



Où en est-on de l'infection à VIH en 2015 ?

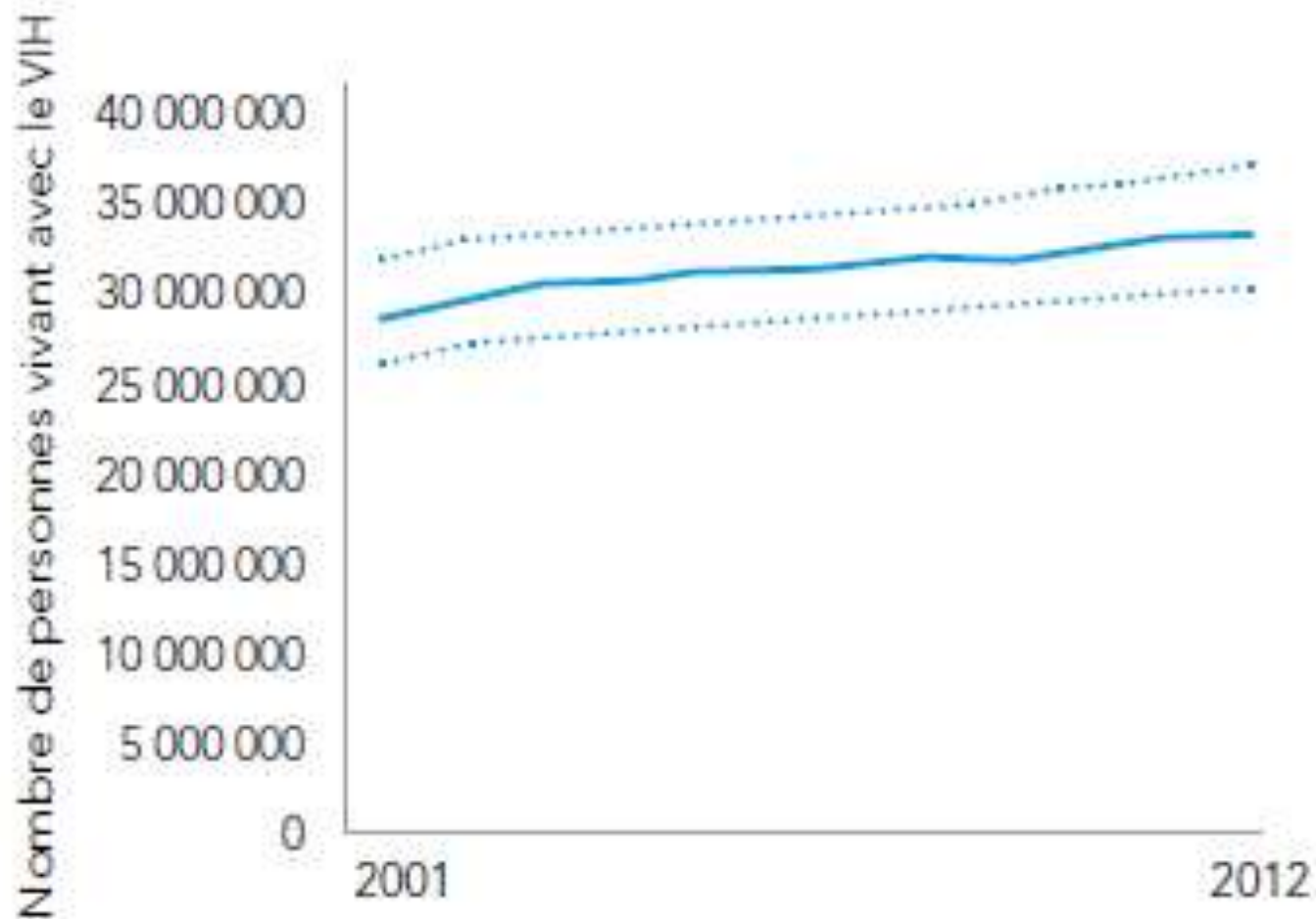


# Les données épidémiologiques se transforment



# UNE EPIDEMIE QUI PERD DE LA VITESSE

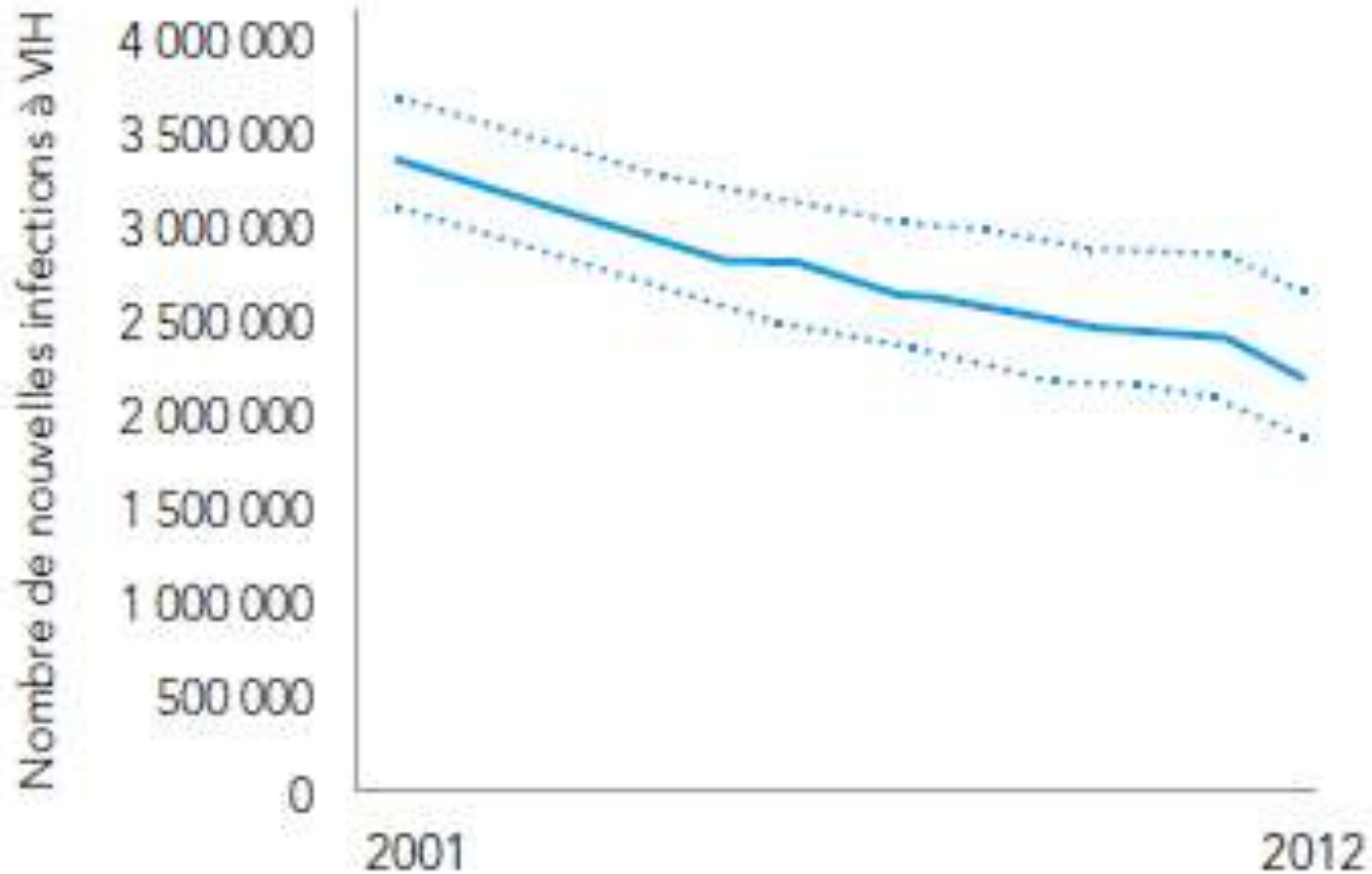
PERSONNES VIVANT AVEC LE SIDA A L'ECHELLE MONDIALE, 2001-2012





# LES NOUVELLES INFECTIONS DIMINUENT

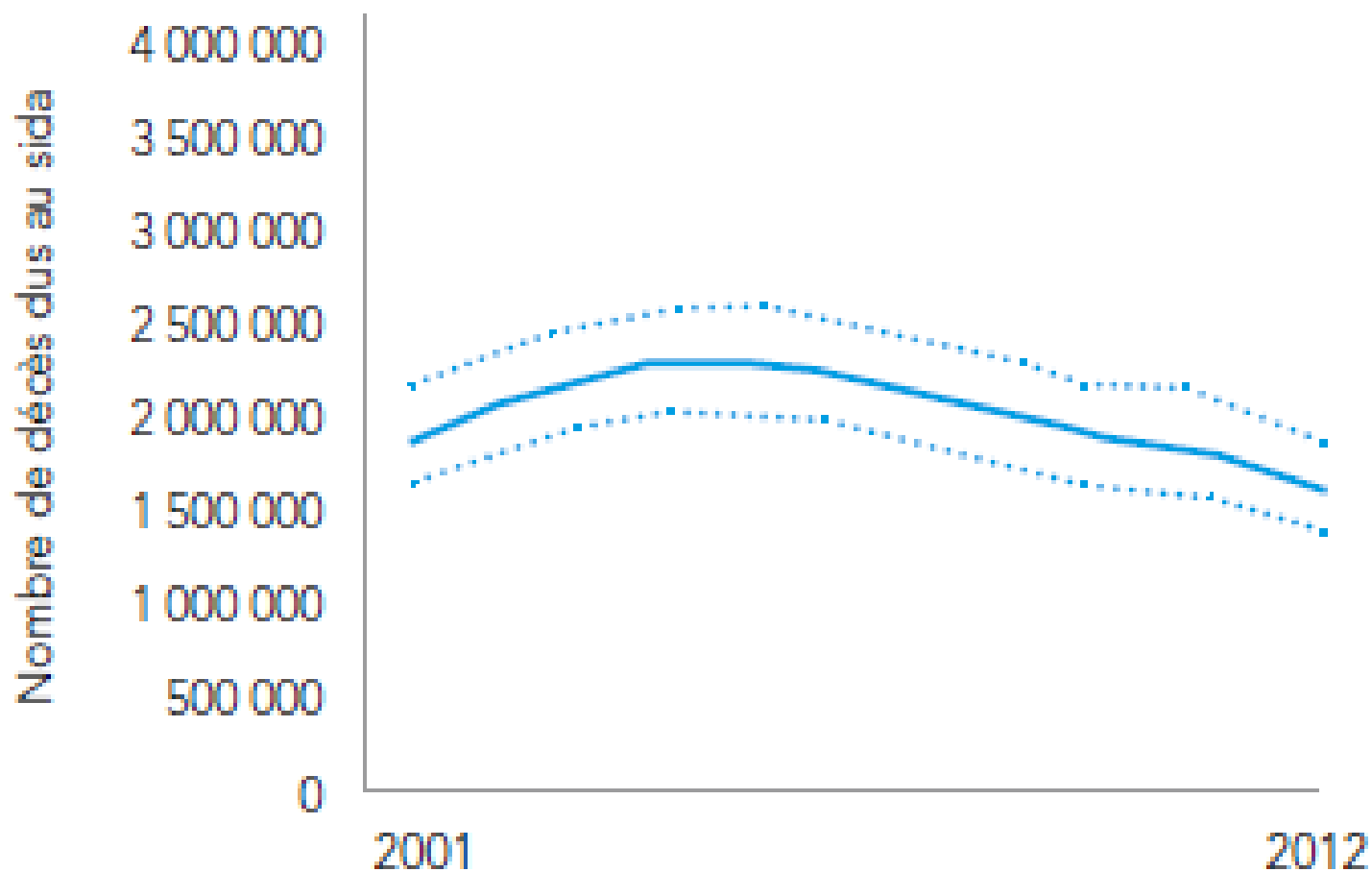
NOUVELLES INFECTIONS A L'ECHELLE MONDIALE, 2001-2012





# UN PRONOSTIC QUI S'AMELIORE

DÉCÈS LIÉS AU SIDA À L'ÉCHELLE MONDIALE, 2001-2012



	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Personnes vivant avec le VIH</b>	<b>29,8 millions</b> [28,1-31,9 millions]	<b>30,7 millions</b> [29,0-32,7 millions]	<b>31,4 millions</b> [29,7-33,3 millions]	<b>31,8 millions</b> [30,2-33,7 millions]	<b>32,1 millions</b> [30,5-34,0 millions]	<b>32,4 millions</b> [30,8-34,3 millions]	<b>32,7 millions</b> [31,2-34,6 millions]	<b>33,1 millions</b> [31,5-34,9 millions]	<b>33,4 millions</b> [31,8-35,2 millions]	<b>33,8 millions</b> [32,2-35,6 millions]	<b>34,2 millions</b> [32,5-36,2 millions]	<b>34,6 millions</b> [32,8-36,6 millions]	<b>35,0 millions</b> [33,2-37,2 millions]
<b>Nouvelles infections à VIH (total)</b>	<b>3,4 millions</b> [3,3-3,6 millions]	<b>3,3 millions</b> [3,1-3,5 millions]	<b>3,1 millions</b> [3,0-3,3 millions]	<b>3,0 millions</b> [2,8-3,2 millions]	<b>2,9 millions</b> [2,7-3,1 millions]	<b>2,8 millions</b> [2,6-3,0 millions]	<b>2,7 millions</b> [2,5-2,9 millions]	<b>2,6 millions</b> [2,4-2,8 millions]	<b>2,5 millions</b> [2,3-2,7 millions]	<b>2,5 millions</b> [2,3-2,7 millions]	<b>2,4 millions</b> [2,2-2,6 millions]	<b>2,2 millions</b> [2,0-2,5 millions]	<b>2,1 millions</b> [1,9-2,4 millions]
<b>Nouvelles infections à VIH (adultes)</b>	<b>2,9 millions</b> [2,7-3,0 millions]	<b>2,7 millions</b> [2,5-2,9 millions]	<b>2,6 millions</b> [2,4-2,7 millions]	<b>2,4 millions</b> [2,3-2,6 millions]	<b>2,3 millions</b> [2,2-2,5 millions]	<b>2,2 millions</b> [2,1-2,4 millions]	<b>2,2 millions</b> [2,1-2,4 millions]	<b>2,2 millions</b> [2,0-2,3 millions]	<b>2,1 millions</b> [1,9-2,3 millions]	<b>2,1 millions</b> [1,9-2,3 millions]	<b>2,1 millions</b> [1,9-2,3 millions]	<b>2,0 millions</b> [1,8-2,2 millions]	<b>1,9 million</b> [1,7-2,1 millions]
<b>Nouvelles infections à VIH (enfants)</b>	<b>580 000</b> [530 000–640 000]	<b>580 000</b> [540 000–640 000]	<b>580 000</b> [540 000–630 000]	<b>570 000</b> [520 000–620 000]	<b>550 000</b> [510 000–600 000]	<b>520 000</b> [480 000–580 000]	<b>490 000</b> [450 000–540 000]	<b>460 000</b> [420 000–510 000]	<b>400 000</b> [370 000–450 000]	<b>360 000</b> [330 000–400 000]	<b>330 000</b> [290 000–370 000]	<b>270 000</b> [240 000–310 000]	<b>240 000</b> [210 000–280 000]
<b>Décès liés au sida</b>	<b>2,0 millions</b> [1,8-2,2 millions]	<b>2,1 millions</b> [2,0-2,4 millions]	<b>2,3 millions</b> [2,1-2,5 millions]	<b>2,4 millions</b> [2,2-2,6 millions]	<b>2,4 millions</b> [2,2-2,6 millions]	<b>2,3 millions</b> [2,1-2,5 millions]	<b>2,2 millions</b> [2,0-2,4 millions]	<b>2,1 millions</b> [1,9-2,3 millions]	<b>2,0 millions</b> [1,8-2,1 million]	<b>1,9 million</b> [1,8-2,1 millions]	<b>1,8 million</b> [1,7–2,0 millions]	<b>1,7 million</b> [1,5-1,8 million]	<b>1,5 million</b> [1,4-1,7 million]
<b>Personnes ayant accès au traitement</b>									<b>5,2 millions</b>	<b>7,4 millions</b>	<b>9,0 millions</b>	<b>10,6 millions</b>	<b>12,9 millions</b>
<b>Ressources</b>		<b>US\$ 3,8 milliards</b>	<b>US\$ 4,6 milliards</b>	<b>US\$ 5,7 milliards</b>	<b>US\$ 7,4 milliards</b>	<b>US\$ 8,8 milliards</b>	<b>US\$ 10,5 milliards</b>	<b>US\$ 14,6 milliards</b>	<b>US\$ 15,5 milliards</b>	<b>US\$ 15,6 milliards</b>	<b>US\$ 17,1 milliards</b>	<b>US\$ 18,9 milliards</b>	<b>US\$19,1 milliards</b>



## Mais des insuffisances persistent

En 2014 :

- 62 % (900 000) des femmes enceintes vivant avec le VIH bénéficiaient d'une couverture antirétrovirale
- La couverture ARV n'a concerné que 34 % des 28,6 millions de personnes éligibles en 2013 selon les recommandations de traitement OMS.



# FEMMES ENCEINTES ET ARV

Couverture des services de prévention antirétrovirale pour les femmes enceintes vivant avec le VIH dans des pays touchés par une épidémie généralisée, 2012

## Moins de 50 %



Angola  
Bénin  
Congo  
Djibouti  
Érythrée  
Éthiopie  
Guinée  
Guinée-Bissau  
Nigéria  
Papouasie-Nouvelle-Guinée  
Rép. démocratique du Congo  
Soudan du Sud  
Tchad

## 50-79 %



Burkina Faso  
Burundi  
Cameroun  
Côte d'Ivoire  
Gabon  
Kenya  
Lesotho  
Malawi  
Ouganda  
République-Unie de Tanzanie

## 80 % et plus



Afrique du Sud  
Botswana  
Ghana  
Haïti  
Libéria  
Mozambique  
Namibie  
Rwanda  
Sierra Leone  
Swaziland  
Togo  
Zambie  
Zimbabwe



# ENFANTS

- Nombre d'enfants nouvellement infectés a baissé de 35 % par rapport à 2009.
- 280 000 enfants infectés par le VIH en 2013.
- 3,2 millions d'enfants < 15 ans vivent avec le VIH fin 2013, soit 9,1 % de toutes les personnes infectées
- Le pourcentage d'enfants traités reste terriblement bas 24 %, inférieur de 50 % à celui des adultes traités en raison de lacunes de la couverture thérapeutique



## D' AUTRES TYPES D' OBSTACLES PERSISTENT

- La stigmatisation et la discrimination liées au VIH restent des obstacles majeurs à l'efficacité de la riposte au VIH dans toutes les régions du monde. En 2013, 63 pays (sur 243) disposent d'au moins une juridiction pénalisant spécifiquement la non-divulgence du statut sérologique VIH, l'exposition au VIH et sa transmission
- Des restrictions à l'entrée, au séjour et à la résidence liées au VIH sont toujours en vigueur dans 44 pays
- Des problèmes financiers demeurent. En 2012, 51 pays ont eu recours à des sources internationales pour couvrir plus de 75 % de leurs dépenses liées au VIH



# FILE ACTIVE 2014



900 patients suivis au CHU de la Réunion au  
31/12/14





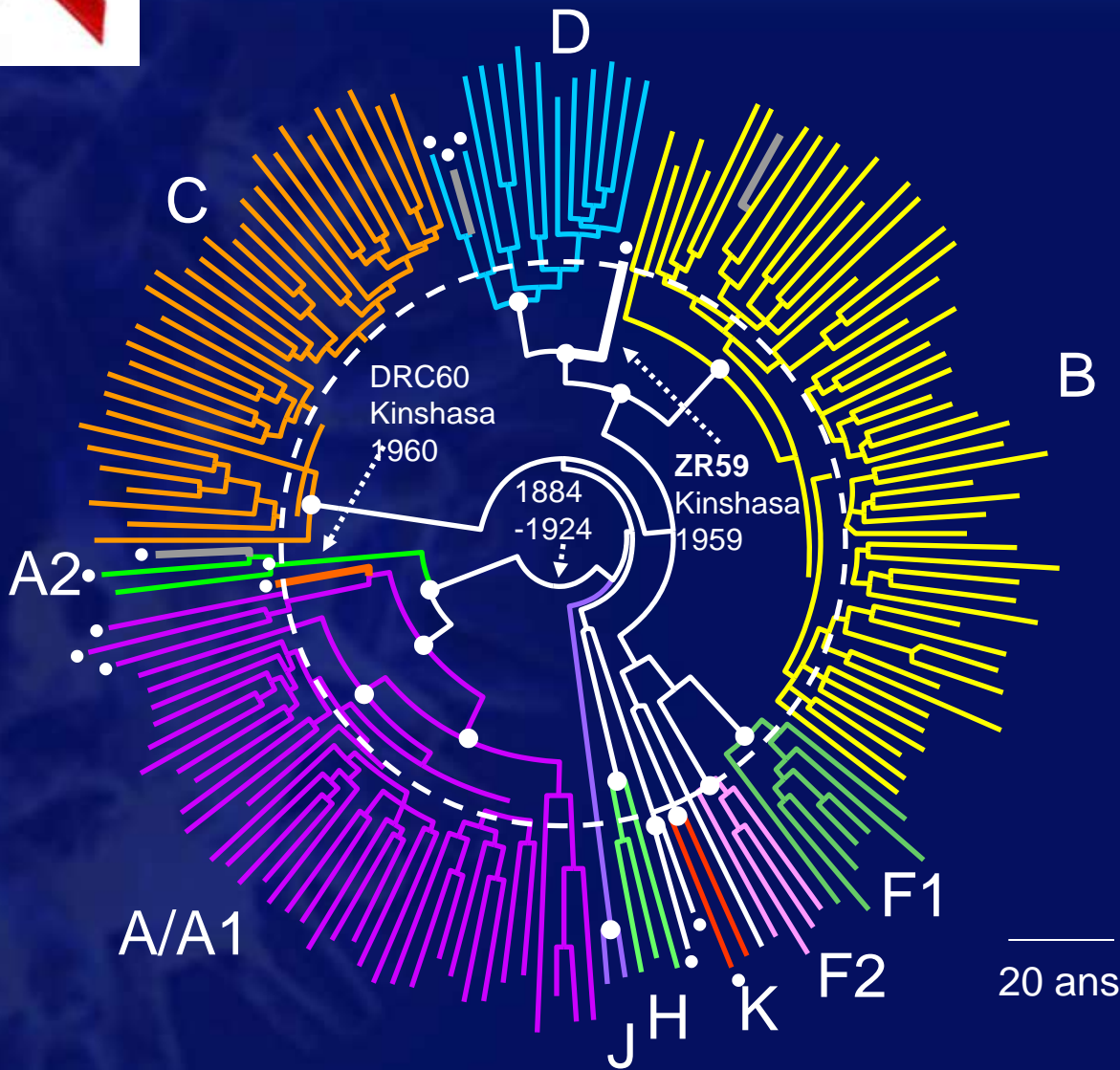
# EPIDEMIOLOGIE REUNION

- 96,3 % des patients traités
- 94 % des patients traités ont atteint une charge virale indétectable.
- 66 % des patients ont des CD4 >500;
- 30 à 45 nouvelles contaminations chaque année
- 2/3 hétérosexuels, 1/3 homosexuels
- 2 sites de prise en charge : 2/ 3 des patients suivis dans le nord et 1/3 dans le sud.
- 3 associations de lutte contre le sida + le planning familial
- 3 associations agréées pour les TROD.



# ORIGINE DU VIH, PASSAGE A L' HOMME

# À la recherche de l'origine du VIH

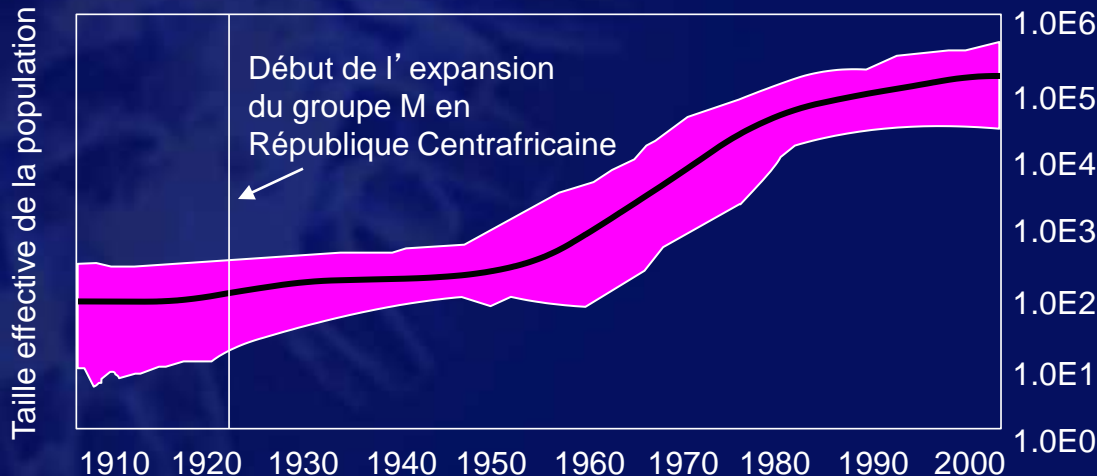


Début estimé de l'expansion du VIH-1 en Afrique Centrale : 1884-1924

# À la recherche de l'origine du VIH



La zone géographique correspondant à l'origine de l'expansion du VIH-1 a été précisée : aux confins du Cameroun et de la République du Congo et de la République Centrafricaine. Cette zone était loin de toute population importante avant 1910



La modélisation de l'épidémie suggère une lente augmentation dans la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle



# ORIGINE

VIH 1  
Monde

VIH 2  
Afrique de l' Ouest



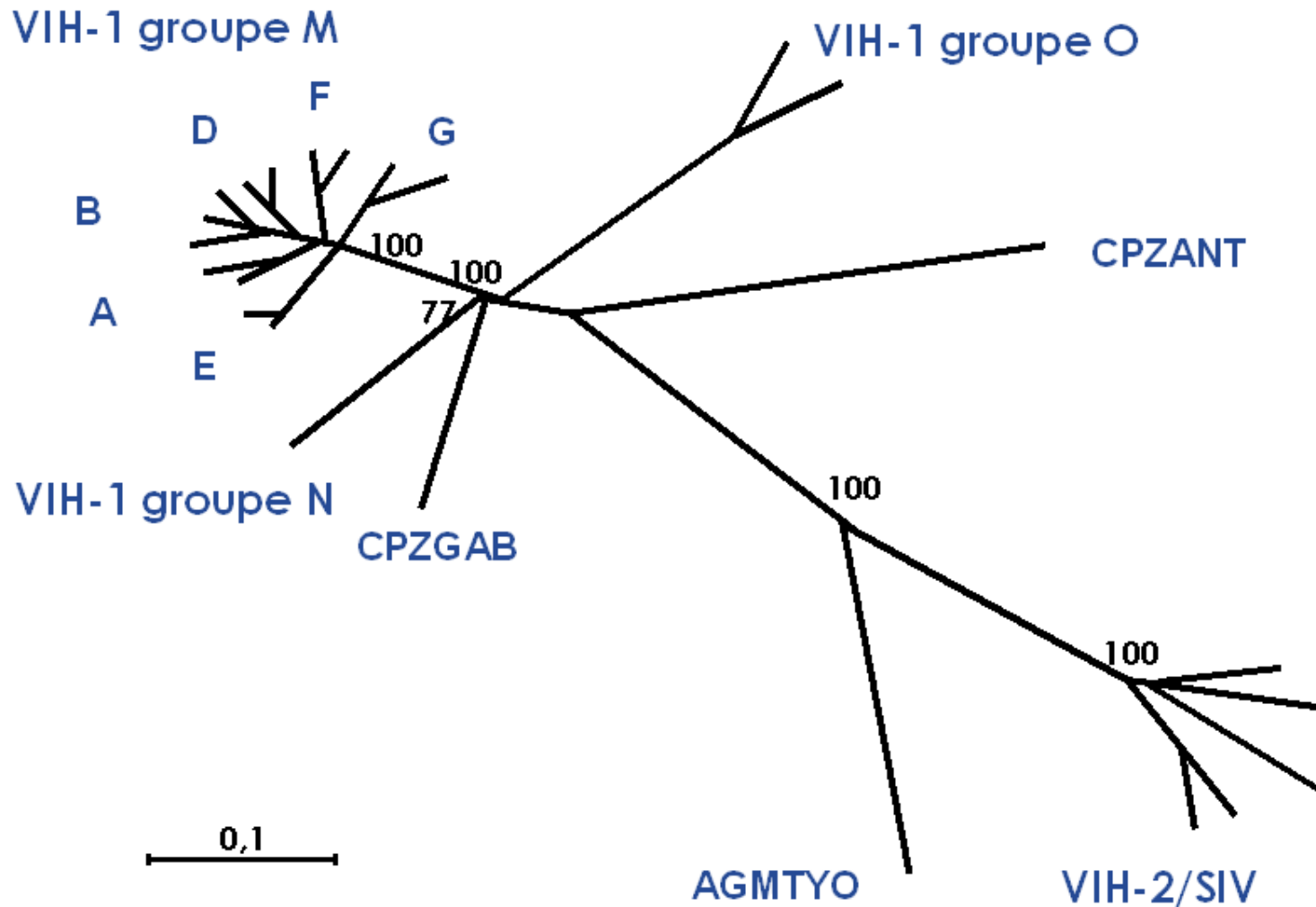
CHIMPANZE



SINGE MANGABEY

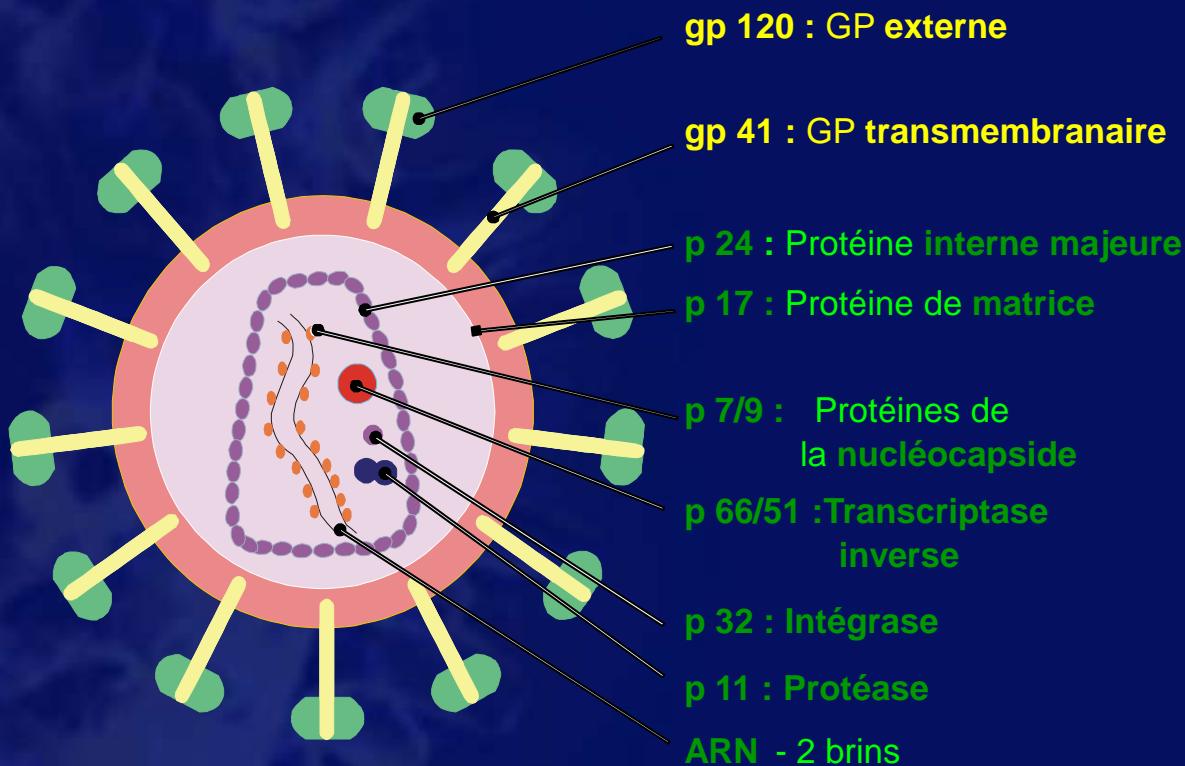


# Arbre phylogénétique *env* des *lentivirus* des VIH





## Le virus et les fonctions des principales protéines



*Reconnaissance du CD4 et des corécepteurs*

*Fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule*

*Constituant de la capside*

*Connection entre l'enveloppe et la nucléocapside*

*Protéines associées à l'ARN*

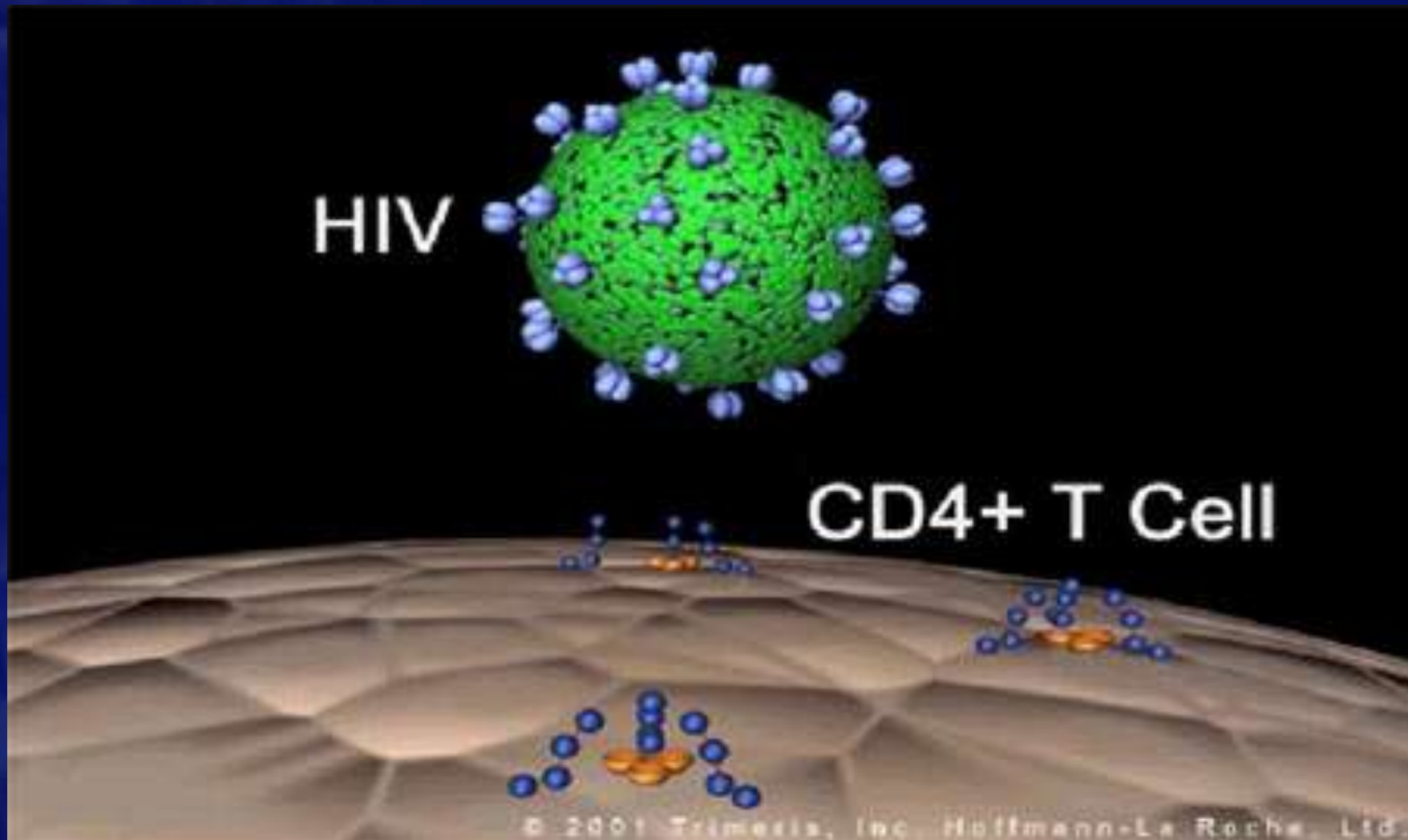
*Rétrotranscription de l'ARN en ADN*

*Intégration du génome viral*

*Clivage des précurseurs gag et gag-pol*

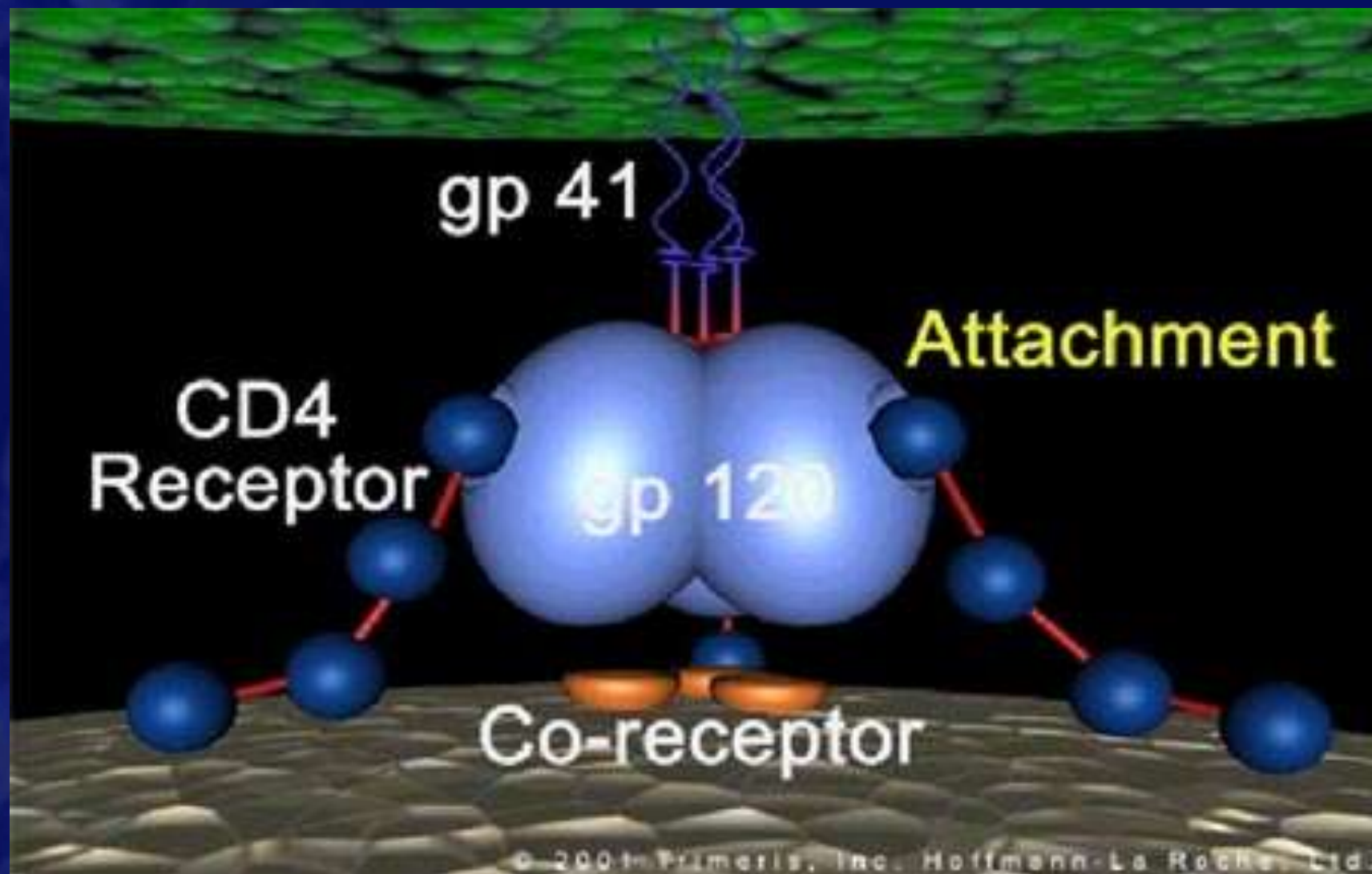


# La GP 120 se rapproche du site CD 4



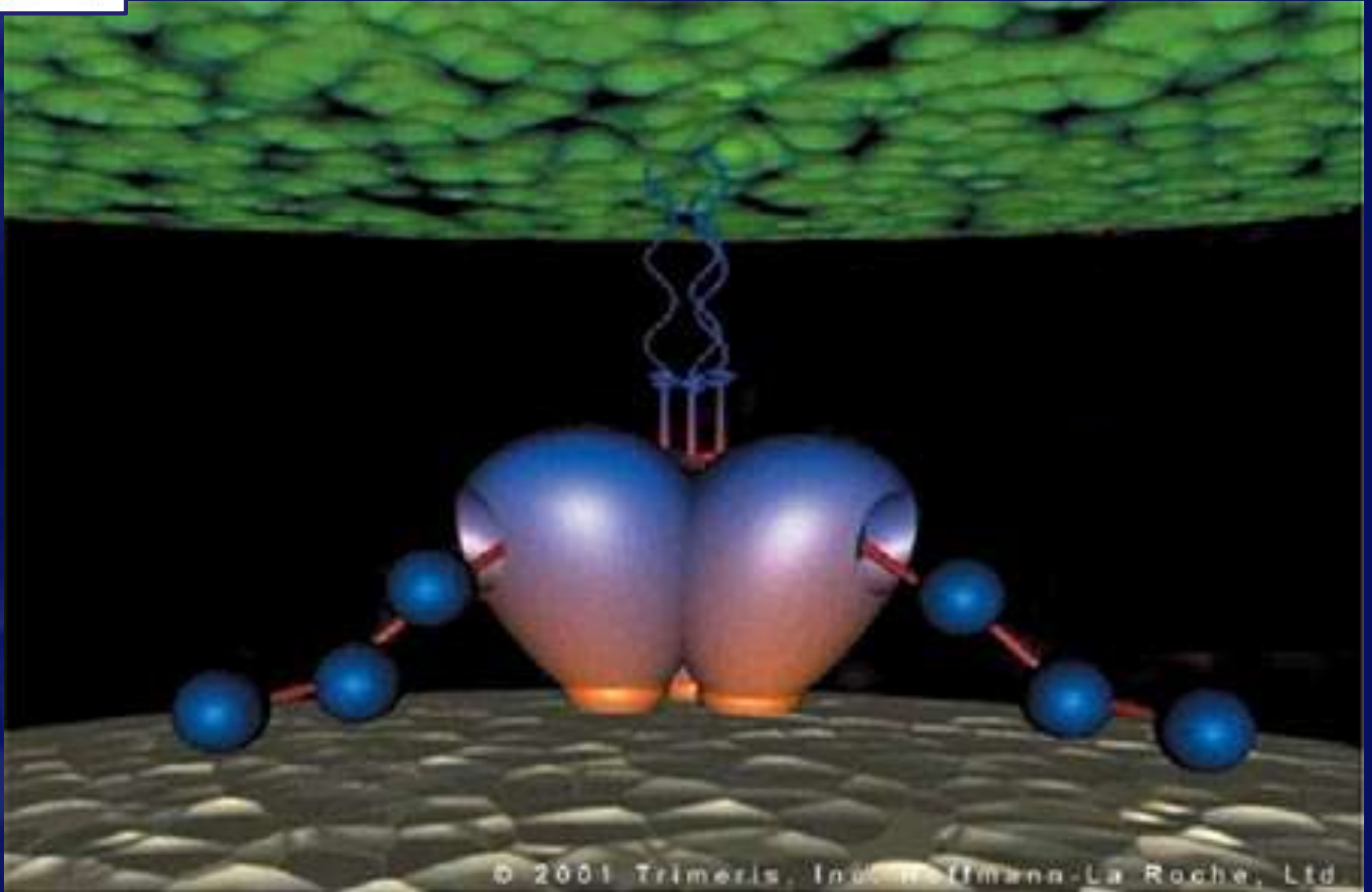


# Les co-récepteurs favorisent l'attachement



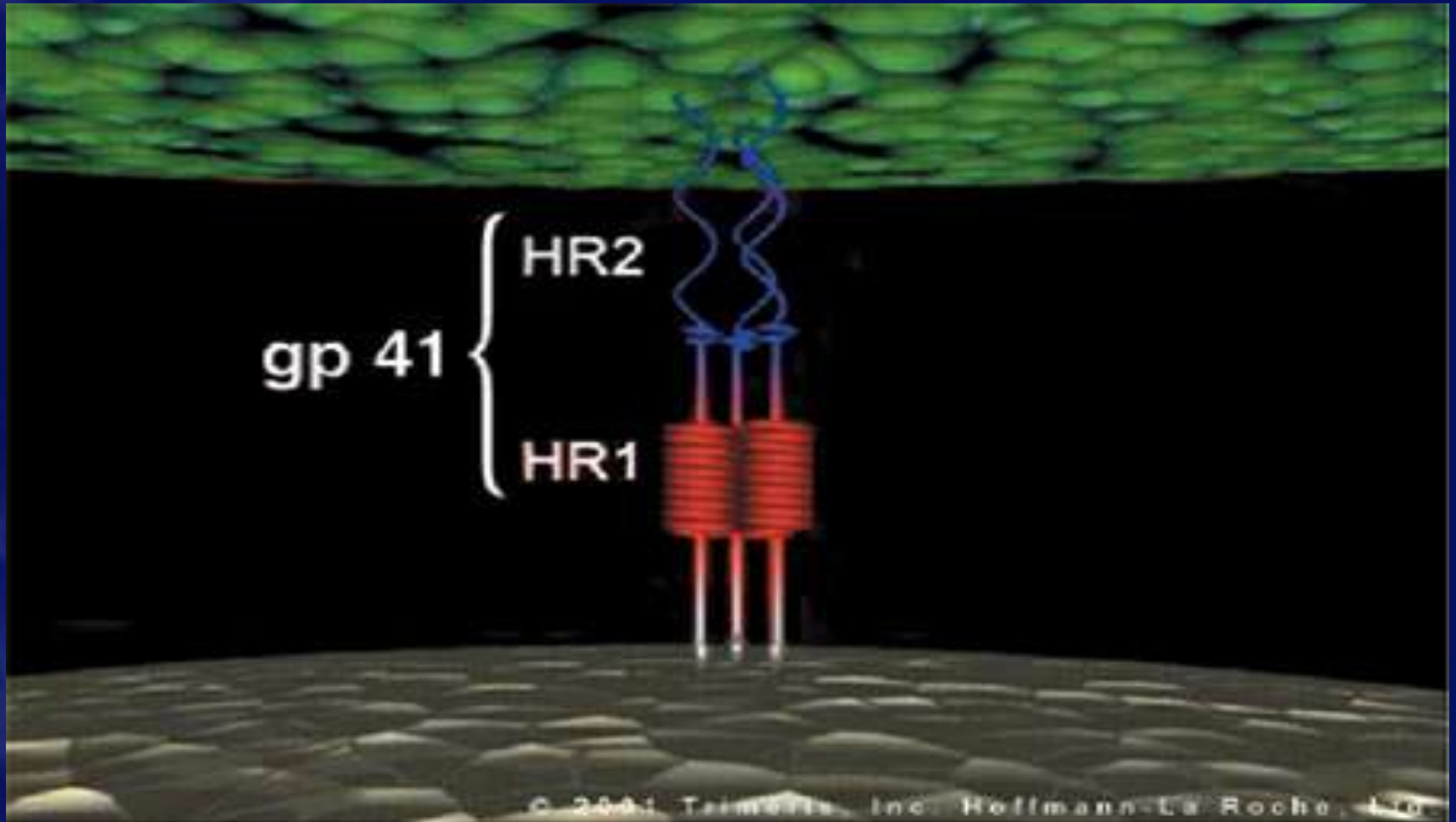


# Attachement de la GP120 aux co-récepteurs





## Changement conformationnel de la protéine trans-membranaire GP 41:



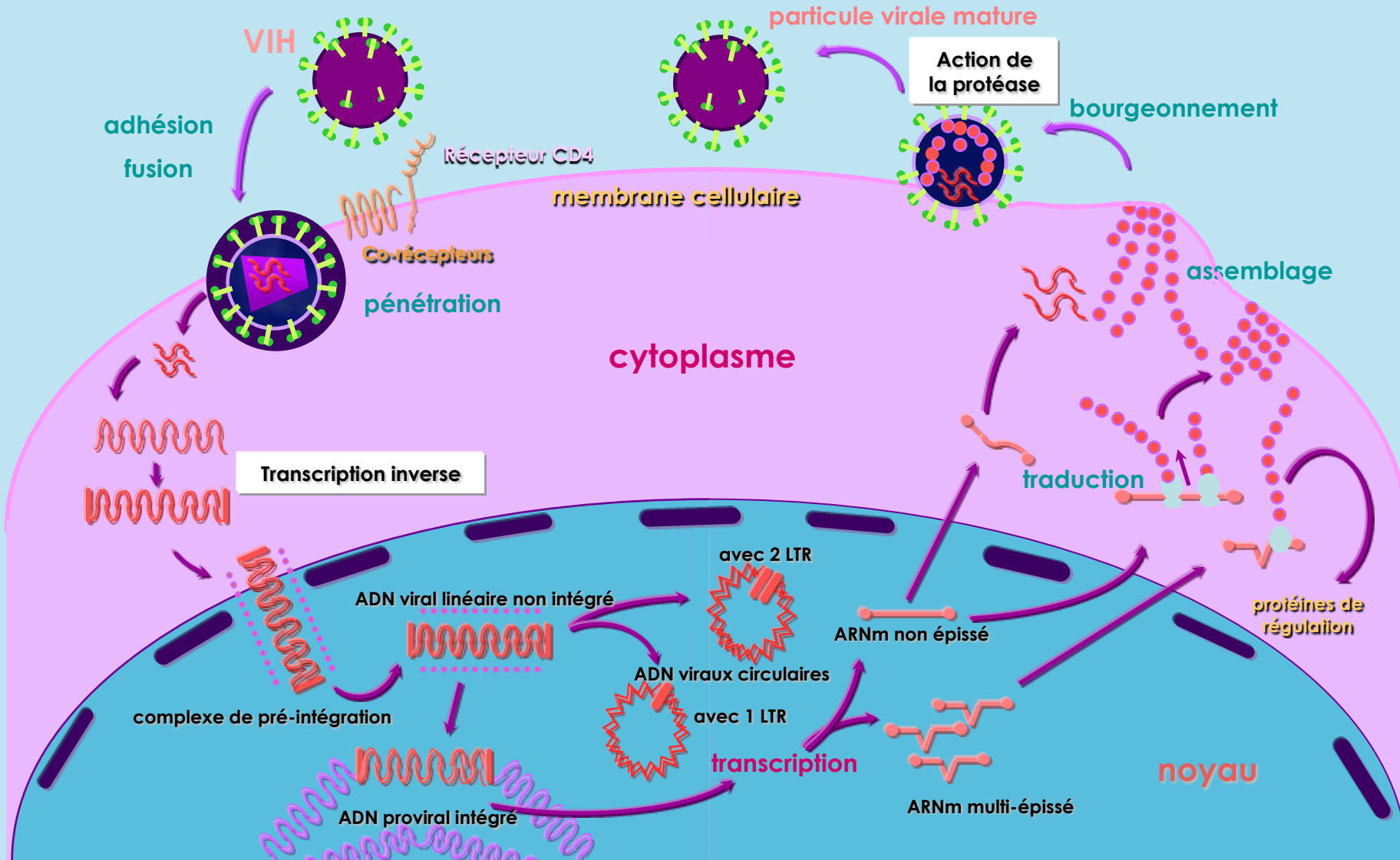


# Fusion avec la cellule hôte



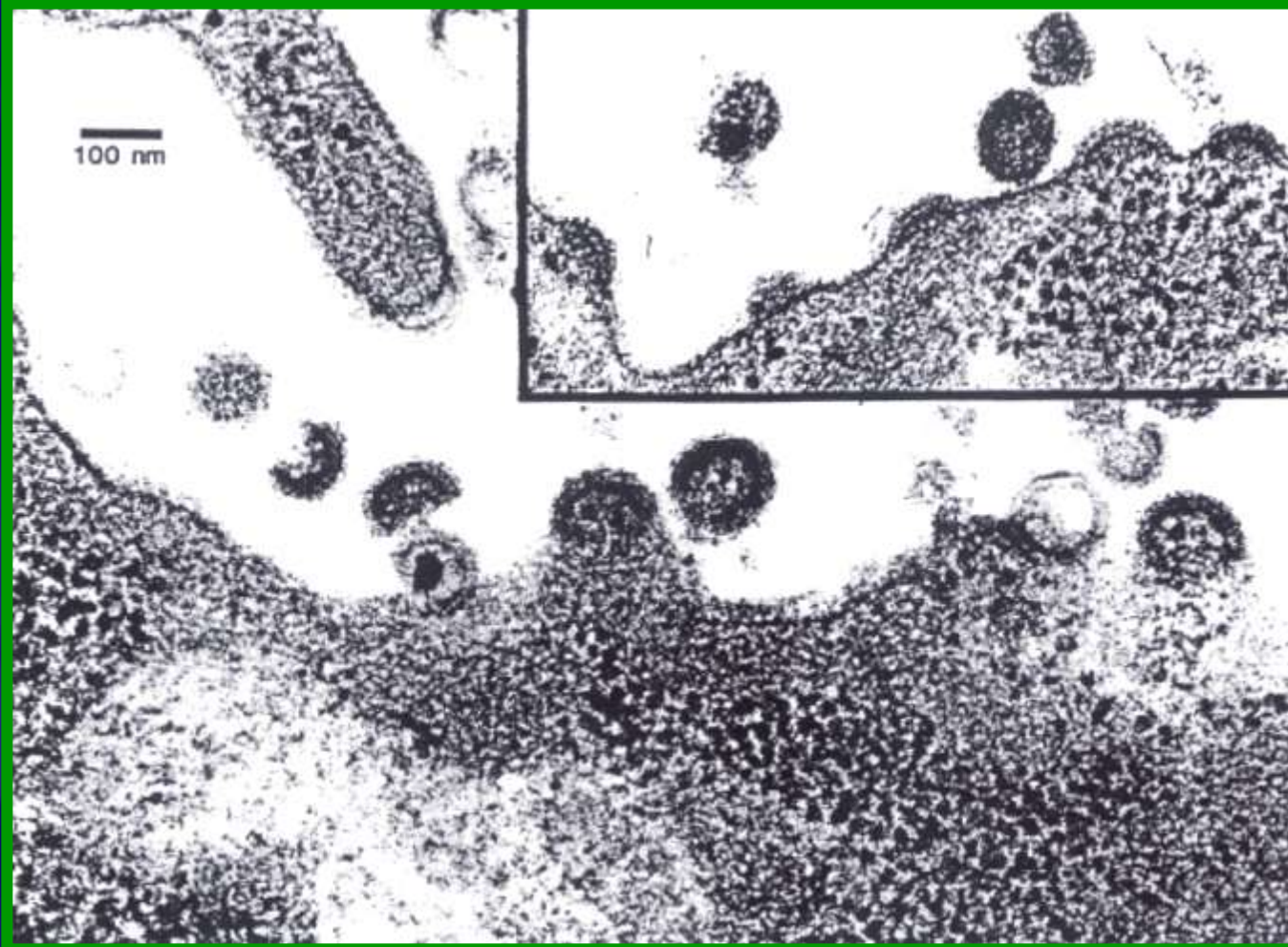


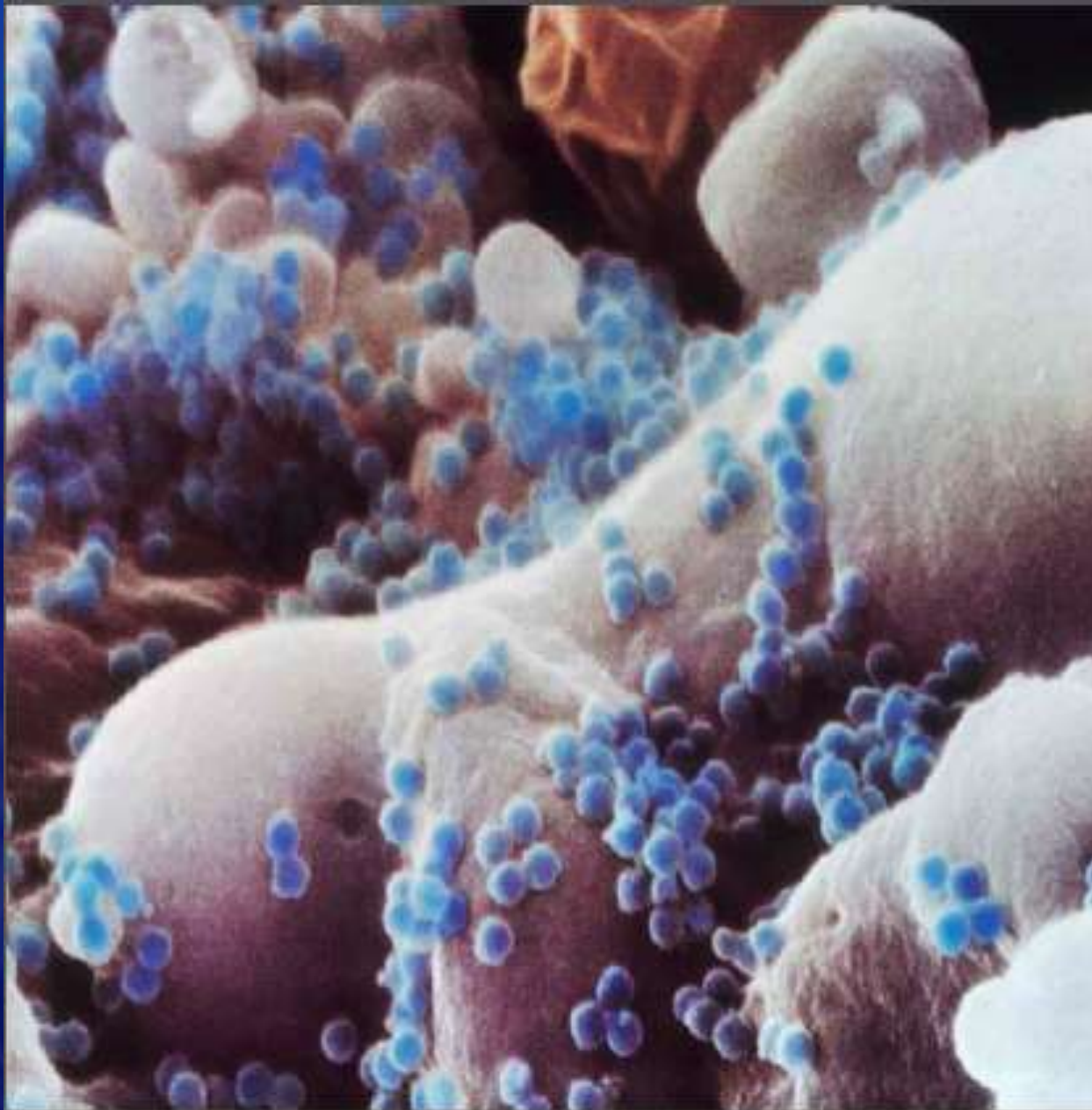
# Étapes essentielles du cycle de réplication du VIH





## Microscopie électronique d'une coupe de cellule produisant du VIH





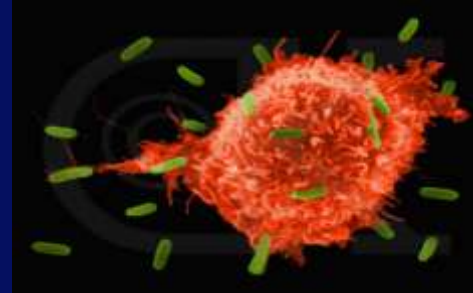
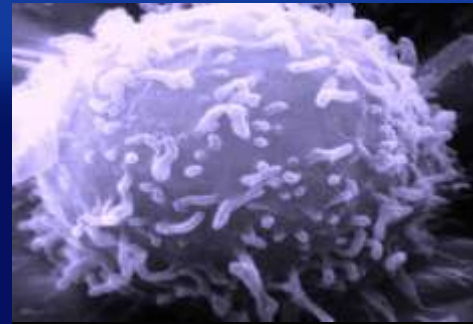
**Surface of a T Lymphocyte Infected by HIV.**

Photograph by Lennart Nilsson, M.D., Stockholm, Sweden, 1985.

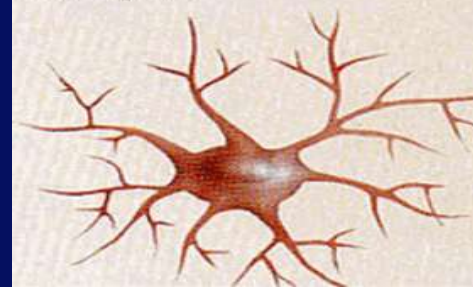
# Les cellules infectées par le VIH



- Les lymphocytes CD4
- Les macrophages
- Les cellules de la microglie
- Les cellules dendritiques



cellule gliale



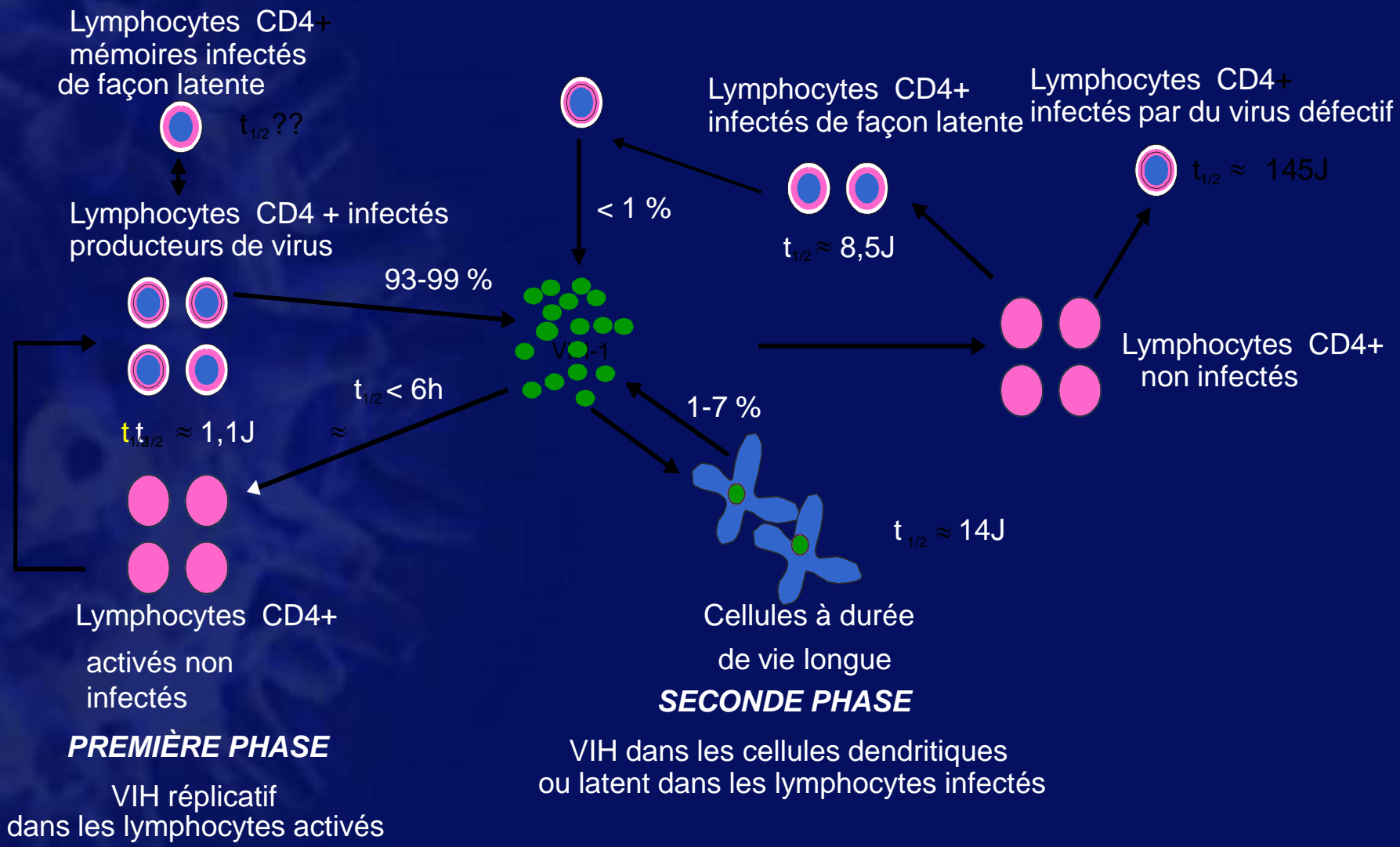


## L' infection a VIH est

- **Une infection dynamique:** réplication du VIH permanente, continue, infectant en permanence de nouveaux lymphocytes CD.410 milliards de virions sont produits chaque jour chez une personne infectée
- **Une infection persistante:** persistance de pro virus dans les cellules CD4 + mémoires et production de cellules infectées latentes par division cellulaire
- **Une infection lytique :** destruction permanente des cellules productrices, avec diminution progressive du nombre de CD4



# Dynamique virale

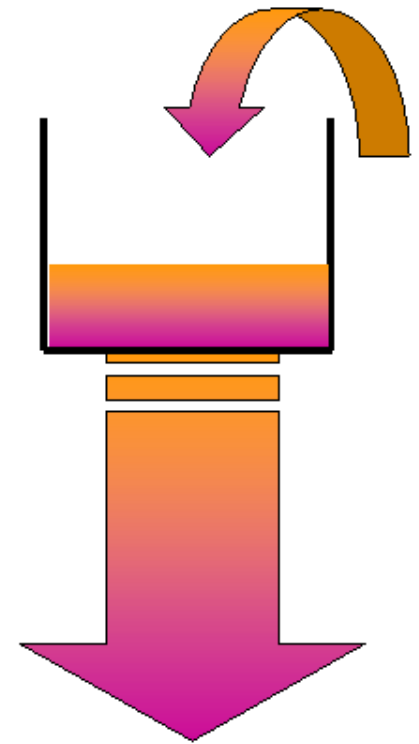
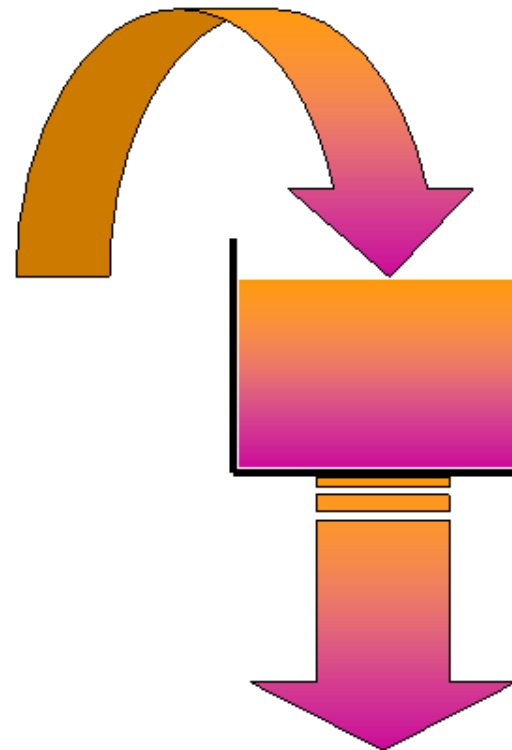
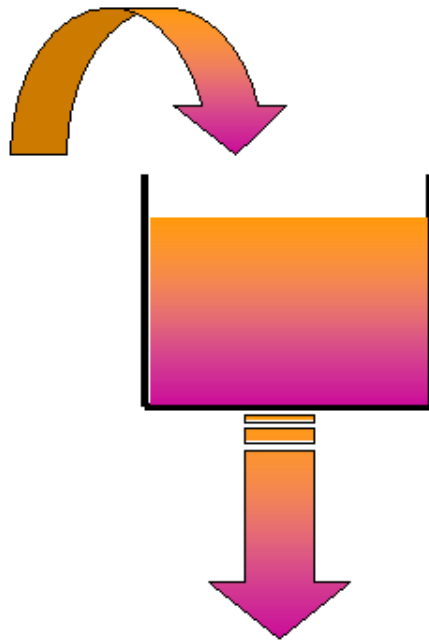


# Diminution du nombre des lymphocytes T CD4

En l'absence de l'infection VIH :  
Équilibre entre production et destruction

Phase initiale VIH  
Majoration de la destruction entraînant une augmentation de la production  
Maintien du niveau

Phase tardive VIH  
Déséquilibre entre production et destruction  
Diminution du niveau

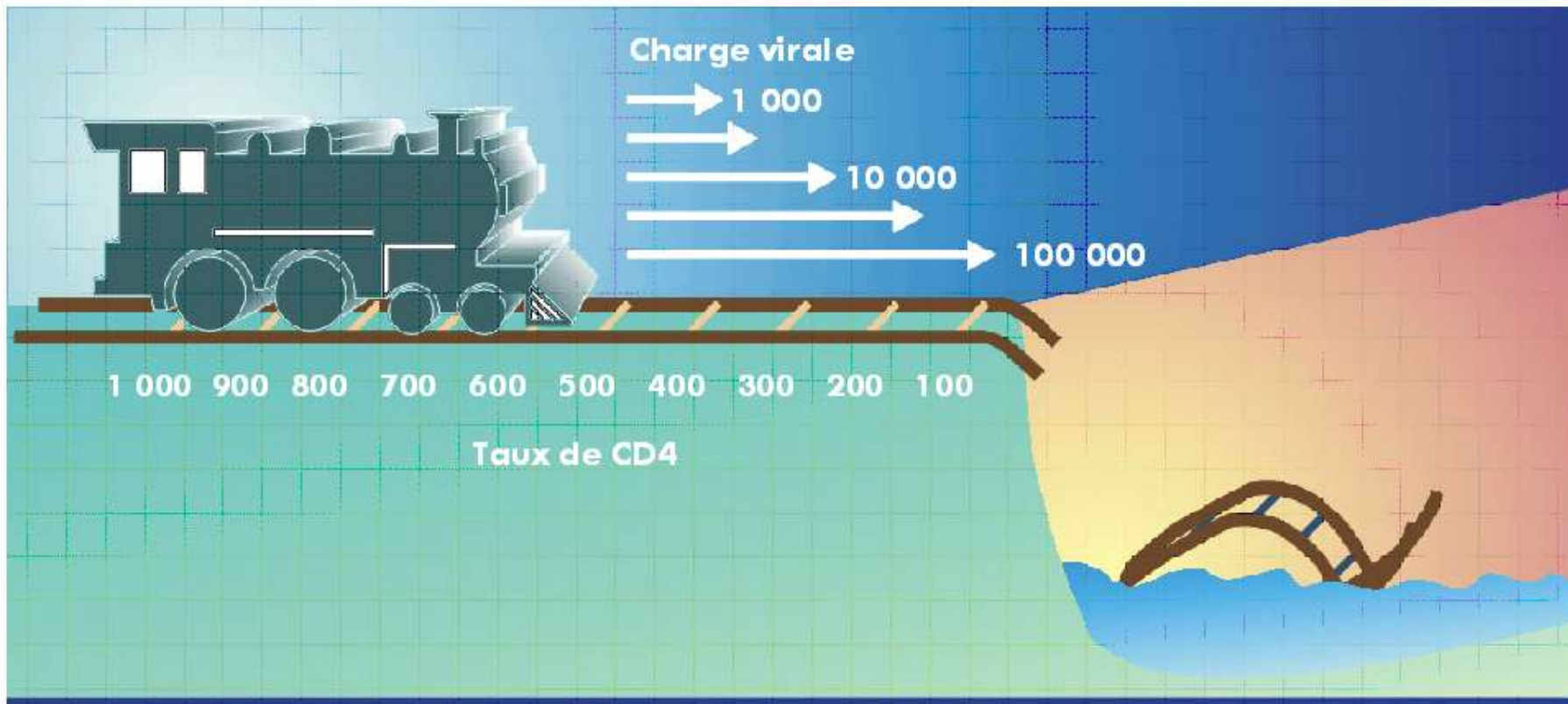


Lyse directe VIH/apoptose

# Histoire naturelle de l'infection par le VIH

## Deux paramètres différents :

- Charge virale : vitesse d'évolution = plus faible sous traitement
- Taux de CD4 : distance du terme = plus grande sous traitement



# Quelques nouveautés dans la prise en charge



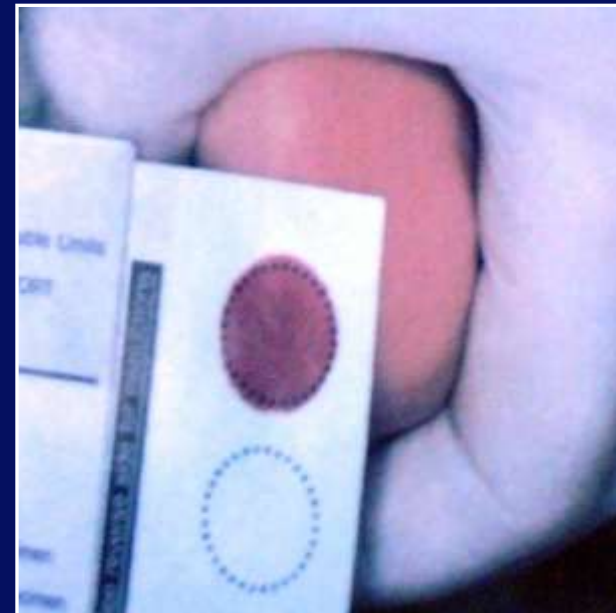
# De nouvelles techniques pour faciliter le diagnostic et le suivi biologique de l'infection à VIH

Les tests sur buvard permettent de conserver longtemps le prélèvement avant qu'il soit techniqué. Transport dans une enveloppe avec le courrier !

## Examens réalisables

- Charges virales
- Tests génotypiques
- Tests de résistance
- ...et , grâce à cela diagnostic d'infection chez le nouveau-né

Attention toutefois à l'humidité et à la chaleur





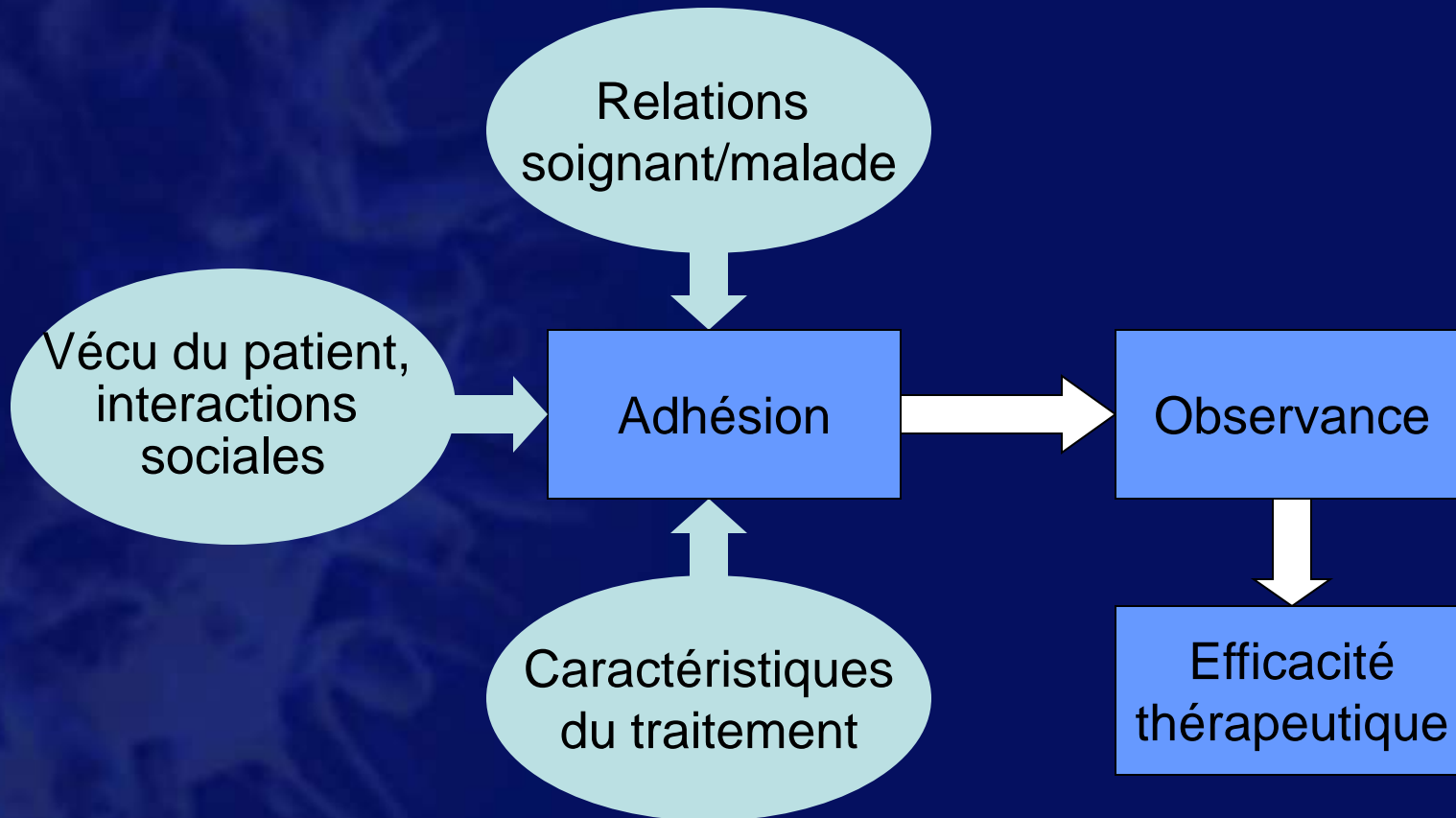
# Prise en charge pluridisciplinaire +++

Prendre en charge le patient dans sa globalité en associant les compétences

- Prise en charge médicale , en service spécialisé et par MG: VIH, ses complications et celles des traitements, pathologies du vieillissement, éducation thérapeutique
- Prise en charge psychologique: accès à un psychologue, groupes de parole, thérapie familiale.....
- Prise en charge nutritionnelle
- Prise en charge sociale: un toit, de quoi manger, et beaucoup d' autre besoins...
- Prise en charge associative: présence d' associations de PVVIH dans les services, échanges de vécu



# Facteurs favorisant l'adhésion





# Facteurs influençant l'adhésion

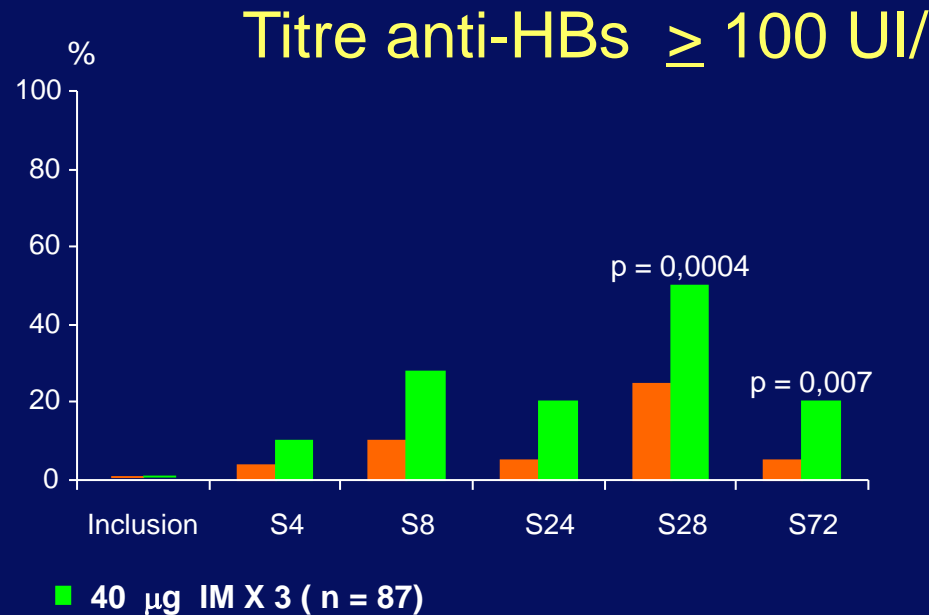
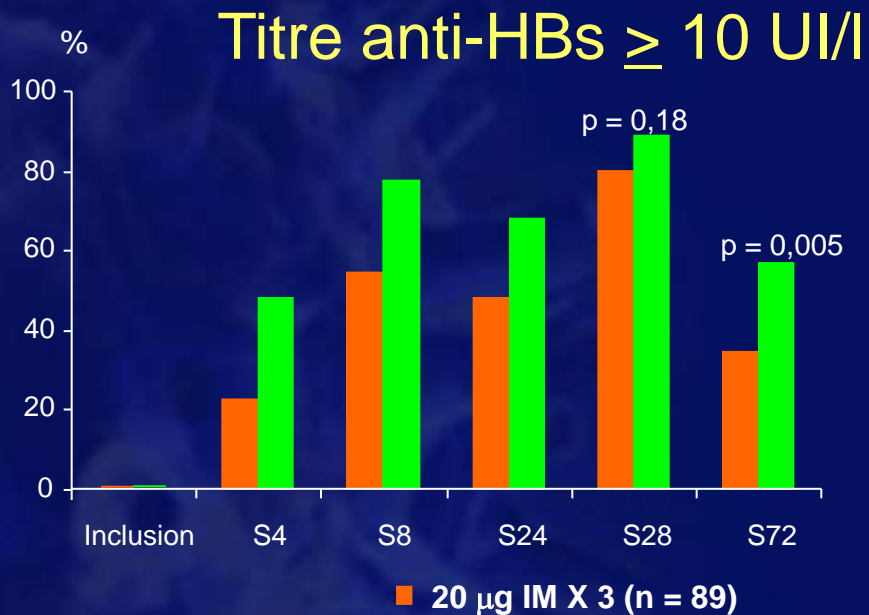
- Complexité et fréquence de prise
- Éducation sur la maladie et les traitements
- Évaluation de l'efficacité et du risque d'effets secondaires
- Perception de la maladie
- Environnement social, appartenance ethnique
- Conditions psychologiques
- Infections opportunistes
- Usage de drogues

100 % d'adhésion = 100 % d'efficacité

60 % d'adhésion = 0 % d'efficacité et résistances



# Essai ANRS B-Boost : revaccination VHB de non répondeurs avec double dose vs dose standard (2)



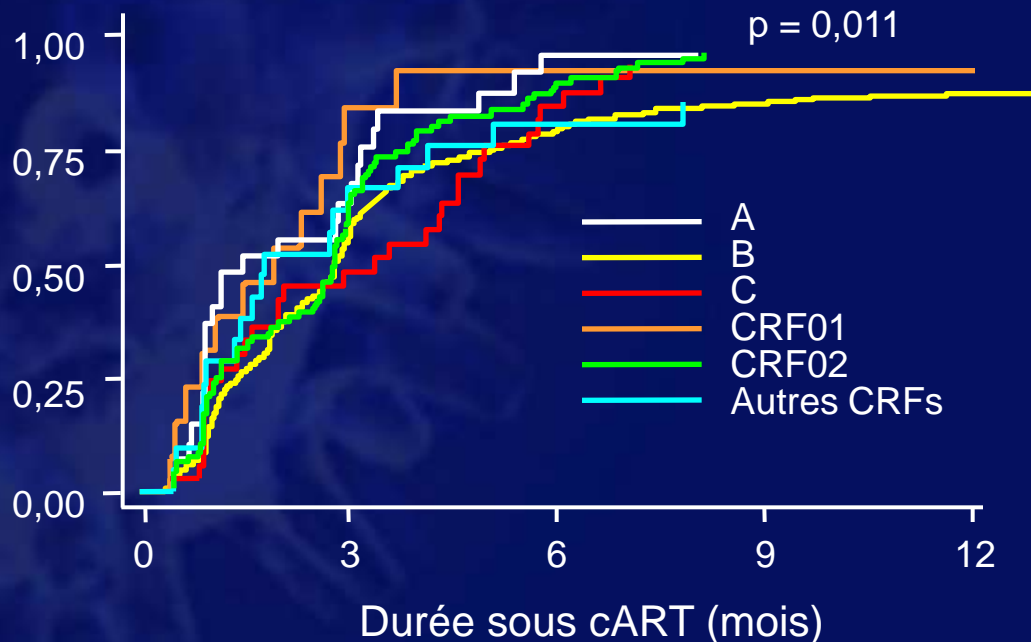
- Aucun élément prédictif de la réponse à S28 : tendance réponse accrue si BMC plus élevé, OR : 1,10; p = 0,051)
- Plus de réactions locales dans le bras double dose (15 % vs 4 % ; p = 0,02)
- Conclusion** : lorsque 1 rappel de vaccin VHB dose standard ne suffit pas à obtenir une réponse (la moitié des patients), 3 injections de double dose assurent la meilleure réponse à un an



# De nouvelles connaissances virales pour évaluer le pronostic (étude Cascade)

- Etude de l'influence du sous-type de VIH sur la réponse virologique à un traitement initial, dans une cohorte européenne de patients séroconvertisseurs (n = 1 379)

## Probabilité cumulée de réponse virologique



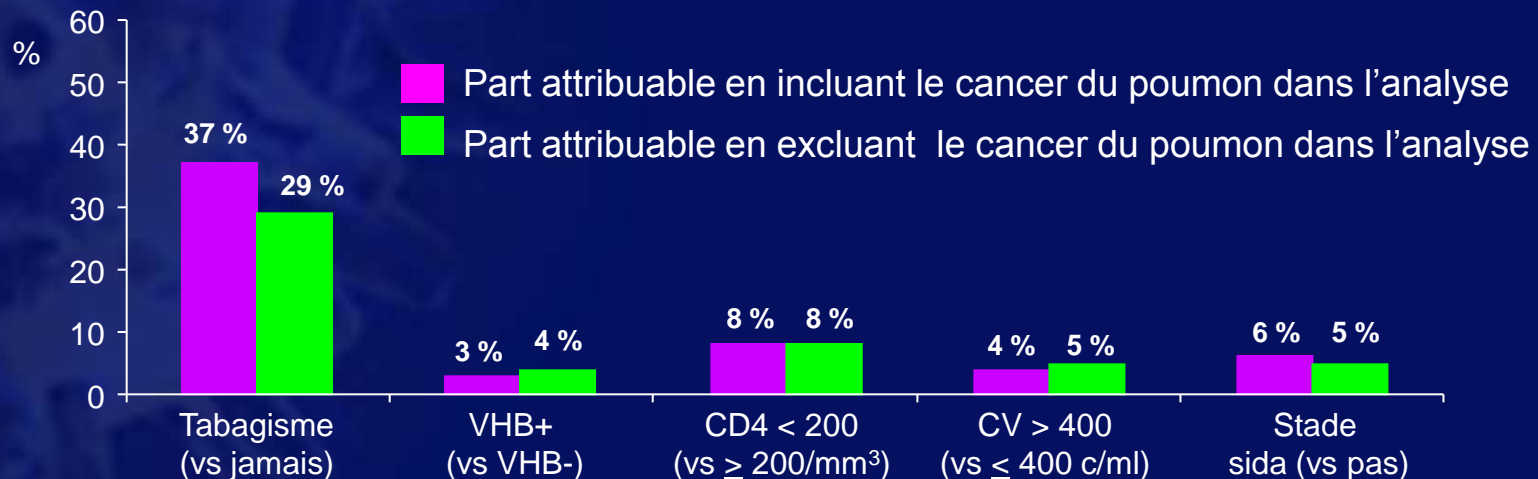
- La réponse virologique est meilleure chez les patients avec virus de sous-type A, CRF01 et CRF02 (vs sous-type B)
- Pas d'influence du sous-type sur le risque de rebond virologique ou sur la réponse immunologique

# Le poids du tabagisme dans les cancers non-classant sida



- **Objectif** : estimer la part attribuable du tabagisme et des facteurs de risque modifiables liés au VIH dans les cancers non-classant sida (CNCS)
- **Population étudiée** : patients VIH+ des 16 cohortes nord-américaines NA-ACCORD sur la période 2000-2009  
Parmi les 39 554 adultes (159 914 a-p) survenue de 592 CNCS dont les plus fréquents :  
poumons : 17 % ; anal : 16 % ; prostate : 10 % ; Hodgkin : 9 % ; foie : 7 % ; sein : 7 %

**Fraction attribuable en incluant ou non le cancer du poumon**  
(proportion des CNCS qui serait évitée chez PVVIH si tous les participants n'avaient pas le FDR)



- **Conclusion** : le poids du tabagisme est supérieur à celui des facteurs liés au VIH



# PRONOSTIC DE L'INFECTION A VIH EN 2015

En 2015, un pronostic très différent du début  
de l'épidémie...

Une maladie constamment mortelle est  
devenue une infection chronique





## EN 2015

Tout patient dépisté tôt et correctement pris en charge a un excellent pronostic (sauf usagers de drogue)

100 % d'adhérence au traitement ARV = 100 % d'efficacité

Possibilité pour les femmes et les hommes séropositifs d'avoir des enfants avec un risque nul ou très faible de contamination de ces enfants

Possibilité pour les couples sérodifférents, d'avoir des relations sexuelles sans préservatif.

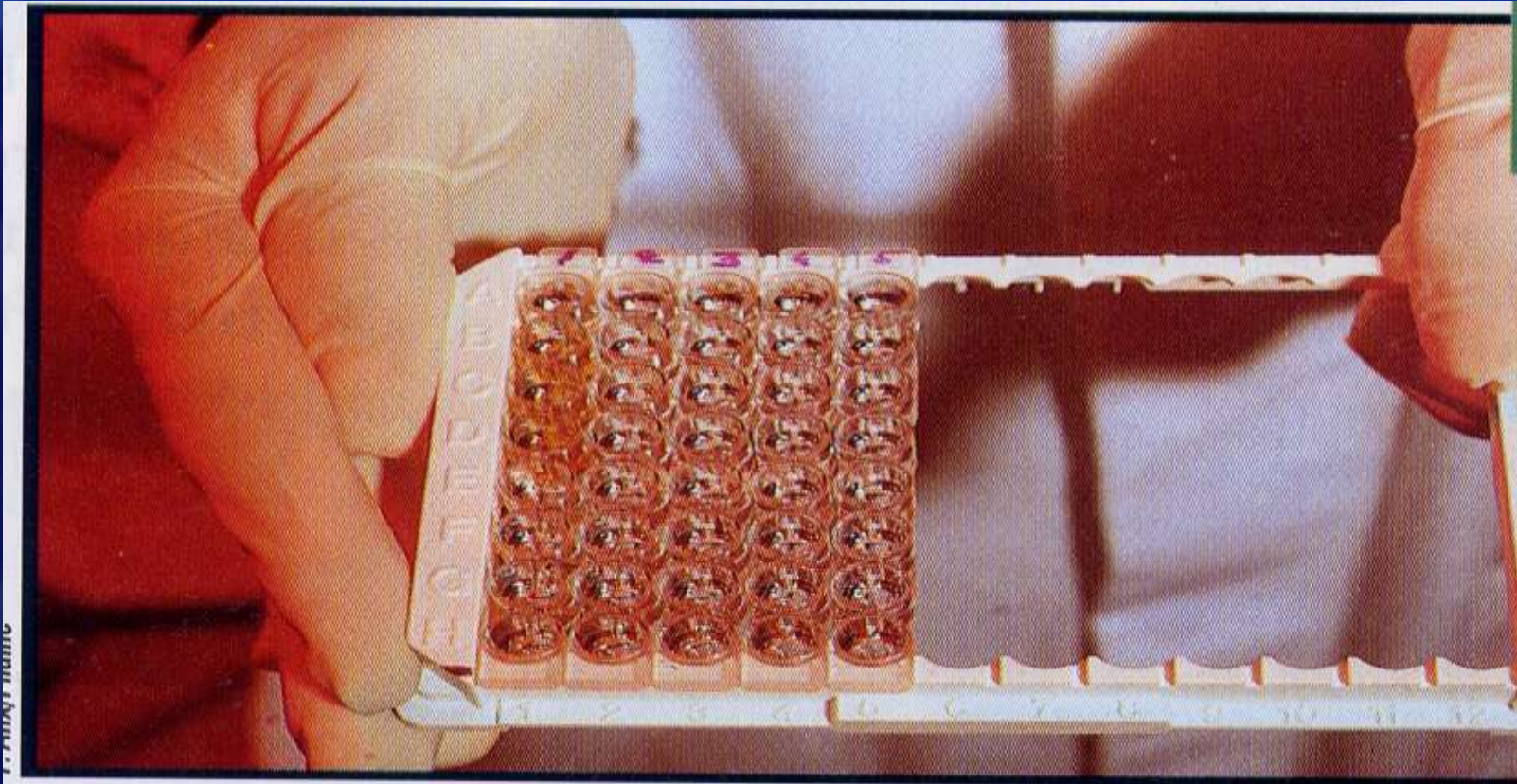


## Mais, pour bénéficier de tout ces progrès, il faut.....

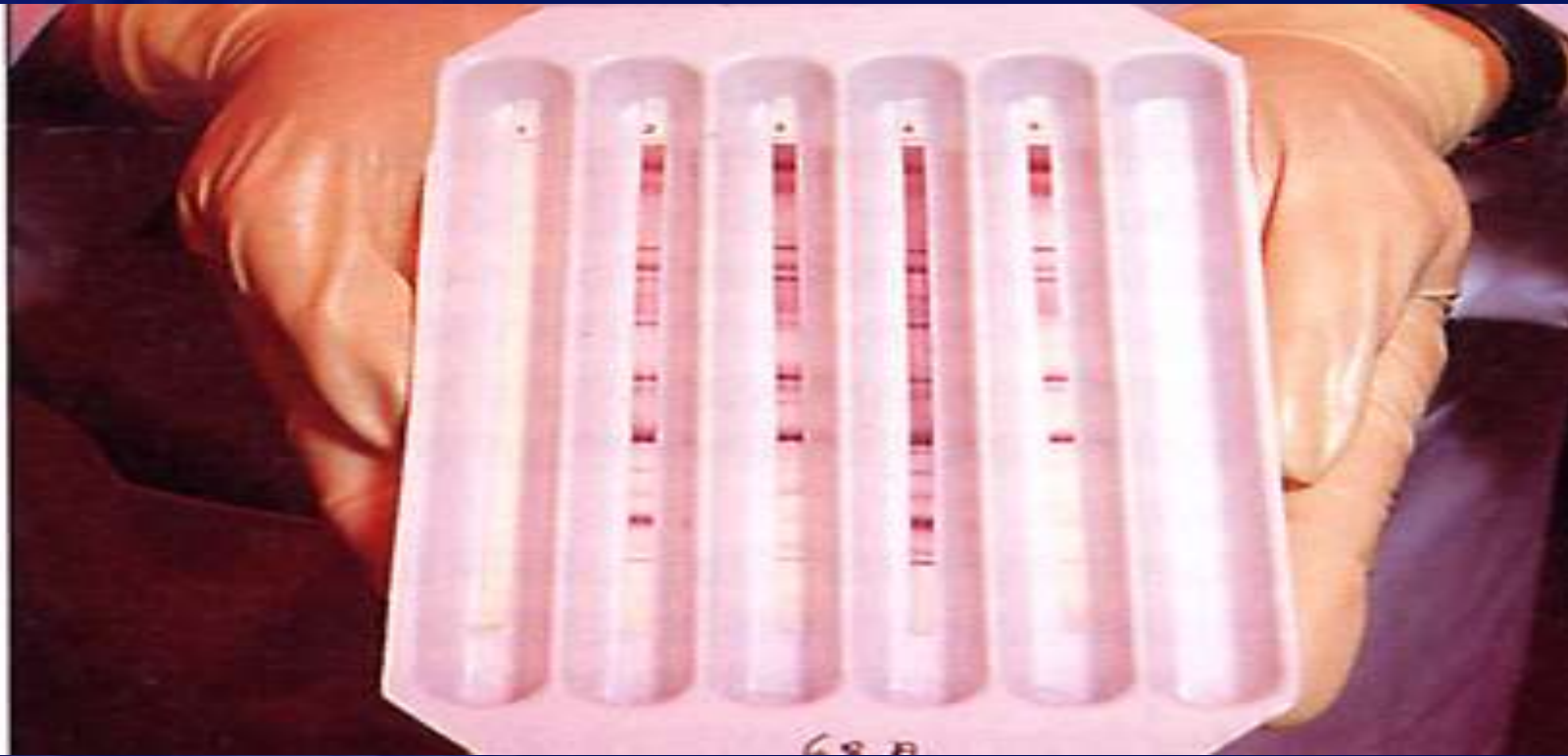
- Se savoir séropositif et donc se faire dépister
- Vivre dans un pays où l'accès aux ARV de qualité est possible
- Bénéficier d'un service de santé capable d'assurer des soins de qualité: médecins compétents et expérimentés, accès aux examens biologiques nécessaires, absence de rupture de stocks des médicaments...
- Etre parfaitement adhérent à sa thérapeutique +++ sur des dizaines d'années
- Vaincre les idées reçues, la discrimination, l'exclusion et l'auto exclusion +++

# SE FAIRE DEPISTER

- On estime que 70 % des contaminations sexuelles sont dues à des personnes qui ignorent leur séropositivité
  - 50% des infections surviennent au sein d' un couple stable et fidèle
  - Chacun doit pouvoir accéder au dépsitage en fonction de ce qui lui convient le mieux: le ministère propose de multiplier te de diversifier l'offre de dépistage
  - Le meilleur dépisteur pourrait être le médecin de premier recours, mais...

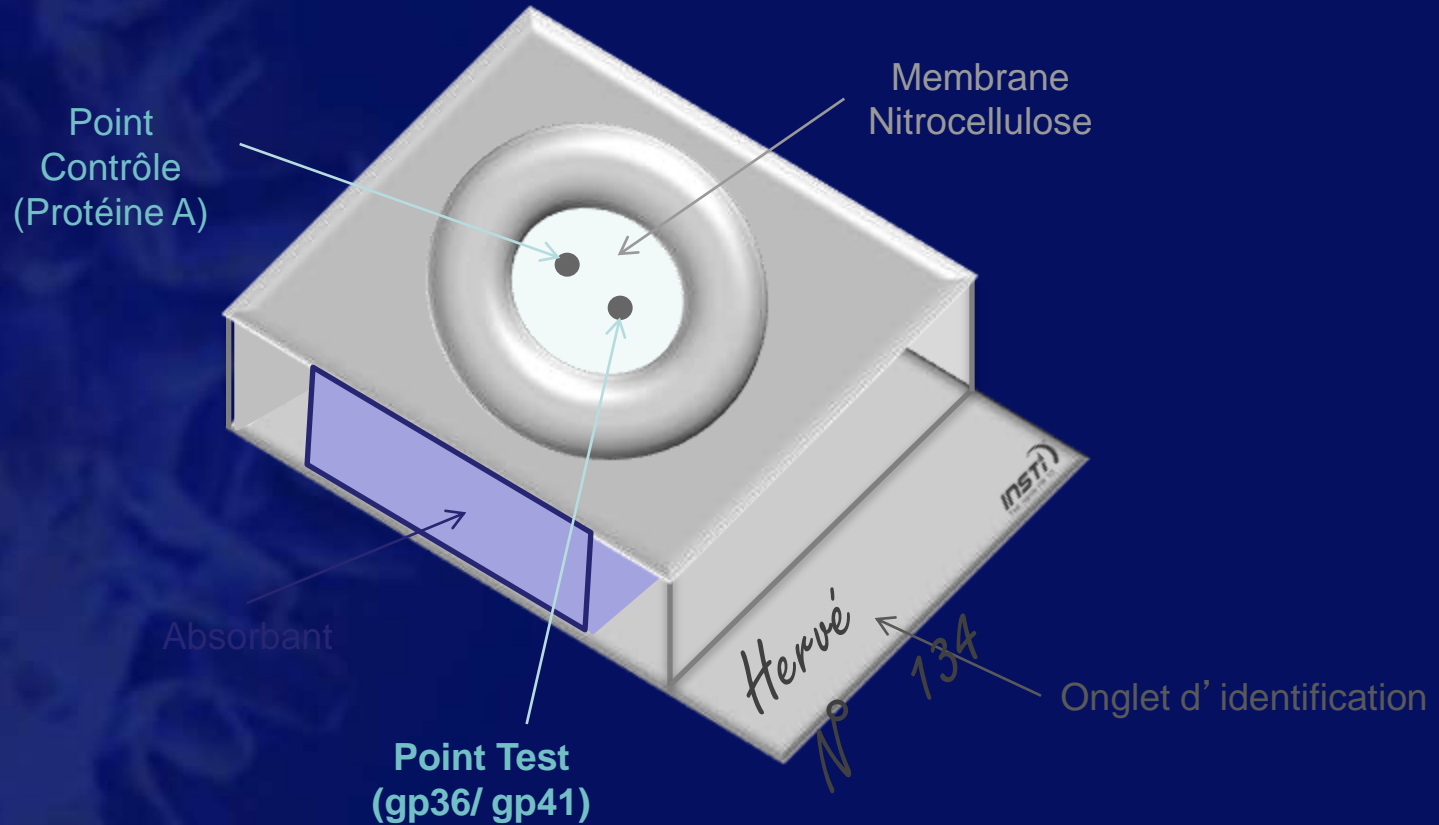


TEST ELISA : La fixation d'une enzyme transforme un substrat incolore en substrat coloré (ici en jaune), mis en évidence au spectrophotomètre



**WESTERN BLOT** : les protéines virales sont séparées par électrophorèse et transférées sur membrane ; les Ac dirigés contre une protéine virale sont visualisées par une réaction immuno-enzymatique sous la forme d'une bande colorée

# PRINCIPE DU TEST



# Mode d'emploi du test INSTI



- 1**
- Identifier le test INSTI™  
Piquer le **doigt propre** du patient et former une **grosse goutte** de sang suspendue.



- 2**
- Recueillir la première goutte de sang avec la **pipette verticale** sans **presser la poire** de la pipette.
  - Former une **nouvelle goutte de sang suspendue** et la recueillir en **approchant la pipette horizontalement** de la goutte.
  - Répéter l'opération jusqu'à ce que le sang ait atteint le **trait noir** de la pipette.



- 3**
- Presser la poire de la pipette pour vider le sang dans le **flacon 1**.
  - Refermer le flacon et l'homogénéiser par 2 inversions.



- 4**
- Vider le contenu du **flacon 1** dans la cupule et attendre que le liquide ait traversé la membrane.
  - Répéter l'opération avec les **flacons 2 et 3**.
  - Lire le **résultat du test immédiatement**.

## Lecture/Interprétation





## Indications actuelles pour l' utilisation des tests rapides en France par les professionnels de santé

### ► Dans les situations d' urgence:

Utilisés par un professionnel de santé, dans une structure d' offre de soins

- AES professionnel: TDR proposé au patient source
- AES sexuel: TDR proposé aux 2 partenaires aux urgences ou dans le cadre d' un service prenant en charge les AES
- Accouchement chez une femme au statut inconnu
- Accouchement chez une femme ayant eu une exposition supposée depuis le dernier test VIH
- Urgence diagnostique dans le cadre d' une pathologie aiguë évocatrice d' un stade SIDA

Dans tous les cas contrôle par Elisa le plus vite possible

### ► Dans les CDAG/CIDDIST, dans les bus santé, dans des centres délocalisés des CDAG/CIDDIST: université, dispensaires: contrôle par WB



## Une solution alternative: le dépistage communautaire

- Tests effectués au sein d'associations agréées et répondant à un cahier des charges précis, après une formation validante.
- Avec des associatifs formés ++++: à la technique, à l'annonce, au réseau de soins, et possédant tout le matériel adéquate (gants, container pour déchets, collecte des déchets à haut risque....)
- Avantages: faciliter l'accès au dépistage hors milieu de soins qui peut être dissuasif, et diagnostiquer plus de personnes porteuses du virus et plus tôt



# INTERPRETATION DES RESULTATS DES TESTS RAPIDES

- **Résultat négatif:**  
Exclue une infection par le VIH, sauf si exposition datant de moins de 3 mois (interrogatoire du patient +++)
- **Résultat positif**  
Confirmation par un Blott obligatoire (quelques faux positifs)
- **Résultat ininterprétable**  
Test Elisa ( de quatrième génération si possible)

# AUTOTESTS

- Au premier juillet 2015 , les autotests Seront disponibles dans les pharmacies de ville
- Des autotests pas toujours fiables sont Disponibles sur INTERNET.
- Danger des auto tests:
  - Réalisation technique souvent défectueuse
  - Interprétation souvent erronée (50 % à Singapour)
  - Absence de test de confirmation
  - Achat sur Internet de tests de qualité douteuse
  - Test fait hors de toute présence médicale ou para médicale: pas d'information, pas d'assistance lors de la découverte de la séropositivité, risque de conséquences graves sur l'impact psychologique et la prise en charge
  - Appariement des relations sexuelles en fonction du résultat



www.webtest.fr  
Questionnaire anonyme  
près le soutien de l'A.N.R.S.

**AUTOTESTS  
DEPISTAGE VIH**

Se tester  
soi-même, chez soi ...  
Qu'en pensez-vous ?

[Cliquez ici ...](#)



# LES NOUVELLES METHODES DE PREVENTION



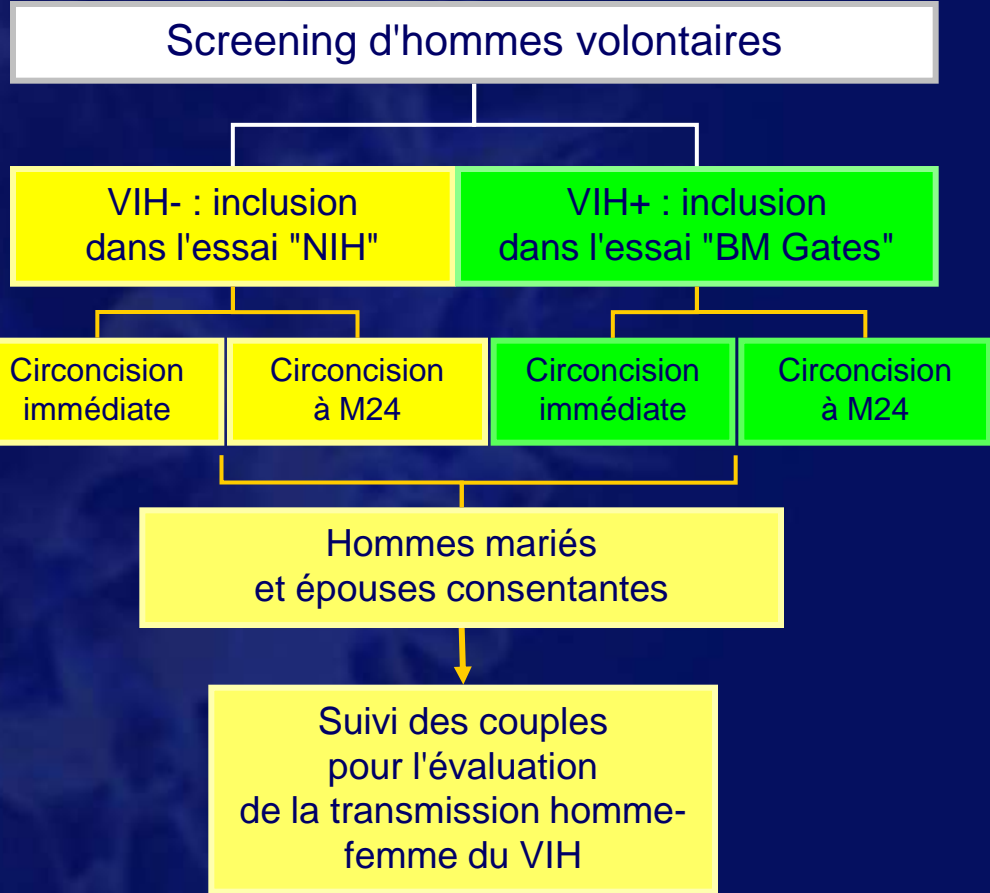
## Les grands classiques

- Abstinence
- Préservatifs:
  - masculins
  - féminins
- Pas d'échanges de seringues chez les usagers de drogue
- Sécurité transfusionnelle et des soins
- PTME
- Pas d'allaitement maternel
- Précautions universelles pour les soignants
- Traitements post exposition



# Circoncision chez les hommes VIH+ : Essai de Rakai, Ouganda

## Schéma des 2 essais de circoncision de Rakai



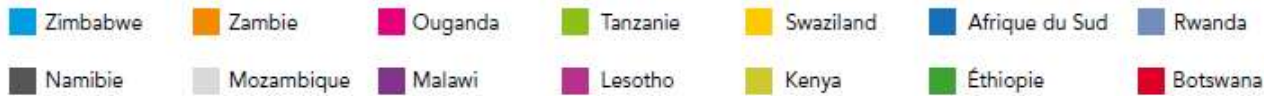
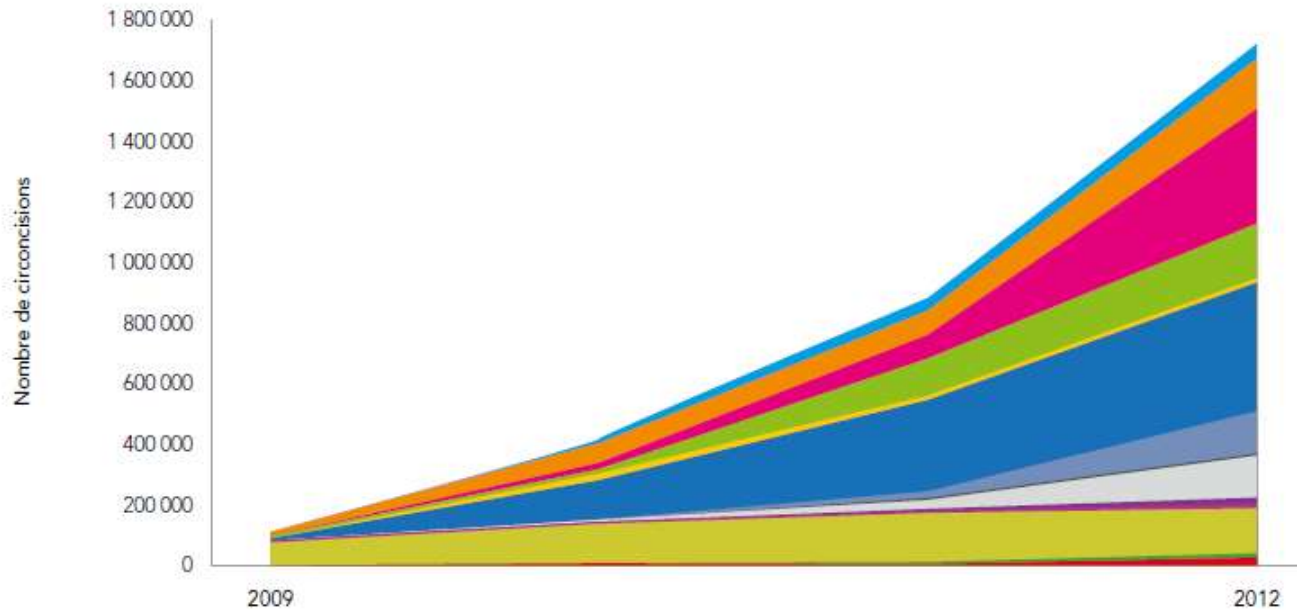
## Résultats

- Chez les hommes VIH+
  - Cicatrisation plus lente de la plaie opératoire
  - Réduction de l'incidence des ulcères génitaux
  
- Chez les épouses de ces hommes VIH+
  - Pas d'effet protecteur vis-à-vis de la contamination par le VIH
  - Risque possiblement majoré en cas de reprise des rapports sexuels avant cicatrisation complète



# NOUVELLES PREVENTIONS : CIRCONCISION

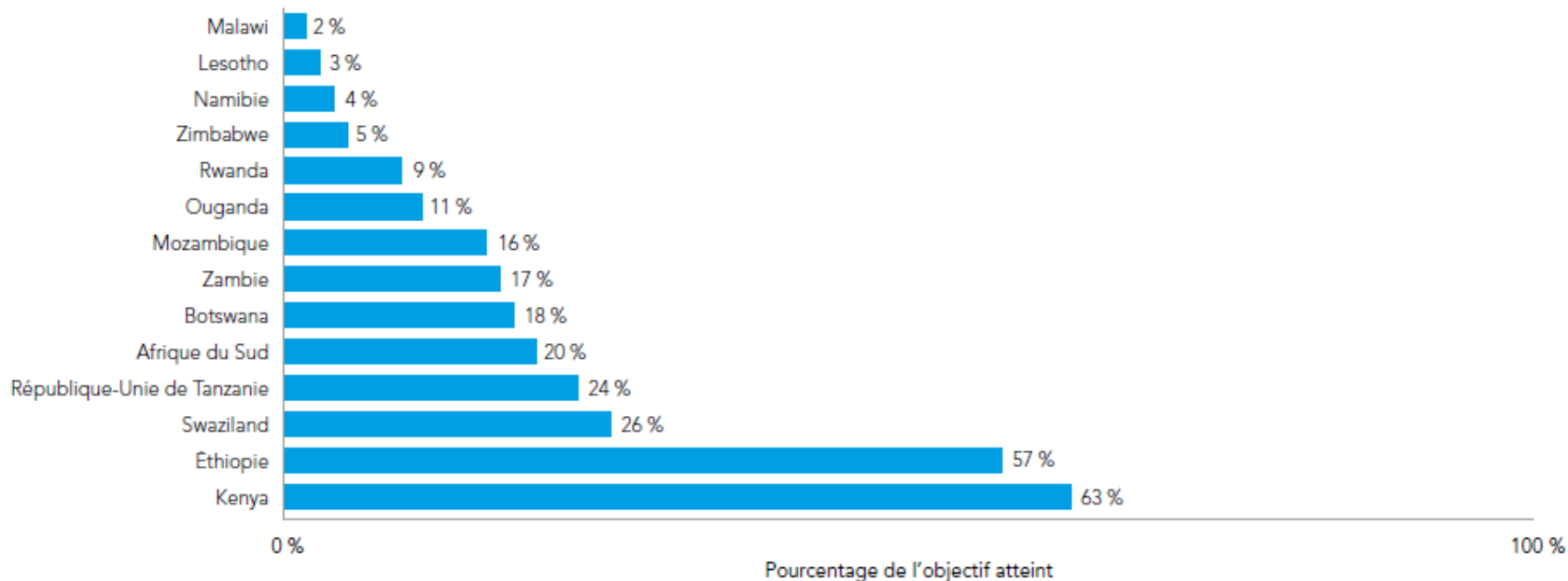
Nombre annuel de circoncisions masculines médicales volontaires, sélection de pays, 2009-2012





# CIRCONCISION PAR PAYS

Circoncision masculine médicale volontaire : progrès des pays vers les objectifs de 2015 au 1<sup>er</sup> décembre 2012





# Le traitement universel = la fin de l' épidémie ?

- L' accès universel aux ARV permettrait d' éviter 17 millions de morts d' ici 2040, avec arrêt de l' épidémie à cette date avec la diminution de 95 % des nouvelles infections
- Il y a donc un autre avantage qu' individuel à dépister les PVVIH : l' intérêt communautaire avec la diminution des nouvelles contaminations
- Par exemple si un couple séro différent ne veut pas utiliser de préservatif, il y a indication à traiter la personne séropositive quelque soit son taux de CD4



## LE TRAITEMENT ARV ET LE DEPISTAGE : LA MEILLEURE PREVENTION

- **Charge virale indétectable et diminution du risque:**
  - Exemple de la transmission materno-foetale où le risque est directement proportionnel à la CV de la maman
  - Exemple des risques de contamination par AES, où les indications de traitement sont fonction de la CV de la personne source.
  - Etude de la cohorte suisse (Hirshell) : pas de contamination du partenaire séronégatif si la CV est indétectable: fiable à 100 %



# HPTN 052: Transmission du HIV-1 sur 1763 couples sérodifférents

**Total des transmissions: 39**

**Transmissions  
reliées : 28**

**Transmissions  
non reliées :  
11**

**Bras  
Immédi  
at: 1**

**Bras  
retardé:  
27**

**$p < 0.001$**

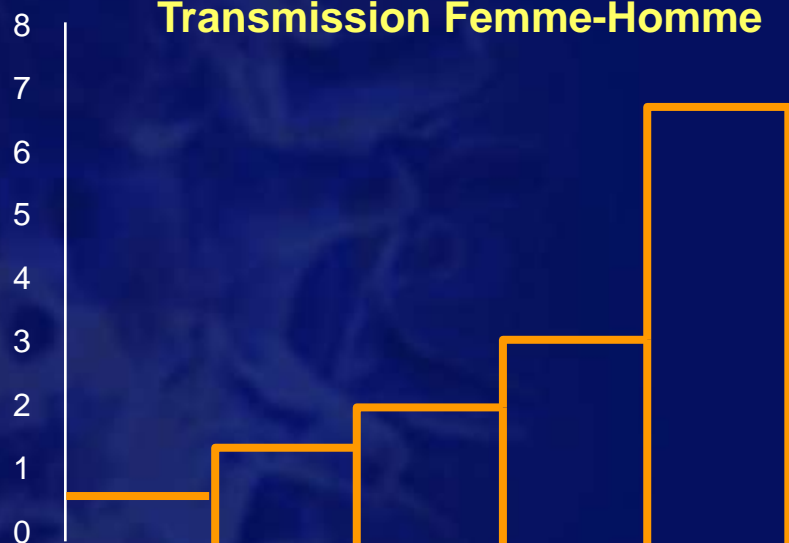
- 18/28 (64%) transmissions à partir de participants avec  $CD4 > 350 /mm^3$
- 23/28 (82%) transmissions en Afrique sub-Saharienne
- 18/28 (64%) transmissions des femmes vers les hommes



# La charge virale génitale prédit le risque de transmission hétérosexuelle du VIH-1

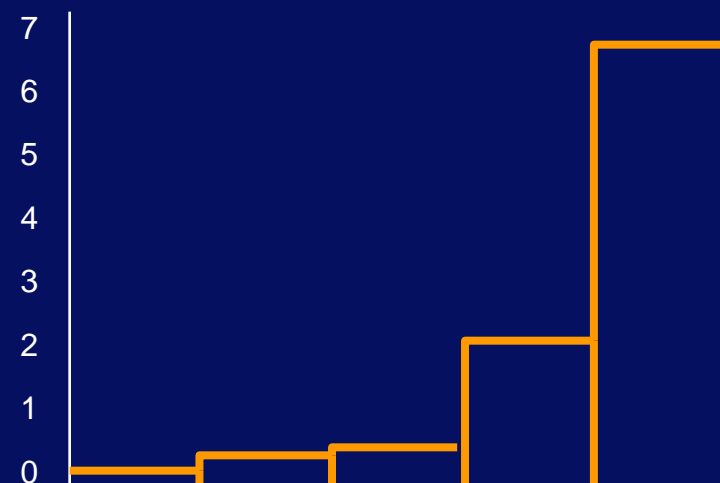
Incidence de transmission (/100 personnes-année) en fonction des charges virales génitales, cohorte prospective de couples africains sérodiscordants (n = 2 521 couples)

### Transmission Femme-Homme



	log <sub>10</sub> concentration endocervicale (c/ml)				
	ND	< 3	3-4	4-5	> 5
# cas	7	2	18	14	5
Incidence VIH-1	0,6	1,4	2,0	2,9	6,2

### Transmission Homme-Femme



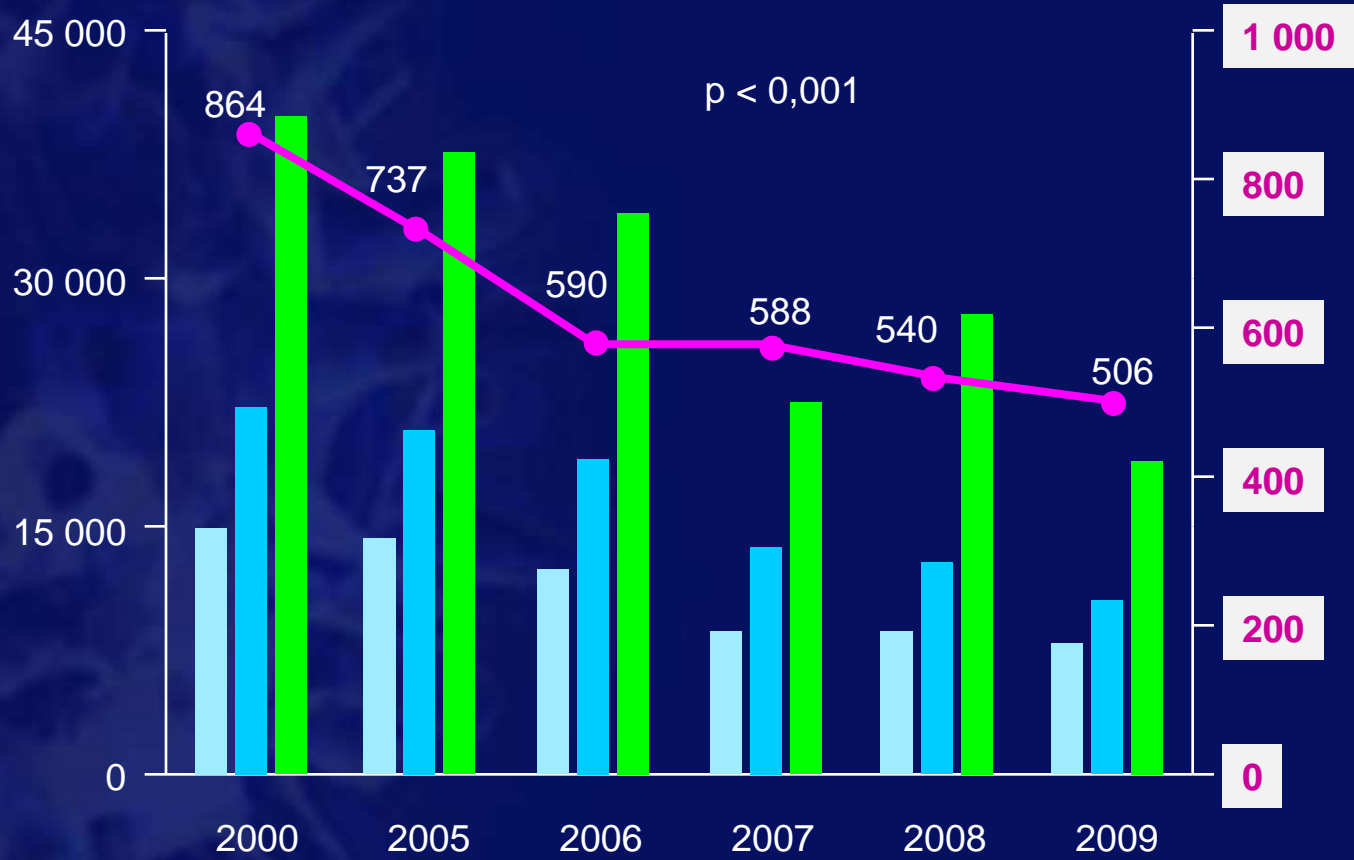
	log <sub>10</sub> concentration séminale (c/ml)				
	ND	< 3	3-4	4-5	> 5
# cas	1	1	5	20	19
Incidence VIH-1	0,3	0,5	0,6	2,2	6,4

ND : Non Déterminé



# Diminution de la CV communautaire et des nouveaux cas d'infections à VIH, San Francisco, 2004-2009

## CV communautaire (CVC) minimale, maximale, ou plus récente et nouveaux cas d'infections à VIH



- CVC minimale (p = 0,003)
- CVC maximale (p = 0,010)
- CVC la plus récente (p < 0,001)
- Nouveaux cas de diagnostics VIH (p < 0,001)

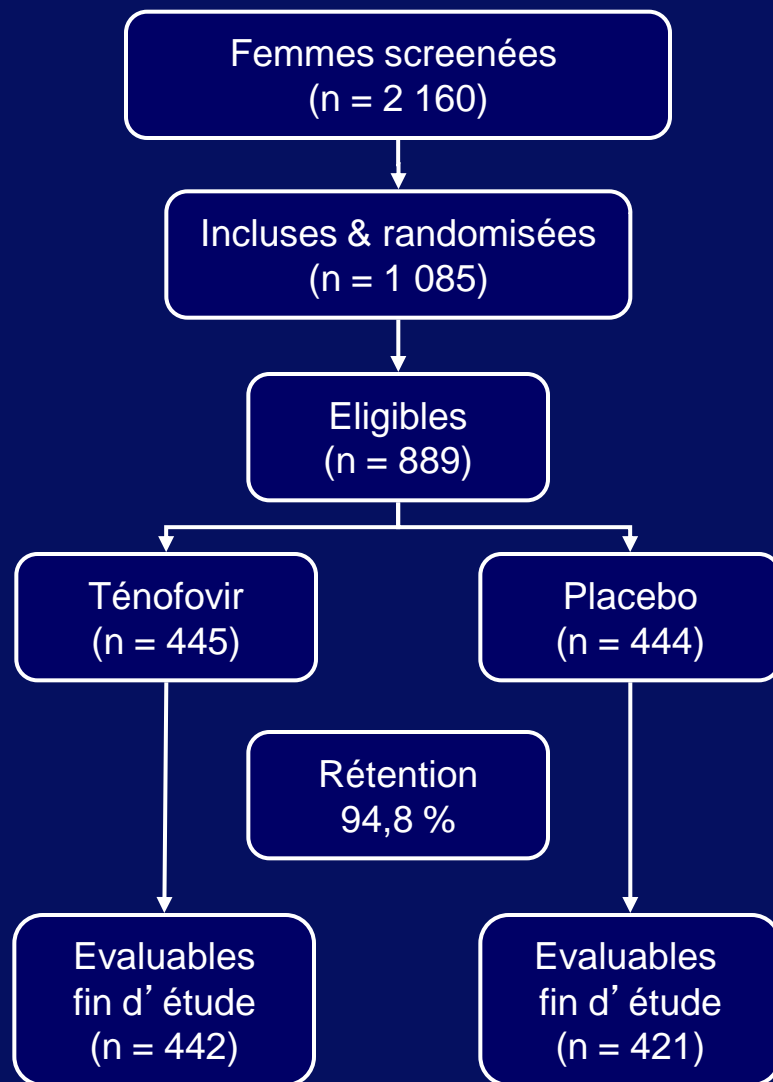


# Essai CAPRISA 004 : prévention de la transmission sexuelle du VIH par gel vaginal de ténofovir

## Schéma de l'essai (1)

8

- Essai randomisé en double aveugle contre placebo
- Inclusion de femmes sexuellement actives non infectées par le VIH
- Intervention : 2 doses de gel (TFV ou PCB)
  - une dans les 12 h avant le coït
  - une, dès que possible, dans les 12 h après le coït
- Critère de jugement : contamination par le VIH
  - VIH- : 2 tests rapides négatifs
  - VIH+ : 2 PCR+ et 1 WB+





# Essai CAPRISA 004 : prévention de la transmission sexuelle du VIH par gel vaginal de ténofovir

## Schéma de l'essai (2)

9

- Schéma d'administration du gel vaginal = "BAT 24"
  - 1 dose dans les 12 heures précédant (Before) le coït
  - 1 dose dès que possible dans les 12 heures Après le coït
  - maximum deux (Two) doses en 24 heures



- Etude réalisée dans 2 sites d'Afrique du Sud
  - Un site rural : Vulindlela, dans le KwaZulu-Natal
  - Un site urbain : Thekwini, Durban City



# Essai CAPRISA 004 : prévention de la transmission sexuelle du VIH par gel vaginal de ténofovir

## Résultats (3)

10

### Efficacité globale en fin d'étude

	Ténofovir	Placebo
Infections par le VIH	38	60
Années-femme (n)	681 (445)	661 (444)
Incidence VIH (par 100 années-femme)	5,6	9,1

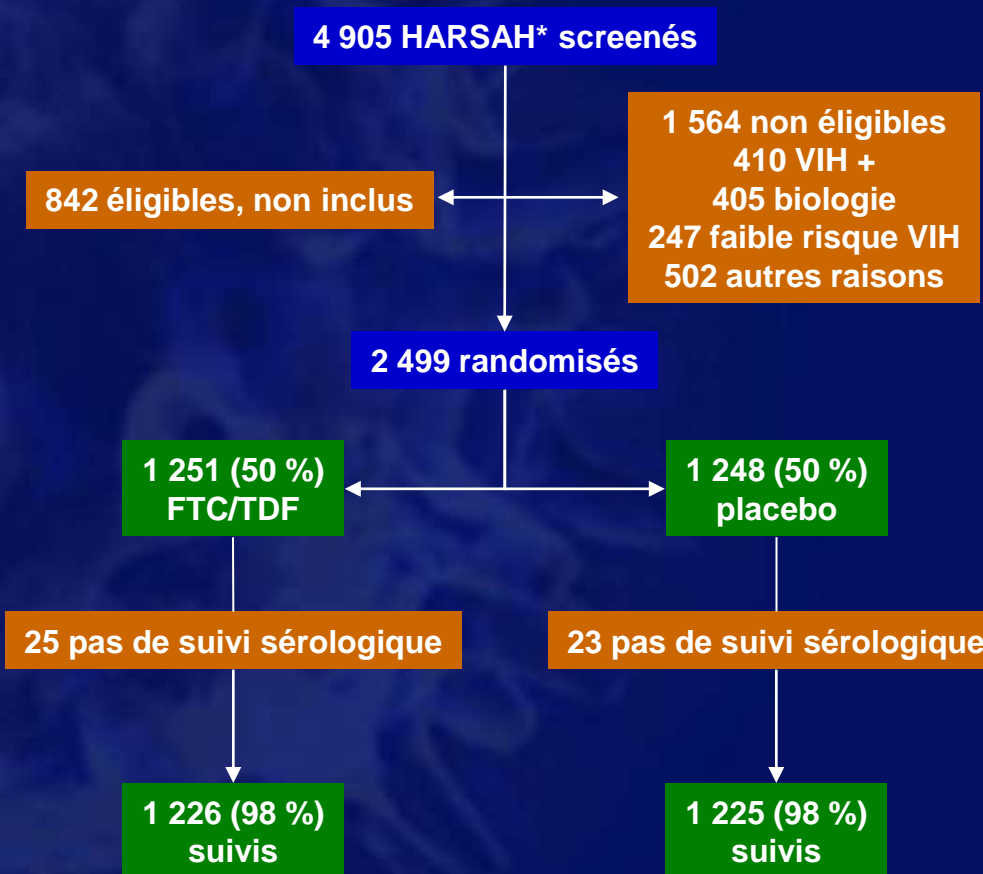
**Incidence Rate Ratio : 0,61 (IC : 0,4-0,94) ; p = 0,017**

Réduction de 39 % de l'incidence du VIH dans le bras ténofovir

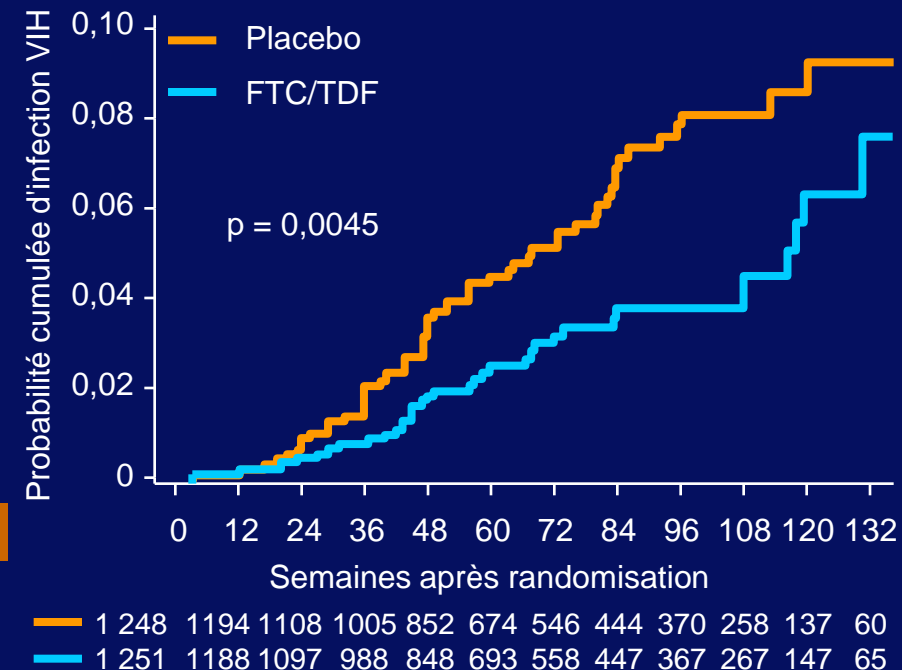


# Essai iPrEx : une nouvelle étude de preuve du concept de prophylaxie de pré-exposition (TDF/FTC par voie orale)

## Schéma de l'étude



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



## Mise à jour à la CROI

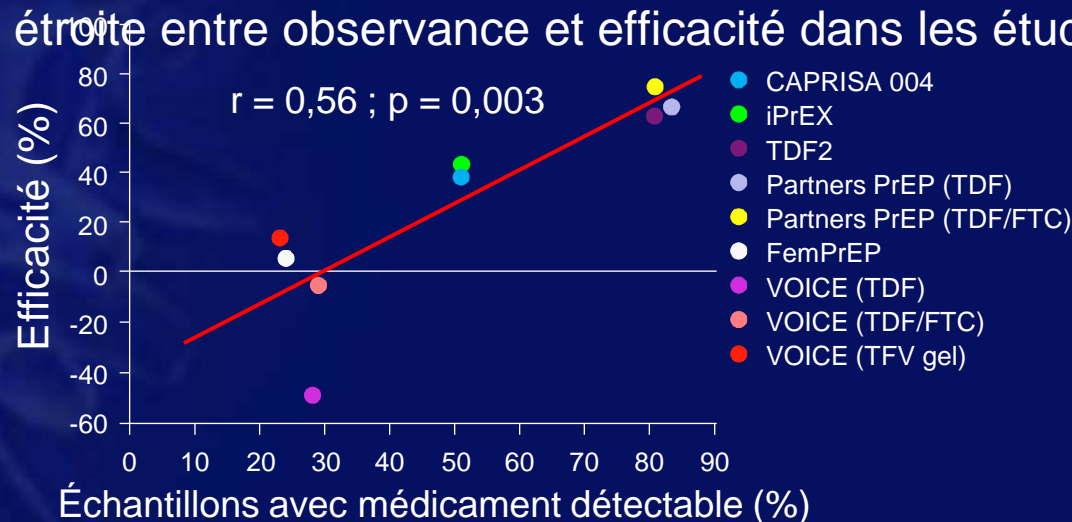
131 infections ; 83-48 = 35 infections évitées  
Efficacité 42 % (IC 95 % : 18 % - 60 %)

\* : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

# PrEP pour la prévention du VIH : point actuel (1)



- Les données acquises
  - Modèle primate
    - Protection pré-exposition : TDF + FTC > TDF
    - TDF + FTC efficace pour protection que l'inoculation soit IV, rectale ou vaginale
    - Concentrations TFV 10 à 100 fois plus faibles dans le tissu cervico-vaginal que dans la muqueuse rectale
    - Administration intermittente possible
  - Relation étroite entre observance et efficacité dans les études PrEP



- TDF/FDC approuvé aux USA en PrEP depuis juillet 2012



# PrEP pour la prévention du VIH : point actuel (2)

- Questions en suspens
  - Effet de PrEP sur comportements à risque ?
    - Réponse non connue dans la vraie vie, hors essai clinique
    - Risque de majoration des comportements à risque
  - Risque de résistance en cas de séroconversion « sous » PrEP ?
    - Faible mais non nul : 2 % des séroconvertisseurs (0,06 % des patients sous PrEP)
  - Délai pour l'obtention de la protection ? Pour la perte de protection ?
    - 99 % protection dès 5 jours (1 dose/j)
    - 90 % protection persistant pendant 7 jours après interruption
  - Tolérance long terme ?
    - 1 à 19 % d'EI initiaux (nausées, vomissements, vertiges)
    - 0,2 % élévation créatinine grade 2-4
    - 0,4 à 1,5 % diminution DMO (régressive à l'arrêt)
  - Couverture optimale des populations à haut risque ?
  - Soutien de l'observance sur le long terme ?
    - Différentes méthodes de soutien, messages téléphone, dispositifs d'aide à l'observance
  - Administration intermittente ? Autres schémas ? Autres ARV ?
  - Coût-efficacité ?



# Essai PROUD : PrEP continue par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (1)

HSH > 18 ans

VIH-

Rapports anaux non protégés au cours des 3 derniers mois

Ne recevant pas de traitement anti-VHB

n = 276

Mesures de réduction du risque +  
TDF/FTC 1 cp/j immédiat

n = 269

Mesures de réduction du risque +  
TDF/FTC différé (à partir de M12)

- Etude en ouvert au Royaume-Uni
- Suivi tous les 3 mois pendant 24 mois (dont IST et comportements)
- Critère jugement principal : contamination VIH à M12
- Population étude : âge médian 35 ans, 81 % nés au Royaume-Uni, 60 % études universitaires, 72 % avec emploi plein temps, 70 % drogues récréatives
- Prescription TDF/FTC groupe immédiat permettant de couvrir 86 % de la période de suivi
- Recours à la PEP : 4,7 % groupe immédiat vs 31 % groupe différé



# Essai PROUD : PrEP continue par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (2)

## Incidence VIH

Groupe	Suivi (années-patient)	Nombre d'infections VIH	Incidence (pour 100 a-p)	IC 90 %
Immédiat	239	3*	1,3	0,4 - 3,0
Différé	214	19*	8,9	6,0 - 12,7

\* dont 2 dans le groupe immédiat et 6 dans le groupe différé, identifiés au 1<sup>er</sup> suivi (contamination avant la randomisation ?)

**Réduction relative de l'incidence de l'infection par VIH =  
86 % (IC 95 % : 58 - 96 ; p = 0,0002)**

Nombre devant recevoir PrEP pendant 1 an pour éviter 1 infection = 13 (IC 90 % : 9 - 25)

- Interruption PrEP pour EI, n = 13 (reprise ultérieure chez 11)
- M184V/I chez les 2 patients avec séroconversion précoce groupe immédiat et 1 patient avec séroconversion M12 groupe différé
- Incidence IST : 58 % groupe immédiat vs 50 % groupe différé (p = 0,08),  
IST rectale : 35 % vs 32 %



# Essai IPERGAY : PrEP à la demande par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (1)

- Essai randomisé en double aveugle

- HSH VIH- à risque élevé
- Rapports anaux sans préservatifs avec  $\geq 2$  partenaires au cours des 6 derniers mois
- DFGe > 60 ml/min

n = 206

n = 208

**Conseils de prévention\***  
+ TDF/FTC avant et après rapport sexuel

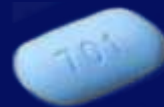
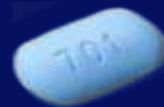
**Conseils de prévention\***  
+ placebo avant et après rapport sexuel

\* Conseils, préservatifs et gels, dépistage et traitement IST, vaccination VHB et VHA, traitement post-exposition (PEP) offert

- Critère jugement : incidence contamination VIH
- Suivi : M1, M2 puis tous les 2 mois



- 2 cp (TDF/FTC ou placebo) 2-24 h avant rapport sexuel
- 1 cp 24 h après
- 1 cp 48 h après 1<sup>ère</sup> prise





# Essai IPERGAY : PrEP à la demande par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (2)

Caractéristiques des patients à l'inclusion (médiane [IQR], ou n [%])

Randomisés	TDF/FTC, n = 206	Placebo, n = 208
Population ITTm	n = 199	n = 201
Age (ans)	35 (29 - 43)	34 (29 - 42)
Caucasien	190 (95 %)	184 (92 %)
Etudes supérieures	178 (91 %)	177 (89 %)
Travail actif	167 (85 %)	167 (84 %)
Non en couple	144 (77 %)	149 (81 %)
Antécédent administration PEP	56 (28 %)	73 (37 %)
Usage drogues psychoactives 12 derniers mois*	85 (44 %)	92 (48 %)
Circoncis	38 (19 %)	41 (20 %)
Infection avec NG, CT ou TP**	43 (22 %)	59 (29 %)
N rapports sexuels dans les dernières 4 sem.	10 (6 - 18)	10 (5 - 15)
N partenaires sexuels au cours 2 derniers mois	8 (5 - 17)	8 (5 - 16)

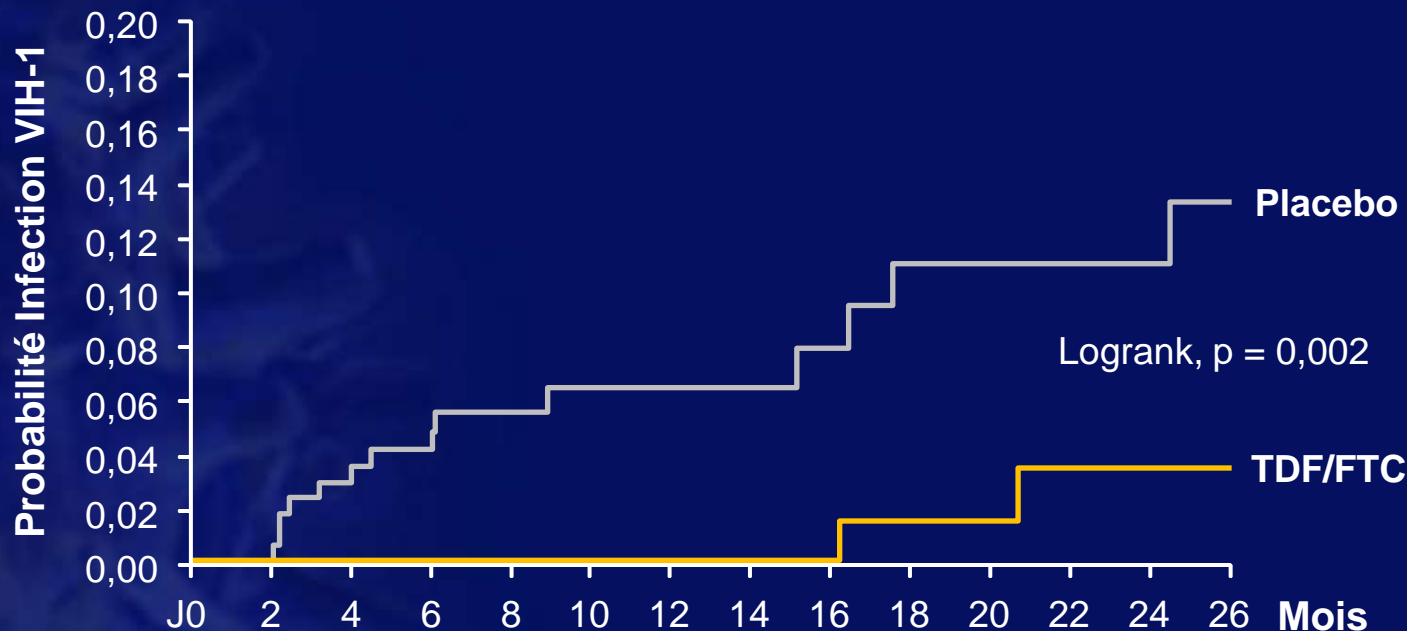
\* Ecstasy, crack, cocaïne, crystal, speed, GHB/GBL (déclaratif)

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



# Essai IPERGAY : PrEP à la demande par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (3)

Délai survenue infection VIH-1 (ITTm, Kaplan-Meier)



N à risque

Placebo

TDF/FTC

	J0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	Mois
Placebo	201			141			74			55			41		
TDF/FTC	199			140			82			58			43		

Suivi moyen 13 mois :

16 participants infectés groupe placebo (incidence : 6,6/100 a-p)

2 dans le groupe TDF/FTC (incidence : 0,94/100 a-p)

**Réduction relative de l'incidence de l'infection VIH-1 = 86 %**

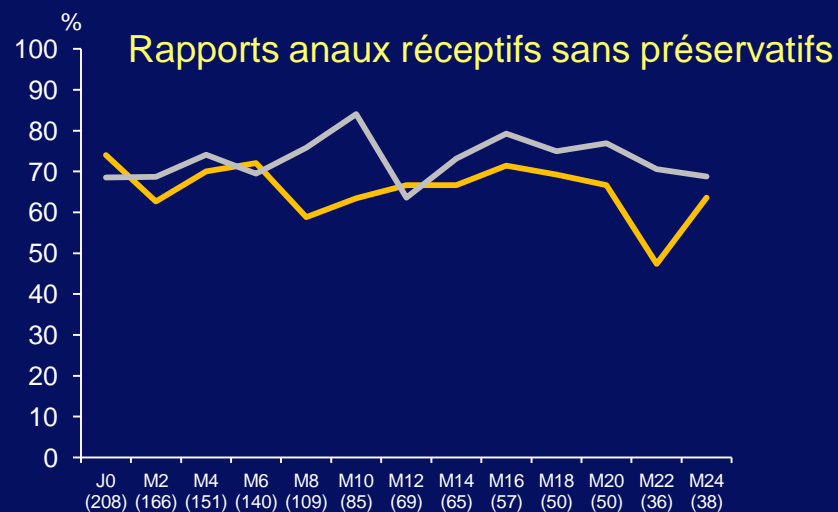
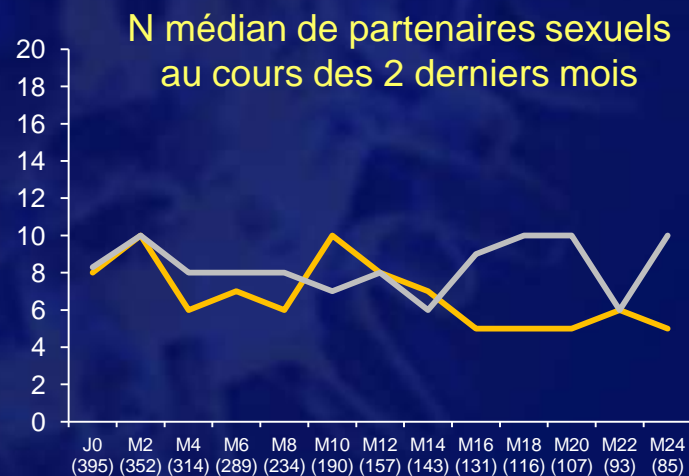
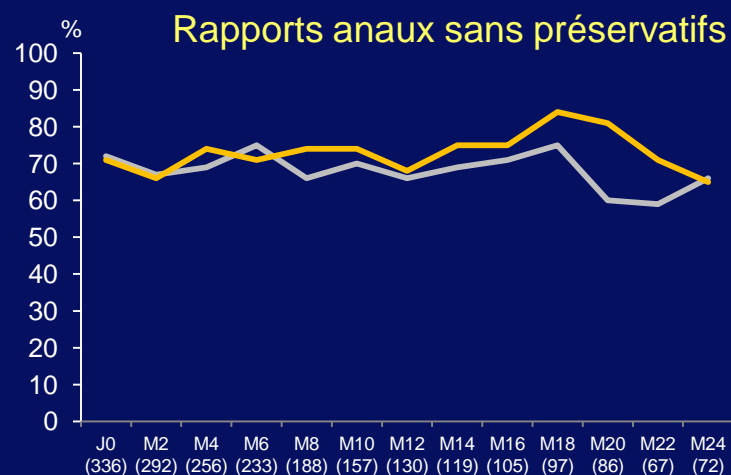
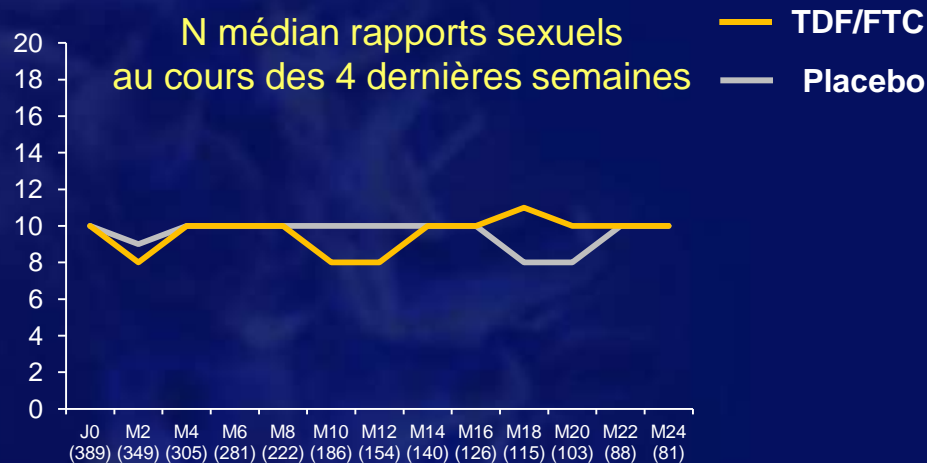
(IC 95 % : 40 - 99 ; p = 0,002)

**Nombre devant recevoir PReP pendant 1 an pour éviter 1  
infection = 18**



# Essai IPERGAY : PrEP à la demande par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (4)

Pas de modification du comportement sexuel





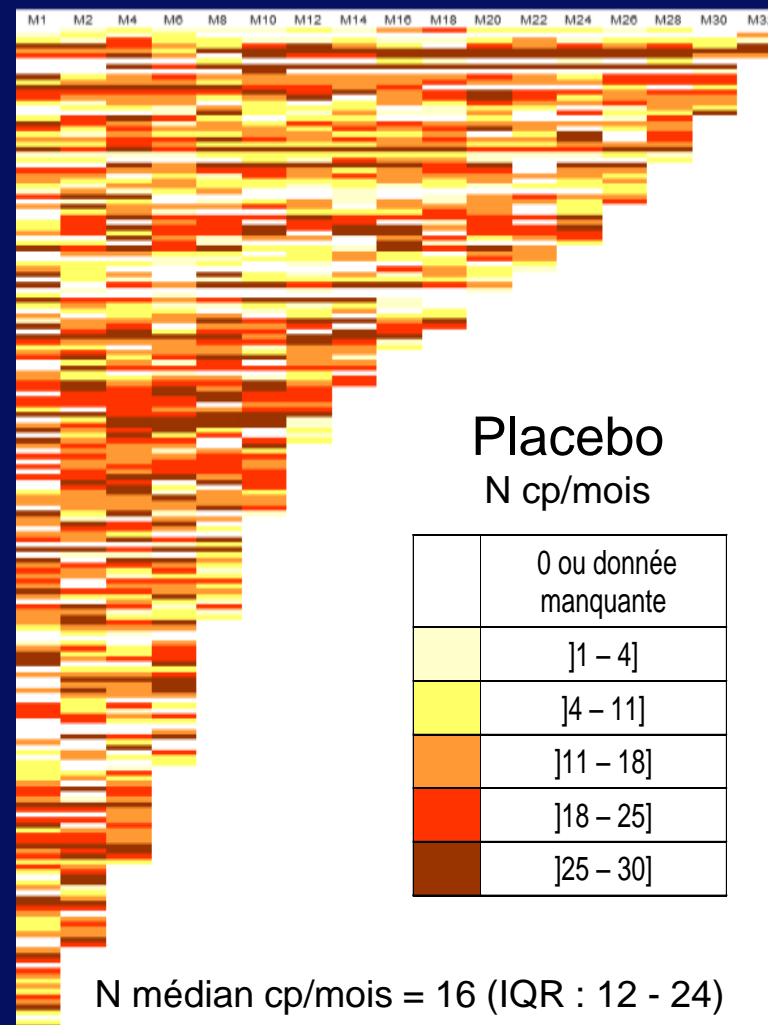
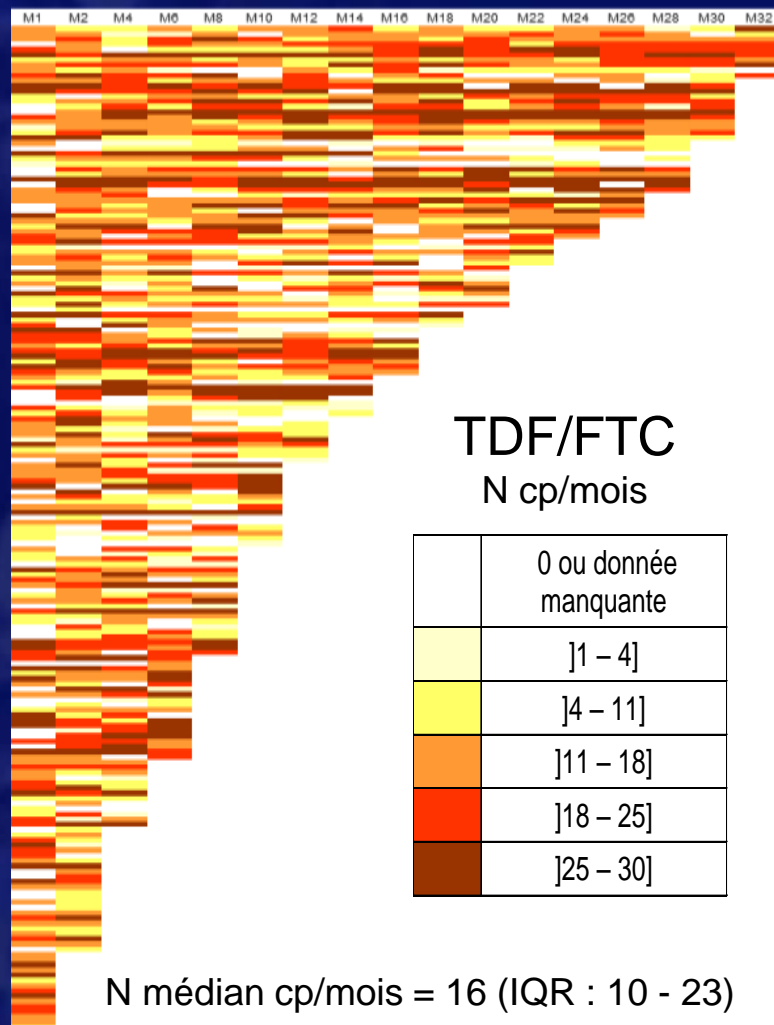
# Essai IPERGAY : PrEP à la demande par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (5)

	TDF/FTC, n = 199		Placebo, n = 201		p
<b>Infections sexuellement transmises</b>	N pt (%)	N IST	N pt (%)	N IST	
Toutes IST	76 (38)	133	65 (32)	143	ns
Chlamydie	43 (22)	61	34 (17)	48	ns
Gonococcie	38 (19)	50	45 (22)	67	ns
Syphilis	19 (10)	19	19 (10)	25	ns
VHC	3 (< 2)	3	3 (< 2)	3	ns
<b>Événements indésirables</b>					
Tous EI	184 (92 %)		178 (89 %)		ns
EIG / EI grade 3-4	9 % / 9%		8 % / 7 %		ns
Arrêt pour EI	1		0		
EI gastro-intestinaux	25 (13 %)		11 (6 %)		0,013
Nausées-vomissements	15		2		
Douleurs abdominales / diarrhée	11 / 7		4 / 5		
<b>Anomalies biologiques</b>					
Créatinine grade 1	28 (14 %)		15 (7 %)		0,042
Protéinurie ≥ 2+	10 (5 %)		9 (5 %)		ns



# Essai IPERGAY : PrEP à la demande par TDF/FTC chez des HSH à haut risque (6)

Observance par décompte de comprimés (données individuelles)



48 participants (12 %) ont reçu PEP : 25 (13 %) bras TDF/FTC et 23 (11 %) bras placebo (p = 0,73)

# Le risque de transmission sexuelle du VIH persiste dans les 6 premiers mois suivant l'initiation du traitement ARV



- Objectif : estimer le risque de transmission hétérosexuelle chez les personnes sous traitement ARV dans un couple hétérosexuel séro-discordant
- Méthode : Partners PrEP Study (Kenya, Ouganda), groupe placebo : comportement sexuel, prise ARV et statut VIH partenaire non infecté, recueillis tous les 1 à 3 mois
- Le partenaire VIH+ ne reçoit pas d'ARV à l'inclusion mais démarre le traitement ARV selon les recommandations nationales (Kenya : sida ou  $CD4 < 350/mm^3$ , Ouganda : sida ou  $CD4 < 250/mm^3$ )

Incidence VIH chez le partenaire séronégatif, selon la durée de ARV chez le partenaire VIH+

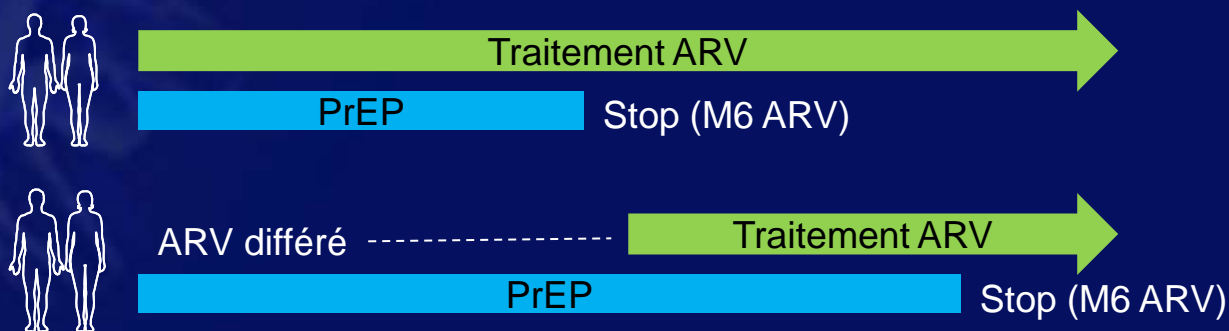
Exposition à ARV avant transmission	N pt	N moyen rapports mois précédent	Rapports non protégés	Années-personne suivi	Infections VIH	Incidence pour 100 années-personne (IC 95 %)
Avant début ARV	249	≈ 31	8,1 %	175	3	1,71 ( 0,35 - 5,01)
≤ 6 mois ARV	364	≈ 23	9,9 %	168	3	1,79 (0,37 - 5, 22)
> 6 mois ARV	242	≈ 32	10,8 %	167	0	0,00 (0,00 - 2,20)



# PrEP et traitement ARV sont complémentaires

## « PrEP as a bridge to ART » (1)

- Pour les couples séro-discordants, le traitement ARV et la PrEP sont 2 outils de prévention complémentaires
  - Le risque de transmission sexuelle persiste dans les 6 mois suivant initiation du traitement ARV <sup>1</sup>
  - La PrEP n'est pas toujours correctement suivie
- Partners Demonstration Project : étude ouverte Kenya et Ouganda de traitement ARV + PrEP pour la prévention du VIH chez les couples hétérosexuels séro-discordants ; conseils de prévention et promotion de l'observance
- Couples hétérosexuels séro-discordants à haut risque (jeune, peu d'enfants, homme VIH- non circoncis, vivant ensemble, rapports non protégés, CV élevée chez partenaire VIH+)
  - ARV chez le partenaire VIH+
  - PrEP chez le partenaire VIH- : TDF/FTC 1/j jusqu'à M6 de ARV du partenaire





# PrEP et traitement ARV sont complémentaires

## « PrEP as a bridge to ART » (2)

Caractéristiques : 1 013 couples	% ou médiane (IQR)
Partenaire VIH-	Homme = 67 % ; Femme = 33 %
Age	30 ans (26 - 36) ; 20 % < 25 ans
Pas d'enfant au sein du couple	56 %
Rapports non protégés le mois précédent inclusion	65 %
CD4/mm <sup>3</sup> chez le partenaire VIH+	436 (272 - 638) ; 41 % > 500
CV chez le partenaire VIH+	37 095 c/ml ; 41 % > 50 000 c/ml

Suivi de 858 années-personne : rétention > 85 % ; grossesses : 20 % / an  
48 % du temps sous PrEP seule, 27 % sous PrEP + ARV, 16% sous ARV seul

### Incidence VIH

	N infections	Incidence (IC 95 %)
Attendu	39,7	5,2 (3,7 – 6,9)
Observé	2*	0,2 (0,00 – 0,9)

\* Mauvaise observance PrEP, absence TFV dans plasma lors de séroconversion + ARV non débuté (n = 1) ; ARV débuté (n = 1) mais nouveau partenaire pour le sujet VIH-

Réduction relative de l'incidence de l'infection VIH = 96 % (IC 95 % : 81-99) ; p < 0,0001



# Essai randomisé HPTN 067/ADAPT : PrEP quotidienne, 2 fois par semaine ou "à la demande" chez des femmes africaines (1)

- Questions posées
  - Par rapport à une PrEP quotidienne, une prise de PrEP moins fréquente permet-elle d'obtenir
    - une protection des rapports sexuels équivalente ?
    - une diminution du nombre de comprimés ?
    - une diminution des effets secondaires ?
- Méthodes
  - PrEP par TDF/FTC quotidienne directement observée pendant 6 semaines, pour estimer les concentrations à l'équilibre de TFV et FTC, puis randomisation en 3 groupes
    - PrEP quotidienne (Q)
    - PrEP 2 fois par semaine + après les rapports sexuels (2S)
    - PrEP avant et après les rapports sexuels (Sx)
  - Dispensation par pilulier électronique enregistreur
  - Mesure des concentrations de TFV et FTC dans le plasma et les PBMC à S10 et S30
  - Protection des rapports sexuels définie par  $\geq 1$  cp pris dans les 4 jours avant et  $\geq 1$  cp pris dans les 24 h après chaque rapport sexuel



# Essai randomisé HPTN 067/ADAPT : PrEP quotidienne, 2 fois par semaine ou "à la demande" chez des femmes africaines (2)

218

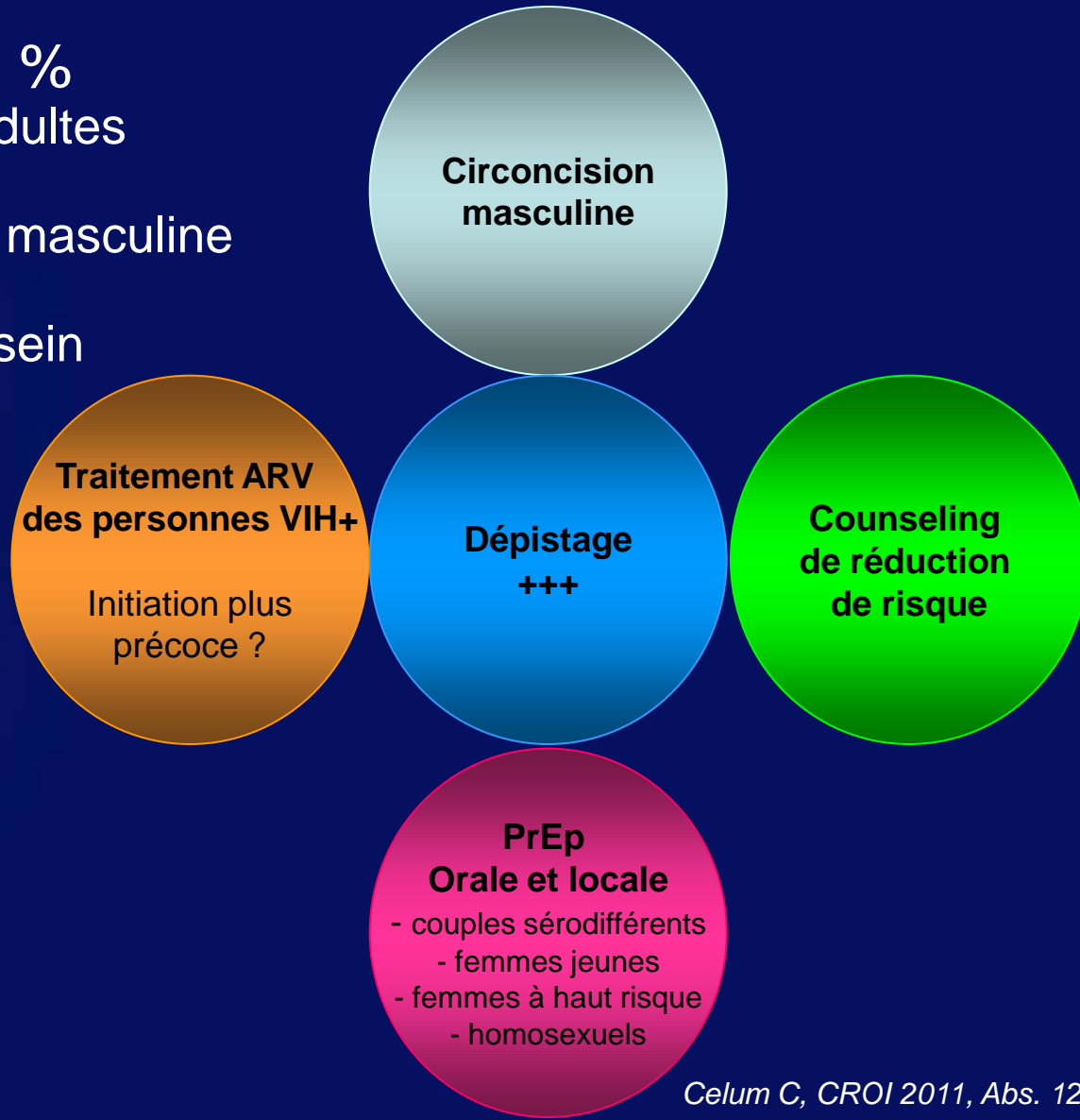
	<b>Q</b>	<b>2S</b>	<b>Sx</b>	<b>p</b>
Nombre de femmes	60	59	60	-
Age médian, ans	25	26	25	NS
Contamination par le VIH au cours de l'étude	1	2	2	NS
Nombre total de cp consommés	7 441	2 850	2002	< 0,001
Nombre total de cp nécessaires pour protéger les rapports sexuels	9 758	3 829	2 205	< 0,001
Observance globale (%)	76	65	53	< 0,001
% de $C_{\text{plasma}}$ "attendues", à S10 ; S30	93,4 ; 67,9	84,2 ; 56,4	78,4 ; 53,1	0,061
% de $C_{\text{plasma}}$ détectables quand rapport sexuel dans les 7 jours précédents, à S10, S30	92,5 ; 79,3	87,0 ; 62,5	78,1 ; 63,1	0,018
% de $C_{\text{PBMC}}$ "attendues", à S10 ; S30	81,4 ; 53,6	63,2 ; 40,0	54,1 ; 32,3	0,007
% de $C_{\text{PBMC}} > 9,1 \text{ fmol}/10^6 \text{ PBMC}$ quand rapport sexuel dans les 7 jours précédents, à S10 ; S30	80,5 ; 65,5	52,2 ; 45,8	54,1 ; 32,3	0,003
Nb total de rapports sexuels rapportés pendant l'étude	1 954	1 078	1 533	0,002
% de rapports sexuels correctement protégés	75	58	52	< 0,001
% de rapports sexuels partiellement protégés	22	39	41	< 0,001
% de rapports sexuels non protégés	3	6	7	-
% d'EI neuro (céphalées, vertiges) rapportés par visite	10,8	5,5	8,0	0,085
% d'EI digestifs rapportés par visite	9,6	7,5	4,5	0,106

# Prévention combinée du VIH :

## Situation d'épidémie généralisée (Afrique subsaharienne)



- Prévalence : 5 à 25 %
  - environ 20 % des adultes testés
  - peu de circoncision masculine
  - contaminations majoritairement au sein de couples sérodifférents



# Mettre la PrEP en perspective dans les différentes stratégies d'utilisation des ARV



**PrEP**



**Avant exposition**

**PEP**



**Immédiatement après l'exposition**

**Traitement ARV**



**Infection établie**

## Avantages

- efficacité modérée  
iPrEX  
CAPRISA 004
- Efficacité importante :  
Hypergay  
PROUD

## Problèmes à résoudre

- observance
- disponibilité
- coût-efficacité ?
- résistance ?

## Avantages

- durée plus courte que pour PrEP

## Problèmes à résoudre

- données limitées sur efficacité
- identification du risque
- initiation sous 48 h
- observance

## Avantages

- bénéfices individuels démontrés
- participe à réduire le risque de transmission

## Problèmes

- accès universel
- observance prolongée
- toxicité à long terme
- résistance



# Accident d'exposition au risque viral



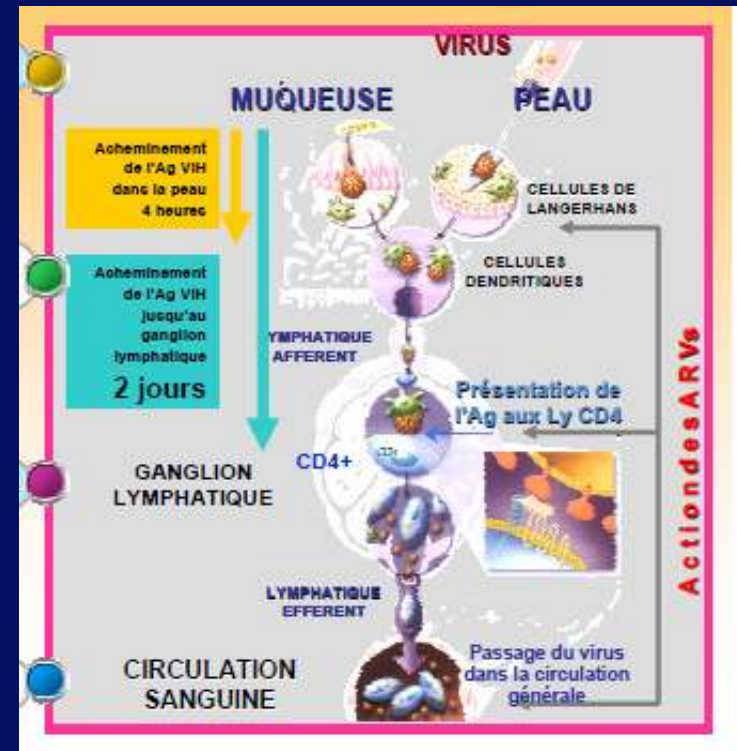
Dr Mireille Vernier  
Dr Céline Michaud  
Infectiologues

## Quelques définitions

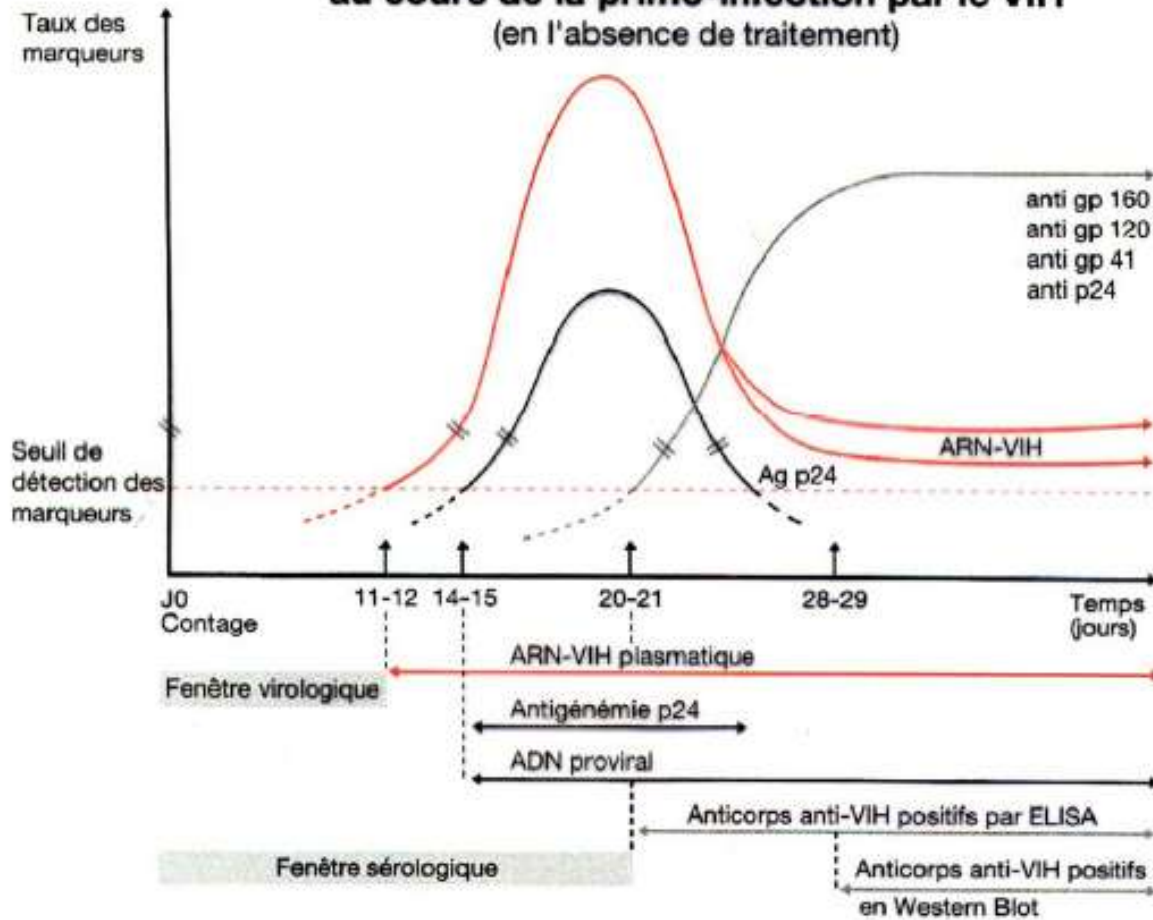
- **AEV** = contact accidentel avec du sang ou un liquide biologique
- **Charge virale indétectable** : CV VIH < 50 cp
- **TPE** = traitement post exposition (*Post exposure prophylaxy = PEP en anglais*)
- **Circulaire DGS/RI2/DHOS/DGS2008/91** : légifère sur l'accès rapide aux ARV dans les accidents d'exposition aux virus en France (2008)

## Mécanisme de contamination du VIH

- 3 modes de contamination:
  - Voie génitale
  - Voie sanguine
  - Voie oro-pharyngée ( TMF et allaitement)
  - Rôle du tractus gastro intestinal (Rapports ano-génitaux)
- Latence entre le contact avec le virus et l'intégration aux CD4
- Efficacité du TPE



## Représentation schématique des marqueurs virologiques au cours de la primo-infection par le VIH (en l'absence de traitement)



## Risque de contamination après exposition au sang si VIH + (*Yeni 2010*)

Risque moyen en cas d'exposition si <u>personne source infectée</u>	VIH	VHB	VHC
Exposition cutanée peau non saine	< 0,09 %	> 0,09 %	Faible
Exposition muqueuse	0,03 à 0,09 %	> 0,09 %	Faible
Blessure per-cutanée (piqûre/coupure)	0,32 %	6 à 30 %	0,5 à 1,8 %



# Risque de contamination après exposition sexuelle (*Yeni 2010*)

Risques moyen en cas d'exposition à une personne source infectée	VIH		Hépatite B	Hépatite C
	Incertain	Réceptif		
Rapport bucco-genital	0,005%	0,04%	ND	ND
Rapport vaginal	0,05%	0,1%	30 à 80%	ND
Rapport anal	0,11 à 0,62%	<b>0,65 à 1,43%</b>	ND	Risque si traumatique

- Risque **X18** si rapport anal

HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention

Rebecca F Baggaley,<sup>1\*</sup> Richard G White<sup>2</sup> and Marie-Claude Boily<sup>3,4</sup>

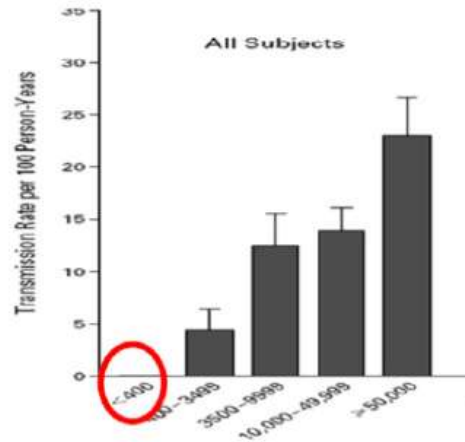
# Transmission sexuelle en fonction de la charge virale

## VIRAL LOAD AND HETEROSEXUAL TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1

THOMAS C. QUINN, M.D., MARIA J. WAWER, M.D., NELSON SEWANKAMBO, M.B., DAVID SERWADDA, M.B., CHUANJUN LI, M.D., FRED WABWIRE-MANGEN, PH.D., MARY O. MEEHAN, B.S., THOMAS LUTALO, M.A., AND RONALD H. GRAY, M.D., FOR THE RAKAI PROJECT STUDY GROUP

Etude RAKAI

Pas de transmission avec une charge virale indétectable



«transmission par 100 personnes-années en fonction de la charge virale

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

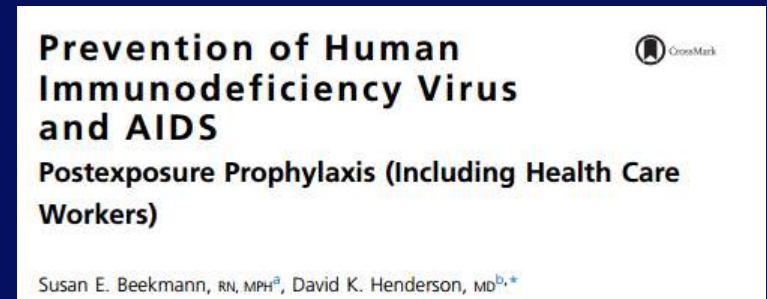
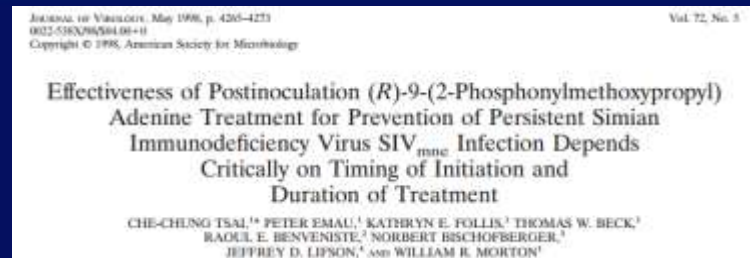


...de la CROI 2011



## Historique

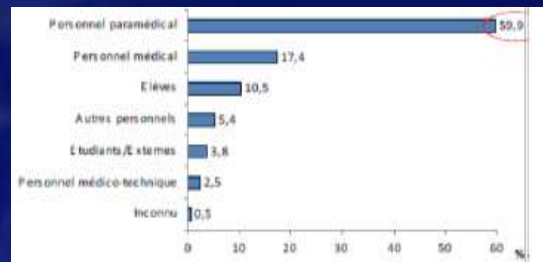
- **Etudes animales**
  - Intro TDF / SIV
- **Prévention de la transmission de la mère à l'enfant**



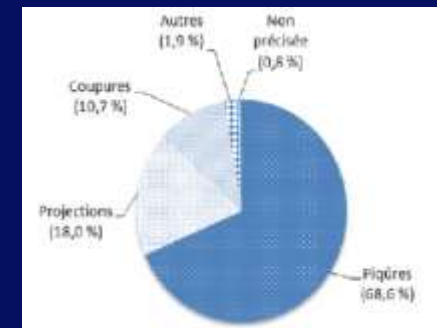
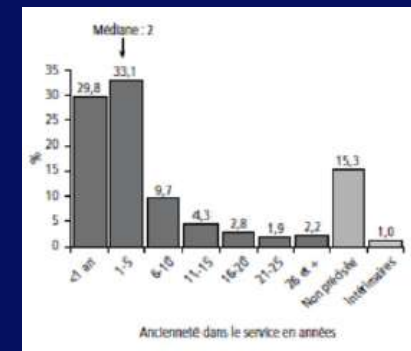
- **TPE pour les soignants**
  - 1<sup>er</sup> cas décrit en France en 1986
  - Etude cas- témoins AZT (*Cardo DM New Eng J Med 1997;337:1485-90*)
- **TPE lors des risques sexuels**
  - Violence sexuelles
  - Relations sexuelles

## Accident d'exposition professionnel

- Surveillance nationale RAISIN/GERES
- 1 AES sur 2 n'est pas déclaré



- IDE +++
  - 1 AES tous les 3 ans pour les IDE  
⇔ 6,2 AES pour 100 IDE
  - 2 premières années d'exercice ++
- Service de Médecine +++
- Piqûres+++



## CAT après un accident d'exposition virale

- Premiers soins en urgence **0-5 min**
  - Nettoyage
  - Trempage
  - Ne pas faire saigner
- Consulter en urgence le SAU **0-4h**
  - Evaluation du risque
  - Prophylaxie éventuelle
- Déclaration en accident de travail **0-24h**
- Initiation d'un suivi si nécessaire **0-7j**

	<b>CONDUITE A TENIR EN CAS D'A E S ACCIDENT D'EXPOSITION AU SANG</b>	CLIN-AFFICHE AES
		Version 2
		Février 2009



**QU'EST CE QU'UN A E S ?**

C'est un contact par piqûre, coupure ou projection sur une muqueuse ou une peau lésée qui peuvent être contaminés

**QUE FAIRE ?**

Se procurer le kit AES du service, A défaut

Immédiatement après sur la peau lésée :

- > Nettoyer la plaie
- > Laisser saigner
- > Désinfecter au minutes par immer: (ou de l'eau de Javel Chloro actif nouveau de Javel pour 5 v



Immédiatement après une muqueuse (œil par

- > Rincer abondamment l'eau ou du sérum physiologique
- > en cas de port de le abondamment ou de les j

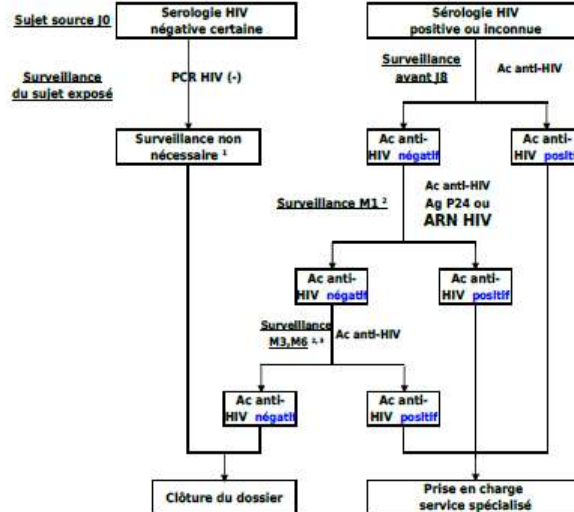


Consulter le protocole : \\chmayotte\dors validées par CLIN V9- AES et risques prof

Service : .....  
Lieu de stockage du kit : .....



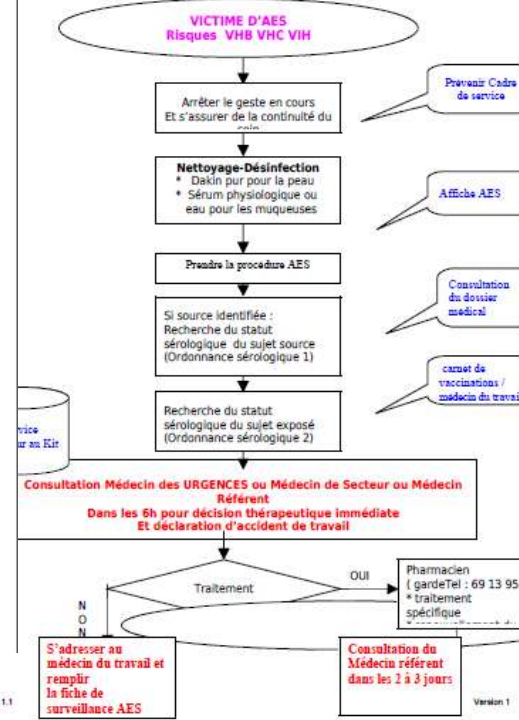
	<b>BIOLOGIQUE APRES UNE</b>	AES Document n° 8
		N° de la version : 2
		Date d'élaboration 04C-09
		Date de diffusion :
Nombre de page : 1	LOGIGRAMME	



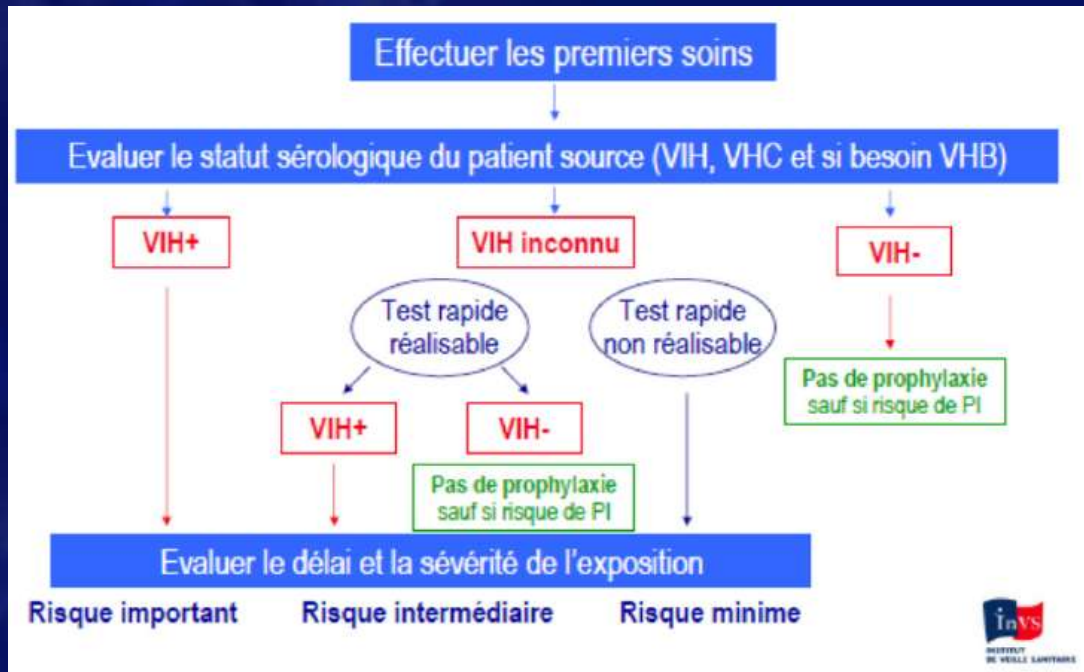
- 1 : En absence d'arguments en faveur d'une séroconversion en cours et sauf si l'accidenté le souhaite
- 2 : En cas de prise d'une chimioprophylaxie, ces examens seront décalés de la durée du traitement.
- 3 : En cas de co-infection HIV-HCV chez le patient source, la surveillance pourra s'étendre sur un an, en cas de séroconversions HIV et HCV retardées.

Source du document : Médecine et maladies infectieuses - 2004 - D.NIDEGGER ET AL. - (schéma élaboré à partir des circulaires n°98-228 du 9 avril 1998 et n° 99-880 du 8 décembre 1999)

	<b>ACCIDENT EXPOSITION AU SANG DANS LE CADRE PROFESSIONNEL</b>	AES-logigramme
		N° de la version :
		Date d'élaboration :
		Date de diffusion :
de page : 1	LOGIGRAMME	



## Organigramme décisionnel



- PEC aux urgences et au CDAG
- Sérologie avec résultats dans ds les 2h pour la personne source
- Pas de TROD à ce jour
- Réévaluation à 48-72h par le CDAG

## Indication de TPE si exposition au sang

Expositions au sang et aux liquides biologiques				
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
	CV détectable	CV indétectable <sup>1</sup>	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
<b>Important :</b> – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE recommandé	TPE non recommandé
<b>Intermédiaire :</b> – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 minutes	TPE recommandé	TPE non recommandé***	TPE recommandé	TPE non recommandé
<b>Minime :</b> – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures autres cas	TPE non recommandé			

\* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivi et traité, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).  
 \*\* Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 %, ou usager de drogue injectable.  
<sup>1</sup> CV indétectable : < 50 copies/mL.

- *Morlat 2013*
- Rationalisation du TPE
- Prise en compte du taux de charge virale
- Définition de groupe à prévalence élevée

# CAT Exposition sexuelle

Expositions sexuelles				
Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	positif		inconnu	
	CV détectable	CV indétectable*	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Rapport anal réceptif	TPE recommandé		TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé
Fellation	TPE recommandé	TPE non recommandé ***	TPE recommandé	TPE non recommandé

\* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, les experts considèrent qu'il est légitime de ne pas traiter. Si un TPE était instauré, il pourra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

\*\* Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VIH >1 %, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou anale, IST associée, saignement).

\*\*\* Un TPE peut néanmoins être envisagé au cas par cas en présence de facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale ou buccale, IST associée, saignement).

- Prise en compte du risque de transmission selon le rapport
  - Anal > Vaginal
  - Réceptif > Incertif
- Groupe de prévalence élevée
 

- Partenaire multiple
  - Originaire d'un pays avec prévalence >1%
  - UDI
  - Facteurs locaux favorisant la transmission
- Pas d'instauration après 48h sauf en cas de viol



## Traitement à instaurer



- 2 analogues nucléosidiques ( **Truvada®**)+ un inhibiteur de protéase boosté ( **Kaletra®/Reyataz®**+ norvir®/Prezista+Norvir®)
- Utilisation d'une anti-intégrase aux USA
- Délivrance hospitalière 24h/24h
- A démarrer dans les 4h et au plus tard dans les 48-72h
- Coût =800 euros

## Ne pas oublier les autres mesures

- Risque de grossesse non désirée
  - Contraception d'urgence Norlevo®
  - !!!! Interaction avec les ARV
- Prévention des autres IST
- Vaccination VHB
- Prévention des conduites à risque

Personne exposée	Statut VHB personne source	
	positif	inconnu
		Groupe à prévalence élevée*
EXPOSITION AU SANG		
Non vaccinés	Immunoglobulines (Ig) + vaccin	vaccin
Vaccinés non répondeurs	Ig	rien
EXPOSITION SEXUELLE		
Non-immunisés	Ig + vaccin	vaccin

## Suivi Biologique (1)

	Exposition au sang		Exposition sexuelle	
	traitée	non traitée	traitée	non traitée
<b>J0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS, ALAT, créatinine, test de grossesse</li> <li>- Sérologies VIH et VHC</li> <li>- Anticorps anti-HBs si vacciné et titre Ac inconnu</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie VHC + ALAT</li> <li>- Anticorps anti-HBs si vacciné et titre Ac inconnu</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS, ALAT, créatinine, test de grossesse</li> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie syphilis</li> <li>- Sérologie VHC**</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie syphilis</li> <li>- Sérologie VHC**</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur,</li> <li>- ALAT</li> </ul>
<b>J15</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALAT, créatinine</li> <li>NFS si zidovudine</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ALAT, créatinine</li> <li>NFS si zidovudine</li> </ul>	
<b>J30</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS, créatinine - ALAT et PCR VHC si PCR VHC + chez le patient source</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- NFS, créatinine - ALAT et PCR VHC** si PCR + chez le patient source</li> </ul>	

## Suivi Biologique (2)

	Exposition au sang		Exposition sexuelle	
<b>S6</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- ALAT et PCR VHC si PCR VHC + chez le patient source</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie syphilis</li> <li>- ALAT et PCR VHC** si PCR + chez le patient source</li> </ul>
<b>M2</b>	Sérologie VIH		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- Sérologie syphilis</li> </ul>	
<b>M3</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALAT + sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- ALAT + sérologie VHC** si PCR VHC + chez le patient source</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>
<b>M4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- ALAT et sérologie VHC si PCR VHC + chez le patient source</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie VIH</li> <li>- ALAT + sérologie VHC** si PCR VHC + chez le patient source</li> <li>- Anticorps anti-HBs*, anti-HBc et Ag HBs si non-vacciné ou non-répondeur</li> </ul>	

## Importance de la prévention

### AES/sg :

- Protection standard
- Matériel de sécurité
- Port de gant
- Collecteur

### AES/sexe :

- Préservatif
- TPE..





# TRAITEMENT



## BUT DU TRAITEMENT

- Amener le patient à plus de 500 CD4 (espérance de vie normale)
- Obtenir une charge virale indétectable < 50 copies à M6 avec diminution d' au moins 2 log à M1 et une CV < 400 copies à M3



## Quand traiter en 2015 ?

- Actuellement : traitements plus performants, moins pourvoyeurs d'effets secondaires immédiats, mais surtout au long cours
- Nouveaux risques mis en évidence en l'absence de traitement. Augmentation des risques liés à l'inflammation (CV, immunologiques), des risques de cancers liés et non liés au VIH, de la morbidité et de la mortalité
- Tout cela pousse actuellement pour des traitements débutés précocement, dès la séropositivité connue, si le patient est prêt



# De nombreux traitements « classiques » disponibles en 2015

## INTIs

AZT  
3TC / FTC  
d4T  
ABCTDF  
ddl  
AZT/3TC  
AZT/3TC/A  
BC  
TDF/FTC  
ABC/3TC

## INNTIs

Névirapine  
  
Efavirenz  
  
Etravirine  
  
Ralpivirine

## IPs

Norvir  
Indinavir  
Lopinavir  
Darunavir  
Fosampren  
avir  
Atazanavir  
Saquinavir

## IE

Fuzéon  
Maraviroc

## IIs

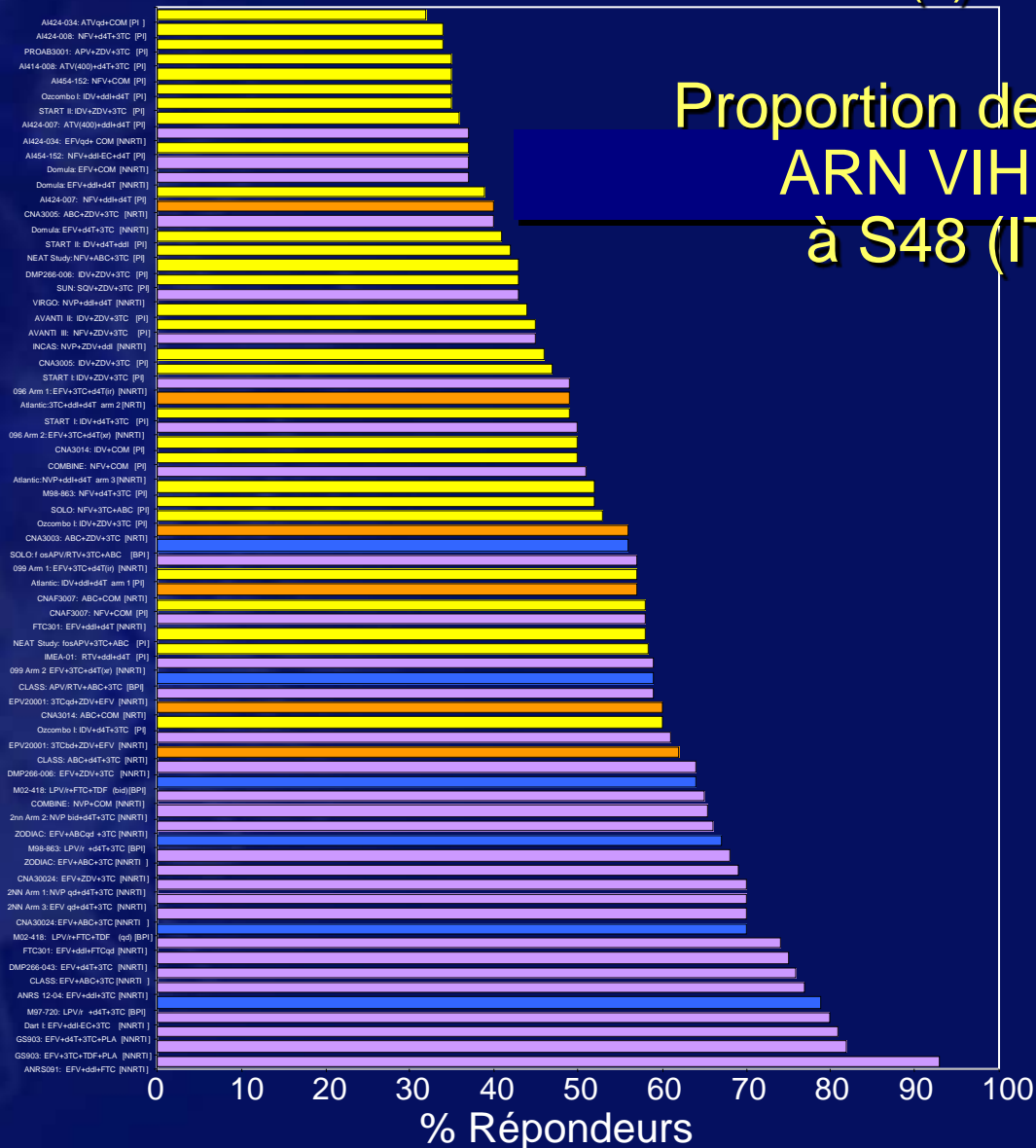
Raltegravir  
Elvitégravir  
Dolutégravi  
r



# Revue générale des essais cliniques (1994- Mars 2004)

## Résultats de 49 essais (1)

Proportion de patients avec  
ARN VIH < 50 c/mL  
à S48 (ITT : M=F)





## L' ART: un art difficile

Avant de prescrire un ART , il faut tenir compte de multiples facteurs :

- L' état poly viscéral
- L' âge qui altère les fonctions organiques: foie, rein, encéphale
- Les co-infections: VIH, VHC, VHB, Papilloma virus, HHV8
- La génétique du patient
- Le sous-type viral
- Le test de résistances initial
- Le degré de compréhension des enjeux par le patient et son adhésion à un traitement
- Les interactions médicamenteuses
- La diffusion des ARV dans les différents compartiments

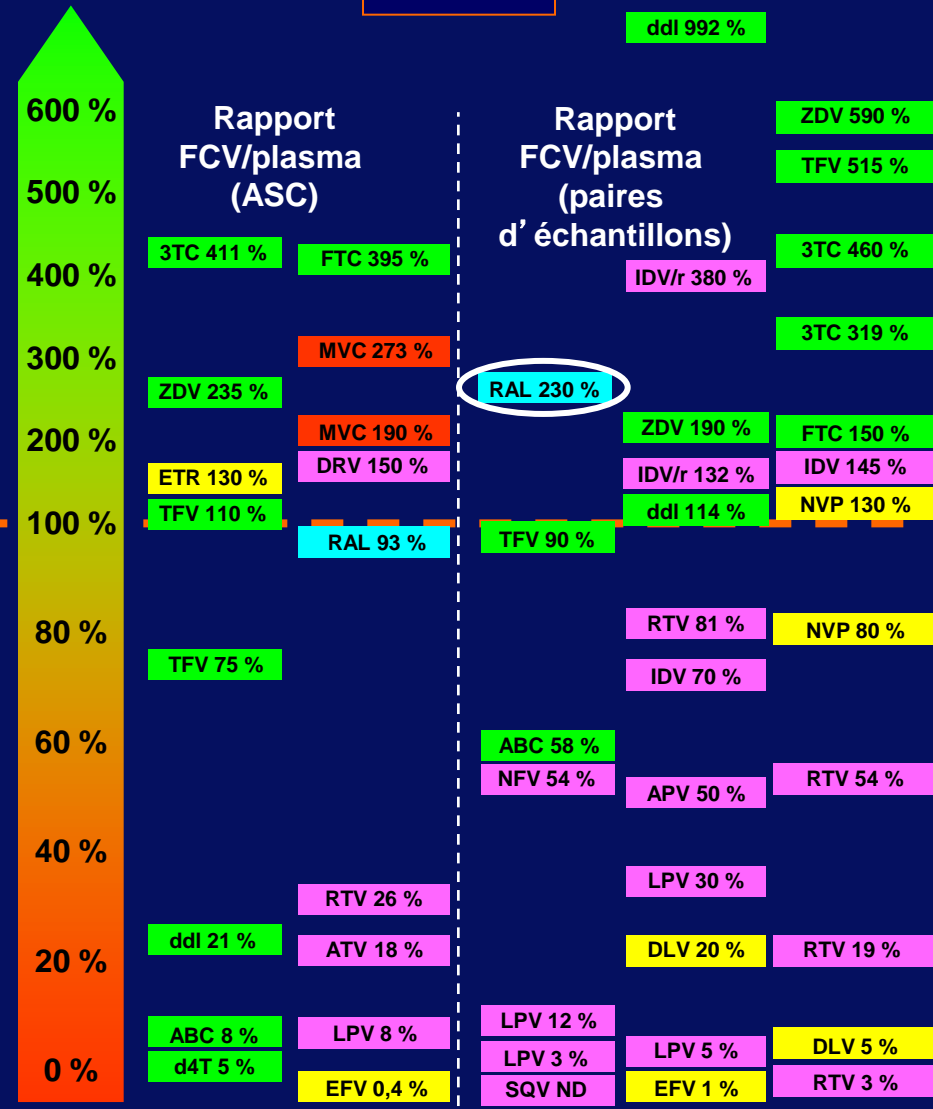
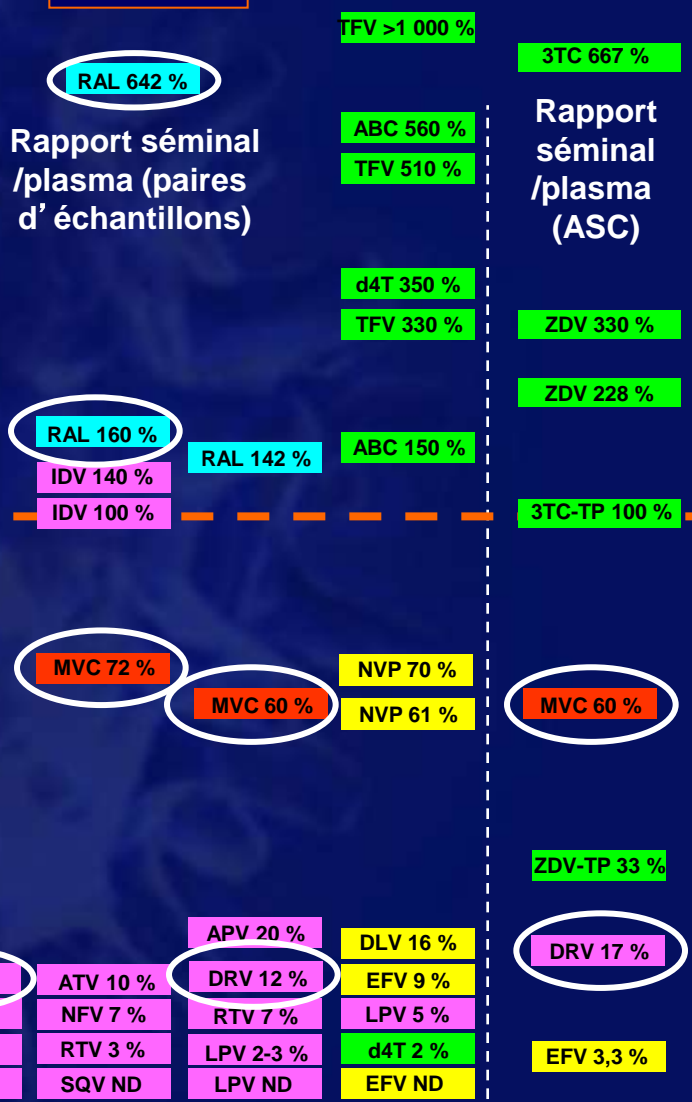


# Diffusion des ARV dans les tractus génitaux masculin et féminin : synthèse

## Hommes

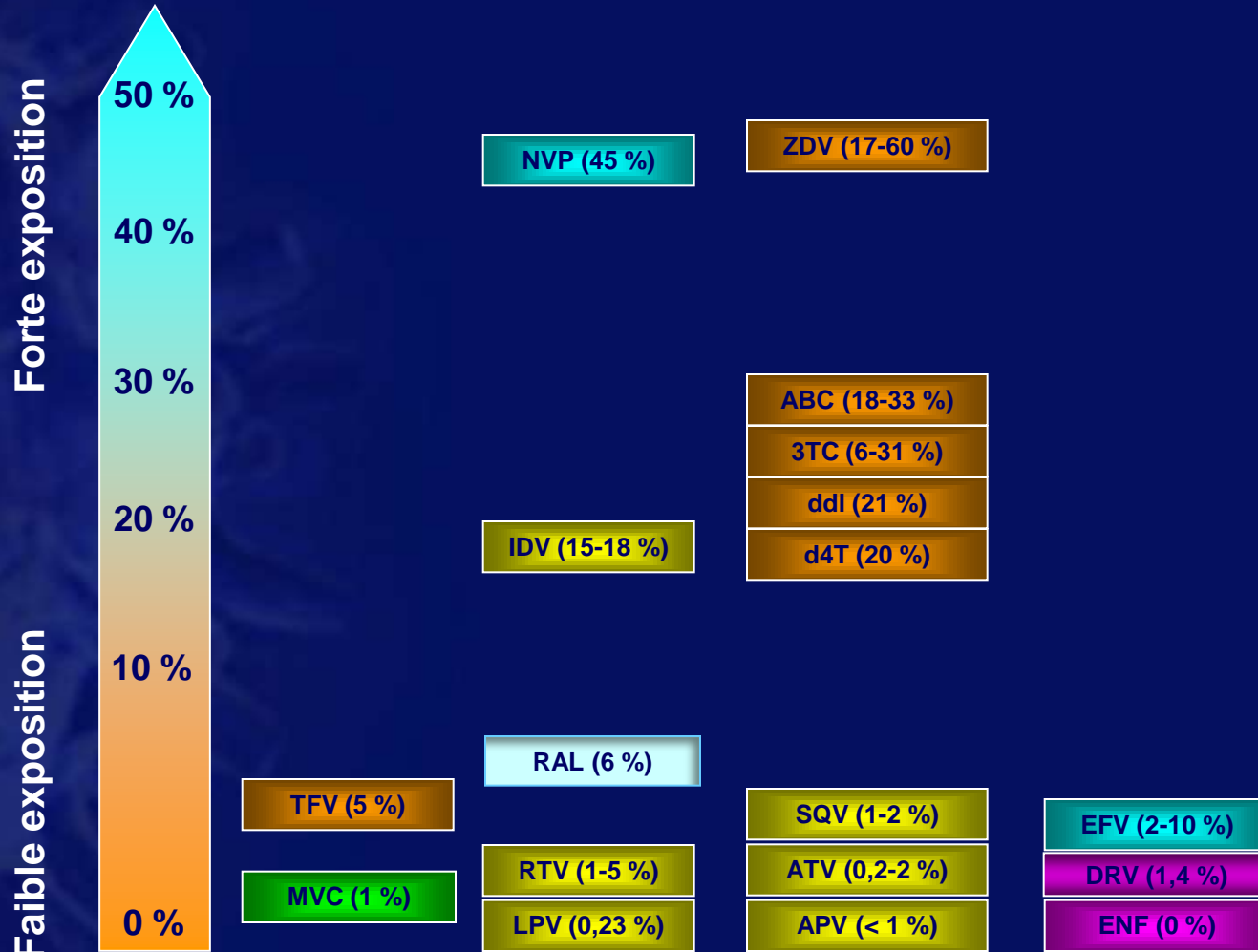
## Femmes

Forte exposition  
 du tractus génital  
 Exposition identique  
 dans le sang  
 et le tractus génital  
 Faible exposition  
 du tractus génital





# Diffusion des ARV dans le LCR : synthèse





## Génétique et allergie

- HLA B57-01 : allergie Abacavir
- HLA C w 8 : allergie à la Névirapine
- HLA Dr B1 O1: ↓ allergie à la Névirapine
- MRP2-MRP4: augmente la toxicité rénale
- CYT B6: augmente la neuro toxicité de l' EFV

De plus en plus la génétique va déterminer le choix des drogues, avec détermination des marqueurs avant la prescription

La prévalence combinée des risques génétiques connus actuellement est de 25 à 30% chez les caucasiens



## Nombreuses molécules en développement

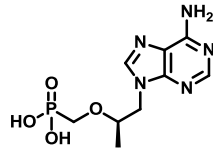
- Nombreux nouveaux ARV dans des familles « classiques » : NRTI, NNRTI, IP, d'entrée, II
- Nouvelles cibles: inhibiteurs de maturation, du co- récepteur CXCR4
- Nouvelles pistes plus originales: molécules à très longues durée de vie, implants, nanotechnologies...

# Tenofovir alafenamide (TAF, GS-7340)

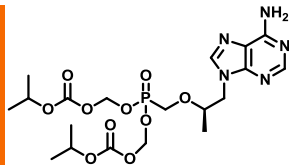
## Prodrogue de ténofovir (1)



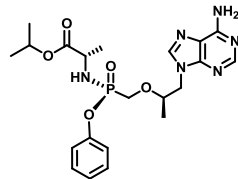
Tenofovir  
(TFV)



Tenofovir  
disoproxil fumarate  
(TDF)



Tenofovir  
alafenamide (TAF)



Tube  
digestif

Plasma

Lymphocyte

TFV **X**

TDF

TFV

TAF

TFV

TFV

TFV-MP

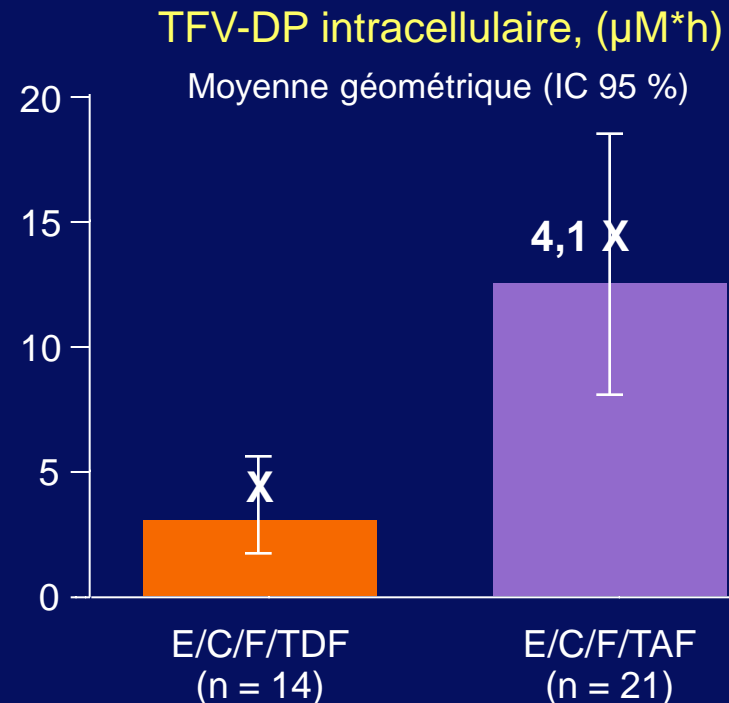
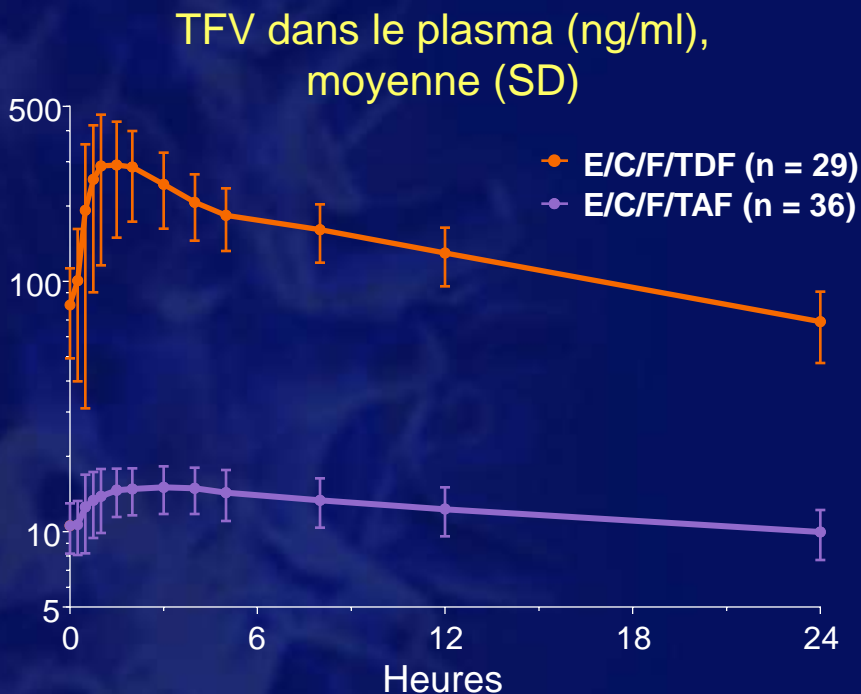
TFV-DP

- Les effets indésirables rénaux et osseux de TDF peuvent être significatifs
- Après administration de TAF 25 mg, les concentrations plasmatiques de ténofovir sont de 90 % inférieures à celles observées après administration de TDF 300 mg, avec conservation de l'activité antivirale
- Le TAF pourrait donc avoir un impact rénal et osseux moindre que le TDF

# Tenofovir alafenamide (TAF, GS-7340) Prodrogue de ténofovir (2)



## Concentrations plasmatiques et intracellulaires de TFV et TFV-DP



PK TFV à l'équilibre	E/C/F/TDF (n = 29)	E/C/F/TAF (n = 36)	% réduction vs TDF
Moyenne $\text{AUC}_{\text{tau}}$ , ng*h/ml (% CV)	3 410 (25)	297 (20)	91



# Essais 104 et 111 : tenofovir alafenamide (TAF)<sup>63</sup> vs TDF (+ E/C/F) en STR, résultats à S48 (1)

## Critère principal

S0 S48 S96 S144

Adultes naïfs  
d'ARV  
CV  $\geq$  1 000

1:1

E/C/F/TAF + Placebo E/C/F/TDF  
(n = 866)

E/C/F/TDF + Placebo E/C/F/TAF  
(n = 867)

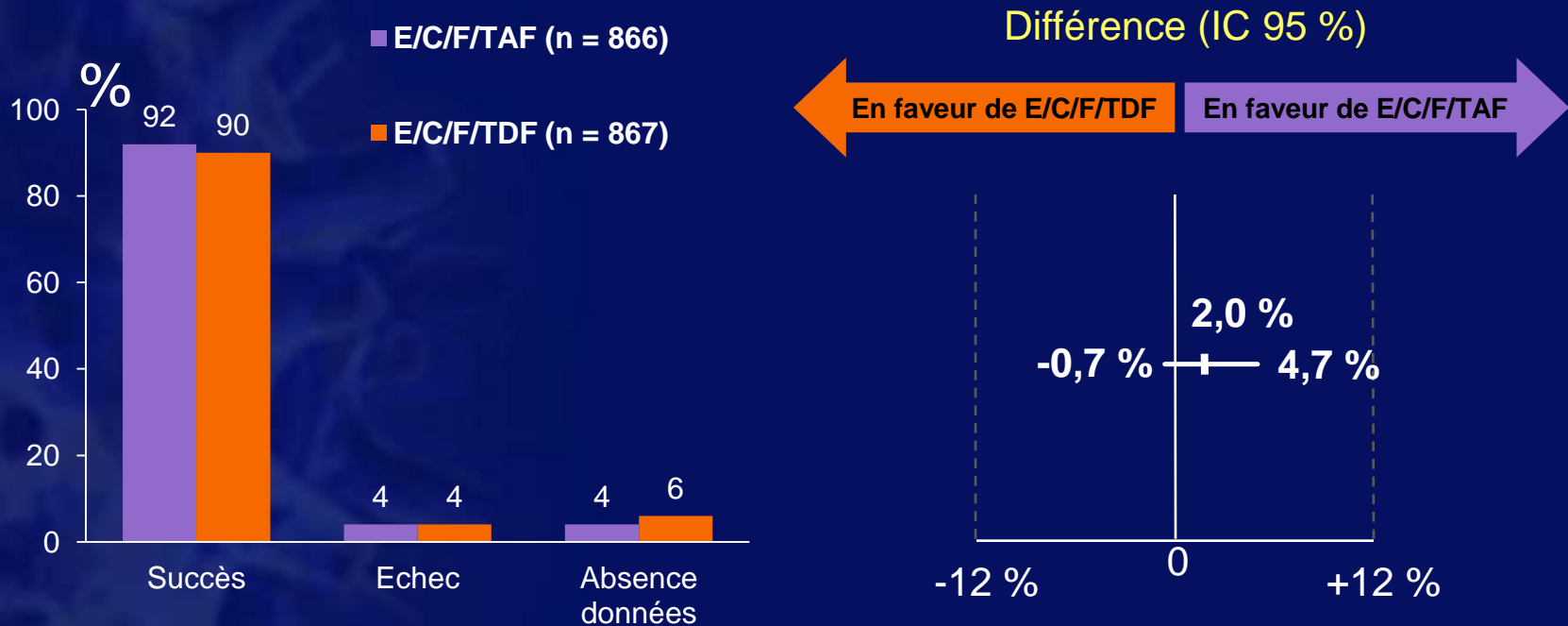
- 2 essais randomisés en double aveugle, double placebo
  - 104 (Amérique du nord, Europe, Asie)
  - 111 (Amérique du nord, Europe, Amérique latine)
  - Stratification sur CV VIH, CD4 et région géographique
- Critère principal : % patients avec CV  $<$  50 c/ml
  - Analyse : ITT, snapshot FDA à S48
  - Non infériorité (borne 12 %)
  - Tolérance : créatininémie, protéinurie, DMO hanche et rachis



# Essais 104 et 111 : tenofovir alafenamide (TAF) vs TDF (+ E/C/F) en STR, résultats à S48 (3)

65

Critère principal de jugement : CV < 50 c/m/ à S48

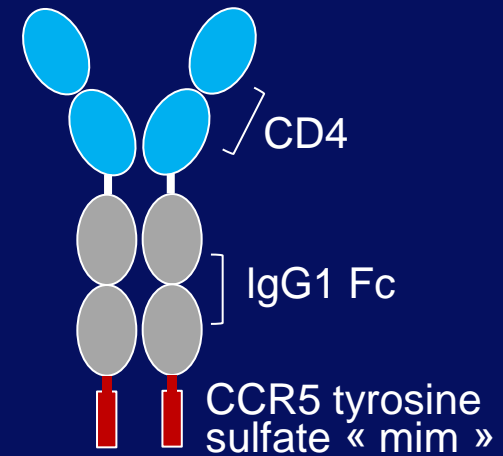


- E/C/F/TAF est non inférieur à E/C/F/TDF à S48 dans chaque essai
  - Essai 104 : 93 % E/C/F/TAF vs 92 % E/C/F/TDF
  - Essai 111 : 92 % E/C/F/TAF vs 89 % E/C/F/TDF
- Différence CD4/mm<sup>3</sup>, S48 - J0
  - +211 E/C/F/TAF vs +181 E/C/F/TDF (p = 0,02)



# Une molécule eCD4-Ig protège durablement face à plusieurs inoculations de SHIV (1)

- Protéine de fusion entre une Ig CD4 et une petite molécule sulfopeptide mimétique du CCR5
  - Liaison à 2 monomères du trimère d'enveloppe sur des régions distinctes du trimère
  - Liaison sur des régions conservées
  - Le composé CCR5-mimétique peut favoriser des changements irréversibles dans les trimères d'enveloppe



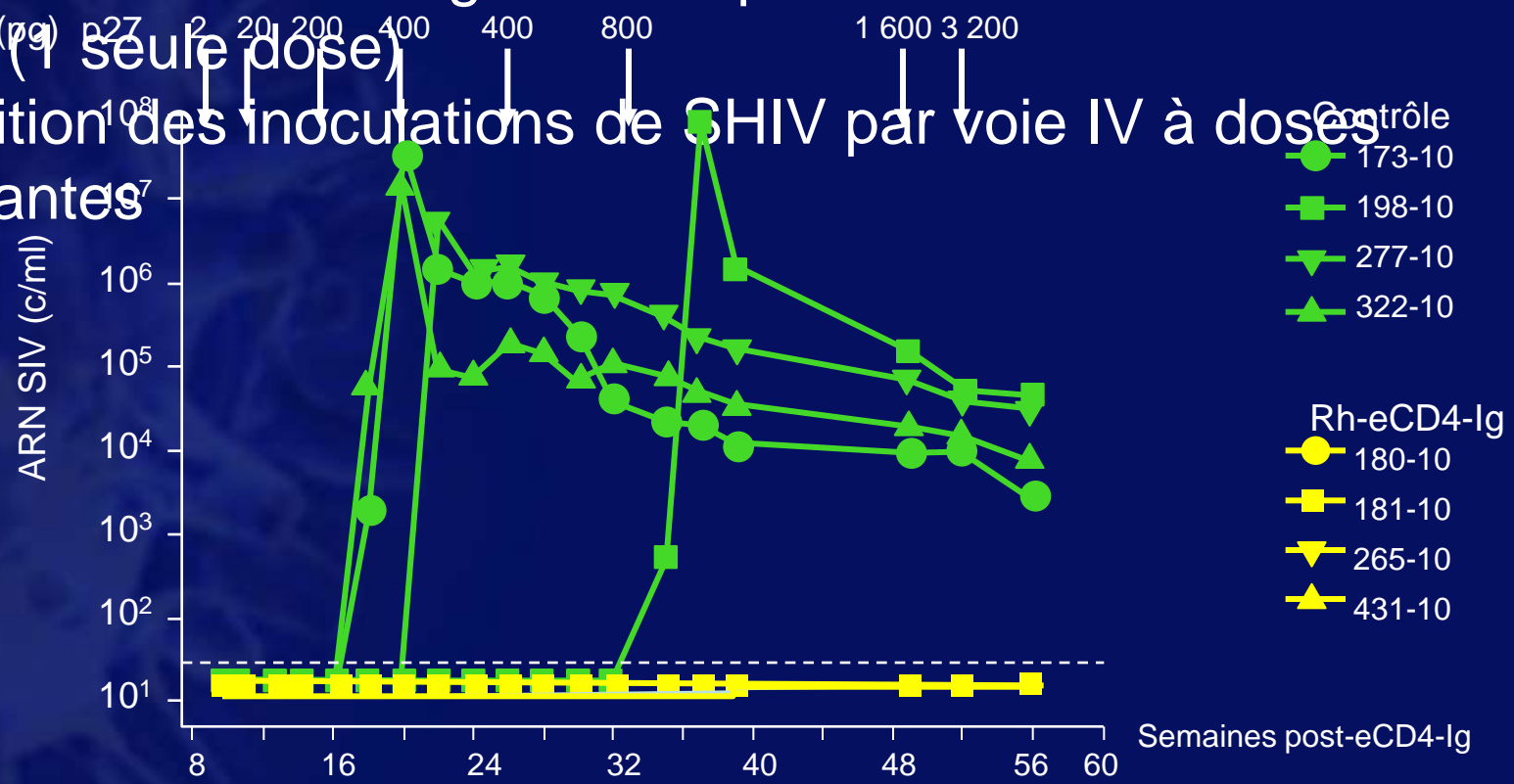
**eCD4-Ig**

- Activité in vitro plus puissante que celle de la majorité des Ac neutralisants sur une grande diversité de souches VIH (VIH-1, VIH-2 et SIV)
- **Objectif** : tester l'efficacité de cette protéine de fusion qui inhibe l'entrée du virus dans la cellule cible à protéger de l'infection SHIV dans le modèle rhesus macaque



# Une molécule eCD4-Ig protège durablement face à plusieurs inoculations de SHIV (2)

- Inoculation de 4 singes rhésus macaques par du SHIV, administration simultanée de la molécule eCD4-Ig délivrée par un vecteur adénovirus (AAV) (1 seule dose)
- Répétition des inoculations de SHIV par voie IV à doses croissantes



- Expression stable de la molécule eCD4-Ig pendant plus d'un an
- L'administration de la molécule eCD4-Ig protège les 4 singes de 6 inoculations SHIV



# GS-9620, agoniste de TLR7 réduit la taille du réservoir viral chez le rhesus macaque (1)

- **Rationnel** : les Toll-like receptor 7 (TLR7) sont exprimés sur les cellules dendritiques et les lymphocytes B, leur activation conduit à une
  - ↗ de la présentation de l'antigène
  - ↗ de l'activation des cellules NK, CD4 et CD8
- **Objectif** : évaluer la capacité de GS-9620, agoniste de TLR7, à réactiver le réservoir viral
- **Méthode**
  - Inoculation par voie intra-rectale de SIV<sub>mac</sub>251 à 4 singes rhesus macaques (groupe placebo n = 6)
  - Initiation des ARV à J65 post-infection (TDF + FTC + DTG sc qd)
  - Début de GS-9620 à J320 : per os en escalade de dose (1 dose/sem. pendant 7 sem.)
- **Critère principal** : changement dans la cinétique de la CV plasmatique après arrêt des ARV

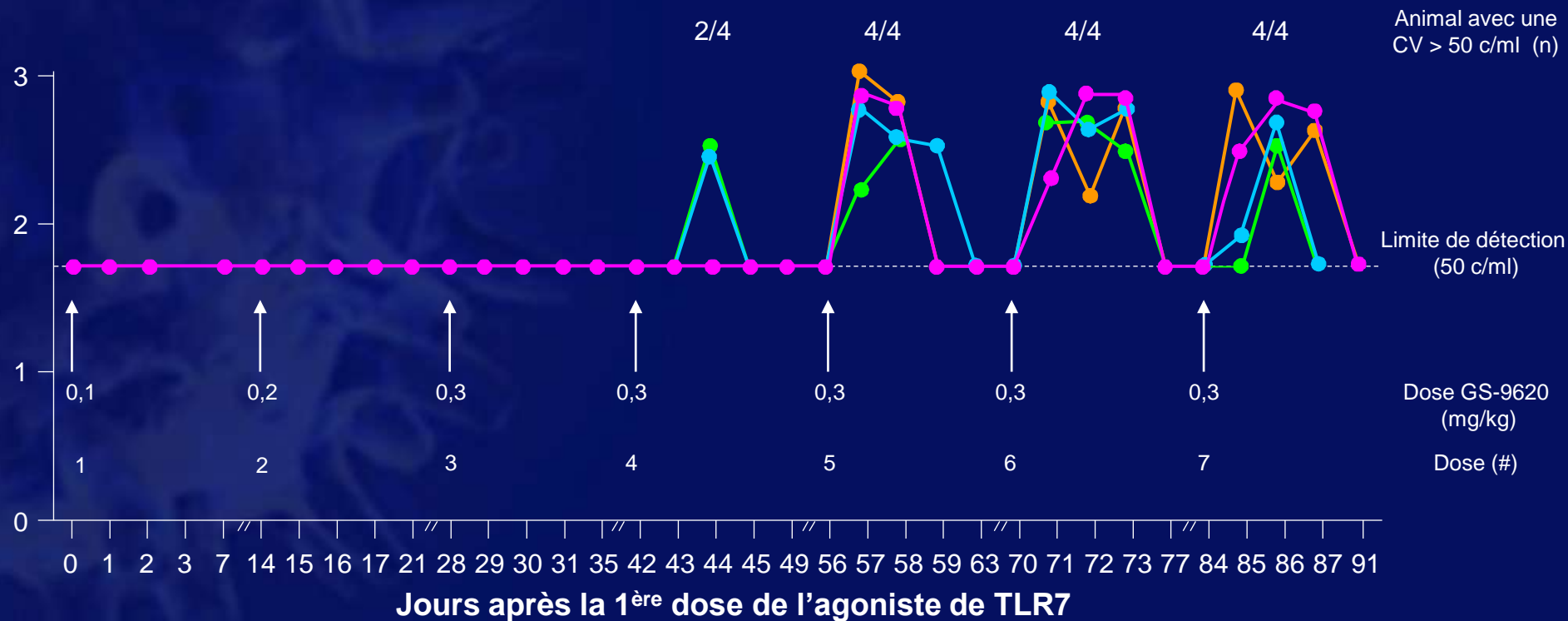


# GS-9620, agoniste de TLR7 réduit la taille du réservoir viral chez le rhesus macaque (2)

## • Résultats

- Mise en évidence de l'activation des cellules CD4 et CD8
- Virémie plasmatique transitoire induite par l'agoniste du TLR7

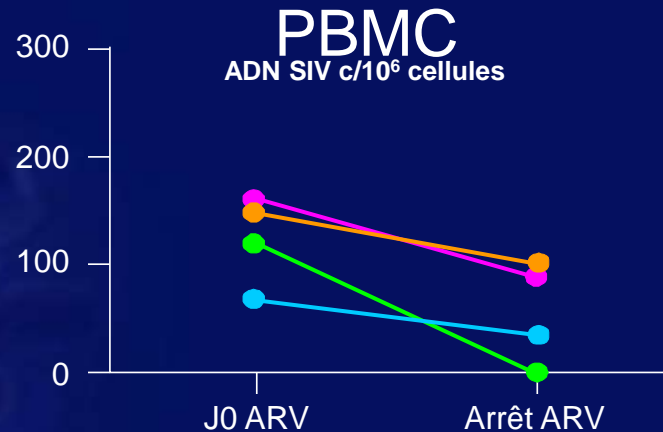
### ARN SIV plasmatique ( $\log_{10}$ c/ml)



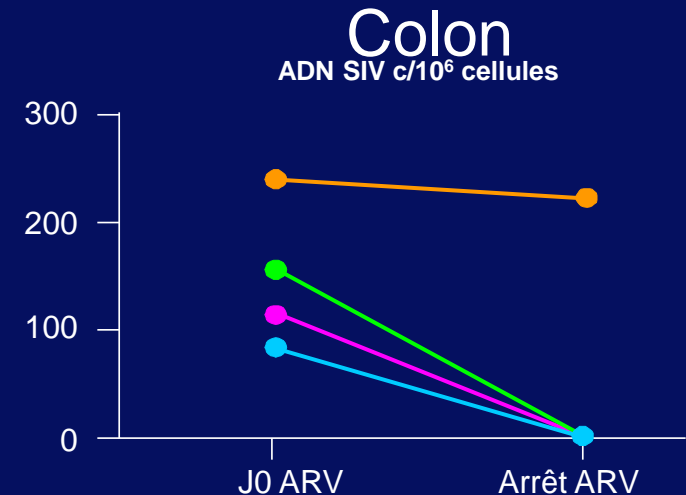
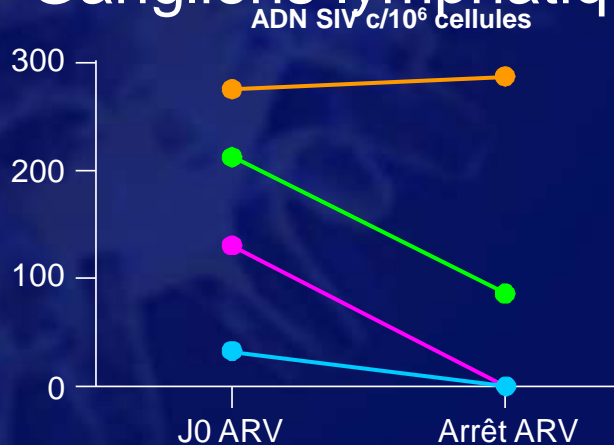


# GS-9620, agoniste de TLR7 réduit la taille du réservoir viral chez le rhesus macaque (3)

↘ ++ de l'ADN SIV chez 3 singes sur 4 traités par GS9620

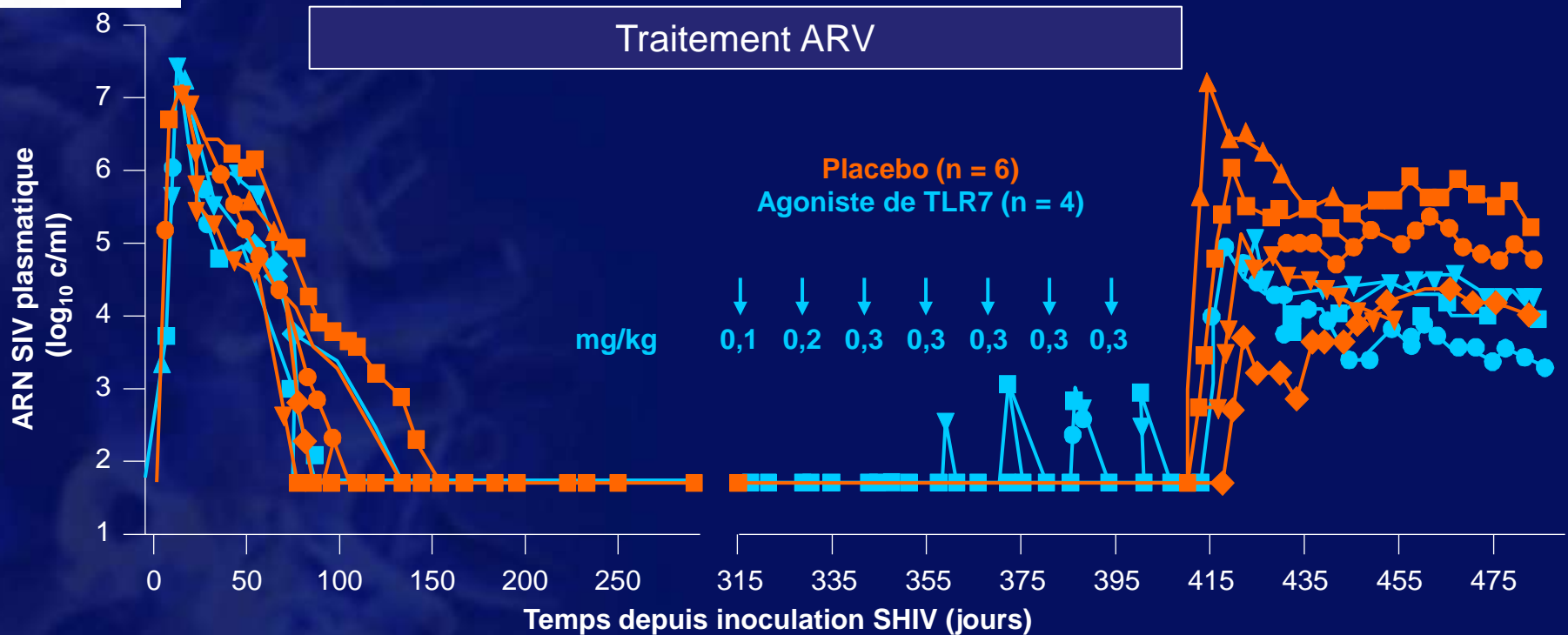


### Ganglions lymphatiques





# GS-9620, agoniste de TLR7 réduit la taille du réservoir viral chez le rhesus macaque (4)



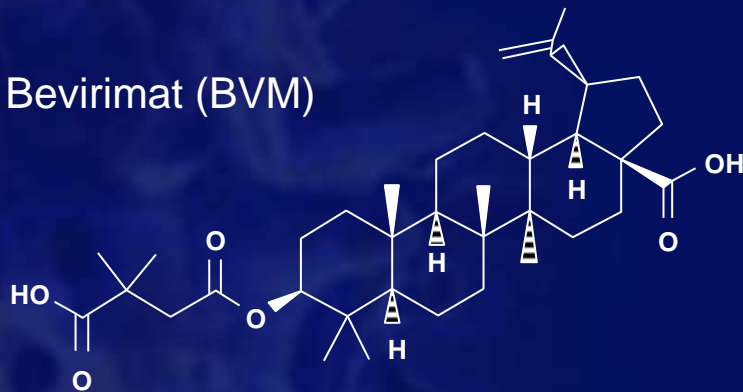
- A l'arrêt des ARV
  - Pas de différence dans la cinétique de rebond de la CV
  - Différence dans le niveau du rebond de CV : 0,5  $\log_{10}$  c/ml plus faible dans le groupe traités vs le groupe placebo

# GSK2838232, inhibiteur de maturation du VIH-1 de 2<sup>ème</sup> génération

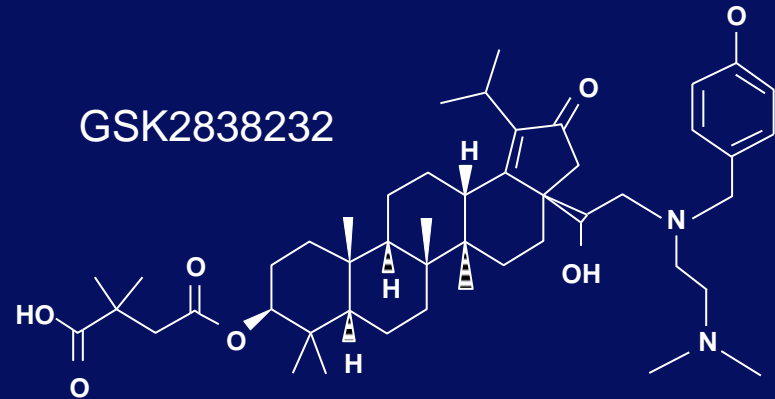


- Nouvel inhibiteur de maturation de 2<sup>nd</sup>e génération dont l'activité n'est pas impactée par la présence de polymorphismes dans les sites de clivage CA/Sp1 à la différence du bévirimat

Bevirimat (BVM)



GSK2838232



- Virus avec mutation V370A  $CI_{50} = 0,71$  nM (vs 5 200 pour BVM)
- Activité in vitro sur des virus de sous-type A, B, C et CRF01\_AE
- $CI_{50} < 5$  nM pour 97 des 101 virus testés in vitro
- Médiane  $CI_{50} = 1,6$  nM (extrêmes = 0,8 - 4,3)
- Pas de différence d'activité selon pré-exposition aux IP
- Amélioration du profil virologique in vitro en faveur du développement clinique



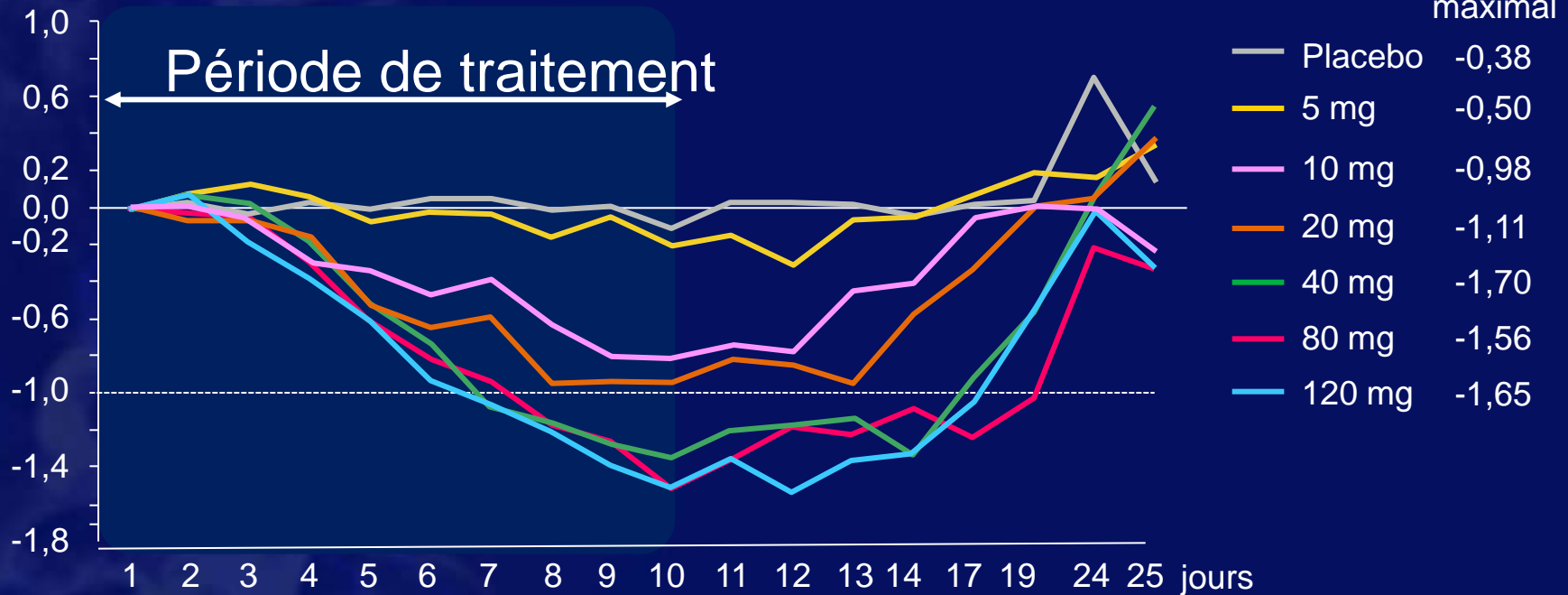
# BMS-955176, inhibiteur de maturation du VIH-1 de 2<sup>ème</sup> génération en phase 2a (1)

- BMS-955176 : inhibiteur de maturation de 2<sup>ème</sup> génération
  - Actif sur des virus présentant des polymorphismes au niveau du site de clivage CA/Sp1
- Sensibilité phénotypique conservée sur des virus avec des mutations sur les sites de clivage V362I, Q369H et V370A/M
- Taux de clivage CA/Sp1 plus lent avec BMS-955176 vs bénirimat : vitesse de clivage corrélée à la réponse antivirale
- Demi-vie de dissociation plus longue :
  - Avec le virus sauvage : 51 min BMS-955176 vs 41 min pour bévirimat
  - Avec le mutant V370A : 36 min pour BMS-955176 vs 2,9 min pour bévirimat
- Amélioration du profil virologique et de l'activité antivirale  
→ essai phase 2a en cours



# BMS-955176, inhibiteur de maturation du VIH-1 de 2<sup>ème</sup> génération en phase 2a (3)

Evolution médiane de la CV ( $\log_{10}$  c/ml)

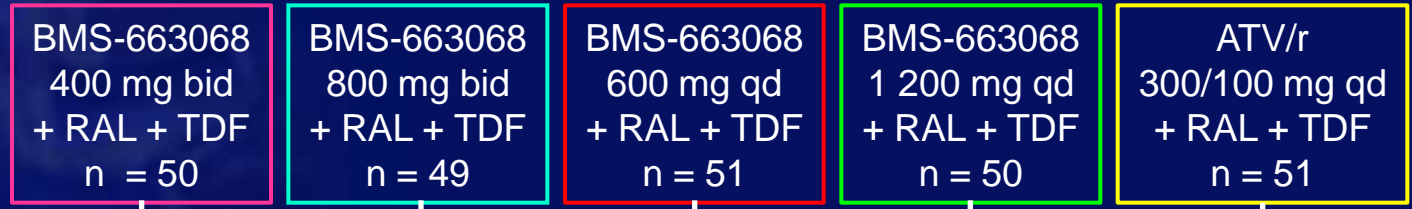


- **Tolérance** en général bonne, aucun arrêt pour EI, seule anomalie constatée : 1 cas de neutropénie transitoire de grade 3 à la dose de 120 mg



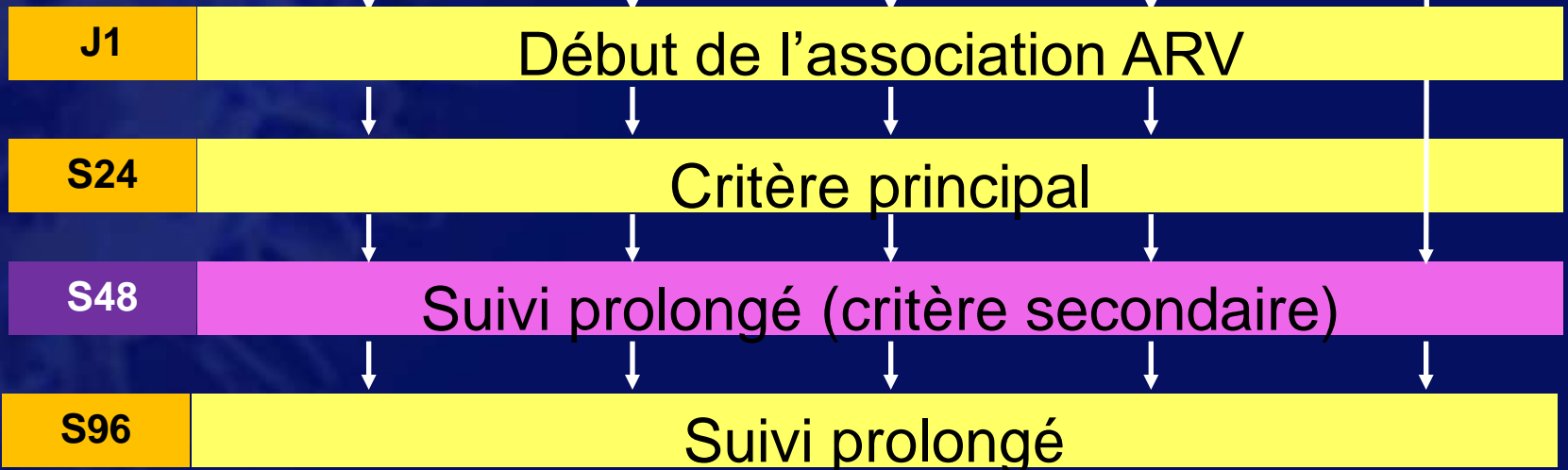
# Phase 2b du BMS-663068, prodrogue d'inhibiteur d'attachement : résultats à S48 (1)

- Essai A1438011, phase 2b évaluant différentes doses de BMS-663038 vs ATV/r, en association avec TDF et RAL
- Critères inclusion : prétraités, CV ≥ 1 000 c/ml, CD4 > 50/mm<sup>3</sup>, sensibilité à RAL, TDF et ATV, CI<sub>50</sub> BMS-626529 < 100 nM par test Phenosense®



Sous-étude 7 j de monothérapie BMS-663068 : 10 patients par groupe

Aveugle partiel  
(dose BMS)





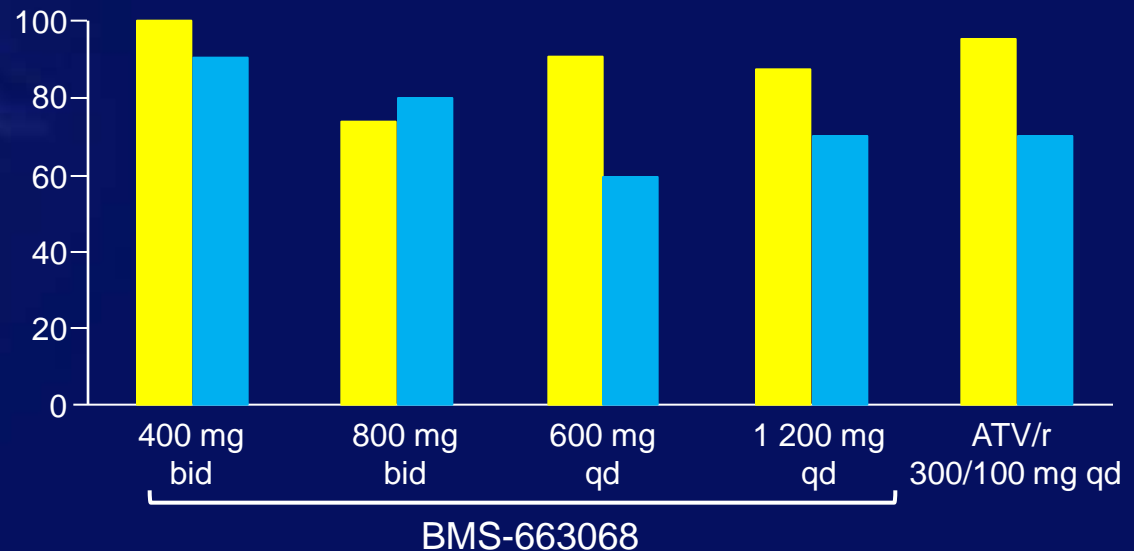
# Phase 2b du BMS-663068, prodrogue d'inhibiteur d'attachement : résultats à S48 (3)

CV < 50 c/ml (ITTm, snapshot) à S24 et à S48

	BMS-663068 + TDF + RAL				ATV/r + TDF + RAL
	400 mg bid	800 mg bid	600 mg qd	1 200 mg qd	
à S24	80 %	69 %	77 %	72 %	75 %
à S48	82 %	61 %	69 %	68 %	71 %

% CV < 50 c/ml à S48 (données observées)

- CV inclusion < 100 000 c/ml
- CV inclusion ≥ 100 000 c/ml





# Nanoparticules

- La pénétration des ARV dans le SNC et le maintien de taux thérapeutiques à ce niveau pourraient être améliorés par les nanoparticules
- Le Saquinavir a pu être incorporé à de telles nanoparticules et sa diffusion in vitro a été étudiée avec un modèle qui reproduit la barrière H/M. La  $x$  virale est alors significativement moindre qu'avec la forme standard
- Des nanoparticules de Ritonavir ont été combinées à TAT, ce qui a augmenté, chez la souris, leur passage au niveau de la barrière H/M



# Timothy Brown



Un exemple heureux de thérapie génique



## Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (1)

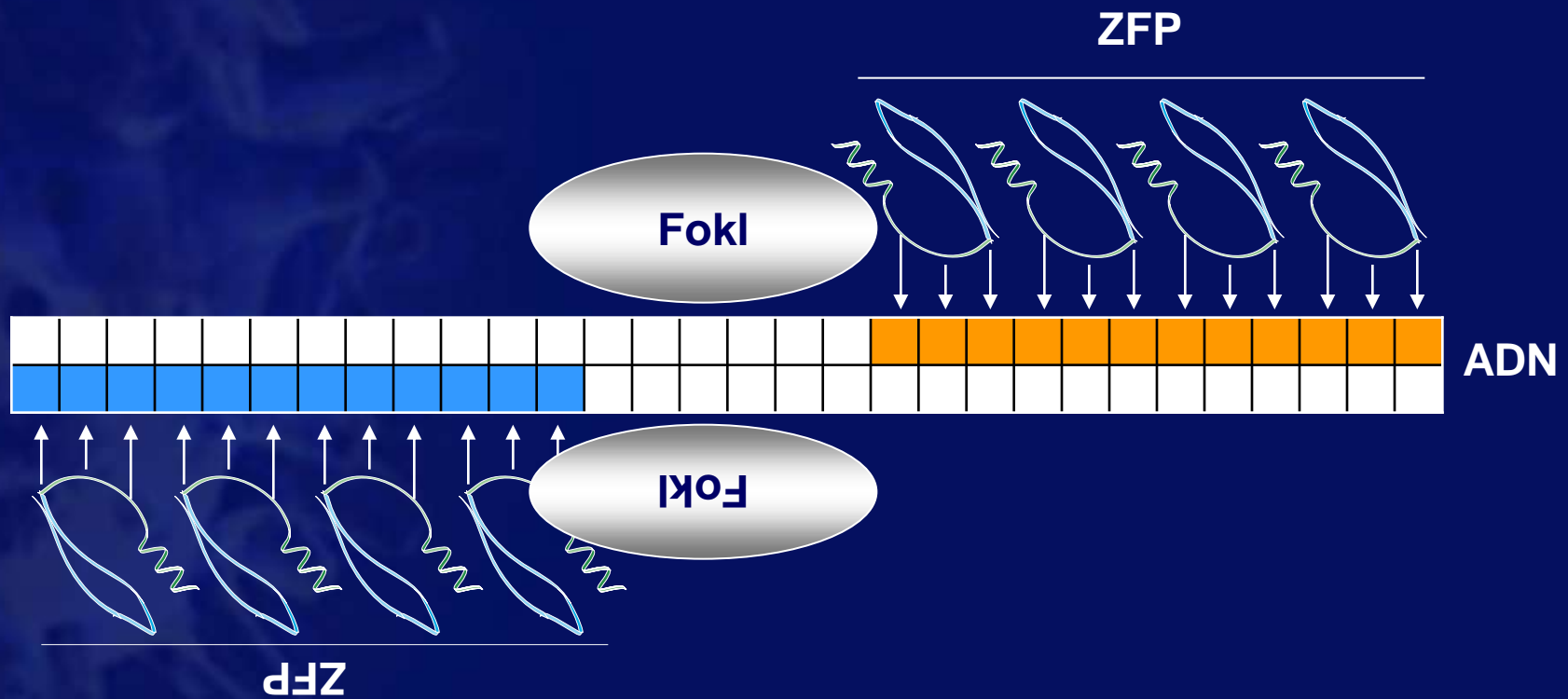
- Rationnel

- Le CCR5 est le principal co-récepteur pour l'entrée du VIH
- Les patients porteur de la délétion  $\Delta 32$  sur le gène du CCR5 ont une moins grande sensibilité à l'infection par le VIH
- Le « patient de Berlin » qui a reçu une allogreffe de moelle osseuse avec des lymphocytes porteurs de cette délétion a un virus indétectable sans traitement ARV 5 ans  $\frac{1}{2}$  après la greffe.  
La technologie *Zinc Finger Nuclease* permet d'empêcher l'expression du CCR5 sur des cellules CD4+ autologues



## Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (2)

- « *Zinc Finger Nuclease* (ZFN) » comprend une enzyme de restriction (nucléase FokI) et une protéine en doigt de Zinc (ZFP) qui cible spécifiquement des séquences d'ADN

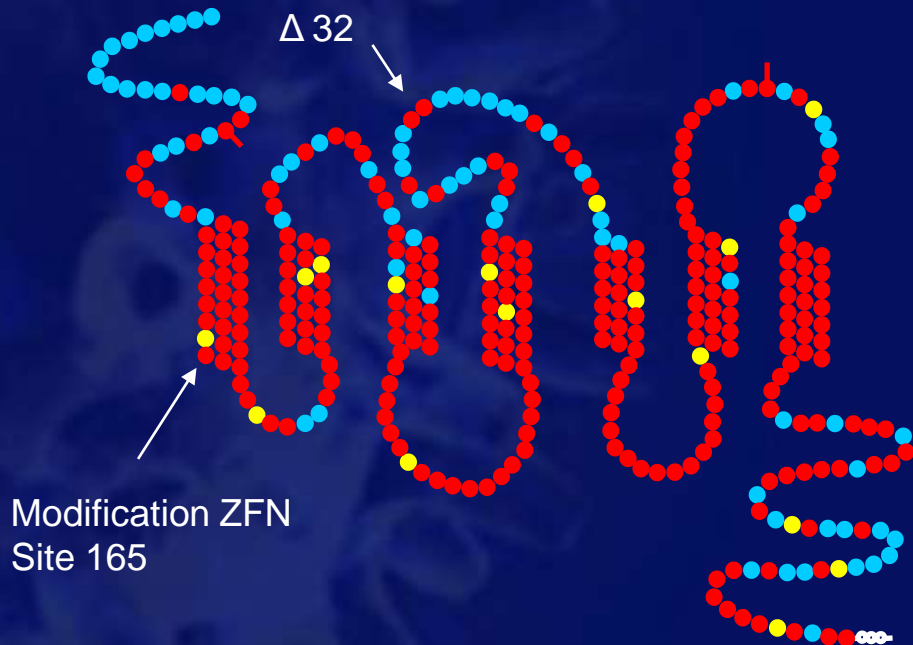


- Le ZNF est porté par un vecteur adénoviral

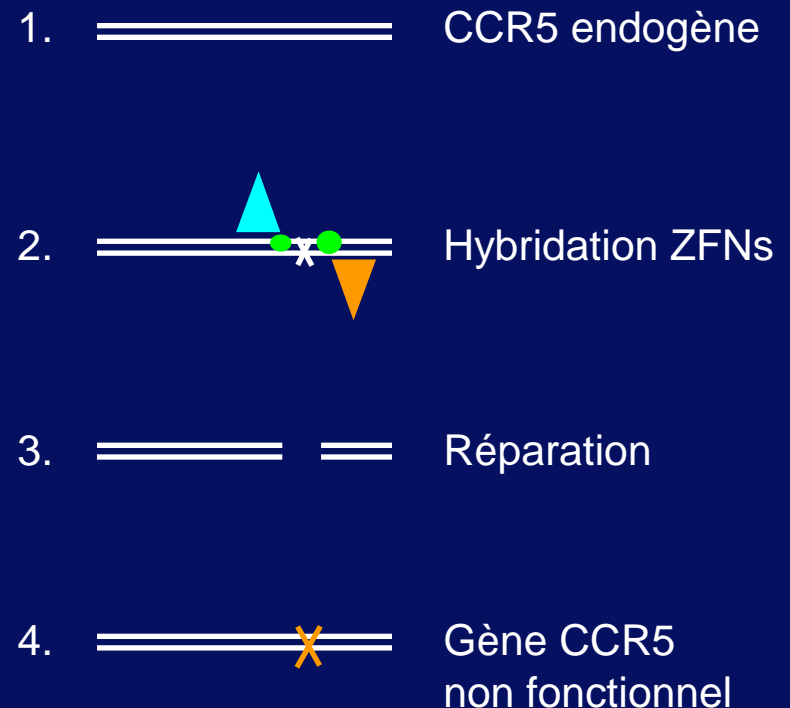


# Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (3)

La ZFN va cibler une région du gène CCR5  
en amont de celle concernée par la délétion  $\Delta 32$



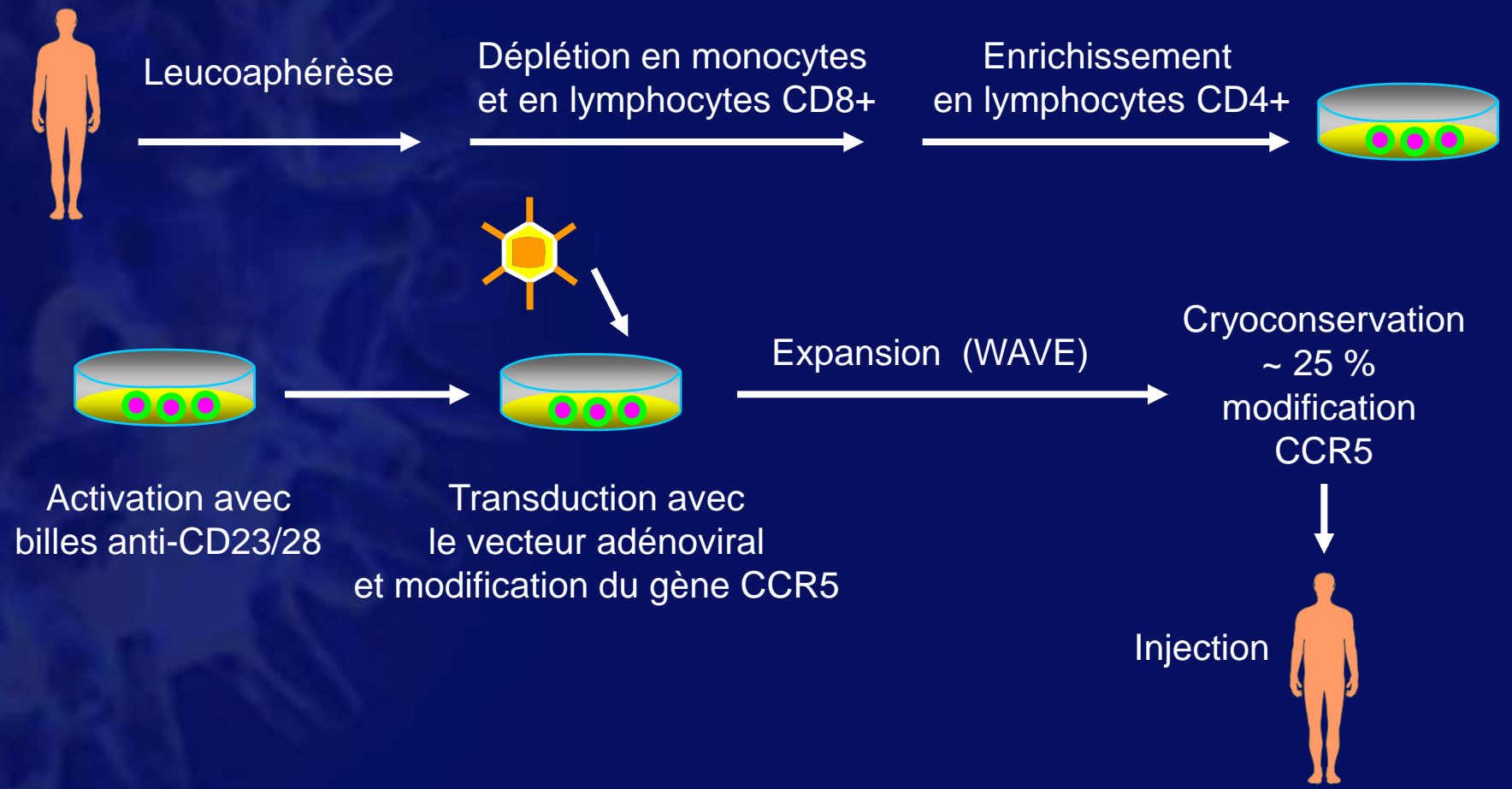
L'activité de ZFN va aboutir  
à un gène CCR5 non fonctionnel





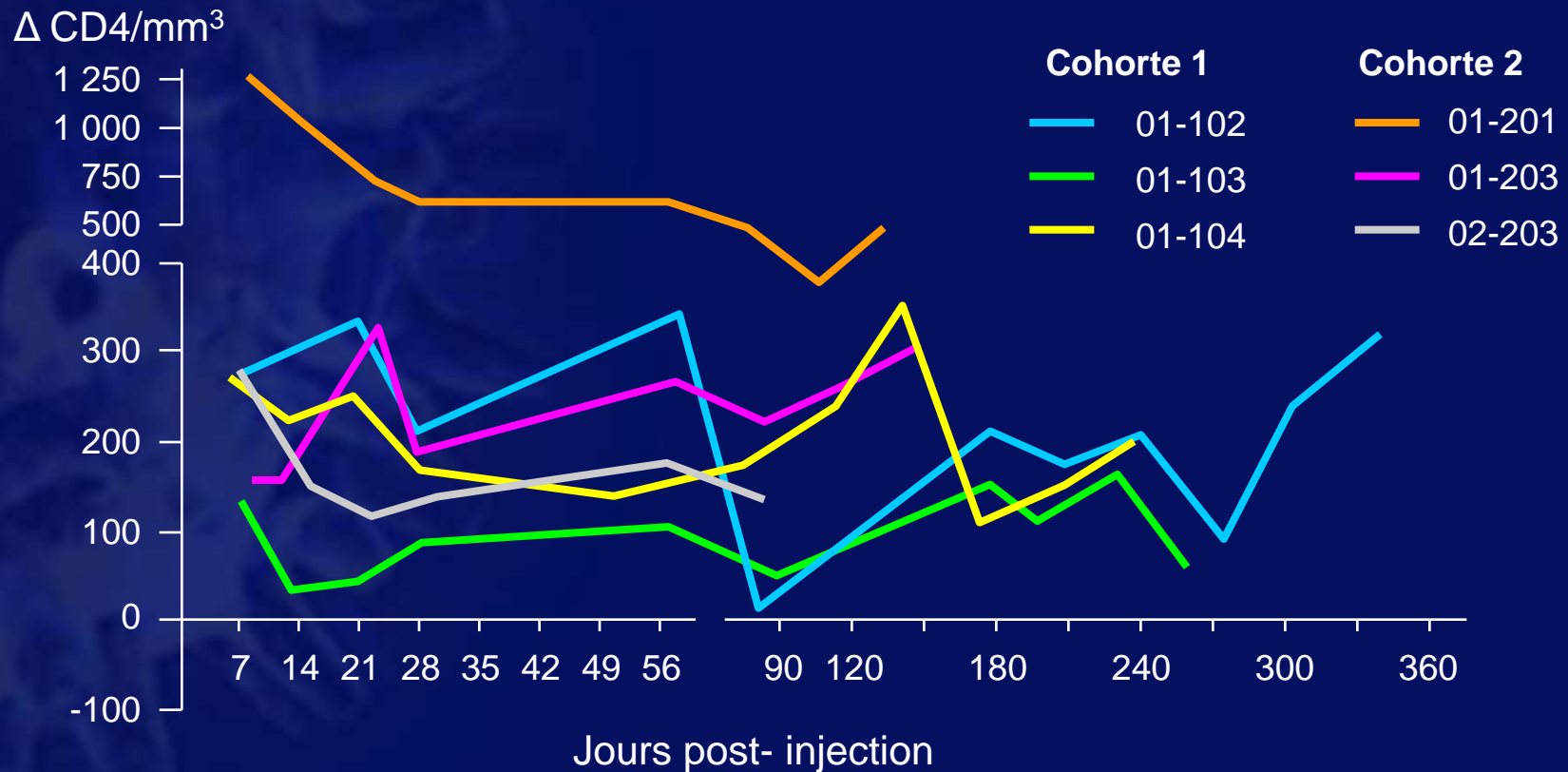
# Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous traitement ARV efficace (4)

## Protocole de greffe : préparation de cellules SB-728-T



# Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous cART efficace (7)

Augmentation du nombre de cellules CD4 après une injection de cellules à CCR5 modifié (cohortes 1 et 2)



## Greffe de cellules CD4+ à CCR5 inactivé chez des patients sous cART efficace (8)



- Autres résultats <sup>(1)</sup> :
  - normalisation du rapport CD4/CD8 chez 3 patients/6
  - expansion in vivo des cellules modifiées par ZFN et persistance dans le sang périphérique (1 an)
  - trafic et persistance des cellules modifiées dans la muqueuse rectale
- Par ailleurs, une présentation de la même équipe montrait une préparation de cellules CD4 à récepteur CXCR4 inactivé, entraînant une résistance à l'infection par les variants X4 in vitro et chez la souris <sup>(2)</sup>



# **PARTICULARITES DES FEMMES ET DES ENFANTS**



# VULNÉRABILITÉ BIOLOGIQUE DES FEMMES



- Risque 4 à 10 supérieur d'être contaminée par rapport à un homme lors des relations sexuelles:
  - Zone de muqueuse génitale exposée plus grande
  - Fragilité des parois vaginales, muqueuse fine au niveau du col, infections vaginales fréquentes (Ceci est particulièrement vrai chez les jeunes filles, dont le col de l'utérus, immature, et la faible production de mucus vaginal, ne procurent qu'une mince barrière contre les infections)
  - Concentration de virus dans le sperme plus élevée que dans les sécrétions vaginales
  - Plus grande quantité de fluide génital transféré par l'homme



## VULNÉRABILITÉ BIOLOGIQUE DES FEMMES: les épisodes de la vie génitale



- Les femmes sont plus vulnérables lors de certaines périodes de la vie génitale avec des rapports plus à risques pendant les règles, la grossesse, la période suivant l'accouchement et la ménopause.
- Chez les femmes ménopausées, une diminution de la lubrification vaginale et l'amincissement de la paroi interne du vagin augmentent le risque de contracter le VIH, puisque la relation sexuelle se produit dans un vagin plus sec, où la muqueuse est plus susceptible de se déchirer ou se fissurer, favorisant l'entrée du virus.



# VULNÉRABILITÉ BIOLOGIQUE DES FEMMES



- Les rapports anaux violents, non protégés, peuvent entraîner des déchirures et des saignements facilitant l'entrée du VIH. Or dans certaines cultures, ce type de rapport sexuel peut être préféré pour préserver la virginité et éviter la grossesse
- Les IST qui augmentent le risque de transmission du VIH passent souvent inaperçues chez la femme ( 50 à 80 % des cas)



## PARTICULARITÉS DU SUIVI



- Une dysfonction sexuelle** est retrouvée chez un tiers des femmes infectées par le VIH, en l'absence de lésions antérieures, en raison de:
- la séropositivité: impression d'être sale, avoir peur de contaminer ou de devoir révéler son statut
  - l'image du corps dégradée (lipodystrophie)
  - l'absence de partenaire régulier
  - une dépression



## PARTICULARITÉS DU SUIVI



- **Le suivi gynécologique** doit être plus fréquent que chez les femmes non infectées. Le taux d'incidence standardisé du cancer du col utérin est 2,9 fois plus élevé chez les femmes infectées.
- **Recommandations :**
  - un frottis lors de la découverte de la séropositivité, puis une fois par an si le taux de  $CD4 > 200/mm^3$
  - Un frottis bi-annuel si  $CD4 < 200/mm^3$  ou si frottis antérieur anormal (avec colposcopie)
  - Si frottis « ASC-US »: recherche d'HPV et ne cas de positivité: colposcopie
  - Tout frottis anormal: colposcopie



# PARTICULARITÉS DU SUIVI



- **Le suivi gynécologique** doit être plus fréquent que chez les femmes non infectées. Le taux d'incidence standardisé du cancer du col utérin est 2,9 fois plus élevé chez les femmes infectées.
- **Recommandations :**
  - un frottis lors de la découverte de la séropositivité, puis une fois par an si le taux de  $CD4 > 200/mm^3$
  - Un frottis bi-annuel si  $CD4 < 200/mm^3$  ou si frottis antérieur anormal (avec colposcopie)
  - Si frottis « ASC-US »: recherche d'HPV et ne cas de positivité: colposcopie
  - Tout frottis anormal: colposcopie



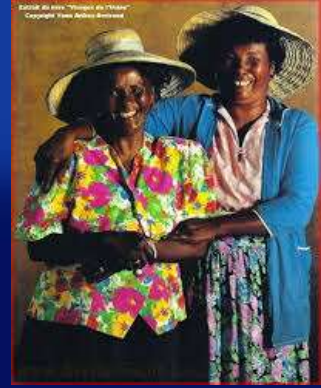
# PARTICULARITÉS DU SUIVI



- Les contraceptifs hormonaux (pilule, implant, anneau, patch) interagissent avec les antirétroviraux.
- Il y a une baisse d'efficacité des contraceptifs hormonaux avec les inhibiteurs de protéase (lopinavir, darunavir), la névirapine, l'efavirenz.
- Il n'y a pas d'interaction avec les inhibiteurs nucléosidiques, la rilpivirine, l'étravirine, l'atazanavir non boosté, le maraviroc et le raltégravir.
- La contraception d'urgence (Norlevo© ou Ellaone©) doit être prescrite à dose double en cas de traitement par Efavirenz ou Névirapine.



# PARTICULARITÉS DU SUIVI



- Certaines femmes infectées présentent une ménopause précoce. Le traitement hormonal substitutif est réservé – comme en population générale – aux femmes qui ont des troubles gênants et en l'absence de contre-indication métabolique ou vasculaire.
- En raison des interactions avec les antirétroviraux (comme pour les contraceptifs), un risque de sous dosage est possible.



# MATERNITÉ



- Le désir d'enfants doit être abordé très précocement dans le suivi pour anticiper une prise en charge adaptée.
- La femme et le couple doivent être informés de
  - l'absence de risque pour la mère
  - de l'efficacité des ARV pour la prévention de la transmission ( 0, 2 % à 0 selon les cas)
  - de la nécessité d'un suivi régulier de la mère pendant la grossesse puis chez l'enfant pendant les premiers mois de vie.
  - des circonstances de l'accouchement
- Idéalement l'accouchement doit avoir lieu auprès d'une équipe exercée



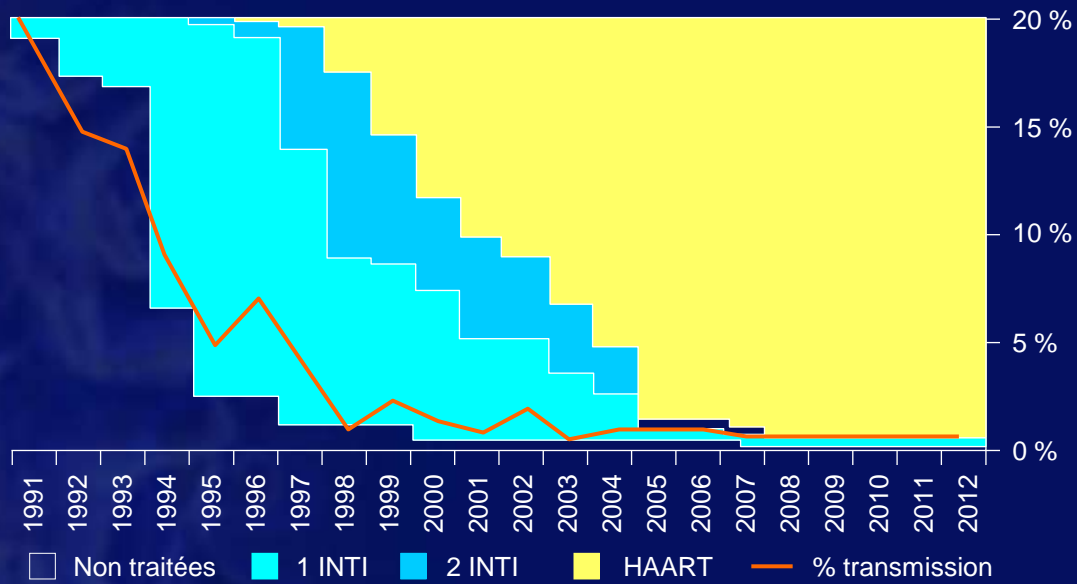
# Cohorte périnatale française ANRS EPF CO1/11 : analyse des accouchements 2000-2011 (1)

- **Objectif**
  - Déterminer si l'initiation des ARV avant la conception peut avoir le potentiel d'éliminer toute transmission périnatale
- **Patients et méthode**
  - Parmi les 12 284 femmes VIH+ ayant accouché entre 2000 et 2011 (90 centres en France) ont été retenues pour cette étude les 8 075 femmes
    - Traitées par trithérapie classique ou mono-IP/r
    - Ayant accouché d'une enfant vivant entre 2000 et 2011 avec statut VIH-1 documenté
    - N'ayant pas allaité
  - Etaient exclus : VIH-2, site outre mer, absence d'ARV pendant la grossesse, mono ou bithérapie d'INTI
- **Critère principal de jugement** : transmission VIH-1 à l'enfant
- **Co-variables**
  - Type d'ARV utilisé pendant la grossesse
  - Période d'initiation du traitement ARV
  - CV VIH-1 à l'accouchement
  - Age gestationnel à l'accouchement
- **Analyse statistique** : proportion de transmission du VIH-1 (IC 95 %)

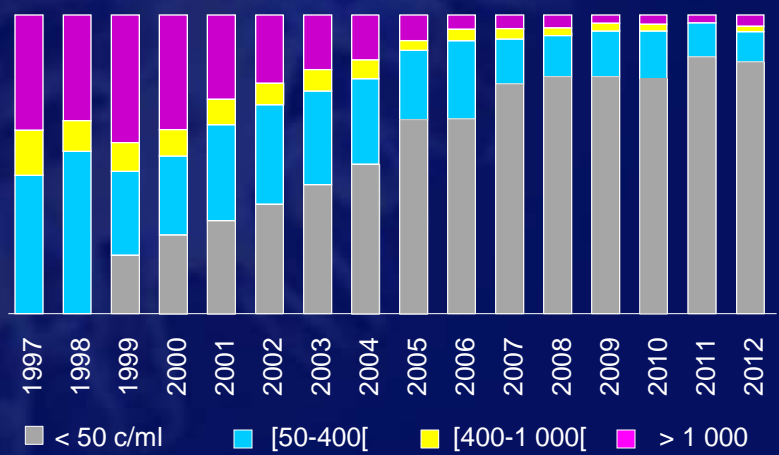


# Cohorte périnatale française ANRS EPF CO1/11 : analyse des accouchements 2000-2011 (2)

Proportion de transmissions périnatales (1991-2012) en fonction des ARV



CV VIH à l'accouchement (1997- 2012)



## • Résultats

- Aucune transmission périnatale (IC 95 % : 0,0 - 0,1) sur les 2 651 mères qui débutent un traitement ARV avant la conception avec CV < 50 c/ml à l'accouchement
- Au total, taux de transmission périnatale : 0,7 % (IC 95 % : 0,5 - 0,9; N = 56 / 8 075)



# GROSSESSE DANS LES PAYS RICHES



- Traitement recommandé: 2 INRT + 1 IP
- L'EFV est à éviter au cours des 14 premières semaines de grossesse en raison du risque tératogène
- Suivi biologique rapproché: CV mensuelle
- La charge virale de 34/36 semaines permet de choisir le mode d'accouchement



# PROPHYLAXIE PENDANT L'ACCOUCHEMENT



- La perfusion d'AZT, n'est plus recommandée si la CV est  $< 400$  copies au bilan de 34/36 semaines
- La Névirapine intra-partum se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement

# PAYS RICHES: NN à risque faible



## Traitement antirétroviral :



AZT sirop :

- 2 mg/kg toutes les 12 heures les 2 premières semaines
- puis 4 mg/kg toutes les 12 heures les 2 semaines suivantes

– AZT IV : 1,5 mg/kg X 4 si per os impossible



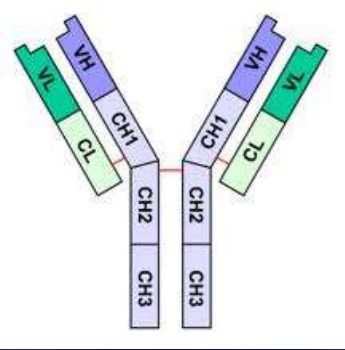
– Réduction de la durée de traitement préventif à 4 semaines



# PAYS RICHES NN à risque



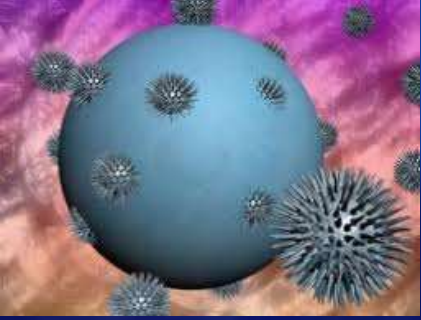
- En l'absence ou devant une insuffisance de prévention en cours de grossesse, en cas de charge virale non indétectable en fin de grossesse ou si problèmes au moment de l'accouchement
- Intérêt d'un renforcement par bi ou mieux trithérapie (données de l'EPF française)
  - Trithérapie par AZT+3TC+ lopinavir/r (attention Lopi si prématuré) largement préféré à
  - Trithérapie AZT+3TC+Névirapine monodose 15 jours
  - AZT+3TC +Névirapine en dose unique à la naissance, dans tous les cas poursuivre AZT+3TC au moins 15 jours après la dernière dose de Névirapine



# DIAGNOSTIC DE L'INFECTION (1)



- Anticorps maternels transmis passivement: tous les enfants naissent séropositifs...
- Disparition des anticorps maternels entre 9 et 18 mois en cas de non contamination
- Donc, aucun intérêt de la sérologie pour connaître le statut de l'enfant avant l'âge de 18 mois/2 ans



## DIAGNOSTIC DE L'INFECTION (2)



- **Une technique de choix utilisée** : l'ARN plasmatique: la plus utilisée, mais non contributive si VIH 1 sous type O ou VIH 2
- **La culture virale**(isolement à partir de cellules mononuclées ou de plasma) est longue, coûteuse, délicate (6 heures maxi entre prélèvement et mise en culture):  
Elle doit être réservée aux virus atypiques ou variants non reconnus par la biologie moléculaire.
- **L'ADN pro-viral** est très peu utilisé



## DIAGNOSTIC DE L'INFECTION (3)



- **Dates de réalisation des examens :** naissance, M1, M3, M6
- **Interprétation :**
  - **Positif** si 2 prélèvements +, quelque soit la technique et le moment du prélèvement . Si un premier prélèvement revient positif, contrôler immédiatement
  - **Négatif** si 2 prélèvements négatifs à deux reprises après l'âge d'un mois dont l'un au moins 1 mois après la fin du traitement par AZT ( $\pm$  sérologie négative à 18 mois).



# Mortalité des enfants non infectés par le VIH nés de mère VIH+ dans la cohorte périnatale française (ANRS)



- Population étudiée : 11 350 enfants
  - non infectés par le VIH
  - nés vivants après 22 SA entre 1997 et 2010
  - de mère VIH+ incluse dans un site métropolitain de l'EPF
- Taux de mortalité infantile (TMI) = n décès avant 1 an/1 000 naissances

	TMI population générale France	Toutes naissances				
		n	TMI brut	IC 95 %	TMI standardisé	IC 95 %
1997-1999	4,5	1 850	9,0	5,5 - 14,6	6,2	2,8 - 13,7
2000-2004	4,1	4 580	7,7	5,5 - 10,8	5,5	3,2 - 9,3
2005-2009	3,6	4 928	5,2	3,5 - 7,8	3,1	1,5 - 6,3
1997-2009	4,0	11 358	6,9	5,5 - 8,6	4,1	3,1 - 6,6

- TMI = 7,9/1 000 pour les prématurés modérés (32 - 36 SA)
- TMI = 121/1 000 pour les grands prématurés (< 32 SA)



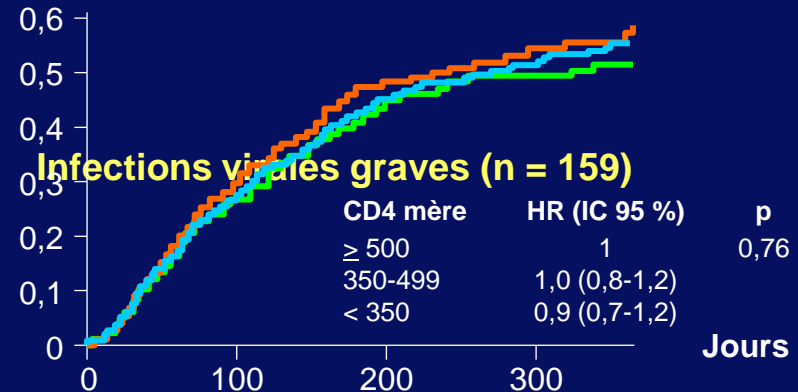
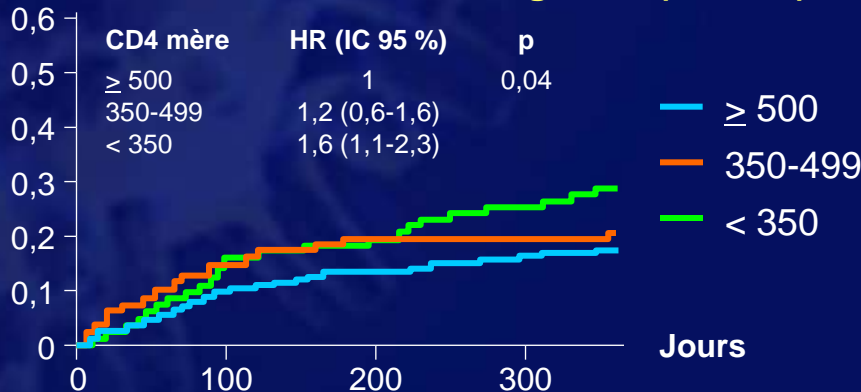
# Risque infectieux au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie chez les enfants VIH- nés de mère VIH+ suivis dans la cohorte EPF

- Population étudiée : tous les nouveau-nés VIH-, nés de mère VIH+ entre 2002 et 2010 à plus de 28 semaines d'âge gestationnel
- Critère analysé : 1<sup>er</sup> épisode infectieux grave au cours de la 1<sup>ère</sup> année de vie (selon le nombre de lymphocytes CD4 chez la mère)

## Nombre de lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> chez la mère

	≥ 500 (n = 3 353)	350-499 (n = 2 155)	< 350 (n = 2 130)
Infection bactérienne	57	44	58
Infection virale	185	122	109
Infection fongique ou parasitaire	2	3	3
Infection d'étiologie incertaine	55	25	36

### Infections bactériennes graves (n = 159)





## CONCLUSION

- Importance d'élargir l'offre de dépistage
- Positionnement de la PREP
- Pronostic vital excellent sous certaines conditions: observance, hygiène de vie, dépistage précoce des cancers, préventions des complications métaboliques
- Relations sexuelles non protégées possibles sous certaines conditions
- Enfants nés de mère séropositives non atteints dans 10 % des cas, dans la situation optimale



## CONCLUSION

- Mais poids de la discrimination, de l'autodiscrimination et de la stigmatisation, restriction dans les voyages et installations dans certains pays (Maurice)
- Parfois associé à d'autres vécus douloureux: homosexualité, usage de drogues, co-infection au virus des hépatites
- Difficultés à dire sa séropositivité au partenaire
- Gros espoirs de guérison avec la thérapie génique ?

Merci zot tout

