

AEV SEXUEL

Exposition sexuelle avec risque viral: définition

- Tout contact d'une muqueuse avec un liquide biologique susceptible de contenir des virus est une situation d'exposition potentielle à ces virus, et donc de transmission

	Sujet source VIH (+)	
Rapport anal	PTAS : - réceptif : 0,3 - 3,0 % - insertif : 0,01 - 0,18 %	
Rapport vaginal	PTAS : - réceptif : 0,05 - 0,15 % - insertif : 0,03 - 0,09 %	
Fellation réceptive avec éjaculation	PTAS : non qualifié	

Exposition sexuelle

- **L'exposition sexuelle est le premier mode de contamination par le VIH dans le monde**
- Le risque d'infection est favorisé par:
 - La **concentration de VIH** dans les sécrétions génitales
 - Des **facteurs locaux** augmentant l'infectiosité (augmentant la transmission), ou la susceptibilité (augmentant la contamination): IST, inflammation locale
 - Des **facteurs individuels**: RS pendant les règles, absence de circoncision
 - Des **facteurs mécaniques**: viol

PPEs: Objectif et Rationnel

- **Objectif:**

Réduire (*sans toutefois l'annuler*) **le risque de séroconversion après une exposition sexuelle à risque**

- **Rationnel:**

- **Données expérimentales chez le singe** (*mais surtout exposition IV*)
- **PTME: réduction de la transmission verticale**
- **Données rétrospectives chez le personnel soignant après accident d'exposition au sang**
- **Données prospectives non randomisées**
 - chez des homosexuels masculins ayant reçu PPEs
 - chez des personnes ayant reçu PPEs après agression sexuelle

Prevention of vaginal simian immunodeficiency virus transmission in macaques by postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine and indinavir

	Contrôles n=6	AZT+3TC+IDV PO	AZT+3TC s/c + IDV PO
Infectés	6	5	2
Non- infectés	0	1	4
Total	6	6	6

PPEs: dans quelles situations?

Rapport d'experts 2006		
EXPOSITIONS SEXUELLES	Patient source	
Risque et nature de l'exposition	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
- Rapports anaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque
- Rapports vaginaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque
- Fellation réceptive avec éjaculation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée

(1) Notion de personne source à risque : usager de drogues par voie intraveineuse ; homme homosexuel et/ou bisexuel ; personne ayant des rapports sexuels non protégés ou rupture de préservatifs avec des personnes au statut sérologique inconnu et appartenant à un groupe dans lequel la prévalence de l'infection est supérieure à 1 p. 100. Notion de situation à risque : prise de substances psychoactives ; partenaires sexuels multiples. Dans les autres cas d'exposition, les experts considèrent que le rapport bénéfices/risques d'un TPE est insuffisant.

- Prise en charge réactualisée par la circulaire du 13 mai 2008 (n°DGS/R12/DHOS/DGT/DSS/2008/91)

Rapport d'experts 2008		
EXPOSITIONS SEXUELLES	Patient source	
Risque et nature de l'exposition	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
- Rapports anaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ¹
- Rapports vaginaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ¹
- Fellation réceptive avec éjaculation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie discutée si personne source ou situation reconnue à risque ¹

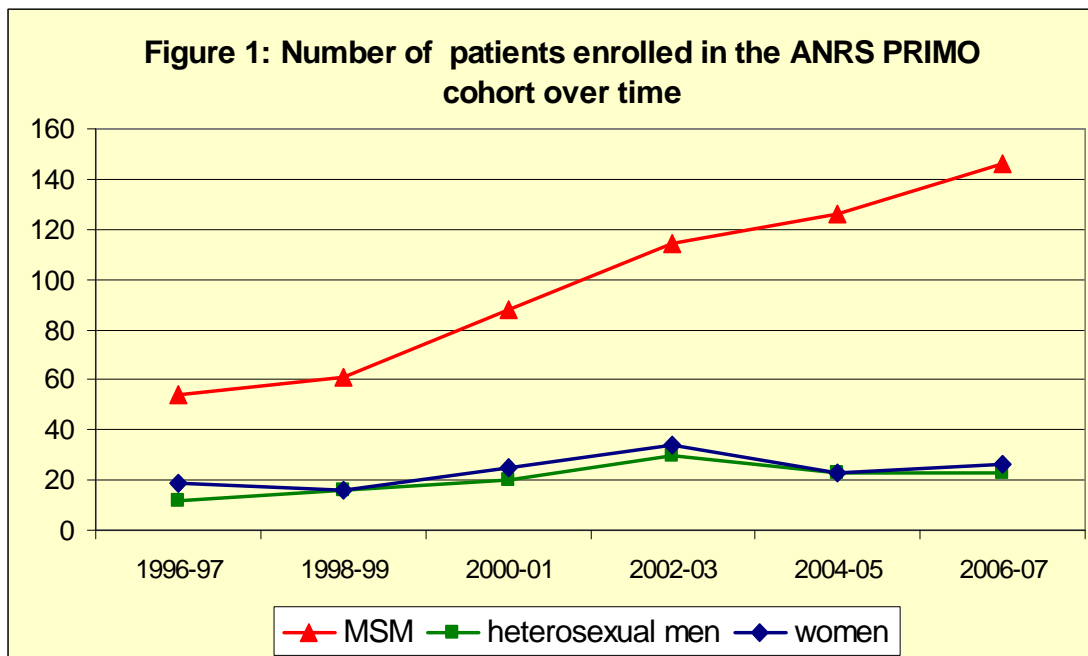
(1) Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque, c'est à dire :

- une personne usagère de drogue par voie intraveineuse ;
- une personne présentant ou ayant présentée une IST ulcéreuse au cours de sa vie ;
- un homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ;
- une personne issue des communautés africaines subsahariennes ;
- une personne hétérosexuelle ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires occasionnels de statut sérologique inconnu.

Indications du traitement post-exposition (VIH)

Type de rapport sexuel, statut de la personne source

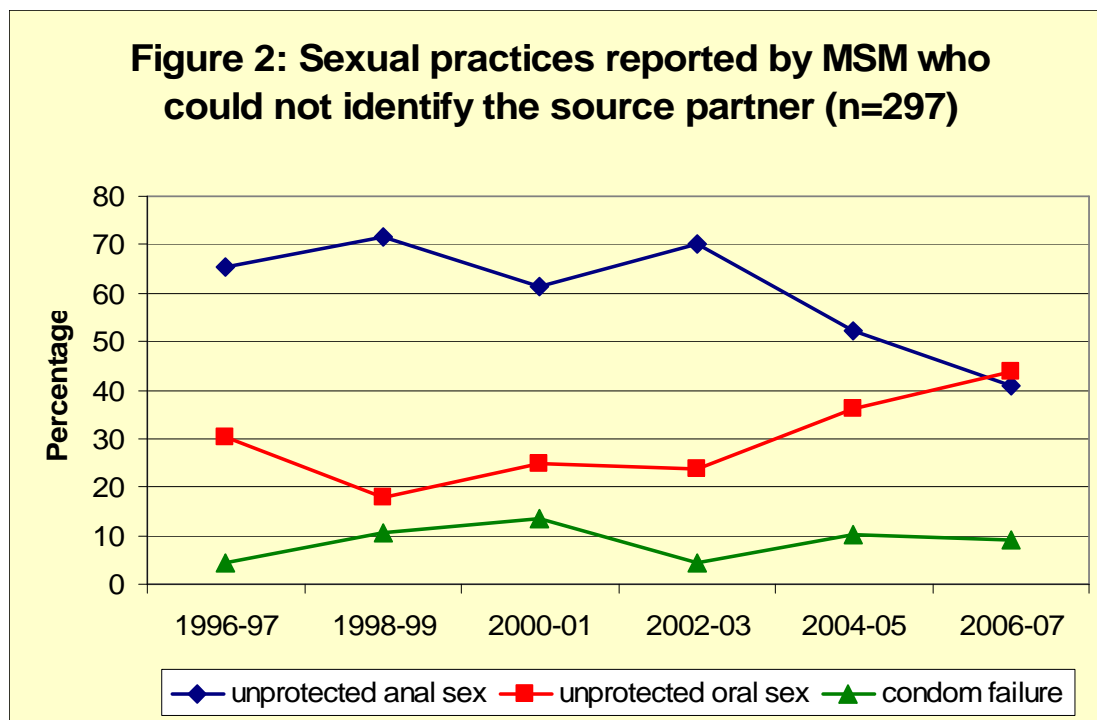
Type de rapport sexuel par niveau de risque	Statut VIH de la personne source	
	Positif	Inconnu
	Traitement	Traitement
Rapports anaux	Recommandé	Recommandé si risque chez personne source
Rapports vaginaux	Recommandé	Recommandé si risque chez personne source
Fellation réceptive avec éjaculation	Recommandé	Non recommandé



Cohorte PRIMO
ANRS CO 06

The 297 MSM who could not identify the sexual partner likely to be the source of their HIV infection reported a high number of sexual partners in the last 6 months.

Unprotected orogenital sex was increasingly reported by them as the sexual practice having led to HIV infection (p trend=0.003), from 25% before 2002 to 44% in 2006-2007, similar to unprotected anal sex (41%)

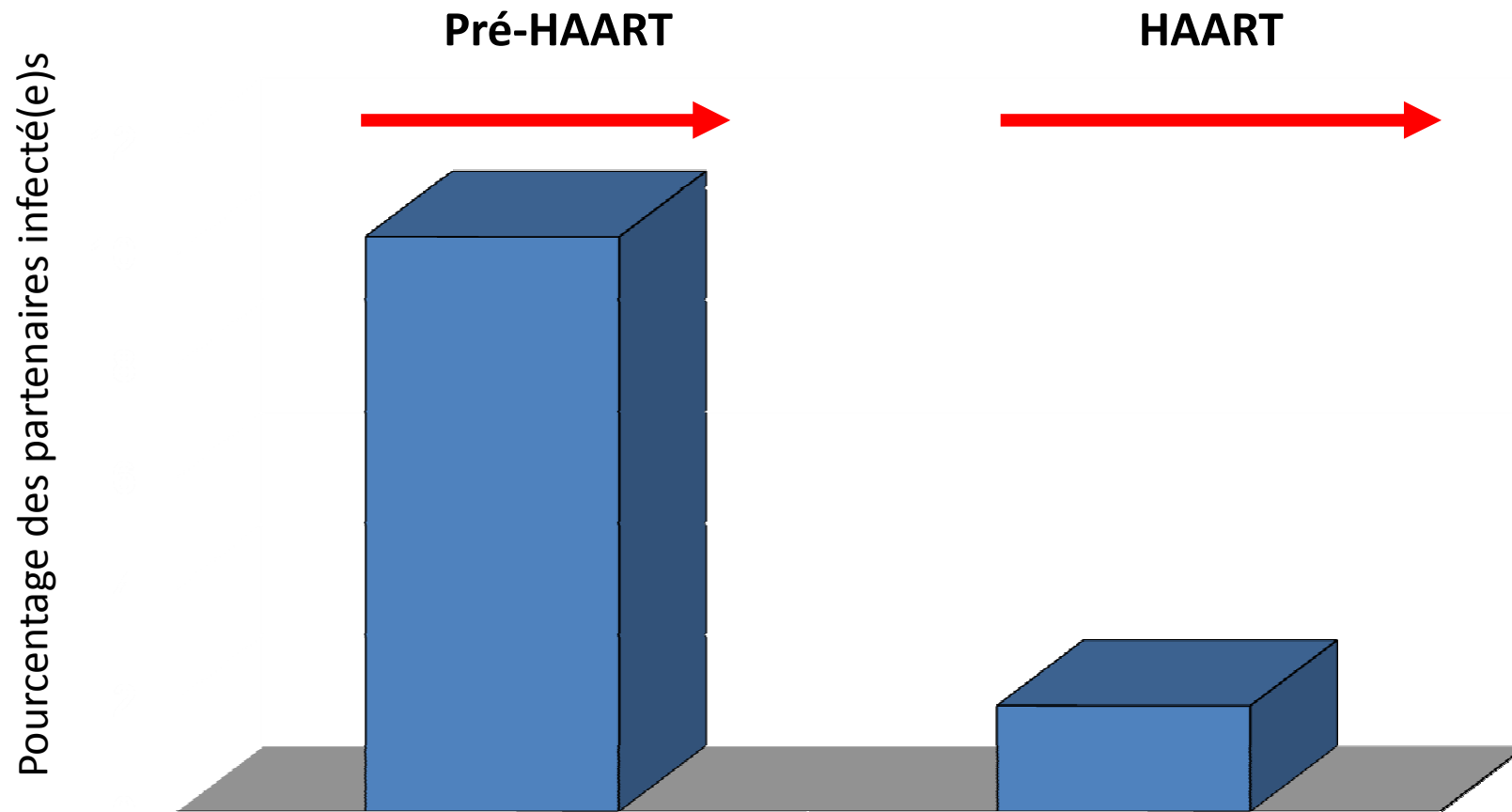


Et si le partenaire source est séropositif pour le VIH, sous TARV, avec charge virale plasmatique indétectable?

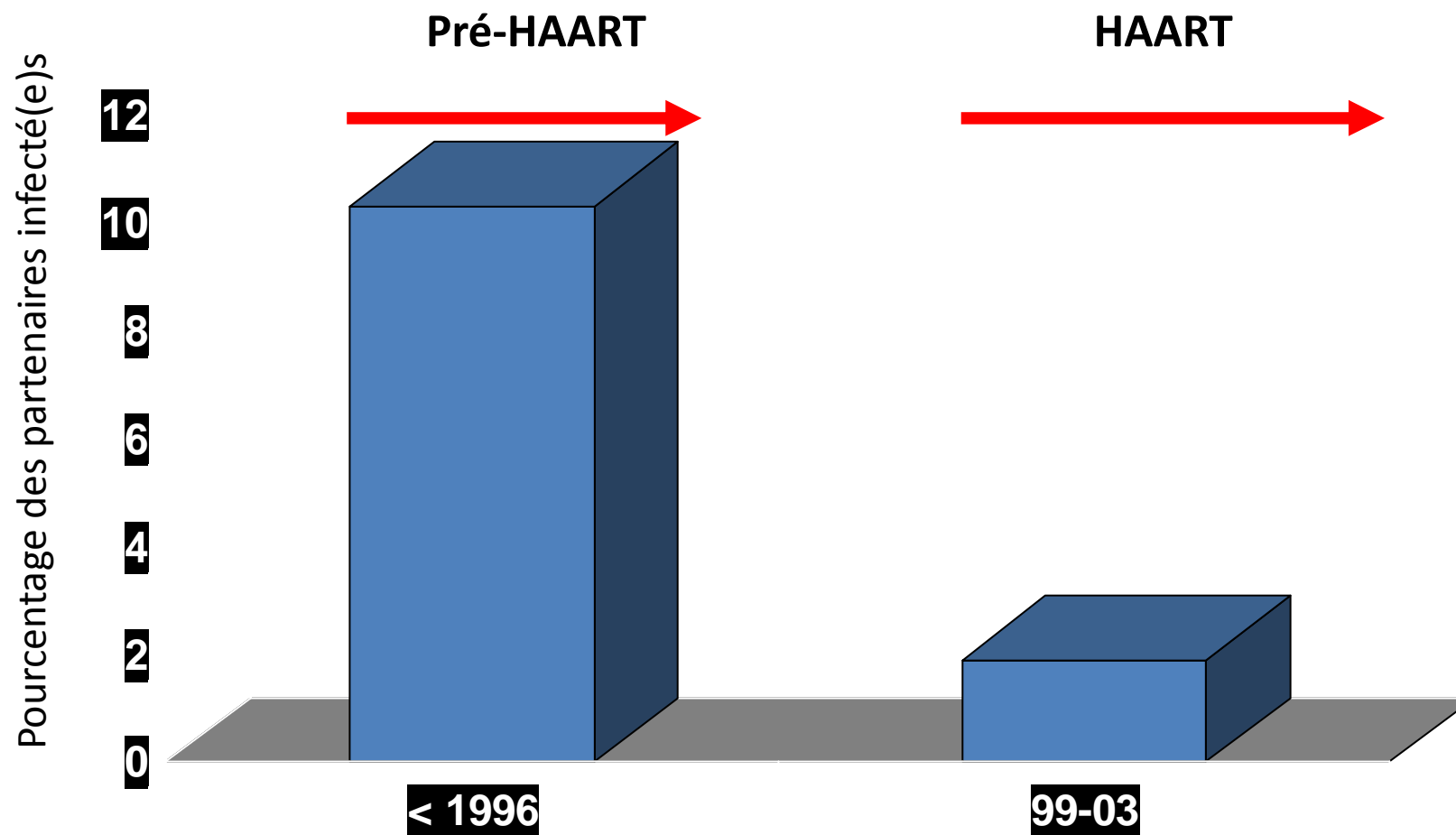
Effet de la trithérapie sur la transmission hétérosexuelle

- Etude prospective de 393 couples hétérosexuels à Madrid
- Le patient index était HIV +, première consultation 1991-2003
- Le seul facteur de risque, parmi les partenaires, était l'exposition au cas index
- Tous les partenaires ont eu un test VIH, pour mesurer la prévalence parmi les partenaires

Prévalence de l'infection VIH chez les partenaires



Prévalence de l'infection VIH chez les partenaires



Et si le partenaire source est séropositif pour le VIH, sous TARV, avec charge virale plasmatique indétectable?

Préservatifs plus trithérapie comparés aux préservatifs : 2 études africaines

Ce qu'elles avaient en commun:

- Transmission en Ouganda
- Couples séro-discordant
- Promotion d'utilisation de préservatifs

Ce qui était différent:

- Etude A*, en absence de trithérapie, évaluait l'effet de la circoncision sur la transmission d'homme à femme
- Etude B** en présence de trithérapie

** Wawer M et al. Abstract 33 LB, 15th CROI, Boston 2008*

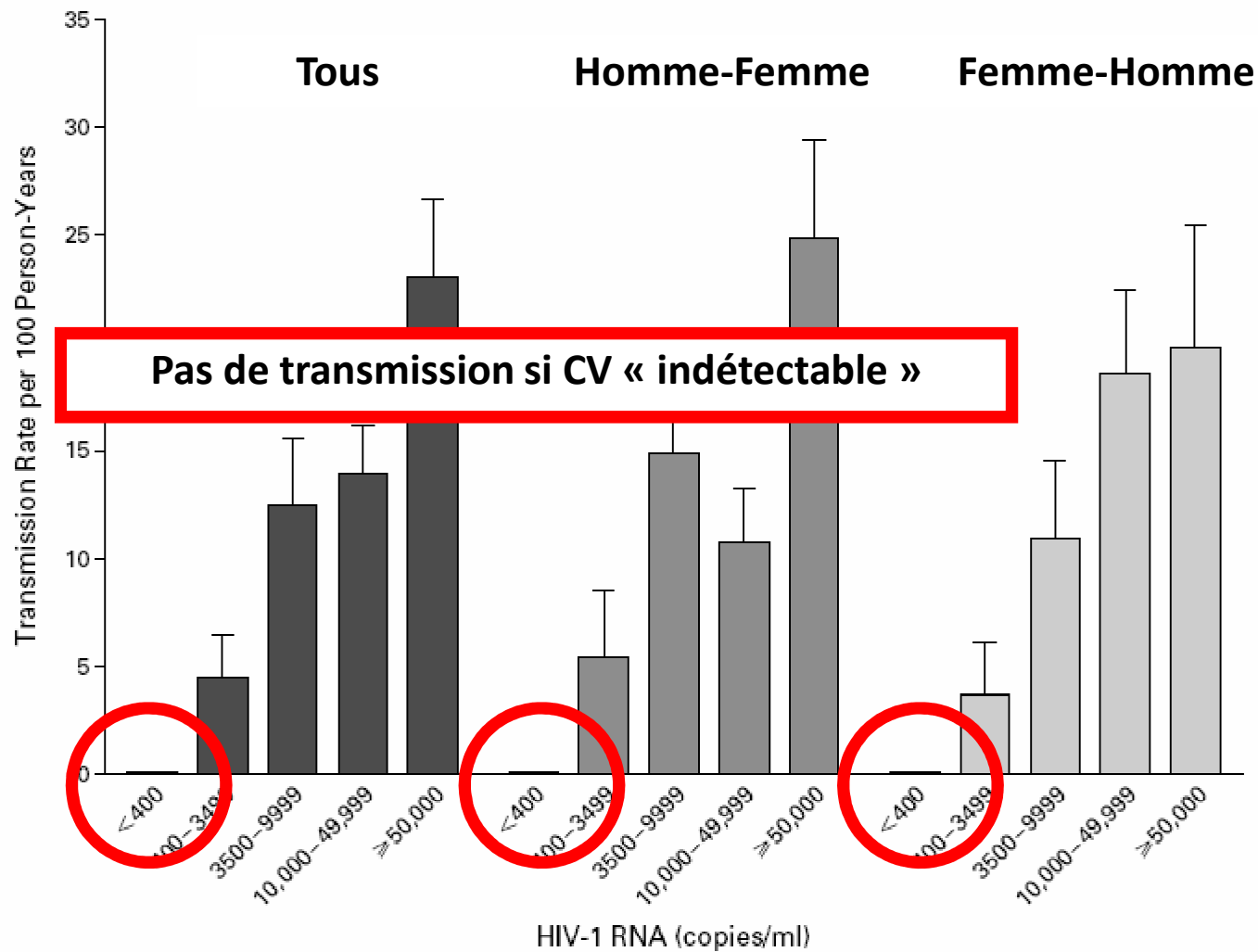
***Bunnell R et al. Abstract 29, 15th CROI, Boston 2008*

Résultats

	Etude A*	Etude B**
Préservatifs	✓	✓
Trithérapie	-	✓
N infections observed	12/ 100 PA	0.5/ 100 PA
95% CI	9 – 15	0.01-3.0

* Wawer M et al. Abstract 33 LB, 15th CROI, Boston 2008

**Bunnell R et al. Abstract 29, 15th CROI, Boston 2008, AIDS 2006



Etude « Rakai »: Risque de transmission en fonction de la charge virale

« Rare » ou « jamais » ?

- Pas d'infections à partir d'individus à virémie basse, dans des couples sérodiscordant (*Quinn et al.*)
- Mais le nombre des couples observés est relativement bas. Les intervalles de confiance incluent zéro, mais également 1% par an.
- 1% par an pourrait signifier 10% en 10 ans...

(etc.)

Le problème risque zéro

- Zéro transmission parmi 100 couples pendant 1 an : C'est bien, mais quid si 1000 couples pendant 10 ans? Où placer la limite ?
- Les rares exceptions, comment être sûr ?

Relation entre la charge virale VIH et l'infectiosité: une analyse modélisée

Relation between

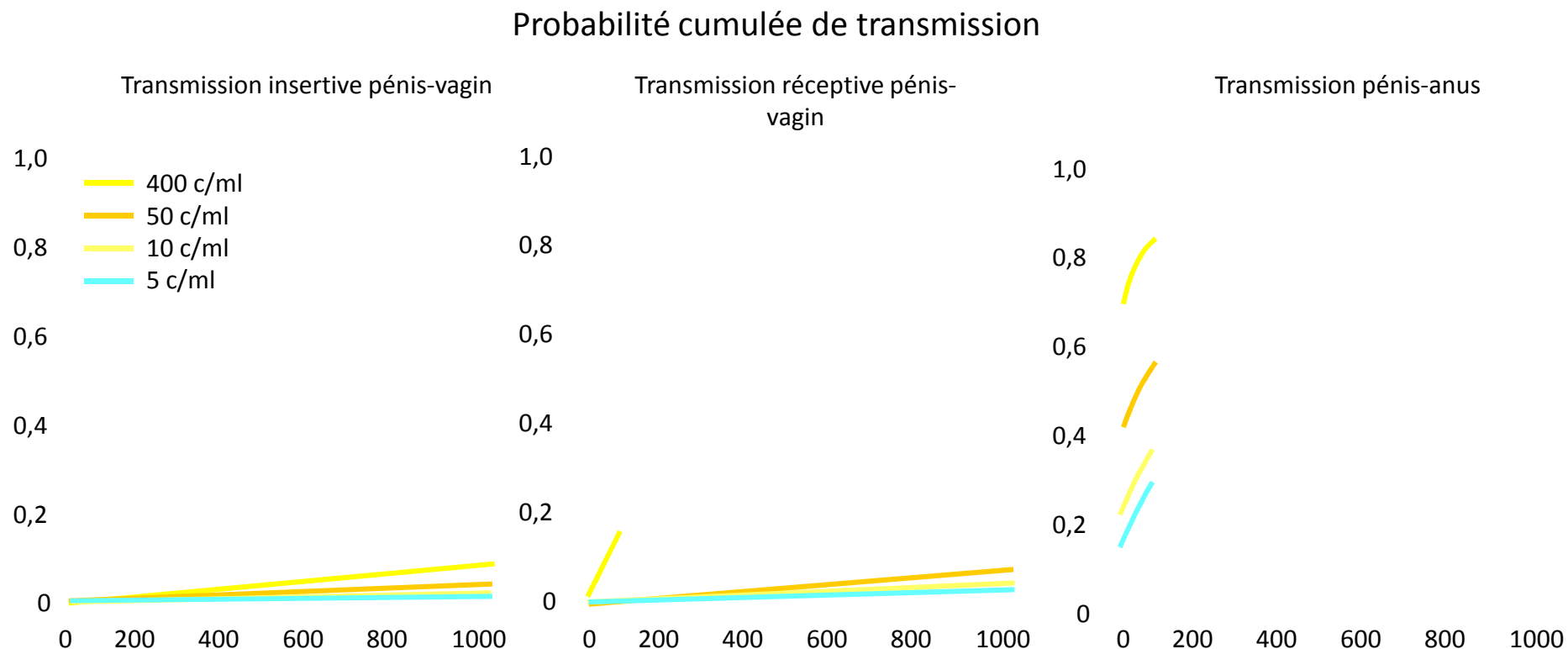
HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis

David P Wilson, Matthew G Law, Andrew E Grulich, et al

Lancet 2008:314-320

Résultats (3)

Effet de la charge virale sur la relation entre le risque cumulé de transmission du VIH et le nombre de rapports sexuels



Ces résultats suggèrent que le degré de suppression de la charge virale sous traitement efficace peut avoir un impact significatif sur le taux de transmission sexuelle du VIH.

Si le préservatif est abandonné au sein des couples sérodifférents dont le partenaire séropositif pour le VIH est sous traitement efficace, les taux de transmission devraient sensiblement augmenter.

Résultats (2)

Nombre attendu de séroconversions VIH parmi

10 000 couples serodifférents au sein d'une population hypothétique après 1000 rapports sexuels, avec bornes inférieure et supérieure d'incertitude

Charge virale du partenaire infecté	Type d'exposition sexuelle	Valeur attendue	Borne inférieure	Borne supérieure
5 c/ml	Femme→homme	164	56	471
	Homme→femme	326	111	920
	Homme→homme	2823	1060	6191
10 c/ml	Femme→homme	215	80	564
	Homme→femme	425	159	1096
	Homme→homme	3524	1477	6871
50 c/ml	Femme→homme	398	181	854
	Homme→femme	781	359	1635
	Homme→homme	5565	3059	8325
400 c/ml	Femme→homme	872	517	1441
	Homme→femme	1669	1007	2674
	Homme→homme	8391	6543	9557

Le nombre attendu de séroconversions VIH après 1000 rapports sexuels (= 10 ans) est élevé quelque soit le type d'exposition sexuelle, mais surtout chez les homosexuels masculins.

Discussion/Conclusion

- Si le risque de transmission sexuelle pour un seul rapport sexuel est faible à l'échelle de l'individu, le taux de transmission sur une population importante est substantiel. De plus, ce risque pourrait être aggravé par les rebonds virologiques.
- Même si le traitement antirétroviral réduit significativement le risque de transmission sexuelle, il ne peut pas se substituer à l'usage du préservatif.
- La charge virale plasmatique n'est pas forcément le reflet de la charge virale dans les fluides génitaux.
- L'absence de cas de transmission au sein de couples hétérosexuels où le partenaire séropositif pour le VIH est efficacement traité n'est pas surprenante du fait de l'effectif limité des cohortes étudiées.

- Une sur interprétation de la déclaration suisse pourrait avoir des conséquences négatives en terme d'abandon du préservatif, ce qui engendrerait une augmentation du taux de transmission sexuelle à large échelle.
- En l'état actuel des connaissances, la déclaration suisse peut être applicable à l'échelle individuelle, en concertation avec le médecin référent et en fonction des circonstances. Elle ne peut être généralisée à l'ensemble des patients recevant un traitement efficace. A ce jour, il semble prématuré de promouvoir le traitement antirétroviral comme stratégie de santé publique pour réduire le risque de transmission sexuelle du VIH.

Pour les expositions au sang professionnelles avec risque intermédiaire:

(2) Accident avec exposition au sang d'un patient connu pour être infecté par le VIH, suivi, traité, indétectable depuis plusieurs mois et dont la charge virale a pu être recontrôlée juste après l'accident et s'avère toujours indétectable : dans ce cas particulier, lorsque le référent revoit la personne exposée, 48 à 96 heures après l'instauration du TPE, le TPE pourra être interrompu. Dans les autres cas d'exposition, les experts considèrent que le rapport bénéfices/risques d'un TPE est insuffisant.

Pour les expositions sexuelles:

Mise en garde : transmission sexuelle et charge virale

Le risque de transmission sexuelle du VIH est lié à la présence de virus dans le sperme associé à celle de cellules infectées latentes particulièrement présentes en cas d'IST ou d'inflammation, **y compris chez des sujets avec contrôle virologique au long cours**

Corrélation ARN-VIH entre le sang et le sperme

- Discordance: ARN-VIH détectable (médiane 1770 cp/ml, 255 – 25100) dans le liquide séminal chez 5% des hommes traités avec charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois

Marcelin et al, AIDS 2008

- Excrétion intermittente de virus dans le liquide séminal

Bujan et al, AIDS 2004

Marcelin et al, AIDS 2008

- IST asymptomatique pouvant favoriser la production locale de virus dans le sperme

Persistance de l'ARN VIH-1 dans le plasma séminal chez des patients sous traitement ARV efficace (1)

- 1^{ère} étude, USA⁽¹⁾ : suivi longitudinal (J0 à S24) de patients sous HAART avec mesure de l'ARN VIH-1 dans le plasma séminal (PS).

Excrétion du VIH-1 dans le PS à au moins un point donné chez 12/25 patients (48 %) et lors de 16 % des visites avec un ARN VIH-1 indétectable dans le sang

- 2^{ème} étude, France⁽²⁾ : mesure de l'ARN VIH-1 dans le sang et dans le PS chez 264 paires d'échantillons provenant de 145 patients inclus dans un programme d'assistance médicale à la procréation

		Plasma séminal	
		+	-
Sang	+	9	23
	-	7*	225

* 7 patients sous HAART efficace avec une CV plasmatique indétectable avaient un ARN VIH-1 détectable dans le PS

Persistance de l'ARN VIH-1 dans le plasma séminal chez des patients sous traitement ARV efficace (2)

Patient	Age	CD4 (/mm ³)	ARN VIH-1 (c/ml)		Cellules rondes (10 ⁶ /ml)	Traitement ARV en cours	Concentrations ARV (ng/ml)	
			Sang	Plasma séminal			Sang	Plasma séminal
1	39	368	< 40	940	0,4	ZDV+3TC+IDV/r	ND	ND
2	39	529	< 40	257	3,4	3TC EFV LPV/r	1 594 3 486 9 656	726 < 10 < 30
3	55	360	< 40	1230	6,6	ZDV 3TC LPV/r	< 10 < 10 < 30	< 10 388 < 30
4	43	779	< 40	255	1,5	TDF FTC ATV	81 < 10 < 30	87 < 10 < 30
5	47	526	< 40	802	11	ZDV 3TC IDV/r	< 10 626 2 726	< 10 3 516 1 756
6	40	500	< 40	267	12	FTC+ATV/r	ND	ND
7	43	692	< 40	620	3,7	TDF FTC EFV	15 < 10 1 219	95 163 < 10

ND : Non Déterminé

Corrélation ARN-VIH entre le sang et le sperme

- Discordance: ARN-VIH détectable (médiane 1770 cp/ml, 255 – 25100) dans le liquide séminal chez 5% des hommes traités avec charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois

Marcelin et al, AIDS 2008

- Excrétion intermittente de virus dans le liquide séminal

Bujan et al, AIDS 2004

Marcelin et al, AIDS 2008

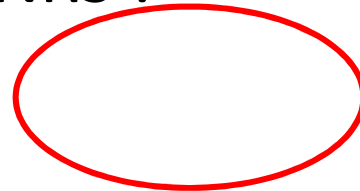
- IST asymptomatique pouvant favoriser la production locale de virus dans le sperme

Quelle association antirétrovirale?

Caractéristiques des virus en primo-infection en France

- 2005-2006: Patients en primo-infection avec virus résistant à au moins une molécule commercialisée selon l'algorithme de l'ANRS :

44/415, 10.6%



- Résistance à une molécule:

INTI → 23/415, 5.5%

INNTI → 20/415, 4.8%

IP → 09/415, 2.2%

Composition de la PPEs

- Association de 3 antirétroviraux
2 INTI + 1 IP/r (**pas d'INNTI, pas d'ABC**)
(à discuter si patient source traité)
(en amont?)
- Début dès que possible dans les heures suivant l'exposition
- Pas de dose de charge
- Durée de traitement : 4 semaines
- Information sur le suivi et les effets indésirables des traitements

Tolérance : nettement moins bonne que chez les personnes infectées

<p><i>CombivirR + TelzirR/r</i></p> <p>73% nausées vomissements</p> <p>61,5% asthénie et/ou vertiges</p> <p>57,5% diarrhée</p> <p>11,5% éruption cutanée</p>	<p><i>CombivirR + KaletraR</i></p> <p>67% nausées, vomissements</p> <p>66% diarrhée</p> <p>47% asthénie</p> <p>Arrêt avant S4: 22.5%</p>
<p><i>TruvadaR + KaletraR</i></p> <p>79% diarrhée</p> <p>77% asthénie et/ou vertiges</p> <p>71% nausées vomissements</p> <p>Arrêt avant S4: 11%</p>	<p><i>CombivirR + VireadR</i></p> <p>89% nausées, vomissements</p> <p>78% asthénie et/ou vertiges</p> <p>40 % de diarrhée</p> <p>Arrêt avant S4: 18.5%</p>