



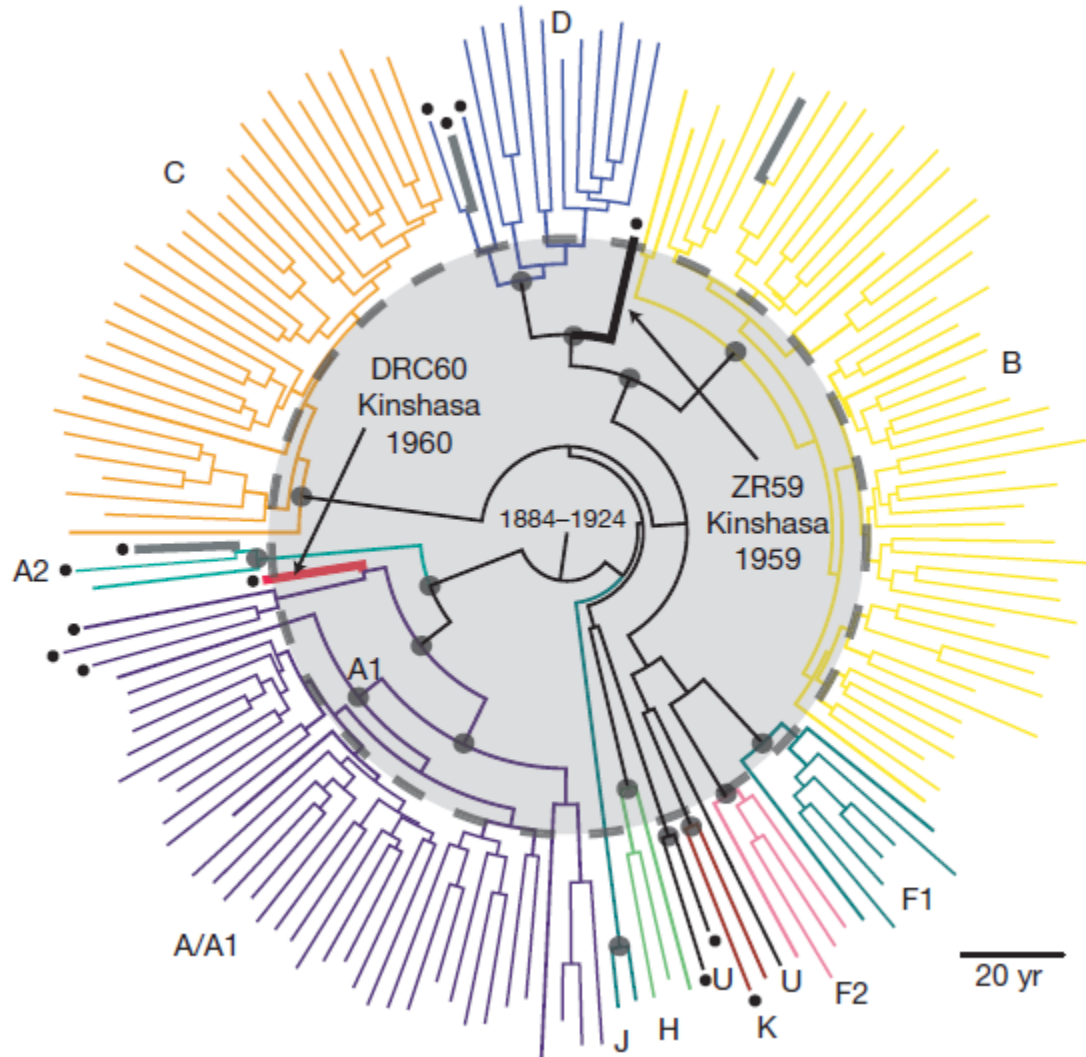
# Infection par le VIH

O. Epaulard

*DU de thérapeutiques anti-infectieuses  
Grenoble  
5 février 2026*

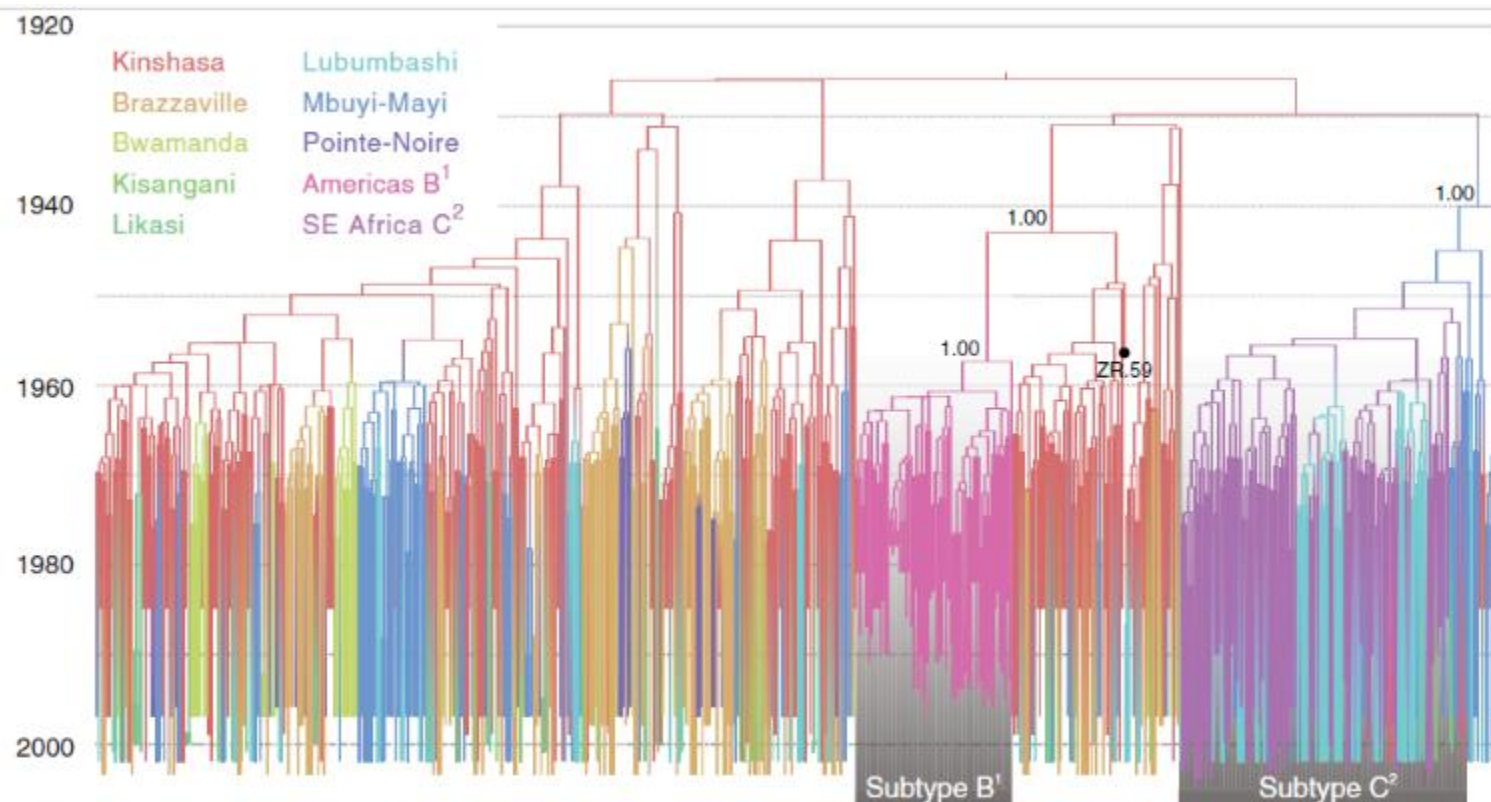
# Épidémiologie

# Une pandémie évoluant depuis plus d'un siècle

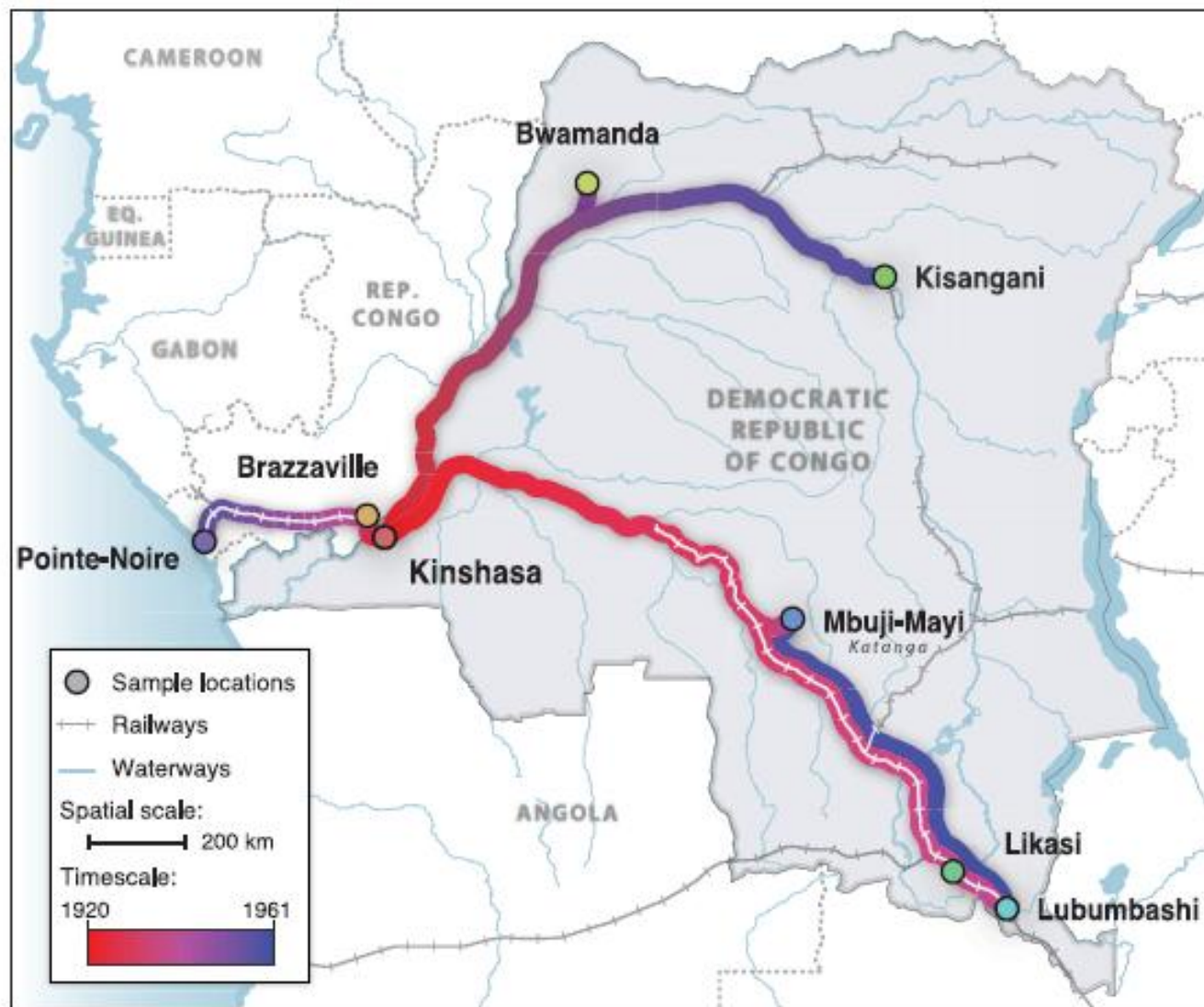


# The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations

Nuno R. Faria,<sup>1,2</sup> Andrew Rambaut,<sup>3,4,5</sup> Marc A. Suchard,<sup>6,7</sup> Guy Baele,<sup>2</sup> Trevor Bedford,<sup>8</sup> Melissa J. Ward,<sup>3</sup> Andrew J. Tatem,<sup>4,9</sup> João D. Sousa,<sup>2,10</sup> Nimalan Arinaminpathy,<sup>1</sup> Jacques Pépin,<sup>11</sup> David Posada,<sup>12</sup> Martine Peeters,<sup>13</sup> Oliver G. Pybus,<sup>1,2</sup> Philippe Lemey<sup>2,14</sup>



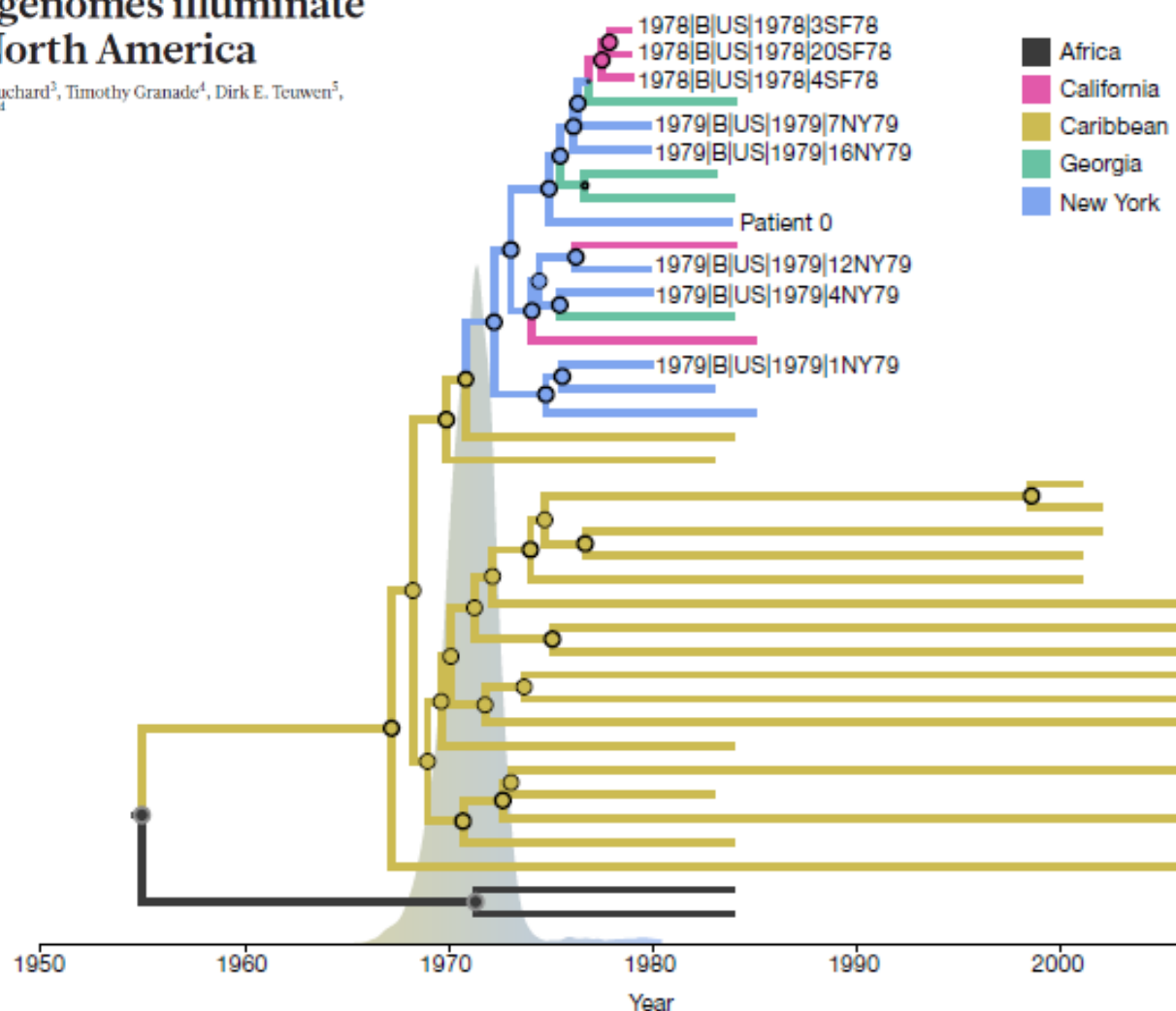
**Fig. 1. Time-scaled phylogeographic history of pandemic HIV-1.** Branch colors represent the most probable location of the parental node of each branch. The respective colors for each location are shown in the upper left. U.S./Haiti/Trinidad subtype B and southeast African subtype C lineages are highlighted by boxes with a gradient shading, along with the posterior probabilities for their ancestral nodes. The tip for the ZR59 sequence is highlighted with a black circle.



**Fig. 2. Spatial dynamics of HIV-1 group M spread.** Circles represent sampled locations and are colored according to the estimated time of introduction of HIV-1 group M from Kinshasa. Strongly supported rates of virus spatial movement (table S6) are projected along the transportation network for the DRC (railways and waterways), which was fully operational until 1960 (38). Gradient colors depict the time scale of spatial movements (bottom left).

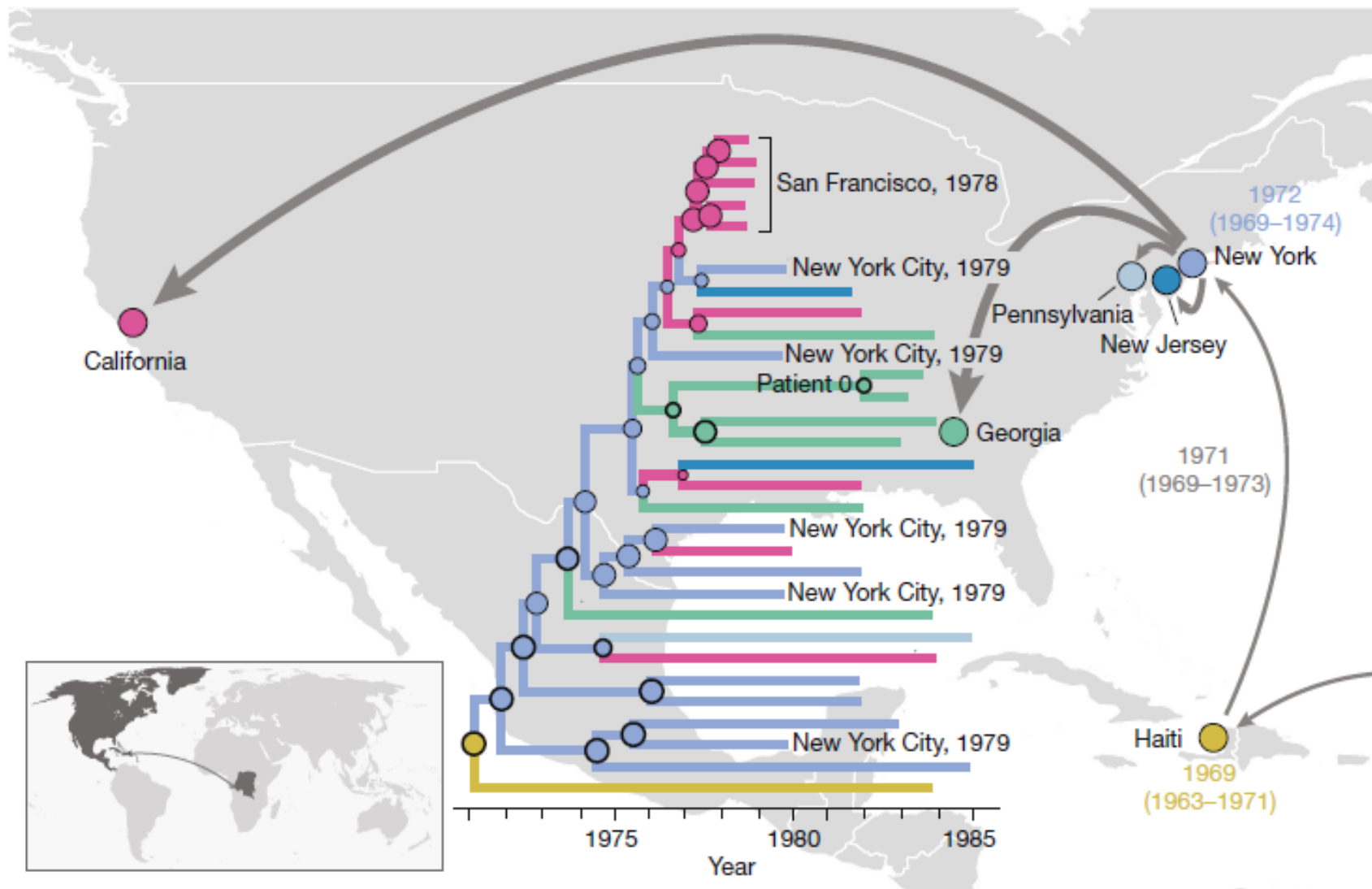
## 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America

Michael Worobey<sup>1</sup>, Thomas D. Watts<sup>1</sup>, Richard A. McKay<sup>2</sup>, Marc A. Suchard<sup>3</sup>, Timothy Granade<sup>4</sup>, Dirk E. Teuwen<sup>5</sup>, Beryl A. Koblin<sup>6</sup>, Walid Heneine<sup>4</sup>, Philippe Lemey<sup>7</sup> & Harold W. Jaffe<sup>4</sup>

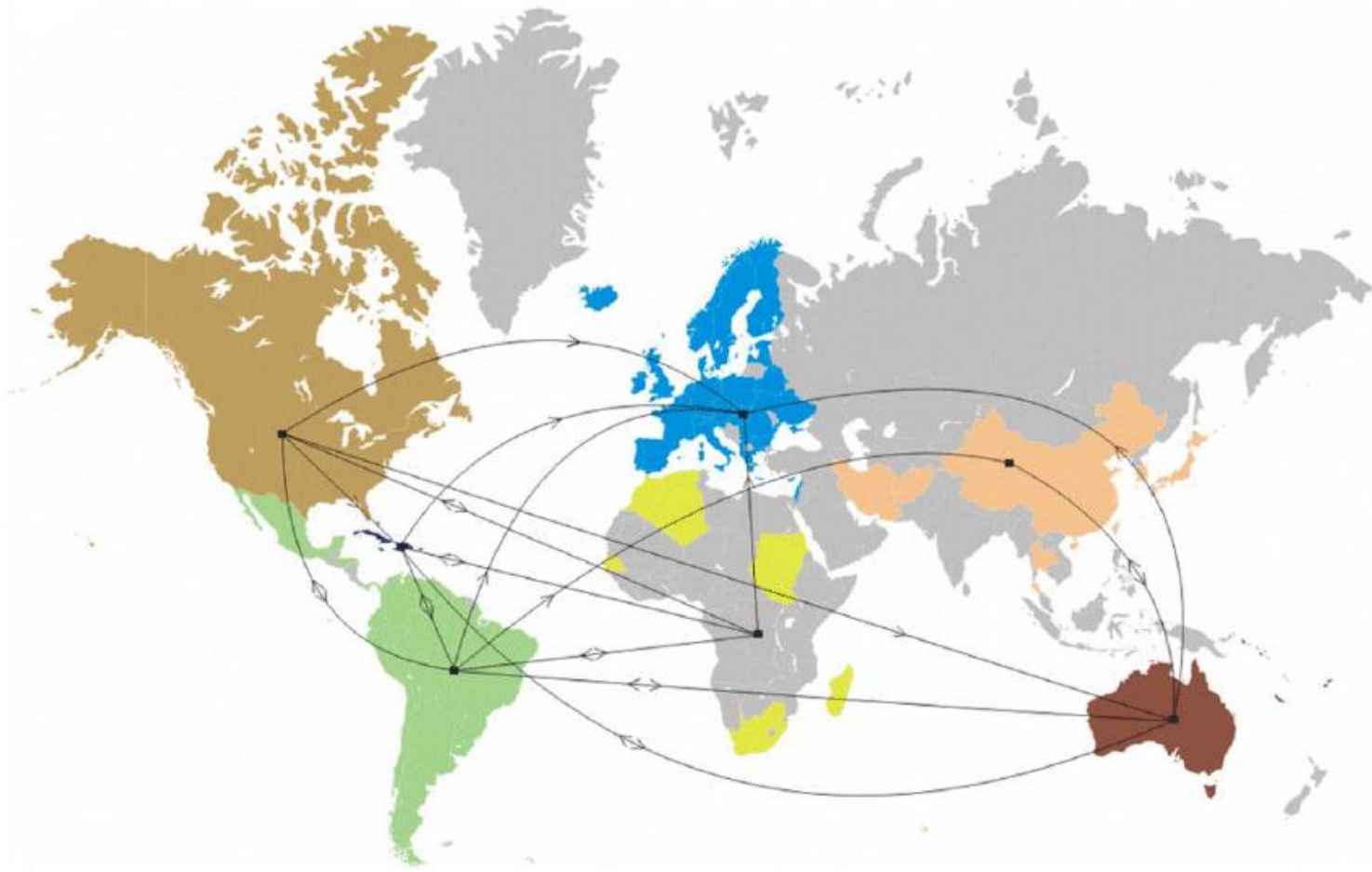


**Figure 1 | Maximum clade credibility (MCC) tree summary of the Bayesian spatio-temporal reconstruction based on complete HIV-1**





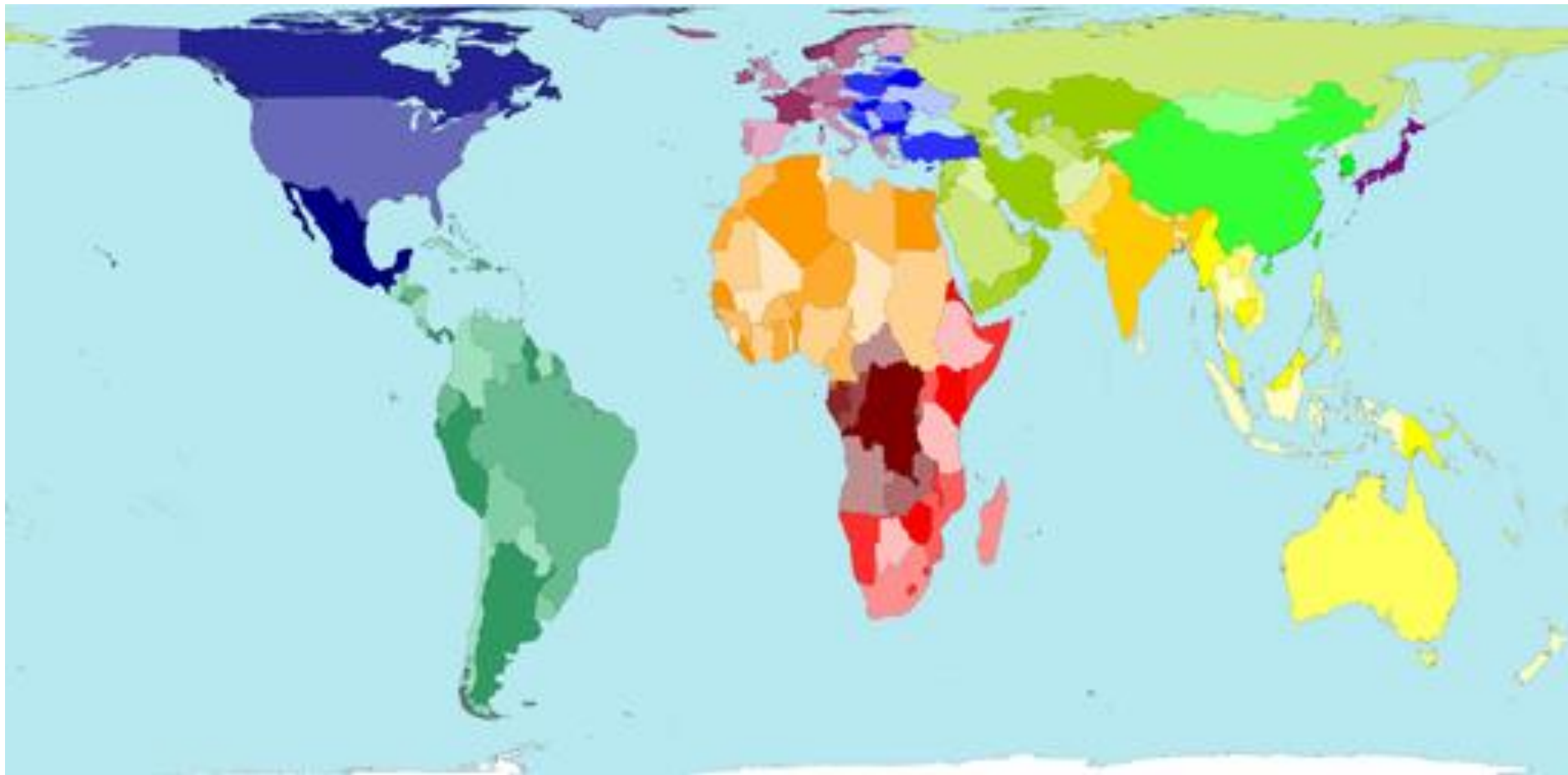
# Historique de la dissémination mondiale



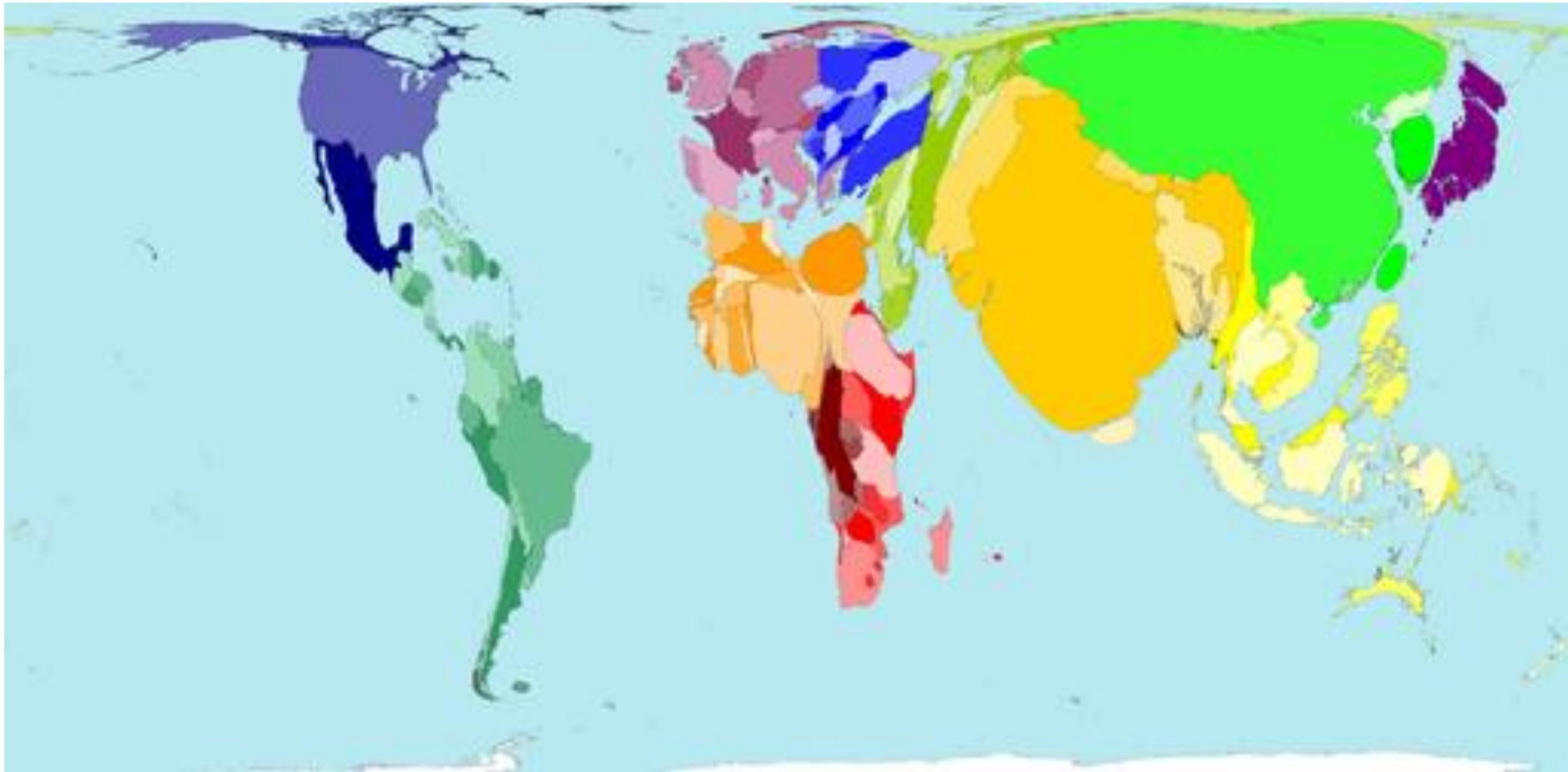
**Figure 2.** Global dispersal patterns of HIV-1 subtype B estimated by statistical phylogeography.



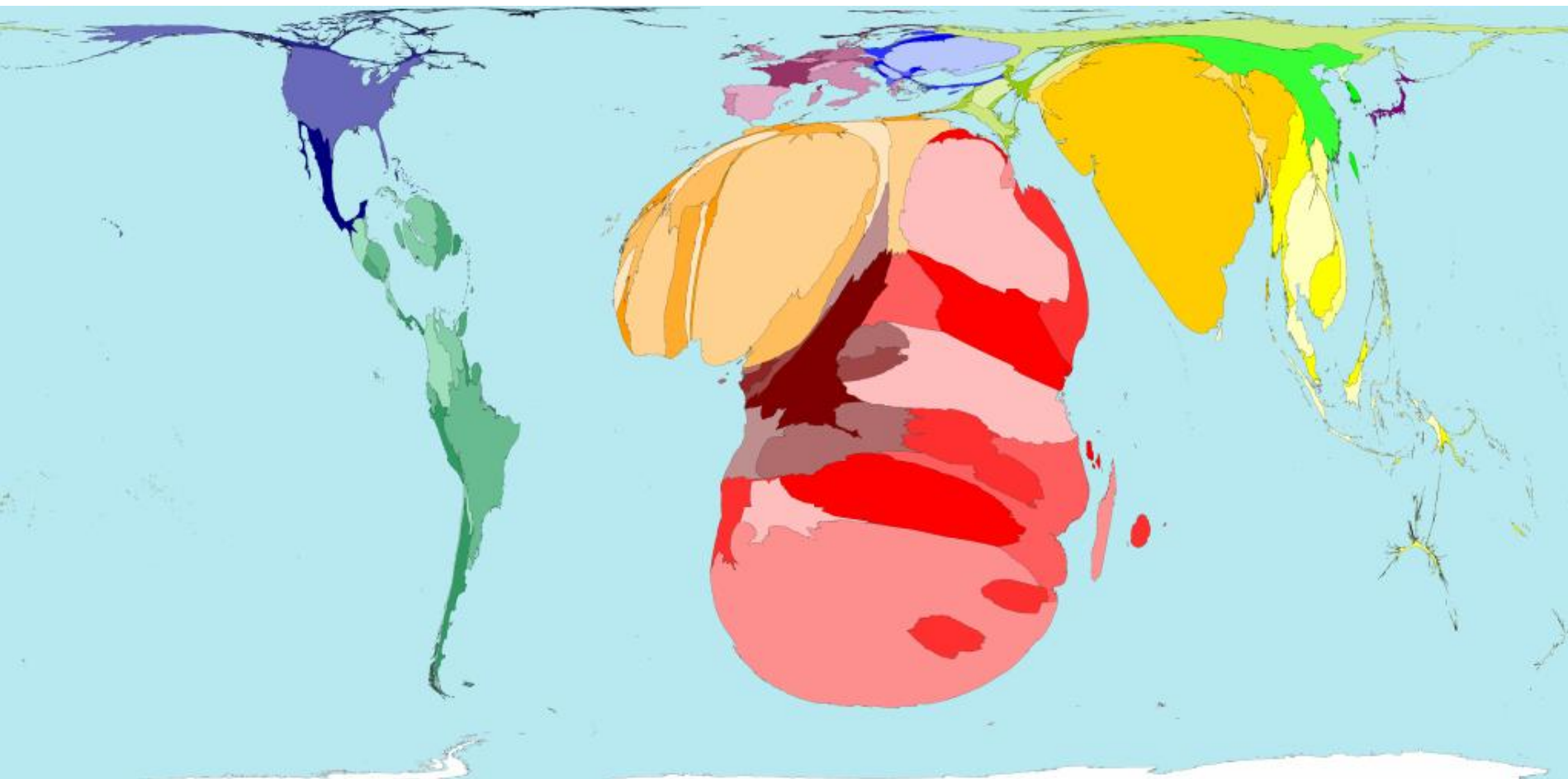
# Surface ...



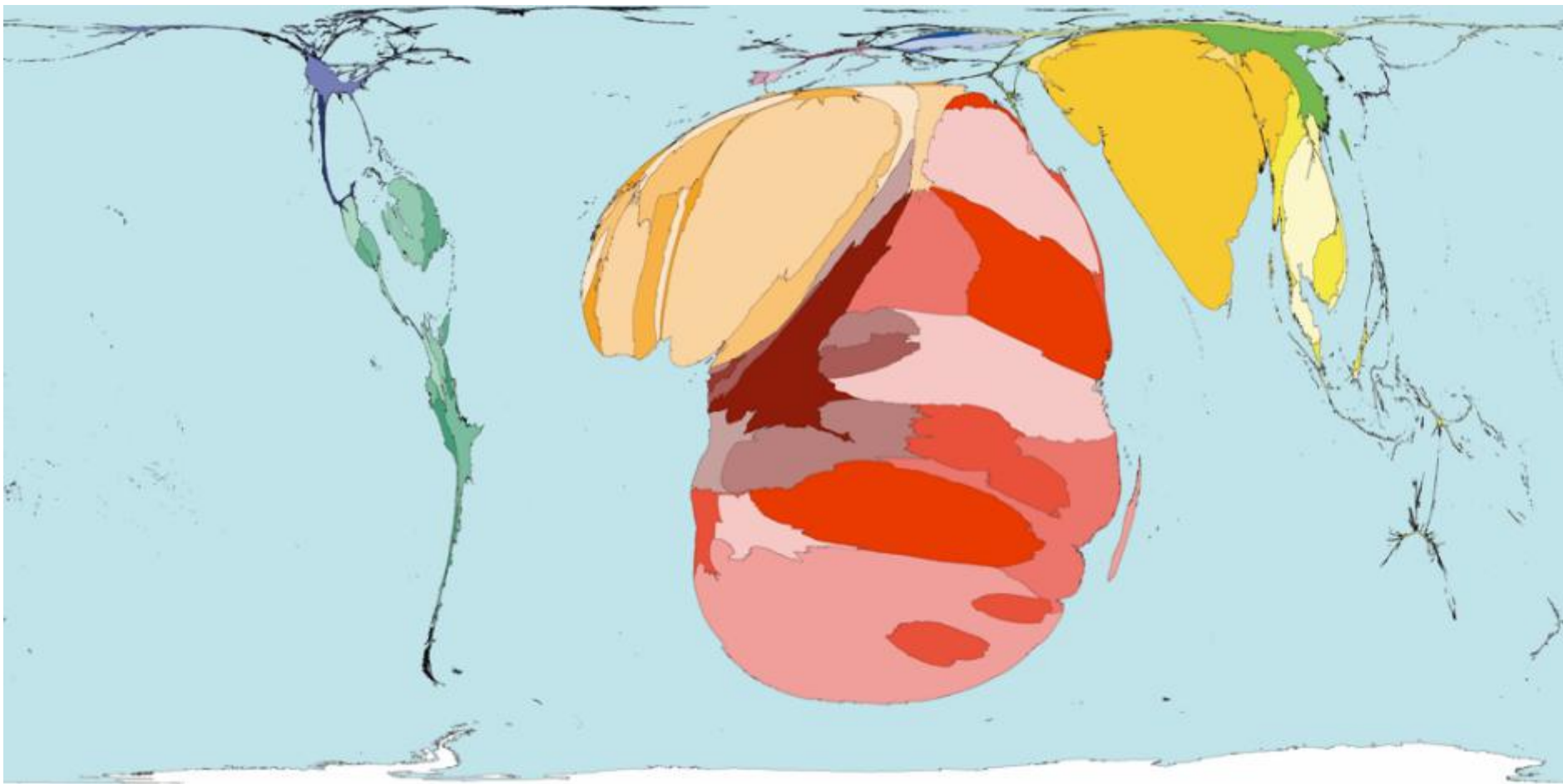
# Population ...



# Prévalence du VIH ...



# Décès par SIDA



# Modes de transmission

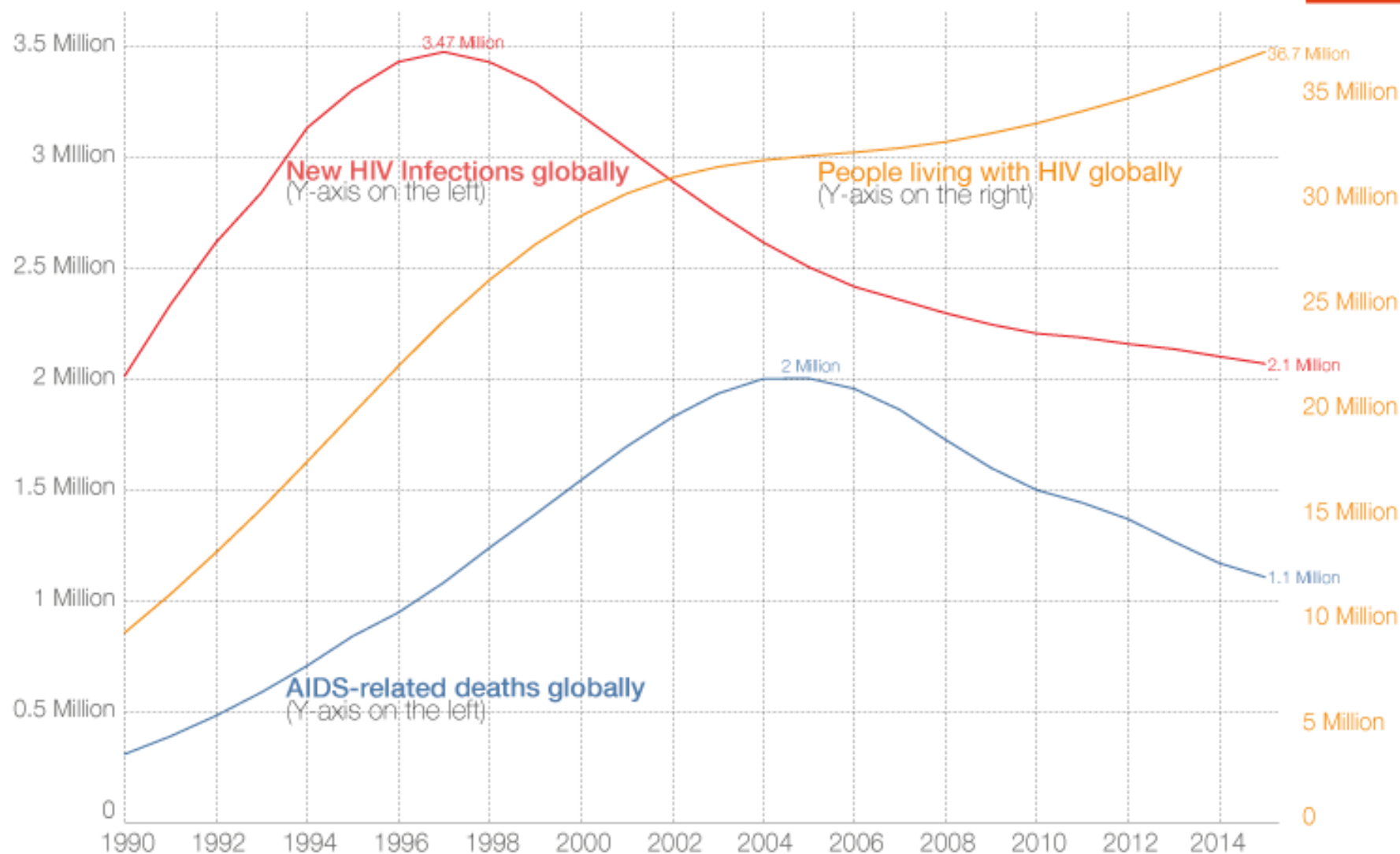
HIV invasion site	Anatomical sub-location	Transmission medium	Transmission probability per exposure event	Estimated contribution to HIV cases worldwide
Female genital tract	Vagina	Semen	1 in 200 – 1 in 2,000	12.6 million
	Ectocervix			
	Endocervix			
	Other			
Male genital tract	Inner foreskin	Cervicovaginal and rectal secretions and desquamations	1 in 700 – 1 in 3,000	10.2 million <sup>†</sup>
	Penile urethra			
	Other			
Intestinal tract	Rectum	Semen	1 in 20 – 1 in 300	3.9 million <sup>§</sup>
	Upper GI tract	Semen	1 in 2,500	1.5 million
		Maternal blood, genital secretions (intrapartum)	1 in 5 – 1 in 10	960,000 <sup>  </sup>
		Breast milk	1 in 5 – 1 in 10	960,000 <sup>  </sup>
Placenta	Chorionic villi	Maternal blood (intrauterine)	1 in 10 – 1 in 20	480,000 <sup>  </sup>
Blood stream		Blood products, sharps	95 in 100 – 1 in 150	2.6 million <sup>¶</sup>

# Épidémiologie mondiale du VIH

- 44,1 millions de morts depuis le début de l'épidémie
  - 0,63 million en 2024
- 40,8 millions de personnes vivant avec le VIH en 2024
  - 13% l'ignorent
- 4-5000 contaminations par jour (1,3 million en 2024)
  - La moitié dans des pays à faibles revenus



## Global number of AIDS-related deaths, new HIV Infections, and People living with HIV (1990-2015)



Data source: UN AIDS (via [www.aidsinfoonline.org](http://www.aidsinfoonline.org))

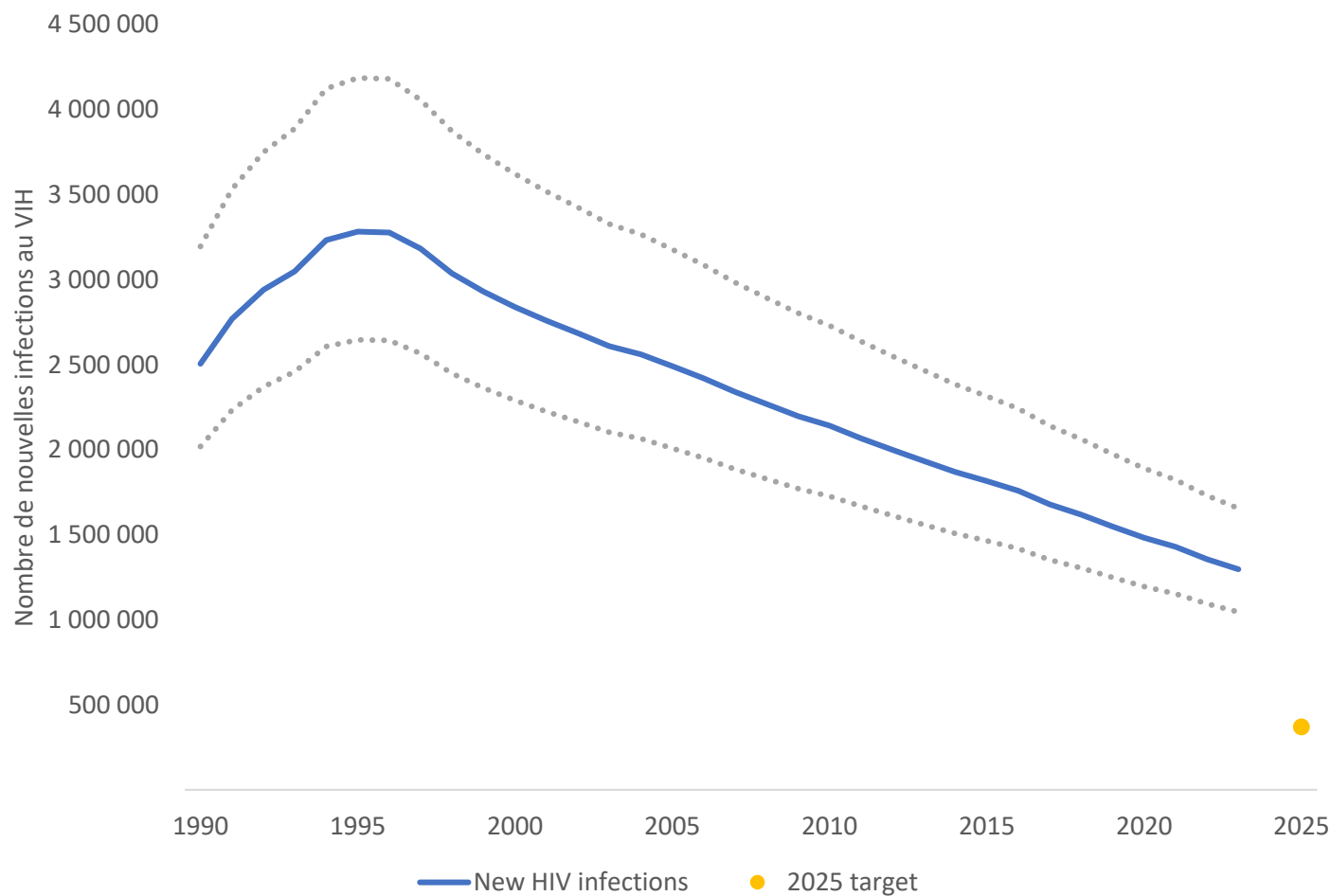
The data visualization is available at [OurWorldinData.org](http://OurWorldinData.org). There you find more visualizations and research on HIV/AIDS.

Licensed under [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) by the author Max Roser.

# Épidémiologie mondiale du VIH

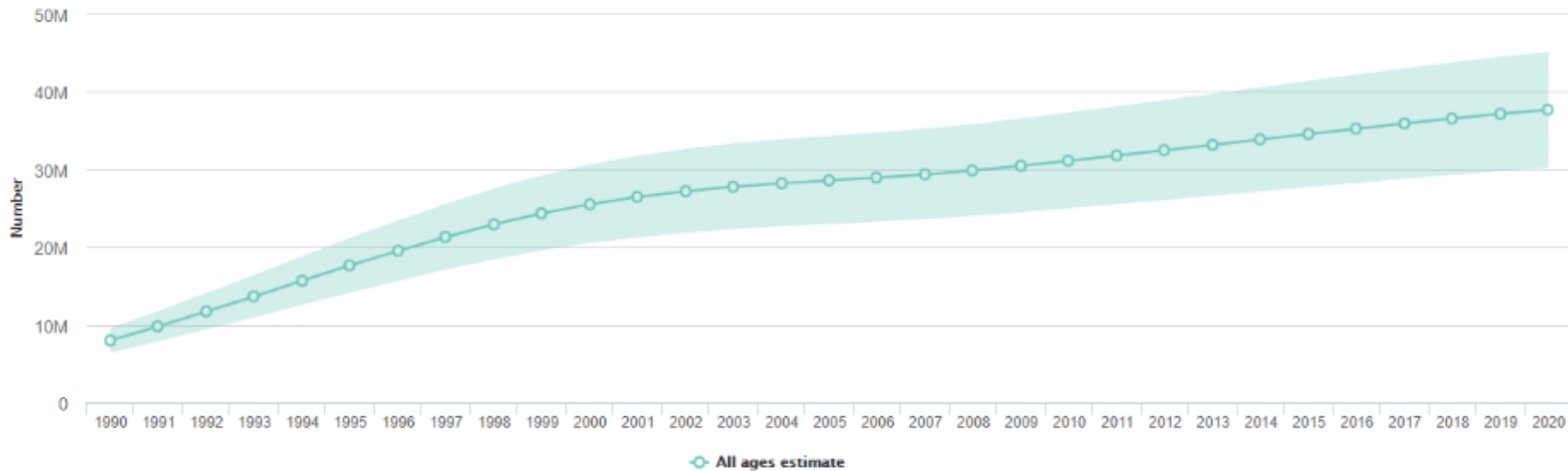
- 44,1 millions de morts depuis le début de l'épidémie
  - 0,63 million en 2024
- 40,8 millions de personnes vivant avec le VIH en 2024
  - 13% l'ignorent
- 4-5000 contaminations par jour (1,3 million en 2024)
  - La moitié dans des pays à faibles revenus

# Nombres de nouvelles infections dans le monde



# Personnes vivant avec le VIH dans le monde

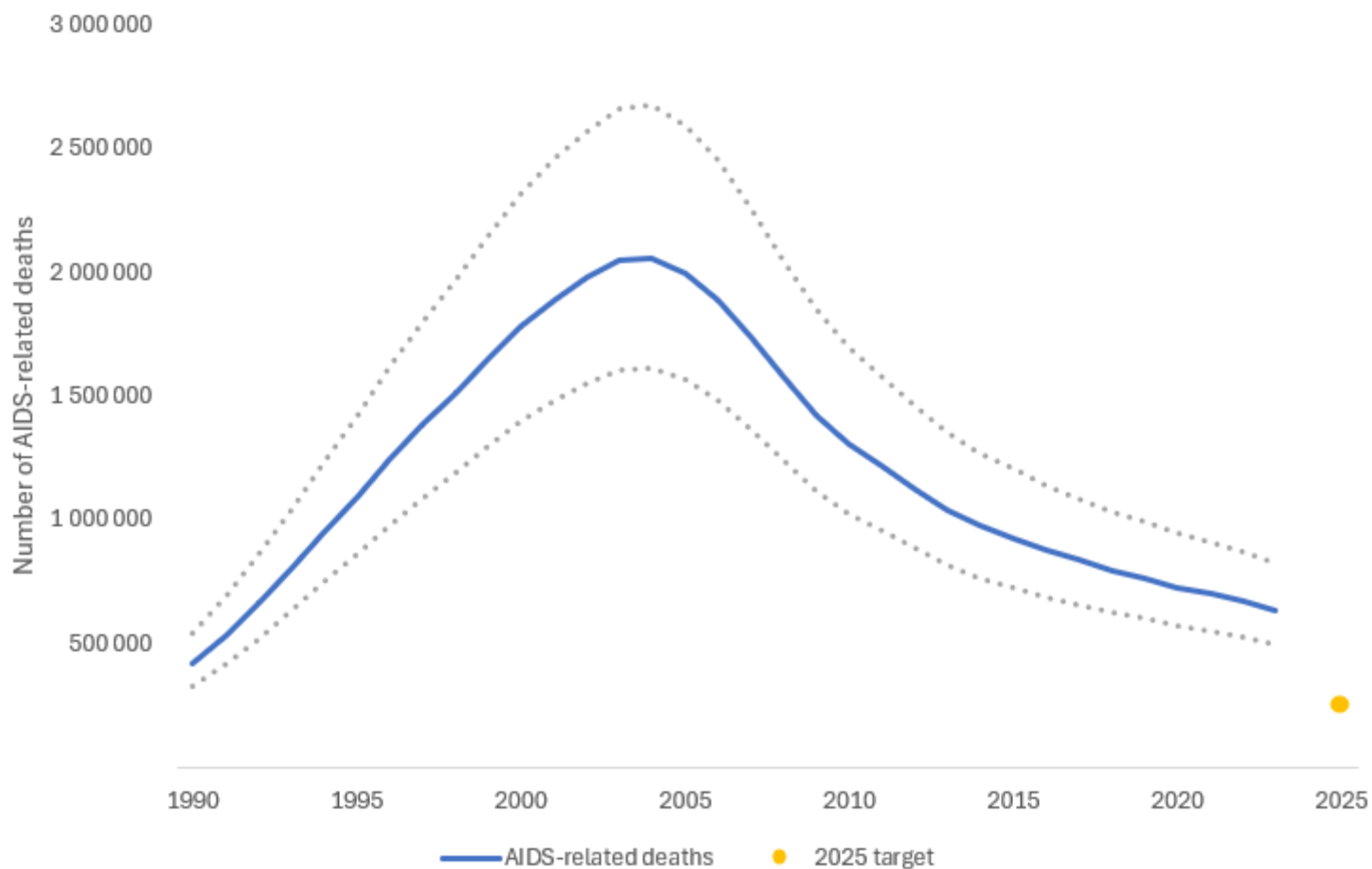
People living with HIV (all ages)



Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2021

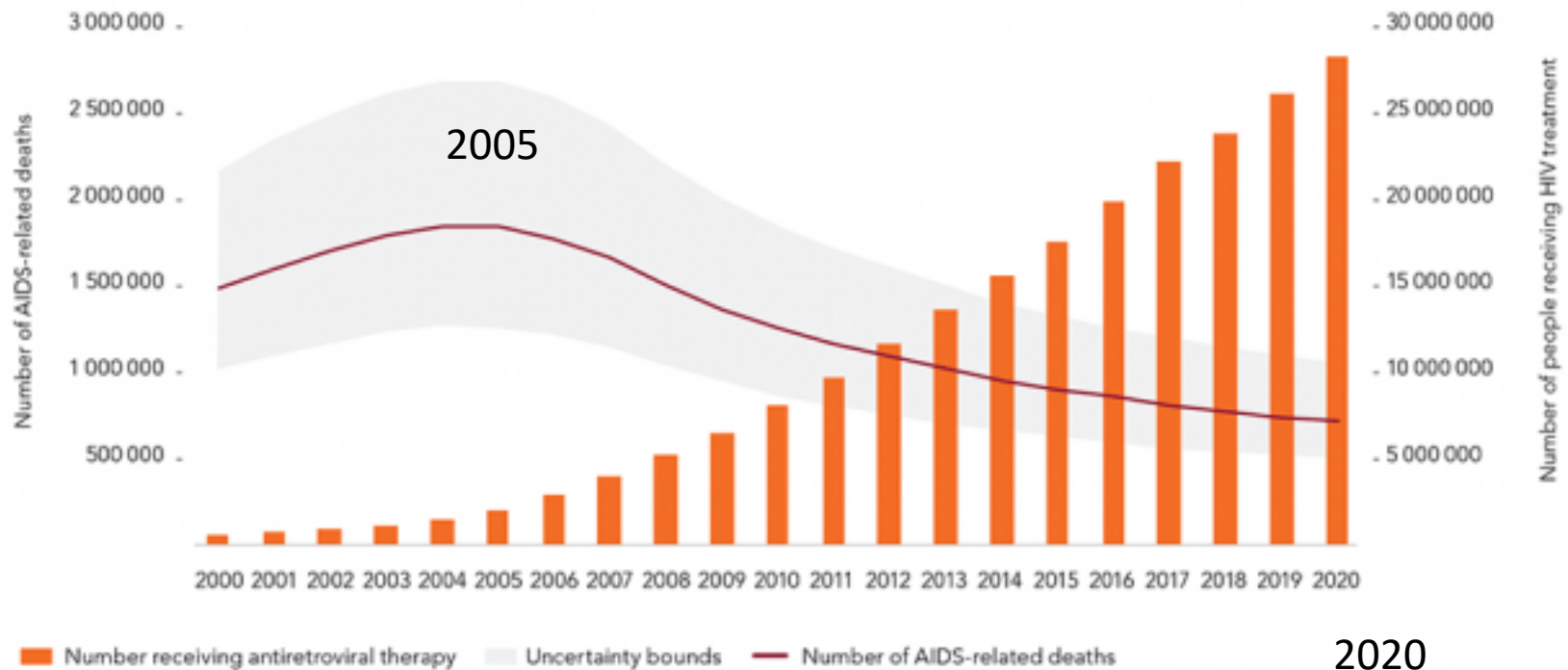
Chiffres ONUSIDA

# Nombre de décès liés au sida dans le monde, 1990-2023, et objectif 2025



# Nombre de décès liés au sida dans le monde vs nombre de personnes traitées

**Numbers of AIDS-related deaths and people receiving HIV treatment, global, 2000–2020**

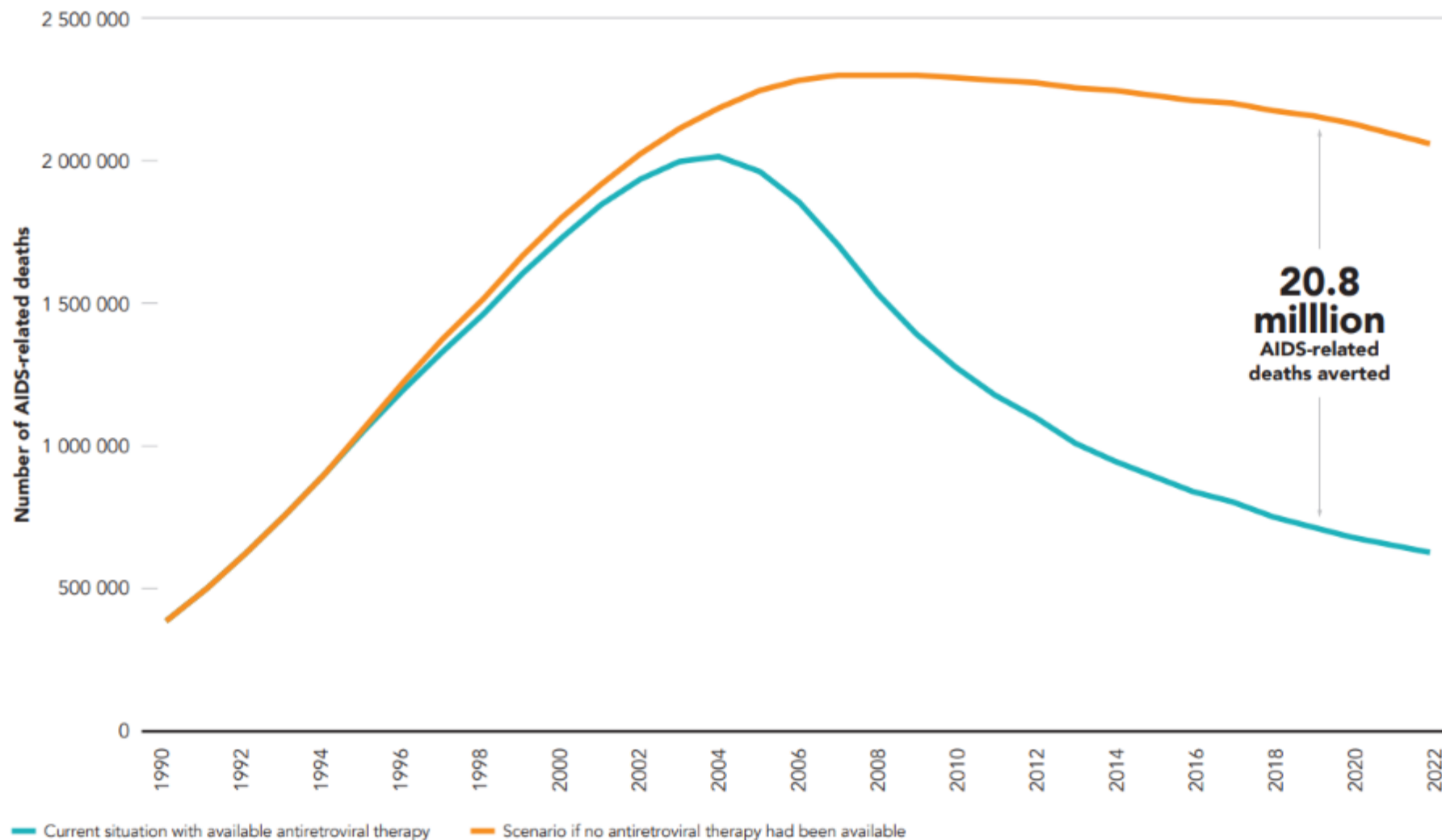


Source: UNAIDS epidemiological estimates, 2021.



## HIV treatment averted almost 21 million AIDS-related deaths between 1996 and 2022

**Figure 0.1** Number of AIDS-related deaths: current situation versus scenario without available antiretroviral therapy, 1990–2022

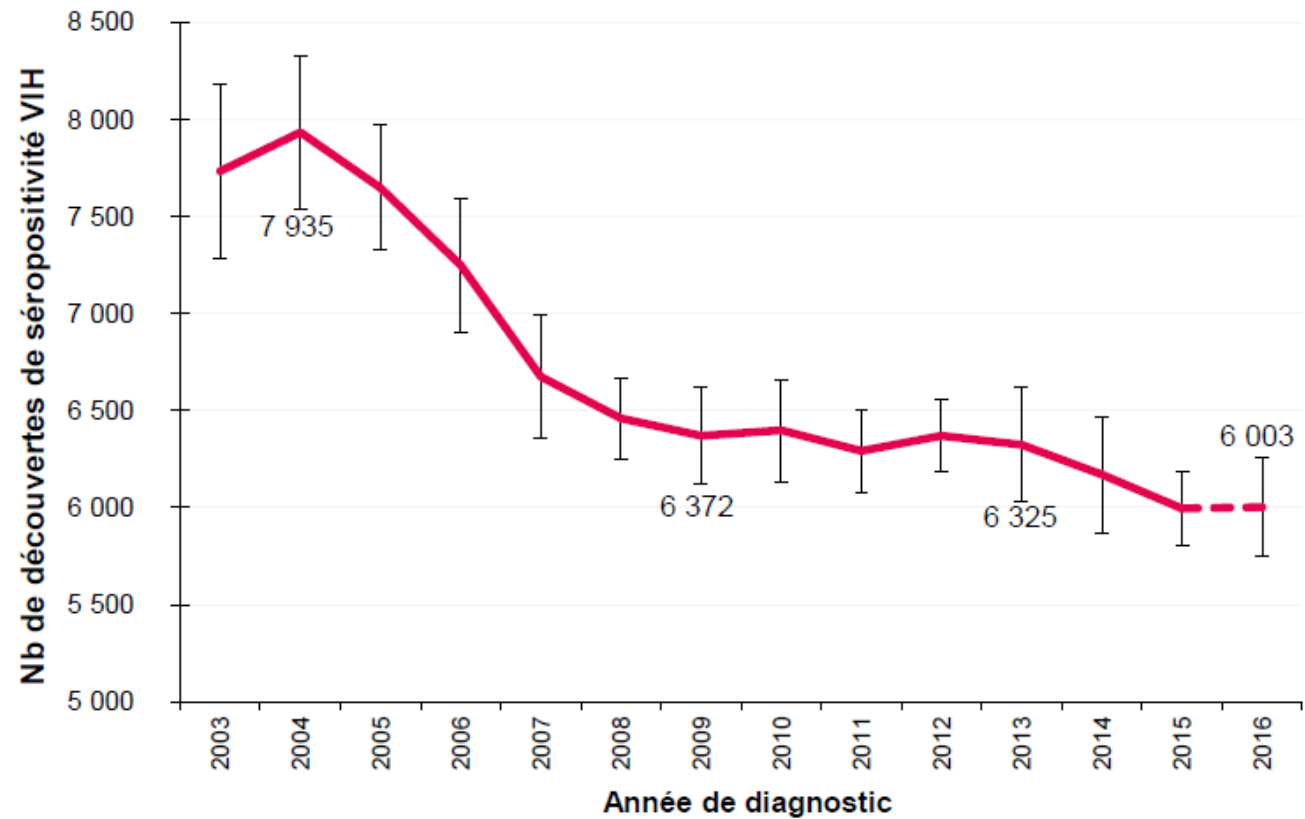


# En France

Chiffres SPF  
23/10/2025

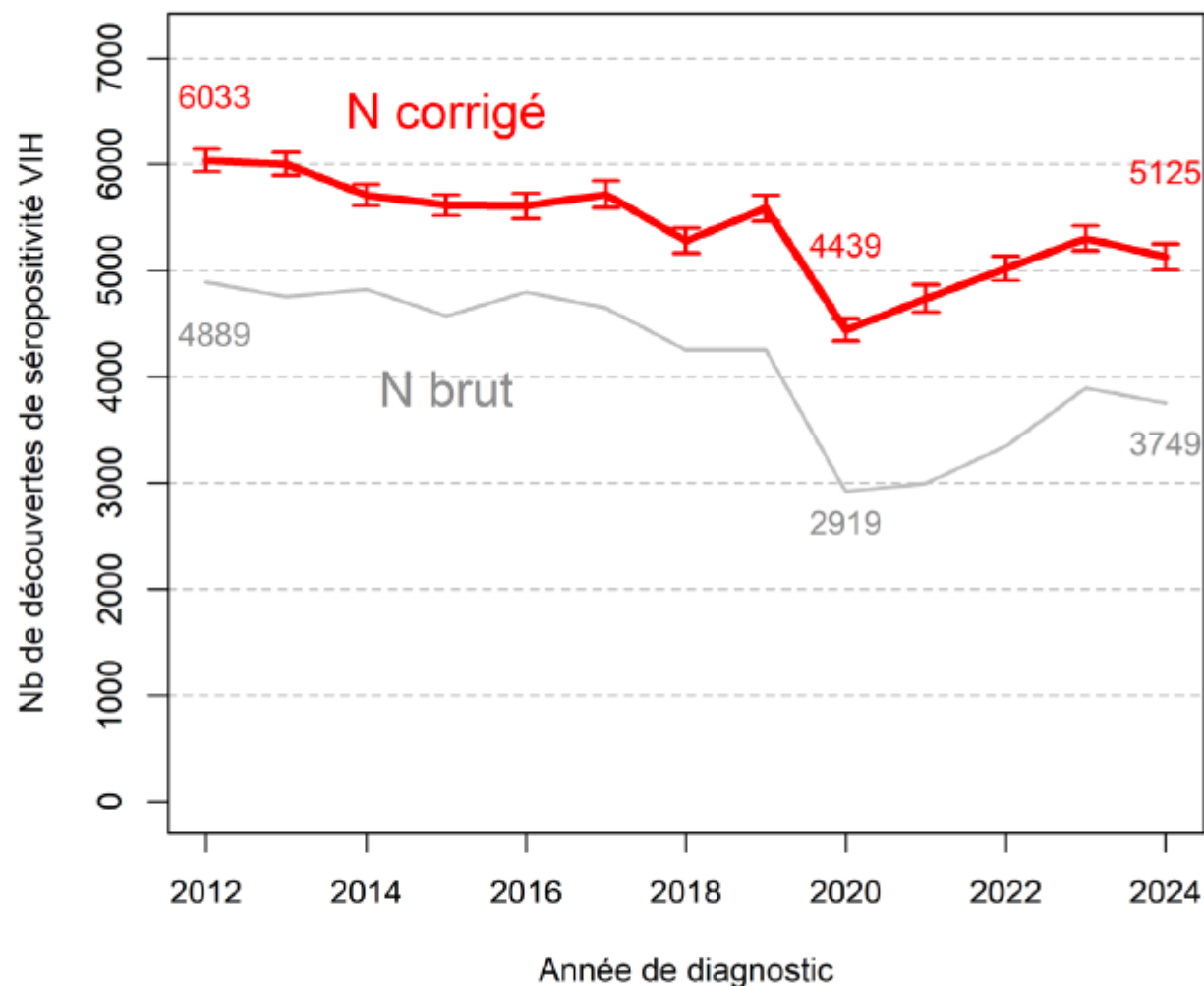
- 185 000 PVVIH
  - Dont 10 000 qui l'ignorent
- 5100 découvertes annuelles (sous-déclaration ...)
- 150 décès de séropositifs en 2020
  - Infections liées au sida
  - Cancers (22%)
  - Pathologie hépatique (dont cancer)
  - Pathologie cardiovasculaire

# Nombres de découvertes d'infections en France



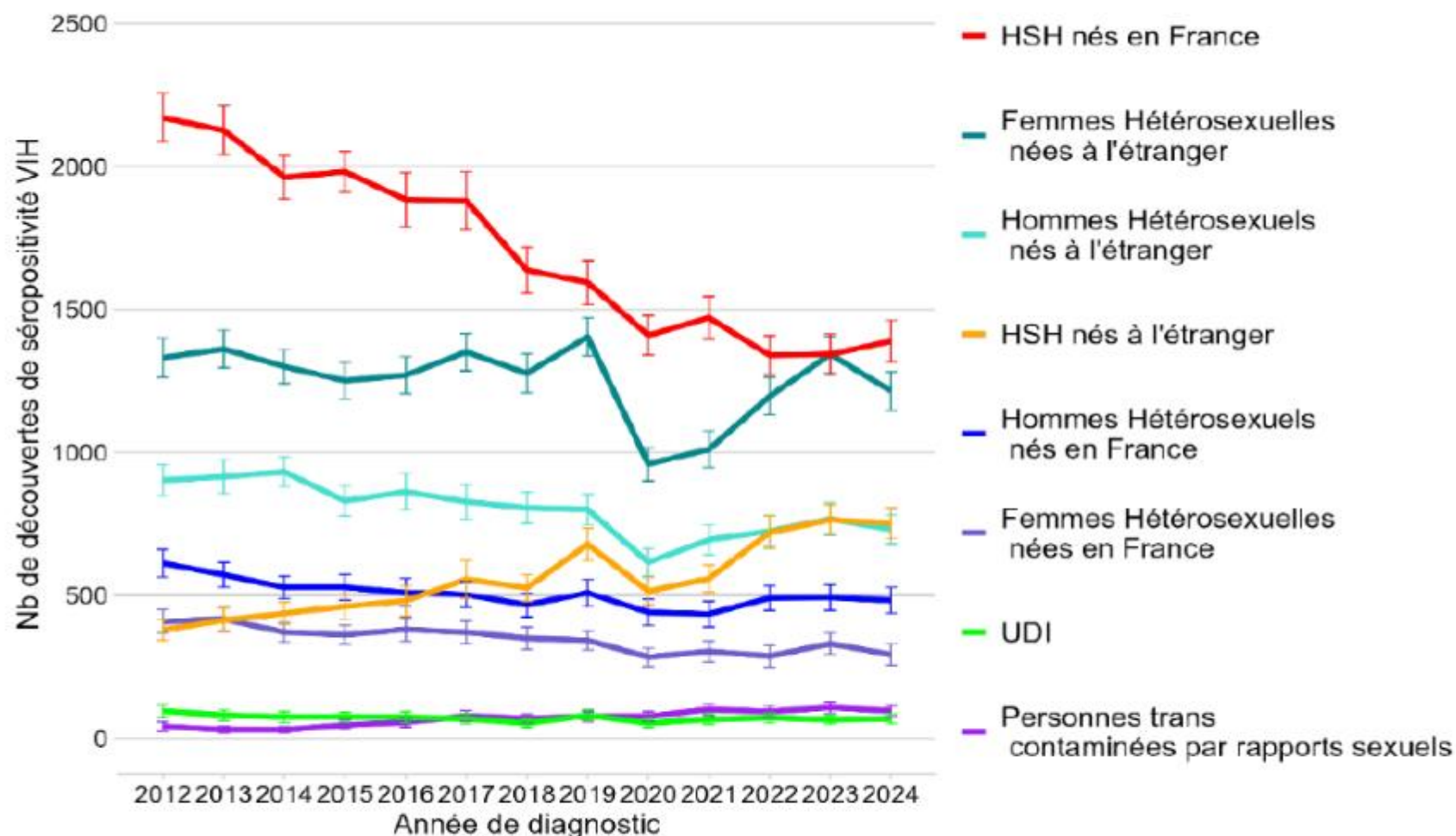
Données Santé Publique France 2017

# Nombres de découvertes d'infections en France 2012-2024



Source : Santé publique France, SO VIH, données au 30 juin 2025 (nombres bruts et nombres corrigés)

**Figure 6. Nombre de découvertes de séropositivité VIH par population\*, France, 2012-2024**



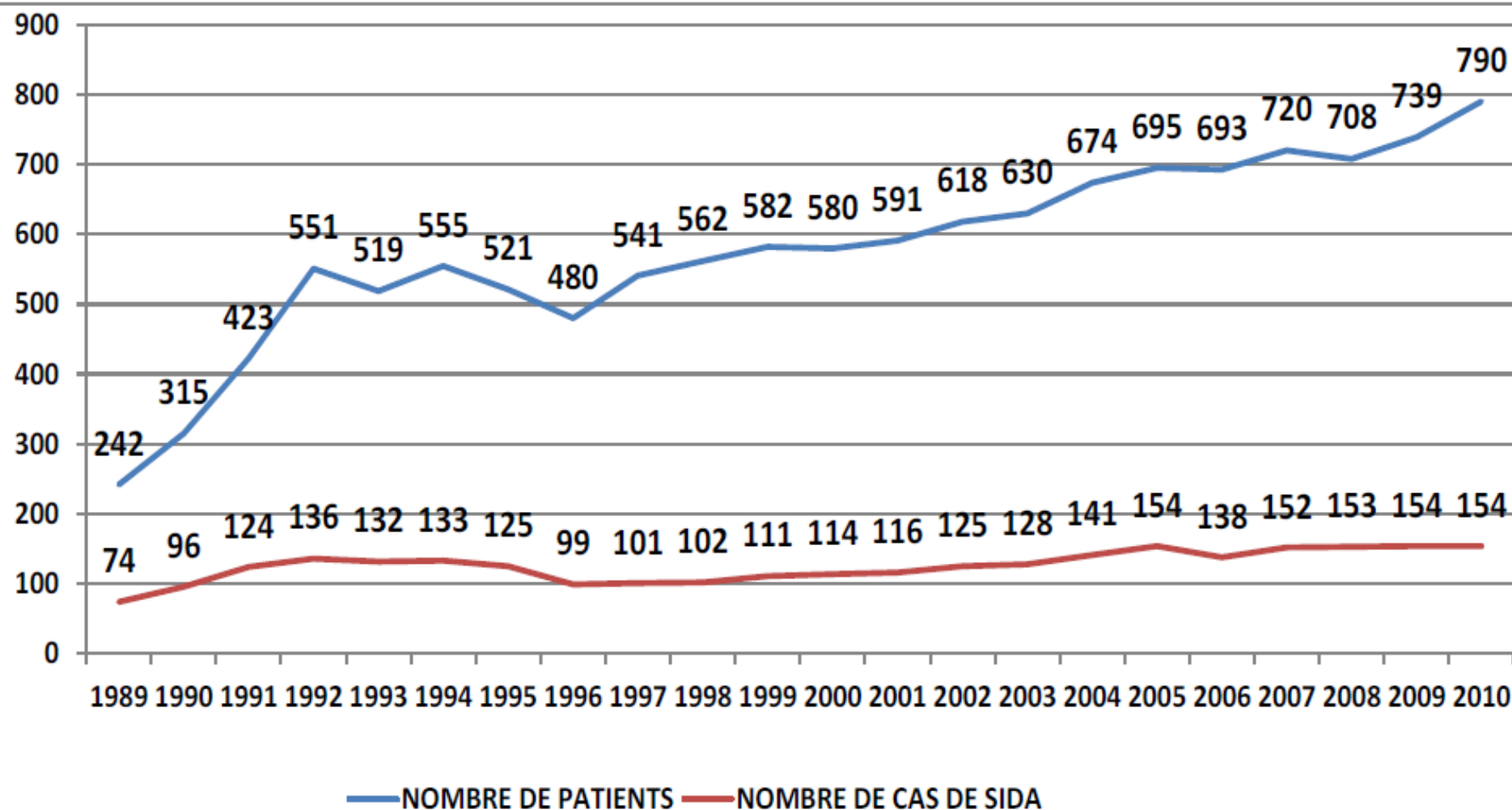
Population définie par le genre, le mode de contamination probable et le lieu de naissance

Les HSH ainsi que les hommes hétérosexuels et les femmes hétérosexuelles désignent ici des personnes cisgenres

Source : Santé publique France, DO VIH, données corrigées au 30 juin 2025

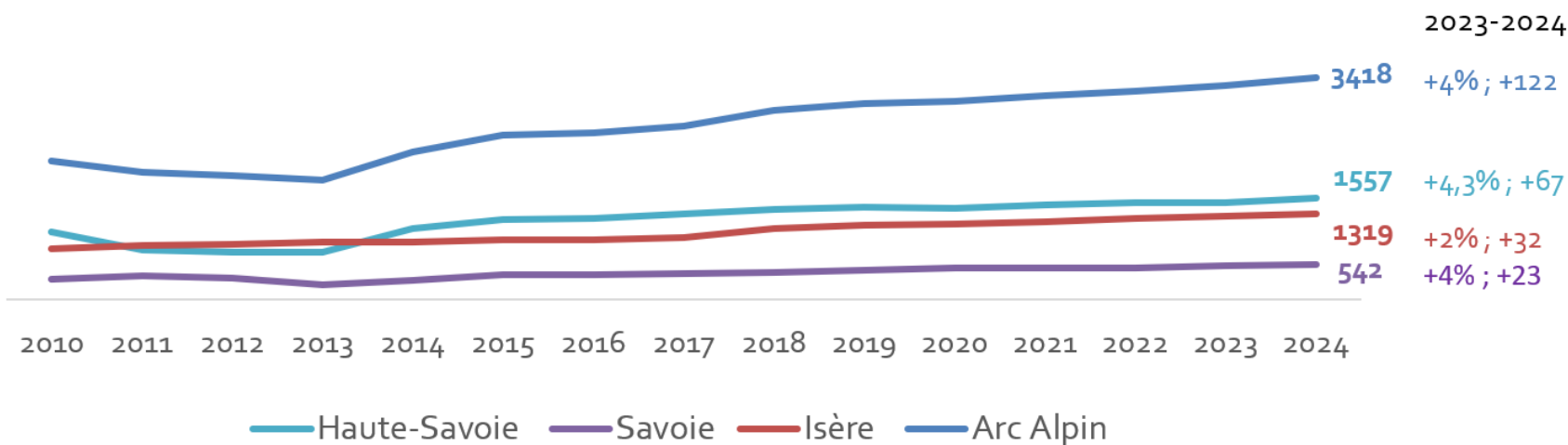
43% de ces personnes nées à l'étranger sont infectées après leur arrivée en France ...

# Cohorte grenobloise

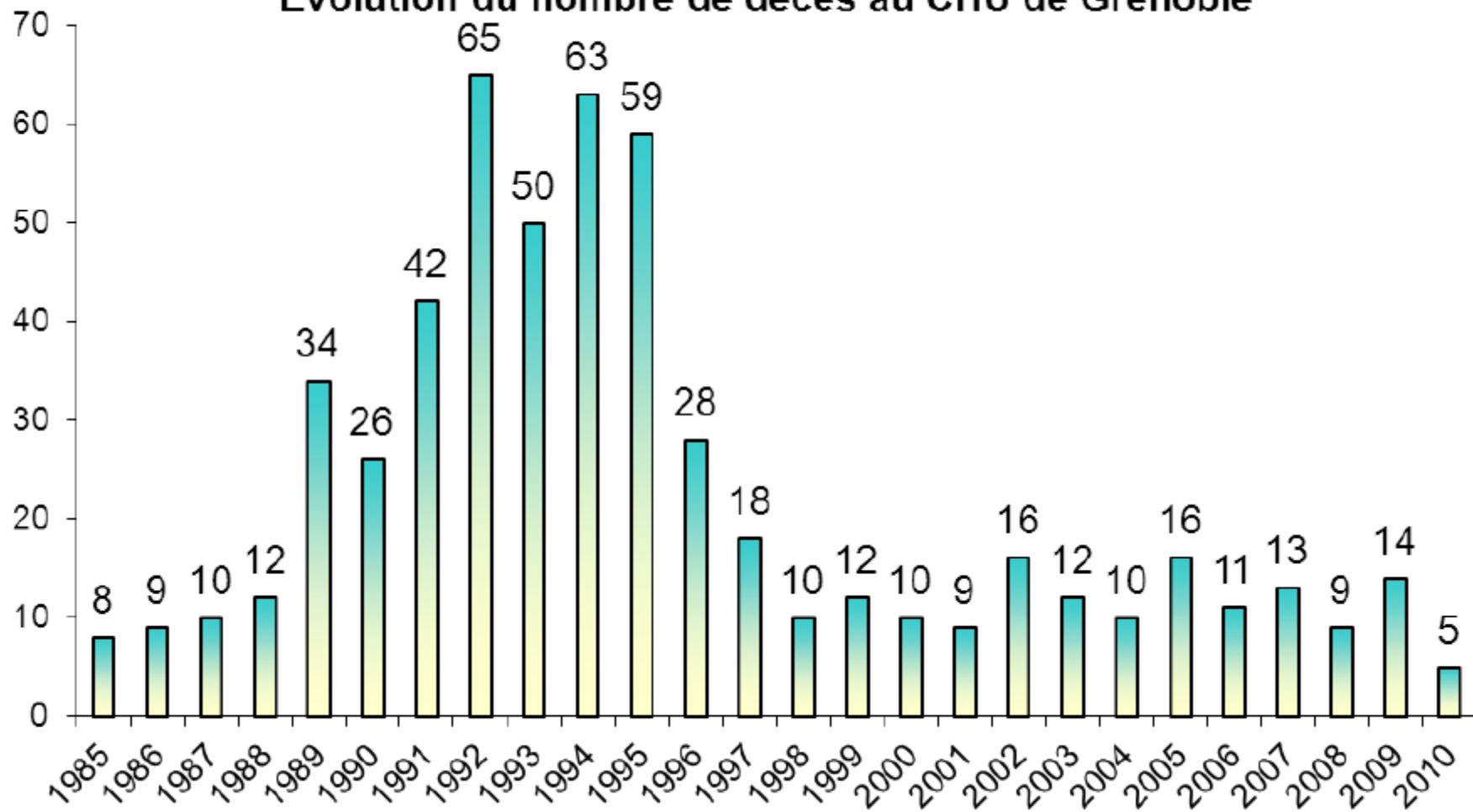




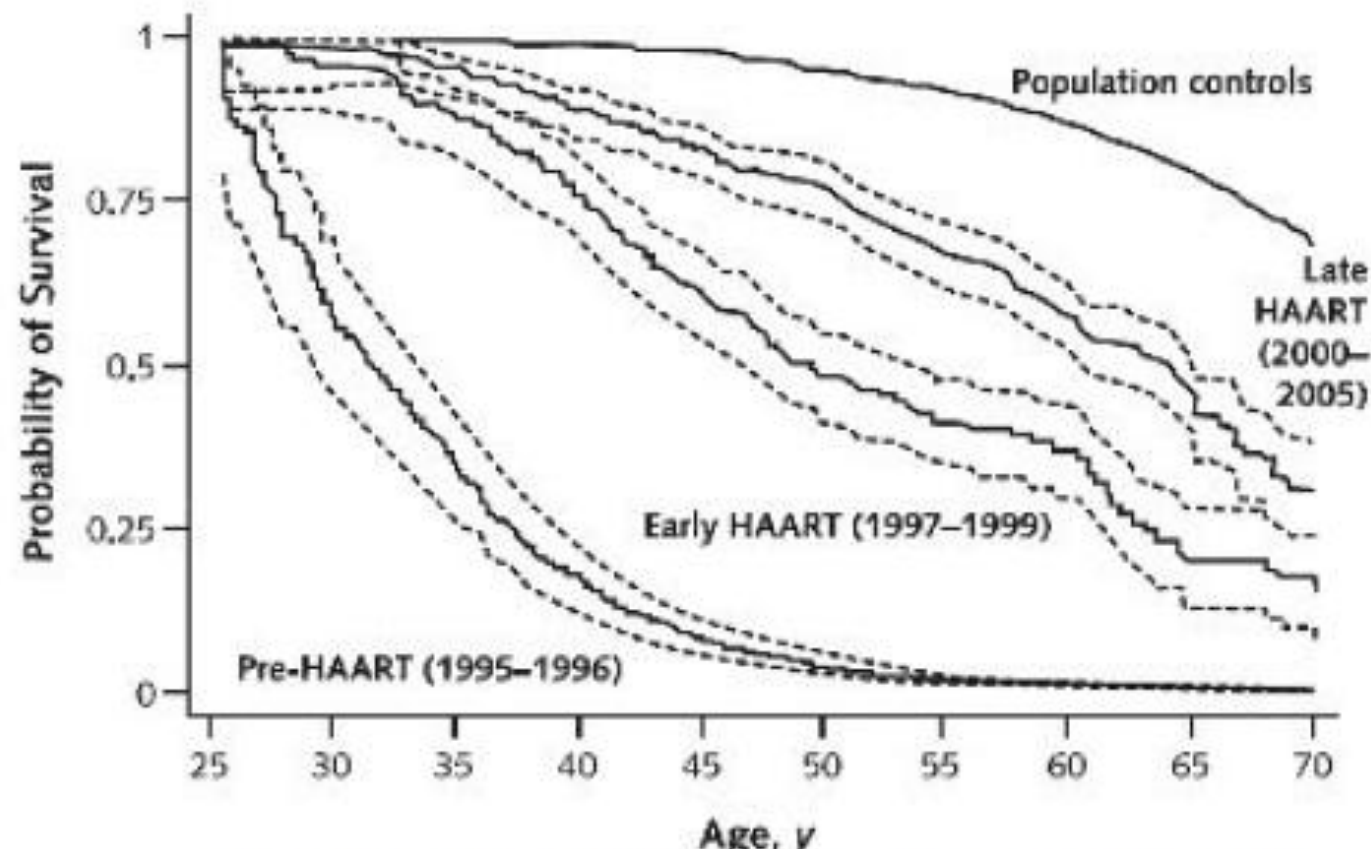
# Cohorte de l'Arc Alpin



### Evolution du nombre de décès au CHU de Grenoble



# Survival from age 25 years



Cumulative survival curve for HIV-infected persons (without hepatitis C coinfection) and persons from the general population. Persons with HIV infection are divided into 3 calendar periods of observation. Dashed lines indicated 95% Cis. HIV – human immunodeficiency virus; HAART – highly active antiretroviral therapy.

# Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies

Adam Trickey, Caroline A Sabin, Greer Burkholder, Heidi Crane, Antonella d'Arminio Monforte, Matthias Egger, M John Gill, Sophie Grabar, Jodie L Guest, Inma Jarrin, Fiona C Lampe, Niels Obel, Juliana M Reyes, Christoph Stephan, Timothy R Sterling, Ramon Teira, Giota Touloumi, Jan-Christian Wasmuth, Ferdinand Wit, Linda Wittkop, Robert Zangerle, Michael J Silverberg, Amy Justice, Jonathan A C Sterne

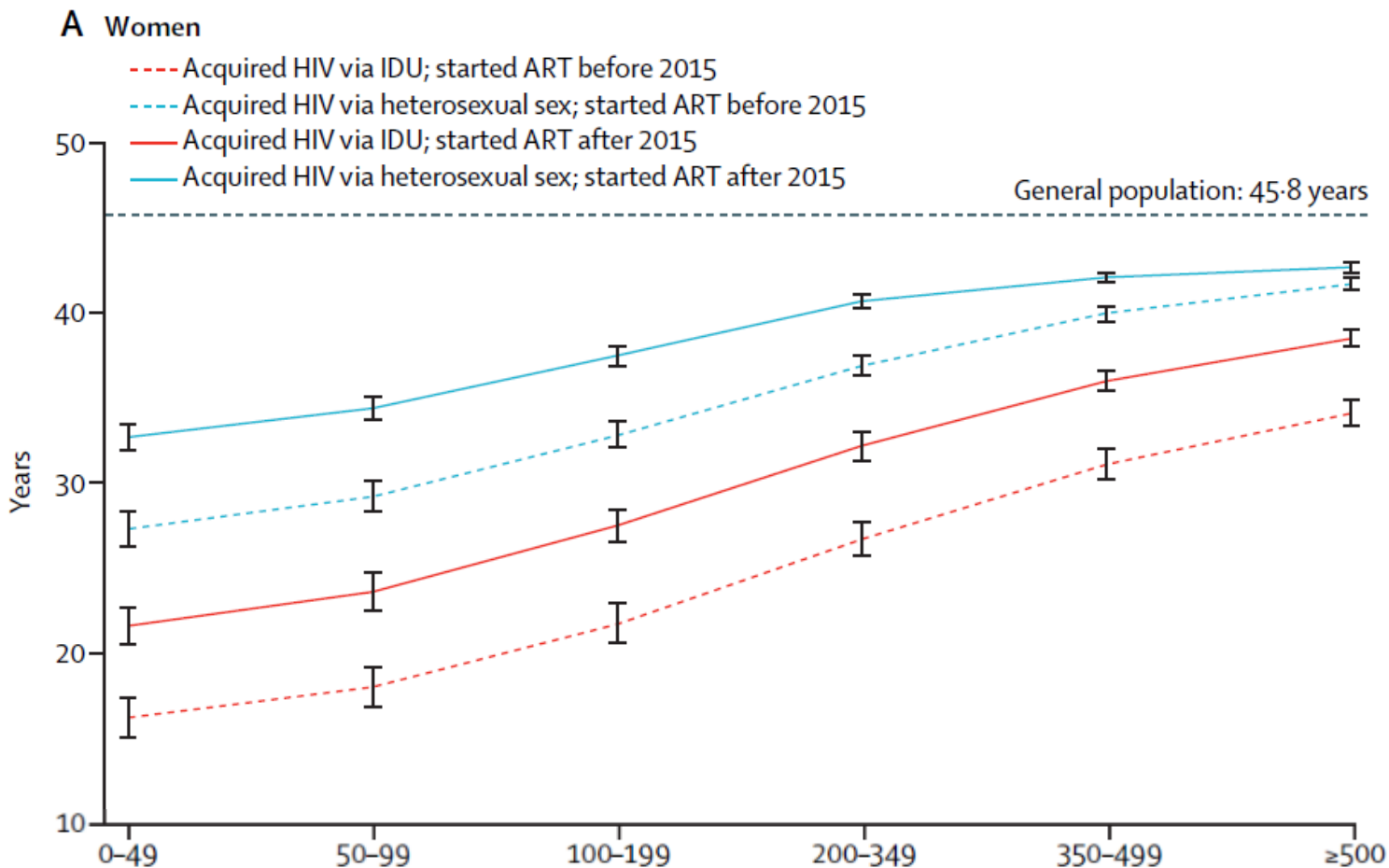
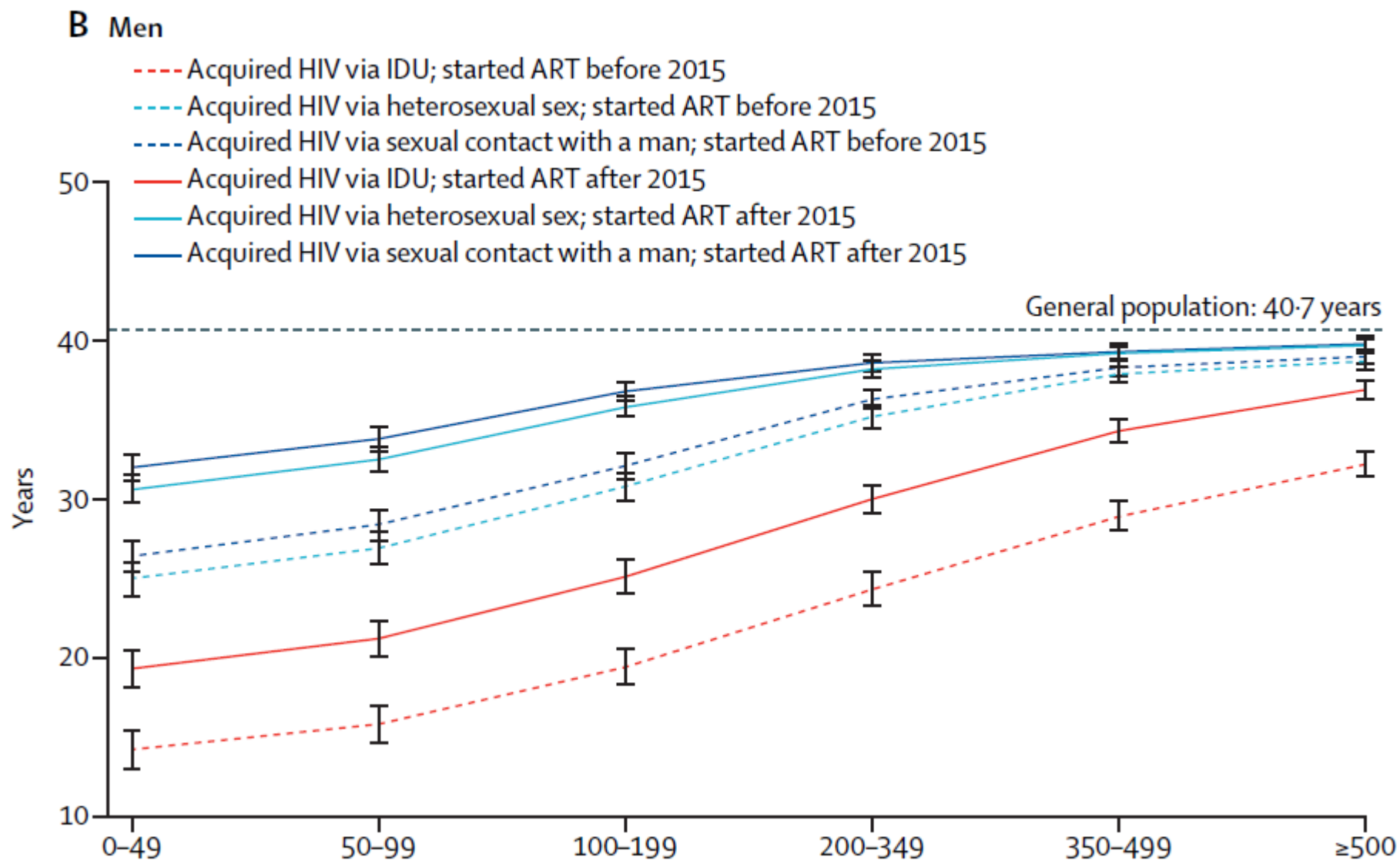


Figure: Estimated years of life left at age 40 years for women (A) and men (B) with HIV on ART who had suppressed viral loads and did not have AIDS at the start of follow-up

Data are stratified by CD4 cell count, HIV acquisition route, and ART start year. Error bars show 95% CIs.

ART=antiretroviral therapy. IDU=injecting drug use.



**Figure:** Estimated years of life left at age 40 years for women (A) and men (B) with HIV on ART who had suppressed viral loads and did not have AIDS at the start of follow-up

Data are stratified by CD4 cell count, HIV acquisition route, and ART start year. Error bars show 95% CIs.

ART=antiretroviral therapy. IDU=injecting drug use.

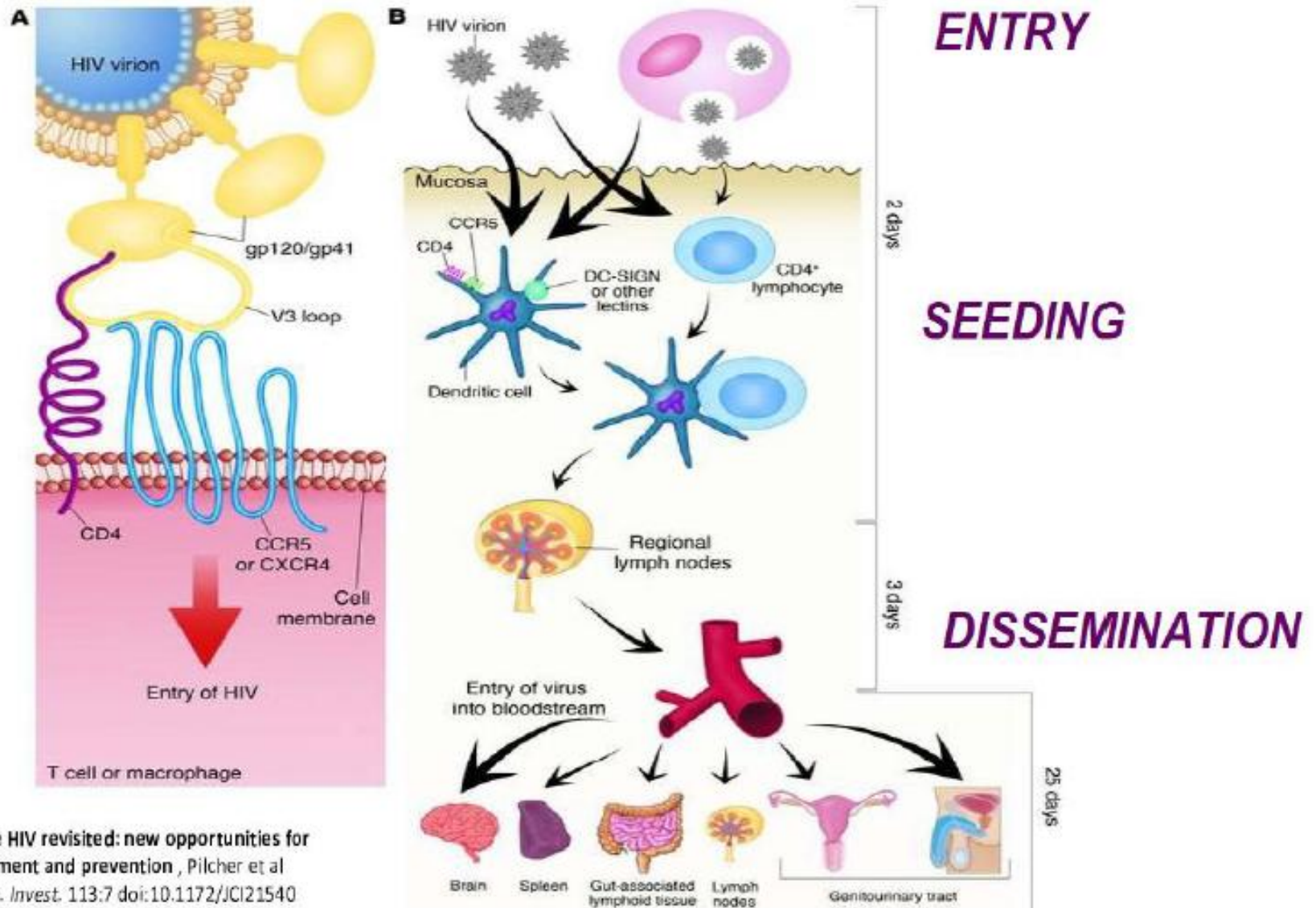
# Physiopathologie de l'infection



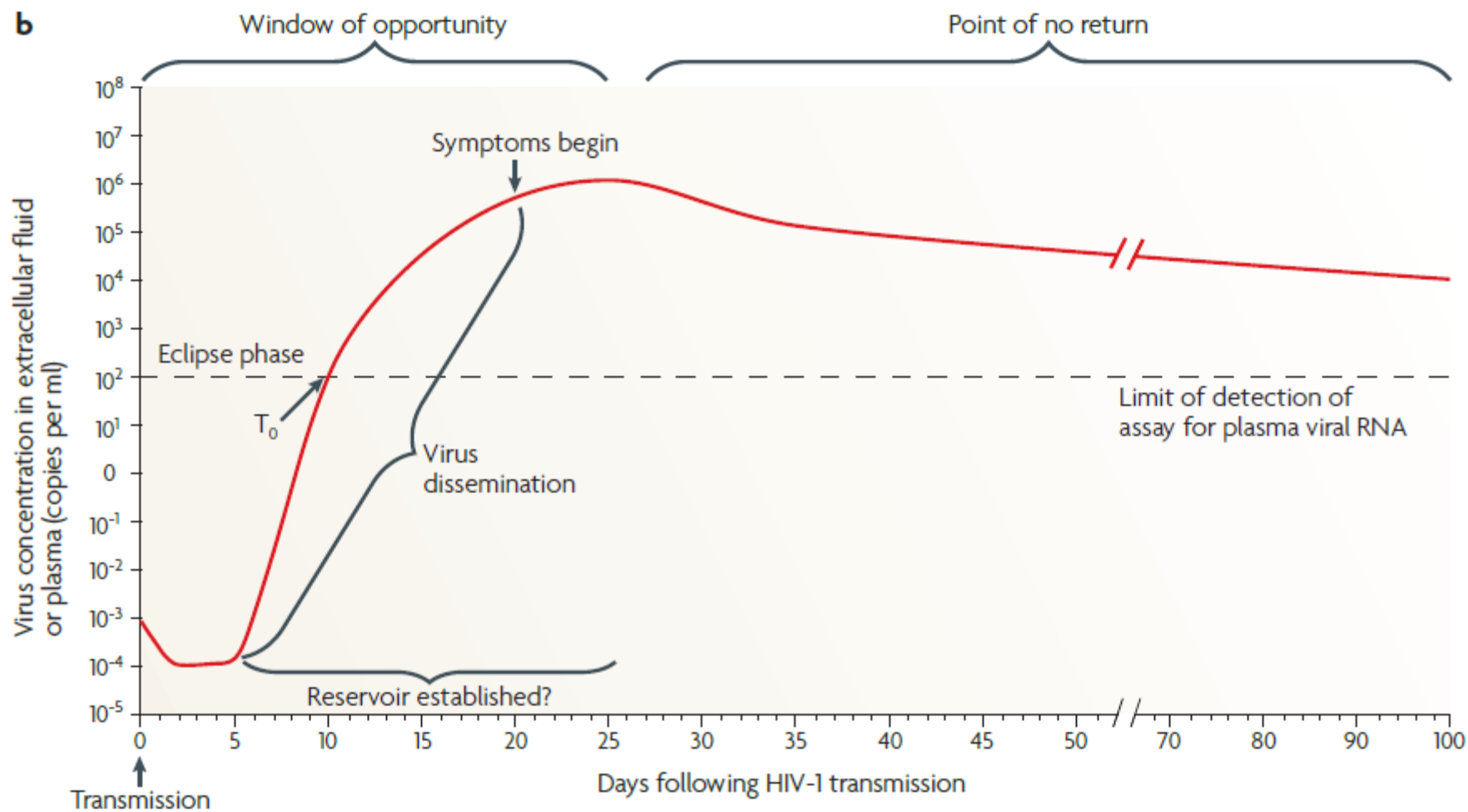
# Évènements lors de la primo-infection

- Pénétration dans la muqueuse
  - Gland, vagin, rectum
- Interaction locale avec les cellules de l'immunité
  - Impossible si mutation delta32 de CCR5
  - Rôle protecteur de certaines cellules dendritiques
  - Rôle facilitant de certaines autres
  - Infections des lymphocytes T CD4+ et des macrophages
  - Réplication/production locale
- Puis dissémination
  - Organes lymphatiques : en particulier tube digestif
    - Disparition de 80% des CD4+ du TD
    - Disparition de 50% des follicules lymphoïde du TD
  - Cerveau
  - ...

# Primoinfection et réservoir



Acute HIV revisited: new opportunities for treatment and prevention, Pilcher et al  
*J. Clin. Invest.* 113:7 doi:10.1172/JCI21540



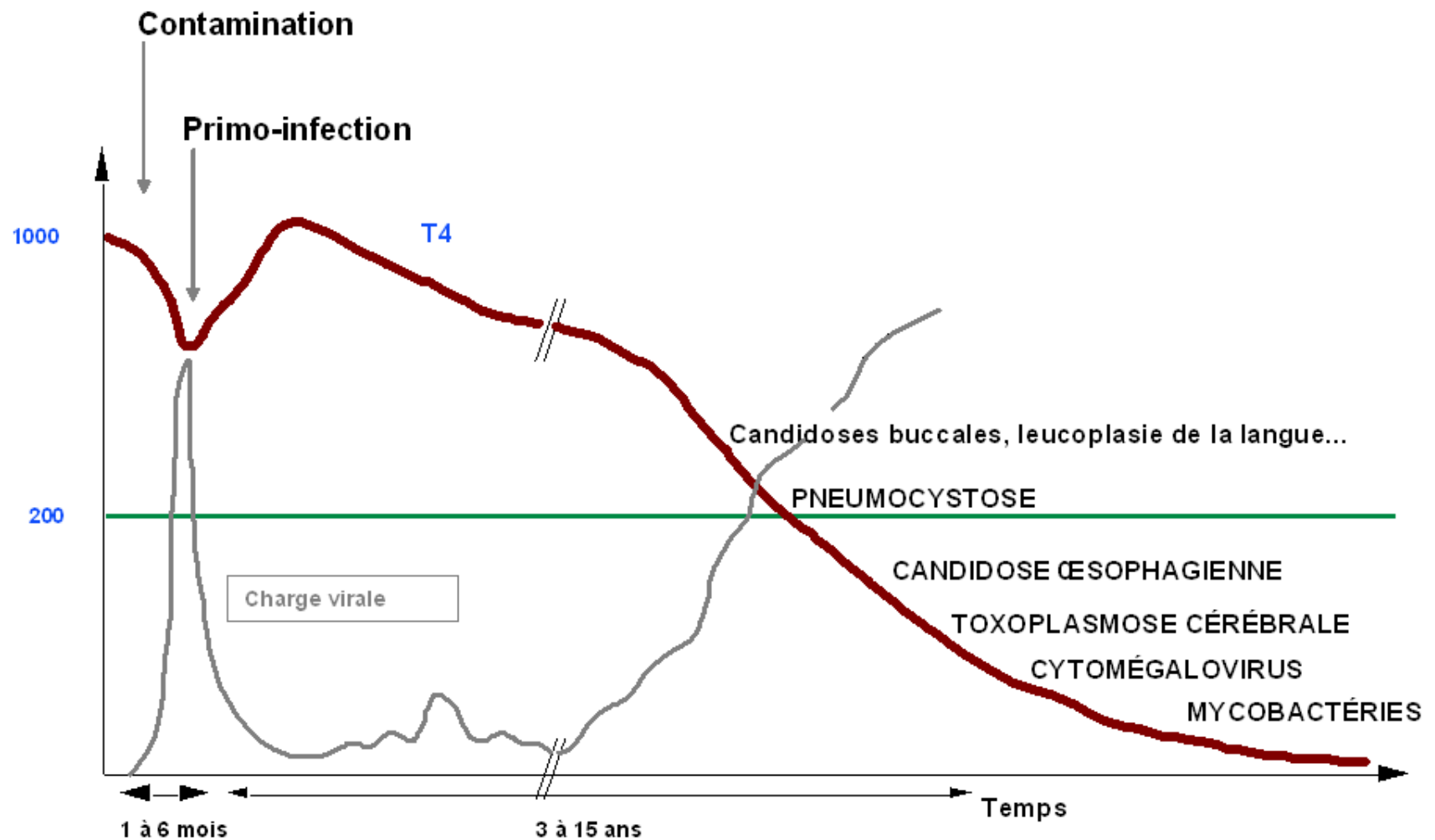
# Primo-infection

Tableau 1. Fréquence des anomalies cliniques la primo-infection

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Éruption maculo-papuleuse	55-73
Ulcérations buccales et/ou génitales	30-40
Polyadénopathie	57
Myalgies, arthralgies	30-60
Troubles digestifs : diarrhée, nausées	33
Céphalées	29-55
Autres signes neurologiques	13
Thrombopénie (< 150 000 plaquettes)	30-74
Neutropénie, anémie	35, 26
Lymphopénie (< 1 000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

J15 à M3  
après  
exposition

# Évolution naturelle



**Figure 2 Pathologies inaugurales de sida les plus fréquentes chez les adultes (France - Données au 31/12/2010 corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration) / Figure 2 Number of newly diagnosed AIDS indicative diseases in adults (France - Data up to 31/12/2010 adjusted for reporting delays and underreporting)**



<sup>a</sup> Pathologies isolées.

# De quoi les gens sont-ils malades ?

## De l'*immune activation*

Conséquences immunes

Conséquences cardiaques, cérébrales, hépatiques ...

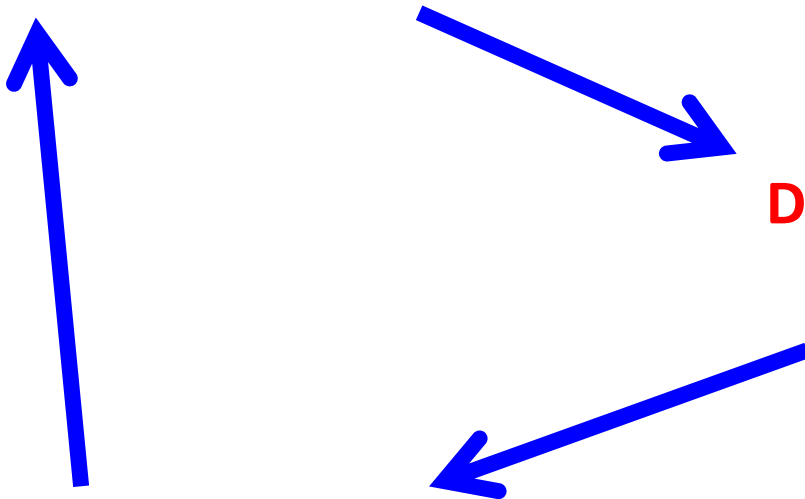
## De la lymphopénie TCD4+

Infection des TCD4+

Et surtout *immune activation*

Génératrice d'affections opportunistes

## Des affections opportunistes



Microbial  
translocation

Persistent  
HIV

Co-infections  
e.g., CMV, HCV

Activation  
of pDC

Altered  
Treg/Th17



A

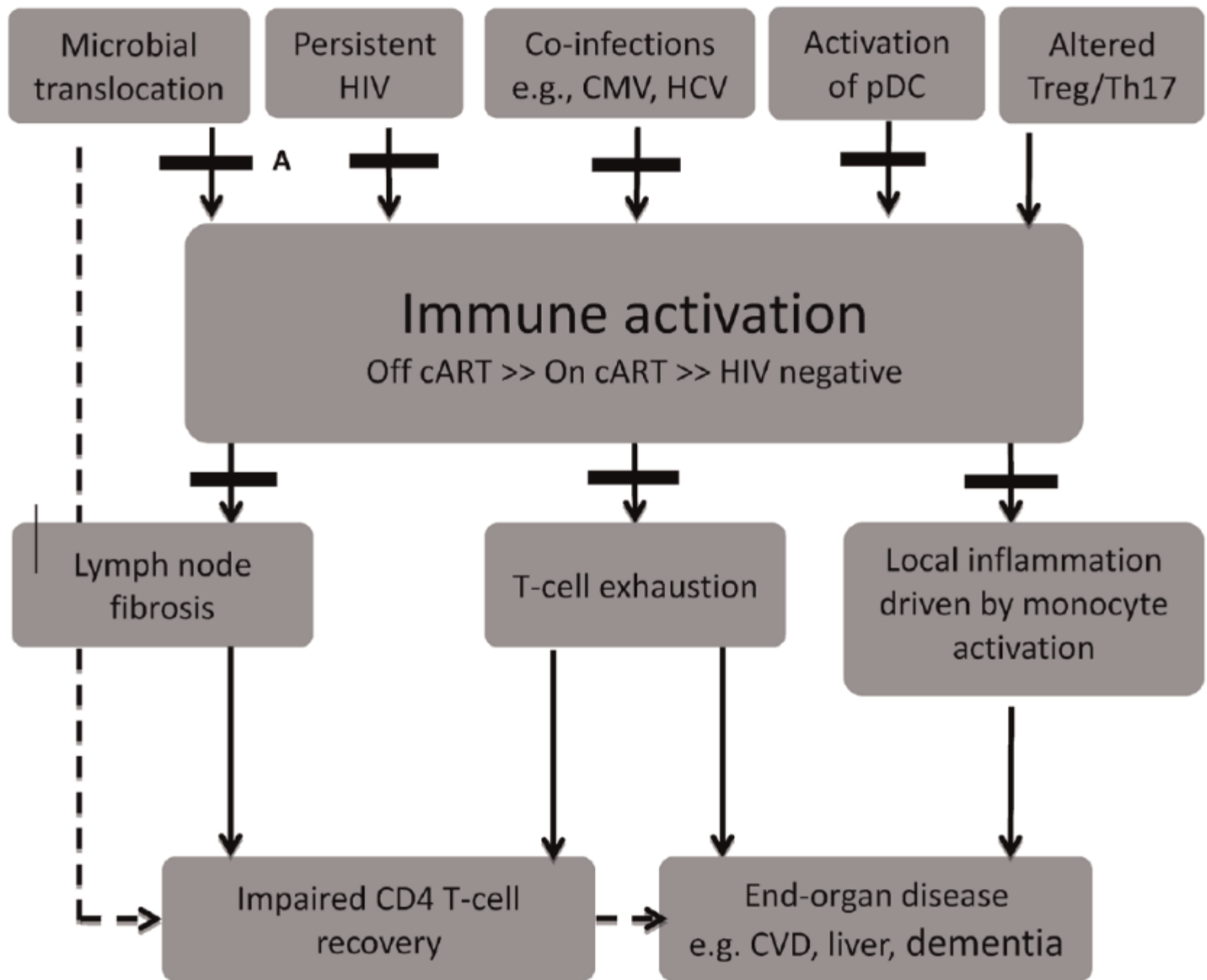


Immune activation

Off cART >> On cART >> HIV negative







# IA and CD4 lymphopenia

**Table 1. HIV-Related Characteristics and Activation Markers for Concordant and Discordant Patients**

Variable	Concordant patients (n = 135)	Discordant patients (n = 95)	P
Age, years	43 (39–50)	46 (42–50)	.061
Male sex, no. (%) of patients	100 (74)	78 (82)	.200
Time since HIV diagnosis, months	155 (108–197)	170 (88–242)	.310
Time receiving ART, months	131 (95–161)	114.5 (55–169)	.165
Time with VL <50 copies/mL, months	49 (31–73)	40 (27–60)	.030
Nadir CD4 T cell count, cells/ $\mu$ L	234 (132–319)	71 (28–135)	<.001
Nadir CD4 T cell count <200 cells/ $\mu$ L, no. (%) of patients	61 (45)	85 (90)	<.001
Absolute CD4 T cell count, cells/ $\mu$ L	632 (480–796)	249 (200–319)	<.001
CD4 T cell count, %	30 (26–36)	18 (14–21)	<.001
Time to achieve current CD4 T cell count, months <sup>a</sup>	131 (95–157)	113 (55–169)	.200
Absolute CD8 T cell count, cells/ $\mu$ L	805 (648–1112)	724 (510–986)	<.001
CD8 T cell count, %	51 (45–58)	41 (35–48)	.023
Current ART, no. (%) of patients			
PI	50 (37)	53 (55)	.007
NNRTI	84 (63)	43 (45)	.015
TDF-FTC (Truvada)	68 (50)	47 (49)	.187
ABV-3TC (Kivexa)	28 (21)	23 (24)	.165
HCV coinfection, no. (%) of patients	43 (32)	44 (46)	.028
HBV coinfection, no. (%) of patients	6 (4)	4 (4)	>.99
CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , % of CD8 T cells	8.2 (4.3–11.6)	12.4 (6.2–19.6)	<.001
CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , % of CD4 T cells	4.7 (3.2–6.9)	10.1 (6.7–19.2)	<.001

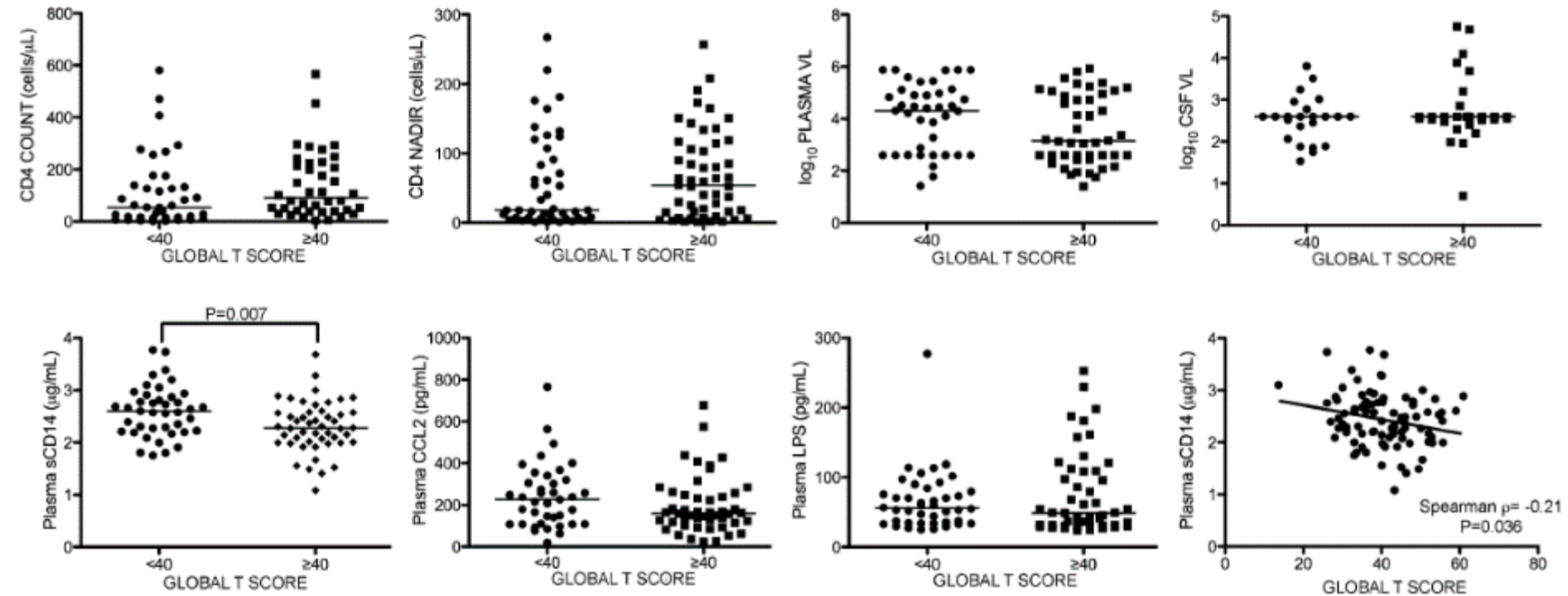
# IA and carotid intima-media thickness

**Table 4. Variable Selection of Regression Model for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Patients**

Model stage, variable	ICA			CCA		
	$\beta \pm SE$	P	Adjusted R <sup>2</sup>	$\beta \pm SE$	P	Adjusted R <sup>2</sup>
<b>First stage</b>						
Demographics characteristic			0.20			0.35
Age	0.02 $\pm$ 0.01	.15		0.02 $\pm$ <0.01	.001	
BMI	-0.02 $\pm$ 0.02	.39		<0.01 $\pm$ 0.01	.95	
Sex	-0.03 $\pm$ 0.27	.93		-0.04 $\pm$ 0.13	.73	
lipid-lowering drug use	0.36 $\pm$ 0.19	.06		-0.07 $\pm$ 0.09	.49	
Waist-to-hip ratio	2.66 $\pm$ 1.39	.06		1.75 $\pm$ 0.69	.01	
Systolic blood pressure	0.01 $\pm$ <0.01	.11		<0.01 $\pm$ <0.01	.23	
Laboratory value			<0.01			0.02
Non-HDL cholesterol	<0.01 $\pm$ <0.01	.45		<0.01 $\pm$ <0.01	.25	
Triglycerides	<0.01 $\pm$ <0.01	.37		<0.01 $\pm$ <0.01	.62	
Total cholesterol	<0.01 $\pm$ <0.01	.99		<0.01 $\pm$ <0.01	.45	
HOMA-IR	0.01 $\pm$ 0.02	.56		<0.01 $\pm$ 0.01	.56	
HIV infection measurement			0.05			<0.01
Absolute CD4 cell count	<0.01 $\pm$ <0.01	.44		<0.01 $\pm$ <0.01	.67	
Nadir CD4 cell count	<0.01 $\pm$ <0.01	.86		<0.01 $\pm$ <0.01	.78	
HIV duration	0.03 $\pm$ 0.02	.25		<0.01 $\pm$ 0.01	.70	
NNRTI receipt duration	<0.01 $\pm$ <0.01	.05		<0.01 $\pm$ <0.01	.19	
NRTI receipt duration	<0.01 $\pm$ <0.01	.05		<0.01 $\pm$ <0.01	.20	
PI receipt duration	<0.01 $\pm$ <0.01	.03		<0.01 $\pm$ <0.01	.40	
Biomarker			0.10			0.03
sVCAM	<0.01 $\pm$ <0.01	.04		<0.01 $\pm$ <0.01	.02	
MPO	<0.01 $\pm$ <0.01	.04		<0.01 $\pm$ <0.01	.07	
vWF	<0.01 $\pm$ <0.01	.02		<0.01 $\pm$ <0.01	.08	
TNF- $\alpha$	<0.01 $\pm$ <0.01	.03		<0.01 $\pm$ <0.01	.13	
sTNFR-I	<0.01 $\pm$ <0.01	.58		<0.01 $\pm$ <0.01	.54	
sTNFR-II	<0.01 $\pm$ <0.01	.64		<0.01 $\pm$ <0.01	.36	
ICAM-1	<0.01 $\pm$ <0.01	.98		<0.01 $\pm$ <0.01	.55	
hsCRP	<0.01 $\pm$ <0.01	.79		<0.01 $\pm$ <0.01	.36	
IL-6	<0.01 $\pm$ <0.01	.25		<0.01 $\pm$ <0.01	.21	
<b>Second stage</b>						
Age	0.03 $\pm$ 0.01	.01	0.23	0.03 $\pm$ <0.01	<.001	0.40
Waist-to-hip ratio	1.13 $\pm$ 1.31	.40		1.39 $\pm$ 0.61	.03	
Lipid-lowering drug use	0.34 $\pm$ 0.18	.07		-0.07 $\pm$ 0.09	.43	
NNRTI receipt duration	<0.01 $\pm$ <0.01	.81		...		
NRTI receipt duration	<0.01 $\pm$ <0.01	.36		...		
PI receipt duration	<0.01 $\pm$ <0.01	.33		...		
sVCAM-1	<0.01 $\pm$ <0.01	.02		<0.01 $\pm$ <0.01	.34	
MPO	<0.01 $\pm$ <0.01	.06		<0.01 $\pm$ <0.01	.04	
vWF	<0.01 $\pm$ <0.01	.27		<0.01 $\pm$ <0.01	.22	
TNF- $\alpha$	<0.01 $\pm$ <0.01	.05		<0.01 $\pm$ <0.01	.16	
<b>Final model</b>						
Age	0.03 $\pm$ <0.01	<.001	0.27	0.03 $\pm$ <0.01	<.001	0.38
Waist-to-hip ratio	...			1.53 $\pm$ 0.59	.01	
Lipid-lowering drug use	0.30 $\pm$ 0.16	.07		...		
sVCAM-1	<0.01 $\pm$ <0.01	.02		...		
MPO	<0.01 $\pm$ <0.01	.03				
TNF- $\alpha$	<0.01 $\pm$ <0.01	.03		<0.01 $\pm$ <0.01	.11	

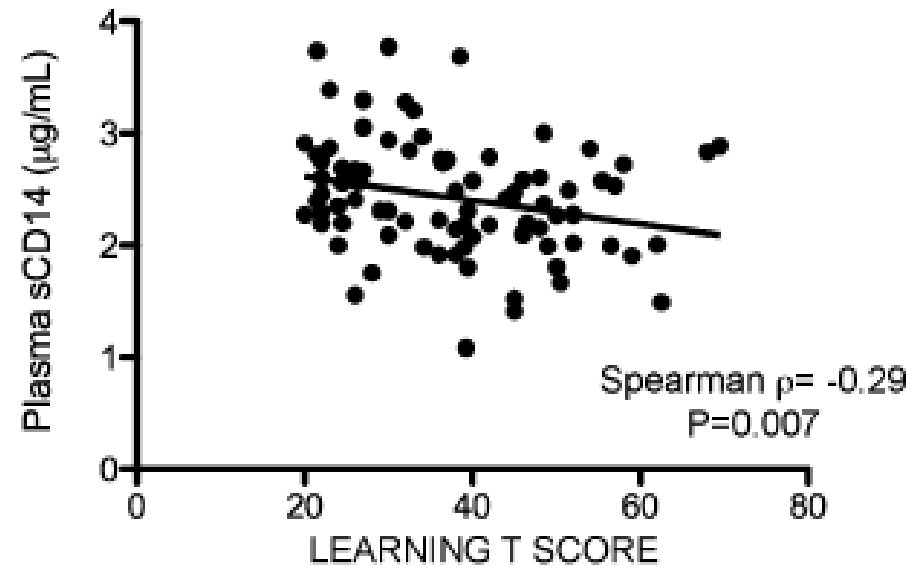
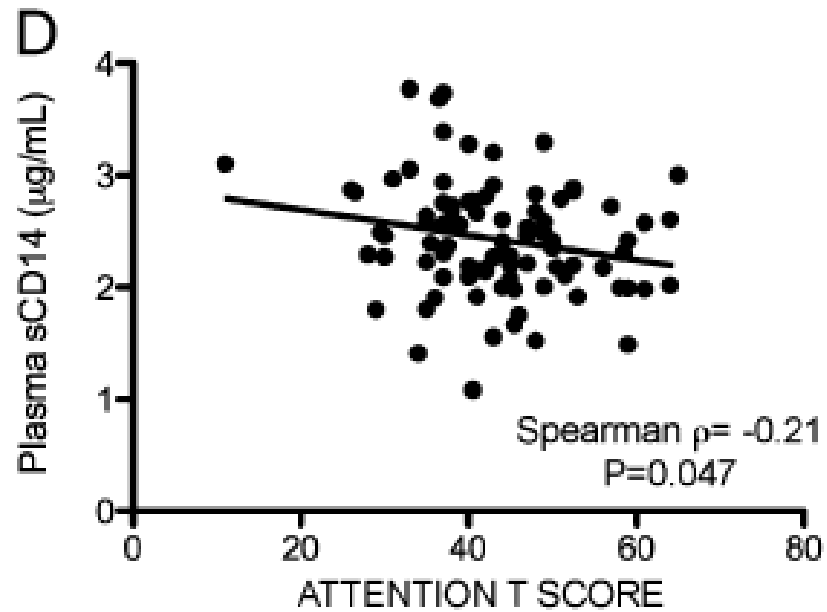
Ross 2009

## IA and neurocognitive disorders



Lyons 2011

## *IA and neurocognitive disorders*



Lyon 2011

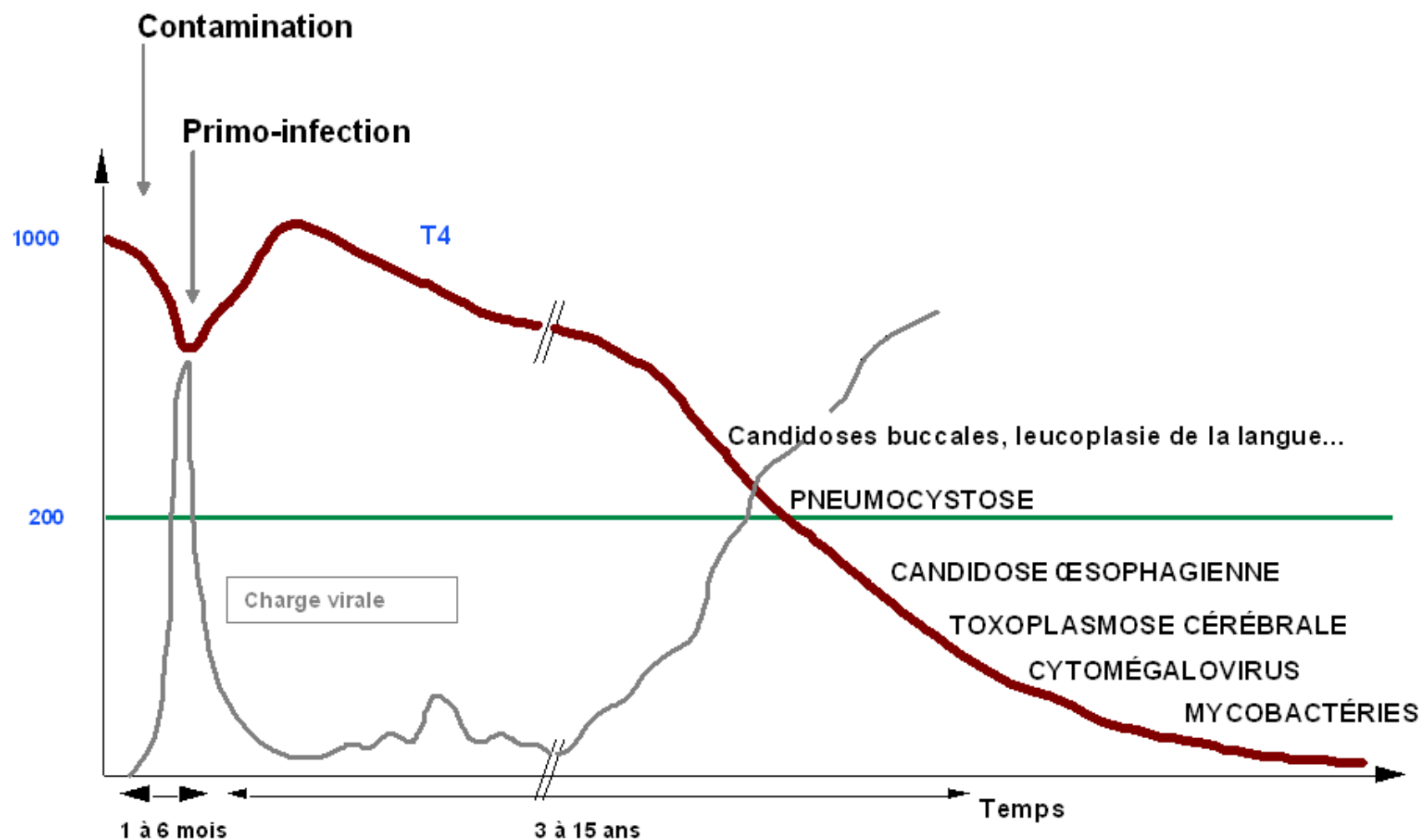
# Il existe une réponse immune anti-VIH ... mais

- Énorme variabilité virale
- Échappement par mutation
- Effet délétère de l'activation immune
- Inefficace sur les réservoirs du fait de l'intégration

# Conséquences de l'intégration du génome viral dans le génome cellulaire

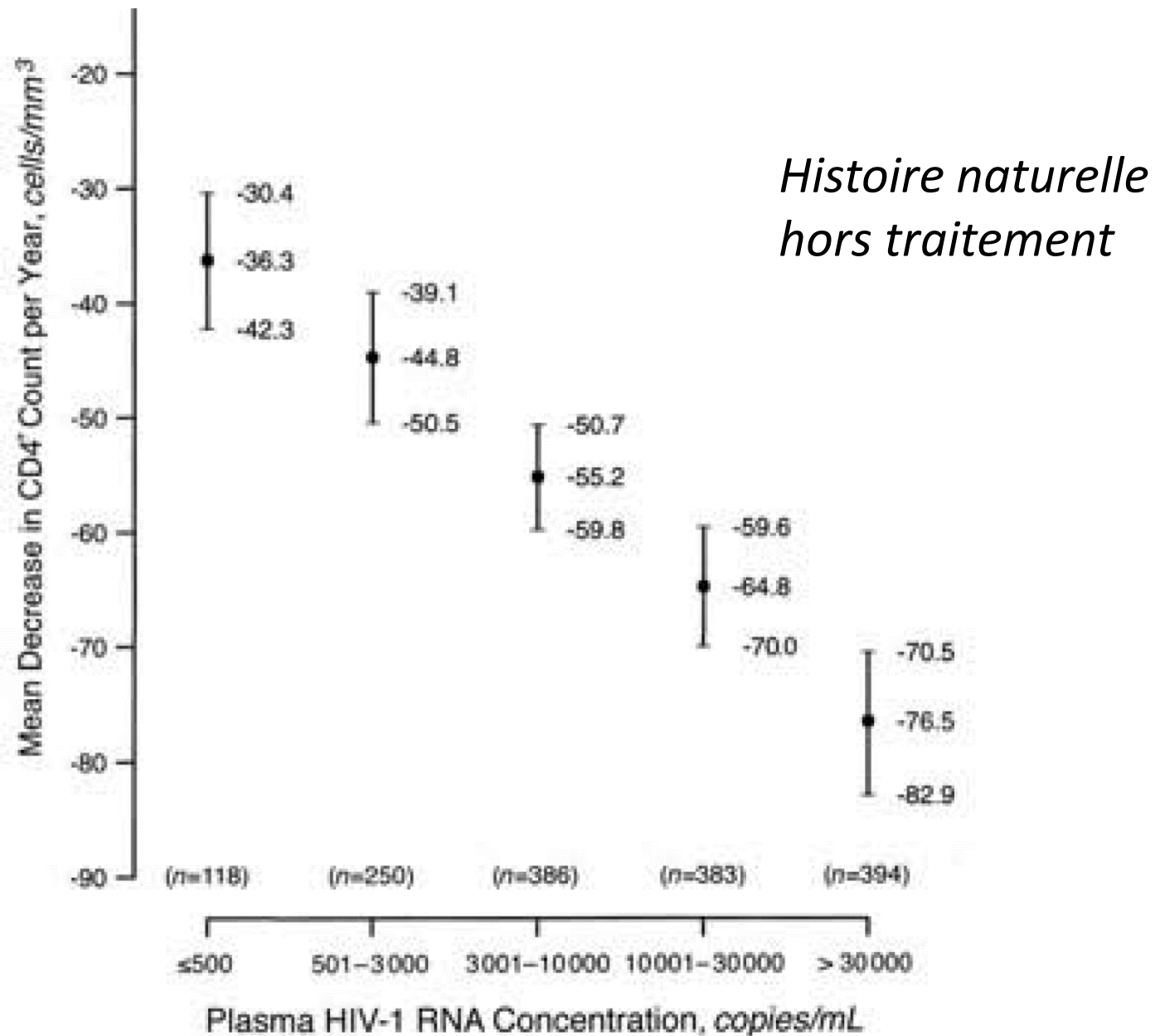
- « Archivage » de toutes les formes de virus générées
  - Donc de toutes les souches résistantes
  - Toute résistance est définitive (*quoiqu'on revienne sur ce concept ...*)
- Toutes les cellules infectées n'expriment pas les Ag viraux
  - Et ne sont donc pas éliminées par l'immunité
- Génération de réservoirs plus ou moins définitifs
  - Que n'influencent pas les antirétroviraux, qui ne sont actifs que sur la production de virus et l'infection de nouvelles cellules

# Évolution naturelle





# Progression de la lymphopénie selon la CV



# Progression vers le SIDA et survie en fonction du taux d'ARN-VIH plasmatique initial

ARN-VIH nombre de copies/ml	Risque de survenue du SIDA à 6 ans (%)	Risque de décès à 6 ans (%)
< 500	5,4	0,9
501 - 3 000	16,6	6,3
3 001 - 10 000	31,7	18,1
10 001 - 30 000	55,2	34,9
> 30 000	80	69,5

*Histoire naturelle  
hors traitement*

# Classification clinique de l'infection par le VIH pour les adultes et les adolescents (CDC – 1993)

## ❑ STADE A

Infection par le VIH asymptomatique  
Primo-infection symptomatique  
Lymphadénopathie persistante généralisée

## ❑ STADE B

Manifestations cliniques ne faisant pas partie de la catégorie C et :

- liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
- ayant une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée

## ❑ STADE C

SIDA de l'adulte :

- infections opportunistes
- syndrome cachectique
- encéphalopathie / VIH
- néoplasies : cancer du col invasif ; sarcome de Kaposi ; lymphomes

*Classification complètement dépassée car élaborée à une époque où on ne pouvait que progresser vers le pire, pas s'améliorer ...*

Diagnostic et bilan

# Diagnostic

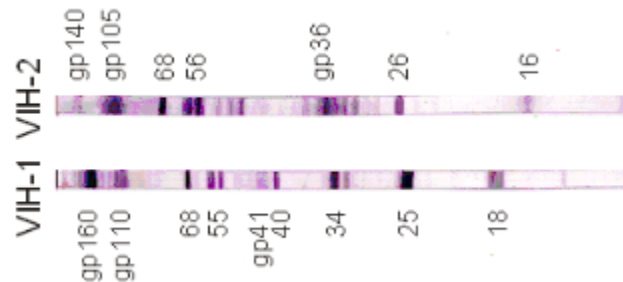
- Repose sur un test combiné ET en 2 étapes
  - Combiné car ELISA pour les Ac totaux ET antigénémie p24
  - 2 étapes car confirmation des Ac par un Western blot

# Diagnostic

- Repose sur un test combiné ET en 2 étapes
  - Combiné car ELISA pour les Ac totaux ET antigénémie p24
  - 2 étapes car confirmation des Ac par un Western blot
- Antigénémie p24 : dès *J15*
- ELISA : à partir de *J21*, *séroconversion jusqu'à 6 sem après contagé*
  - Sensibilité 100%, spécificité 99%

# Diagnostic

- Repose sur un test combiné ET en 2 étapes
  - Combiné car ELISA pour les Ac totaux ET antigénémie p24
  - 2 étapes car confirmation des Ac par un Western blot
- Antigénémie p24 : dès **J15**
- ELISA : à partir de **J21**, *séroconversion jusqu'à 6 sem après contagé*
  - Sensibilité 100%, spécificité 99%
- Western blot : **J 21**, *séroconversion jusqu'à 6 sem après contagé*
  - Spécificité 100% : au moins 3 bandes, au moins pour 2 Ag d'enveloppe



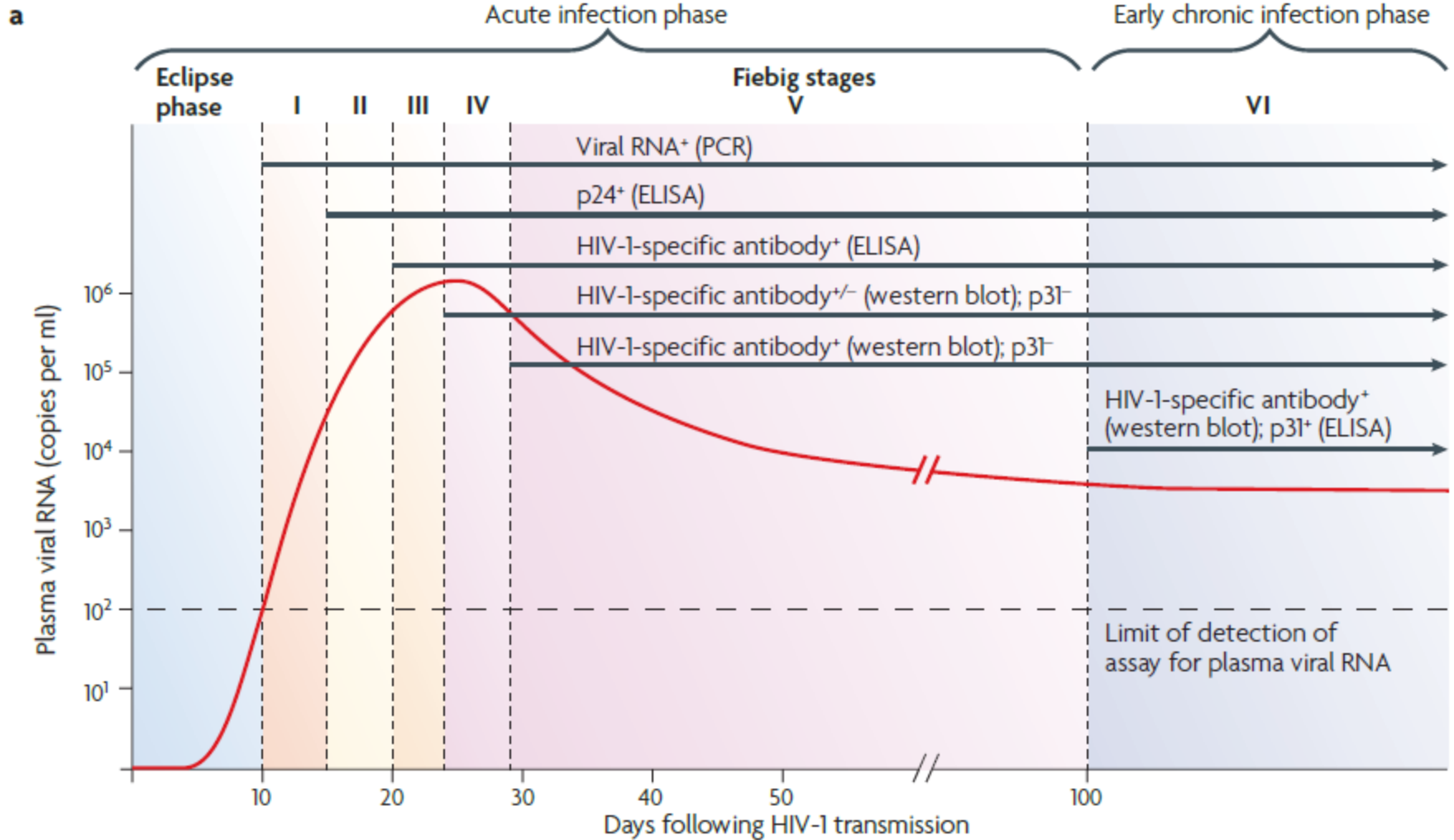
- Test rapide : **J21**, *séroconversion jusqu'à (6-)12 sem après contagé*

# Diagnostic

- Repose sur un test combiné ET en 2 étapes
  - Combiné car ELISA pour les Ac totaux ET antigénémie p24
  - 2 étapes car confirmation des Ac par un Western blot
- Antigénémie p24 : dès **J15**
- ELISA : à partir de **J21**, *séroconversion jusqu'à 6 sem après contage*
- Western blot : **J 21**, *séroconversion jusqu'à 6 sem après contage*
- Test rapide : **J21**, *séroconversion jusqu'à 12 sem après contage*
- **Quantification de l'ARN viral : dès J10**



# Stades de Fiebig



# Quand penser à faire un dépistage ?

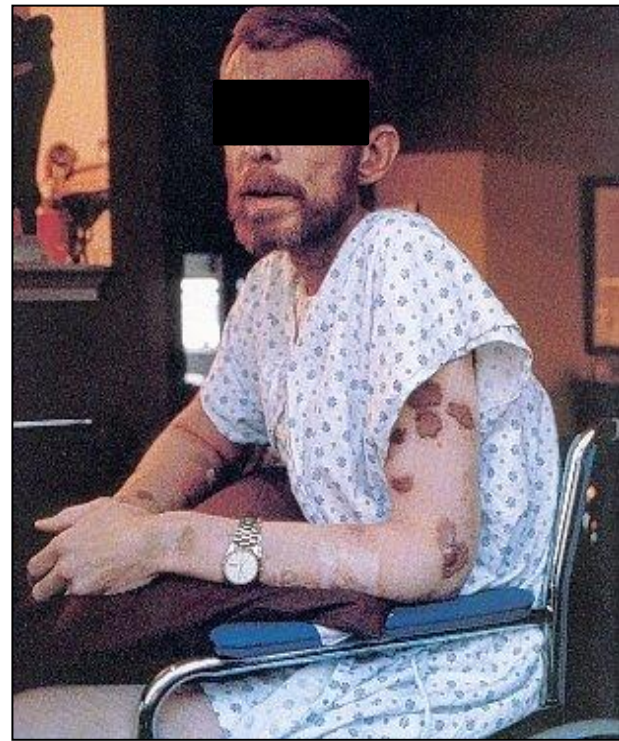
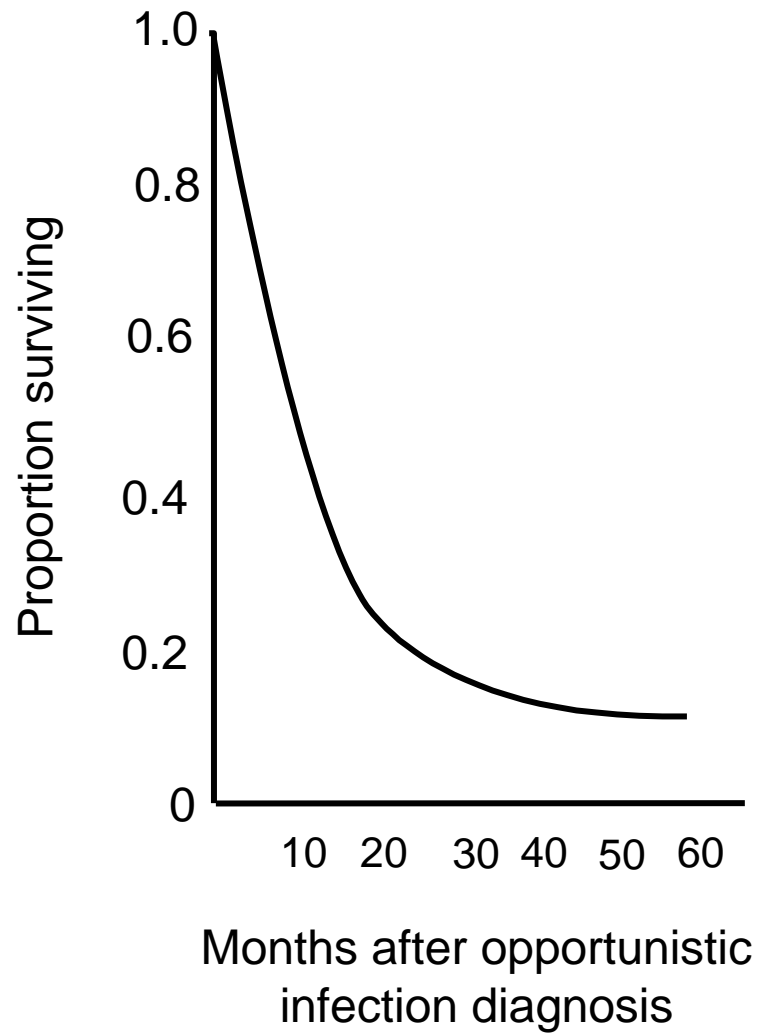
- **AEG, fièvre, amaigrissement, sueurs**
- **Cytopénie** (thrombopénie en particulier : PTI lié au VIH)
- **Infection potentiellement opportuniste**
  - Pneumopathie trainante
  - Trouble neurologique mal expliqué
  - Toute infection d'évolution non favorable sous traitement
- **Systématiquement devant certaines infections**
  - MST, y compris condylomes
  - Tuberculose
  - Infections à répétitions
- **Proposer largement, y compris sans FDR**
  - Évènement dans la vie sentimentale, voyage, migrant, contraception ...

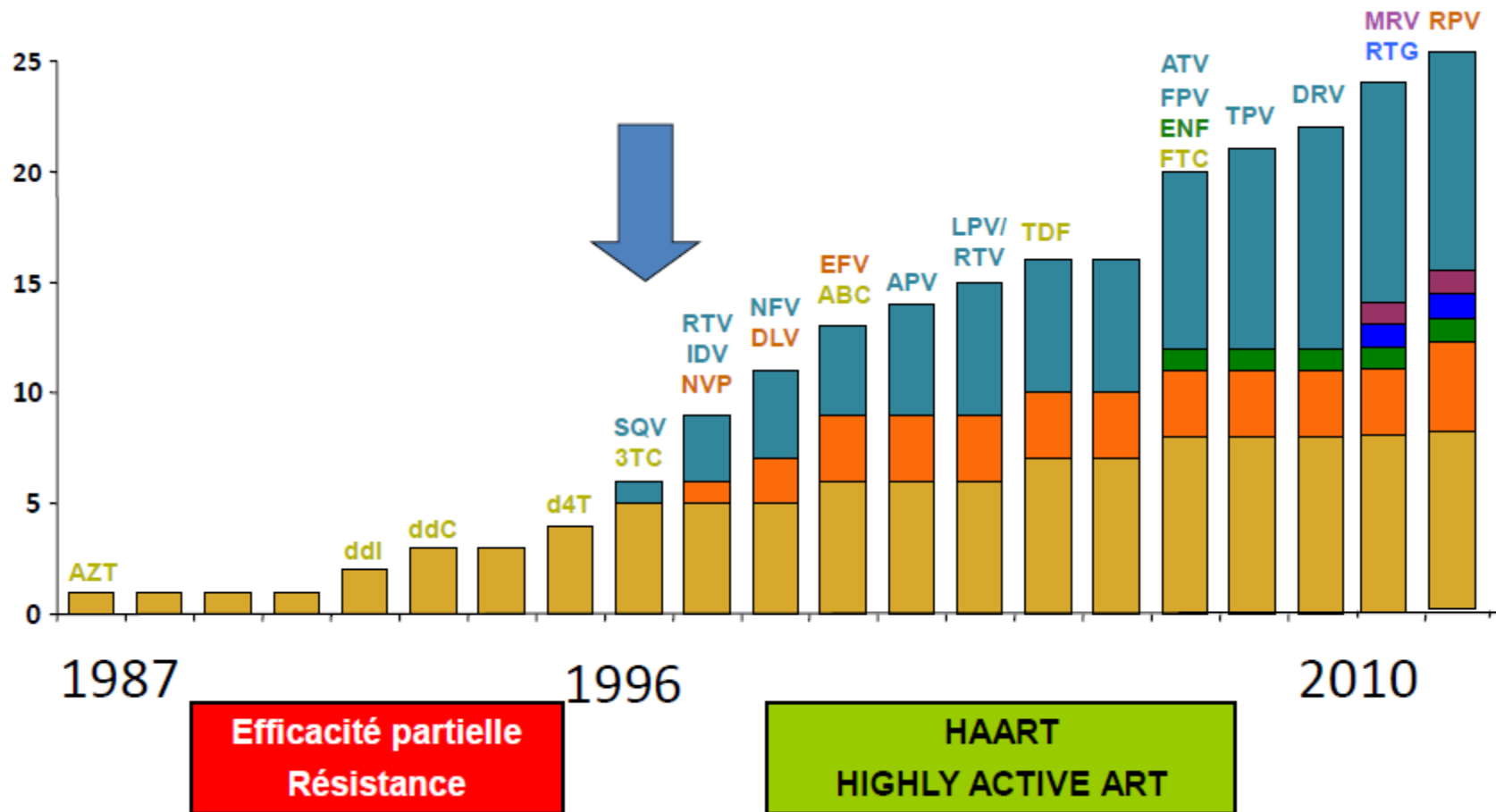
# Bilan d'une découverte de séropositivité VIH

- **Bilan de l'infection virale**
  - Taux de LT CD4 sanguins
  - Charge virale VIH plasmatique
  - Génotypage (séquençage des gènes des cibles) des résistances du VIH
- **Bilan des coinfections silencieuses**
  - Sérologies HBV, HCV, syphilis
  - Sérologies CMV et *Toxoplasma* (si lymphopénie profonde)
- **Recherche de pathologies opportunistes**
  - Radiographie pulmonaire
  - Fond d'œil si TCD4 < 100/mm<sup>3</sup>
  - ELISpot tuberculose (pour détecter une tuberculose latente)
- **Bilans des comorbidités, recherche de paramètres influençant le traitement**
  - Ionogramme-créatininémie, bandelette urinaire
  - TGO, TGP, gGT
  - NFS
  - Bilan lipidique : cholestérol HDL, LDL, et triglycérides
  - Glycémie à jeun
  - Recherche de l'allèle 5701 du HLA-I B

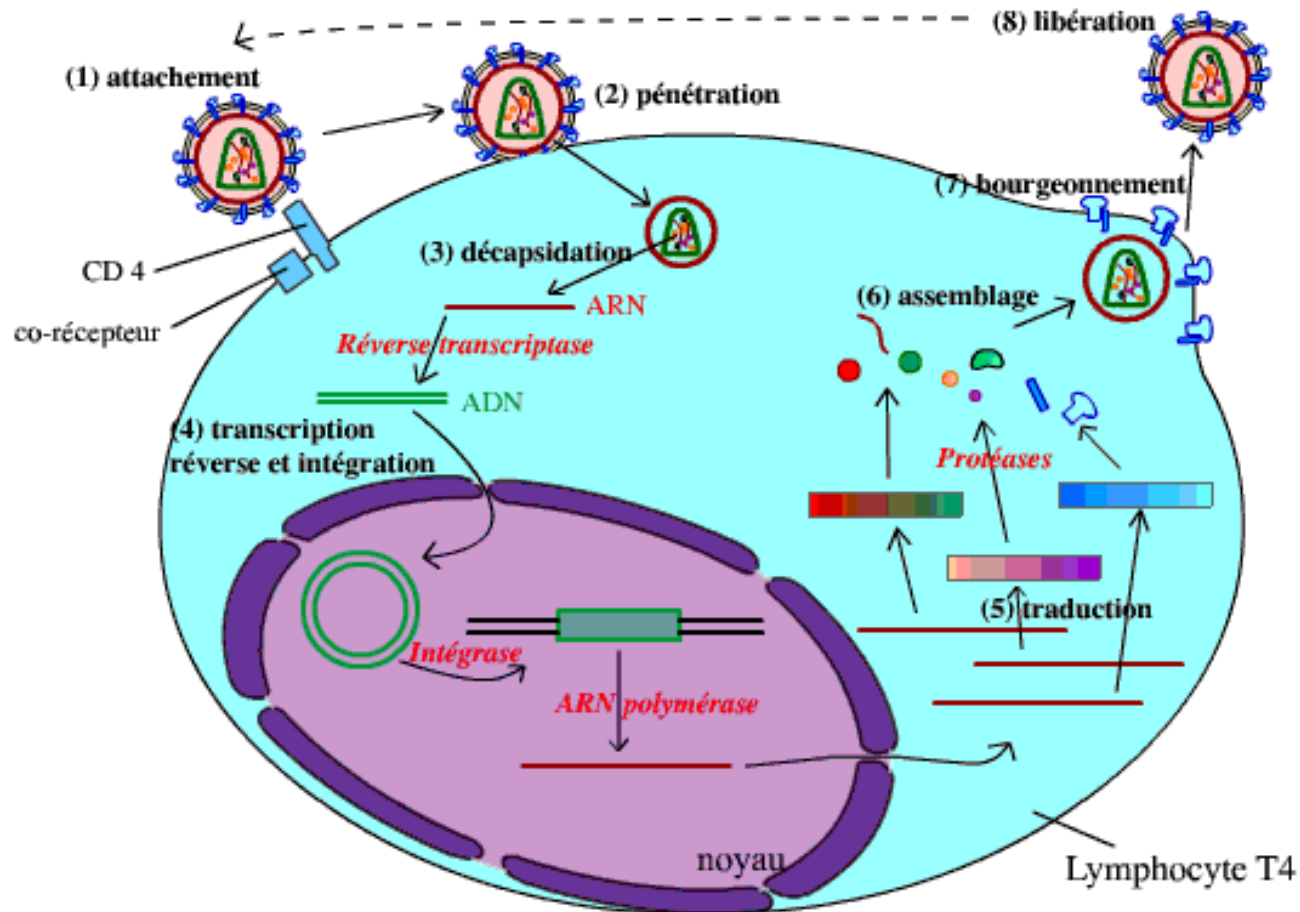
# Antirétroviraux

# Survive 1981-1987





# Étapes de la réplication virale

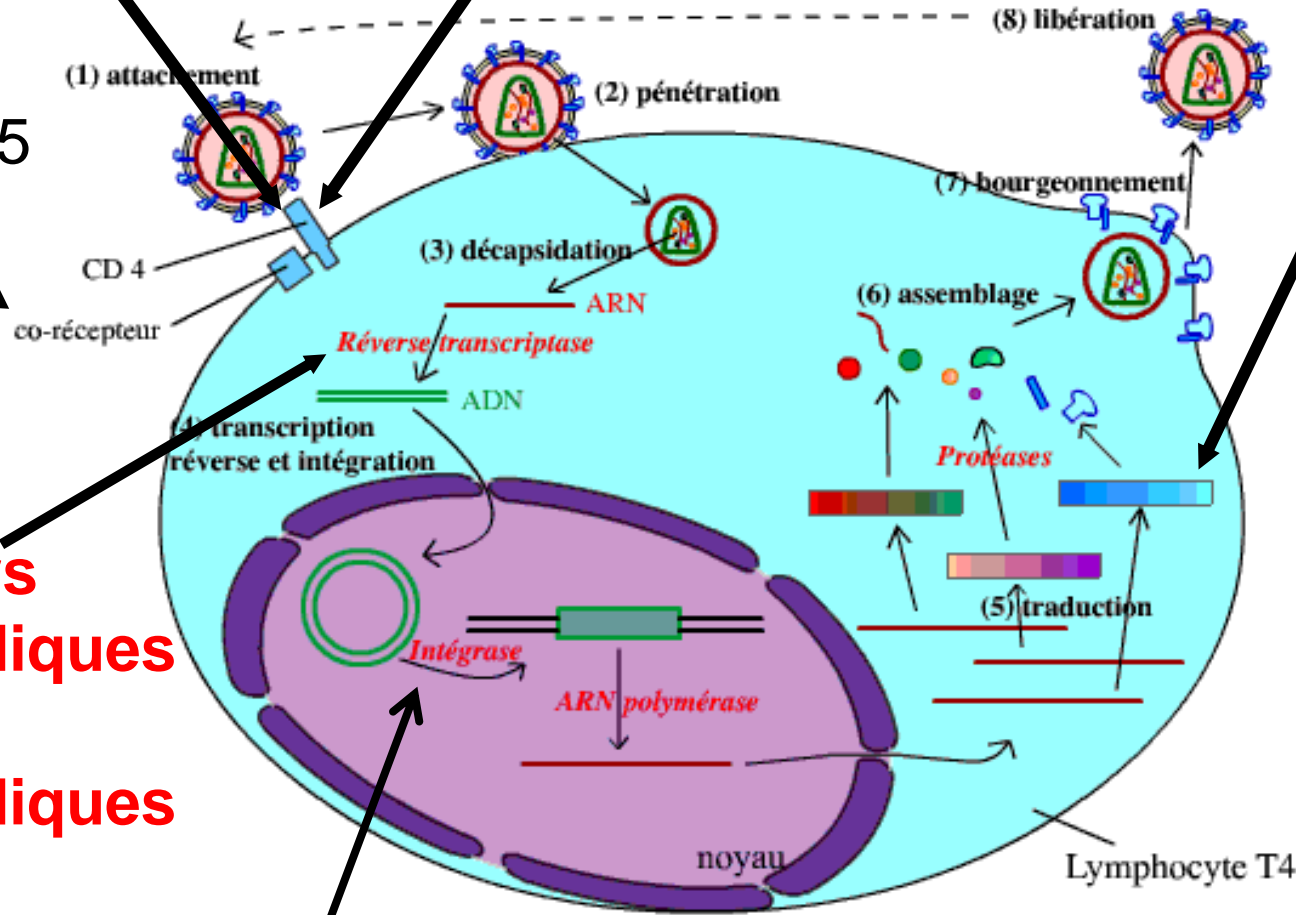


**Inhibiteur d'attachement**

**Inhibiteurs de protéase**

**Inhibiteurs de fusion**

**Anti-CCR5**

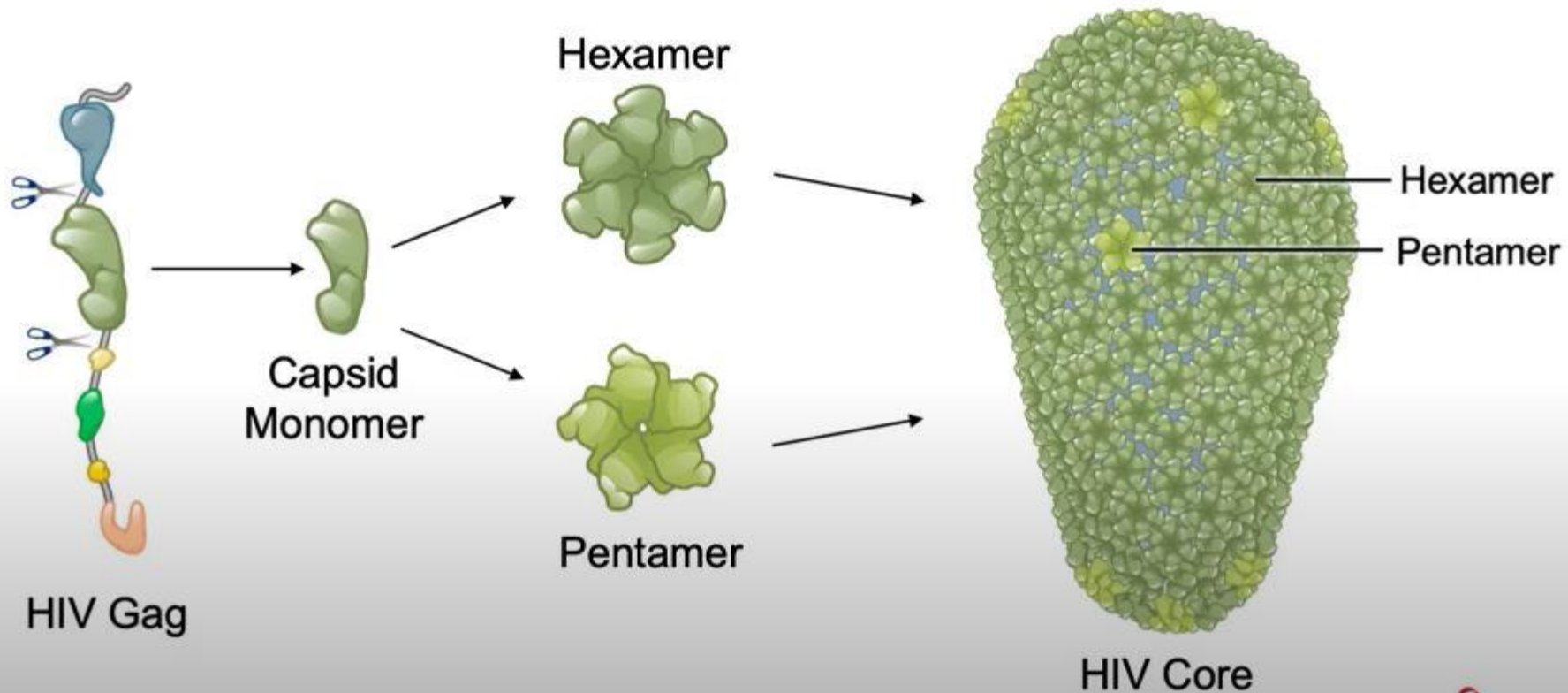


**Inhibiteurs  
nucléosidiques  
et non  
nucléosidiques  
de la RT**

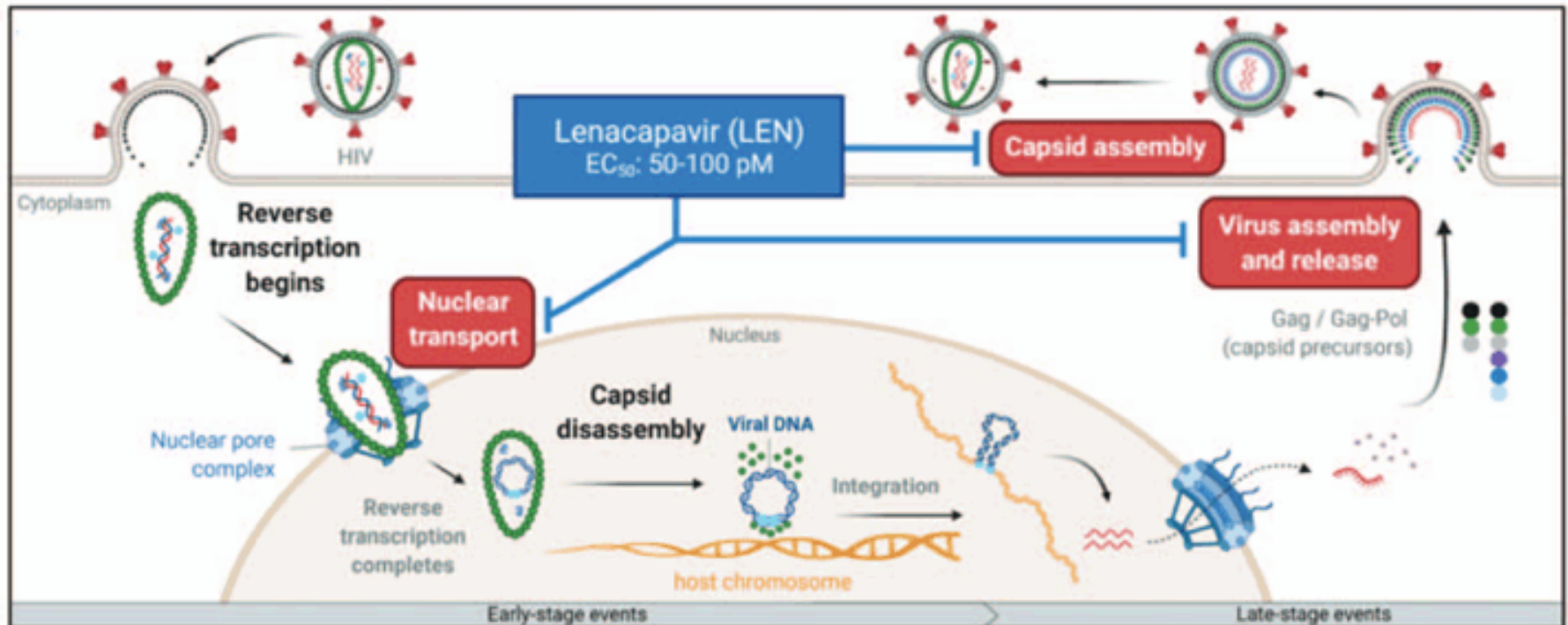
**Anti-intégrase**



# HIV Capsid and Core Formation



# LEN Targets Multiple Stages of HIV Replication Cycle

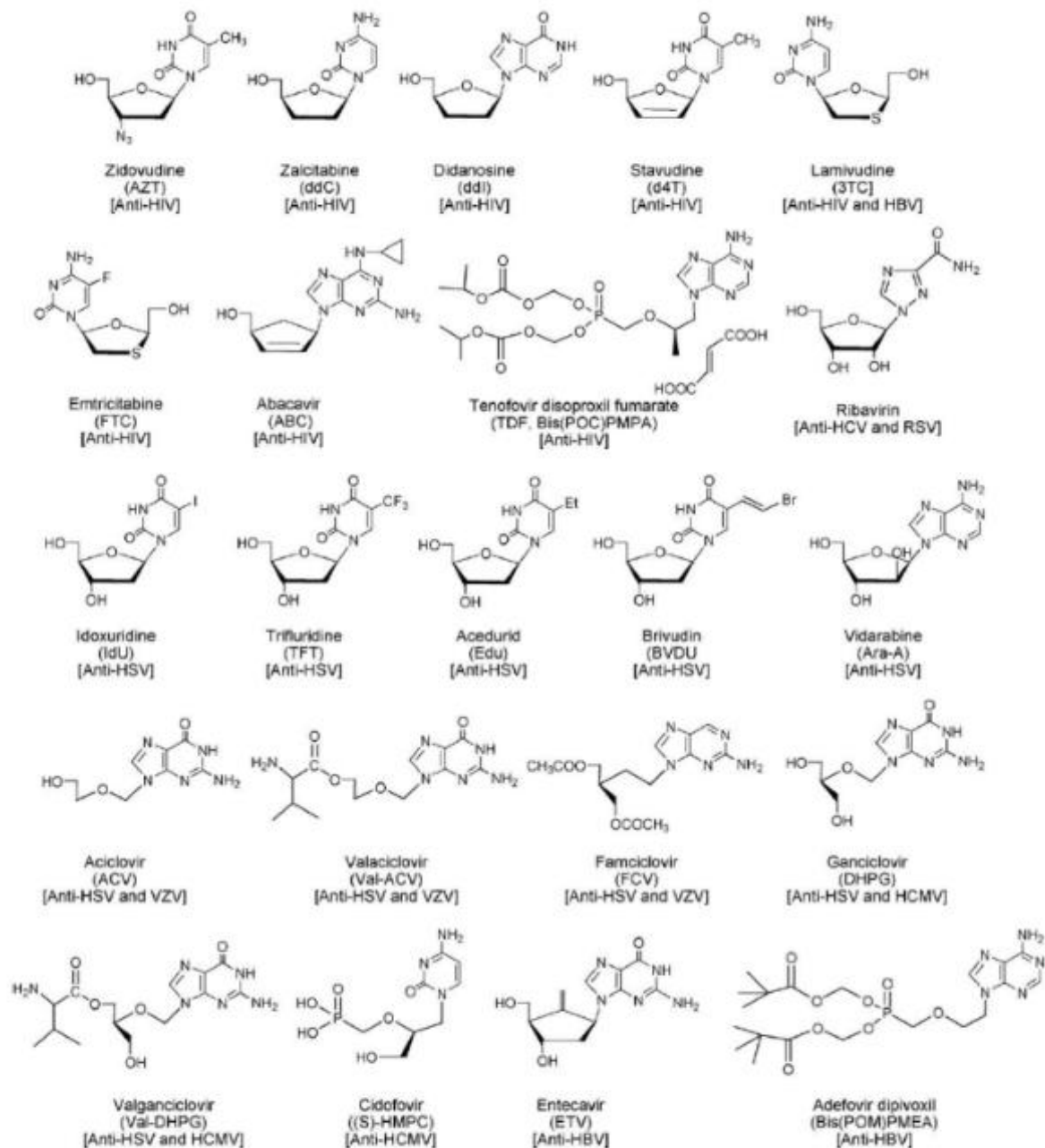


# Inhibiteurs nucléosi(ti\*)diques de la RT

- AZT en 1986
- Puis D4T, 3TC, DDI, DDC
- Puis FTC, ABC, ténofovir\*
- Actuellement utilisés :
  - 3TC=lamivudine, FTC=emtricitabine
  - Ténofovir
  - Abacavir

# Analogues nucléosidiques

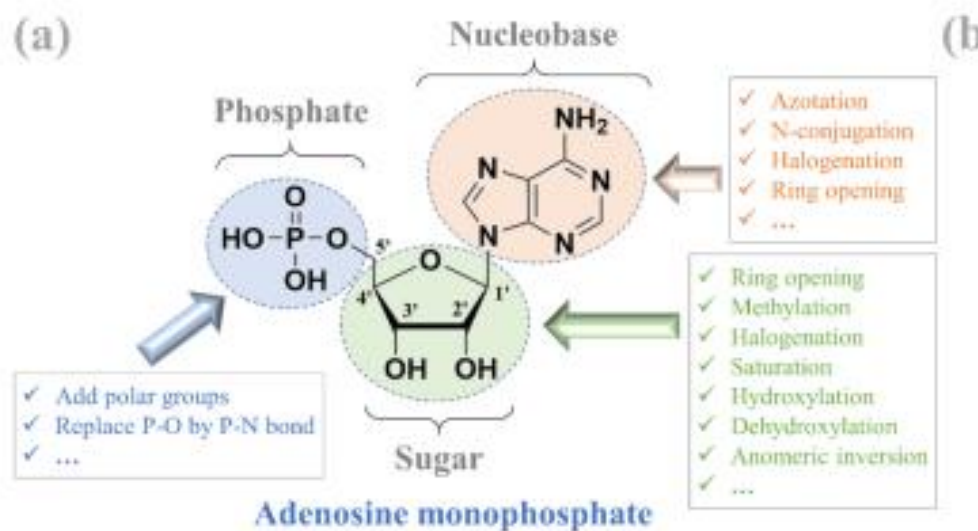
<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/923/pdf?version=1613611922>



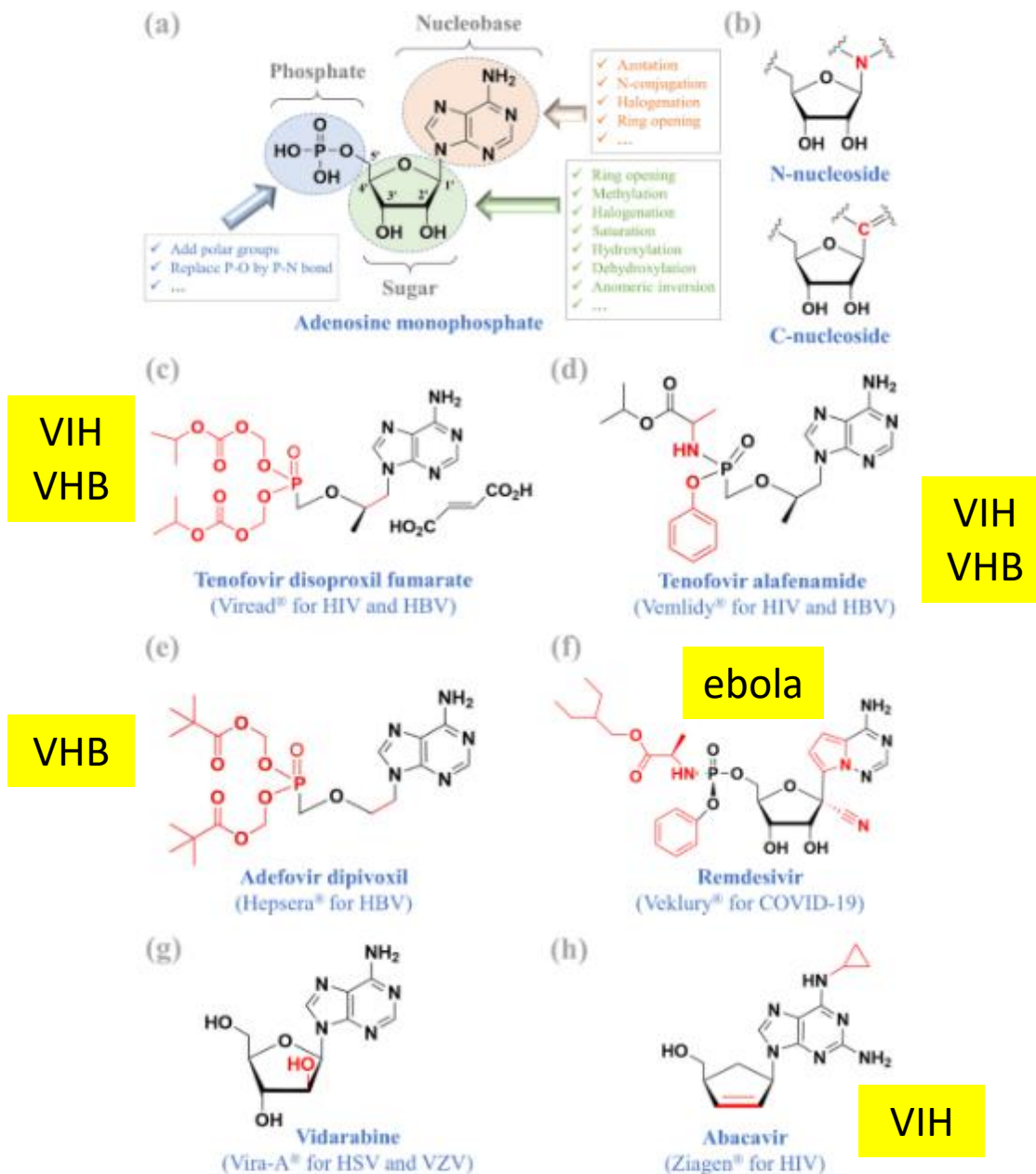
**Figure 4.1:** Nucleoside analogues currently used in antiviral therapy.

# Analogues de l'adénosine

<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/923/pdf?version=1613611922>

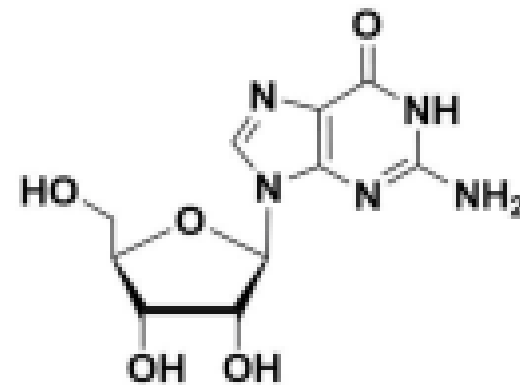


# Analogues de l'adénosine



**Figure 1.** Adenosine monophosphate (a), N-nucleoside and C-nucleoside (b), and six approved adenosine nucleos(t)ide analogues (c–h).

# Analogues de la guanosine



Guanosine



# Analogues de la guanosine

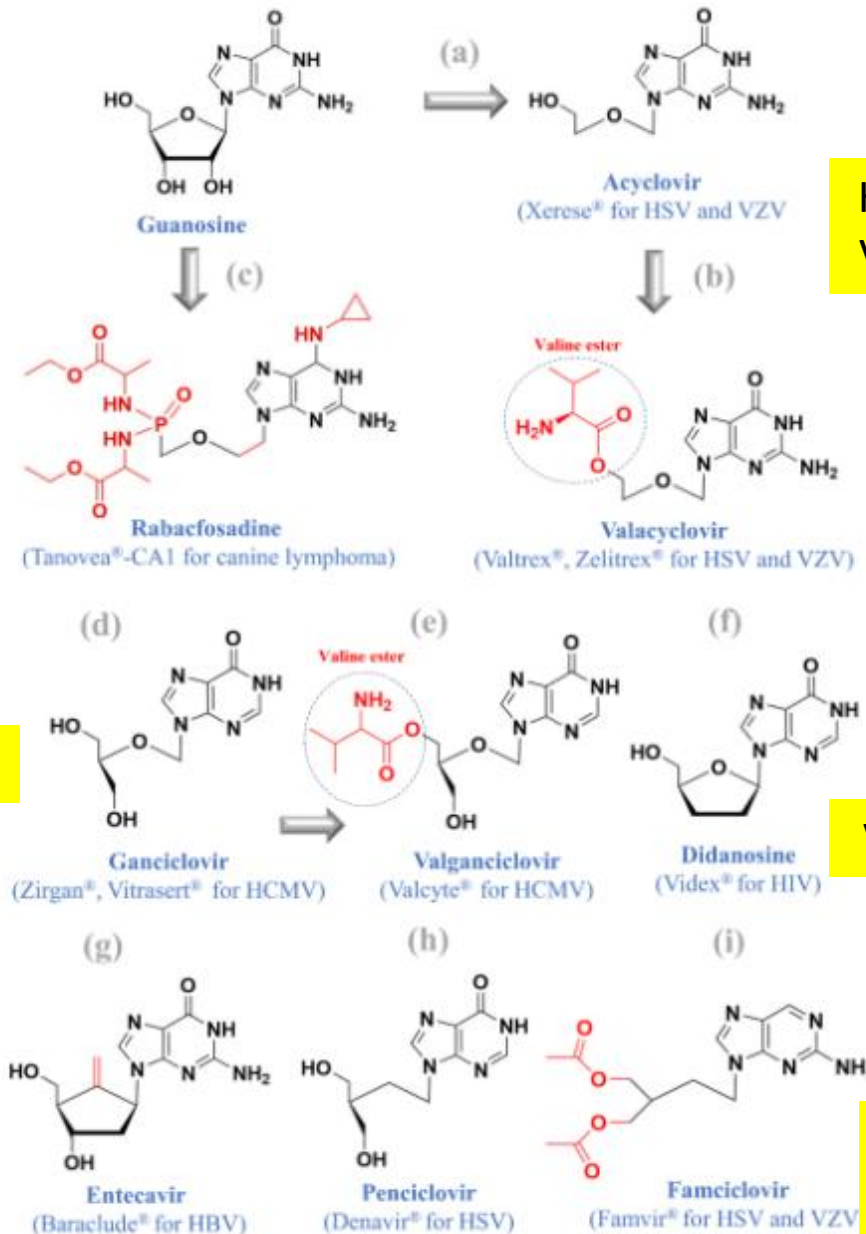
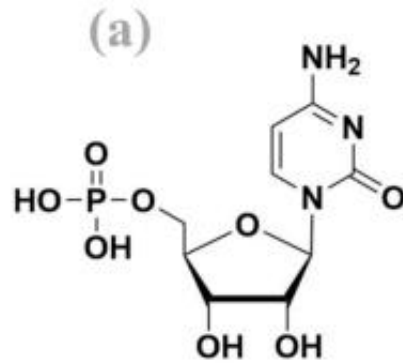


Figure 4. Guanosine and its nine approved analogues: (a) acyclovir, (b) valacyclovir, (c) rabacfosadine, (d) ganciclovir, (e) valganciclovir, (f) didanosine, (g) entecavir, (h) penciclovir, and (i) famciclovir.

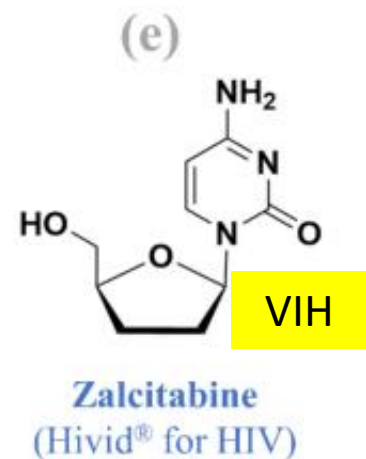
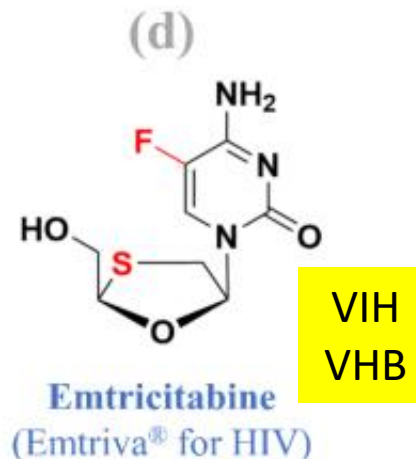
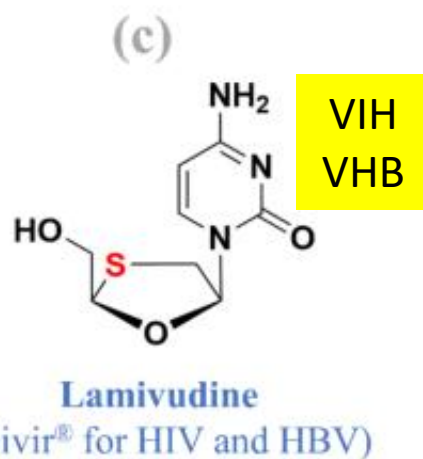
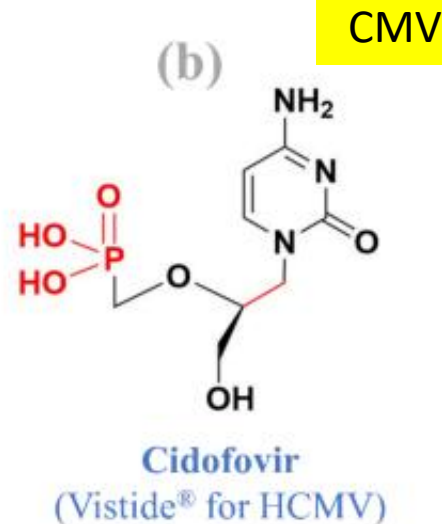
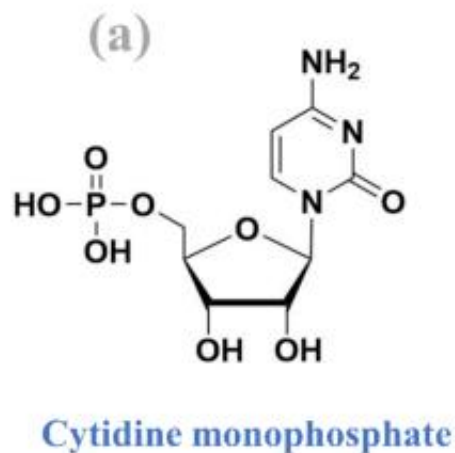
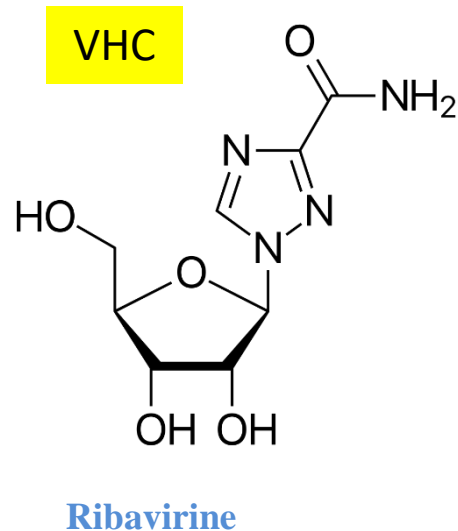


# Analogues de la cytidine



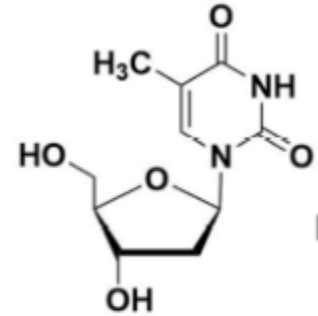
Cytidine monophosphate

# Analogues de la cytidine



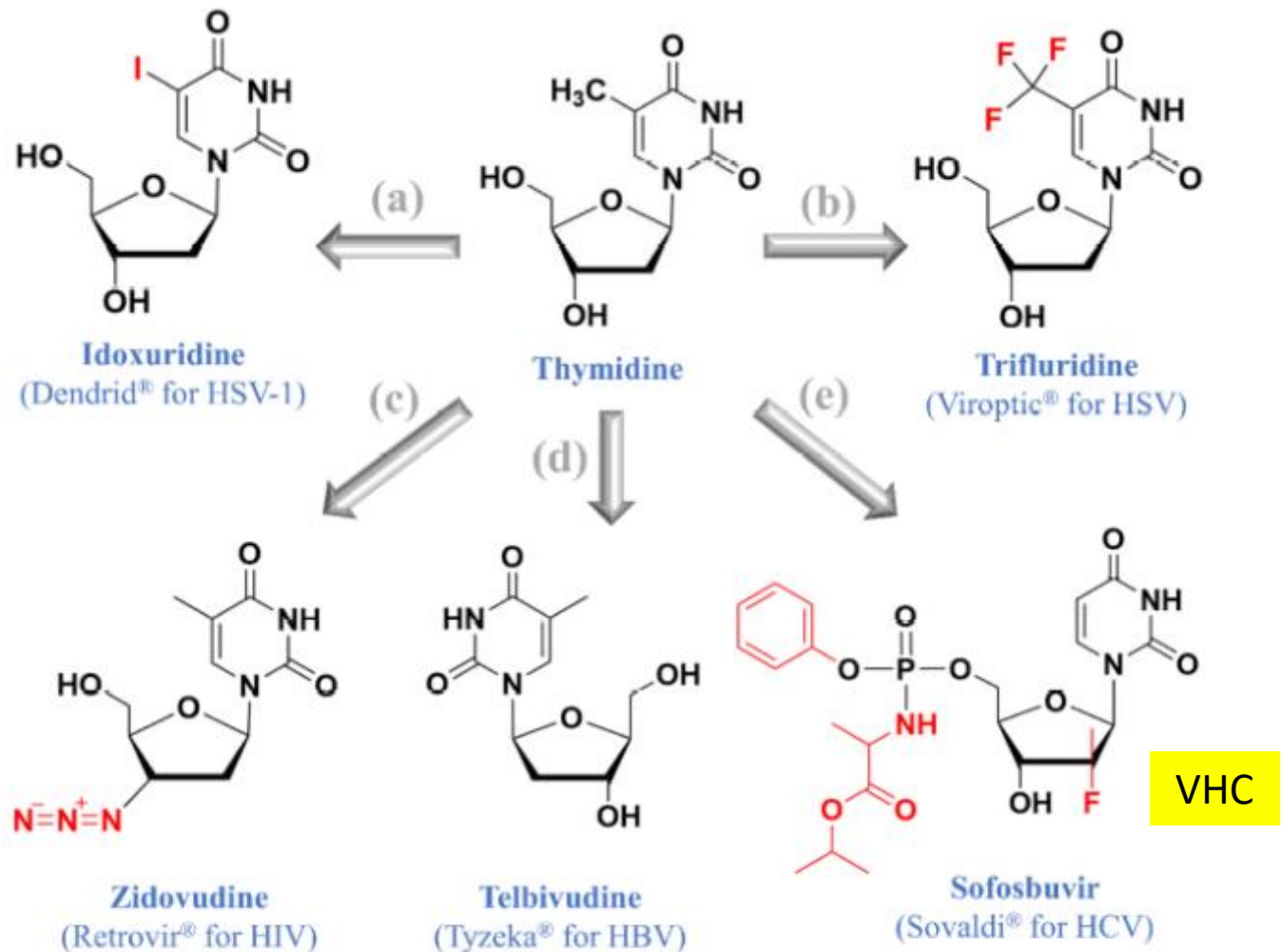
**Figure 5.** Cytidine monophosphate (a) and four approved cytidine nucleos(t)ide analogues: (b) cidofovir, (c) lamivudine, (d) emtricitabine, and (e) zalcitabine.

# Analogues de la thymidine



Thymidine

# Analogues de la thymidine



**Figure 2.** Thymidine and five approved thymidine nucleos(t)ide analogues: (a) idoxuridine, (b) trifluridine, (c) zidovudine, (d) telbivudine, and (e) sofosbuvir.

Enjoy

AZT

Trade-marks

The U.S. government has spent one billion dollars over the past 10 years to research new AIDS drugs. The result, 1 drug—AZT. It makes half the people who try it sick and for the other half it stops working after a year. Is AZT the last, best hope for people with AIDS, or is it a short-cut to the killing Burroughs Wellcome is making in the AIDS marketplace? Scores of drugs languish in government pipelines, while fortunes are made on this monopoly.

**IS THIS HEALTH CARE OR WEALTH CARE?**

# Toxicité des INRT\*

- Effet de classe : toxicité mitochondriale
  - En particulier acidose lactique, neuropathie, lipoatrophie
  - Lipohypotrophie
  - Surtout avec AZT, D4T, DDI, DDC
  - Bien moindre avec 3TC/FTC, Ténofovir, ABC
- Abacavir
  - Allergie de type HSR IV (DRESS)
    - Justifiant la recherche de l'allèle à risque HLAB5701
      - Excellente VPN
  - Artériosclérose d'origine obscure : petit risque cardiovasculaire
- Ténofovir
  - Syndrome de Fanconi (exceptionnel)
    - Aminoacidurie, glycosurie, phosphaturie, puis insuff rénale
  - Autre néphrotoxicité moins aiguë, moins grave
  - Quasi absent avec la forme alafenamide (TAF)
    - 10 fois moins dosée que la forme disoproxil fumarate (TDF)

# Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT

- Efavirenz
  - Seul : sustiva®
  - +ABC+3TC : atripla®
  - Troubles neuropsychologiques (dysthymies, ...)
- Névirapine
  - Viramune®
  - Accidents d'hypersensibilité retardée ; hépatite
- Etravirine
  - Intelence®
- Rilpivirine
  - Edurant®
  - +ténof+3TC : eviplera/odefsey
- Doravine
  - Pifeltro®
  - +ténof+3TC : delstrigo®
- Nombreuses interactions médicamenteuses
- Plus faible barrière génétique
- Résistance naturelle de HIV-2

À peu près  
abandonnés

# Inhibiteurs de protéase

- **Toxicité de classe**
  - Lipohypertrophie
  - Hypercholéstérolémie, hyper3Gémie
  - insulino-résistance
- Saquinavir, indinavir, fosamprenavir, nelfinavir, lopinavir :
  - Ne sont plus utilisés
- **Atazanavir**
  - Reyataz®
  - Hyperbilirubinémie (généralement sans conséquence)
- **Darunavir**
  - Prezista®
- Nombreuses interactions médicamenteuses
- Excellente barrière génétique

Classe qui n'est presque plus utilisée



# Anti-intégrase

- La classe la plus récente ; très souvent utilisée en 1<sup>ère</sup> intention
- Raltégravir = isentress®
  - Possible en 1<sup>ère</sup> intention en association
  - Peu d'effets indésirables
  - Plus faible barrière génétique par rapport aux IP
  - Peu d'interaction médicamenteuse
- **Evitégravir**
  - Dans l'association stribild® et genvoya®
- **Dolutégravir**
  - Tivicay®
  - Et dans l'association triumeq®
- **Bictégravir**
  - Dans l'association biktarvy®
- **Cabotégravir**
  - En injection tous les 2 mois

# Antagoniste du CCR5

- Maraviroc (Celsentri®)
    - Généralement utilisé devant des virus résistants à d'autres classes
    - Possible chez certaines souches
    - Peu d'effet indésirables
- Utilisation exceptionnelle actuellement

# Inhibiteur de fusion

- T20 = enfurvitide = fuzeon®
- 2 injections SC par jour
- Réactions locales possibles
- Utilisation exceptionnelle actuellement

# Principes du traitement antirétroviral (I)

- Jamais d'urgence
  - Sauf pré-partum et post-exposition
- En tenant compte de la charge virale
  - ABC, rilpivirine : non si  $CV > 10^5$
- En tenant compte des comorbidités
  - Rein et ténofovir sous forme TDF
  - Risque cardiovasculaire et IP
  - Terrain psychologique et efavirenz
  - Interactions médicamenteuses et IP, INNRT
  - Hépatite B active : conduit à utiliser des molécules bi-actives
    - Ténofovir, 3TC, FTC
- Pas d'arrêt une fois commencé

# Le traitement le plus habituel

- 2 inhibiteurs nucléos/tidiques de la reverse transcriptase

Et

- Une troisième molécule :
  - Anti-intégrase
  - Inhibiteur non nucléosidique de la RT
  - (Anti-protéase)
- 1 comprimé par jour le plus souvent
  - Sans rigidité sur les horaires
  - Et de plus en plus 4 ou 5 jours sur 7 seulement

De plus en plus de bithérapies

# Exemples de trithérapies

- **Ténofovir + emtricitabine + rilpivirine**
  - Eviplera® puis Odefsey® 1/j
- **Ténofovir + emtricitabine + elvitégravir + cobicistat**
  - Stribild® puis Genvoya® 1/j
- **Abacavir + Lamivudine + Dolutégravir**
  - Triumeq® 1/j
- **Ténofovir + emtricitabine + Bictégravir**
  - Biktarvy® 1/j
- Ténofovir + emtricitabine + efavirenz
  - Atripla® 1/j

De plus en plus de  
bithérapies

# Allègement thérapeutique

- Traitements puissants : on peut les manier de façon moins impactante
- Exemples d'allègement :
  - 1 comprimé par jour seulement grâce aux « combos »
  - Bithérapie et non trithérapie
  - 4 jours par semaine et pas 7 (pour les trithérapies)(...)
  - Injectable tous les 2 mois
    - Et même tous les 6 mois pour le lénacapavir

# De plus en plus de bithérapies

- Dolutégravir-lamivudine (dovato<sup>®</sup>) (*1 cachet*)
- Étravirine-raltégravir (*4 cachets*)
- Rilpivirine-dolutégravir (juluca<sup>®</sup>) (*1 cachet*)
- Rilpivirine-cabotégravir (*en long-acting : 2 injections tous les 2 mois*)



# Un autre allègement : la prise 4 jours par semaine

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 738–747  
doi:10.1093/jac/dkx434 Advance Access publication 25 November 2017

## Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial

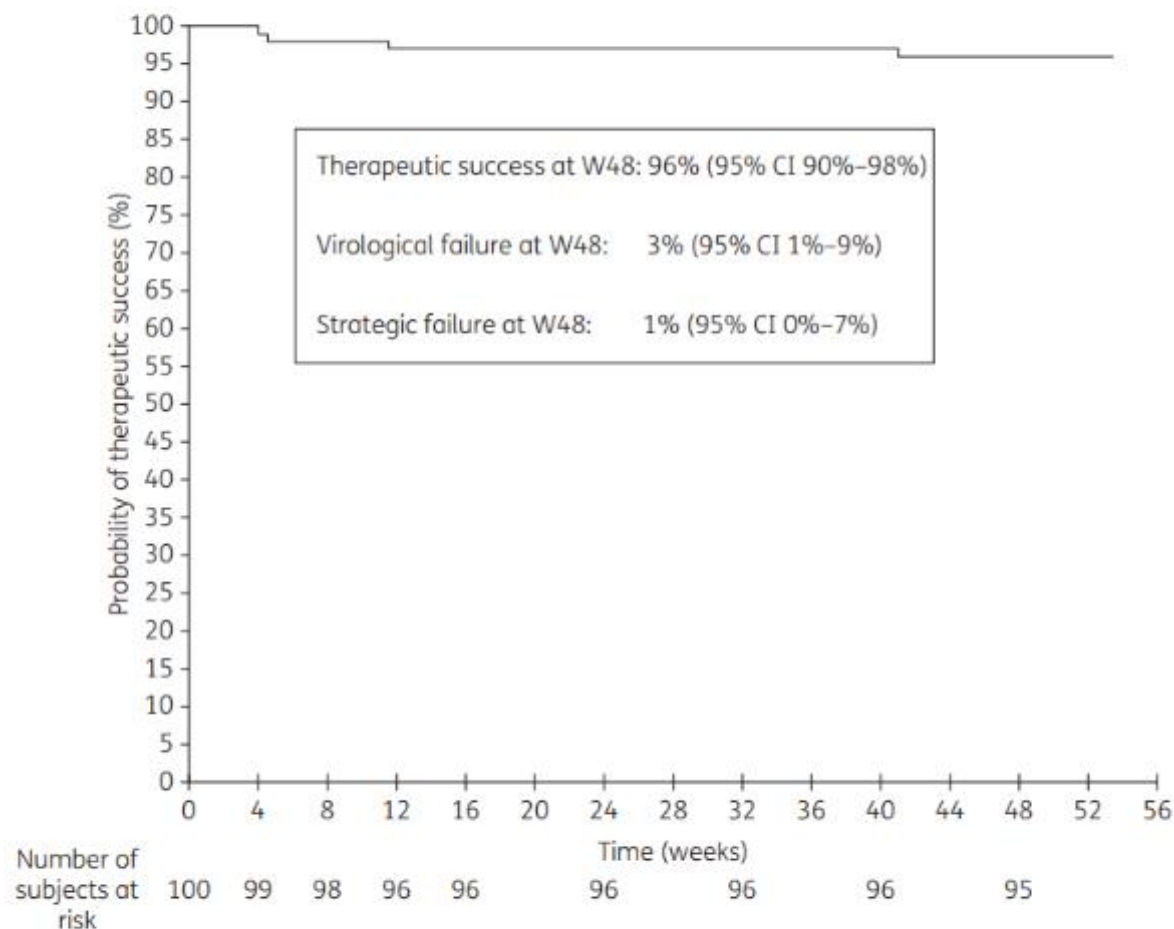
Pierre de Truchis<sup>1\*</sup>, Lambert Assoumou<sup>2</sup>, Roland Landman<sup>3,4</sup>, Dominique Mathez<sup>1</sup>, Damien Le Dû<sup>1</sup>, Jonathan Bellet<sup>2</sup>, Karine Amat<sup>3</sup>, Christine Katlama<sup>2,5</sup>, Guillaume Gras<sup>6</sup>, Olivier Bouchaud<sup>7</sup>, Martin Duracinsky<sup>8</sup>, Emuri Abe<sup>9</sup>, Jean-Claude Alvarez<sup>9</sup>, Jacques Izopet<sup>10</sup>, Juliette Saillard<sup>11</sup>, Jean-Claude Melchior<sup>1</sup>, Jacques Leibowitch<sup>1</sup>, Dominique Costagliola<sup>2†</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>2,3,12†</sup> and Christian Perronne<sup>1</sup> on behalf of the ANRS 162-4D Study Group‡

<sup>1</sup>Hôpitaux Universitaires Paris-Ile de France-Ouest, Hôpital Raymond Poincaré APHP, Garches, Université Versailles-Saint-Quentin, France; <sup>2</sup>Sorbonne Universités, INSERM, UPMC Université Paris 06, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRs 1136), Paris, France; <sup>3</sup>Institut de Médecine et Epidémiologie Appliquée, Hôpital Bichat, Université Paris 7, Paris, France; <sup>4</sup>IAME, UMR 1137, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France; <sup>5</sup>APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France; <sup>6</sup>Centre Hospitalier Universitaire Bretonneau, Tours, France; <sup>7</sup>APHP, Centre Hospitalier Universitaire Avicenne, APHP, Bobigny 93, France; <sup>8</sup>Université Paris Sorbonne-Diderot, EA 7334, APHP Hotel-Dieu, URC-ECO, Paris, France; <sup>9</sup>APHP Hôpital R Poincaré, Département de Pharmacologie, Inserm U-1173, Université Paris-Ile de France Ouest, Garches 92, France; <sup>10</sup>INSERM U1043/CNRS5282, Université de Toulouse, CHU Purpan, Toulouse, France; <sup>11</sup>INSERM-ANRS, Agence Nationale pour la Recherche sur le Sida et les Hépatites, Paris, France; <sup>12</sup>APHP, Hôpital Saint Antoine, Service Maladies Infectieuses, Paris, France

\*Corresponding author. Département de Maladies Infectieuses, GHU Paris Ile de France Ouest, Hôpital Raymond Poincaré APHP, 92380 Garches, France. E-mail: p.de-truchis@aphp.fr

†Contributed equally to the work.

‡Members are listed in the Acknowledgements section.



**Figure 2.** Probability of therapeutic success (Kaplan–Meier). Data for one patient were excluded at week 12 because of study treatment discontinuation due to pregnancy.

# Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study



Edgar T Overton, Gary Richmond, Giuliano Rizzardini, Hans Jaeger, Catherine Orrell, Firaya Nagimova, Fritz Bredeek, Miguel García Deltoro, Susan Swindells, Jaime Federico Andrade-Villanueva, Alexander Wong, Marie-Aude Khuong-Josses, Rodica Van Solingen-Ristea, Veerle van Eygen, Herta Crauwels, Susan Ford, Christine Talarico, Paul Benn, Yuanyuan Wang, Krischan J Hudson, Vasiliki Chounta, Amy Cutrell, Parul Patel, Mark Shaefer, David A Margolis, Kimberly Y Smith, Simon Vanveggel, William Spreen

	Every 8 weeks group (n=522)	Every 4 weeks group (n=523)	Difference in proportion* (95% CI)	Adjusted† difference in proportion (95% CI)
<b>Intention-to-treat exposed analysis</b>				
Plasma HIV-1 RNA <50 copies per mL (key secondary endpoint)‡	492 (94%)	489 (93%)	0.8 (-2.2 to 3.7)	0.8 (-2.1 to 3.7)
Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies per mL (primary endpoint)§				
Total	9 (2%)	5 (1%)	0.8 (-0.6 to 2.2)	0.8 (-0.6 to 2.2)
Data in window not below threshold	3 (1%)	2 (<1%)	..	..
Discontinued for lack of efficacy	6 (1%)	2 (<1%)	..	..
Discontinued for other reason while not below threshold	0	1 (<1%)	..	..
Change in background therapy	0	0	..	..
No virological data				
Total	21 (4%)	29 (6%)	..	..
Discontinued study due to adverse event or death	9 (2%)	13 (2%)	..	..
Discontinued study for other reasons	12 (2%)¶	16 (3%)	..	..
On study but missing data in window	0	0	..	..

# Qui traiter ? Avant ...

- CD4<350 (ou<15%) : toujours
- Stades B et C : toujours
- CD4 350-500 : toujours
- CD4>500 ...
  - Oui si CV>10<sup>5</sup>, si diminution rapide des CD4
  - Oui si co-infection VHC ou VHB
  - Oui si âge >50 ans, si FDRCV
  - Oui si couple sérodiscordant
  - ...
- **Maintenant (depuis 2012) : traitement généralisé**
  - Éliminer la contagiosité
  - Stopper l'activation immune
  - Cohérent avec la tolérance des molécules actuelles

# Tolérance précoce des ARV

- Les plus fréquents

- digestifs : nausées et surtout selles liquides
- Neuropsychiques : impact de la prise d'un traitement plus qu'effets propres – sauf efavirenz

- EI graves : exceptionnels

- **cutanés** avec les INNTI et l'abacavir  
pour l'abacavir : exceptionnel si HLA B non 5701
- **hépatiques** avec la névirapine (*plus utilisée*)
- Ténofovir : néphrotoxicité très rare
- 3TC/FTC : jamais d'EI

- Conséquences

- Prévenir les patients
  - Si hypersensibilité : doit souvent conduire à l'arrêt
  - Si troubles digestifs : amélioration progressive fréquente

# Tolérance à long terme des ARV

- La lipodystrophie

- conséquences sur observance, sur qualité de vie
- **Exceptionnel avec les molécules actuelles**

- Les troubles métaboliques

- insulino-résistance
- dyslipidémie
- stéatose hépatique
- risque cardio-vasculaire (micro- et macro-angiopathie)
- **Rare avec les molécules actuelles**

- La toxicité mitochondriale

- toxicité d'organes
- acidose lactique
- NASH
- lipoatrophie
- fatigue ...

**Rare avec les molécules actuelles**

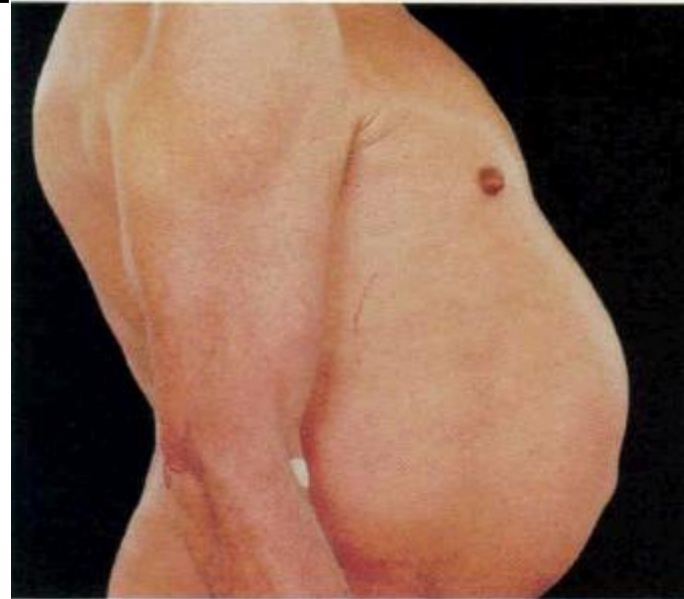
- Rein et ténofovir

Lipoatrophie du visage



A

Obésité tronculaire



B

Lipoatrophie des membres



C

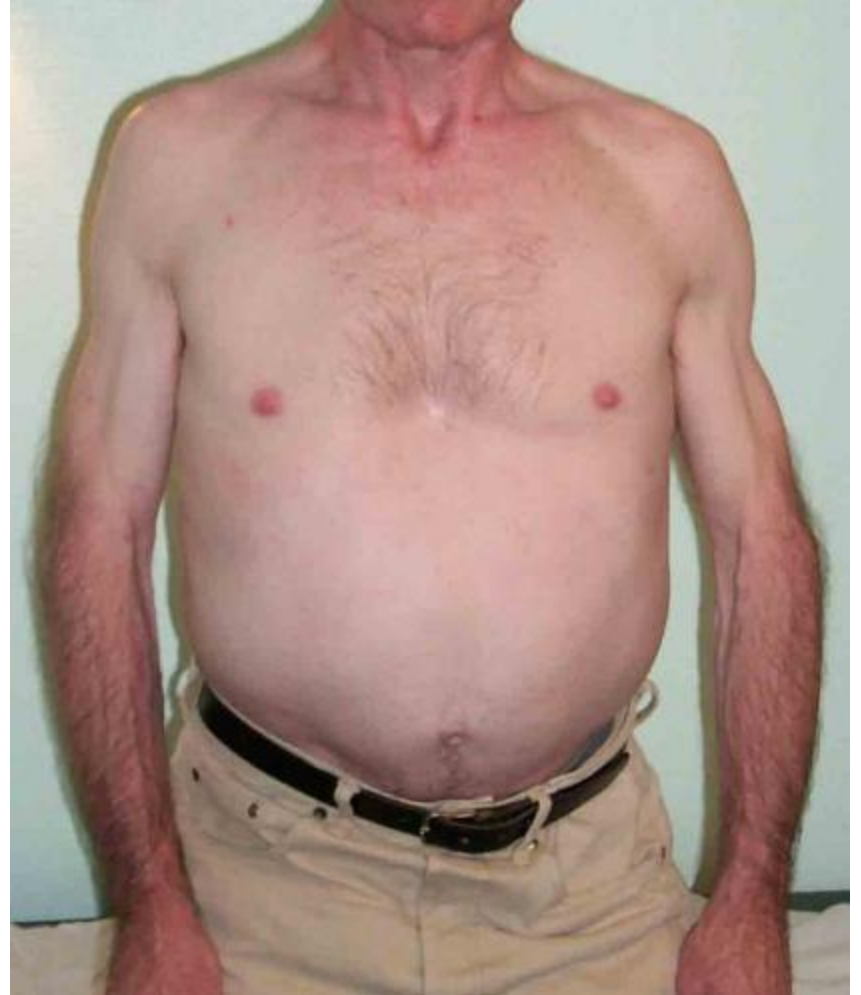
“Bosse de bison”



# Lipodystrophie



**Lipoatrophie du visage**



**Augmentation du tour de taille**



## Bosse de bison débutante



# Pseudoveinomégalie



## Lipohypertrophie mammaire et abdominale



# La lipohypertrophie est un FDRCV

Obésité abdominale chez les patients infectés par le VIH: facteur de risque indépendant de **diabète (RR: 5,29)**

*Ledergerber S et al, Clin Infect Dis 2007 (Swiss Cohort)*

Lipohypertrophie associée à un **score calcique coronaire élevé (RR: 7,65)**

*Guaraldi G et al, Atherosclerosis 2010*

Lipohypertrophie associée à la **stéatose hépatique sévère (RR: 5,3)**

*Ryan P et al, HIV Med 2009*

# Traitement d'urgence : rare

- Grossesse
  - traitement débuté dans les jours suivant le diagnostic
  - D'autant plus en urgence que le terme est proche
    - Urgence vraie si diagnostic juste avant accouchement
- AES
  - traitement débuté le plus vite possible : urgence vraie
- Encéphalite à VIH, LEMP
  - Urgence relative

# Buts du traitement

- Indétectabilité plasmatique
  - Baisse de 2 log en 1 mois de la CV
  - <400 en 3 mois
  - Indétectable en 6 mois (souvent plus tôt)
- Correction de la lymphopénie
  - Plus lente
  - Peut prendre plusieurs années

# Quelques particularités

- Co-infecté Hépatite B : traitement avec du 3TC-ténofovir (action sur HBV)
- Co-infecté Hépatite C :
  - traitement du VIH puis du VHC
- Désir de grossesse :
  - ne pas utiliser les médicaments CI
- On n'arrête pas un traitement
  - Même en réanimation / post-op
  - Mais ce n'est pas grave d'arrêter 2-3 jours un traitement ...
- Troubles cognitifs

# Surveillance du traitement

- Charge virale
- CD4
- Bilan lipidique, glycémie à jeun
- Bilan rénal (phosphore, créat, BU) si ténofovir
- Bilan cardiaque si FDR
- Bilan hépatique
  
- Dépistage des cancers du col et du rectum
  - (pas lié au ttt !)

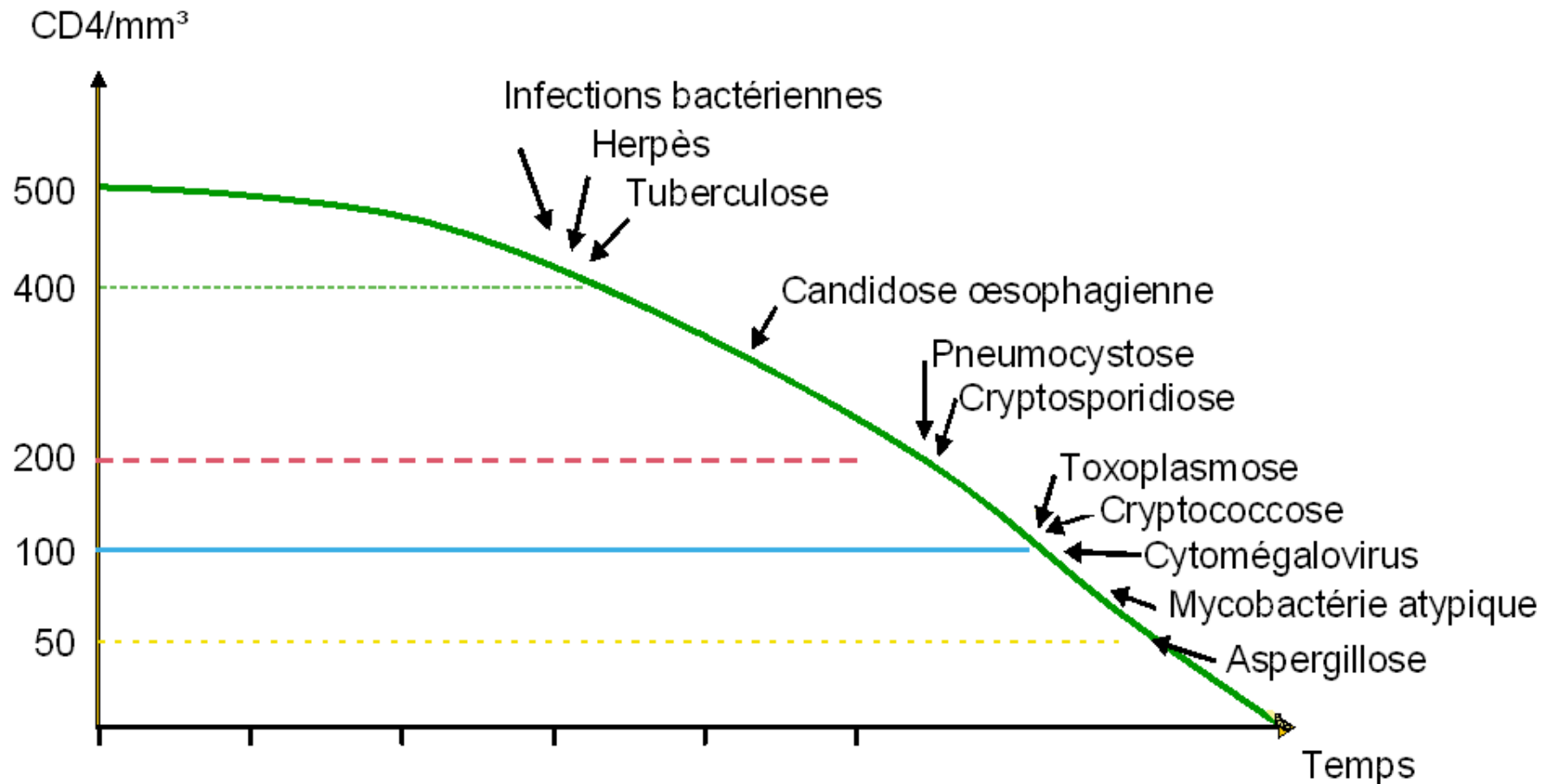


# Explorer un échec

- = réplication sous traitement
  - Faible diminution ou non-négativation
  - Ou repositivation
- Questions
  - Le traitement est-il pris ?
  - Le traitement est-il bien pris ?
  - Interactions médicamenteuses ?
  - Interactions métaboliques ? (pamplemousse, millepertuis)
  - Résistances ?
- Solutions si observance OK
  - Dosages
  - Changement (en gardant 3 molécules actives)

Infections opportunistes

# Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4



# Pneumocystose

- Sans prophylaxie, prévalence 35 à 60% si  $T4 < 200/mm^3$
- pneumopathie interstitielle, toux sèche, fièvre, dyspnée d'intensité croissante
- radiographie : opacités interstitielles bilatérales
- Discordantes avec la symptomatologie : **auscultation souvent normale**
- **Diagnostic**
  - Radio et surtout **TDM** : images alvéolo-interstitielles bilatérales, à prédominance hilare
  - Fibroscopie pour LBA (voire simple expectoration) :
    - Historiquement : kystes de *Pneumocystis jiroveci* en Gomori Grocott
    - Actuellement : PCR
- **Traitement**
  - **Sulfaméthoxazole et triméthoprime**
  - Comprimés 800/160 : 6/j ou 6 ampoules /j : 3 semaines de traitement d'attaque
  - **Corticoïdes** si  $PO_2 < 70$  mmHg (1 mg/kg)
  - Atovaquone per os ou pentacarinate IV si intolérance
  - Prophylaxie secondaire : cotrimoxazole 400/80 1/j ... tant que les T4 sont  $< 200$  ou  $< 15\%$

# Toxoplasmose

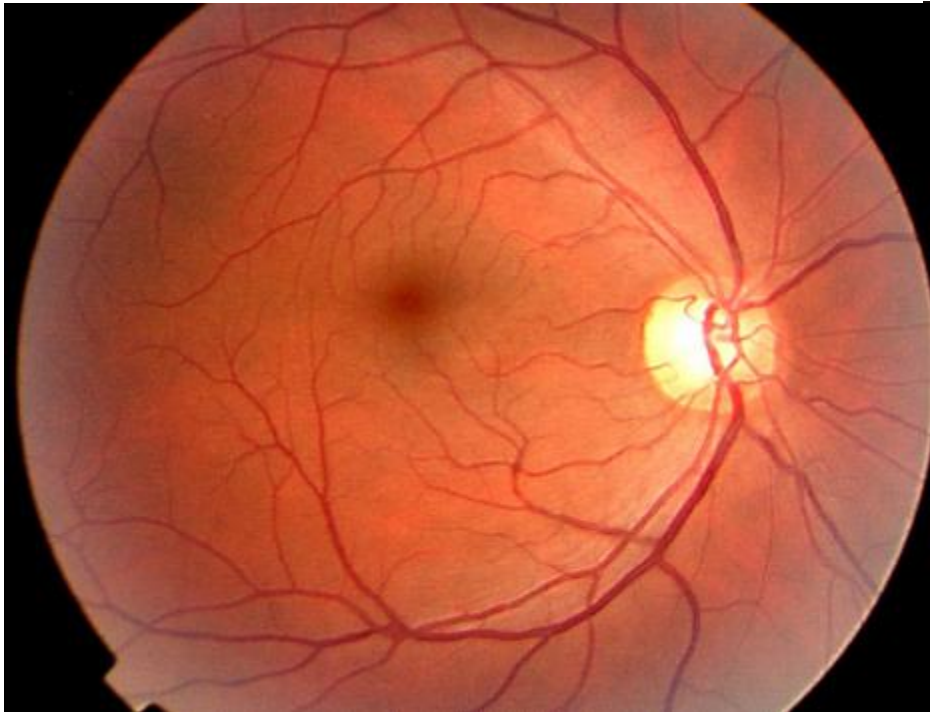
- $CD4 < 100/mm^3$  ; la plus fréquente des atteintes neurologiques
- réactivation de kystes latents.
- Le plus souvent : **abcès cérébraux multiples**
  - céphalées, fièvre, somnolence, désorientation, convulsions, déficit ...
- Diagnostic différentiel : lymphome cérébral
- **diagnostic**
  - (TDM/IRM) : images souvent **multiples** prenant le contraste en cocarde entourée d'œdème (hypodense)
  - sérologie : valeur = VPN ... et encore ...
  - LCR : rarement utile (PCR toxoplasmose ...)
  - traitement d'épreuve efficace en 15 jours ; biopsie stéréotaxique si pas d'amélioration
- **Traitement**
  - Pyriméthamine (50 mg/j) + sulfadiazine (4 à 6g/j) pdt 6 semaines + acide folinique
  - pyriméthamine (50 mg/j) + clindamycine (2,4 g/j)
  - prophylaxie II : 1/2 doses des mêmes traitements
  - prophylaxie I : cotrimoxazole 400/80 1/j



**Abcès souvent multiples (80 %) (lymphome : souvent unique)**

# Maladies liées au CMV

- 40% des patients  $<50$  CD4/mm<sup>3</sup>
- **Rétinite** (80%) : nécrose hémorragique au FO +/- angiographie
- Atteinte digestive (20%) : colite, oesophagite : endoscopie
- Encéphalite, myéloradiculite
- Hépatite
- Diagnostic : PCR (sang, prélèvement locaux éventuellement)
- Traitement
  - **Ganciclovir**, voire valganciclovir
  - alternative : foscarnet, cidofovir ... Maribavir ?
  - Traitement local : injections de ganciclovir ou foscarnet dans le vitré



**Fond d'œil normal**

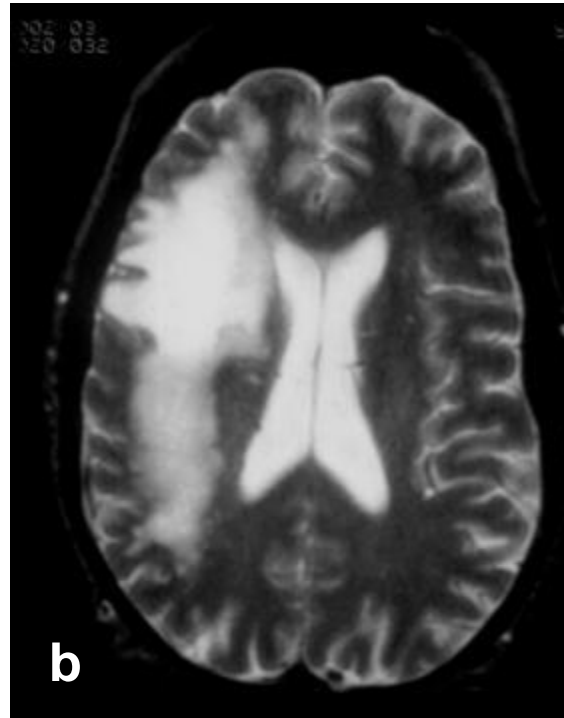
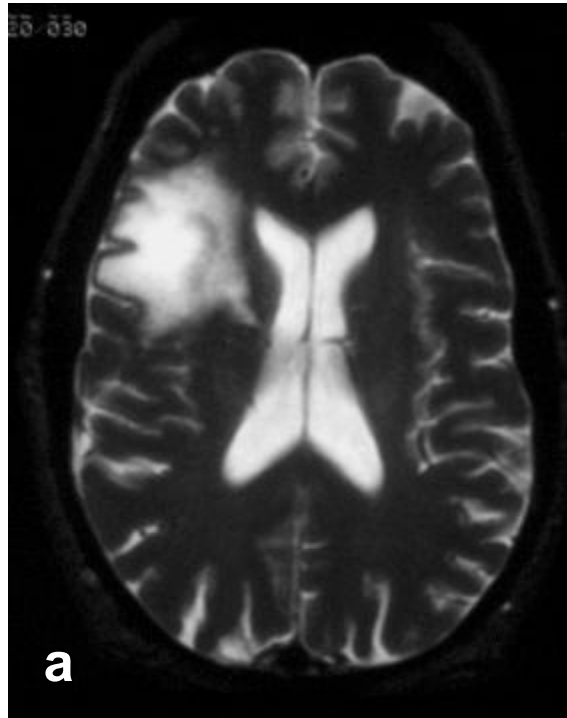


**Rétinite à CMV**



# LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

- Affection démyélinisante de la substance blanche du SNC
  - pas ou peu de contingent inflammatoire
- Liée au polyomavirus JC
  - Infectant les oligodendrocytes
- Troubles neurologiques d'installation progressive sur quelques mois
- Diagnostic :
  - IRM : hyposignal de la substance blanche sans effet de masse
  - PCR de détection du virus dans le LCR
  - +/- biopsie stéréotaxique
- Traitement
  - Restauration immunitaire ...
  - Pas de traitement anti-viral actif sur le polyomavirus



### **a et b LEMP typique**

IRM encéphalique Coupes axiales T2 TSE.

Plage hyper intense de la substance blanche frontale droite, suivant les circonvolutions , sans effet de masse (a).

Contrôle à 1 mois. Même coupe (b). Aggravation très rapide des lésions qui progressent en tâche d'huile vers l'avant et l'arrière.

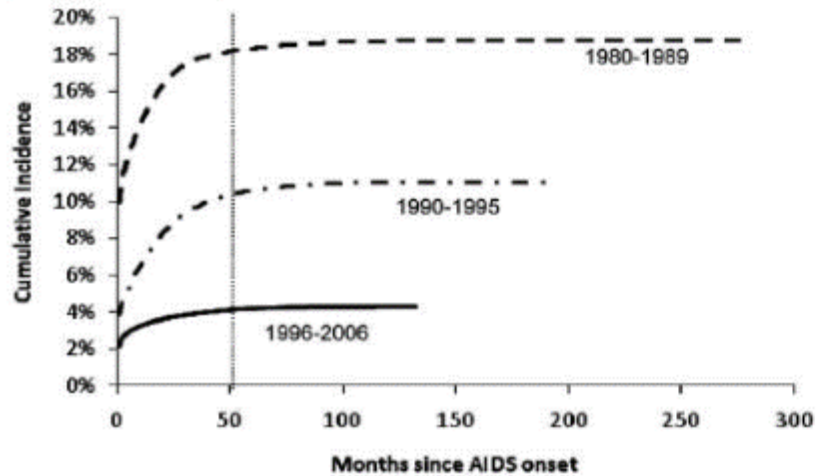
# Autres infections opportunistes

- Infections extensives à HSV
- Pneumococcies
- Cryptococcose (en particulier méningite)
- Tuberculose
- Infections à *Mycobacterium avium*
  - Bactériémie, adénopathies, pneumopathies ...
  - Parfois autres MBA : *kansasii*, *xenopi* ...
- Parasitoses digestives
- Candidose oropharyngée et/ou œsophagienne

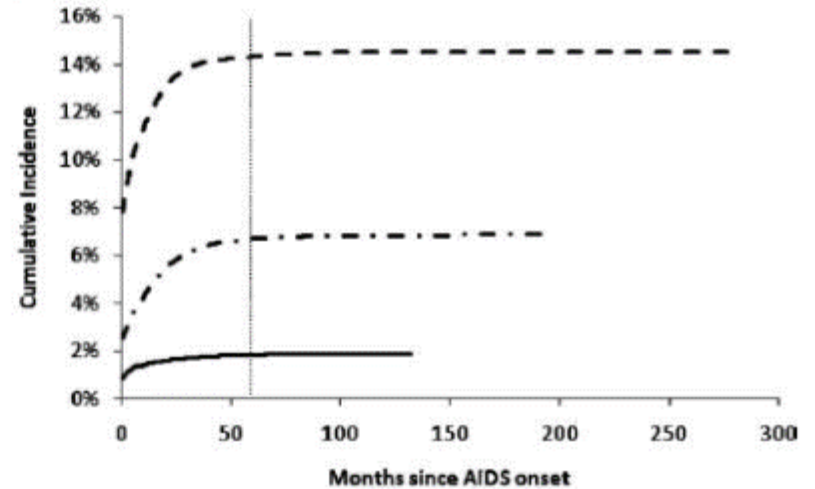
# Autres affections opportunistes

- Sarcome de Kaposi
  - Lié à HHV8
- Carcinome du col utérin, carcinomes rectaux
  - Liés à HPV, en particulier 16 et 18
- Lymphomes B
  - En général B à grandes cellules
  - En particulier cérébral (surisque = 80)

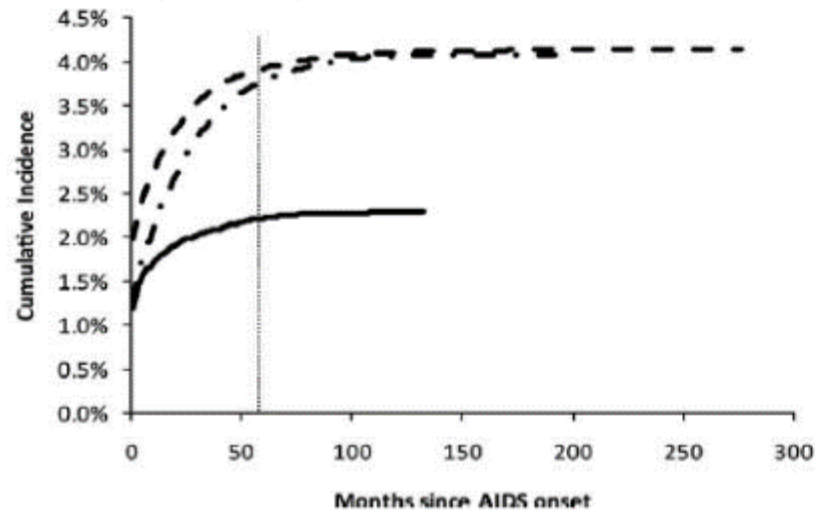
(A) AIDS-Defining Cancer



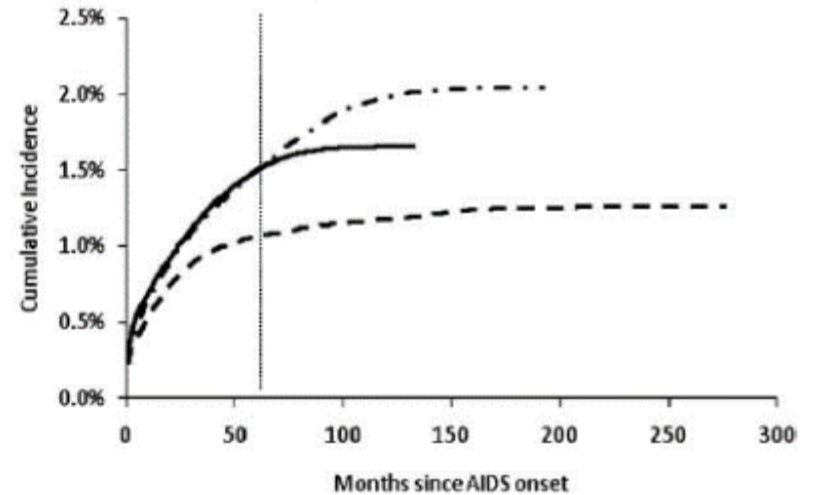
(B) Kaposi Sarcoma



(C) Non-Hodgkin Lymphoma



(D) Non-AIDS-Defining Cancer

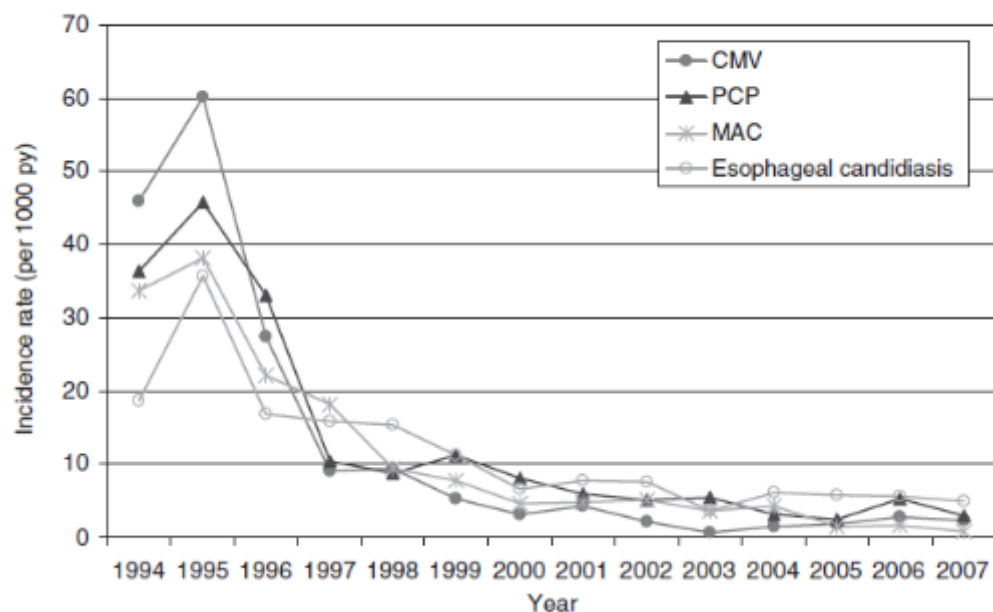




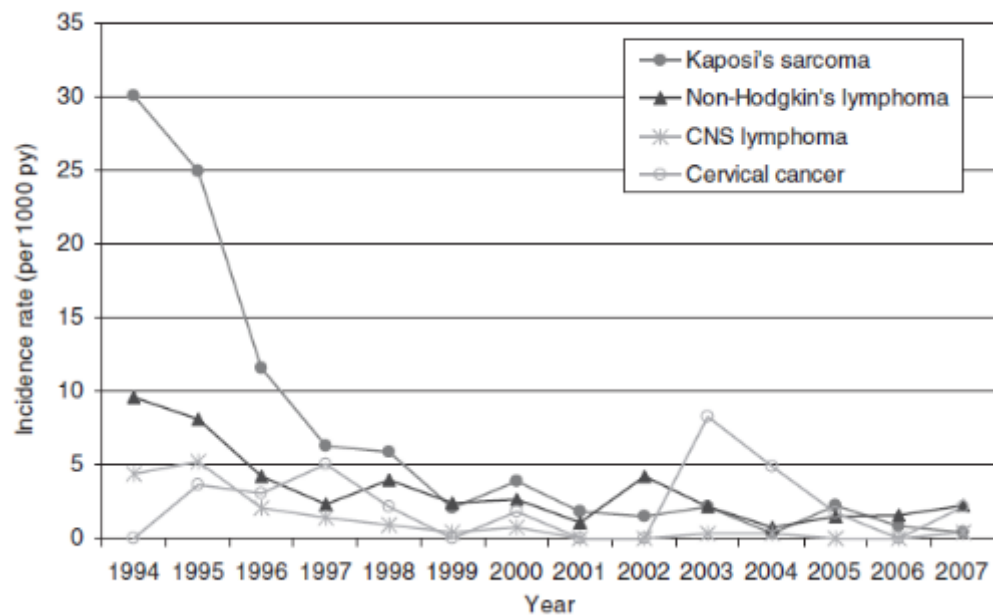




(a) High-frequency opportunistic infections

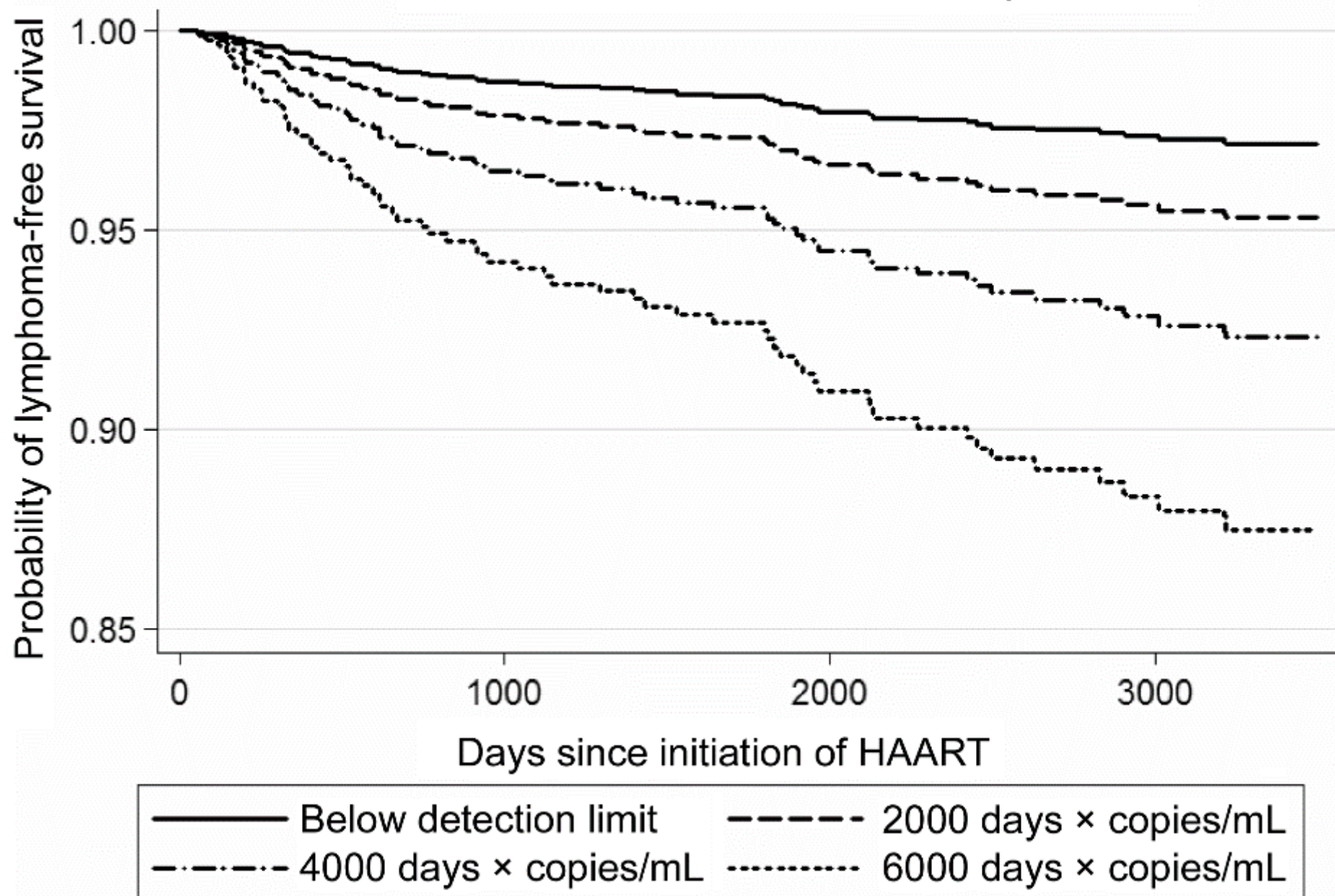


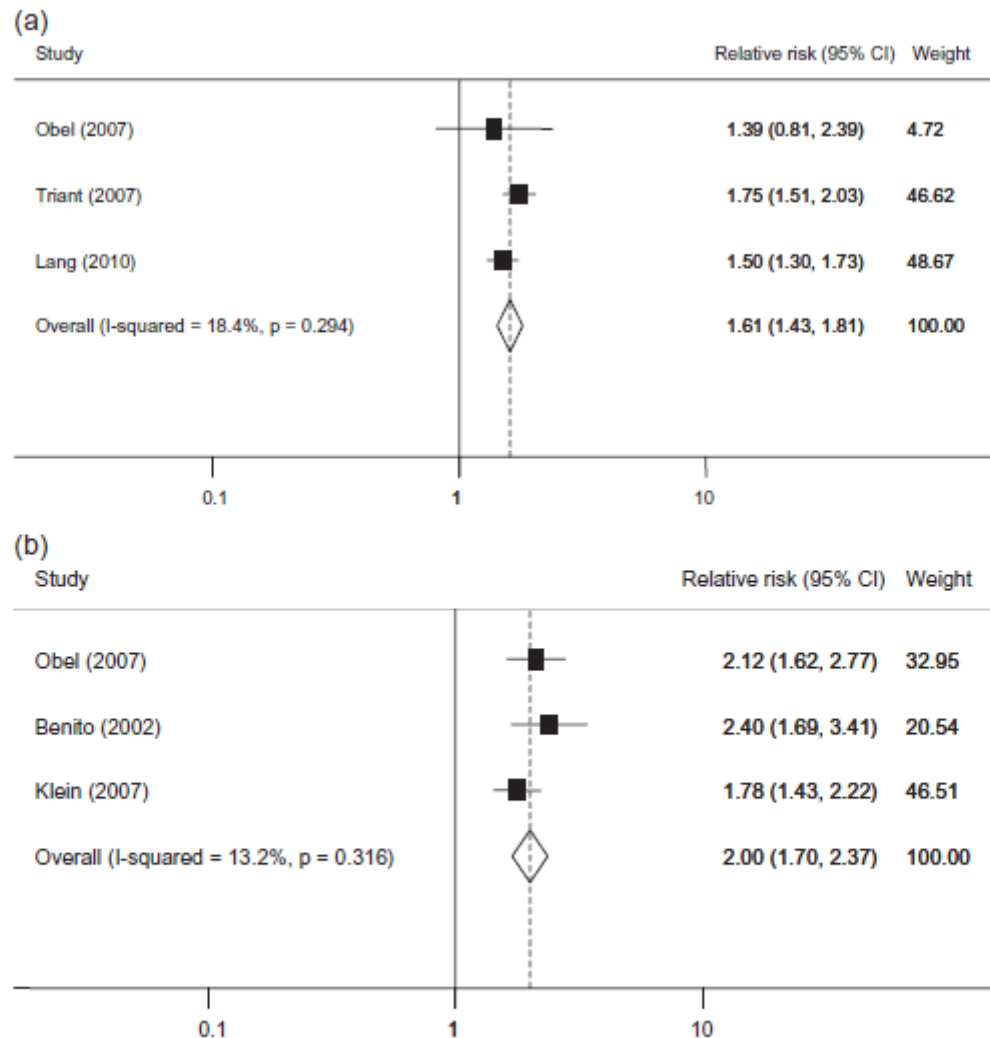
(b) Opportunistic malignancies



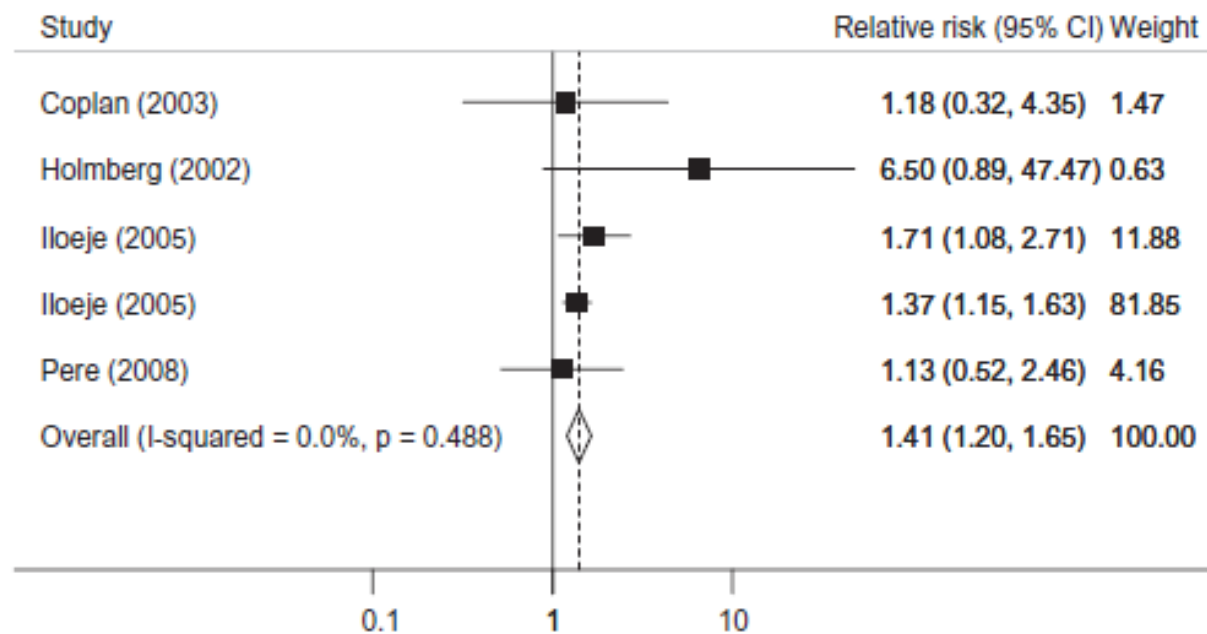


## CD4 T cell count <200 cells/ $\mu$ L





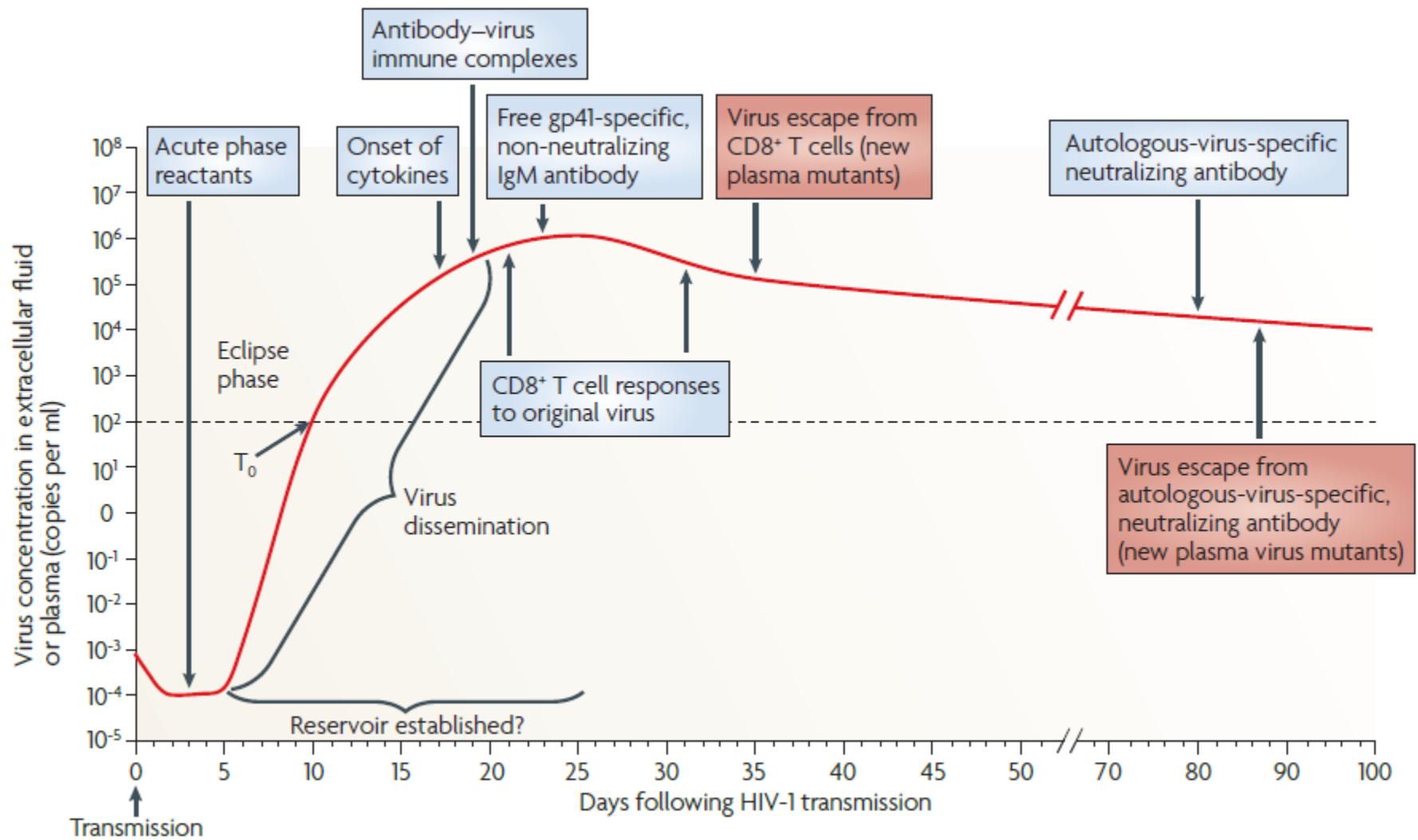
**Fig. 2** Forest plots of studies and pooled estimate of relative risk of cardiovascular disease (a) in people living with HIV (PLHIV) versus HIV-uninfected people and (b) in PLHIV exposed to antiretroviral treatment versus HIV-uninfected people. CI, confidence interval.



**Fig. 4** Forest plot of studies and pooled estimate of relative risk of cardiovascular disease in people living with HIV (PLHIV) exposed to protease inhibitor (PI)-based antiretroviral therapy (ART) compared with PLHIV exposed to non-PI-based ART.

# Et le vaccin ?

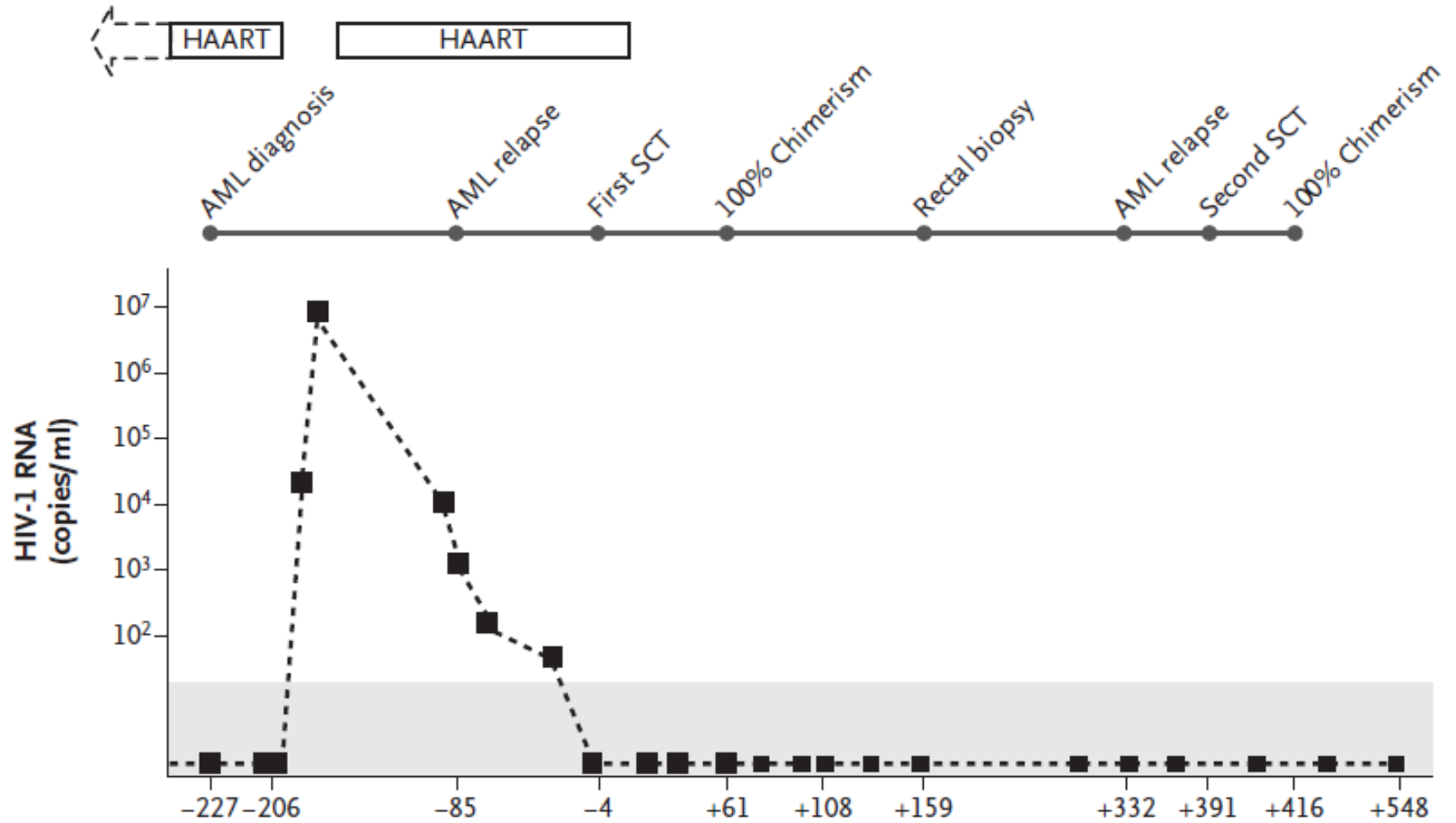
- On sait déclencher une réponse immune
- Elle n'est pas protectrice
  - « cheval de Troie »
  - Variabilité des souches
  - Évolutivité du virus lors de la primo-infection



BRIEF REPORT

# Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Mossner, B.S.,  
Susanne Ganepola, M.D., Arne Müßig, M.D., Kristina Allers, Ph.D.,  
Thomas Schneider, M.D., Ph.D., Jörg Hofmann, Ph.D., Claudia Kücherer, M.D.,  
Olga Blau, M.D., Igor W. Blau, M.D., Wolf K. Hofmann, M.D.,  
and Eckhard Thiel, M.D.



# VIH/SIDA : OÙ VA-T-ON ?

Le Plan mondial et sa déclinaison française





**AIDS  
2012**

**XIX INTERNATIONAL AIDS  
CONFERENCE JULY 22 - 27  
WASHINGTON DC USA**



**AIDS  
2012**


**TURNING THE TIDE TOGETHER**

**TOGETHER  
WE WILL  
END AIDS.**

# TOWARDS AN **AIDS-FREE** GENERATION



PROMOTING COMMUNITY-BASED STRATEGIES FOR AND WITH  
CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DISABILITIES

unicef 

# WE CAN END AIDS

MOBILIZATION FOR HUMAN RIGHTS & ECONOMIC JUSTICE



JULY 24, 2012

WASHINGTON DC

[WeCanEndAIDS.org](http://WeCanEndAIDS.org)

# Le plan d'ONUSIDA



RÉDUIRE LA  
TRANSMISSION PAR  
VOIE SEXUELLE



PRÉVENIR LE VIH CHEZ  
LES CONSOMMATEURS  
DE DROGUES



ÉLIMINER LES  
NOUVELLES INFECTIONS  
PAR LE VIH CHEZ  
LES ENFANTS



PERMETTRE À 15  
MILLIONS DE  
PERSONNES D'ACCÉDER  
À UN TRAITEMENT



ÉVITER LES DÉCÈS  
LIÉS À LA  
TUBERCULOSE



PARER À  
L'INSUFFISANCE  
DES RESSOURCES



ÉLIMINER LES  
INÉGALITÉS ENTRE  
LES SEXES



ÉLIMINER LA  
STIGMATISATION ET  
LA DISCRIMINATION



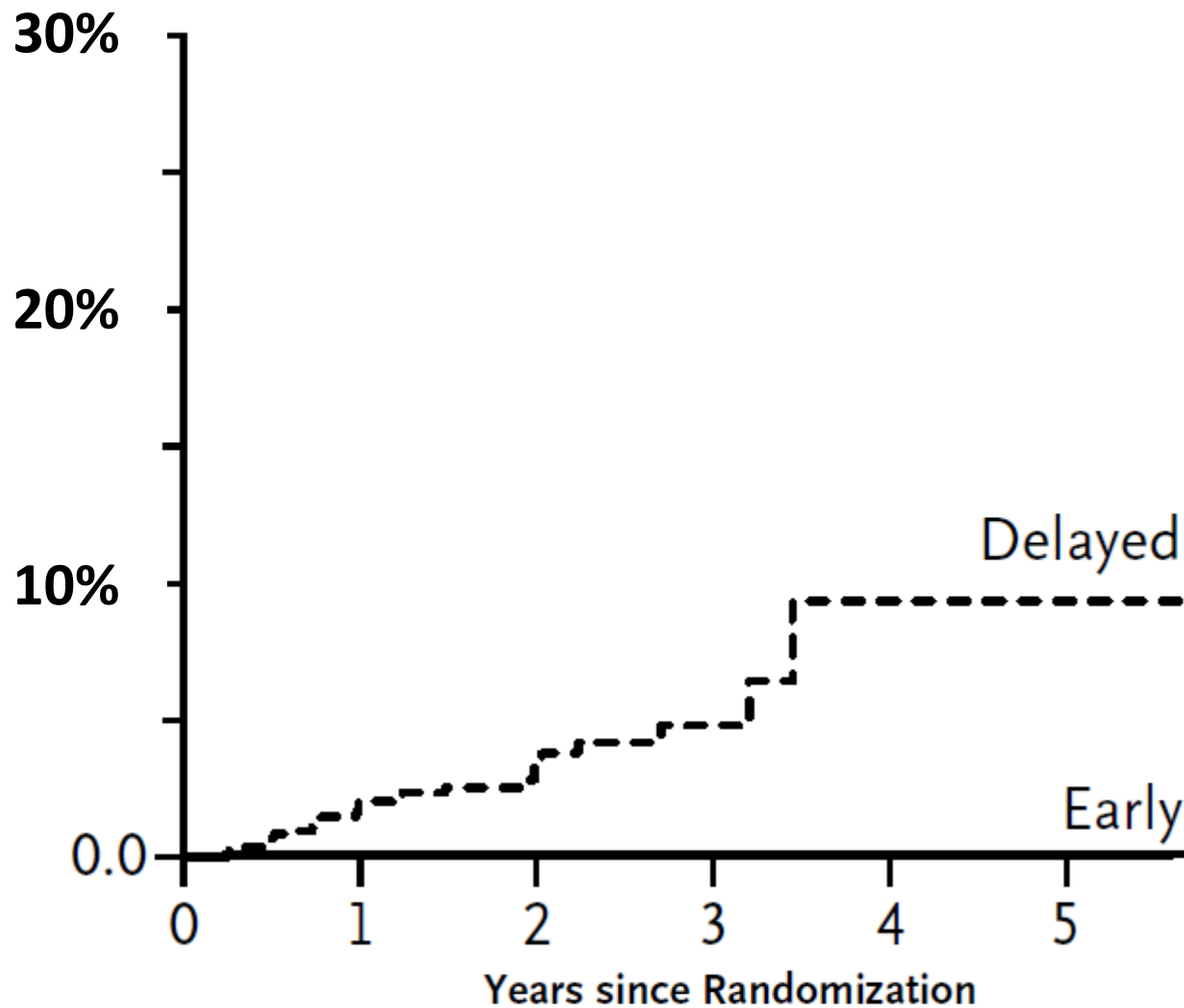
ÉLIMINER LES  
RESTRICTIONS EN  
MATIÈRE DE  
DÉPLACEMENT

# Quelques points forts de l'arsenal

- Prévention de la transmission mère-enfant
- « *Treatment as prevention* »
- « *Test and treat* »
- PrEP

# *Treatment as prevention*

- Traitement = baisse de la contagiosité
- Traiter tous les infectés  
→ éviter de nouvelles contaminations
- Nécessite de dépister tous les infectés
  - 10 000 l'ignorent en France



Risque de contamination au sein d'un couple sérodiscordant  
Selon que le partenaire infecté est traité d'emblée ou uniquement si son bilan le justifie



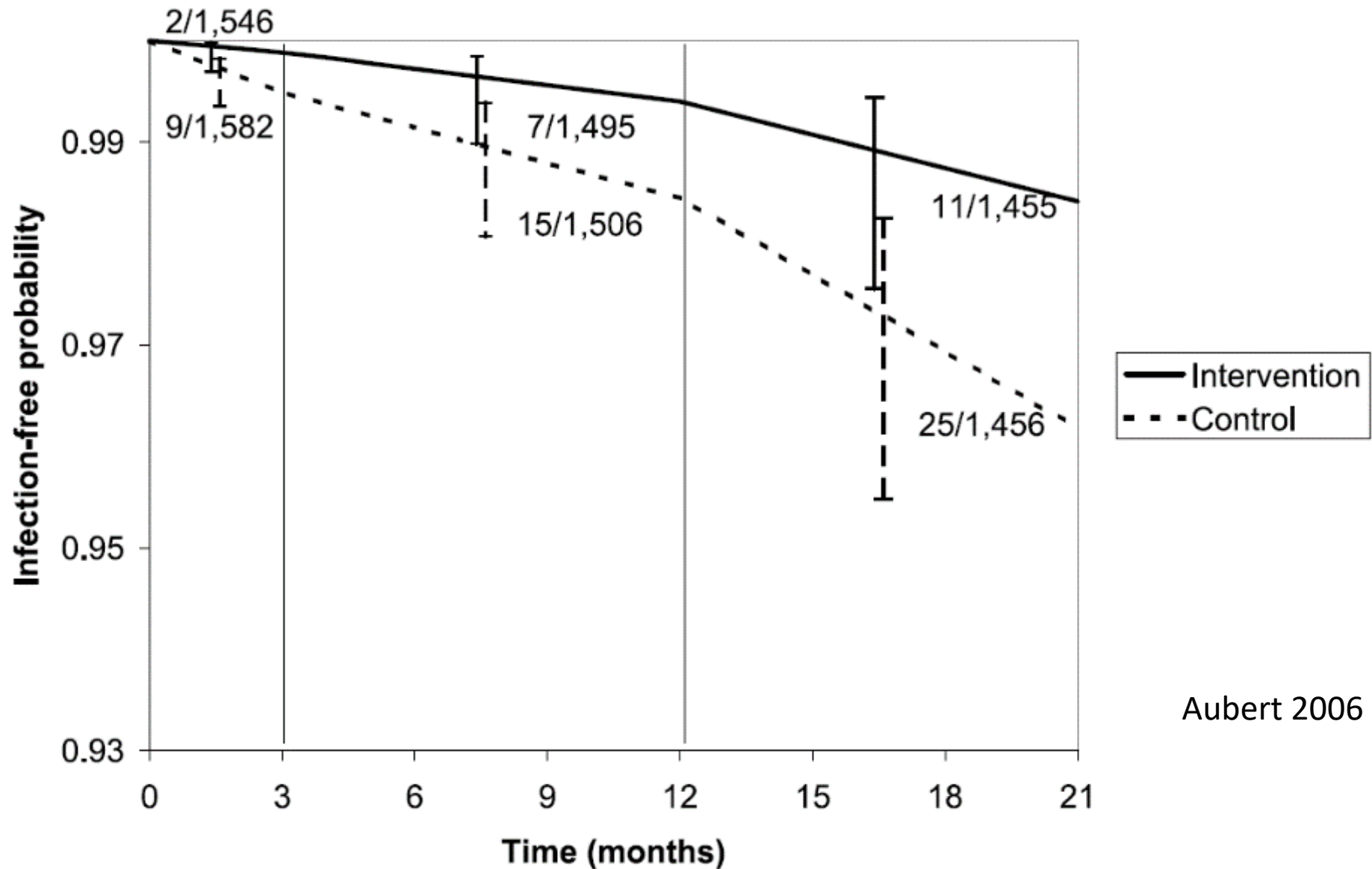
# Un dépistage systématique en France

- À proposer à tous de 15 à 70 ans
- Même sans facteurs de risque
- Le mieux placé : le médecin généraliste
- Complémentaire
  - Des CEGIDD
  - D'un dépistage « hors les murs », en particulier avec les test rapides

# Buts du dépistage systématique

- Dépister les séro+ avant la lymphopénie CD4
- Traiter les séro+ pour diminuer le risque de contamination

# Circumcision



But de l'OMS,  
décliné  
dans de nombreux  
territoires et villes :

# FAST TRACK ENDING THE AIDS EPIDEMIC BY 2030

Ending the AIDS epidemic—four words that hold such hope and promise. Thanks to global commitment and clear goals, spurred by community activism and scientific breakthroughs, the world has halted and reversed the track of the epidemic. So much so that today we can say these words with confidence—we will end the AIDS epidemic by 2030.

# Les moyens pour mettre fin à l'épidémie :

- Tester (régulièrement) toutes les personnes exposées
- Traiter toutes les personnes infectées

Prévenir l'infection chez les personnes infectées :  
prévention combinée

PrEP

Préservatifs

Safe sex

**U = U**  
**HIV Undetectable = Untransmittable\***

*\*VIH indétectable = VIH intransmissible*

Contre le sida soyons fiers-es, unis-es et solidaires.

#LOVEPOSITIVE

# La PrEP

- 1990-2000 : Il y a des médicaments efficaces pour traiter les personnes infectées ... Pourraient-elles servir en préventif ?
  - En traitement post-exposition : en place depuis plus de 20 ans
  - En traitement pré-exposition (pre-exposure prophylaxis, PrEP) : mis en place plus longue ...
- Réflexions assez proches d'autres infections
  - Paludisme ... antibioprophylaxie en chirurgie ... prévention des endocardites en cas de geste dentaire ...

➤ [AIDS Res Hum Retroviruses](#). 1992 Jul;8(7):1235-8. doi: 10.1089/aid.1992.8.1235.

## Prevention of HIV-2 and SIV infections in cynomolgus macaques by prophylactic treatment with 3'-fluorothymidine

D Böttiger<sup>1</sup>, P Putkonen, B Oberg

1992

Affiliations + expand

PMID: 1355658 DOI: 10.1089/aid.1992.8.1235

## Prevention of SIV Infection in Macaques by (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine

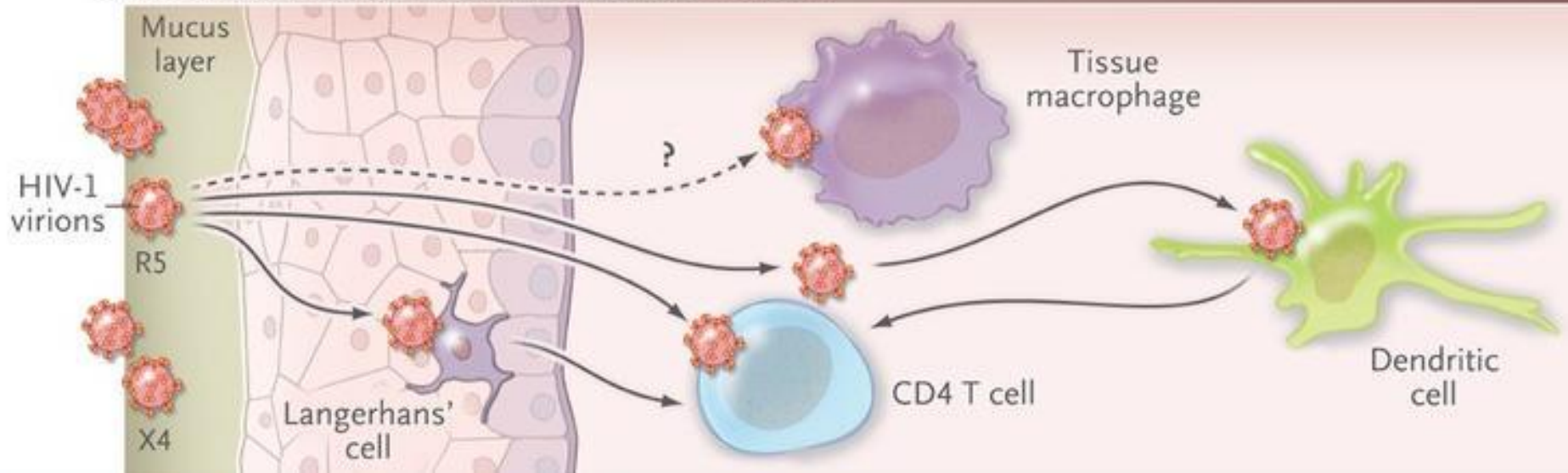
Che-Chung Tsai<sup>(1)</sup>, Kathryn E. Follis, Alexander Sabo, Thomas W. Beck, Richard F. Grant, Norbert Bischofberger, Raoul E. Be...

+ See all authors and affiliations

*Science* 17 Nov 1995:  
Vol. 270, Issue 5239, pp. 1197-1199  
DOI: 10.1126/science.270.5239.1197

1995

## Stratified squamous epithelium in vagina and ectocervix



But du médicament : être présent dans les muqueuses anales / vaginales en cas de contact avec le virus, pour éviter l'infection



# Essais cliniques en PrEP orale

- Association de deux molécules dans 1 comprimé
  - Emtricitabine
  - Ténofovir
- Choisies pour
  - Leur efficacité
  - Leur tolérance



# Essais cliniques en PrEP orale

- Menés en particulier de 2008 à 2015
- Très haute efficacité ... si bonne prise
  - Nombreux échecs en cas d'observance trop basse
- Diffusion dans la muqueuse rectale beaucoup plus élevée qu'en muqueuse vaginale
  - Observance requise plus élevée pour les femmes
- Possibilité de prise « à la demande », autour d'un rapport
  - Étude « Ipergay » en 2014-2015 : schéma 2-1-1

# La mise en place en France

- Protocole très encadré à partir de 2016 (« RTU »)
- Prescription possible en Cegidd à partir de 2016
- Puis prescription hospitalière plus banalisée à partir de 2017
- Génériques du Truvada® disponibles à partir de 2017
- Renouvellement possible par les généralistes ;  
primoprescription possible à partir de 2021



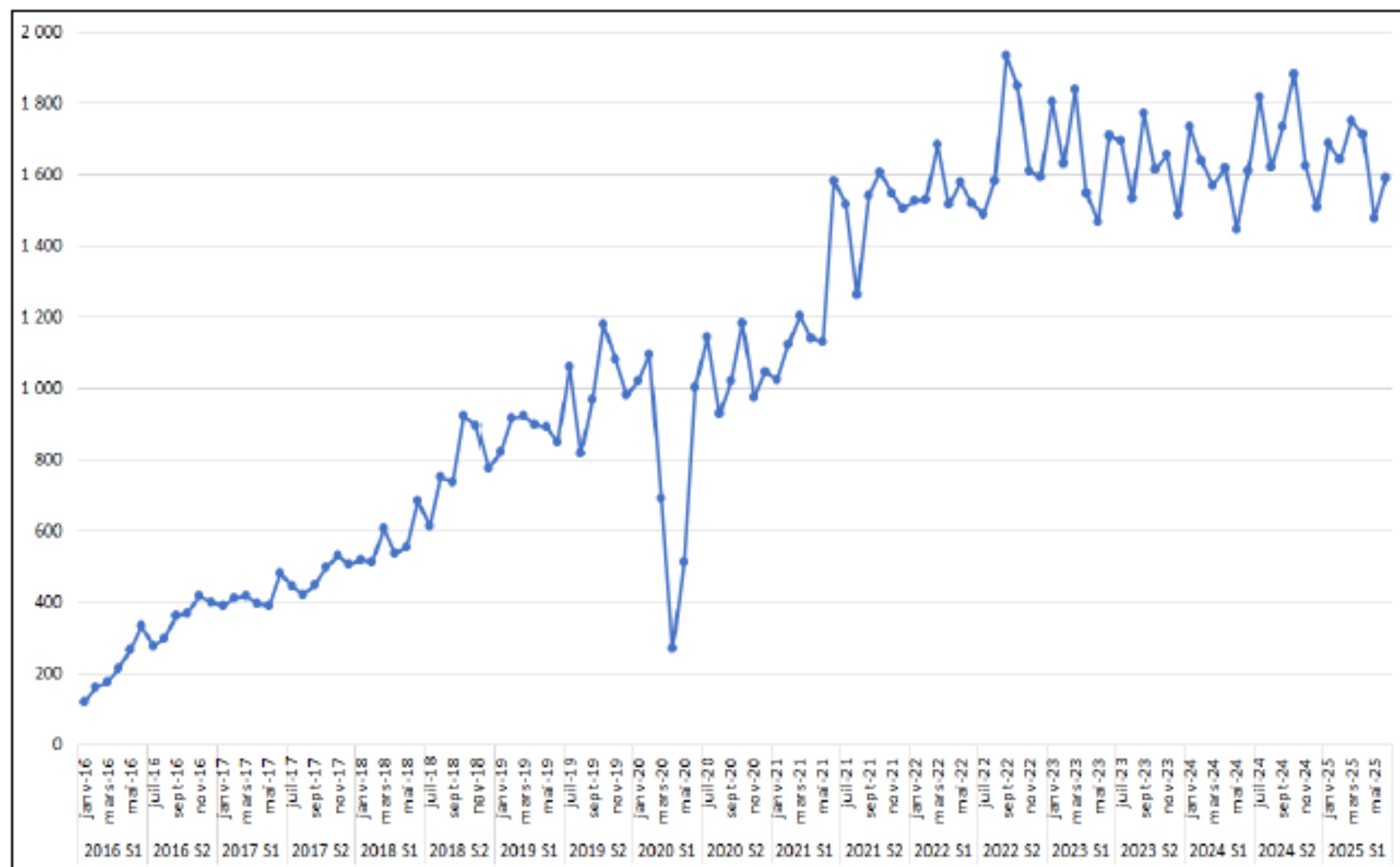
**Suivi de l'utilisation de Truvada® ou génériques  
pour une prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH  
à partir des données du Système National des Données de  
Santé (SNDS)**

**Actualisation des données jusqu'au 30 Juin 2025**

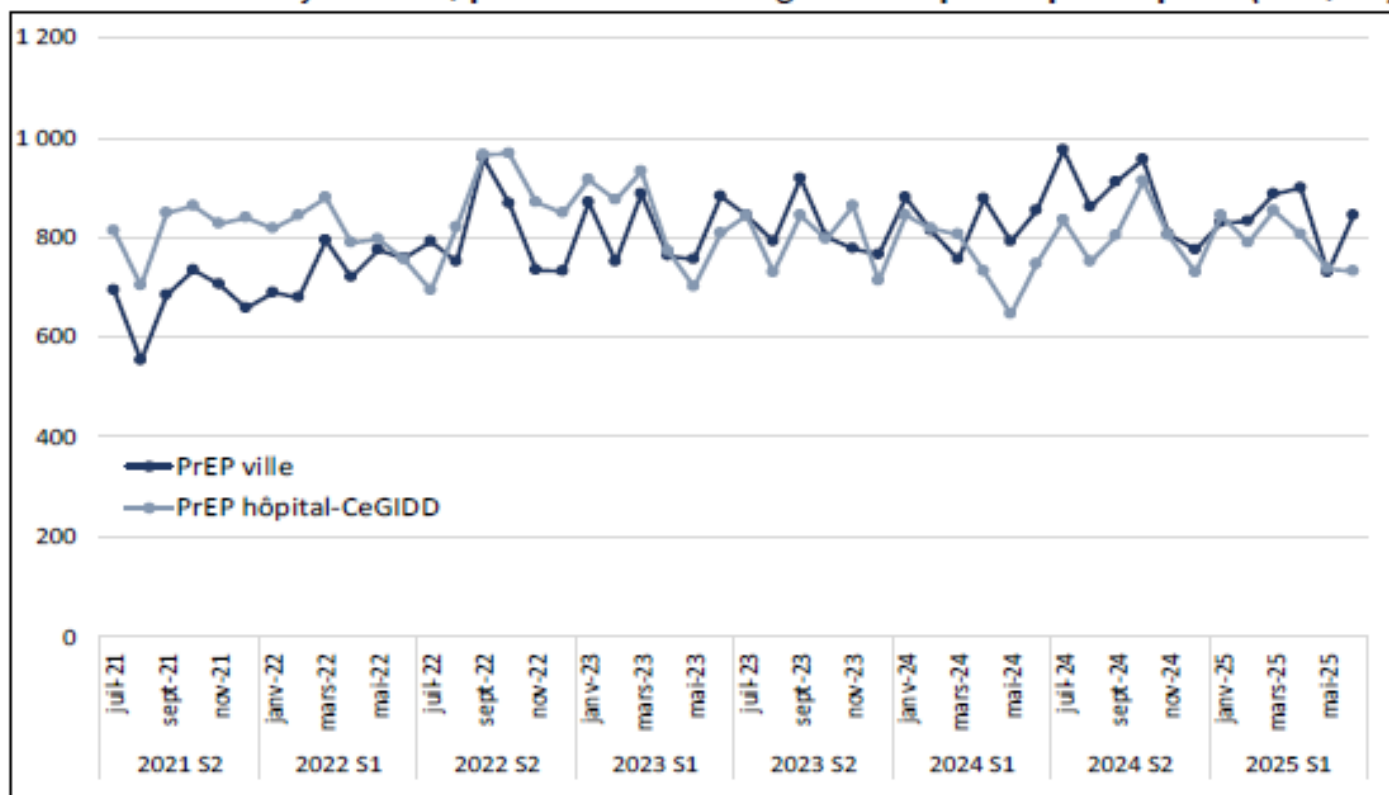
27 novembre 2025

<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/suivi-prep-vih-2025/>

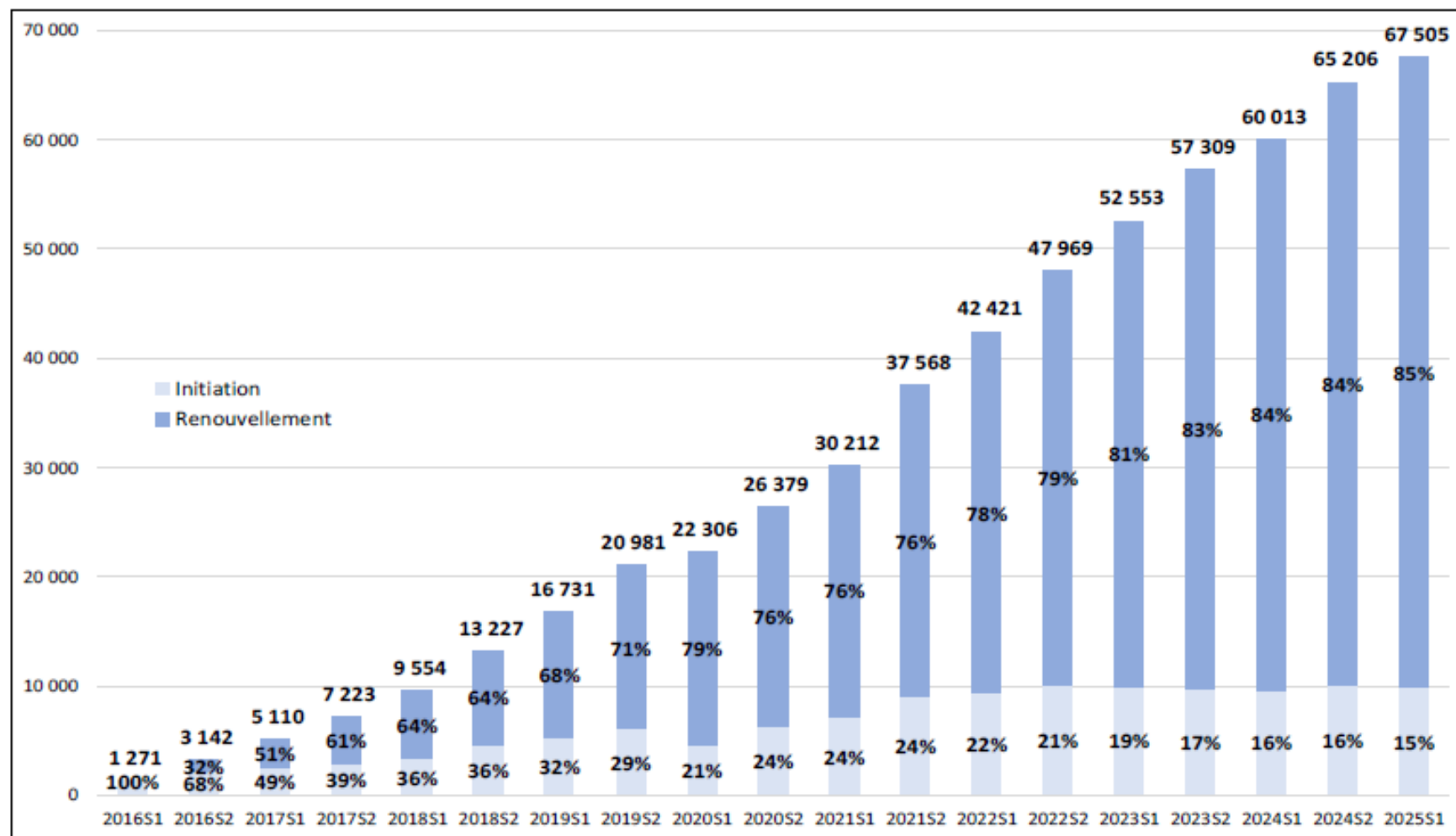
**FIGURE 1. Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 30 juin 2025, par mois**



**FIGURE 2. Nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1<sup>er</sup> juillet 2021 et le 30 juin 2025, par mois selon l'origine de la primo-prescription (*ville, hôpital-CeGIDD*)**



**FIGURE 3. Nombre d'utilisateurs d'une PrEP par Truvada® ou génériques en initiation et en renouvellement en France chaque semestre entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 30 juin 2025**



# Profil des PrEPeurs.euses

TABLEAU 6. Caractéristiques sociodémographiques des personnes ayant initié un traitement par Truvada® ou génériques pour une PrEP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 30 juin 2025, globalement et par année

	TOTAL N=124 181	2016 N=3 396	2017 N=5 332	2018 N=8 111	2019 N=11 387	2020 N=10 896	2021 N=16 190	2022 N=19 424	2023 N=19 764	2024 N=19 817	2025 S1 N=9 864
<b>Sexe, n (%) :</b>											
Hommes	119 410 (96,2)	3 293 (97,0)	5 250 (98,5)	7 944 (97,9)	11 113 (97,6)	10 615 (97,4)	15 772 (97,4)	18 675 (96,1)	18 857 (95,4)	18 628 (94,0)	9 263 (93,9)
Femmes	4 771 (3,8)	103 (3,0)	82 (1,5)	167 (2,1)	274 (2,4)	281 (2,6)	418 (2,6)	749 (3,9)	907 (4,6)	1 189 (6,0)	601 (6,1)
<b>Catégories d'âge (années), n (%) :</b>											
≤25	25 265 (20,3)	315 (9,3)	664 (12,5)	1 237 (15,3)	1 910 (16,8)	2 116 (19,4)	3 466 (21,4)	4 367 (22,5)	4 469 (22,6)	4 411 (22,3)	2 310 (23,4)
26-35	44 625 (35,9)	1 250 (36,8)	1 949 (36,6)	2 975 (36,7)	4 144 (36,4)	4 184 (38,4)	5 997 (37,0)	6 860 (35,3)	6 948 (35,2)	6 898 (34,8)	3 420 (34,7)
36-45	27 459 (22,1)	1 102 (32,4)	1 642 (30,8)	2 150 (26,5)	2 778 (24,4)	2 456 (22,5)	3 379 (20,9)	3 966 (20,4)	4 019 (20,3)	4 029 (20,3)	1 938 (19,6)
46-55	17 847 (14,4)	570 (16,8)	852 (16,0)	1 333 (16,4)	1 842 (16,2)	1 549 (14,2)	2 302 (14,2)	2 757 (14,2)	2 688 (13,6)	2 694 (13,6)	1 260 (12,8)
56-65	7 252 (5,8)	133 (3,9)	194 (3,6)	345 (4,3)	575 (5,0)	486 (4,5)	869 (5,4)	1 201 (6,2)	1 279 (6,5)	1 441 (7,3)	729 (7,4)
>65	1 733 (1,4)	26 (0,8)	31 (0,6)	71 (0,9)	138 (1,2)	105 (1,0)	177 (1,1)	273 (1,4)	361 (1,8)	344 (1,7)	207 (2,1)
<b>Âge (années) :</b>											
Moyenne (ET)	35,9 (11,7)	37,7 (10,0)	36,9 (10,1)	36,6 (10,7)	36,5 (11,3)	35,4 (11,0)	35,4 (11,5)	35,6 (12,0)	35,7 (12,2)	36 (12,3)	35,8 (12,6)
Médiane (IQR)	33 (27-44)	37 (30-44)	36 (29-44)	35 (28-44)	34 (28-44)	33 (27-43)	33 (26-43)	33 (26-44)	33 (26-44)	33 (26-44)	33 (26-44)
<b>Affiliation à la CSS*, n (%) :</b>											
Oui	10 773 (8,7)	240 (7,1)	391 (7,3)	568 (7,0)	869 (7,6)	815 (7,5)	1 330 (8,2)	1 601 (8,2)	1 822 (9,2)	2 011 (10,1)	1 126 (11,4)
<b>AME, n (%) :</b>											
Oui	248 (0,2)	<10	13 (0,2)	39 (0,5)	29 (0,3)	38 (0,3)	24 (0,1)	30 (0,2)	21 (0,1)	29 (0,1)	16 (0,2)
<b>Taille zone urbaine de résidence (nombre d'habitants), n (%) :</b>											
Commune rurale	10 630 (8,6)	228 (6,7)	391 (7,3)	575 (7,1)	895 (7,9)	780 (7,2)	1 280 (7,9)	1 692 (8,7)	1 832 (9,3)	1 964 (9,9)	993 (10,1)
2 000 à 9 999	7 240 (5,8)	129 (3,8)	250 (4,7)	385 (4,7)	639 (5,6)	586 (5,4)	909 (5,6)	1 169 (6,0)	1 232 (6,2)	1 306 (6,6)	635 (6,4)
10 000 à 49 999	7 210 (5,8)	128 (3,8)	291 (5,5)	373 (4,6)	617 (5,4)	588 (5,4)	914 (5,6)	1 227 (6,3)	1 182 (6,0)	1 267 (6,4)	623 (6,3)
50 000 à 199 999	11 248 (9,1)	203 (6,0)	419 (7,9)	662 (8,2)	952 (8,4)	872 (8,0)	1 431 (8,8)	1 909 (9,8)	1 946 (9,8)	1 866 (9,4)	988 (10,0)
≥200 000	85 738 (69,0)	2 650 (78,0)	3 906 (73,3)	5 963 (73,5)	8 096 (71,1)	7 856 (72,1)	11 367 (70,2)	13 084 (67,4)	13 259 (67,1)	13 087 (66,0)	6 470 (65,6)
Non renseigné	2 115 (1,7)	58 (1,7)	75 (1,4)	153 (1,9)	188 (1,7)	214 (2,0)	289 (1,8)	343 (1,8)	313 (1,6)	327 (1,7)	155 (1,6)
<b>APL (nombre de consultations en médecine générale accessibles/an/habitant)*</b>											
Moyenne (ET)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,5 (1,2)	4,4 (1,2)	4,4 (1,2)	4,4 (1,2)

CSS : complémentaire santé solidaire ; AME : aide médicale d'état ; ET : écart type ; IQR : intervalle interquartiles ; APL : indicateur d'accessibilité potentielle localisée aux médecins généralistes.

\*Depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2019, la CMU-C (couverture maladie universelle complémentaire) et l'ACS (aide pour une complémentaire santé) ont fusionné pour constituer la CSS.

\*Nombre moyen de visites en médecine générale disponible par an et par habitant en 2015 selon la commune de résidence (moyenne nationale 4,1).



# Les enjeux futurs de la PrEP

- Augmenter le nombre d'HSH
- Atteindre d'autres populations à risque
  - **Travailleurs.euses du sexe**
  - **Migrant.e.s**
    - 35 à 49% des migrant.e.s infecté.e.s l'ont été après leur arrivée en France

## Parcours

Parcours de vie et santé des  
Africains immigrés en France



Sous la direction de Annabel Desgrées du Lou  
France Lert

# Les enjeux futurs de la PrEP

- Augmenter le nombre d'HSH
- Atteindre d'autres populations à risque
  - **Travailleurs.euses du sexe**
  - **Migrant.e.s**
    - 35 à 49% des migrant.e.s infecté.e.s l'ont été après leur arrivée en France
- **Consultation PrEP par les IDE : déjà une réalité**

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

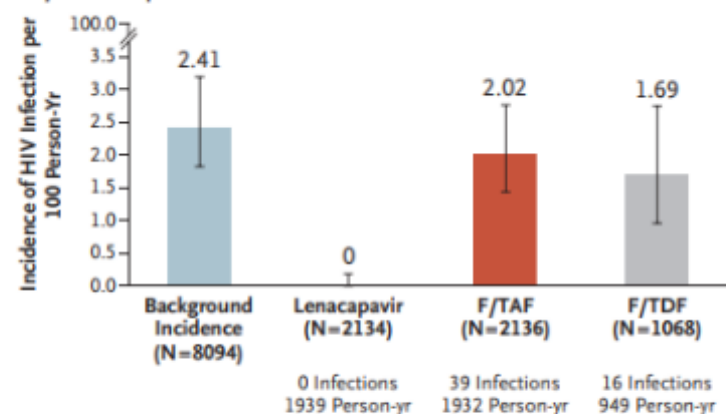
OCTOBER 3, 2024

VOL. 391 NO. 13

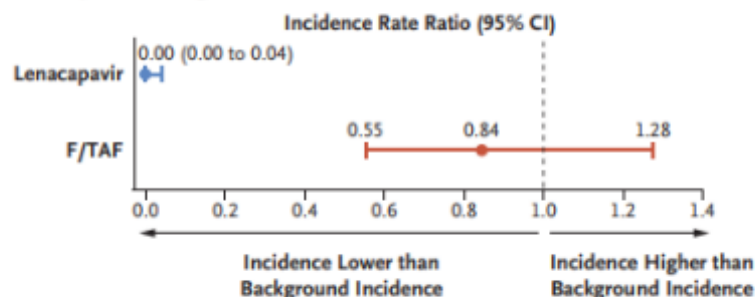
## Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

L.-G. Bekker, M. Das, Q. Abdool Karim, K. Ahmed, J. Batting, W. Brumskine, K. Gill, I. Harkoo, M. Jaggernath, G. Kigozi, N. Kiwanuka, P. Kotze, L. Lebina, C.E. Louw, M. Malahleha, M. Manentsa, L.E. Mansoor, D. Moodley, V. Naicker, L. Naidoo, M. Naidoo, G. Nair, N. Ndlovu, T. Palanee-Phillips, R. Panchia, S. Pillay, D. Potloane, P. Selepe, N. Singh, Y. Singh, E. Spooner, A.M. Ward, Z. Zwane, R. Ebrahimi, Y. Zhao, A. Kintu, C. Deaton, C.C. Carter, J.M. Baeten, and F. Matovu Kiweewa, for the PURPOSE 1 Study Team\*

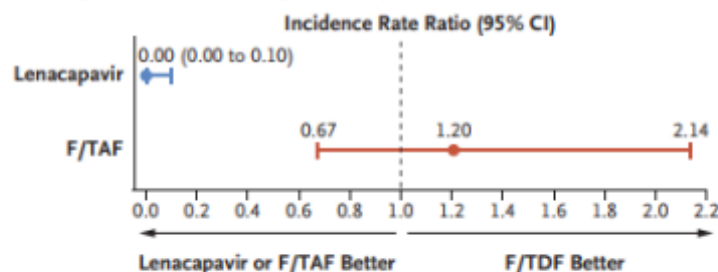
### A Background HIV Incidence and HIV Incidence in Lenacapavir, F/TAF, and F/TDF Groups



### B Incidence Rate Ratio Comparing HIV Incidence in Lenacapavir and F/TAF Groups with Background HIV Incidence



### C Incidence Rate Ratio Comparing HIV Incidence in Lenacapavir and F/TAF Groups with Incidence in F/TDF Group





**Figure 2. Incidence of HIV Infection.**

In Panel A, the I bars indicate 95% confidence intervals.

Articles

# Pharmacokinetics and safety of once-yearly lenacapavir: a phase 1, open-label study

Vamshi Jogiraju PhD <sup>a</sup>, Pallavi Pawar PhD <sup>a</sup>, Jenna Yager PharmD <sup>a</sup>, John Ling PhD <sup>a</sup>,  
Gong Shen PhD <sup>a</sup>, Anna Chiu PhD <sup>a</sup>, Emma Hughes PhD <sup>a</sup>, Ramesh Palaparthi PhD <sup>a</sup>,  
Christoph Carter MD <sup>a</sup>, Renu Singh PhD <sup>a</sup>  

# PrEP SUPPORTS

Find out how PrEP can support you. Ask your healthcare provider about PrEP.

Just one pill per day can help protect you and the people you love from HIV transmission. PrEP is more than 90% effective at reducing the risk of getting HIV when taken as directed. Finding out if PrEP is right for you is as simple as a phone call or doctor's visit. Ask your healthcare provider how PrEP can support the life you love and care about.





## PrEP SUPPORTS THE POWERFUL

Enjoy the freedom to be powerful.  
Ask your healthcare professional about PrEP.

PrEP is a once daily pill that can prevent HIV transmission. PrEP is more than 90% effective at reducing the risk of getting HIV when taken as directed. Ask your healthcare professional about



LEE MCKIN, SHAWN LEONARD  
SHAWN POWELL, BAYVIEW, MD

## PrEP SUPPORTS THE CREATIVE

Enjoy the freedom to be creative.  
Ask your healthcare professional about PrEP.

PrEP is a once daily pill that can prevent HIV transmission. PrEP is more than 90% effective at reducing the risk of getting HIV when taken as directed. Ask your healthcare professional about



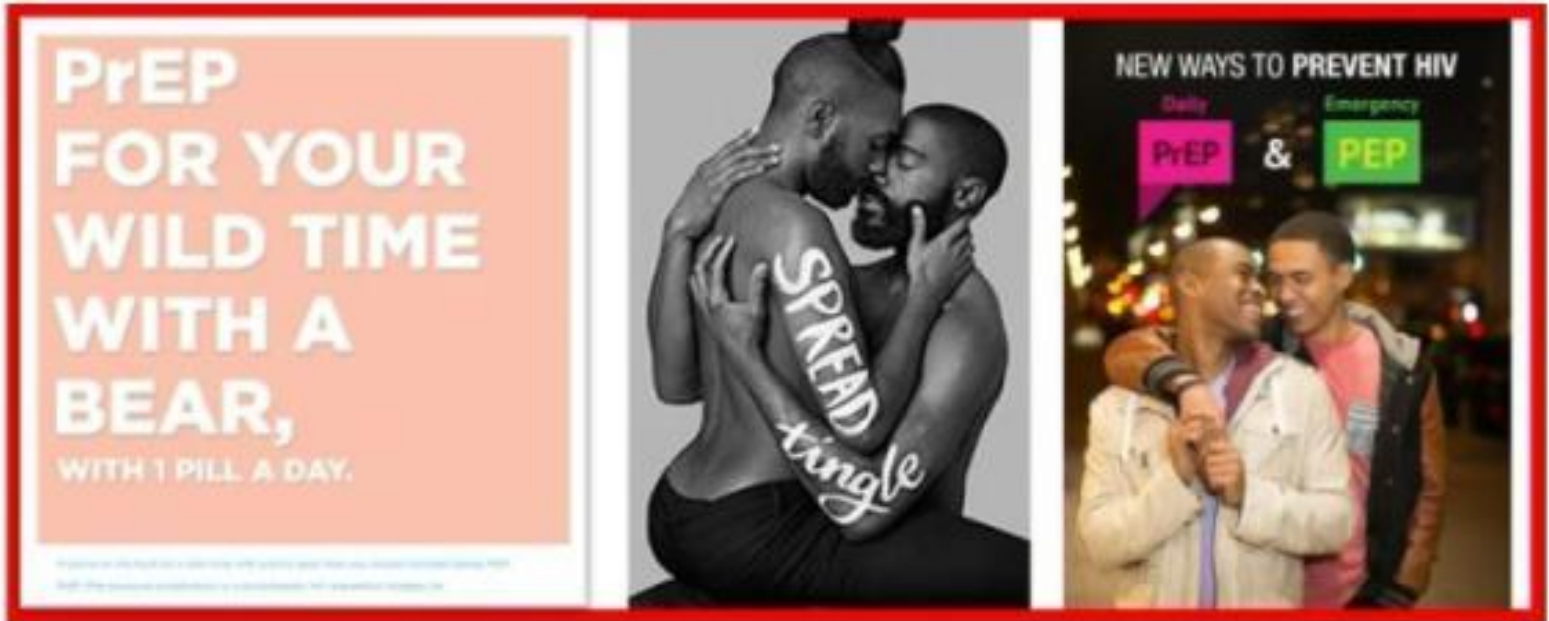
You Visit  
21333

## PrEP SUPPORTS THE BRILLIANT

To Learn More About How PrEP Can Support You Visit  
[www.AskAboutPrEP.org](http://www.AskAboutPrEP.org) or Text "AskPrEP" to 21333

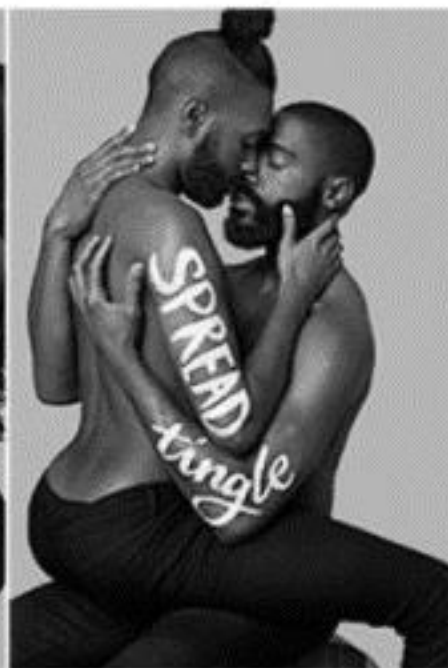
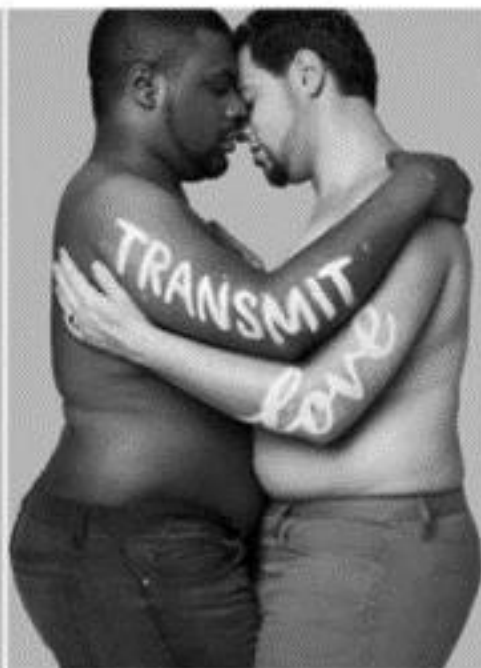
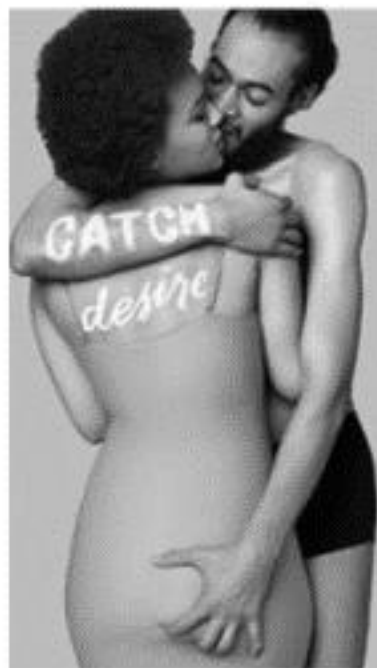
San Francisco  
Department of Public Health

## MSM



## Young Women







**SUCK  
F\*#K  
TEST  
PREP**  
TestBKK.org



**F\*#K  
WITHOUT  
FEAR**

Finally you can give  
into the moment knowing  
you're protected against HIV.

PrEP - Exposure Prophylaxis (PrEP) is one of the  
latest and a key to prevent HIV infection.

Find out more about PrEP:  
[TestBKK.org/PrEP](http://TestBKK.org/PrEP)



**SUCK  
F\*#K  
TEST  
PREP**  
TestBKK.org



**สนุกได้  
อย่างไรทั้งวล**

เพิ่มความมั่นใจ  
ในการปกป้องตัวเอง  
ให้ช่วงเวลาของคุณ  
ปลอดภัยกว่าเดิม

PrEP (PrEP - Pre - Exposure Prophylaxis)  
ใช้ก่อนหรือหลังมีเพศสัมพันธ์

ข้อมูลเพิ่มเติม [TestBKK.org/PrEP](http://TestBKK.org/PrEP)



**SUCK  
F\*#K  
TEST  
PREP**  
TestBKK.org



**มีเซ็กส์  
ได้อย่างไร้กังวล**

แนวทางการป้องกัน  
การติดเชื้อเอชไอวี (HIV)  
ที่คุณได้ด้วยตัวเอง  
และนี่ประสิทธิภาพ

PrEP (PrEP - Pre - Exposure Prophylaxis)  
ใช้ก่อนหรือหลังมีเพศสัมพันธ์

ข้อมูลเพิ่มเติม [TestBKK.org/PrEP](http://TestBKK.org/PrEP)



**SUCK  
F\*#K  
TEST  
PREP**  
TestBKK.org



**ใกล้ชิดกันได้  
ไม่ต้องกลัวอีกต่อไป**

เชื้อเอชไอวีไม่สามารถ  
ทำลายความสัมพันธ์  
การเป็นคู่ชีวิตได้อีกต่อไป

PrEP (PrEP - Pre - Exposure Prophylaxis)  
ใช้ก่อนหรือหลังมีเพศสัมพันธ์

ข้อมูลเพิ่มเติม [TestBKK.org/PrEP](http://TestBKK.org/PrEP)

