



Actualités dans la prise en charge des IST

Dr Marion PATOUREAU

-

18 janvier 2018

Sommaire

Stratégie mondiale du secteur de la santé contre les
IST 2016-2021

Développement d'un nouveau traitement contre
Neisseria Gonorrhoeae

Mycoplasma genitalium

Actualités sur les vaccins contre les IST

Les implications de la mise en œuvre de la PrEP

Doxycycline en prophylaxie, quel avenir?



STRATÉGIE MONDIALE DU SECTEUR
DE LA SANTÉ CONTRE

LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES 2016-2021

VERS L'ÉLIMINATION DES IST

CONTEXTE : POURQUOI
LA RIPOSTE AUX
INFECTIONS SEXUELLEMENT
TRANSMISSIBLES
DEVRAIT ETRE UNE
PRIORITE MONDIALE

Les IST :

Mettent en péril

le bien-être global

la qualité de vie

la reproduction

la santé des nouveau-nés et des enfants

Favorisent la transmission du VIH

Favorisent les modifications cellulaires à l'origine de cancer

Provoquent une pression financière (des ménages et systèmes nationaux de santé des pays à revenu faible ou intermédiaire)

Stérilité : CT et NG causes
majeures de stérilité dans le monde

Syphilis gravidique responsable de plus de
300 000 décès fœtaux et néonataux/an +
décès précoces de 215000 enfants

Cancer du col utérin : HPV
responsable de 530 000 cas
de cancer et 264 000 décès

Le déficit de données de certains pays concernant les IST nuit à la riposte mondiale.

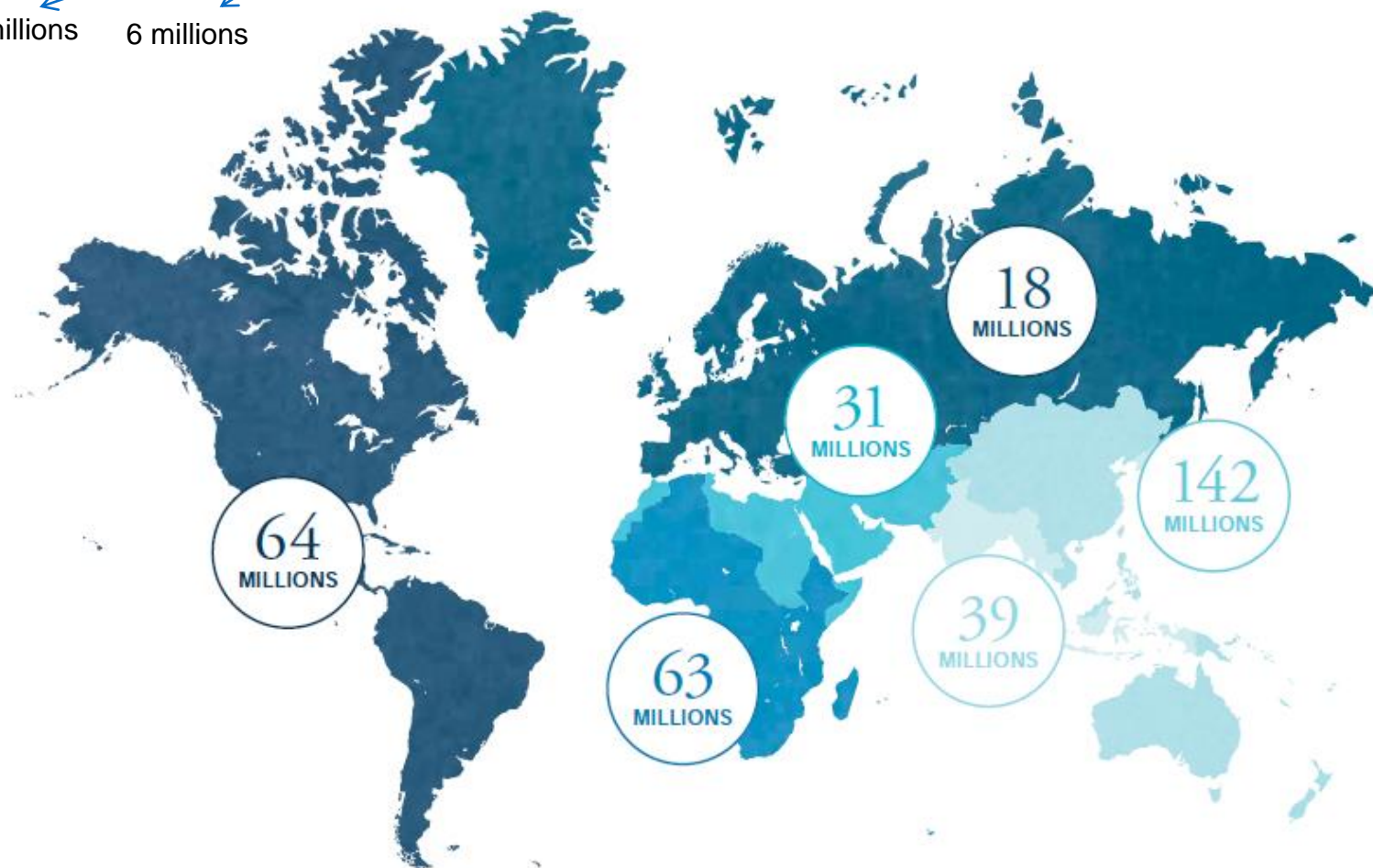
Une des actions prioritaires du projet OMS = se procurer de meilleures données (pour pouvoir identifier les domaines d'intervention prioritaires)

Infections sexuellement transmissibles curables :
 chlamydia, gonorrhée, syphilis, trichomonase

131 millions ← 78 millions ← 6 millions → 142 millions

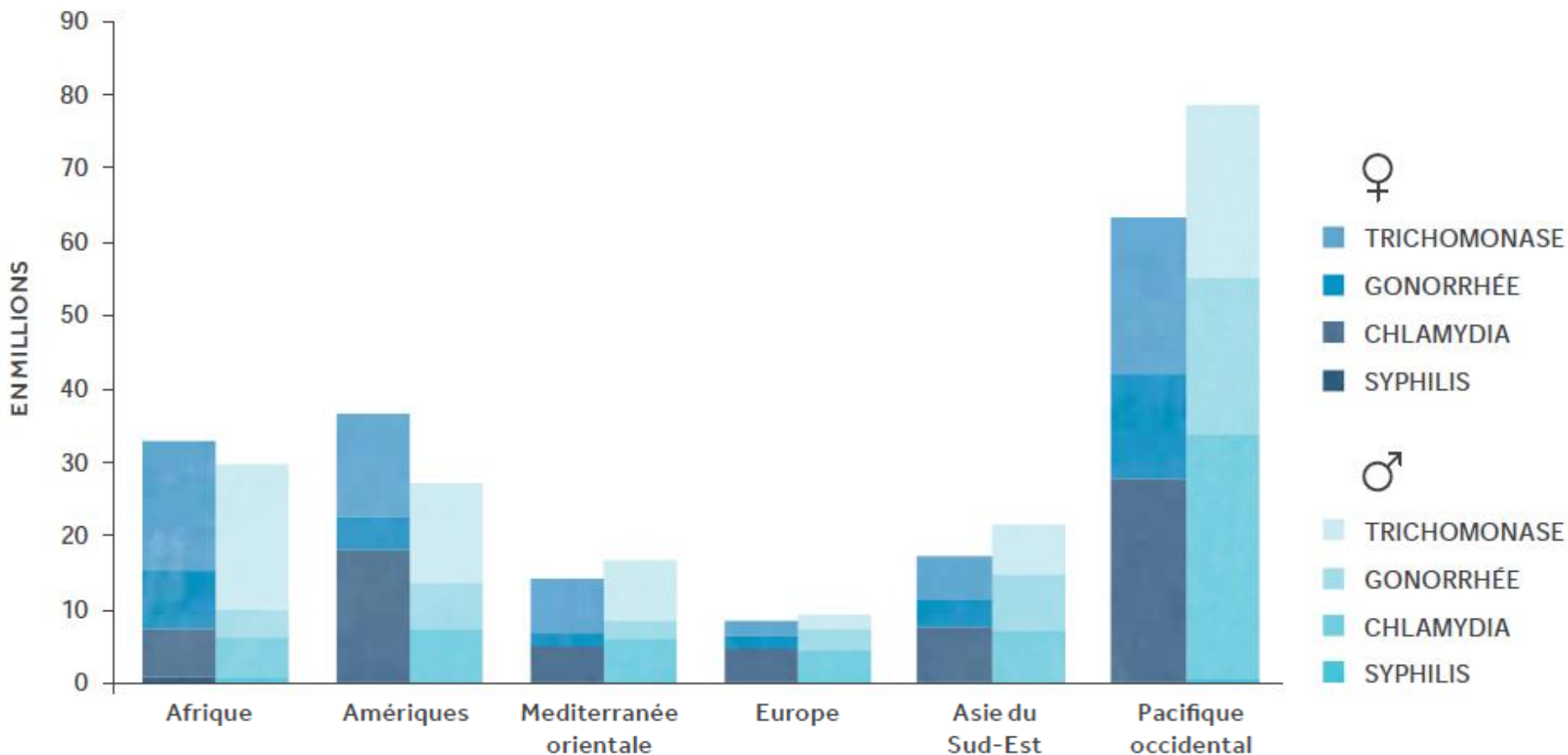
HSV2 : 417 millions
 HPV : 291 millions de femmes

**357
 MILLIONS DE
 NOUVEAUX
 CAS D'IST
 CURABLES
 CHEZ LES 15-
 49 ANS DANS
 LE MONDE
 EN 2012**



- Région OMS des Amériques
- Région OMS de l'Afrique
- Région OMS de la Méditerranée orientale
- Région OMS de l'Europe
- Région OMS de l'Asie du Sud-Est
- Région OMS du Pacifique occidental

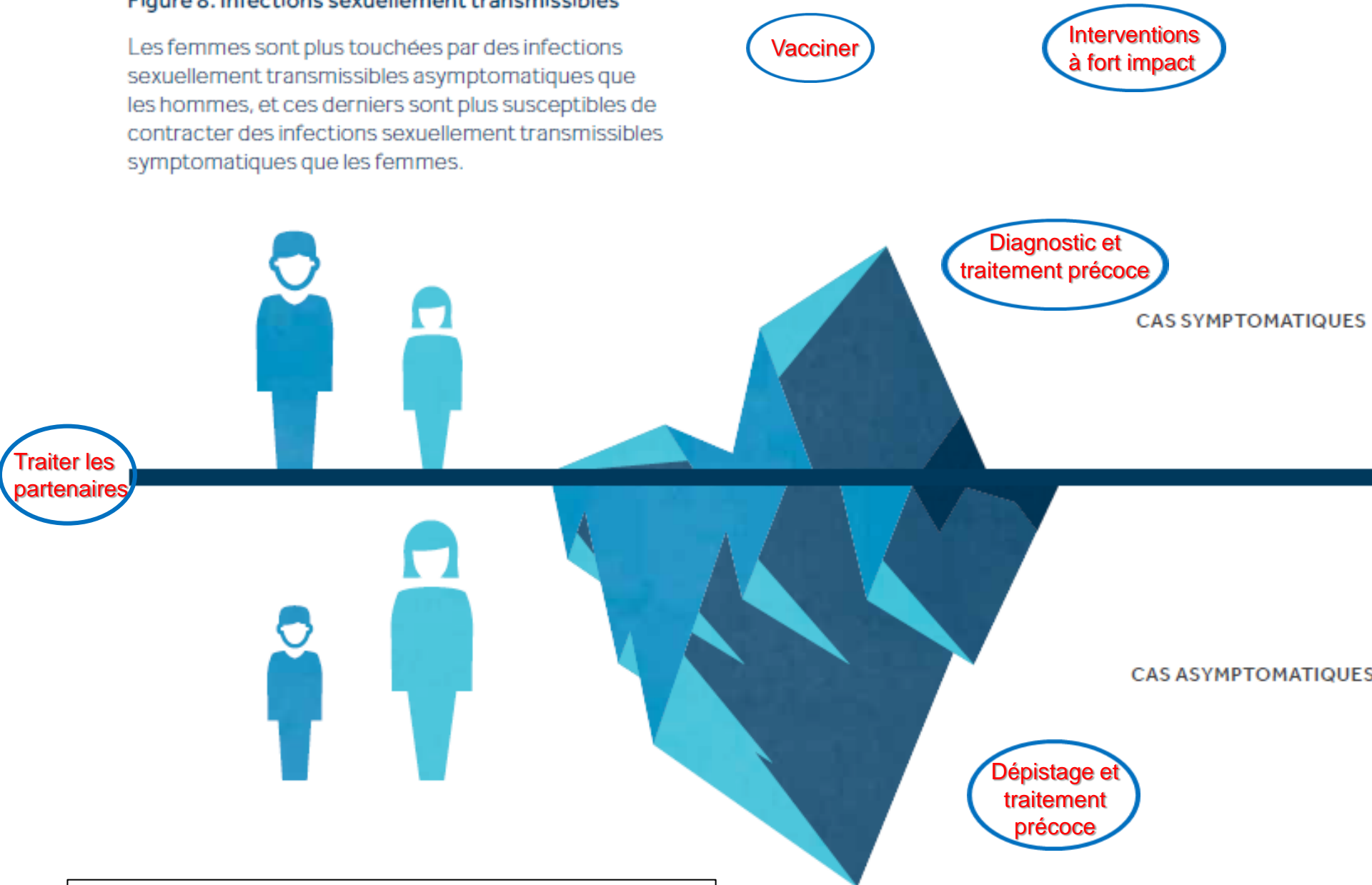
INCIDENCE RÉGIONALE ESTIMATIVE DE QUATRE IST GUÉRISSABLES SELON LE SEXE, 2012



Ces 4 IST touchent à peu près autant les hommes que les femmes avec des variantes selon les régions. Les complications, elles, touchent plus les femmes

Figure 8. Infections sexuellement transmissibles

Les femmes sont plus touchées par des infections sexuellement transmissibles asymptomatiques que les hommes, et ces derniers sont plus susceptibles de contracter des infections sexuellement transmissibles symptomatiques que les femmes.



La plupart des IST sont silencieuses!

Les progrès notables:

Baisse non négligeable d'*Haemophilus ducreyi* (*chancre mou*) chez les patients atteints de syphilis et de certaines séquelles de ces infections comme la conjonctivite néonatale.

Accroissement du nombre de **femmes enceintes testées** pour la syphilis et le VIH ainsi qu'un meilleur accès au traitement adéquat

Accès accru au **vaccin HPV** diminue les lésions liées au cancer du col utérin : à renforcer

Innovations potentiellement vitales à développer : - dépistages IST réalisables sur le lieu des soins
- vaccins contre les IST

Stratégie mondiale axée prioritairement sur 3 IST:

- 1) *Neisseria gonorrhoeae* : en raison de l'augmentation du risque de gonorrhée incurable et du risque de co-infection avec d'autres IST notamment *Chlamydia trachomatis*
- 2) *Treponema pallidum*, associé à l'élimination de la syphilis congénitale donc mise en place de systèmes robustes permettant le dépistage et traitement des femmes enceintes et la lutte contre la syphilis dans les groupes spécifiques
- 3) *Papillomavirus humain*, en mettant l'accent sur la vaccination (objectif éliminer le cancer du col utérin et les verrues génitales)

Il existe des interventions d'un bon rapport coût/bénéfice pour ces 3 IST

Evidemment *Chlamydia trachomatis* est aussi un problème majeur reconnu par l'OMS notamment le taux d'infection croissant chez l'adolescent. Le dépistage (notamment sur les lieux de soins) = étape essentielle dans la lutte contre cette IST

LA VISION

Zéro nouvelle infection, zéro complication et décès lié à une infection sexuellement transmissible, et zéro discrimination dans un monde où chacun accède gratuitement et facilement à des services de prévention et de traitement des infections sexuellement transmissibles, de façon à vivre longtemps et en bonne santé.

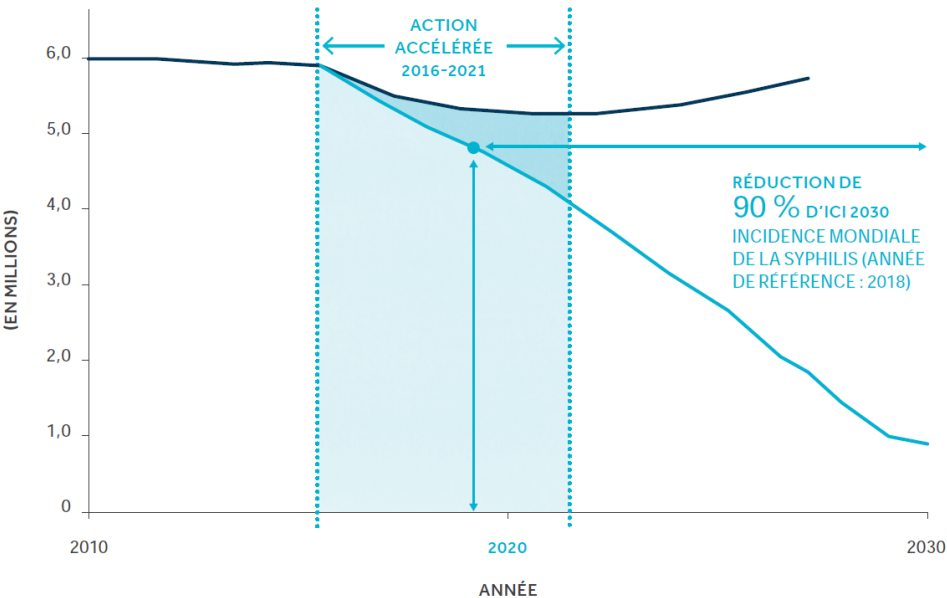
LE BUT

Éliminer les épidémies d'infections sexuellement transmissibles en tant que problèmes majeurs de santé publique.¹¹

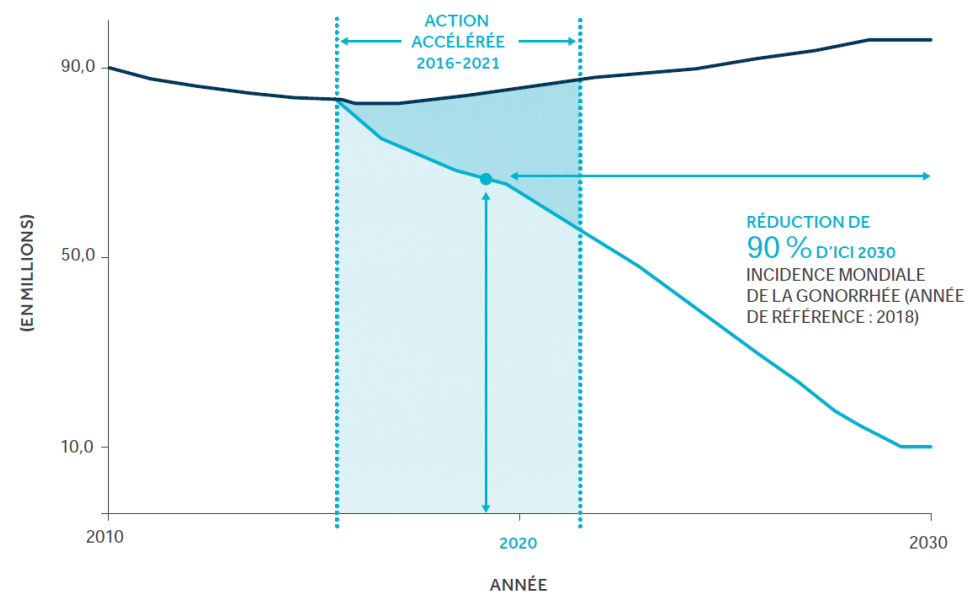
LES CIBLES MONDIALES POUR 2030

- réduction de 90 % de l'incidence mondiale de *T. pallidum* (année de référence : 2018) ;
- réduction de 90 % de l'incidence mondiale de *N. gonorrhoeae* (année de référence : 2018) ;
- 50 cas de syphilis congénitale pour 100 000 naissances vivantes au maximum dans 80 % des pays ;
- maintien d'un taux de couverture de 90 % à l'échelle nationale et d'au moins 80 % dans chaque district (ou toute unité administrative équivalente) dans les pays où le vaccin du papillomavirus humain est inscrit dans le programme national de vaccination.

INCIDENCE DE LA SYPHILIS



INCIDENCE DE LA GONORRHÉE



Le projet de stratégie s'appuie sur 3 cadres généraux:




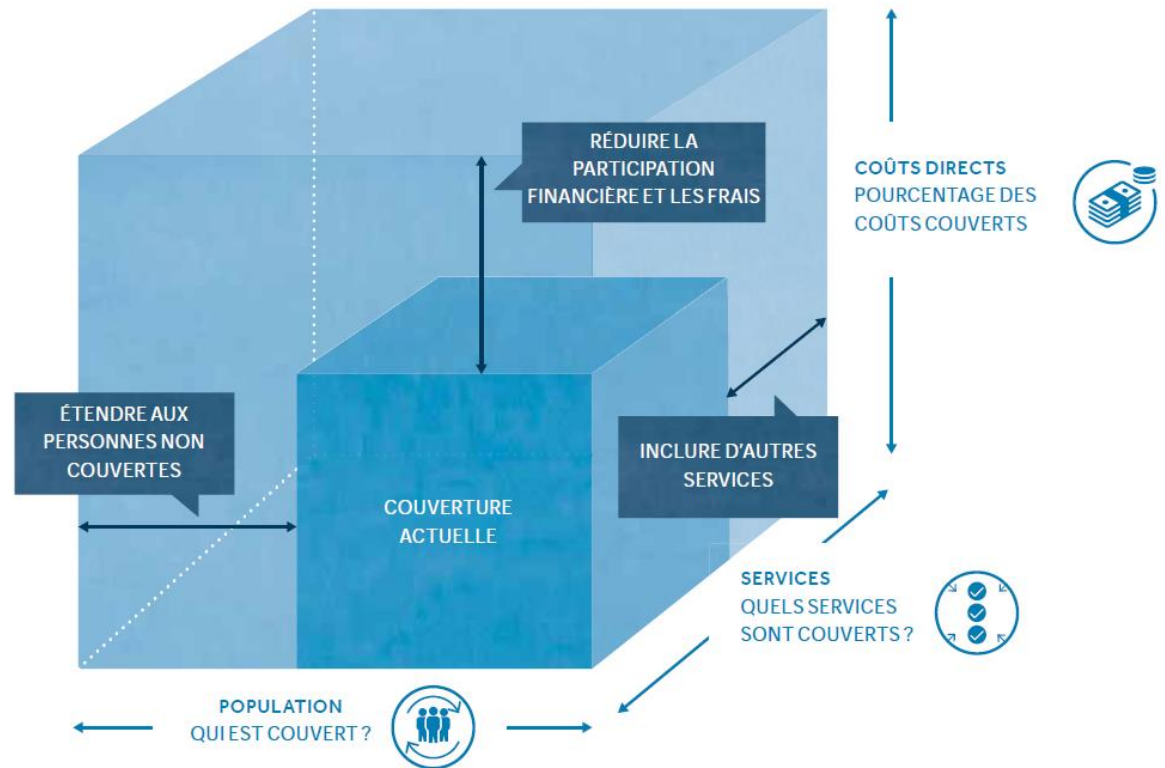
- Couverture sanitaire universelle 
- Chaîne de services de lutte contre les IST 
- Approche de santé publique 



Figure 4. Les trois dimensions de la couverture sanitaire universelle : Toute la population reçoit les services dont elle a besoin et d'un niveau de qualité suffisant pour faire la différence sans rencontrer d'obstacles financiers



Dépistage du cancer du col utérus - Kenya



Collaboration OMS/Pays/Tous partenaires concernés

MISE EN ŒUVRE DE LA
STRATÉGIE : LEADERSHIP,
PARTENARIATS,
RESPONSABILISATION,
SUIVI ET ÉVALUATION

RESPONSABILISATION AUX NIVEAUX MONDIAL ET NATIONAL

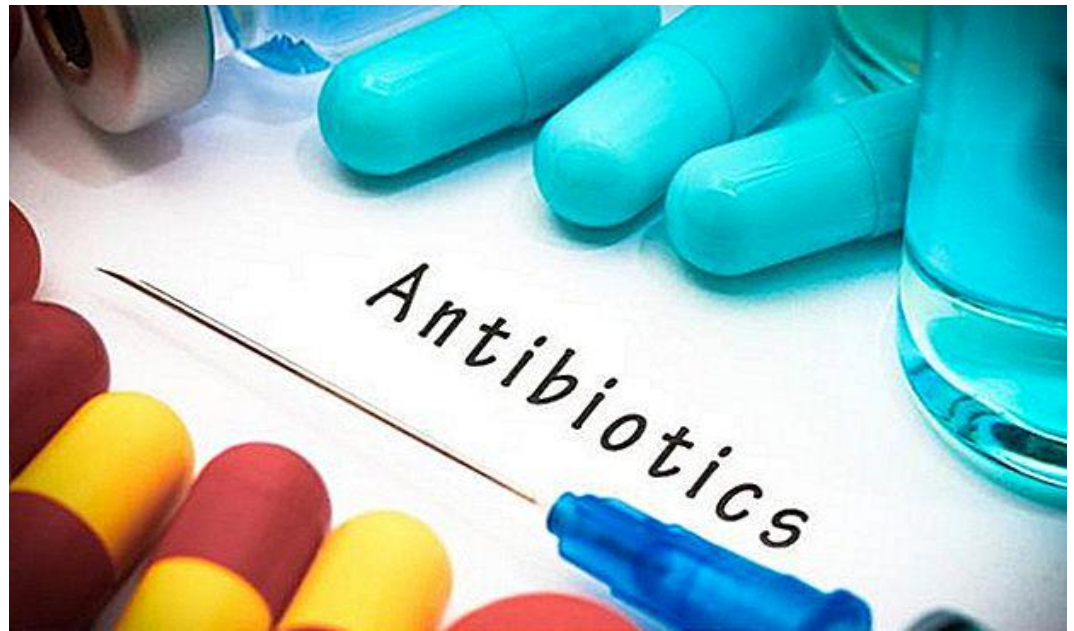
- Atelier régional pour faire connaître la stratégie mondiale
- Plan de travail mondial et plans régionaux
- Réunions régionales avec tous les pays
- Ateliers nationaux
- Renforcement des systèmes nationaux de surveillance pour mesurer l'impact de la stratégie

SUIVI, ÉVALUATION ET RAPPORTS

- Suivi et communication des progrès accomplis vers la réalisation des objectifs et cibles définis à l'échelle mondiale
- Suivi et évaluation de la riposte à l'échelon national
- Cadre de l'OMS pour une gestion fondée sur les résultats

ESTIMATION DU COÛT D'EXÉCUTION DE LA STRATÉGIE

- US \$18,2 milliards durant les cinq années visées, soit 2016-2021



**DÉVELOPPEMENT D'UN
NOUVEAU TRAITEMENT CONTRE
*NEISSERIA GONORRHOEAE***

Chtouille

Blennorragie

Chaude pisse

Gonococcie

Castapiane

78 millions de nouveaux cas dans le monde en 2012

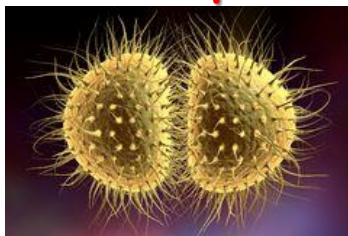
2014/2015:
+11% Royaume-Uni
+13% Etats-unis
+15% Canada
Jusqu'à +146% certains états australiens

accouchement prématuré
conjonctivite purulente (risque de cécité)
→ nitrate d'argent/antibiotique
abcès du cuir chevelu
infection disséminée

incidence

santé néonatale

une IST inquiétante



fertilité

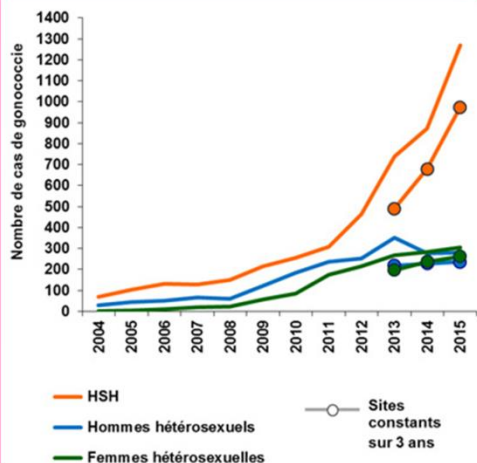
coûts induits/morbidité

Salpingite, GEU, stérilité,
Prostatite, orchépididymite,
Septicémie, arthrite...

Pourquoi?

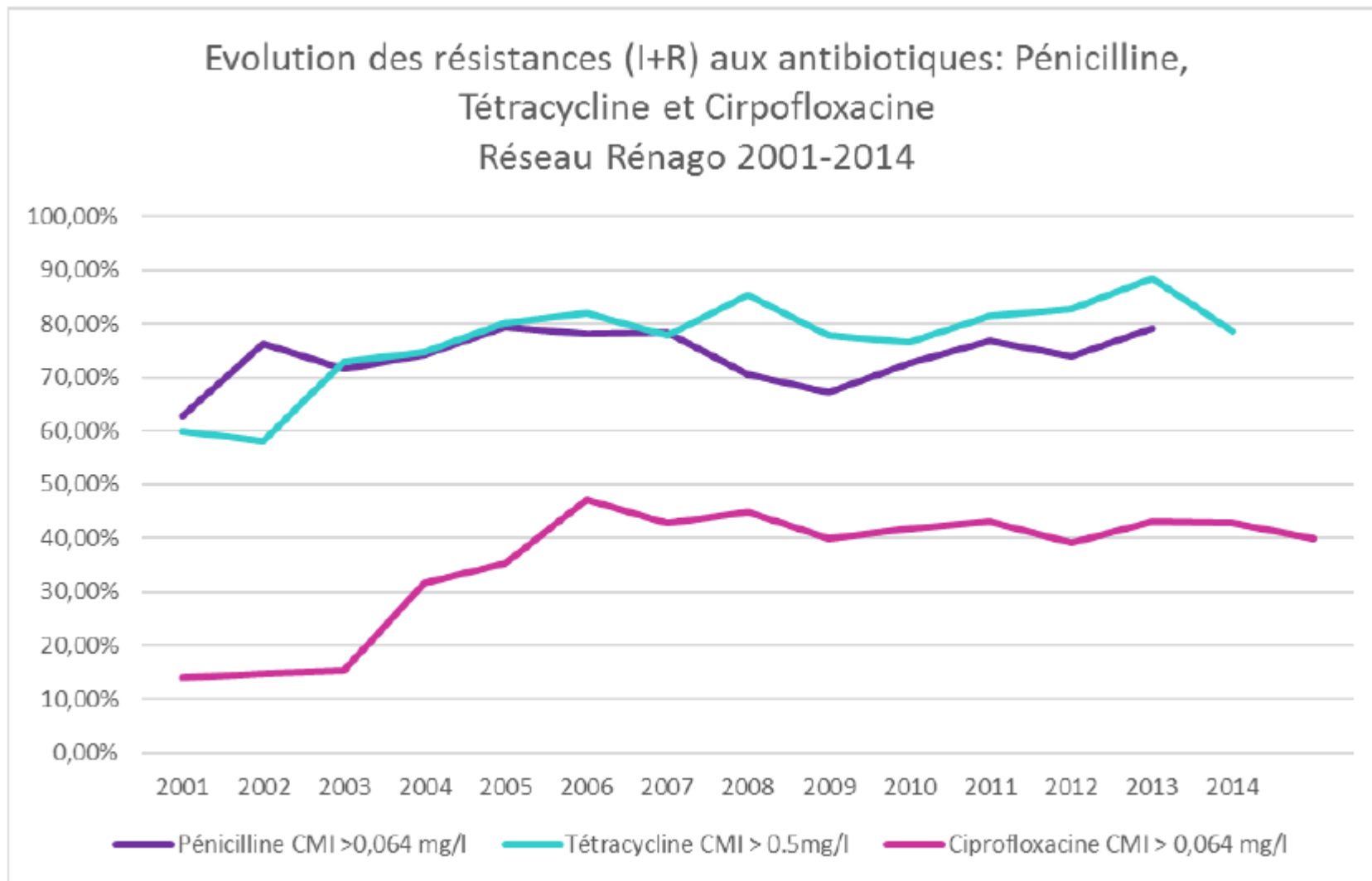
Usage préservatif ↓
Voyages
Traitements inadéquats ou incomplets

apparition de souches résistantes



Évolution du nombre de gonococcies selon l'orientation sexuelle, réseau des cliniciens RésIST, France, 2004-2015. InVS

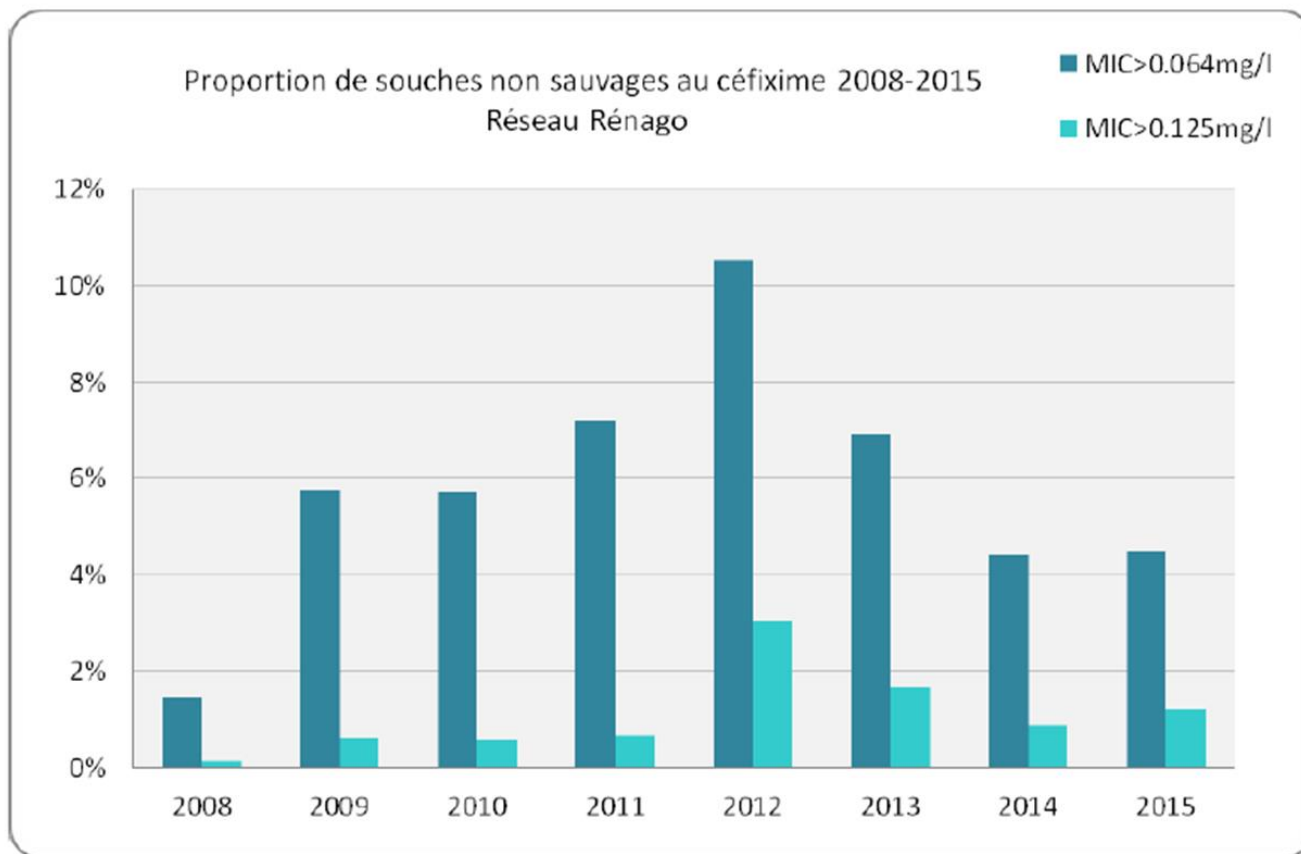
UNE LONGUE HISTOIRE...



Pénicilline et tétracycline stable depuis plusieurs années.

Cirpofloxacine : forte augmentation des souches résistantes entre 2001 et 2006 puis stabilisation

Cefixime



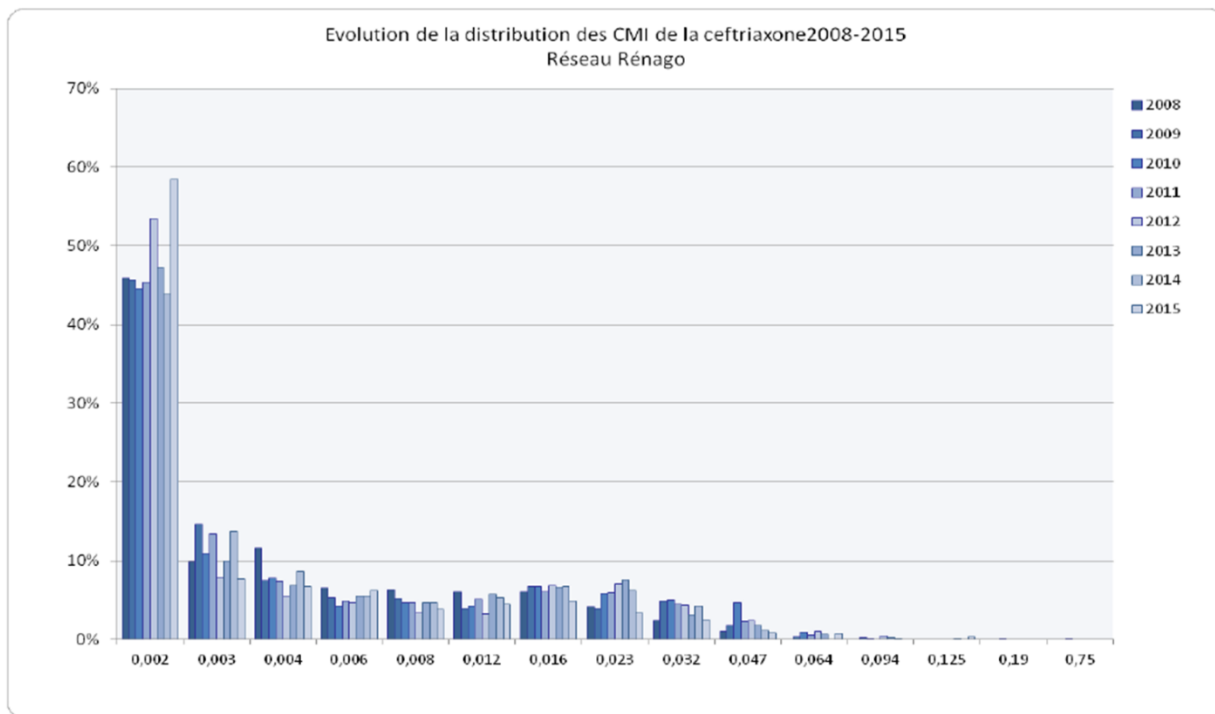
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
MIC > 0.064 mg/l	1,48%	5,77%	5,72%	7,22%	10,52%	6,90%	4,42%	4,47%
MIC > 0.125 mg/l	0,12%	0,59%	0,57%	0,66%	3,02%	1,68%	0,88%	1,19%
Total	1,60%	6,36%	6,29%	7,87%	13,54%	8,58%	5,31%	5,66%

Augmentation de la proportion de souches non sauvages (CMI > 0,064 mg/L) au Céfixime entre 2008 et 2015: **1,6% → 5,66%**

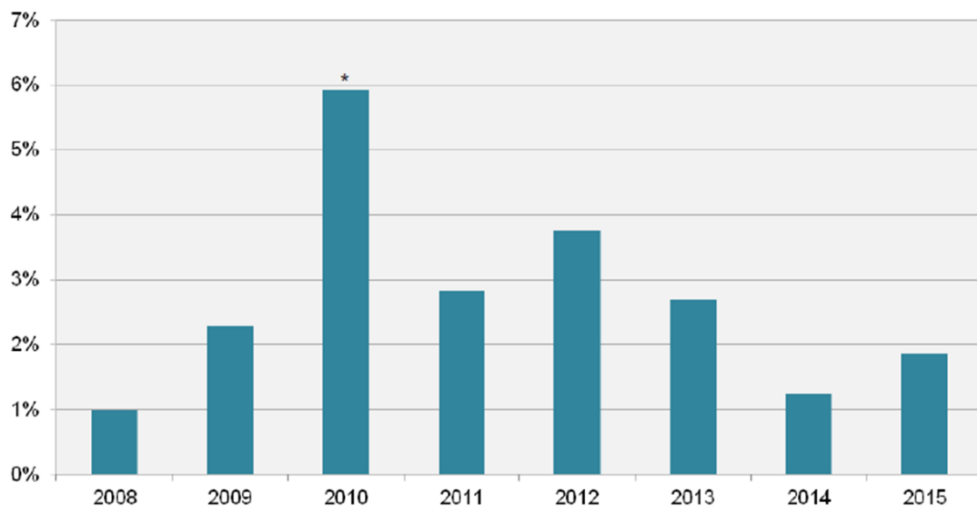
Augmentation de la proportion de souches résistantes (CMI > 0,125 mg/L) : **0,12% → 1,19%** (pic à 3% en 2012)

Ceftriaxone

Majorité des souches sensibles
Valeurs de CMI basses



Proportion de souches non sauvages à la ceftriaxone (CMI >0,032 mg/L) 2008-2015
Réseau Rénago



Variations de la proportion de souches non sauvages (CMI > 0,032 mg/L)

Surveillance+++

*2010: 2 souches résistantes (CMI > 0,125 mg/l)

Recommandation actuelle pour le traitement des gonococcies génitales/anales/pharyngées non compliquées :

- **culture indispensable +++**

- ceftriaxone : 500 mg IM dose unique (peut être utilisé en sous-cutané ou en IV en cas d'anomalie de l'hémostase)
+ azithromycine 1g per os (action contre *chlamydia trachomatis* +/- *mycoplasma genitalium*)

L'association des 2 antibiotiques = traitement du gonocoque

NB: Reco IUSTI mondiale : abandonner les C3G per os (notamment cefixime)

- Revoir le patient à J3 si persistance des symptômes
- contrôle clinique nécessaire à J7 + contrôle bactériologique à J7 recommandé en cas d'échec clinique

Sujet allergique :

La spectinomycine n'est plus disponible (n'était pas très efficace sur infections pharyngées)

1) azithromycine: 2g per os dose unique

ou

2) gentamicine : 240 mg IM dose unique

ou

3) ciprofloxacin: 500 mg per os dose unique

contrôle bactériologique à J7 obligatoire à tous les sites infectés à J0.

contrôle clinique nécessaire à J7 avec contrôle de la sensibilité de la souche sur l'antibiogramme fait à J0 et éventuelle prescription d'un autre traitement alternatif.

En cas d'impossibilité d'administrer un traitement alternatif : désensibilisation aux bêtalactamines et ceftriaxone

Penser à traiter le(s)
partenaire(s) et à dépister
les autres IST!

DONC UNE LONGUE HISTOIRE... ... QUI CONTINUE

Dans 77 pays apparition récente de souches de gonocoque anormalement résistantes, en particulier aux traitements de référence.

Identification par l'OMS de :

- **souches multirésistantes (MDR)** = résistance aux C3G par voie orale et à au moins deux macrolides, fluoroquinolones, pénicillines, tétracyclines, aminoglycosides ou carbapénèmes.

- **souches extensivement résistantes (XDR)** = résistance aux C3G par voie intramusculaire et orale ou une résistance aux C3G par voie orale associées à la spectinomycine ,et la résistance à au moins trois macrolides, fluoroquinolones, pénicillines, tétracyclines, aminoglycosides ou carbapénèmes.

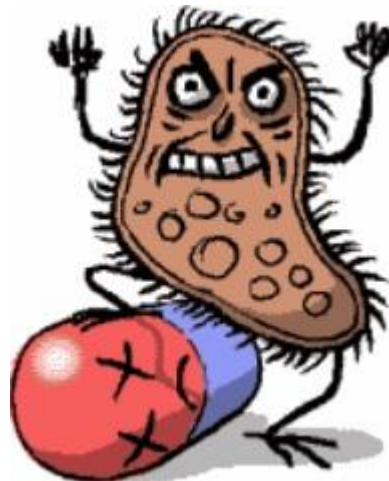


POURQUOI?

L'infection pharyngée, asymptomatique = facteur d'apparition de résistances aux antibiotiques

Transferts horizontaux de gènes de résistance peuvent avoir lieu avec la flore de *Neisseria sp* locale.
(même phénomène d'interaction durable avec la flore commensale au niveau vaginal?)

Traitement antibiotique standard moins efficace sur l'infection pharyngée (79 à 84% d'élimination de *N. gonorrhoeae*) que sur l'infection uro-génitale (96%).



QUOI FAIRE?



Trouver de nouveaux traitements efficaces!

Alerte OMS

3 nouveaux antibiotiques efficaces sur les gonocoques sont en développement clinique :

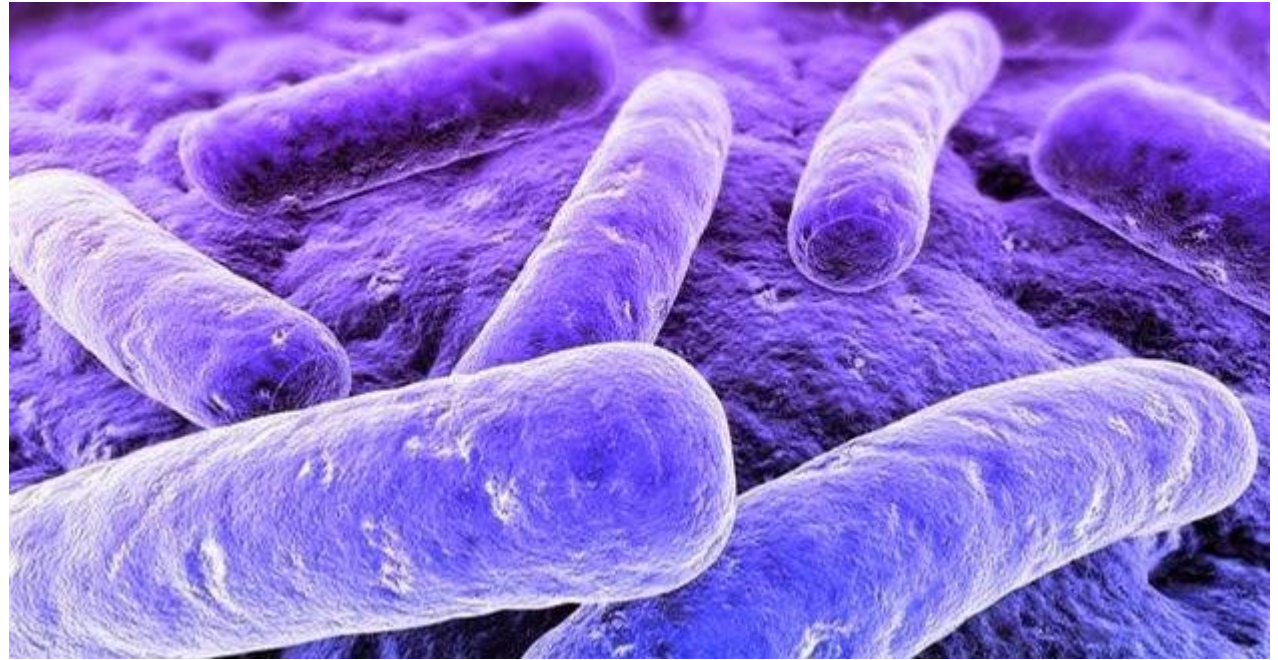
- Solithromycine (macrolides de 4^{ème} génération de la famille des fluorokétolides),
- Zoliflodacine (= ETX0914) 3g en sachet per os pour ttt infection uro-génitale à gono non compliquée
- Gepotidacine (inhibiteurs de la topoisomérase 2).

d'ici 5 à 10 ans (phase IIIb/IV actuellement)

au moins un d'ici 2023

Idéalement favoriser le développement d'associations d'antibiotiques à dose fixe pour augmenter le spectre, l'efficacité et la facilité de prise des traitements et favoriser les bonnes prescriptions donc contribuer à réduire l'apparition d'antibiorésistance.

+ pour être efficace : campagnes d'information sur les mesures de prévention des IST en général

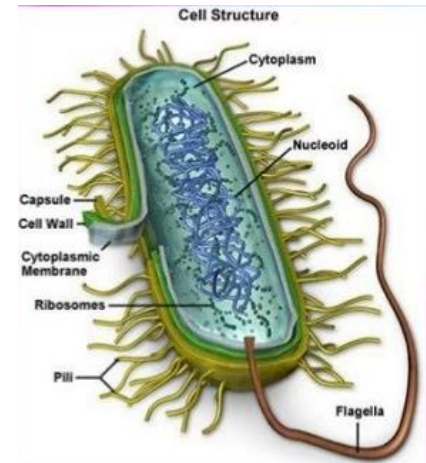


MYCOPLASMA GENITALIUM

MYCOPLASMA GENITALIUM

Bactérie de très petite taille, à très petit génome (une des plus petite bactérie connue, plus petit génome connu (580 kbp, \approx 480 gènes)).

Découverte en 1980 dans le tractus génital de 2 hommes sur 13 ayant une UNG.
Tully, Int J Syst Bacteriol 1983



Émergence de MG comme agent d'IST ?
→ Mieux détecté

Peu de données OMS de prévalence mais quand il y en a MG = 2ème IST la plus fréquente après CT, environ 2% de la population adulte.

résistances aux antibiotiques +++

On risque d'avoir des problèmes à traiter le MG bien plus vite que gono.

Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and Mycoplasma genitalium. Nat Rev Urol 2017; 14: 139-52.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Il y a 20 ans MG pouvait être traité par 1g d'azithro.

Switch du ttt doxycycline au ttt par azithro pour le CT a eu pour effet apparition résistance MG aux macrolides

Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, et al. The Efficacy of azithromycin for the treatment of genital Mycoplasma genitalium: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1389-99.

Manque d'accès facile aux tests diagnostics et aux test de résistances aux antibiotiques

Maintenant ces tests sont disponibles.

La résistance antibiotique:

- mécanisme = mutation de la region V de rRNA 23S

- Une étude : apparait pour 1 patient sur 10 traité par azithromycine

Jensen JS, Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Hamasuna R. Azithromycin treatment failure in Mycoplasma genitalium-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1546-53.

- atteint 50% ou plus en moyenne dans de nombreux pays.

Suède (doxy = ttt de référence de CT) : prévalence de résistance la plus faible d'Europe avec moins de 20%

Björnelius E, Magnusson C, Jensen JS. Mycoplasma genitalium macrolide resistance in Stockholm, Sweden. *Sex Transm Infect* 2017; 93: 167-68.

Groenland 100% (cohorte de 314 patient(e)s de 15 à 65 ans : 9,8% MG (soit 31 patient(e)s)

Gesink DC, Mulvad G, Montgomery-Andersen R, Poppel U, Montgomery-Andersen S, Binzer A, et al. Mycoplasma genitalium presence, resistance and epidemiology in Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2012; 71: 1-8

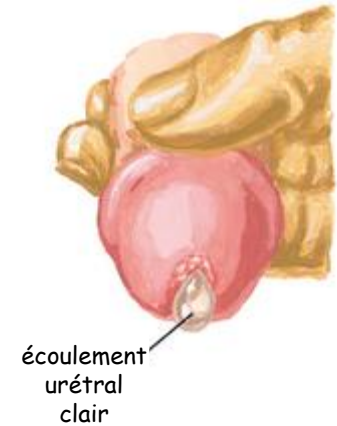
CLINIQUE

Infections à *Mg* pauci-symptomatiques, symptomatologie proche de celle de *C. trachomatis*

Infections génitales basses les plus souvent rencontrées (urétrites chez l'homme +++, cervicite)

Infections génitales hautes possibles.

En pratique clinique, *Mg* peut être diagnostiqué sur des infections récurrentes ou persistantes



DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC RECO IUSTI

Dépistage (au moins 1 des critères suivants)

- Âge < 40 ans et FDR (> 3 partenaires sexuels dans l'année, > 5 partenaires dans la vie et jamais testé, partenaire avec IST, en particulier *MG*)
- Tous les ans, à répéter à 3-6 mois si positif

Diagnostic

- PCR sur 1er jet d'urine, auto-écouvillon vaginal, rectal, écouvillon pharyngé
- Et détection des mutations de R aux macrolides

TRAITEMENT

1- Traitement de 1ère ligne des infections non compliquées à Mg =

. **Azithromycine** (Zithromax®) 1,5 g sur 5 j en l'absence de résistance (500mg J1 puis 250mg/j sur 4j)

2- Si échec alors

. Fluoroquinolone: **Moxifloxacin** (Izilox®) 400 mg/j 7-10 j (14 jours si formes compliquées) (mais déjà des descriptions de multirésistances à ce ttt)

3- Ttt de 3ème intention (souches azithro-R et moxiflo-R) =

. **Pristinamycine** (Pyostacine®) 1g 4X/jour 10 jours. (Pb d'observance possible)

Sitafloxacin = fluoroquinolone de 4ème génération utilisée au Japon avec une bonne réponse sur les MG multirésistants

Jensen JS, Bradshaw C. Management of Mycoplasma genitalium infections - can we hit a moving target? BMC Infect Dis 2015; 15: 343.

Spectinomycine (précédemment utilisé en dose unique pour le ttt du gono) : Peu de données mais une étude de cas une injection quotidienne (douloureuse) pendant 7 jours est efficace sur MG multirésistant.

Falk L, Jensen JS. Successful outcome of macrolide-resistant Mycoplasma genitalium urethritis after spectinomycin treatment: a case report. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 624-25.

+ Autres mesures:

- RSP ou abstinence jusqu'à la fin du traitement+7j ET le traitement des partenaires ET la disparition des symptômes ET contrôle/PCR (à au minimum 3 sem). Reco IUSTI

CONCLUSION

Urgence à trouver de nouveaux antibiotiques

zoliflodacine, gepotidacine, and lefamuline (qui ont montré une efficacité pour d'autres IST) retiennent l'attention...

Des études sont en cours.

Idéalement on trouverait un antibiotique efficace sur MG + CT + NG.



LES VACCINS CONTRE LES IST

CONTEXTE

Préservatifs de moins en moins utilisés

Recrudescence des IST surtout depuis le début du siècle

Des résistances antibiotiques de plus en plus fréquentes (NG - MG)

Les IST facilitent la transmission du VIH

PVVIH ont des risques supérieurs de cancers induits par l'HPV

Pourquoi des vaccins contre les IST?

- Un vaccin efficace et bien utilisé permet l'éradication d'infection
- Protection collective : les « non vaccinés » peuvent bénéficier d'une protection indirecte par les « vaccinés »
- La vaccination individuelle peut libérer de certaines mesures de précaution pour éviter une infection

Les difficultés

- Création de vaccins contre les IST bactériennes difficile
- L'efficacité du vaccin au niveau de la population dépend de l'absorption
- Risque perçu d'acquisition variable
- Coût
- Les vaccins peuvent engendrer une fausse impression de sécurité
- Vaccin contre 1 IST ne protège pas des autres
- Le risque d'infection est réduit mais pas toujours éliminé

LES VACCINS CONTRE LES IST DÉJÀ EXISTANTS

Hépatite B

Adultes présentant un facteur de risque d'exposition sexuelle.

Hépatite A

Hommes ayant des relations Sexuelles avec d'autres Hommes (sérologie préalable)

Human Papilloma Virus

Jeunes filles entre 11 et 14 ans (en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus)

HSH jusqu'à 26 ans (Gardasil® / Gardasil 9®)

VACCINS EN COURS D'ÉTUDE

[Future prospects for new vaccines against sexually transmitted infections.](#)

Gottlieb SL, Johnston C.

Curr Opin Infect Dis 2017; **30**: 77–86.

Herpes simplex virus

Plusieurs études / vaccins HSV-2 en Phase I/II

Diminution des lésions génitales et de l'excrétion virale observée, encourageant...

Treponema pallidum

[Vaccine development for syphilis.](#)

Expert Rev Vaccines. 2017 Jan;16(1):37-44. Epub 2016 Jul 18.

Lithgow KV1, Cameron CE1.

Espoir d'un vaccin avec les nouvelles approches technologiques...

Chlamydia trachomatis

Etude de phase I en cours.

Neisseria Gonorrhoeae

MODELING THE IMPACT OF POTENTIAL VACCINES ON EPIDEMICS OF SEXUALLY TRANSMITTED *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* INFECTION.

GRAY RT¹, BEAGLEY KW, TIMMS P, WILSON DP.

J INFECT DIS. 2009 JUN 1;199(11):1680-8. DOI: 10.1086/598983.

Modélisation de l'impact probable des vaccins sur la prévalence et la morbidité dues aux infections à *Chlamydia trachomatis* dans les populations hétérosexuelles.

Données comportementales, biologiques et cliniques.

Modèle mathématique de la transmission de *chlamydia trachomatis*:

- Effet d'un vaccin sur la charge de *Chlamydia* requise pour infecter les individus sensibles : «charge critique»
- + charge CT chez les individus infectés et leur infectiosité ultérieure.

conclusion

- Protection 100% - administré avant le début de la vie sexuelle : élimination épidémie CT en 20 ans.
- Protection partielle : réduction +++ incidence infection CT
- Vaccination des deux sexes bénéfique sur la morbidité CT, mais cibler les femmes est plus efficace

VACCINS EN COURS D'ÉTUDE

[Future prospects for new vaccines against sexually transmitted infections.](#)

Gottlieb SL, Johnston C.

Curr Opin Infect Dis 2017; **30**: 77–86.

Herpes simplex virus

Plusieurs études / vaccins HSV-2 en Phase I/II

Diminution des lésions génitales et de l'excrétion virale observée, encourageant...

Treponema pallidum

[Vaccine development for syphilis.](#)

Expert Rev Vaccines. 2017 Jan;16(1):37-44. Epub 2016 Jul 18.

Lithgow KV1, Cameron CE1.

Espoir d'un vaccin avec les nouvelles approches technologiques...

Chlamydia trachomatis

Etude de phase I en cours.

Neisseria Gonorrhoeae

[Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study.](#)

Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, Black S.

Lancet. 2017 Sep 30;390(10102):1603-1610. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31449-6. Epub 2017 Jul 10.

Campagne de vaccination/ MenZB (contre *Neisseria Meningitidis B*) de 2004 à 2006 (1 millions de personnes)

Genre *Neisseria* espèces gonorrhoeae et meningitidis : entre 80 et 90% d'homologie au niveau génétique
11 centres de santé sexuelle - 14 730 cas d'IST (1 241 infections à gonocoque, 12 487 cas de chlamydia et 10 002 co-infections)

risque d'infection à gonocoque réduit de 31 % chez des sujets âgés de 15 à 30 ans ayant été vaccinés par rapport à des sujets non vaccinés.

Aujourd'hui, le MenZB n'est plus disponible → Recherches nécessaires pour vérifier si les vaccins récents (Bexsero commercialisé en France) ont un effet sur l'infection à gonocoque

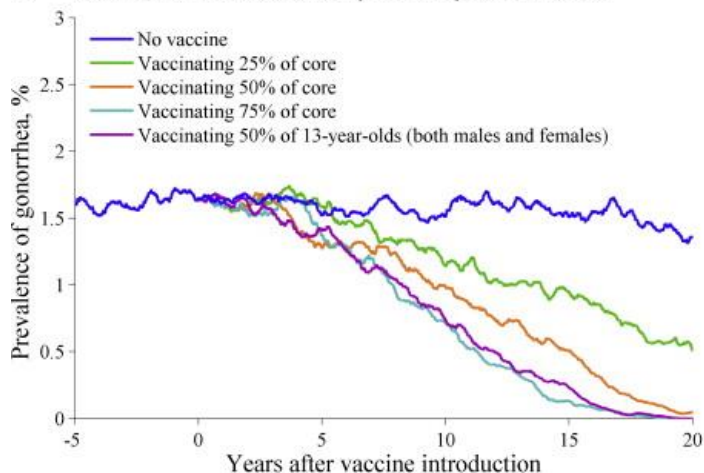
HYPOTHÈSES SUR UN VACCIN ANTI-GONOCOCCIQUE

Etude de modélisation [Craig et al (2015) *Vaccine* 33(36), 420(5)] : impact potentiel de la vaccination contre le gonocoque dans la population hétérosexuelle (inspirée de l'étude de 2009 sur *Chlamydia trachomatis*)

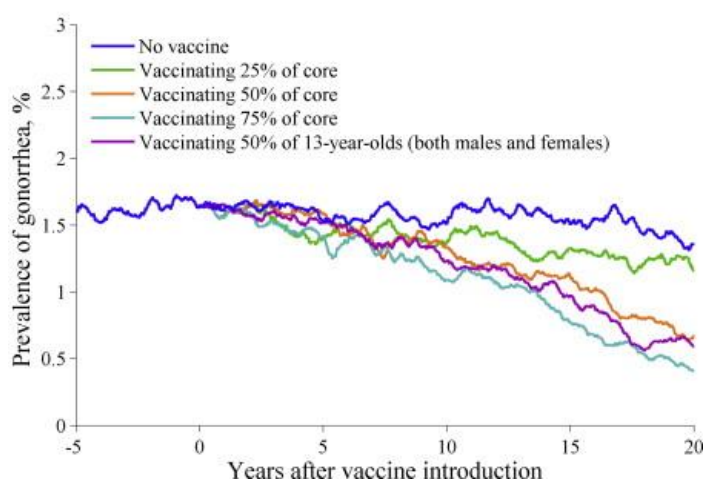
Hypothèses: - efficacité 10 à 100%

- durée de protection : 20 ans

A Vaccines with 100% efficacy and 20 years duration



B Vaccines with 50% efficacy and 20 years duration



Vaccination en population générale:

Vaccination de 50% des 13 ans avec un vaccin efficace pendant 20 ans

- 1) à 100%: diminution de la prévalence de NG de 90% en 17 ans (5 ans plus tard que si 100% des 13 ans vaccinés avec ce même vaccin)
- 2) à 50%: diminution de la prévalence d'environ 50% en 20 ans

Étonnamment, le sexe des personnes vaccinées est sans importance tant que 50% des personnes de la tranche d'âge est vaccinée

Vaccination en population ciblée : groupes à risque (principalement multipartenariat):

- 1) Pour un vaccin efficace à 100% pendant 20 ans : pas de différence significative à vacciner 75% de groupes à risques sans critère d'âge plutôt que 50% des enfants de 13 ans en population générale.
- 2) Pour un vaccin efficace à 50% pendant 20 ans, plus intéressant de vacciner 75% de groupes à risques sans critère d'âge plutôt que 50% des enfants de 13 ans en population générale.

Même un vaccin à efficacité modérée peut avoir un impact important sur la prévalence du gonocoque et ses conséquences.

Chez les HSH, la couverture vaccinale aurait besoin d'être plus élevée pour avoir le même impact.



LES IMPLICATIONS DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA PREP

PREP

PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION AU VIH

Truvada® : FTC emtricitabine (analogue nucléosidique), TDF ténofovir disoproxil (analogue nucléotidique)

AMM en Europe dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte depuis 2005.

RTU PrEP 25 nov 2015 : (recommandations OMS)

Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) en « prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH chez les personnes âgées de 18 ans et plus à haut risque d'acquisition du VIH par voie sexuelle en tant qu'outil additionnel d'une stratégie de prévention diversifiée ».

Deux schémas d'administration sont possibles dans le cadre de cette RTU :

- l'administration continue (1cp/j) : efficacité si 7j (homme) et 21j (femme) de ttt préalable.
- l'administration discontinuée, en fonction de l'activité sexuelle, selon les mêmes modalités que dans l'étude IPERGAY. (sauf chez femmes et patient ayant infection VHB)

AMM PrEP 18 août 2016 (Fev 2017/ANSM):

en association à des pratiques sexuelles à moindre risque.

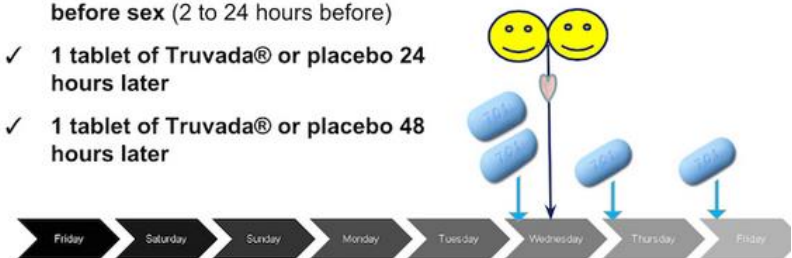
schéma d'administration en continu seulement

la spécialité TRUVADA sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication avec le schéma d'administration continu

Effets secondaires:

- rénaux, attention si HTA, diabète, AINS
- troubles du métabolisme phosphocalcique, ostéoporose

- ✓ 2 tablets of Truvada® or placebo before sex (2 to 24 hours before)
- ✓ 1 tablet of Truvada® or placebo 24 hours later
- ✓ 1 tablet of Truvada® or placebo 48 hours later



Initiation hospitalière
puis suivi en ville possible

Ongoing PrEP Clinical Trials

Study	Phase	Study Population	Study Interventions	Results Expected
MTN 008 [105]	Phase I	90 Pregnant and 15 breastfeeding women in the US	1% tenofovir gel used daily	2013
CONRAD 118 [106]	Phase I	54 Women in the US	1% tenofovir gel with antifungal cream, antimicrobial gel, or contraceptive ring	TBD
MTN 013/IPM 026 [116]	Phase I	48 Women in the US	Dapivirine vaginal ring, Maraviroc vaginal ring, or Dapivirine/Maraviroc combination ring inserted for 28 days	2013
TMC278-MWRI-01 [118]	Phase I	90 Women in the US	600 or 1200mg of long acting TMC278 (rilpivirine) administered as a single IM dose, multiple dosing groups TBD	End of 2013
CONRAD 120 [106]	Phase I	36 Women in the US	1% tenofovir vaginal ring inserted for 3 months	End of 2012
IPM 014 a/b [115]	Phase I/II	380 Women at multiple study sites in Africa	Dapivirine gel used daily	End of 2012
IPM 020 [115]	Phase I/II	128 Women in the US	Dapivirine gel used daily	End of 2012
MTN 017 [108]	Phase II	186 MSM and transgender women in Peru, South Africa, Thailand, and the US	Tenofovir gel formulated for rectal used daily before and after sex with Truvada by mouth daily	2014
HPTN 067 [112]	Phase II	360 MSM and 180 high risk heterosexual women	Truvada taken daily, pre- and post- intercourse, or twice weekly plus post- intercourse	TBD
HPTN 069 [117]	Phase II	400 MSM and 200 Women	Truvada alone, maraviroc plus Truvada, maraviroc plus emtricitabine, or maraviroc alone	TBD
VOICE [109]	Phase II	2000 High Risk women in Uganda, South Africa, and Zimbabwe	Daily Truvada tablet	2013
FACTS 001 [103]	Phase III	2200 Heterosexual women at 9 sites in Africa	1% tenofovir gel applied 12 h before and after sex	2014
CAPRISA 008 [104]	Phase III	700 Women from CAPRISA 004 in South Africa	1% tenofovir gel applied 12 h before and after sex	2015
ANRS iPERGAY [113]	Phase III	1900 MSM in Europe	Truvada taken before and after intercourse	2016
MTN 020 (ASPIRE) [114]	Phase III	3476 Women at multiple study sites in Africa	Dapivirine vaginal ring inserted every 4 weeks	2014–2015
IPM 027[115]	Phase III	1650 Women in Africa	Dapivirine vaginal ring inserted every 4 weeks	2015

Les situations varient.
Les modes de protection aussi.

PRÉSERVATIFS / PREP / TPE / TASP / DÉPISTAGES

Tous les modes de protection sont disponibles sur sexosafe.fr

Ministère de la Santé publique et de la Sécurité de la vieillesse
1-800-361-5100 (téléphone) / 1-800-361-5100 (télétexte) / 1-800-361-5100 (visio)

Les situations varient.
Les modes de protection aussi.

PRÉSERVATIFS / PREP / TPE / TASP / DÉPISTAGES

Tous les modes de protection sont disponibles sur sexosafe.fr

Ministère de la Santé publique et de la Sécurité de la vieillesse
1-800-361-5100 (téléphone) / 1-800-361-5100 (télétexte) / 1-800-361-5100 (visio)

Les situations varient.
Les modes de protection aussi.

PRÉSERVATIFS / PREP / TPE / TASP / DÉPISTAGES

Tous les modes de protection sont disponibles sur sexosafe.fr

Ministère de la Santé publique et de la Sécurité de la vieillesse
1-800-361-5100 (téléphone) / 1-800-361-5100 (télétexte) / 1-800-361-5100 (visio)

Essais chez les femmes en Afrique, mauvaise observance, peu concluants

iPrEx (HSH, USA) - 2007/ 2010 - HIV négatif, truvada versus placebo, double aveugle, prise continue + stratégies RDR VIH (counseling , dépistage, préservatifs, vaccinations, TPE, traitement IST)

PARTNERS (couples hétéros sérodiscordants, Afrique subsaharienne) - 2008/2012, HIV négatif: truvada versus ténofovir versus placebo, double aveugle, prise continue + stratégies RDR VIH

PROUD (HSH, UK) - 2012/2015- en ouvert, HIV négatif :truvada immédiat versus truvada différé de 1 an, prise continue + stratégies de RDR VIH.

Arrêt de l'étude le 16 /10/2014, car très haute efficacité de la PrEP, il n'est plus éthique de ne pas donner le truvada.

IPERGAY (HSH, France/Canada)- 2012/2015, double aveugle, truvada versus placebo en prise séquentielle + stratégies de RDR du VIH. 2cp avant l'acte sexuel(24 à 2H avant), puis 1cp toutes les 24H, avec obligatoirement 2 prises après le dernier rapport non protégé). Donc 1 rapport nécessite 3 prises, et 4cp de Truvada).

Arrêt quand publication des résultats de PROUD en 10/2014.

Actuellement :

PrEP Truvada utilisé dans 17 pays du monde

2012 à 2015 : 738% d'augmentation de l'utilisation de la PrEP

En Afrique du sud, la PrEP est principalement utilisée par les travailleurs du sexe

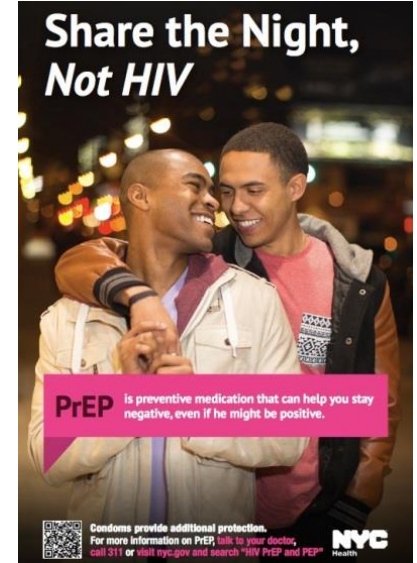
Belgique, Portugal et Brésil ont eu la PrEP très tôt

>160 000 personnes sous PrEP mais couverture < 5% de l'objectif de l'UNAIDS (3 millions de personnes d'ici 2030)

À Nantes :

CeRRISE : **C**entre de **R**éduction des **R**isques liés à la **S**exualité

File active environ 180 PrEPeurs



OUTILS DE PRÉVENTION COMBINABLES DISPONIBLES

Les incontournables:

Préservatif

TPE

TasP

Mais aussi:

Dépistage régulier du VIH et des autres IST

Vaccins : VHB, VHA, HPV



IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE

Méta-analyse:

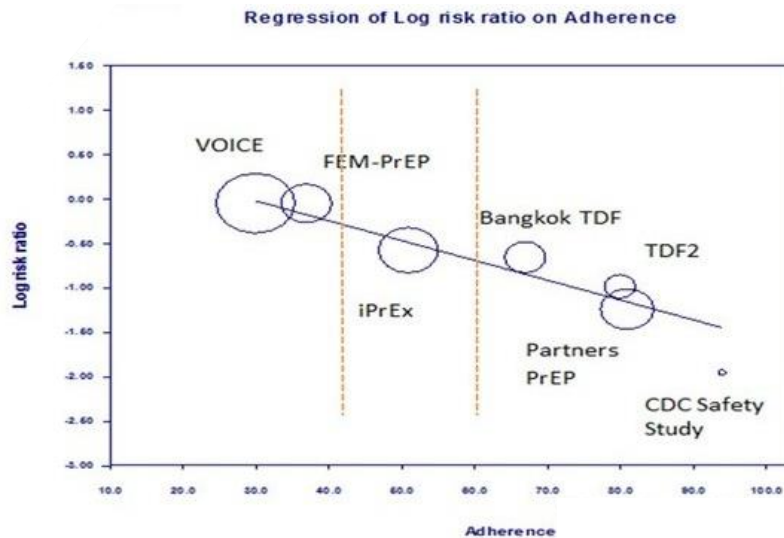
HIV PrEP Trials: The Road to Success

[Melanie R Nicol](#), PharmD, [Jessica L Adams](#), PharmD, BCPS, and [Angela DM Kashuba](#), BScPhm, PharmD, DABCP
[Clin Investig \(Lond\)](#). Author manuscript; available in PMC 2014 Mar 1. Published in final edited form as: Clin Investig (Lond). 2013 Mar; 3(3): 10.4155/cli.12.155.

Une parfaite observance = facteur déterminant de l'efficacité préventive du traitement

Des applications existent pour aider à l'observance des PrEPeurs

Facteurs prédictifs du succès : adhésion du patient au traitement + bonne observance



“Nonadherence’: A bitter pill for drug trials”

science october 17, 2014



La mauvaise observance dans les essais clinique peut:

- diminuer des effets apparents d'un médicament par rapport au placebo
- masquer les effets secondaires d'un médicament ou des risques pour la sécurité.

La protection tractus vaginal nécessite des doses 3 fois plus importantes que pour la protection colo-rectale → observance à la PrEP chez les femmes est encore plus importante pour être efficace.

Certains chercheurs compensent donc ce problème par une surveillance biologique de l'observance au traitement : test sanguin (reflet des 48 dernières heures), cheveux...

POURQUOI UN FREIN À LA MISE EN ŒUVRE?

Stigmatisation ARV, VIH, être à risque pour le VIH, avoir une sexualité active

→ importance des prescripteurs

Un frein est la crainte que ça ne soit **pas «safe»**

→ mais bonne tolérance générale, rénale (si pb retour à la normale à l'arrêt du traitement), os (perte de 0,4 à 1,5% du BMD mais pas d'augmentation du nombre de fracture)

→ grossesse : pas de problème à la naissance; pas de mort maternelle, négligeable au niveau des conséquences allaitement maternel

Le coût

408€



180€

Pb dans certains pays/certaines **cultures** ou la prévention n'est pas courante/comprise

La peur:

Médicaliser la prévention

Incitation à ne pas utiliser le préservatif

→ Pas de modification des comportements dans ce sens lors des essais et même légère augmentation de l'utilisation des préservatifs

Peur morale (comme il y a eu pour la contraception)

Comparaison PrEP/contraception

Diminution des contaminations non désirées
/
diminution des grossesses non désirées

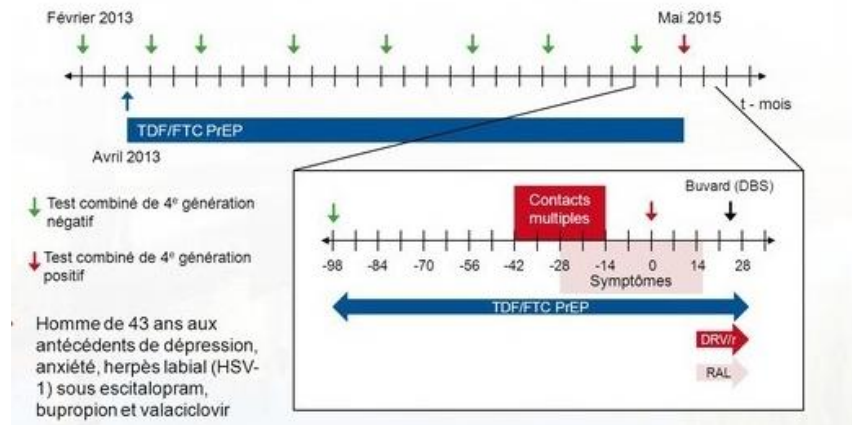


INDUCTION DE RÉSISTANCE

Niveau de résistance induit par le PrEP : très faible dans toutes les études sur la PrEP

La seule crainte de générer des résistances serait une infection VIH indétectable à l'initiation de la PrEP → respecter les recommandations notamment éliminer une infection VIH avant l'initiation de la PrEP

Echec de la PrEP possible par transmission d'un virus déjà résistant au TDF/FTC : un cas répertorié (CROI 2016):



[Lancet HIV](#). 2017 Nov;4(11):e522-e528. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30132-7. Epub 2017 Sep 14.

Acquisition of wild-type HIV-1 infection in a patient on pre-exposure prophylaxis with high intracellular concentrations of tenofovir diphosphate: a case report.

[Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, Woittiez LR, Cornelissen M, Jurriaans S, Kootstra NA, Anderson PL, Reiss P, de Vries HJC, Prins JM, de Bree GJ; Amsterdam PrEP Project team in the HIV Transmission Elimination Amsterdam Consortium \(H-TEAM\).](#)

HSH - 50 ans - essai Amsterdam - bonne observance de la PrEP

IMPACT DE LA PREP SUR LES AUTRES IST

IST diminue l'efficacité de la PrEP ?

Pas de différence significative de l'efficacité de la PrEP chez les personnes porteuses d'autres IST (syphilis, chlamydia, gonocoque)

Augmentation du nombre d'IST autres que le VIH ?

Pas de mise en évidence et même diminution attendue des autres IST car suivi des patients sous PrEP +++ (tous les 3 mois) donc dépistages fréquents



PrEP

THIS LITTLE PILL IS
**CHANGING THE
HIV CONVERSATION**

PrEP (Pre-Exposure Prophylaxis) is an HIV prevention pill. When taken daily, it can greatly reduce your risk of getting HIV.

There are more HIV prevention options than ever before. Talk to your doctor about which options are right for you.

**Start Talking.
Stop HIV.**

cdc.gov/StartTalking
/ActUpNow105
/StartTalkingHIV
#STARTALKING



DOXYCYCLINE EN PROPHYLAXIE : QUEL AVENIR?

Le risque d'une augmentation des IST, hors VIH, avec la PrEP, a suscité d'abondantes polémiques.

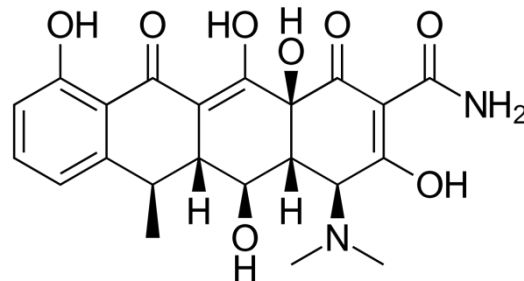
D'un coté

étude ANRS IPERGAY : efficacité de la PrEP vis-à-vis du VIH et pas de modification des comportements (la « désinhibition » que l'on pouvait craindre).

De l'autre

l'épidémiologie s'inquiète malgré tout d'une hausse des IST chez les homo et bisexuels masculins.

Une réponse proposée est de compléter la prophylaxie post-exposition par Truvada®, par de la doxycycline.





HSH à haut risque sexuel >18 ans
Participants à l'étude ipergay
Sans contre-indication à la doxycycline

En demande de traitement post-exposition (PEP) à la doxycycline 200mg 24h après une prise de risque (max 72h)*

Pas de traitement post-exposition (PEP)

- 276 sujets (pendant la phase ouverte étude, en 2015)
- Taux très élevés d'IST relevés à l'inclusion (comme dans tous les essais de PrEP) : de 14 à 19% d'infection par NG, CT ou tréponème.
- Pas plus de 6cp/semaine pour limiter l'exposition et les sélections ATB
- Consultation de départ puis tous les 2 mois avec sérologies VIH et syphilis et détection CT et NG dans les urines, l'anus et la gorge.

Conclusion:

TPE à la doxycycline diminue l'incidence de l'ensemble des IST bactériennes chez 47% des HSH sous PrEP (8,7 mois d'utilisation). Le risque relatif d'infection dans le bras doxycycline, par rapport aux sujets qui ne prenaient pas d'antibiotique, est de 0,53 (73 nouvelles IST : 28 groupe PEP et 45 groupe sans PEP). 71% des IST étaient asymptomatiques.

Pas d'effet sur le gonocoque (taux de résistance important du gonocoque aux tétracyclines) mais une forte réduction de l'incidence de *Chlamydia trachomatis* (70%) et de syphilis (73%).

Profil de sécurité acceptable avec des effets secondaires légers chez seulement 7% des participants

Très bon niveau d'adhésion avec 83% de prise de doxycycline post-exposition.

Il n'a pas été observé de désinhibition, ni en termes de nombre de rapports, ni en termes de risque des rapports.

Analyse des résistances antibiotiques en attente

Effets de ce TPE à long terme inconnus

Encore non recommandée

D'autres études nécessaires

Doxycycline Prophylaxis to Reduce Incident Syphilis among HIV-Infected Men who have Sex with Men who Continue to Engage in High Risk Sex: A Randomized, Controlled Pilot Study

Robert K. Bolan, Matthew R. Beymer, Robert E. Weiss, Risa P. Flynn,* Arleen A. Leibowitz, Jeffrey D. Klausner,

SEX TRANSM DIS. 2015 FEB; 42(2): 98-103.

30 hommes séropositifs au VIH qui ont eu 2 syphilis ou plus depuis leur diagnostic VIH+

Doxycycline 100mg/jour vs intervention comportementale

suivi 48 semaines :

- tests IST bactériennes (NG, CT et syphilis) aux semaines 12, 24, 36 et 48
- questionnaire sur le comportement (nombre de partenaires, utilisation du préservatif et consommation de drogues depuis la dernière consultation)

Résultats:

Les sujets du bras doxycycline étaient significativement moins susceptibles de présenter un résultat positif à une IST bactérienne sélectionnée pendant les 48 semaines de suivi (OR: 0,27; IC: 0,09-0,83) que les sujets du bras intervention comportementale (p = 0,02).

Pas de différence significative de comportement à risque signalé entre les groupes Doxycycline et intervention comportementale lors du suivi.

Affaire à suivre...

Merci de votre attention