

REACTUP



*Le site à
fréquenter
avant de
baiser !*

Résultats de l'essai de PrEP ANRS IPERGAY

Attention ! Ce contenu a 7 ans. Merci de lire cette page en gardant son âge en tête.

Voici les résultats de l'essai de [PrEP](#) de l'[ANRS](#), [IPERGAY](#), tels qu'ils ont été présentés à la [CROI](#), la conférence sur les [rétrovirus](#) américaine, en février dernier. L'essai IPERGAY est un essai de [prévention](#) biomédicale de [Prophylaxie](#) pré-Exposition (PrEP) (voir aussi notre dossier complet sur la PrEP). La rédaction vous propose une traduction complète de cette présentation afin de la rendre accessible à tous.

Les résultats de l'essai ANRS IPERGAY ont été reconnus comme une avancée majeure de la [recherche](#) en matière de prévention biomédicale de la [transmission](#) du [VIH](#). Pour bien comprendre le sens de ce que ces résultats nous apportent, il convient de ne pas se limiter à une seule valeur d'[efficacité](#) mais de revoir l'ensemble des résultats. C'est ce que nous avons voulu proposer dans nos colonnes en proposant la version française de la présentation de l'investigateur principal de l'essai, le professeur Jean-Michel Molina à la prestigieuse conférence américaine, la CROI en 2015.

Si les images que nous reproduisons sont les originales, donc en anglais, les explications du texte permettent aisément de les comprendre. Pour faciliter encore la compréhension nous avons ajouté quelques notes explicatives aux endroits importants. En effet, le langage des [conférences](#) scientifiques est un langage de spécialistes et de conventions, parfois difficile à interpréter.

L'autre résultat important d'essai PrEP présenté à la CROI 2015 est celui de l'[essai britannique PROUD](#).

Pour mieux comprendre la PrEP vous pouvez aussi consulter notre dossier : [Comprendre la prophylaxie pré-exposition ou PrEP](#)

Présentation de Jean-Michel Molina « On Demand PrEP With Oral TDF-FTC in [MSM](#) : Results of the ANRS Ipergay Trial » à la session du 24 février 2015 « Oral Abstract : Preventing [HIV](#) and HSV-2 : What Will It Take ? » de la conférence sur les rétrovirus et les maladies opportunistes (CROI) 2015 à Seattle (WA), USA.

On Demand PrEP with Oral TDF/FTC in MSM Results of the ANRS Ipergay Trial

Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Chidiac C,
Charreau I, Tremblay C, Meyer L, Delfraissy JF,
and the ANRS Ipergay Study Group

Hospital Saint-Louis and University of Paris 7, Inserm SC10-US019
Villejuif, Hospital Tenon, Paris, Hospital Croix-Rousse, Lyon, UMR912
SEAS Marseille, France, CHUM, Montreal, Canada
and ANRS, Paris, France



Jean-Michel Molina : « Au nom du groupe ANRS IPERGAY, je remercie les organisateurs de nous avoir invités à présenter les résultats de notre essai. »

Le nombre de nouvelles infections par le VIH en France ainsi qu'au Canada chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ([HSH](#)) est très élevé.

Background

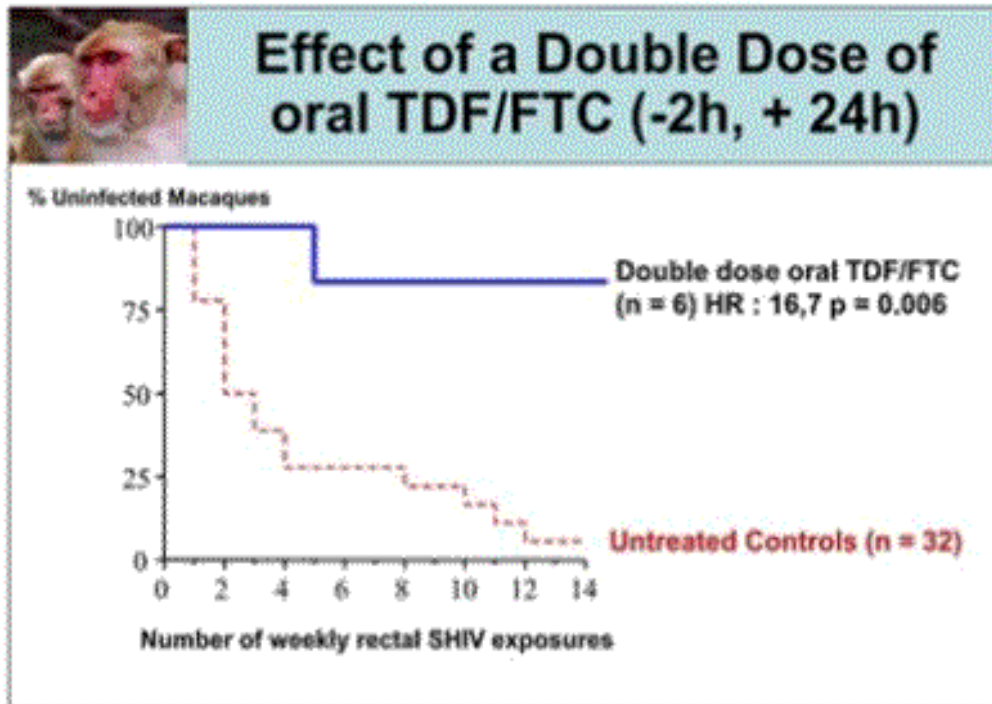
- High number of new HIV infections among MSM in France and Canada
- Conflicting results from PrEP trials with oral daily TDF/FTC: Adherence « Achilles' heel » of PrEP
- More convenient dosing regimen: « On demand »
- Could improve adherence, safety and cost-effectiveness and make PrEP more attractive
- Supported by animal models



Les résultats des précédents essais de PrEP orale quotidienne ont donné lieu à des résultats controversés principalement dus au talon d'Achille de cette stratégie, l'[observance](#) à un traitement continu. Il nous faut donc inventer des procédés plus appropriés d'utilisation de cette stratégie et la PrEP à la demande en est un.

La PrEP à la demande est un moyen de rendre ce mode de prévention plus adéquat, plus intéressant du point de vue coût/efficacité et plus attrayant.

L'intérêt de la PrEP à la demande est confirmé par les données des modèles animaux.



Garcia-Lerma et al. Science Trans Med 2010, 14,14ra4

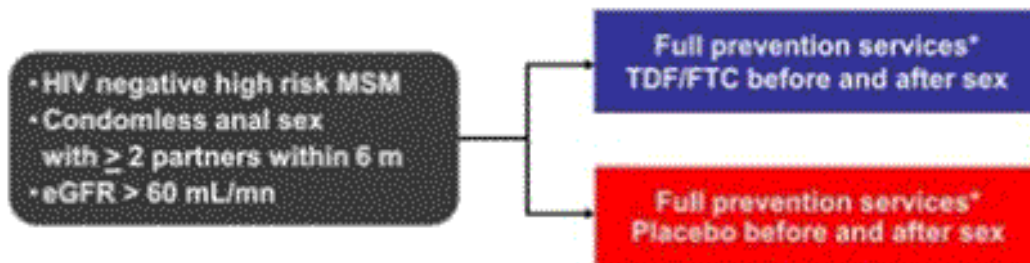
Ces données présentées par le groupe de Garcia-Lerma et ses collègues du [CDC](#) en 2010 montre qu'en donnant une double dose de TDF/FTC [appellation standardisée pour la combinaison de deux molécules, tenofovir et emtricitabine en un comprimé commercialisé par le laboratoire Gilead sous le nom de [Truvada®](#) Cette appellation sera utilisée dans toute la présentation qui suit] deux heures avant une exposition au [virus](#) SHIV et une dose 24 heures après à des macaques soumis à ce régime chaque semaine, ils sont totalement protégés comparés à des animaux non traités.

C'est sur ce modèle que nous avons conçu l'étude dénommée IPERGAY qui signifie « intervention préventive de l'exposition aux risques avec et pour les gays ». Cette étude qui a été construite en liaison avec la communauté gay, a bénéficié d'un puissant soutien de cette communauté en France et au Canada.



Study Design

Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial



- * Counseling, condoms and gels, testing and treatment for STIs, vaccination for HBV and HAV, PEP
- End-point driven study : with 64 HIV-1 infections, 80% power to detect a 50% relative decrease in HIV-1 incidence with TDF/FTC (expected incidence: 3/100 PY with placebo)
- Follow-up visits: month 1, 2 and every two months thereafter

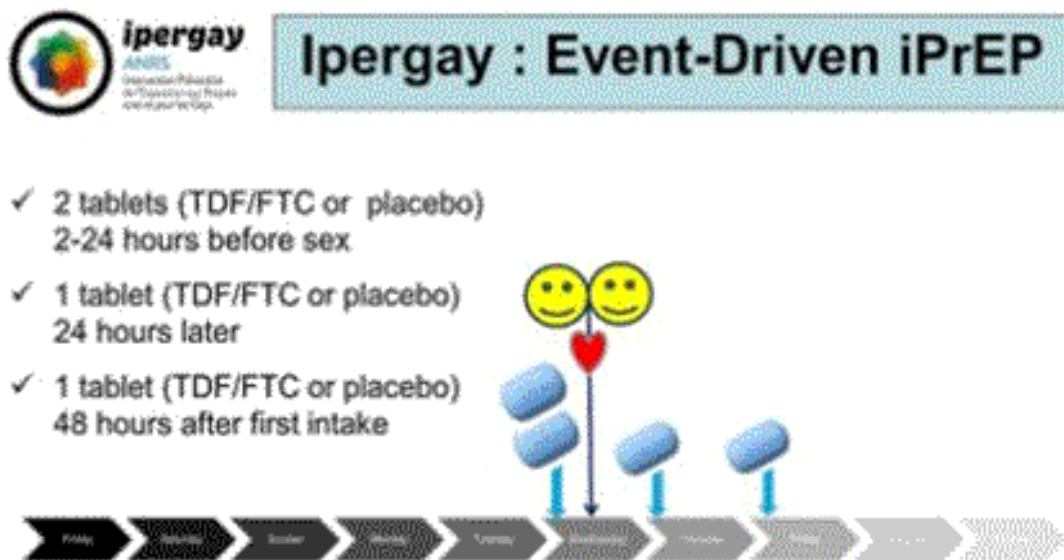


Cette image montre le schéma de l'étude. Il s'agit d'un **essai randomisé** contre **placebo**, en double aveugle [ni les participants, ni l'équipe de l'essai ne sait ce que chaque participant prend, médicament actif ou placebo] d'une PrEP à la demande recrutant des HSH à haut risque, défini par le fait d'avoir eu des rapports non protégés avec au moins deux partenaires dans les six derniers mois, et dont le débit de filtration glomérulaire est normal [indicateur d'un fonctionnement normal des reins qui sont la voie d'élimination des médicaments utilisés dans l'essai].

Les participants ont été répartis équitablement en deux groupes recevant en plus de services de prévention, un placebo ou le TDF/FTC à prendre avant et après les rapports sexuels.

Le critère principal de jugement de l'essai déterminant le point d'arrêt de l'étude randomisée était défini avec une puissance statistique de 80% comme une réduction minimale de 50% de l'**incidence** de la transmission du VIH avec l'utilisation de TDF/FTC à la demande, l'incidence attendue dans le groupe placebo étant de 3/100 personnes-années.

Le suivi des participants était prévu au premier et au deuxième mois et ensuite tous les deux mois.



Cette image montre le schéma type de prise dans IPERGAY. Les instructions données aux participants étaient de prendre 2 comprimés vingt-quatre heures avant un rapport sexuel, un troisième comprimé 24 heures après la prise précédente et après le rapport et un quatrième comprimé 48 heures après la première prise. Au total, quatre comprimés pour un rapport sexuel.



Study Endpoints

Primary Efficacy Endpoint: HIV-1 infection

- HIV seroconversion using a 4th generation assay combining Ab/Ag detection on serum or detection of HIV-1 RNA in plasma (stored plasma samples used to date time of infection)

Secondary end-points

- Safety and tolerability
- Adherence (pill count, plasma drug levels, computer assisted self-interviews (CASIs))
- Sexual behavior (condom use, number of sexual acts, number of partners)
- Sexually transmitted infections

⇒ October 23, 2014 (7th meeting) the DSMB recommended the discontinuation of the placebo arm and that on demand PrEP be offered to all participants

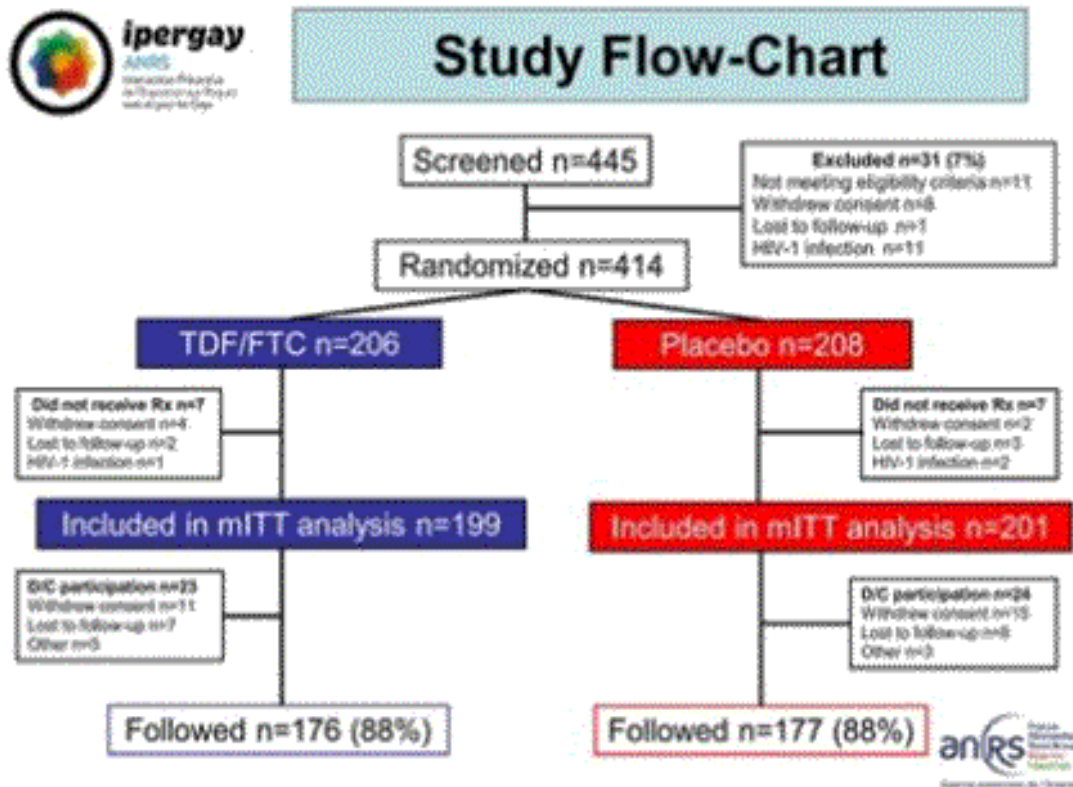


Le critère principal de jugement était mesuré en utilisant un test diagnostic de l'[infection](#) à VIH de 4^e génération ainsi qu'un test de recherche de l'[ARN](#) viral destiné à mesurer l'ancienneté de la [contamination](#).

Le critère secondaire de jugement comprenait l'étude de la sécurité et la [tolérance](#), l'observance de la stratégie en utilisant le comptage des comprimés, des dosages de médicament dans le sang et des auto-questionnaires sur ordinateur, une étude comportementale sur l'usage des préservatifs, la fréquence des rapports sexuels et le nombre de partenaires, les infections sexuellement transmissibles.

Le 24 octobre 2014, le comité indépendant de l'essai a recommandé l'arrêt du groupe placebo en raison d'une accumulation de résultats suffisants pour prouver la forte efficacité de la technique étudiée et la mise à disposition de la PrEP à la demande pour tous les participants. [Le comité indépendant, en anglais : Data Safety Monitoring Board ou Comité d'observation des données de sécurité, est composé de spécialistes indépendants de l'essai qui assurent la sécurité des personnes participant à la recherche en examinant à intervalle régulier les données des participants. Dans un essai en double aveugle, comme ici,

ils sont les seuls à savoir ce que prennent les personnes]



Cette image montre le diagramme de l'étude :

445 personnes ont été pré-incluses, 414 personnes ont été randomisées, 206 dans le groupe TDF/FTC et 208 dans le groupe placebo, Les données de 400 personnes ont été validées (199 dans le groupe TDF/FTC et 201 dans le groupe placebo) pour produire l'analyse du résultat en intention de traiter, 88% des participants ont été jusqu'au bout de leur suivi dans l'étude, ce qui représente un résultat de rétention dans l'essai tout à fait satisfaisant.

Les caractéristiques des participants à l'[inclusion](#) dans l'essai sont très comparables entre les deux groupes :



Baseline Characteristics

Characteristics (Median, IQR) or (n, %)	TDF/FTC n = 199	Placebo n = 201
Age (years)	35 (29-43)	34 (29-42)
White	190 (95)	184 (92)
Completed secondary education	178 (91)	177 (89)
Employed	167 (85)	167 (84)
Single	144 (77)	149 (81)
History of PEP use	56 (28)	73 (37)
Use of psychoactive drugs*	85 (44)	92 (48)
Circumcised	38 (19)	41 (20)
Infection with NG, CT or TP**	43 (22)	59 (29)
Nb sexual acts in prior 4 weeks	10 (6-18)	10 (5-15)
Nb sexual partners in prior 2 months	8 (5-17)	8 (5-16)

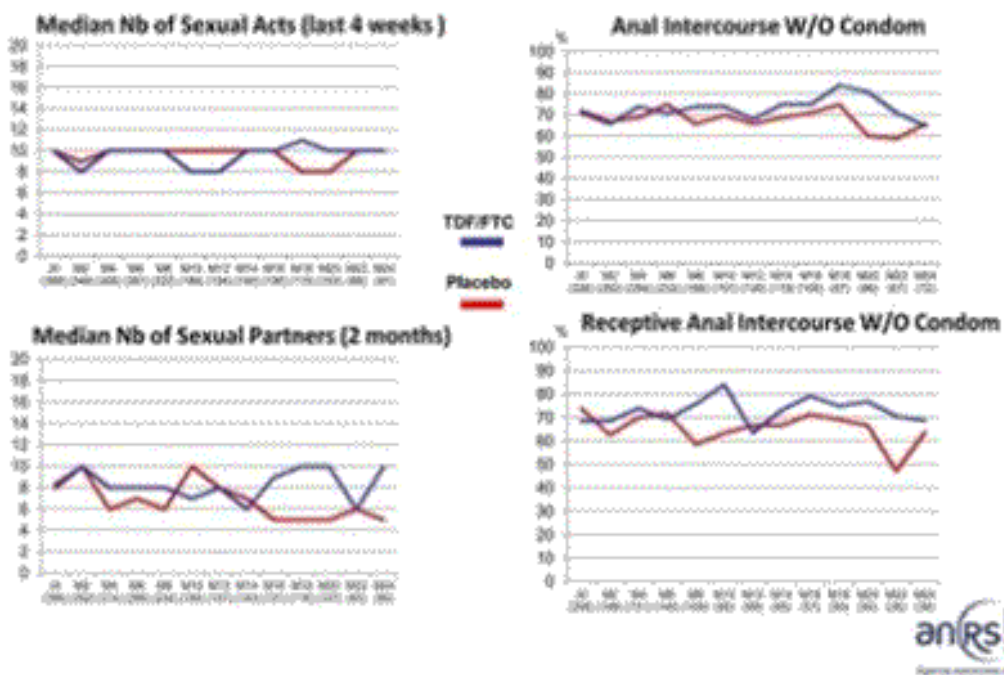
* in last 12 months: ecstasy, crack, cocaine, crystal, speed, GHB/GBL

** NG: Neisseria gonorrhoeae, CT: Chlamydia trachomatis, TP: Treponema pallidum





Sexual Behavior



Tout au long de l'étude on a observé une forte stabilité des comportements. Les valeurs médianes indiquent une dizaine d'actes sexuels au cours des 4 semaines précédentes, de 6 à 10 partenaires dans les deux mois précédents, environ 70% de rapports anaux sans préservatifs.



Sexually Transmitted Infections

- 276 STIs were diagnosed in 141 participants

	TDF/FTC n=199		Placebo n=201		P value
	Nb Pt (%)	Nb Events	Nb Pt (%)	Nb Events	
Chlamydia	43 (22)	61	34 (17)	48	0.23
Gonorrhoeae	38 (19)	50	45 (22)	67	0.42
Syphilis	19 (10)	19	19 (10)	25	0.98
HCV	3 (<2)	3	3 (<2)	3	1.00
Any STI	76 (38)	133	65 (32)	143	0.22

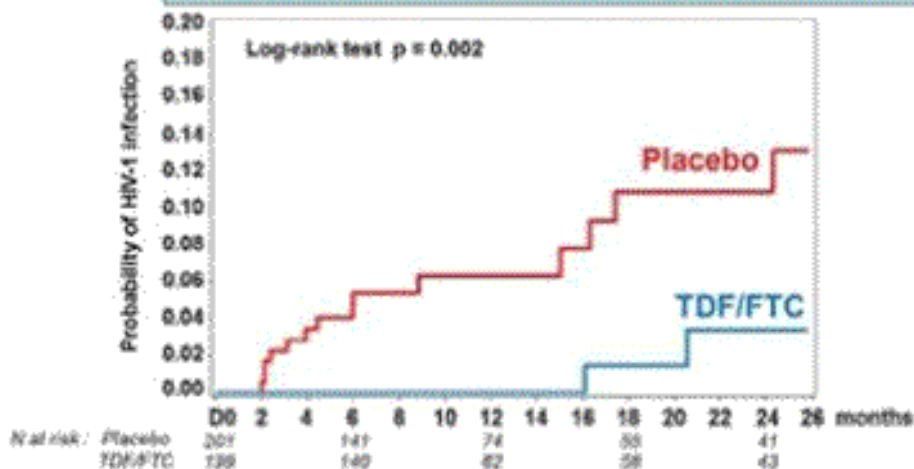


Cela explique au moins en partie que l'on ait observé autant d'infections sexuellement transmissibles. En effet un tiers des participants ont eu au minimum une infection sexuellement transmissible sans différence du groupe dans lequel ils étaient inclus. Au total 276 **IST** (**Chlamydia**, Gonorrhées, **Syphilis** et hépatites C) ont été diagnostiquées chez 141 participants.

Pour ce qui est de l'efficacité, le critère principal de jugement de l'essai, cette image présente le diagramme de Kaplan-Meier qui exprime la progression dans le temps des contaminations par le VIH dans les deux groupes de l'essai des participants retenus dans l'analyse en intention de traiter [l'analyse « en intention de traiter » signifie que l'on considère le succès ou l'échec de chaque personne selon le groupe dans lequel il a été mis au départ et non pas selon qu'elle a suivi ou non le **protocole** de traitement prévu dans son groupe. Cela s'oppose à une analyse « selon traitement » qui tient compte de ce qui a été effectivement réalisé chez chaque personne mais donne une preuve statistique plus faible].



KM Estimates of Time to HIV-1 Infection (mITT Population)



Mean follow-up of 13 months: 16 subjects infected
14 in placebo arm (incidence: 6.6 per 100 PY), **2 in TDF/FTC arm** (incidence: 0.94 per 100 PY)
86% relative reduction in the incidence of HIV-1 (95% CI: 40-99, p=0.002)
 NNT for one year to prevent one infection : 18



On observe une différence très significative entre la progression dans le groupe TDF/FTC (en bleu) et le groupe placebo (en rouge). Avec une durée moyenne de participation de chaque personne dans l'étude de 13 mois, 16 personnes étaient contaminées, 14 dans le groupe placebo (incidence de 6,6 pour 100 personnes-années) et 2 dans le groupe TDF/FTC (incidence de 0,94 pour cent personnes années). Les deux personnes infectées dans le groupe TDF/FTC l'ont été après 16 mois de participation à l'essai. Les analyses ont révélé qu'ils avaient abandonné l'usage du produit, ce qu'ont confirmé les dosages sanguins qui ne montrent aucune trace de médicament au moment de l'infection et même à la visite précédente.

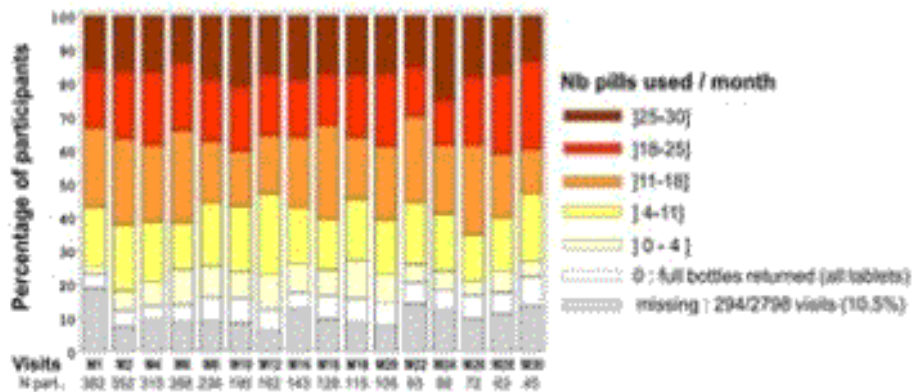
Ces données démontrent donc une réduction relative de 86% de l'incidence de l'infection par le VIH par l'usage d'une PrEP de TDF/FTC à la demande comparée à un placebo avec un intervalle de confiance à 95% de 40 à 99. [l'intervalle de confiance indique dans quelle mesure le résultat obtenu est reproductible. Ces données-ci disent qu'en répétant l'expérience dans les mêmes conditions, l'efficacité obtenue dans 95% des cas sera comprise entre 40 et 99].

Cela signifie que le nombre de personnes qu'il faut traiter pour éviter une infection en un an est de 18.

Qu'en est-il de l'observance ?



Adherence by Pill Count



- **Median number of pills/month (IQR):** 16 pills (10-23) in the placebo arm and 16 pills (12-24) in the TDF/FTC arm ($p=0.84$)
- **48 participants (12%) received PEP**
25 (13%) in the TDF/FTC arm and 23 (11%) in the placebo arm ($p=0.73$)

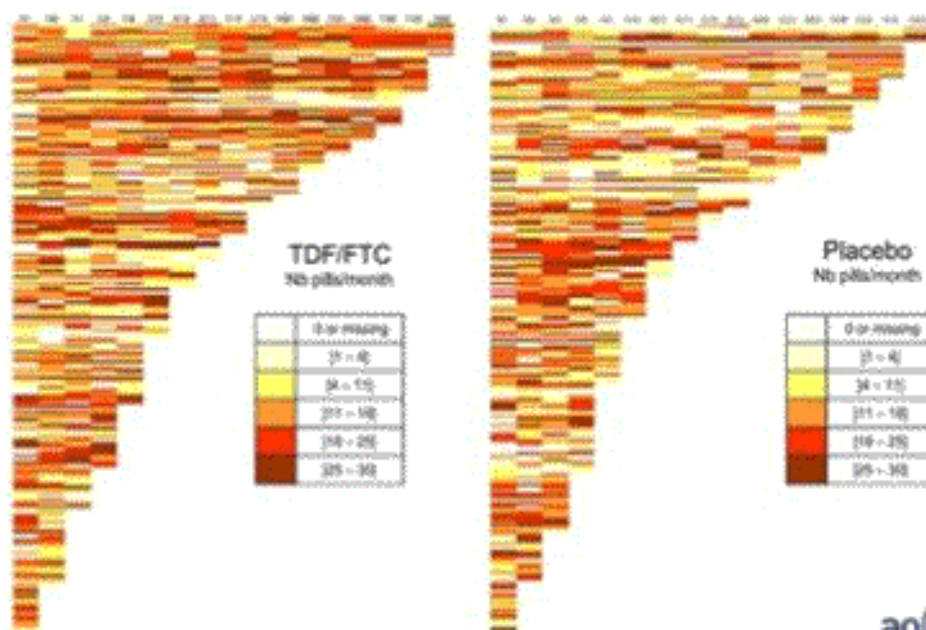


L'observance a été mesurée en premier par le comptage de pilules dans l'essai et cette image montre le compte de pilules relevé pour chaque participant à chaque visite en cumulant les deux groupes. Le nombre de pilules moyen par mois par personne était de 16, et égal dans les deux groupes au lieu de 30 s'ils avaient été en traitement continu, soit environ 4 pilules par semaine. Par ailleurs, 48 participants ont eu recours à un traitement post-exposition (TPE) durant l'essai, 25 dans le groupe TDF/FTC et 23 dans le groupe placebo.



ipergay
ANRS
Institut National de Santé et de Médecine
Recherche

Adherence by Pill Count



Une autre façon de représenter l'utilisation de la PrEP par les participants de l'essai est cette représentation du comptage des pilules dans lequel chaque ligne figure l'usage par tranche de 2 mois de chaque participant, à gauche dans le groupe TDF/FTC et à droite dans le groupe placebo. Cela montre une très forte hétérogénéité dans un groupe comme dans l'autre, ce qui montre clairement l'appropriation par les participants de l'utilisation à la demande.



Adherence Assessed by CASIs

PrEP use during the last sexual intercourse

1212 sexual intercourses assessed in 319 participants

% PrEP Use (min-max)	TDF/FTC n = 649 acts	Placebo n = 563 acts	Total % (min-max)
Correct use*	45 (36-57)	40 (22-49)	43 (35-51)
Suboptimal use	27 (14-35)	31 (18-44)	29 (20-38)
No PrEP	27 (15-37)	29 (24-44)	28 (20-38)

* According to the protocol, or at least one pill before and one pill after sex



Un autre moyen de mesurer l'observance est d'analyser les questionnaires comportementaux concernant le dernier acte sexuel. Ils nous renseignent sur 1212 actes de 319 participants. Ils montrent que 28% des participants n'ont pas utilisé de PrEP lors de leur dernier rapport sexuel et que les participants sélectionnent le type de partenaire ou de rapport pour lequel ils utilisent la PrEP.



Adverse Events

Nb of Participants (%)	TDF/FTC n=199	Placebo n=201	P value
Any AE	184 (92)	178 (89)	0.18
Any Serious AE	18 (9)	16 (8)	0.70
Any Grade 3 or 4 AE	17 (9)	14 (7)	0.56
Treatment D/C due to AE	1*	0	
Drug-Related GI AEs	25 (13)	11 (6)	0.013
Nausea/vomiting	15	2	
Abdominal pain	11	4	
Diarrhea	7	5	

* deep veinous thrombosis with suspected DDI with dabigatran



En termes d'effets indésirables, cette image montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes en général, que ce soit en nombre ou en sévérité. Un seul participant du groupe TDF/FTC a arrêté l'usage de la PrEP pour cause d'effet indésirable. Il est très probable que le problème soit dû à une interaction médicamenteuse avec un traitement anticoagulant pris par cette personne. Il n'y a que pour les troubles gastro-intestinaux qu'on observe une différence significative entre les deux groupes, qu'il s'agisse de nausées, de vomissements ou de diarrhées.



Lab Abnormalities

Nb of Participants (%)	TDF/FTC n=199	Placebo n=201	P value
Grade 1 Creatinine	28 (14%)*	15 (7%)	0.042
Proteinuria ≥ 2+	10 (5%)	9 (5%)	0.83
Glycosuria ≥ 2+	1 (1%)	0 (0%)	1.00
All Grades ALAT	33 (17%)	26 (13%)	0.37
Grade 3 or 4 ALAT	1 (1%)**	4 (4%***)	0.36

* 2 Participants in the TDF/FTC arm had a transient creatinine clearance < 60 ml/min

** Acute HCV infection

*** Acute HCV infection in 3 and syphilis in one



Pour ce qui est des anomalies relevées dans les analyses biologiques, là encore, on n'observe aucune différence significative entre les deux groupes si ce n'est une élévation légèrement supérieure de la créatinine dans le groupe TDF/FTC. Par ailleurs, les modifications de grade 3 des enzymes du foie (ALAT) ont été observées chez des personnes présentant une hépatite C ou une syphilis.



Conclusions

- In this population of high risk MSM, incidence of HIV-1 infection in the placebo arm was higher than expected
- “On Demand” oral PrEP with TDF/FTC was very effective with a 86% (95% CI: 40-99) reduction in HIV-incidence
- Adherence to PrEP was good supporting the acceptability of “on demand” PrEP
- Safety of “on demand” TDF/FTC was overall similar to placebo except for gastrointestinal AEs
- No evidence of risk compensation
- On demand PrEP: attractive alternative to daily PrEP in high risk MSM who do not use condoms consistently



En conclusion, dans cette population de HSH à haut risque, l'incidence de l'infection par le VIH a été supérieure à ce qui était attendu.

La PrEP à la demande s'est révélée très efficace avec une réduction relative de 86% de l'incidence de l'infection par le VIH.

L'observance de la stratégie a été bonne, ce qui montre l'acceptabilité d'une PrEP à la demande.

La sécurité d'utilisation du TDF/FTC à la demande a été similaire à celle observée dans le groupe placebo exception faite de plus d'événements indésirables gastro-intestinaux dans le groupe TDF/FTC.

Il n'a été observé aucun effet de compensation du risque dans les conditions de cette étude.

Ainsi l'on peut affirmer que la PrEP à la demande est une alternative intéressante à la PrEP en continu pour des HSH à haut risque qui n'utilisent pas systématiquement le [préservatif](#).

Acknowledgments

- The Participants
- The Study Staff and Peer-Counselors
- The Trial Scientific Committee
- The DSMB
- The Community Advisory Board
- The ANRS Staff
- INSERM SC10-US19



the CTN
CIVIL Canadian
HIV Trials Network

BILL & MELINDA
GATES foundation

Fonds de recherche
PIERRE BERGÉ



GILEAD

Remerciements aux participants de l'essai, à l'équipe de l'étude et aux accompagnateurs, au comité scientifique de l'essai, au comité indépendant, au comité associatif, à l'équipe de l'ANRS, au SC10 (méthodologie et gestion) ainsi qu'au [promoteur](#) de l'essai, l'ANRS et aux soutiens financiers de l'étude, le Canadian HIV Trial Network, la fondation Bill and Melinda Gates, la fondation Pierre Bergé, [Sidaction](#) et le laboratoire Gilead.

Source :

[Webcast de la CROI 2015 à propos de l'essai ANRS IPERGAY](#)

LE COMMENTAIRE DE LA REDACTION

Nous avons là une avancée indéniable sur la validité de la PrEP. Ce n'est pas tant qu'on doutait encore de l'efficacité de la technique, encore que des données scientifiques consolidées sont tout de même rassurantes, mais ce résultat permet d'évoluer sur la manière d'utiliser la PrEP. L'idée d'une prise de médicaments tous les jours ne semblait vraiment pas satisfaisante. Les données de la prise à la demande montrent surtout que les participants ont su intégrer la manière de se servir de la technique et les données de comptage de pilules, assez complexes dans la présentation, montrent que les usagers ont adapté la technique à leur besoin qui est loin d'être continu. La PrEP n'est plus une contrainte de tous les jours mais un outil dont on se sert selon le besoin. La question des infections sexuellement transmissibles reste un problème important. Contrairement au préservatif, la PrEP ne protège que du VIH. Son usage étant encadré médicalement, il reste à espérer qu'il s'accompagne d'une préoccupation accrue de la santé sexuelle et de l'élimination des IST. Mais cela ne va pas de soi et demande un effort généralisé de la part de tous. L'essai IPERGAY n'est pas terminé pour autant. Il se poursuit avec les participants qui, maintenant, savent ce qu'ils prennent et se concentre sur l'étude des comportements des personnes utilisatrices de la PrEP mais aussi sur la surveillance et la prise en charge des IST. Enfin, il reste une question en suspens. Quel rôle a joué l'accompagnement mis en place dans l'essai sur l'appropriation de la technique par les participants et comment traduire ça en mesures concrètes dans un programme d'accès à la PrEP ? Une question qui déterminera au moins en partie la transformation d'un résultat scientifique en avancée dans la lutte contre l'épidémie.

Date: 24-06-2015