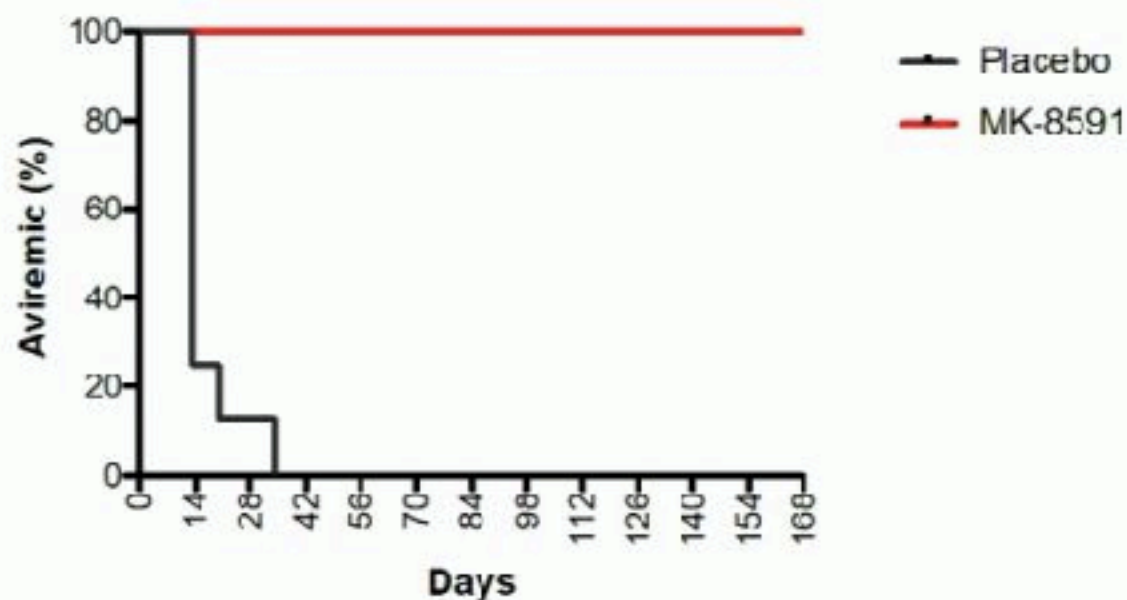


Repeated low-dose intrarectal challenges to evaluate MK-8591 as weekly Oral PrEP in 16 Indian Rhesus Macaques

10% Tween 5mL/kg with or without MK-8591 3.9mg/kg by oral gavage (14 time points)



Rectal challenges (50 TCID₅₀ SHIV; 12 challenges)



MK-8591 treated animals have a 41.5-fold lower risk of infection (95% C.I. 7.3, 237.9)
P<0.0001 log rank test

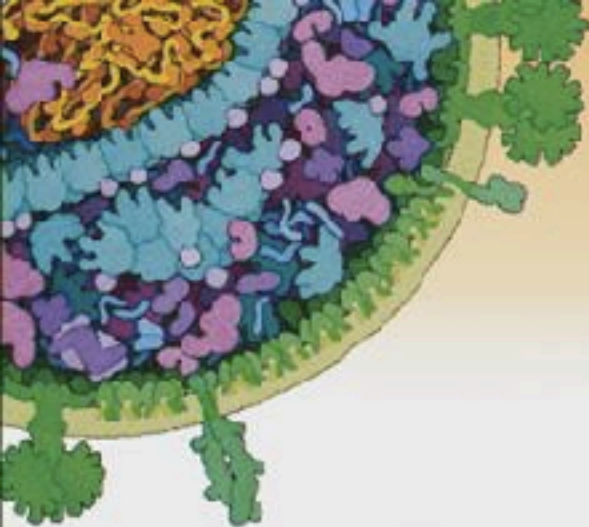
Martin Markowitz, et al



IAS2017
11th IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE
PARIS FRANCE | 21-26 JULY 2017

La PrEP et les IST : qui de la poule ou de l'œuf ?

Polémique, épidémiologie et analyse critique



DENIAL, DOOM, OR DESTINY? RESURGENT STIs IN HIV CARE AND PREVENTION

Jeanne Mrazzozzo
*University of Alabama
Birmingham, AL, USA*



Disclosure: To self, paid to my institution: Research grant/grant pending from Cepheid;
Study supplies from Merck; Advisory panels Biofire, Gilead

CROI 2019

Please silence phones and devices. Photography is not permitted in session room.
Webcasts of the lectures will be available at: www.CROIconference.org and www.CROIwebcasts.org

Why Discuss STIs at CROI? The Obvious

- Dramatic recent increases in bacterial STI incidence in era of effective HIV treatment & prevention

WHO 2016 Estimates: adults 15 to 49
376 million new cases of curable STI
Curable STI (Chlamydia, gonorrhoea, syphilis and trichomoniasis)



The STATE
of STDs
in the United States



in 2017

STDs TIGHTEN THEIR GRIP
ON THE NATION'S HEALTH
AS RATES INCREASE FOR A
THIRD YEAR



1.59 million
CASES OF CHLAMYDIA
4.7% increase since 2015



468,514
CASES OF GONORRHEA
18.5% increase since 2015



27,814
CASES OF SYPHILIS
17.6% increase since 2015

LEARN MORE AT: www.cdc.gov/std/

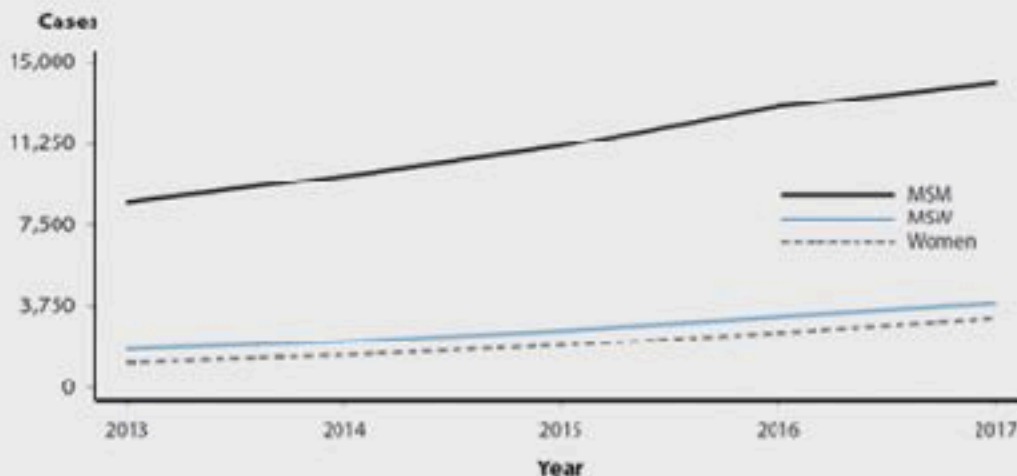
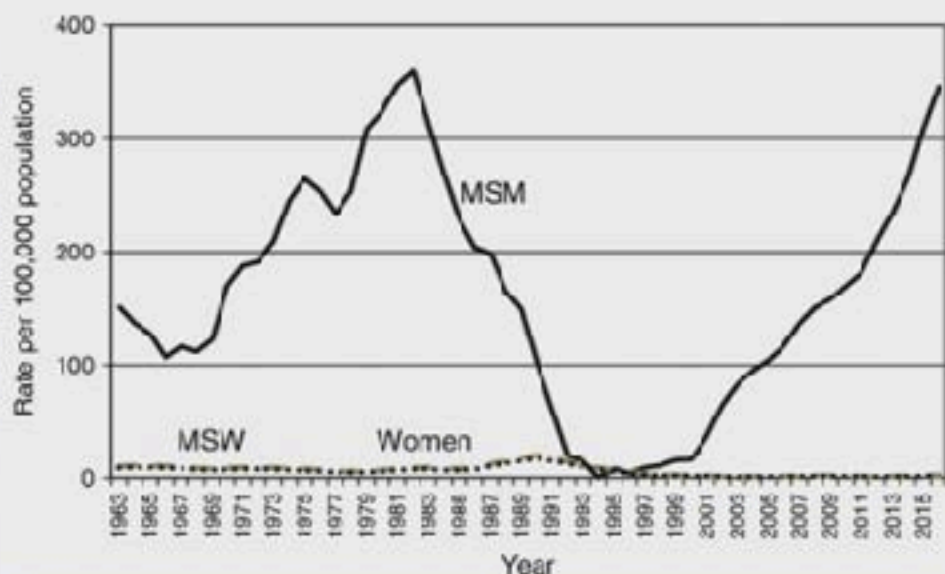
- Gonorrhoea: continued antimicrobial resistance
- Syphilis: incidence above pre-AIDS era in MSM, spread into heterosexual networks
- Reappearance of classics: LGV proctitis

THE MASKED MARVELS YOU DON'T WANT TO MEET: SYPHILIS AND LGV

- Tuesday 1:30 PM - 2:30 PM Room 6 E
- Discussion Leader: Khalil Ghanem

The U.S. Syphilis Epidemic: 2017

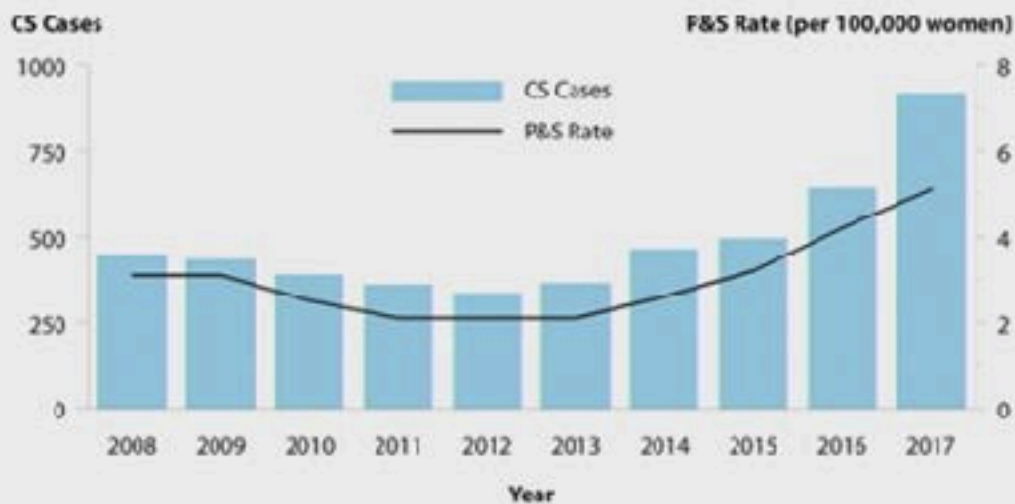
Primary / Secondary Syphilis in Men



- 88% of cases
 - 80% in MSM
 - 46% in MSM HIV+

Primary/ Secondary & Congenital Syphilis in Women

- Primary / Secondary: 156% increase compared with 2013
- Congenital syphilis: 154% increase

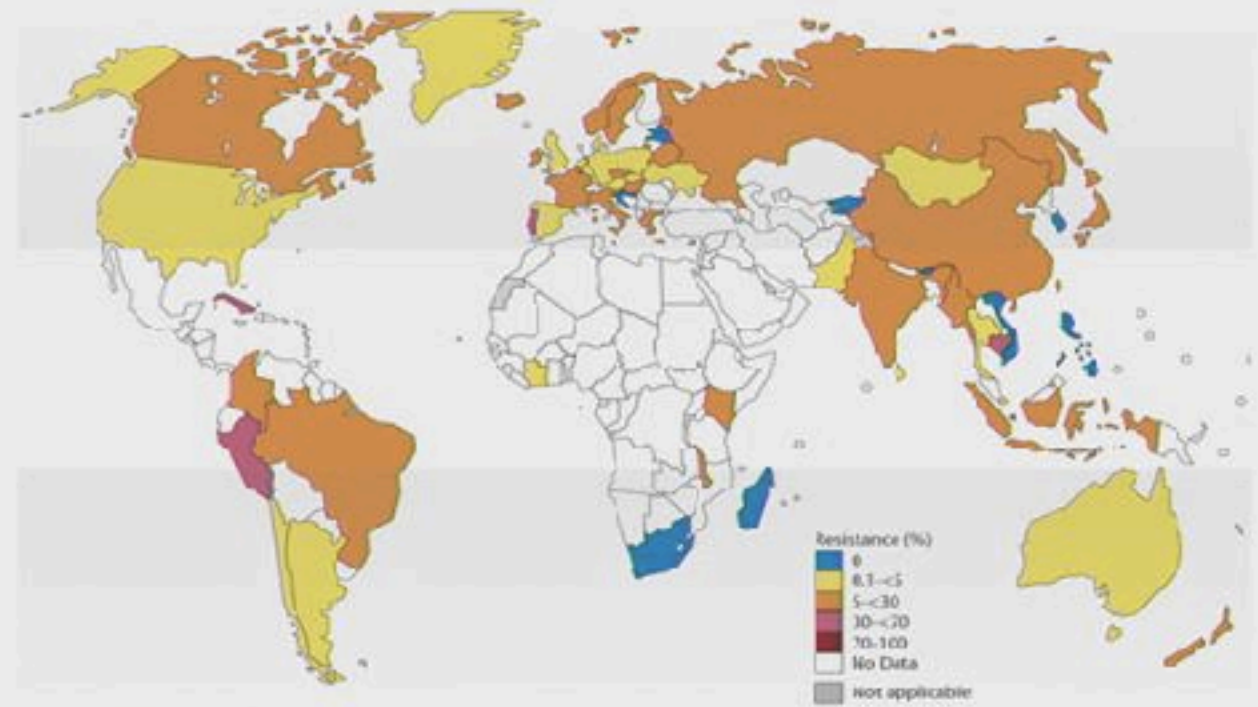
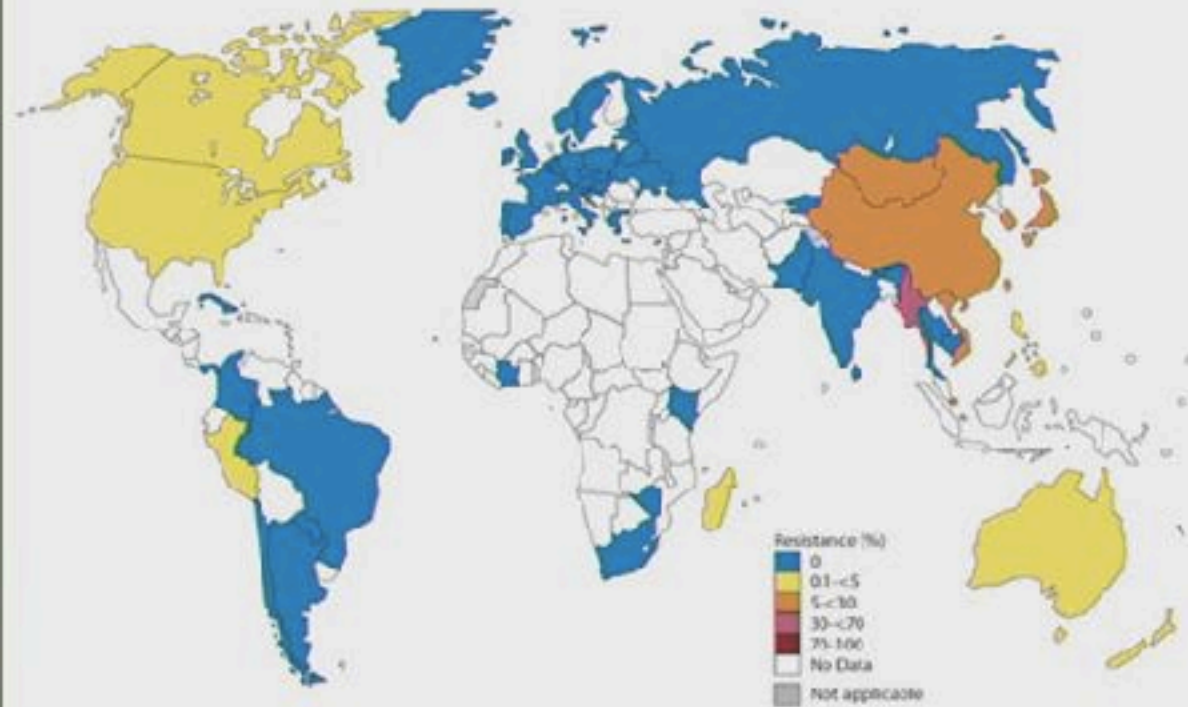


- 918 congenital cases
- In California, >50% of cases without prenatal care
- Strong links to meth, heroin

Countries with reported decreased susceptibility/resistance (DS/R) to ceftriaxone & azithromycin in *N. gonorrhoeae*, WHO GASP 2015-16

Ceftriaxone
15/63 (23.8%) countries
7 countries $\geq 5\%$

Azithromycin
50/62 (81%) countries
30 countries $\geq 5\%$

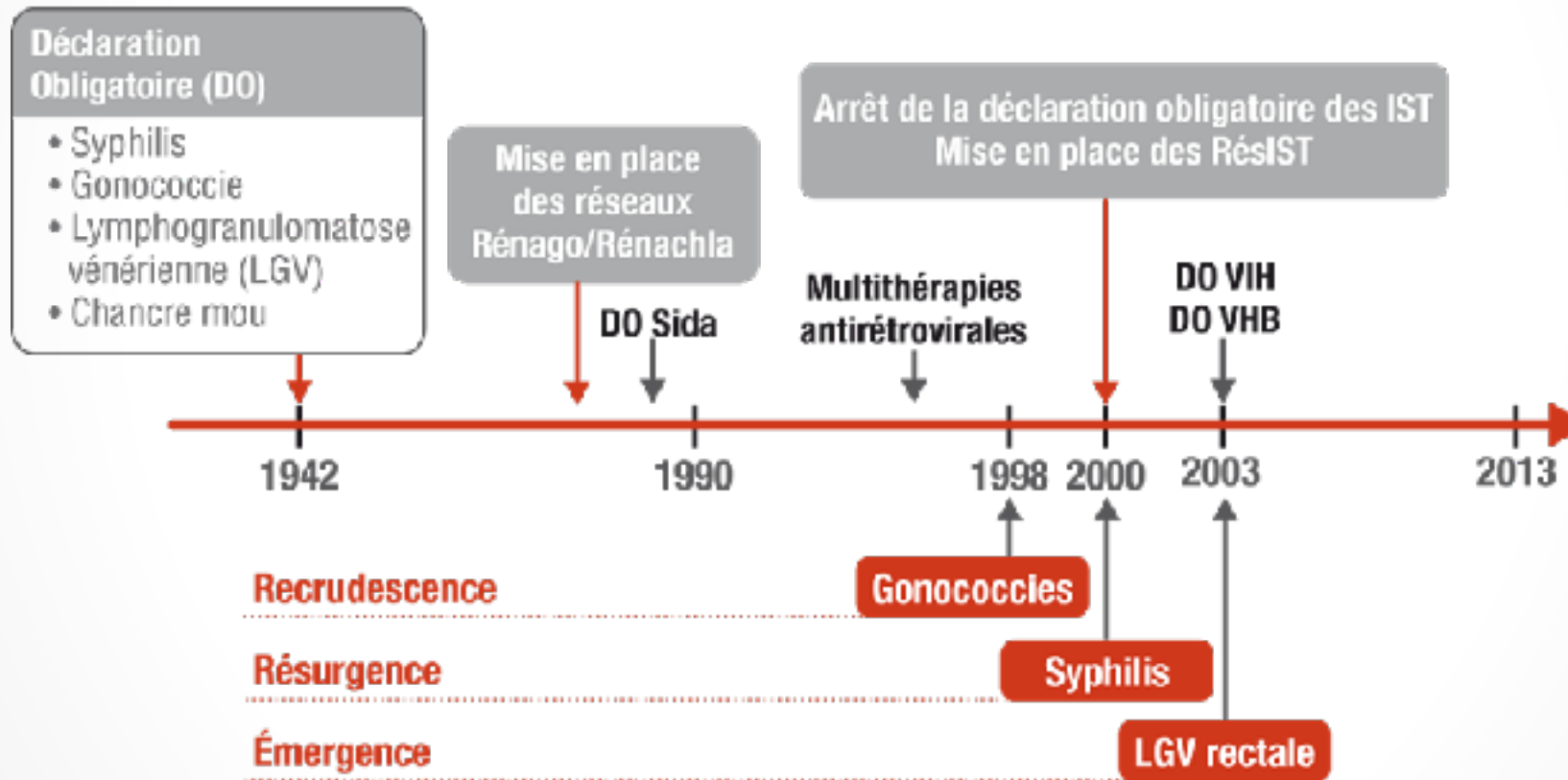


"Whether the global use of azithromycin in mono- or dual antimicrobial therapy of gonorrhoea is contributing to global increases in azithromycin resistance remains to be elucidated."

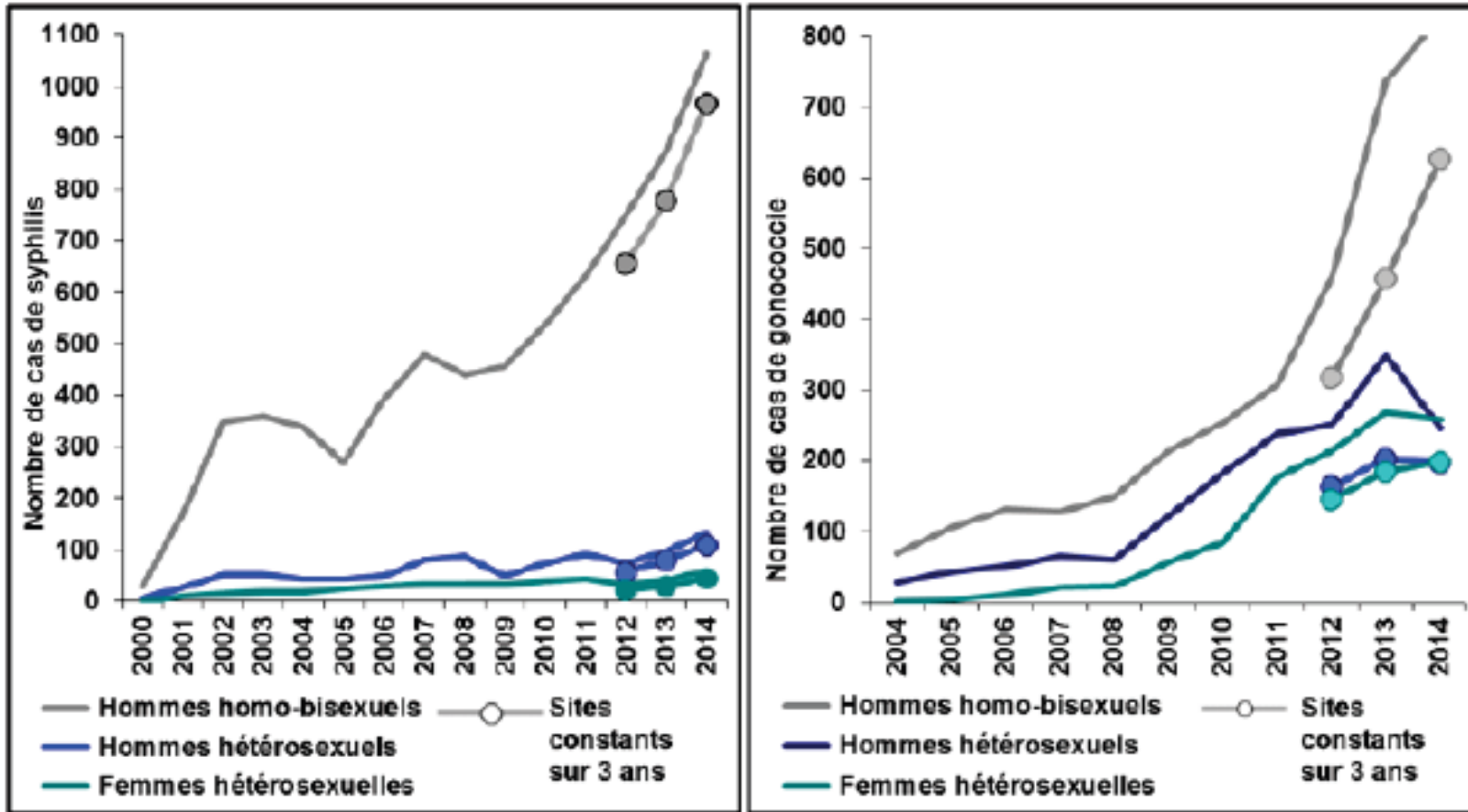
Cole, MJ *et al.* 2017. *BMC Infect Dis*;
Barbee *Clin Infect Dis* 2018

®Évolution des IST !

Évolution de la surveillance en France à partir des années 2000

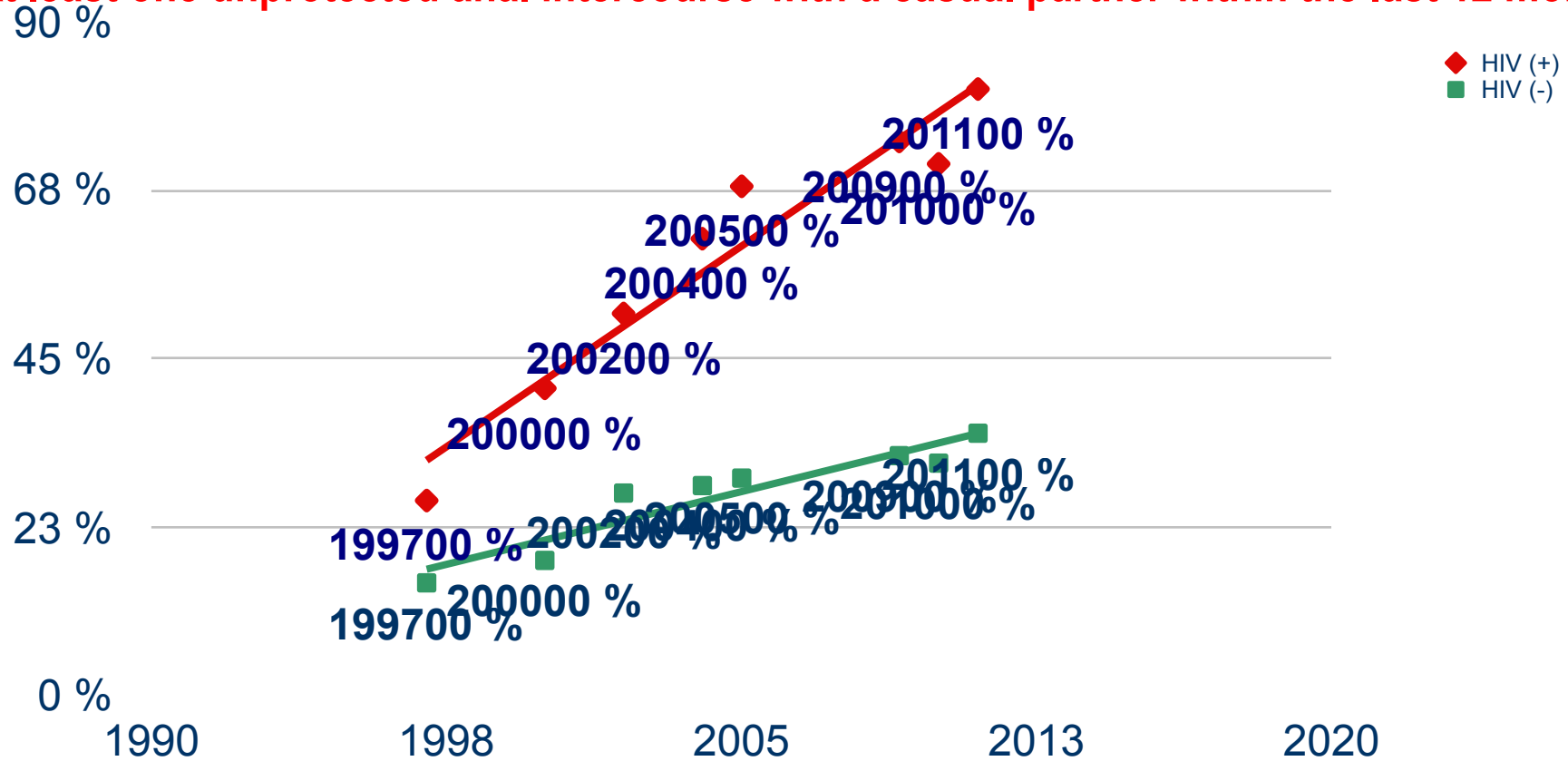


Nouveaux cas de syphilis et de gonococcie en France : 2000-2014 avant la PrEP.



Sexual behaviours of MSM: risk increases

At least one unprotected anal intercourse with a casual partner within the last 12 months



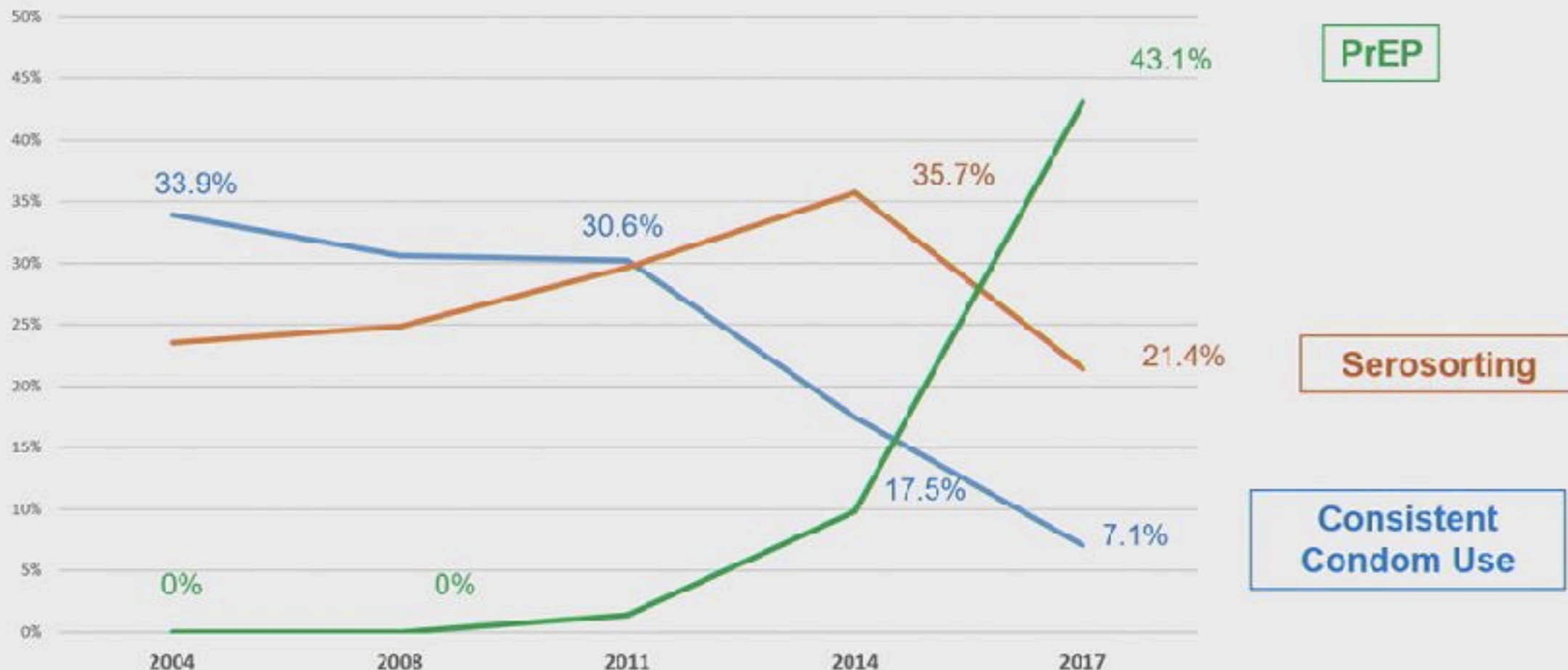
PGS: Press Gay Survey - BG: Baromètre Gay – NGB: Net Gay Baromètre - EMIS : European MSM Internet Survey



Increases in Pre-exposure Prophylaxis Use and Decreases in Condom Use: Behavioral Patterns Among HIV-Negative San Francisco Men Who have Sex with Men, 2004–2017

Yea-Hung Chen¹ · John Guigayoma¹ · Willi McFarland¹ · Jonathan M. Snowden² · Henry F. Raymond¹

Concurrent Declines in Reported Condom Use



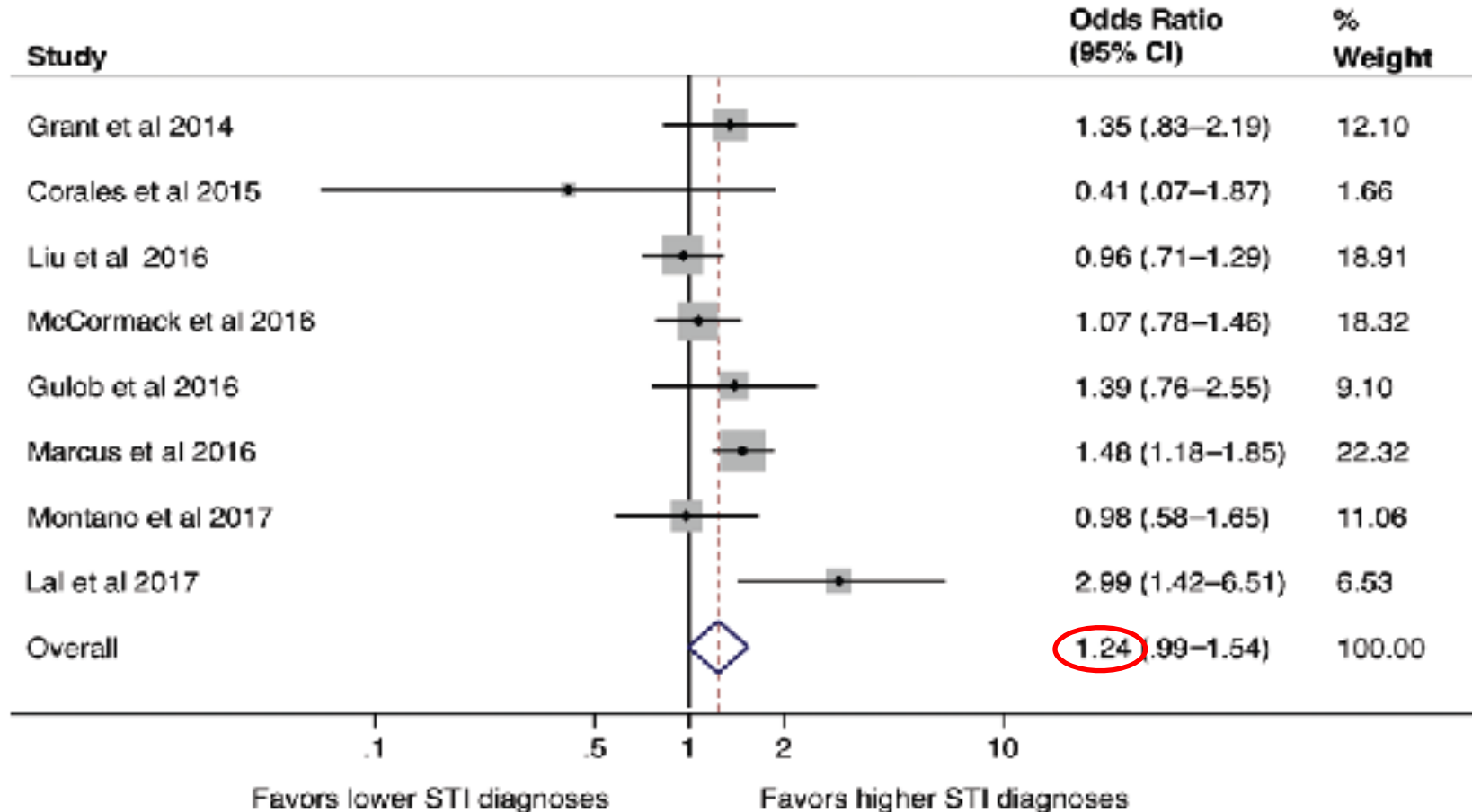
La PrEP sujet de controverse dans l'augmentation des IST

AIDS 2016, Vol 30 No 14

Table 1. Meta-analysis of studies of sexually transmitted infection incidence among men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis for HIV versus MSM not using pre-exposure prophylaxis for HIV

Sexually transmitted infections	MSM using PrEP			MSM not using PrEP			Incidence rate ratio, 95% CI	P value
	Incidence per 100 person-years, 95% CI	Number of studies	Total person-years followed	Incidence per 100 person-years, 95% CI	Number of studies	Total person-years followed		
Any <i>Neisseria gonorrhoeae</i> infection	37.5 (24.3, 50.7)	4	1561	4.2 (2.7, 5.7)	5	43 294	25.3 (22.6, 28.4)	<0.001 or <0.001
Any <i>Chlamydia trachomatis</i> infection	38.0 (20.3, 55.7)	4	1561	6.6 (3.8, 9.4)	6	54 703	11.2 (10.2, 12.3)	<0.001 or <0.001
Syphilis	14.5 (3.8, 25.2)	5	4887	0.9 (0.6, 1.3)	11	50 957	44.6 (39.1, 51.1)	<0.001 or <0.001

Meta-Analysis of Effect of PrEP on STIs Diagnosis among MSM



- Significant increase in any **rectal STI** diagnosis (OR: 1.39, 95% CI: 1.03-1.87)
- Significant increase in **rectal chlamydia** (OR: 1.59, 95% CI: 1.19-2.13)
- Increase in STIs rates in more **recent studies** (OR: 1.47, 95% CI: 1.05-2.05)

La PrEP : une chance pour les IST !

Dépistage trimestriel et traitement des formes asymptomatiques (70 %), décroiser la vénérologie, le retour des IST dans l'infectiologie, booster la recherche dans le sillage de celle de la PrEP...

Does the New Group B Meningococcal Vaccine Protect Against gonorrhea?

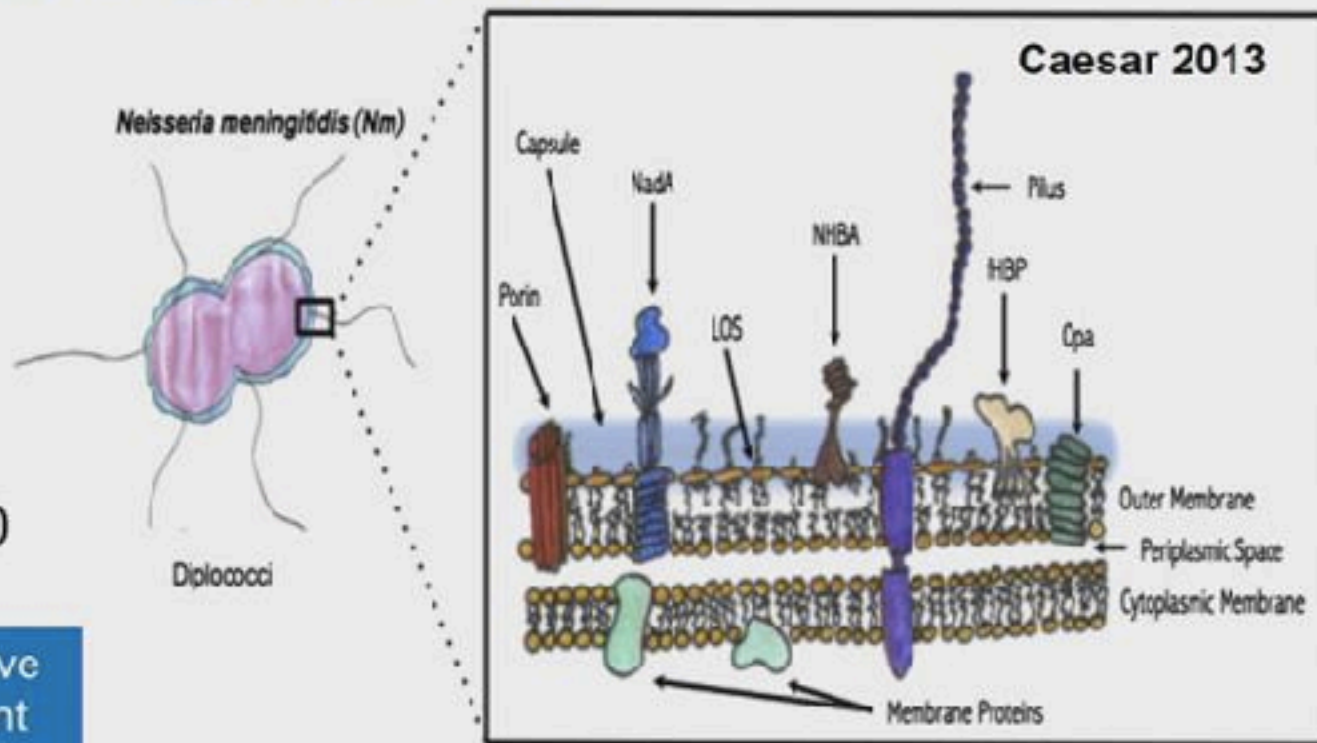
Composition of 4CMenB (Bexsero-GSK)

Outer membrane vesicles (OMV) from non-encapsulated strain MC58
(Group B, New Zealand epidemic strain)

Three purified proteins

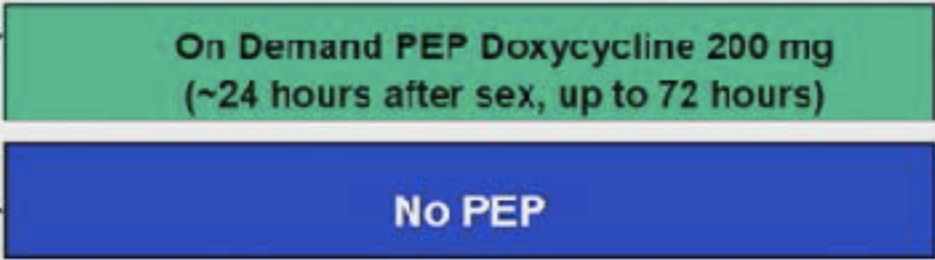
- **rNadA**
Autotransporter, adhesion
- **NHBA**
Neisserial heparin-binding protein; fused to GNA10030
- **FHBP**
Factor H-binding protein; fused to GNA20

Sexually Transmitted Infections (STI) Cooperative
Research Centers (CRC): Vaccine Development
RFA-AI-18-005



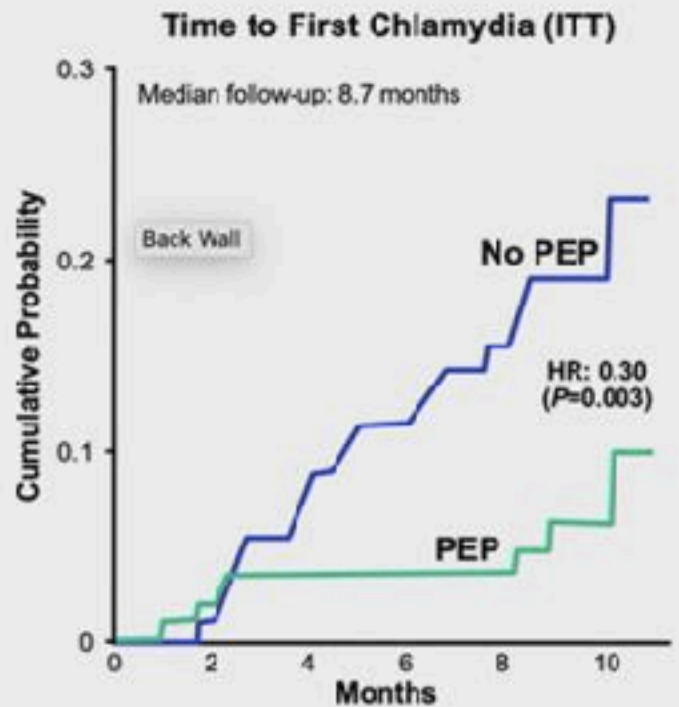
Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial

*Jean-Michel Molina, Isabelle Charreau, Christian Chidiac, Gilles Pialoux, Eric Cua, Constance Delougerre, Catherine Capitant, Daniela Rojas-Castro, Julien Fonsart, Béatrice Bercet, Cécile Bébéar, Laurent Cotte, Olivier Robiniau, François Raffi, Pierre Charbonneau, Alexander Aslan, Julie Chas, Laurence Niedbaluz, Bruno Spire, Luis Saguan-Teyssier, Diene Carette, Soizic Le Mestre, Yvonique Doré, Laurence Meyer, for the ANRS IPERGAY Study Group**

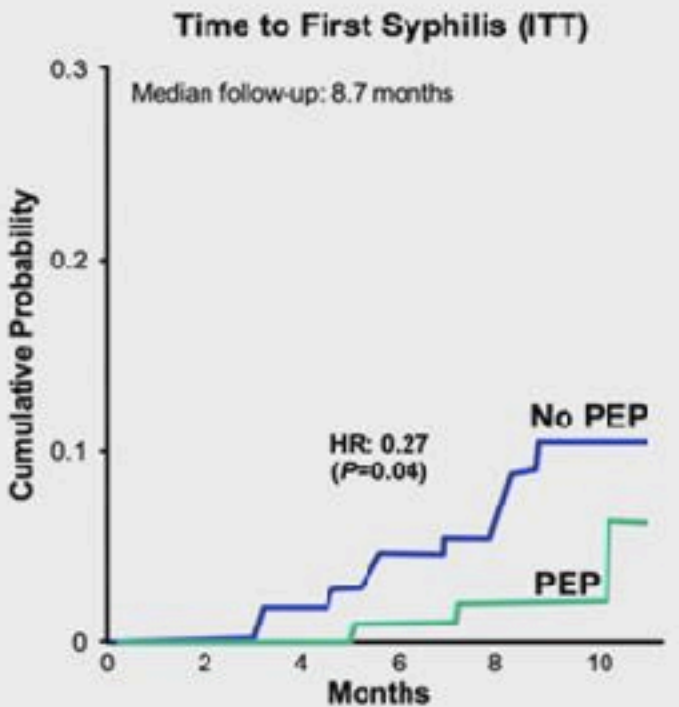


Visits: baseline and every 2 months
 Serologic assays for HIV and syphilis
 PCR assays for chlamydia and gonorrhea
 Urine, anal, and throat samples collected

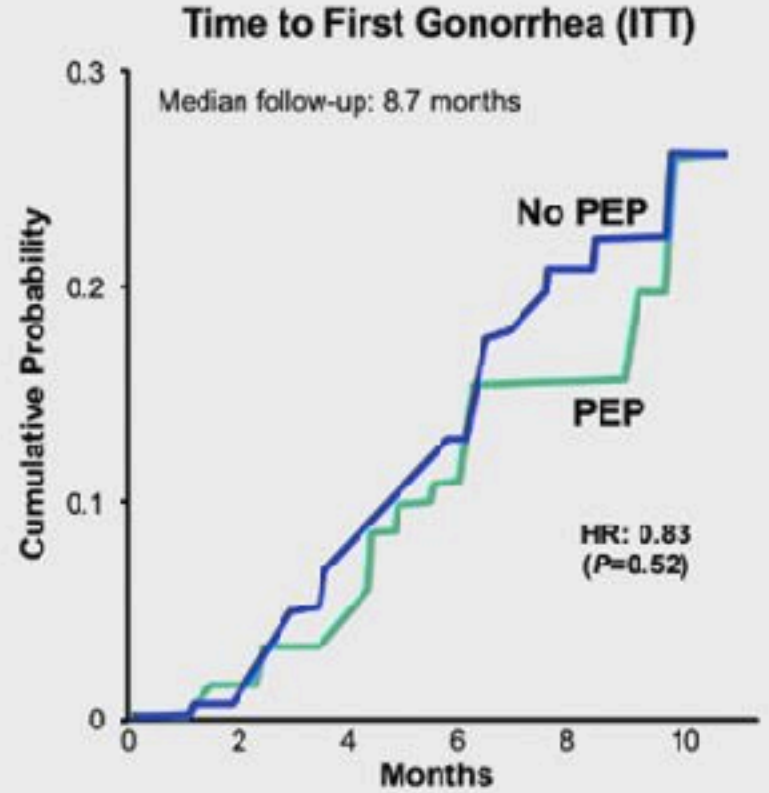
Time to First Chlamydia and Syphilis With On-Demand PEP With Doxycycline for MSM



Incidence of chlamydia (n=28):
 No PEP (n=21): 29/100 person-years.
 PEP (n=7): 9/100 person-years.



Incidence of syphilis (n=13):
 No PEP (n=10): 13/100 person-years.
 PEP (n=3): 4/100 person-years.



Incidence of gonorrhea (n=47):
 No PEP (n=25): 35/100 person-years.
 PEP (n=22): 29/100 person-years.

Doxy-PrEP/PEP for Syphilis & Chlamydia?

Pros

- Effective in early work
- Relatively safe drug
 - Chronic use in acne vulgaris
- Easy to administer
- Few other options for prevention
- Considerable interest among some MSM surveyed, with use already reported (Spinelli 2018)

Cons

- Limited data; duration?
- Costs
- Side effects of doxycycline
 - Esophagitis/ulceration
 - Photosensitivity
- Risk compensation?
- Reproductive concerns (women)?
- Antibiotic resistance*
- Microbiome effects*

Quelques messages (2)

- La Mise en œuvre du TASP et/ou de la PrEP : les taux élevés de rapports sexuels sans condom et les IST n'ont **pas d'impact sur l'efficacité préventive** élevée contre la transmission du VIH.
- Les nouvelles interventions devraient être accompagnées de mesures visant à renforcer la **perception individuelle du risque d'IST** et des changements de comportement, y compris l'utilisation du **préservatif**.
- Des **tests fréquents** (tous les 3 mois), un diagnostic et un traitement précoces des IST asymptomatiques, et une meilleure notification des partenaires devraient aider à réduire l'incidence du VIH et des IST.
- Les cohortes de PrEP sont une occasion unique d'évaluer de **nouvelles stratégies** (comportementales et biomédicales, Pep/prep/vaccination inclus) de prévention des IST.
- **Les IST ne doivent pas être un alibi pour refuser ou limiter l'accès à la PrEP envers des populations qui ont déjà abandonné le préservatif.**
- La **prise de conscience** communautaire et des individus est essentielle.

La PrEP et les résistances

Acquisition of TDF/FTC Resistant HIV Despite High PrEP Adherence

Cases	Time since PrEP Initiation	NRTI RAMs	Drug Concentration*
Knox et al. NEJM 2017	24 months	M184V, K70R, Y215E, M41L	DBS, plasma
Markowitz et al. JAIDS 2017	5 months	M184V, K65R	Hair, DBS
Thaden et al. AIDS 2018	14 months	M184V, K65R, K70T	Hair, plasma
Colby et al. CID 2018	8 weeks	M184V	Hair, plasma
Cohen et al. Lancet HIV 2019	13 months	M184V, L74V	Hair, DBS, plasma

* DBS and hair levels consistent with daily dosing in prior 6 weeks

JM.Molina Croi 2019

Adapted from Cohen S. et al Lancet HIV 2019

Selection of Drug Resistance in Clinical Trials with TDF/FTC for PrEP

- Resistance rare in clinical trials of PrEP
- RAMs assessed: K65R (TDF, FTC), K70E (TDF) or M184V/I (FTC)
- Resistance when seroconverting in the TDF/FTC arm: **M184V/I (1 K65R)**

Trial	N (TDF/FTC)	Seroconverted after enrollment Nb resistance / total	Acute Infection At enrollment Nb resistance / total
iPrEx	1224	0/48	2/2
Partners PrEP	1579	0/21	2/4
TDF2	611	0/9	1/1
FEM-PrEP	1062	4/33	0/1
VOICE	1003	1/61	2/9
PROUD	275	0/2	2/3
IPIRGAY	199	0/2	0/2
TOTAL	5953	5/176 (< 3%)	9/22 (41%)

PrEP: coûts et
coût-efficacité

Cost-effectiveness and budget effect of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in Germany from 2018 to 2058

David A M C van de Vijver¹, Ann-Kathrin Richter², Charles A B Boucher¹, Barbara Günselheimer-Bartmeyer³, Christian Kollan³, Brooke E Nichols^{4,5}, Christoph E Spinner⁶, Jürgen Wasem⁷, Knud Schewe⁷, Anja Neumann¹

1. Viroscience department, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

2. Institute for Health Care Management and Research, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

3. Department for Infectious Disease epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany

4. Department of Global Health, Boston University, Boston, United States

5. Health Economics and Epidemiology Research Office, Department of Internal Medicine, School of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

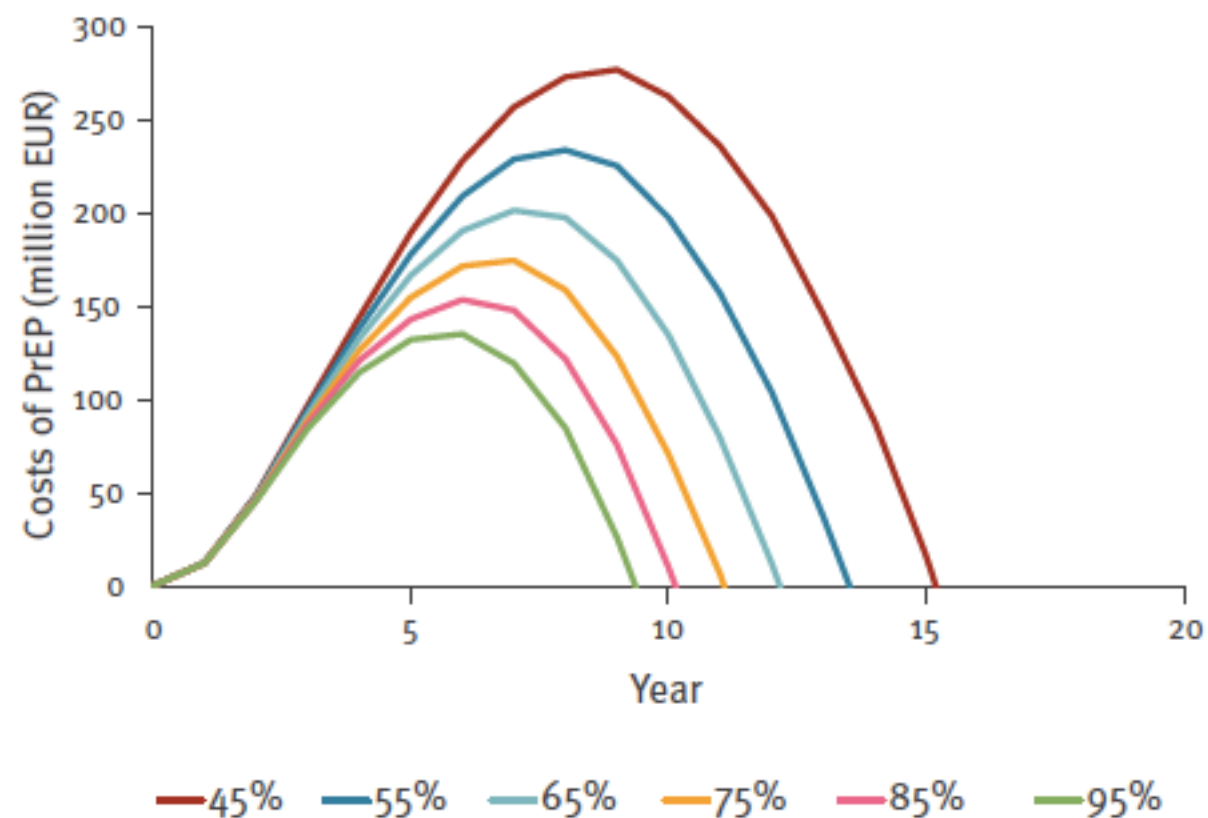
6. Department of Medicine II, University Hospital Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

7. dagnä (Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter), Berlin, Germany

Correspondence: David van de Vijver (d.vanderijver@erasmusmc.nl)

FIGURE 3

Short-term cumulative costs of a PrEP programme, modelled cost-effectiveness, Germany, 2018–2058



The lines in the graph represent the change in the discounted cumulative costs, defined as the difference between a scenario in which PrEP is available and PrEP is not available, at different effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in reducing the risk for HIV infection. PrEP is assumed to start in 2018 (year 0 on the horizontal axis). Data are only presented for those years after introduction in which the costs of PrEP exceeded the costs of infections that will be averted. The break-even point is represented by the point where the lines cross the axis representing the number of years after introduction of PrEP.



24 novembre, 18:00 · Lyon, Rhône-Alpes
 C'est tout bête, mais tout content d'avoir enfin mon générique. Depuis 7 ans sous Prep (essai IperGay à Lyon), j pense que j ressentirai aucun changement et que ça fera que ce traitement coûtera moins cher, sera p être ensuite proposé à d autre population (hetero, bi, libertins, etc) Voilà, bon week-end à tous 🍷🍷🍷🍷🍷



InterPrEP. Internet-based pre-exposure prophylaxis with generic tenofovir DF/emtricitabine in London: an analysis of outcomes in 641 patients

Isaac Aloysius¹, Anna Savage⁴, Jey Zdravkov¹, Roxanna Korologou-Linden³, Andrew Hill^{4*}, Rachel Smith², Vicky Houghton-Price², Marta Boffito^{1,3} and Nneka Nwokolo¹

¹ 161 Dean Street, Chelsea and Westminster Hospital, London, UK

² School of Medicine, Cardiff University, UK

³ Faculty of Medicine, Imperial College London, UK

⁴ Department of Translational Medicine, Liverpool University, UK

⁵ MetaVirology Ltd, London, UK

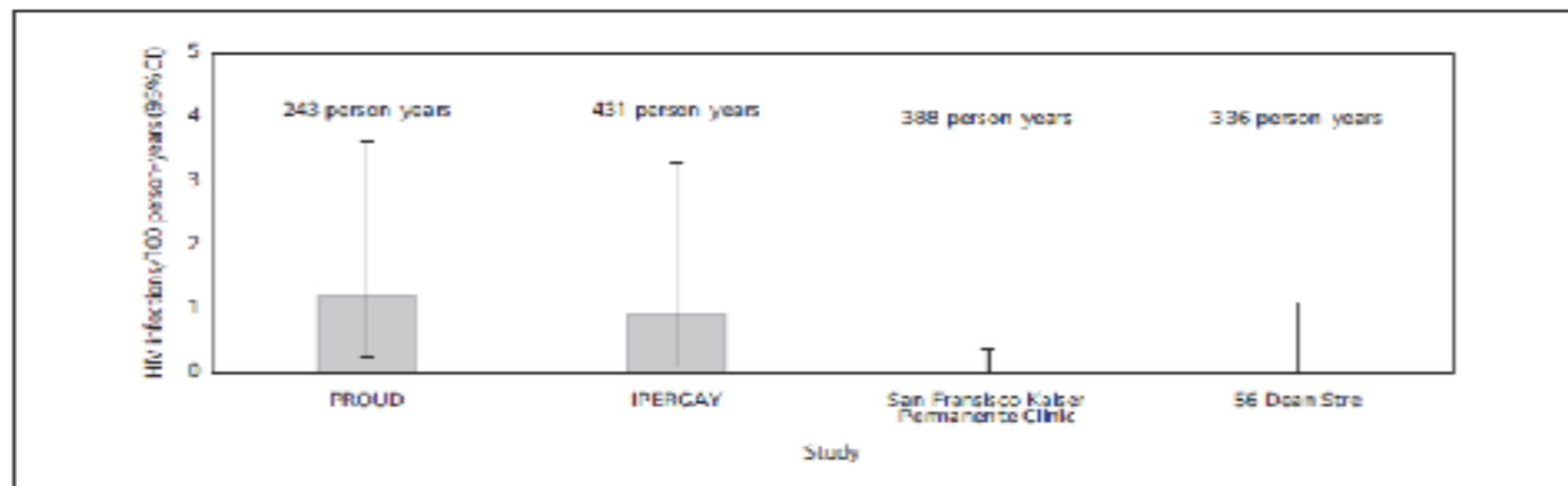


Figure 1. Incidence rate of HIV infections per 100 person-years, 56 Dean Street, compared to other studies.

La PreP et la médecine de ville



Ecrire les nouveaux réseaux

Vers des centres privés ?

La Santé sexuelle ce n'est pas qu'un Plan

PrEP et MG une solution ?

- Questionnaire par mail au Prepeurs de Tenon
- 136 ont répondu sur 396 , démarche faite le 15/01/2018
- 1 - disposez-vous à ce jour d'un médecin traitant ?
 - OUI: 117/136 NON: 19/136
- 2 - souhaitez-vous que nous vous propositions d'ici votre prochaine visite les coordonnées de médecins spécialisés susceptibles de devenir votre médecin traitant ?
 - OUI: 69/136 NON: 67/136



Opportunités manquées de PrEP en 2016 ?

Enquête rétrospective dans la cohorte Dat'AIDS

N= 305 patients avec un **nouveau diagnostic** d'infection VIH en 2016

Infection récente: n= 56
Primo infection: n= 62

108/118 patients éligibles à la PrEP
Age médian: 31 ans
(25;44) (min:19;max:72)



ANRS 95041 Opportunités manquées de PrEP

**Enquête nationale sur les opportunités manquées d'un traitement
pré-exposition en prévention de l'infection par
le Virus de l'Immunodéficience Humaine**

Investigateur coordonnateur: I Poizot-Martin

Co- investigateur Sciences Sociales: B Spire

Co-investigateurs Cliniciens: S Brégigeon, L Cotte, E Cua, O Faucher, G Pialoux

Représentant Associatif: V Leclercq,

ANRS: M Ben Mechlia

