"VIH à l'horizon 2020 : réalités - fiction "

ou les COREVIHS dans 10 ans

Préambule

- *2,2 millions de nouvelles infections*
- *Tous les patients ne bénéficient pas de traitement*
- *Les investissements sont moins importants qu'avant*
- *Les progrès scientifiques ont été plus importants que les progrès dans l'acceptation et l'acceptabilité de l'infection par le VIH qui reste une maladie à part et un peu oubliée*

Des progrès en prévention au cours des 10 dernières années

PLoS MEDICINE
a peer-reviewed open-access journal published by the Public Library of Science

Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial.

Bertran Auvert, Dirk Taljaard, Emmanuel Lagarde, Joelle Sobngwi-Tambekou, Remi Sitta, Adrian Puren.

PLoS Medicine, 2005 Nov;2(11):e298.

THE LANCET

Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial.

Ronald H Gray, Godfrey Kigozi, David Serwadda, Frederick Makumbi, Stephen Watya, Fred Nalugoda, Noah Kiwanuka, Lawrence H Moulton, Mohammad A Chaudhary, Michael Z Chen, Nelson K Sewankambo, Fred Wabwire-Mangen, Melanie C Bacon, Carolyn F M Williams, Pius Opendi, Steven J Reynolds, Oliver Laeyendecker, Thomas C Quinn, Maria J Wawer.

Lancet, 2007;369:657–66.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men.

Robert M. Grant, M.D., M.P.H., Javier R. Lama, M.D., M.P.H., . . . Ana I. Martinez, R.Ph., David N. Burns, M.D., M.P.H., and David V. Glidden, Ph.D., for the iPrEx Study Team.

N Engl J Med., 2010 Dec 30;363(27):2587-99.

Science

Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women.

Quarraisha Abdool Karim, Salim S. Abdool Karim, Janet A. Frohlich, Anneke C. Grobler, Cheryl Baxter, Leila E. Mansoor, Ayesha B. M. Kharsany, Sengeziwe Sibeko, Koleka P. Mlisana, Zaheen Omar, Tanuja N. Gengiah, Silvia Maarschalk, Natasha Arulappan, Mukelisiwe Mlotshwa, Lynn Morris, Douglas Taylor, on behalf of the CAPRISA 004 Trial Group November 2000.

Science, 2010 Sep 3;329(5996):1168-74.

AAAS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

Myron S. Cohen, Y. Q. Chen, M. McCauley,T. Gamble, M. C. Hosseinipour,N. Kumarasamy, J. G. Hakim,J. Kumwenda, Beatriz Grinsztejn, Jose H.S. Pilotto,S. V. Godbole, S. Mehendale, S. Chariyalertsak,B.R. Santos, K. H. Mayer, I. F. Hoffman,S. H. Eshleman, E. Piwowar-Manning, L. Wang,J. Makhema, L. A. Mills, G. de Bruyn,I. Sanne, J. Eron, J. Gallant,D. Havlir, S. Swindells, H. Ribaudo,V. Elharrar, D. Burns, T. E. Taha,K. Nielsen-Saines, D. Celentano, M. Essex and T. R. Fleming, for the HPTN 052 Study Team.

N Engl J Med., 10.1056/NEJMoa1105243

Préservatif

PTME

Circoncision

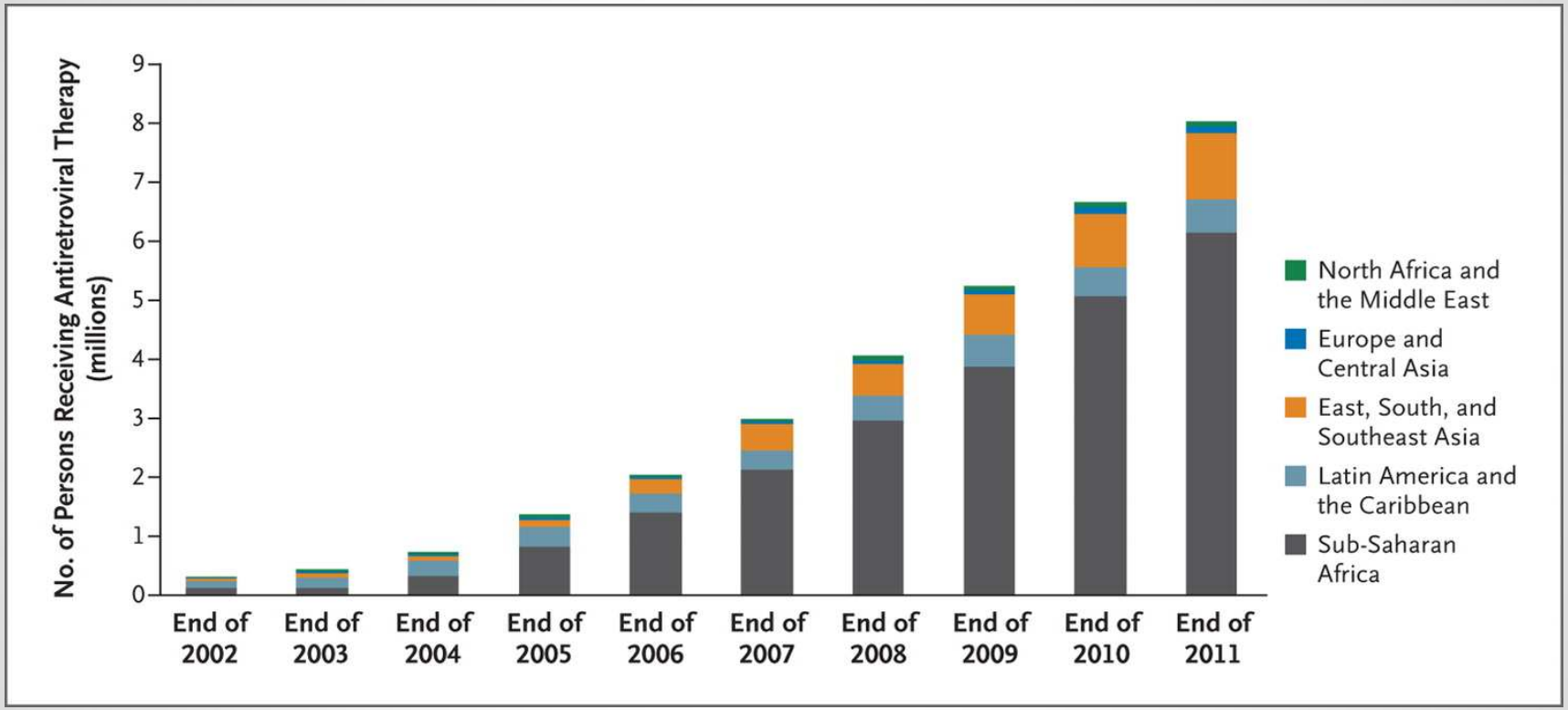
PEP

Microbicides

PREP

TASP

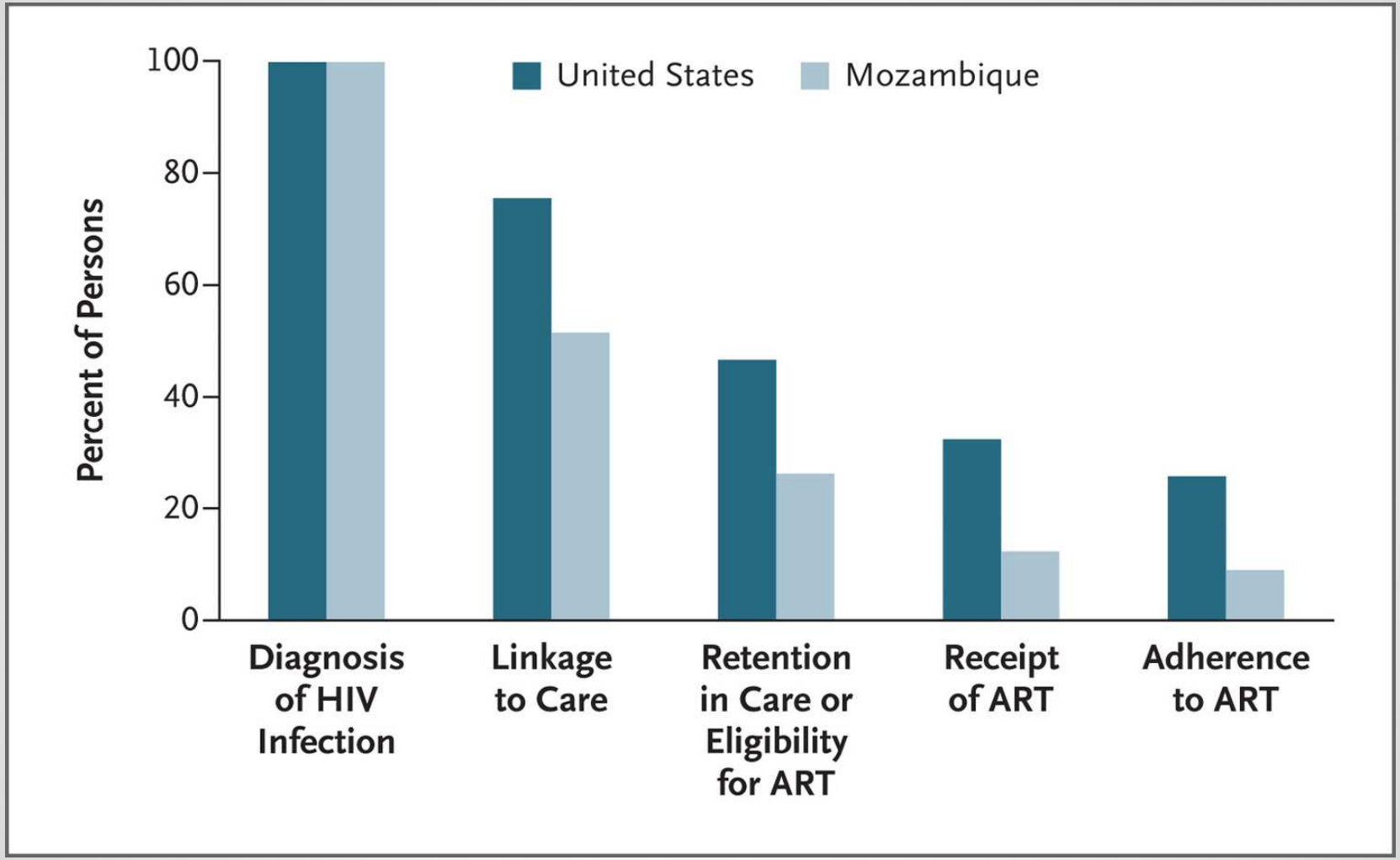
Number of Persons Receiving Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries, According to Region (2002–2011).



Piot P, Quinn TC. N Engl J Med 2013;368:2210-2218.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Factors Involved in the Diagnosis, Access to Care, Retention, and Treatment of HIV Infection in the United States and Mozambique.



Piot P, Quinn TC. N Engl J Med 2013;368:2210-2218.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Nouveaux défis UNAIDS

zero nouvelle infection

zero discrimination

zero décès associé au VIH

D’ici 2015 : 15 millions de patients sous traitement (x2)

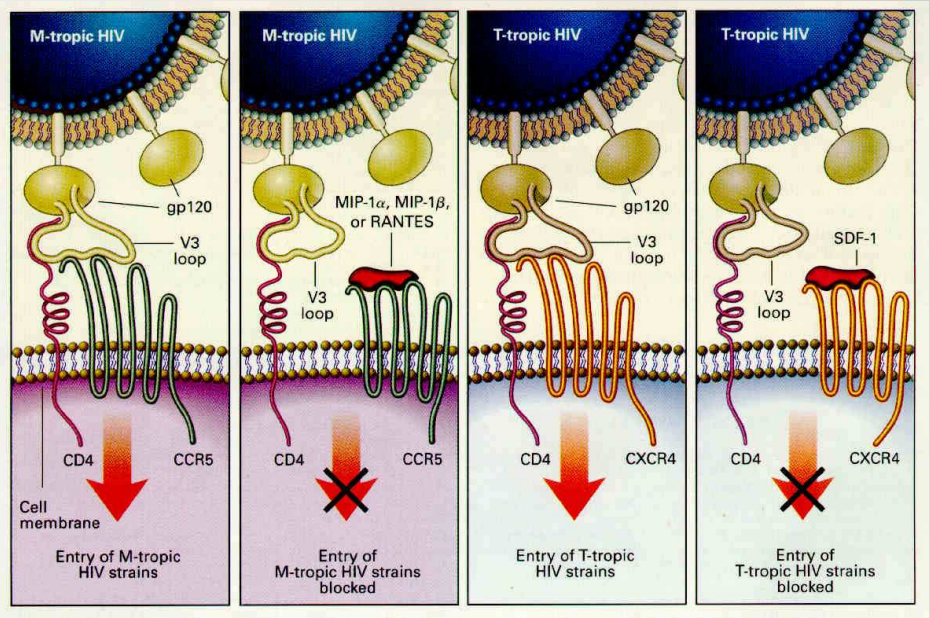
Zero transmission mère enfant

/2 le nombre de décès par tuberculose chez PVVIH

Et dans les pays riches...

Eradication ?
Vaccin ?
Guérison fonctionnelle ?

Eradication



Le patient de Berlin

VIH +
Leucémie
allogreffe de moelle avec donneur CCR5 delta 32
CV indétectable
DNA réservoir indétectable
Traitement immunosuppresseur à vie

Proof of concept : *nucléases aux doigts de zinc*

Les différentes stratégies d'éradication

Induction de la transcription de l'ARN VIH par les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC) :

- **Vorinostat [3]**
- **Romidepsine [4]**
- **Activation virus mais pas de diminution du réservoir**

Intensification ARV et immunomodulation :

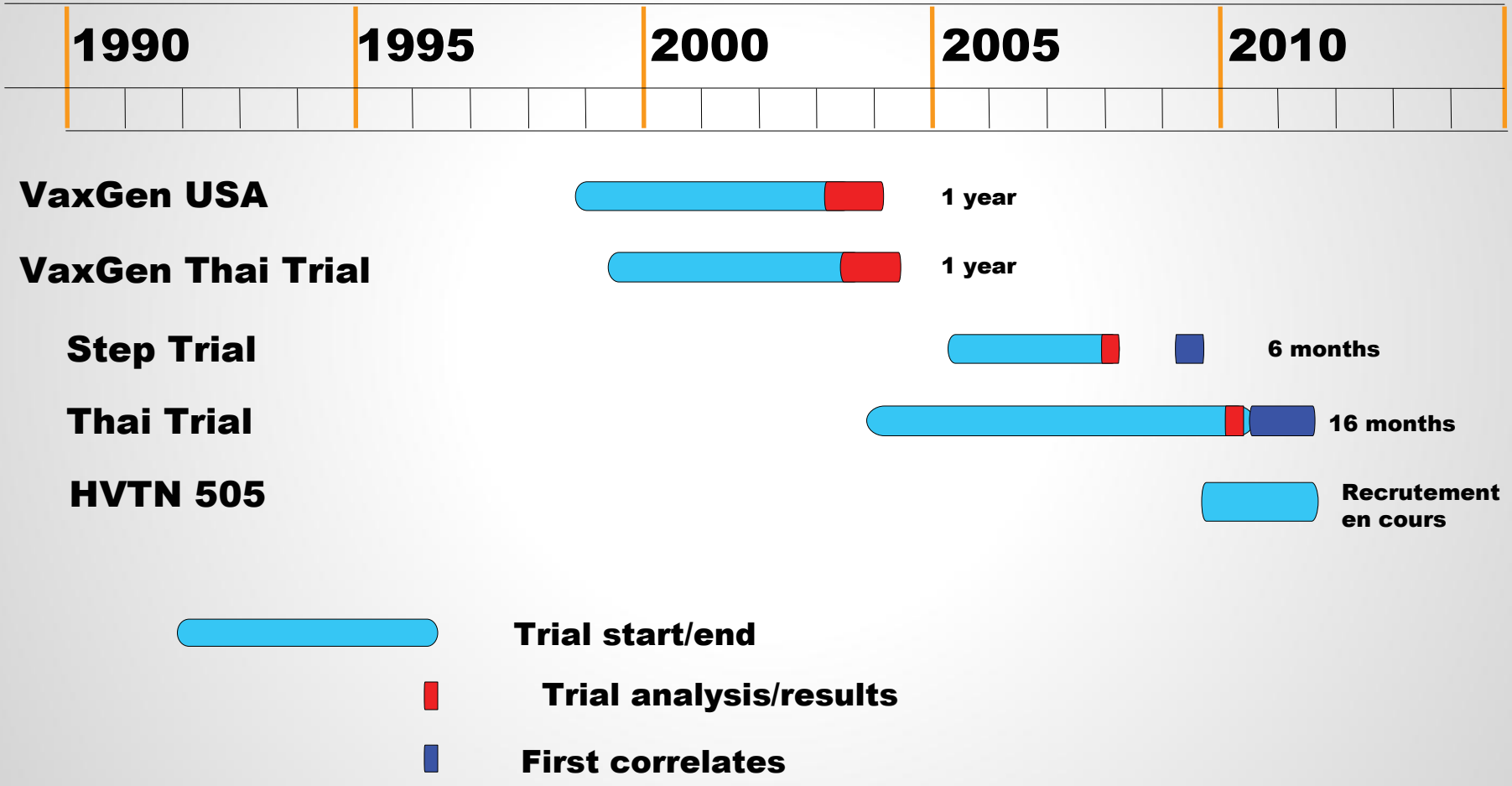
- **Essai ERAMUNE 01 [5]**
- **Ajout raltegravir – maraviroc +/- IL7**
- **Faible activation, pas de diminution du réservoir**

(1) Persaud D, Abs. 48LB ; (2) Ananworanich J, Abs. 47 ; (3) Elliott J, Abs. 50LB ; (4) Wei G, Abs. 376 ; (5) Katlama C, CROI 2013, Abs. 170aLB

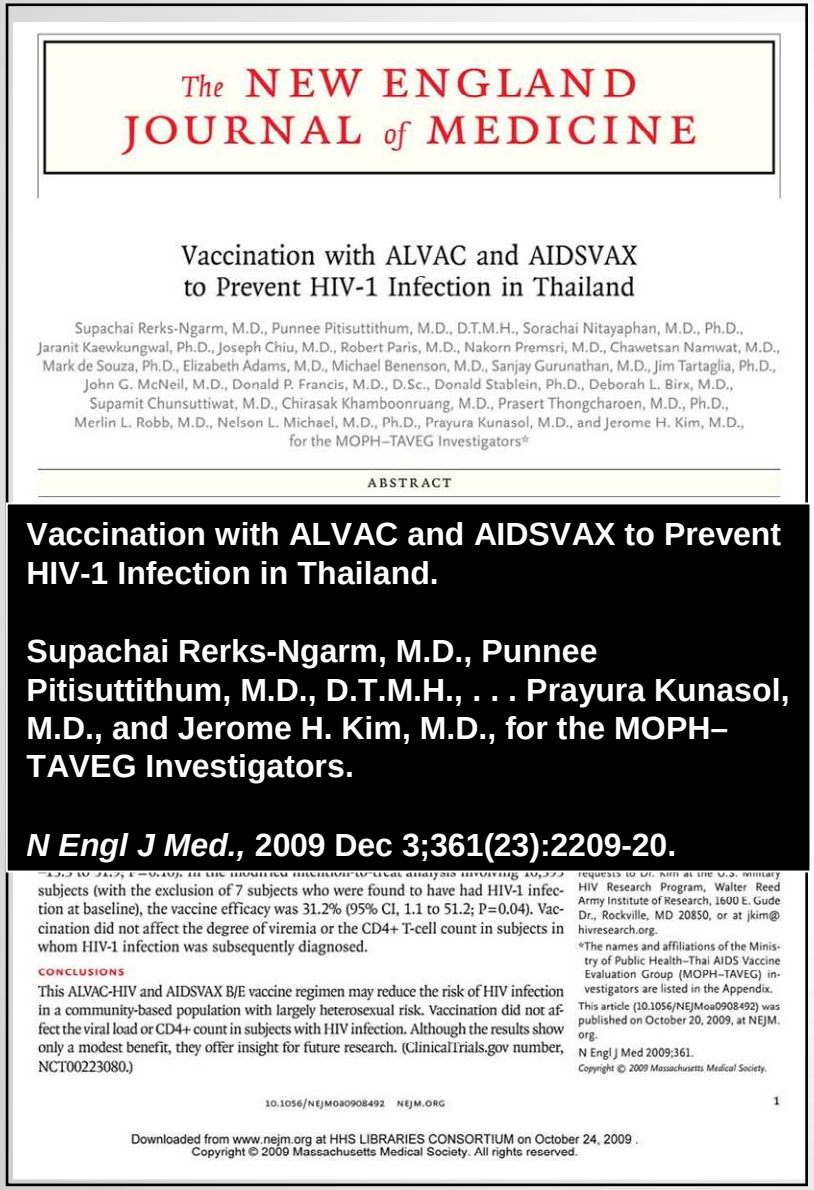
Les vaccins … dans 10 ans…

Nouveaux adjuvants
Traitement de préboost
Présentation intra cellulaire de l’antigène
Meilleure définition des zones conservées

Essais de vaccins 1990 to 2010



RV-144: Evidence that an AIDS Vaccine Can Prevent HIV-1 Infection in Humans



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D., Jaranit Kaewkungwal, Ph.D., Joseph Chiu, M.D., Robert Paris, M.D., Nakorn Premsri, M.D., Chawetsan Namwat, M.D., Mark de Souza, Ph.D., Elizabeth Adams, M.D., Michael Benenson, M.D., Sanjay Gurunathan, M.D., Jim Tartaglia, Ph.D., John G. McNeil, M.D., Donald P. Francis, M.D., D.Sc., Donald Stablein, Ph.D., Deborah L. Birx, M.D., Supamit Chunsuttiwat, M.D., Chirasak Khamboonruang, M.D., Prasert Thongcharoen, M.D., Ph.D., Merlin L. Robb, M.D., Nelson L. Michael, M.D., Ph.D., Prayura Kunasol, M.D., and Jerome H. Kim, M.D., for the MOPH–TAVEG Investigators*

ABSTRACT

subjects (with the exclusion of 7 subjects who were found to have had HIV-1 infection at baseline), the vaccine efficacy was 31.2% (95% CI, 1.1 to 51.2; P=0.04). Vaccination did not affect the degree of viremia or the CD4+ T-cell count in subjects in whom HIV-1 infection was subsequently diagnosed.

CONCLUSIONS

This ALVAC-HIV and AIDSVAX B/E vaccine regimen may reduce the risk of HIV infection in a community-based population with largely heterosexual risk. Vaccination did not affect the viral load or CD4+ count in subjects with HIV infection. Although the results show only a modest benefit, they offer insight for future research. (ClinicalTrials.gov number, NCT00223080.)

HIV Research Program, Walter Reed Army Institute of Research, 1600 E. Gude Dr., Rockville, MD 20850, or at jkim@hivresearch.org.

*The names and affiliations of the Ministry of Public Health–Thai AIDS Vaccine Evaluation Group (MOPH–TAVEG) investigators are listed in the Appendix.

This article (10.1056/NEJMoa0908492) was published on October 20, 2009, at NEJM.org.

N Engl J Med 2009;361.

Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

10.1056/NEJMoa0908492 NEJM.ORG 1

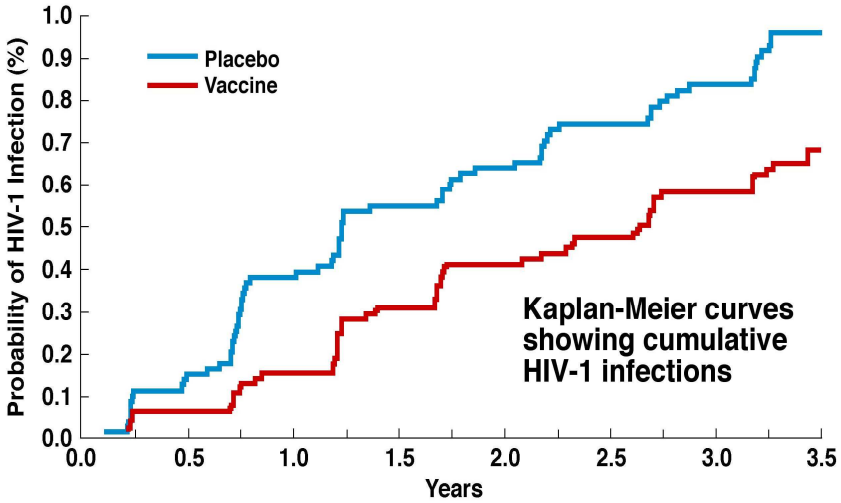
Downloaded from www.nejm.org at HHS LIBRARIES CONSORTIUM on October 24, 2009 .
Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand.

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., . . . Prayura Kunasol, M.D., and Jerome H. Kim, M.D., for the MOPH–TAVEG Investigators.

***N Engl J Med.*, 2009 Dec 3;361(23):2209-20.**

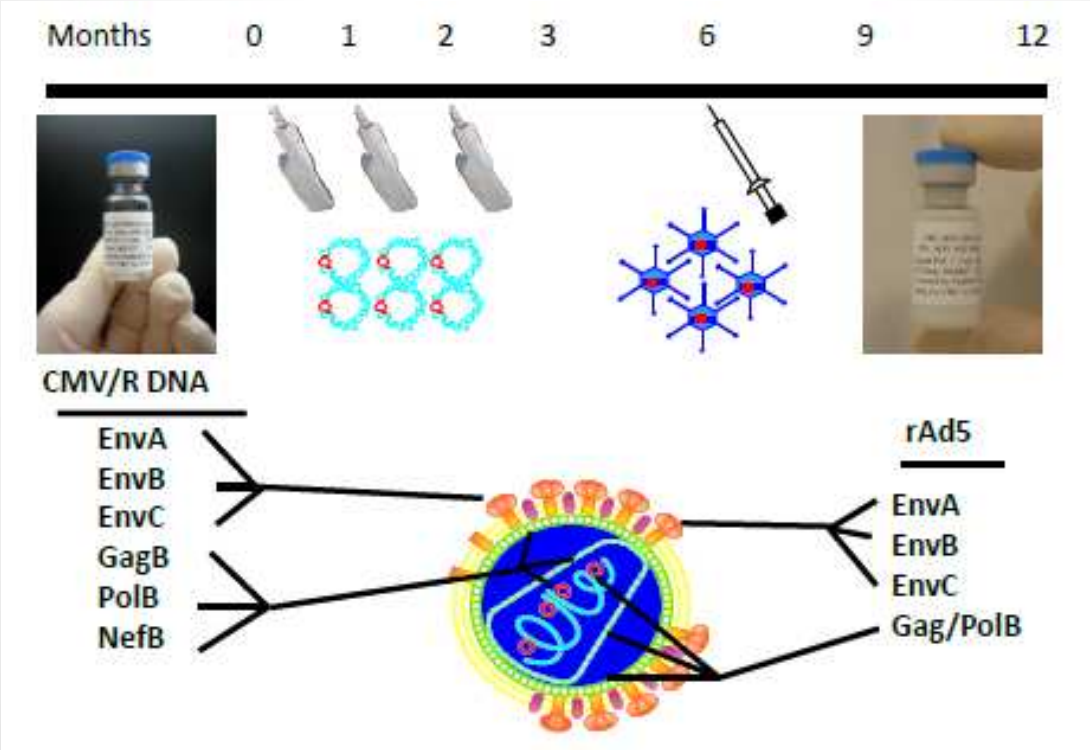
Cumulative Infection Rates in RV144 ("Thai Trial") – modified ITT Analysis



-Réduction modeste (31%) du nombre d'infection
-Efficacité limitée dans le temps
-Mais proof of concept

HVTN 505: A Phase 2 Clinical Efficacy Trial

Proof of concept study of a multiclade HIV-1 DNA plasmid/recombinant adenoviral prime-boost vaccine in HIV-uninfected, adenovirus type 5 seronegative, circumcised men who have sex with men.



Scott Hammer MD, Principal Investigator;
Larry Corey MD, HVTN Principal Investigator

Guérison Fonctionnelle

Traitement ARV très précoce :
Chez un nouveau-né [1]

Chez les patients en primo-infection [2]
Visconti

Meilleur scénario

Éradication possible

Dépistage efficace

Prévention vaccinale universelle

Arrêt du tabac, exercice physique, 5 fruits et légumes

Extinction de l’épidémie

Disparition des COREVIHs

Pire scénario

Pas d’éradication possible mais traitement efficace, Les COREVIHs survivent mais les moyens manquent…

le vaccin dans 10 ans

Pire scénario

Pas d'éradication possible mais traitement efficace, Les COREVIHs survivent mais les moyens manquent…

Dépistage

Trod utilisés uniquement par les associatifs qui n'ont plus de financement pour faire des sorties

Auto test non financés, à la charge des personnes donc peu utilisés

CDAG sans médecins (numerus clausus et intérêt du travail et peu d'infirmières)

Pas d'amélioration du dépistage en ville car difficulté à parler sexe (cf opportunités manquées)

Etude ANRS - Opportunités

Patients

- 1008 patients inclus
- Critères d'inclusion

→ Proportion plus élevée

– hommes plus âgés nés en France

– HSH (/ migrants)

	Inclus n=1008		DO 2010 n=6300
Sexe, hommes (%)	793	79%	68% ←
Né hors de France, n (%)	267	27%	48% ←
Stade du VIH au diagnostic, n (%)			
CD4 <200/mm^3	308	31%	29%
Sida	162	16%	15%
Primo-infection	153	15%	11%
Age moyen au diagnostic, ans	39,5		37,9 ←
Groupe à risque			
HSH	530	53%	40% ←
Migrant d'Afrique Subsaharienne	124	12%	30%
Hétérosexuel autres pays	342	34%	29%
Utilisateur de drogues injectables	12	1%	1%

Cazein et al. BEH 2011

Etude ANRS – Opportunités

Résultats

Recours aux soins

- 994 (99%) patients ont ≥1 recours à une structure de soins / les 3 ans avant le diagnostic de VIH

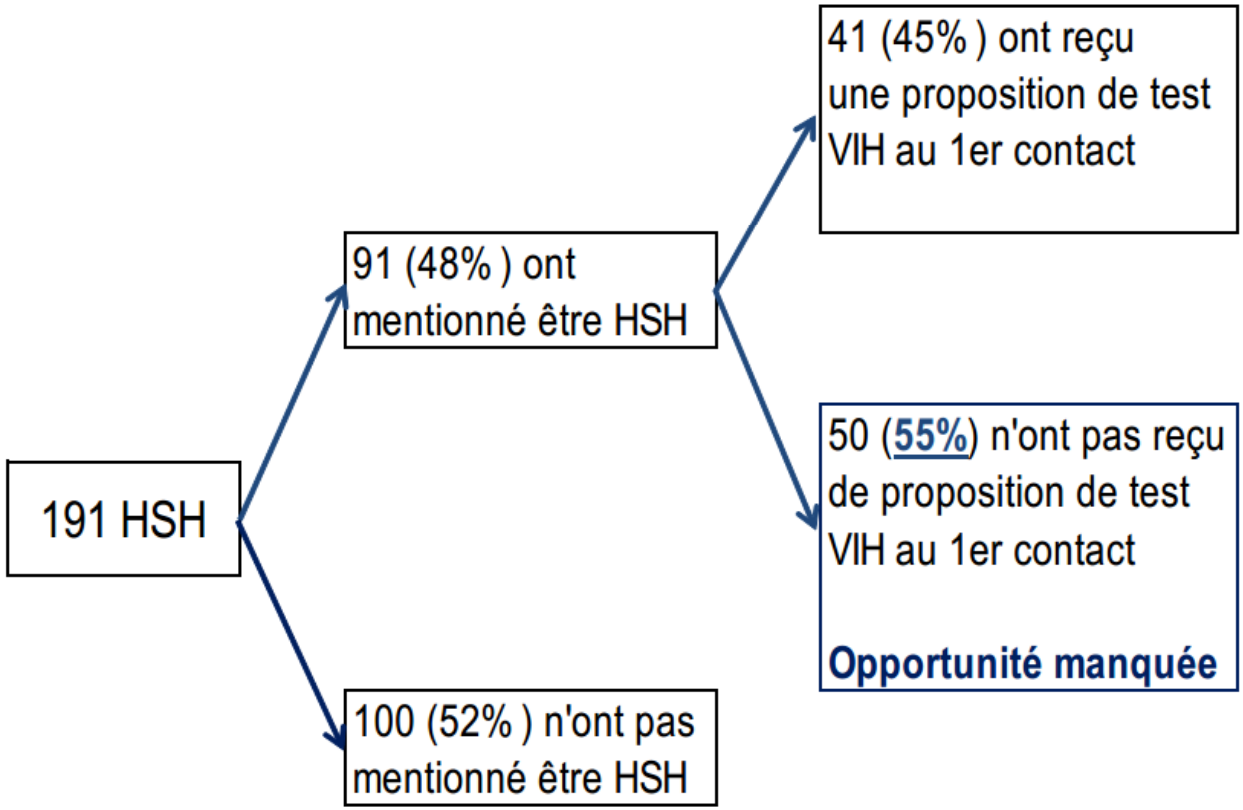
Contacts avec une structure de soins	n	%
Médecins généralistes (MG)	922	93%
Médecins spécialistes	649	65%
Hôpital	324	33%
Services d'urgences	329	33%
Autres structures de soins	377	38%

- 888 (89%) patients visitent un MG ≥1 fois par an

Etude ANRS – Opportunités

Résultats

Opportunités manquées de dépistage / HSH asymptomatiques



41/191 HSH (21%) ont un test

Etude ANRS – Opportunités

Résultats

Proposition de test VIH à la 1ère consultation selon le symptôme*

Symptômes associés au VIH *	N	Propostion de test VIH	
Infections bactériennes récidivantes	87	2	(2%)
Adénopathie généralisée persistante	46	5	(11%)
Zona	35	5	(14%)
Perte de poids ≥10% inexpliquée	45	7	(16%)
Diarrhées ≥1 mois	36	6	(17%)
Fièvre ≥1 mois	22	5	(23%)
Infections sexuellement transmissibles	101	54	(53%)

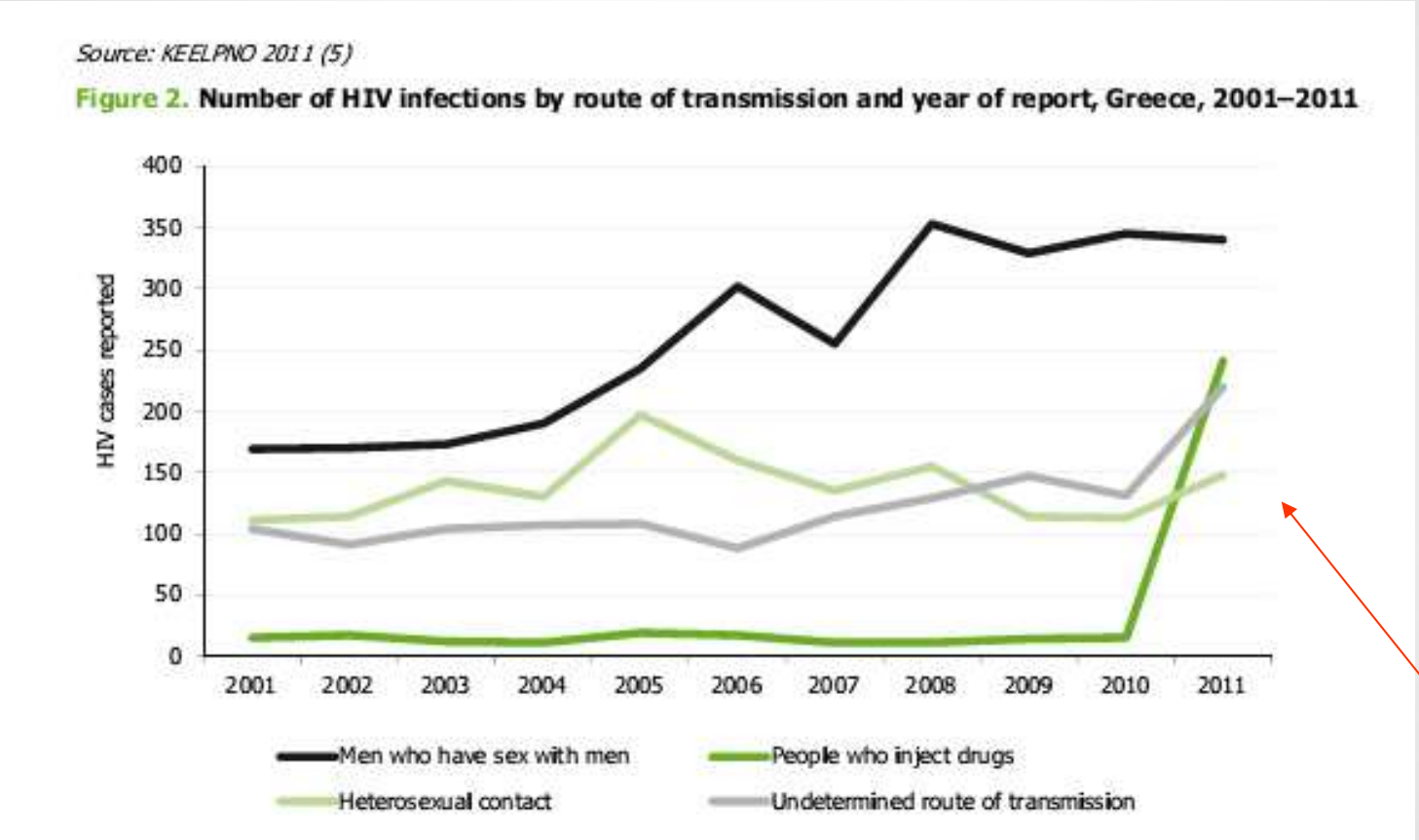
*Symptôme le plus ancien durant la période de 3 ans à 3 mois avant le diagnostic de VIH qui a amené les patients à consulter

Pire scénario

Pas d’éradication possible mais traitement efficace, Les COREVIHs survivent mais les moyens manquent…

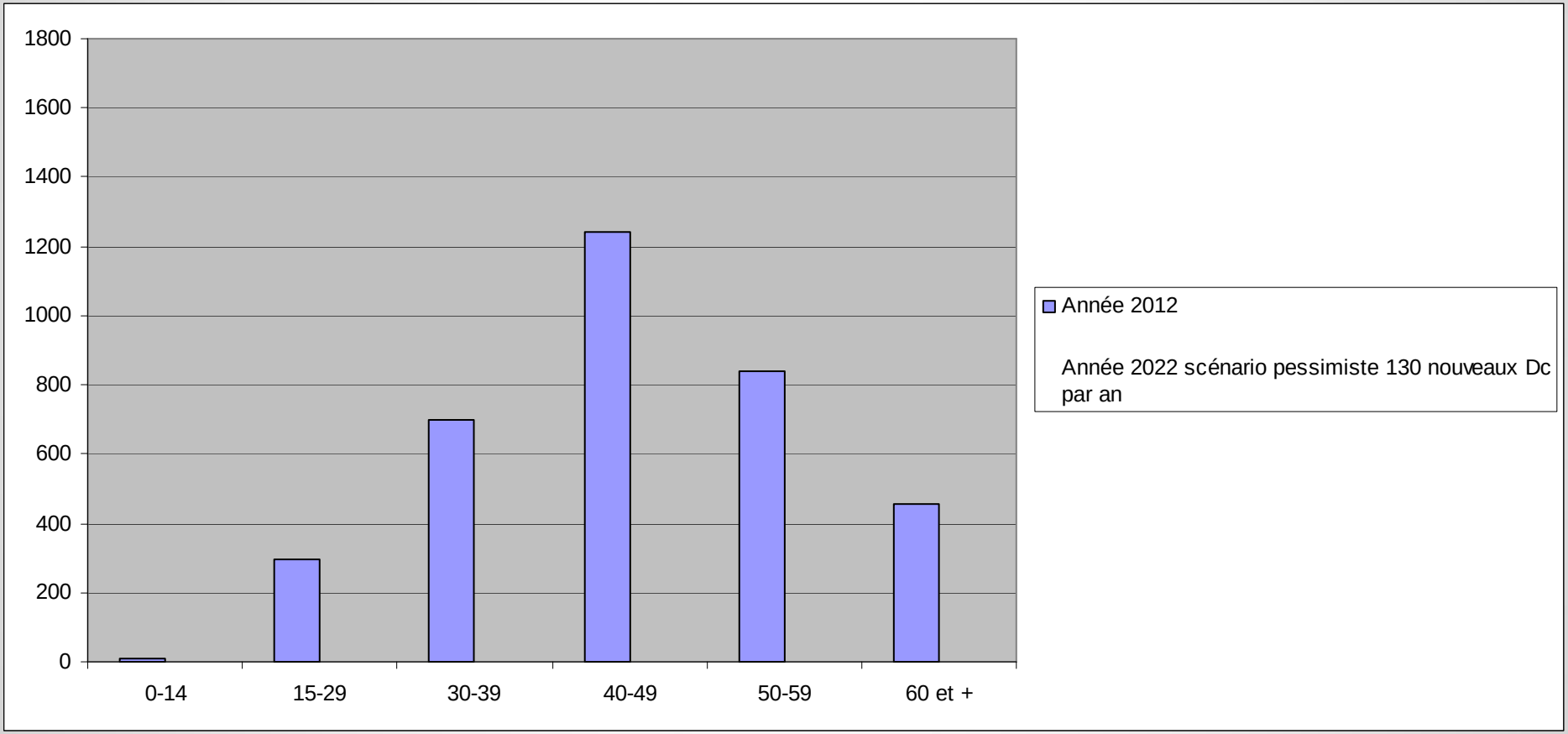
Pollution et crise économique (il n’y aura plus de croissance car pas de perspective d’augmenter notre production énergétique)

Est-ce un effet de la crise économique ?

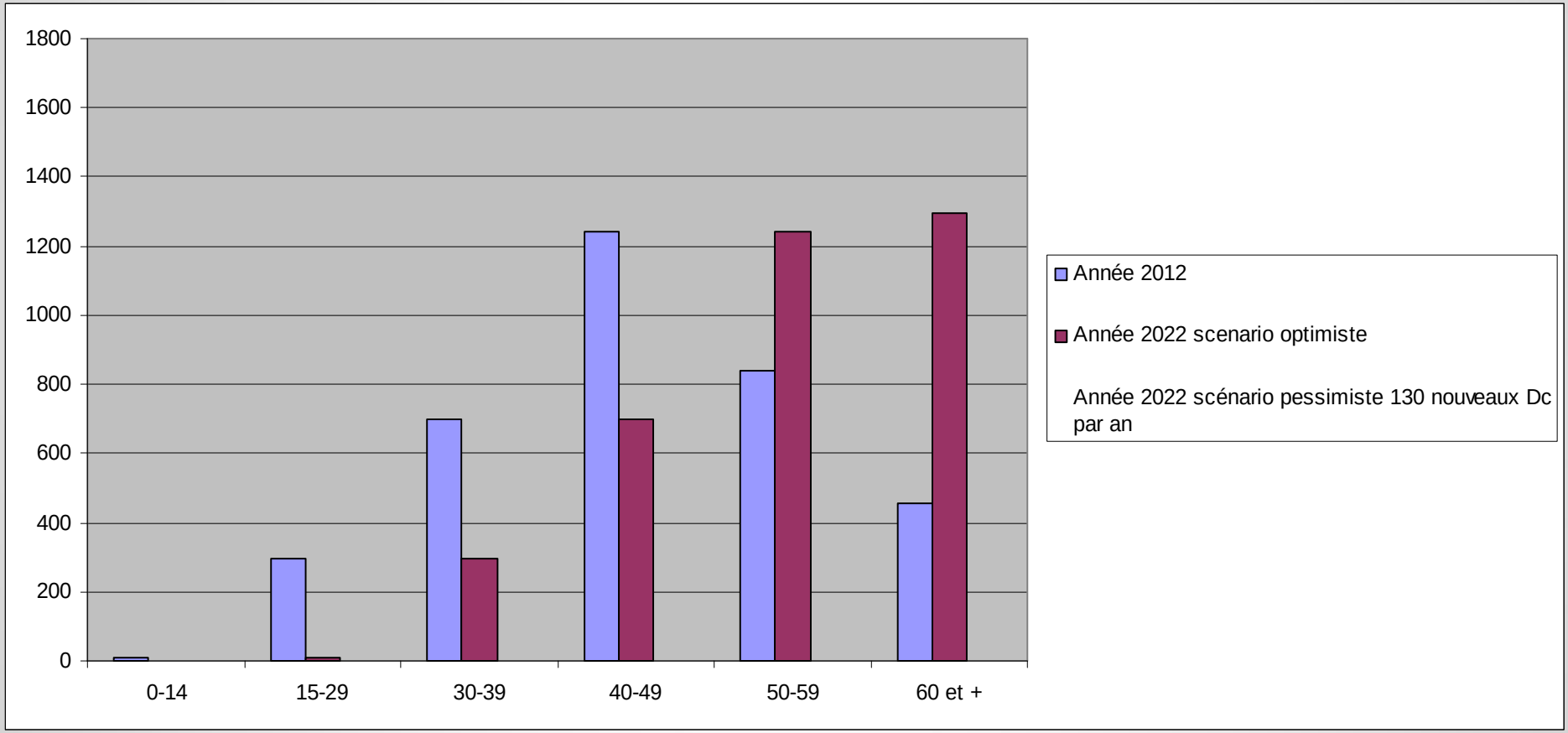


A preliminary analysis of the outbreak suggested a potential role of migrant populations [1]. In 2011, the majority of cases among PWID (76%) had Greek nationality and the proportion among non-Greek nationals decreased. This remained the same in the cases detected during 2012 (67/314, 21% non-Greek nationals) [5, 8]

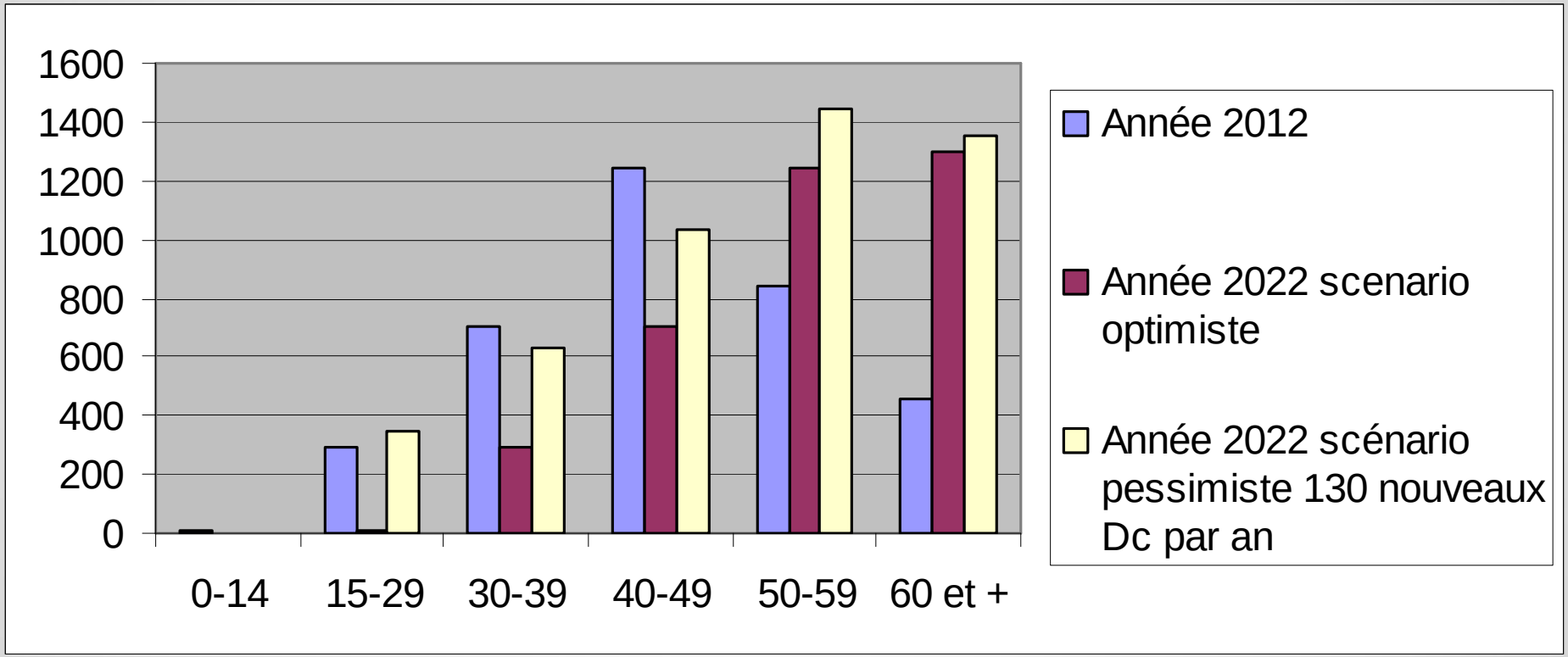
Répartition par âge dans les Pays de la Loire



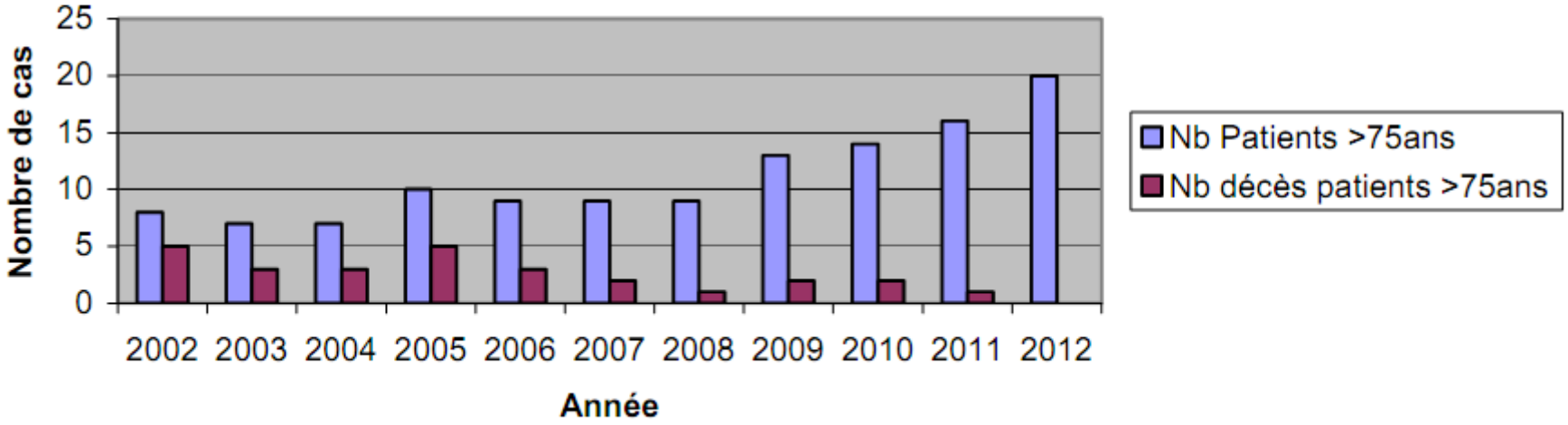
Répartition par âge dans les Pays de la Loire



Répartition par âge dans les Pays de la Loire



(fig.1) Evolution comparée du nombre de patients de plus de 75 ans infectés par le VIH, suivis au CISIH de Nantes, et décédés, de 2002 à 2012



Les scenarii de NILE

•Statu quo…peu de chances

•Dilution ou disparition dans des structures transversales plus générales : ex Maladies chroniques
COREVIH gestionnaire du parcours de soin ?

•Renforcement du COREVIH dans son expertise : Pôle sanitaire et médico-social du VIH

•Extension du domaine de compétence aux hépatites virales ou à la santé sexuelle

Nos trois missions

Epidémiologie

Coordination - prévention

Qualité des soins, évaluation des pratiques

Epidémiologie

Les Tecs

Exhaustivité du recueil : est-ce nécessaire ?

Ouverture vers Hépatites ?
- éradication dans 5 ans

Ouverture sur santé sexuelle ?

Systèmes d'information
- Envoi direct à l'Inserm ?
- Nadis ?
- DOMEVIH ?

Qualité des soins

Coordination

Prévention :

Coordination des actions étendu aux hépatites ou à la santé sexuelle ou maladies chroniques ou autres ?

renforcement des messages sur le préservatif, les microbicides, la PREP, la PEP, le TASP, le TISP

Dépistage :

Coordination des nouveaux outils :

- centres de santé sexuelle
- TROD VIH, hépatites, syphilis
- Autotest

Qualité

Qualité de vie des PVVIH

- très dépendant du contexte économique

Qualité des soins

- Amélioration des connaissances
- implication dans le DPC
- diffusion des référentiels
- Favoriser l'EPP (intérêt des tecs)
- Accréditation des centres

Conclusion

L’avenir ne se prévoit pas, il se construit

Table 1. Guidelines for the Initiation of Antiretroviral Drugs in Adults with HIV Infection.*

Clinical Condition or CD4 Count	Recommendations to Start Treatment		
	DHHS 2013[27]	EACS 2012[29]	WHO 2010[30,31]†
CD4 count			
≤350 cells/mm³	Yes (AI)	Yes	Yes
>350–500 cells/mm³	Yes (AII)	Asymptomatic patients, consider therapy; symptomatic patients, yes	Stage 1 or 2, defer therapy; stage 3 or 4, yes
>500 cells/mm³	Yes (BIII)	Asymptomatic patients, defer therapy; symptomatic patients, yes	Stage 1 or 2, defer therapy; stage 3 or 4, yes
Pregnancy	Yes (AI)	Yes	Yes
History of AIDS-defining illness	Yes (AI)	Yes	Yes
HIV-associated nephropathy	Yes (AII)	Yes	Yes
Coinfection with tuberculosis	Yes (AII)	Yes	Yes
Coinfection with HBV	Yes (AII)	Yes, when treatment is indicated for HBV; defer therapy if HBV infection does not require treatment and CD4 count is >500 cells/mm³; consider therapy if CD4 count is 350–500 cells/mm³	Yes, when treatment is indicated for HBV infection
Coinfection with hepatitis C virus	Yes (BII)	Yes, if CD4 count is <500 cells/mm³; defer or consider therapy if CD4 count is ≥500 cells/mm³	Not specified
Risk of transmission			
Perinatal transmission	Yes (AI)	Yes	Yes
Heterosexual transmission	Yes (AI)	Strongly consider	Yes
Other sexual-transmission risk groups	Yes (AIII)	Strongly consider	Not specified
Preferred combination regimens			
Patients receiving first-time therapy	Tenofovir and emtricitabine,‡ plus one of the following: efavirenz (AI), ritonavir-boosted atazanavir (AI), ritonavir-boosted darunavir (AI), or raltegravir (AI)	Tenofovir and emtricitabine‡ or abacavir and lamivudine, plus one of the following: nevirapine, efavirenz, rilpivirine; ritonavir-boosted atazanavir, darunavir, or lopinavir; or raltegravir	Zidovudine or tenofovir, plus lamivudine or emtricitabine, plus efavirenz or nevirapine
Coinfection with tuberculosis§	Regimens listed above	Tenofovir and emtricitabine,‡ plus either efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitor, plus rifabutin	Zidovudine or tenofovir, plus lamivudine or emtricitabine, plus efavirenz
Coinfection with HBV	Tenofovir and emtricitabine,‡ plus efavirenz (AI) or regimens listed above	Tenofovir plus emtricitabine,‡ plus efavirenz or same regimens as those for all patients	Tenofovir and emtricitabine,‡ plus efavirenz
Pregnancy	Zidovudine and lamivudine, plus ritonavir-boosted atazanavir or lopinavir (AI)	Zidovudine and lamivudine, plus ritonavir-boosted lopinavir, saquinavir, or atazanavir	Zidovudine and lamivudine plus nevirapine

* Recommendations are rated as follows: A, strong; B, moderate; and C, optional. Evidence is rated as follows: I, data from randomized, controlled trials; II, data from well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; and III, expert opinion. DHHS denotes Department of Health and Human Services, EACS European AIDS Clinical Society, HBV hepatitis B virus, and WHO World Health Organization.

† WHO stages include the following symptoms: stage 1, asymptomatic with generalized lymphadenopathy; stage 2, moderate weight loss, recurrent respiratory and oral infections, and herpes zoster; stage 3, severe weight loss, chronic diarrhea, thrush, severe bacterial infections, and tuberculosis within the past 2 years; stage 4, opportunistic infections, HIV wasting syndrome, and HIV encephalopathy.

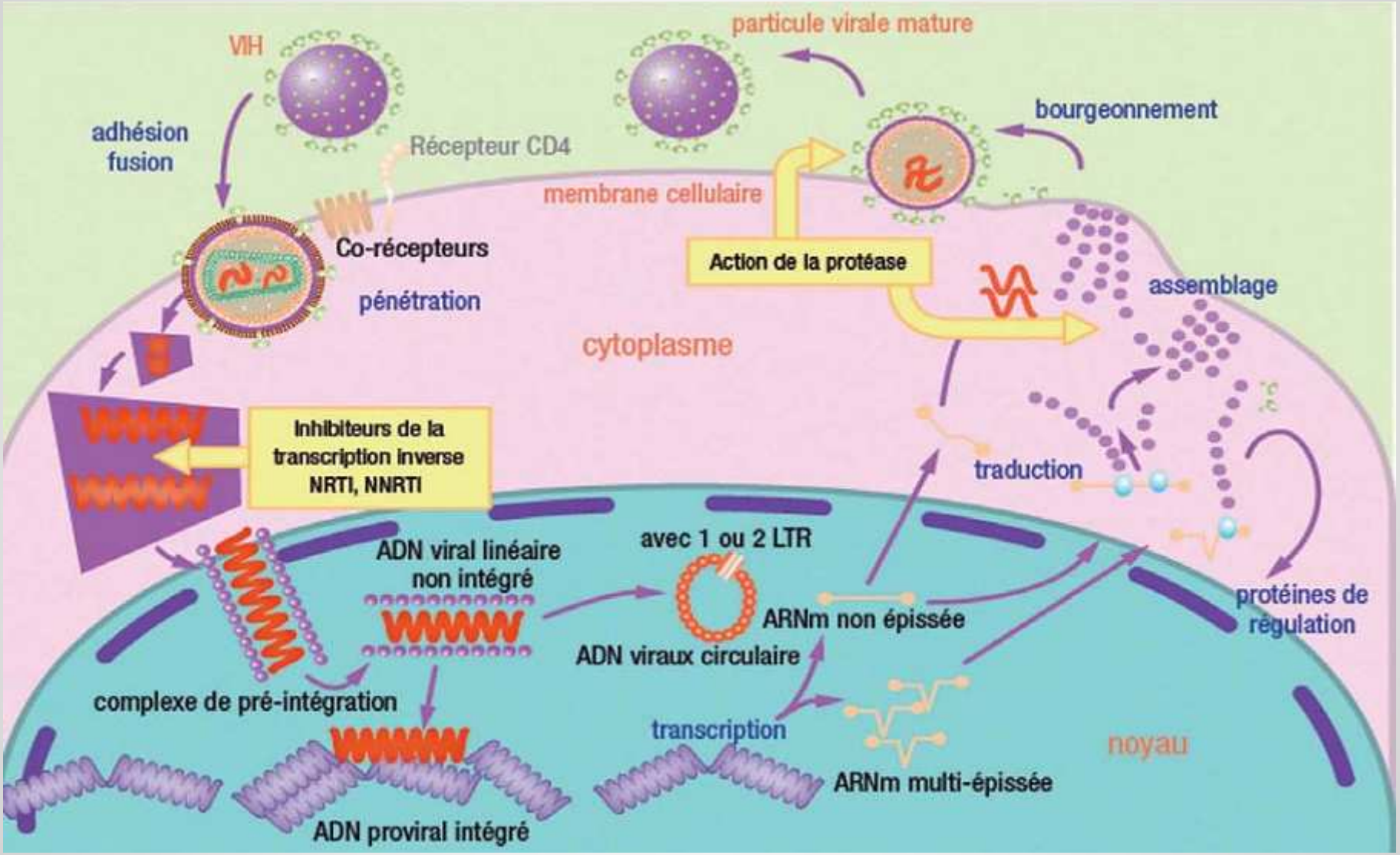
‡ Lamivudine can be used instead of emtricitabine and vice versa.

§ In patients with HIV infection and tuberculosis, antiretroviral therapy should be started within 2 weeks after the initiation of treatment for tuberculosis if the CD4 count is less than 50 cells per cubic millimeter (AI). For patients with a CD4 count of 50 cells or more per cubic millimeter, therapy can be delayed beyond 2 weeks. The dose of antiretroviral therapy should be adjusted when used in combination with rifampin or rifabutin.

Guidelines for the Initiation of Antiretroviral Drugs in Adults with HIV Infection.

Piot P, Quinn TC. N Engl J Med 2013;368:2210-2218.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE


VIH
particule virale mature
adhésion
fusion
Récepteur CD4
bourgeonnement
membrane cellulaire
Co-récepteurs
Action de la protéase
pénétration
assemblage
cytoplasme
Inhibiteurs de la
transcription inverse
NRTI, NNRTI
traduction
ADN viral linéaire
non intégré
avec 1 ou 2 LTR
ARNm non épissée
protéines de
régulation
ADN viraux circulaire
complexe de pré-intégration
transcription
noyau
ARNm multi-épissée
ADN proviral intégré