

SÉMINAIRE DE VIROLOGIE CLINIQUE

MARSEILLE 2012

Isabelle PELLEGRIN

Hôpital Pellegrin, Bordeaux

HIV and Inflammation: Mechanisms and Consequences

Curr HIV/AIDS Rep (2012) 9:139-147

Peter W. Hunt

HIV Replication

- Raltegravir 48-weeks
Antivir Ther 2012;17:355-64

Microbial Translocation

- Probiotics and Microb.Translocation
Mucosal Immunol 2011;4:554-63

Chronic viral infections

- Valganciclovir and CMV
JID 2011;203:1474-83

Early Immune senescence in HIV Disease

- S Desay et al
Curr HIV/AIDS Rep 2010;7:4-10

Persistent Immune Activation

Mortality

Cardio Vascular Disease

Type II diabetes

Thrombo embolic Disease

Cancer

Neurocognitive Dysfunction

Frailty

Morbidities

Multiple End-Organ Disease

The cost of maintaining control over latent infections is

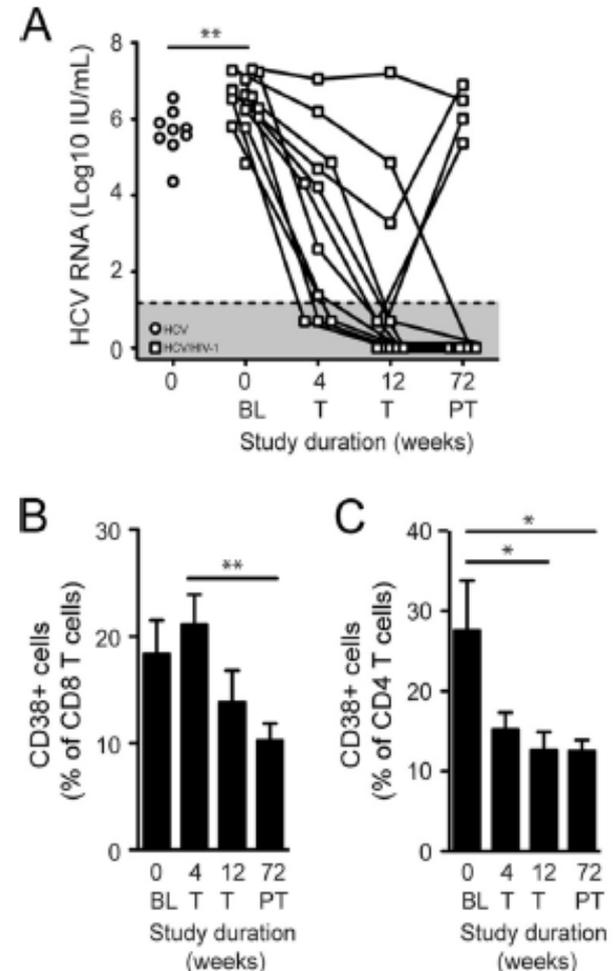
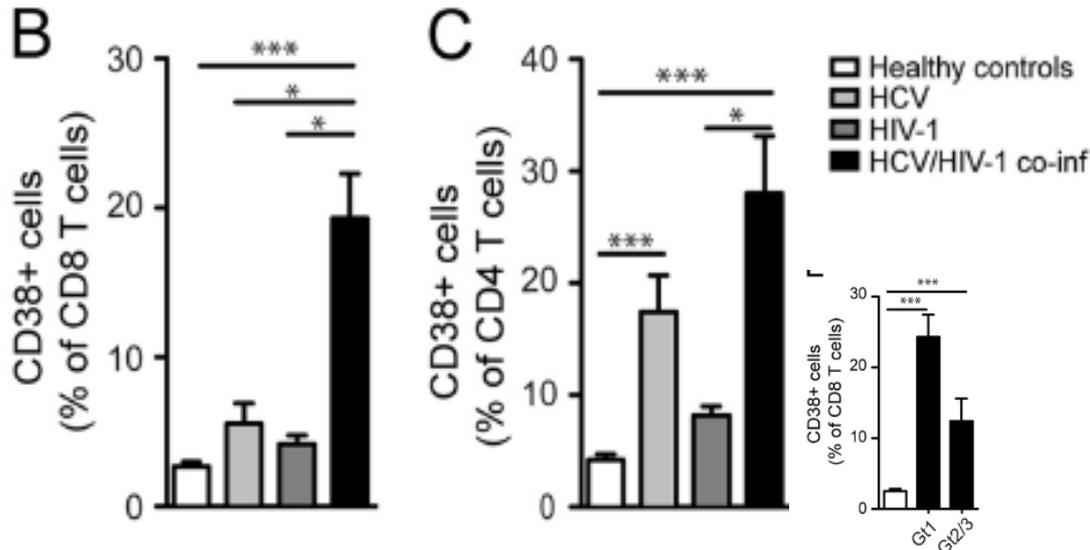
Activation Immune et Co-Infection VIH-VHC

Influence du traitement P/R



Activation Immune et Co-Infection VIH-VHC

Réversion sous P/R

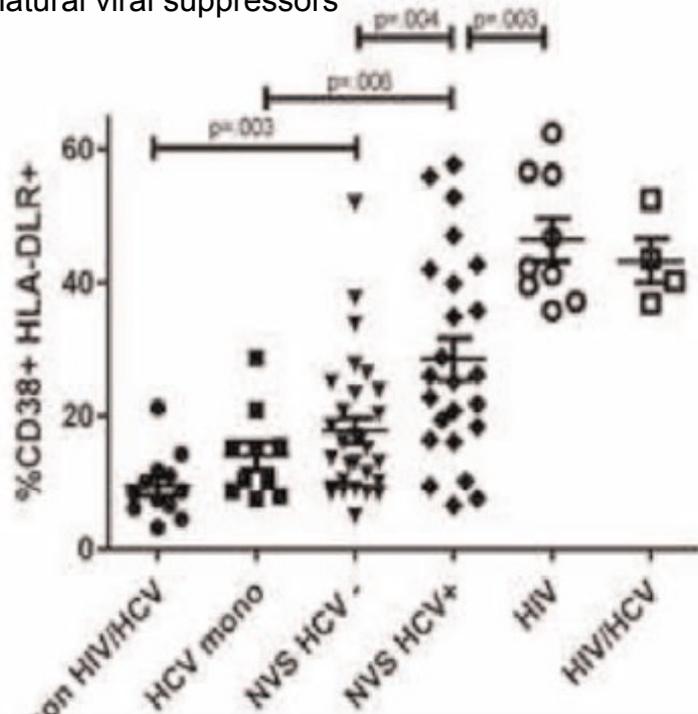


Traiter l'infection chronique VHC (co-infectés) pour

- Contrôler la réplication virale
- Diminuer l'activation CD4+ et CD8+

Activation Immune et Co-Infection VIH-VHC

NVS: natural viral suppressors



- NVS patients with chronic HCV infection had elevated levels of immune activation (CD38+HLA-DR+ CD8 cells) and lower mean CD4 counts, CD4%, and CD4/CD8 ratio than NVS without chronic HCV infection.
- Immune activation directly correlated with mean CD4 count, CD4%, and CD4/CD8 ratio.

Traiter l'infection chronique VHC (co-infectés) pour

- Contrôler la réplication virale
- Diminuer l'activation CD4+ et CD8+
- Augmenter le gain de CD4+?

Activation Immune et Co-Infection VIH-VHC Diminution sous P/R chez les répondeurs

Guzman-Fulgencio, JAC 2011

	HIV patients (n=47), control group	HIV/HCV patients (n=69), IFN- α naive	<i>p</i> ^a
CD4+ (cells/mm ³)	811 (659-1043)	440 (336-510)	<0.001
sTNF-R1 (ng/mL)	1.03 (0.5-4.2)	1.96 (1.5-2.6)	<0.001
sP-selectin (ng/mL)	1570 (792-3177)	1444 (1145-1915)	0.144
sE-selectin (ng/mL)	118 (24-280)	223 (150-288)	<0.001
sICAM-1 (ng/mL)	779 (207-3133)	1284 (1012-1722)	<0.001
sVCAM-1 (ng/mL)	1425 (417-2593)	1420 (1188-1644)	0.829

➔ N=69 patients co-infectés VIH-VHC sous P/R

➔ Marqueurs solubles inflammation: TNF-R1, sE-selectine, P-selectine, sICAM-1, sVCAM-1

➔ Patients co-infectés ont des valeurs > mono-VIH

Traiter l'infection chronique VHC (co-infectés) pour

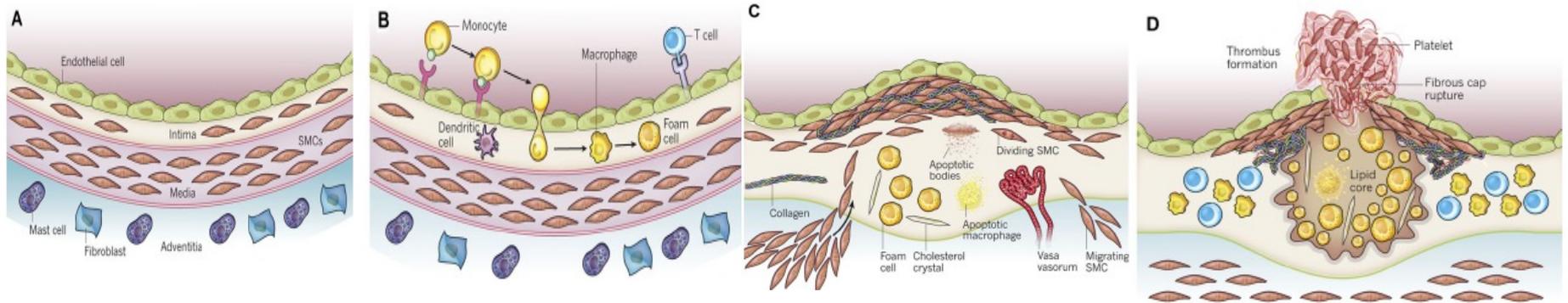
- Contrôler la réplication virale
- Diminuer l'activation CD4+ et CD8+
- Augmenter le gain de CD4+?

- Diminuer les marqueurs d'inflammation et de dysfonction endothéliale (SVR)?

Activation Immune et Maladie Cardio-Vasculaire chez le patient VIH



The biology of atherosclerosis: general paradigm and distinct pathogenic mechanisms among HIV patients.



Acteurs cellulaires impliqués dans l'athérosclérose

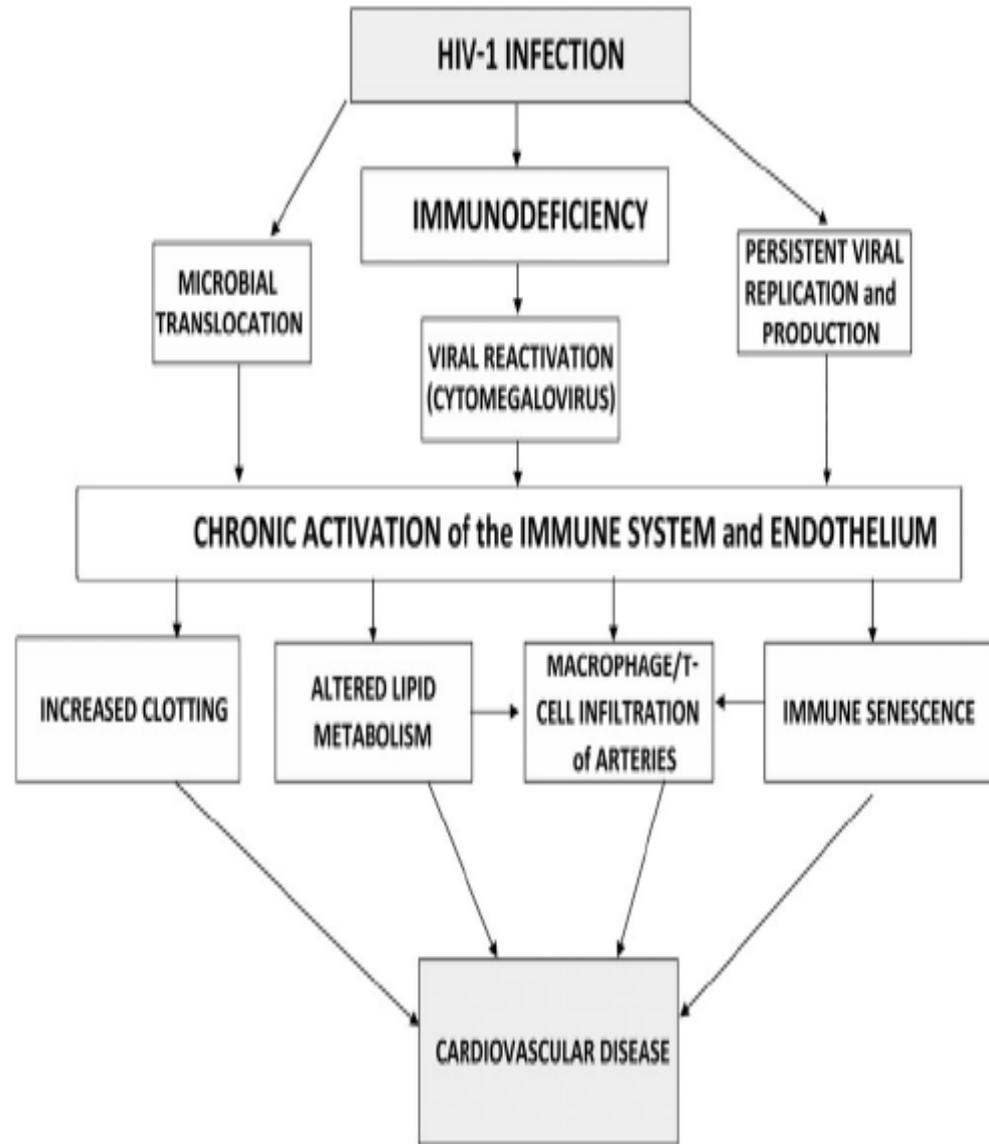
L'infection VIH peut promouvoir l'athérosclérose directement ou indirectement:

- l'activation monocytaire ou des cellules T
- Les co-infections (CMV)
- Dysrégulation cytokinique → dyslipidémie
- ART → insulino-resistance, altération fibrinolyse, dysfonction plaquettaire, dyslipidémie

Facteurs de Risques traditionnels → calcification de la plaque d'athérosclérose

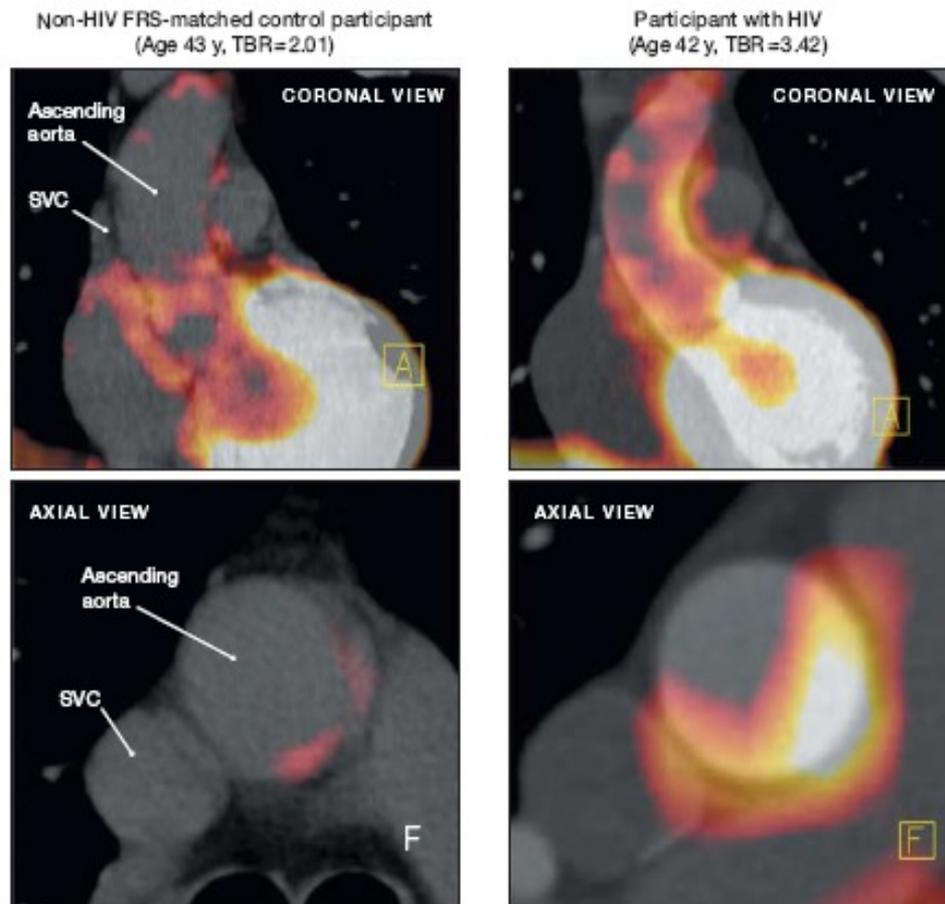
Facteurs de Risques non traditionnels (activation mono/macrophages) → plaque d'athérosclérose non calcifiée: + fragile, rupture.

Immunologic Basis of cardiovascular disease in HIV-infected Adults



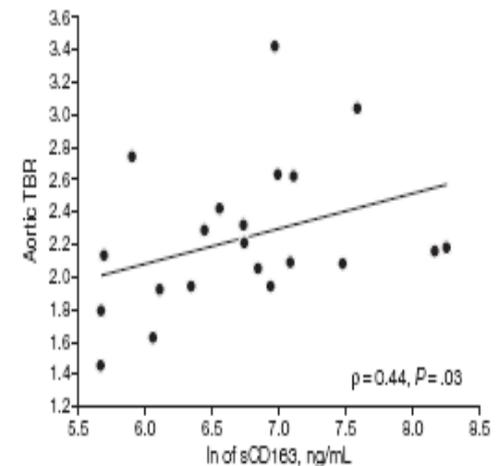
Inflammation artérielle chez les patients VIH

Figure 2. Representative ^{18}F -FDG-PET/CT Imaging of the Aorta



- Inflammation artérielle (mesurée par PET-scan) augmentée chez les patients VIH versus non VIH, avec le même score FR.
- Association avec l'activation monocytaire

Figure 3. Linear Regression of Aortic Target-to-Background Ratio (TBR) vs \ln of sCD163 in 21 Patients With HIV With Undetectable Viral Load



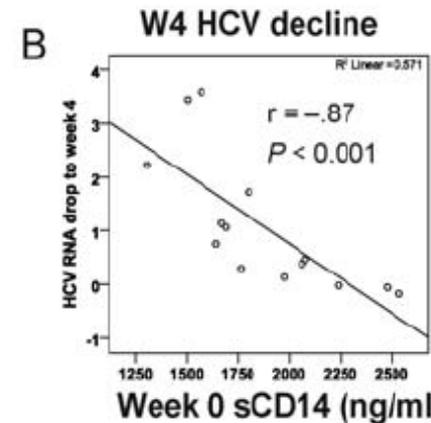
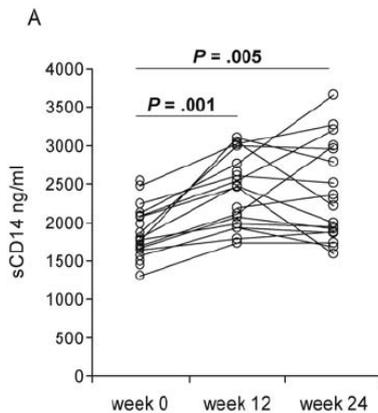
Association CD4+ et risque cardio-vasculaire chez les patients VIH traités

- ❑ Etude transversale, n=74 pts sous ART efficace, 47 ans, nadir CD4+=314/ μ l, CD4+=659/ μ l
2010: nadir bas associé à une stiffness artérielle (structure et fonction de l'arbre vasculaire) élevée
- ❑ 2012: FMD (fonction endothéliale/vasodilatation)
Stratification nadir <350/ μ l vers \geq 350/ μ l
 - **Nadir CD4+ < 350/ μ l** associé à une diminution de FMD (1.2%)
> diabète, tabac, maladie CV (ajusté âge/ race/ FR traditionnels/ caractéristiques VIH)
 - **Retard d'initiation ART** = conséquences CVasculaires
- ❑ Reconstitution immunitaire (CD4+ proximal) n'abroge pas le risque CV lié au nadir CD4+
- ❑ Rôle direct du VIH, indirect de l'inflammation

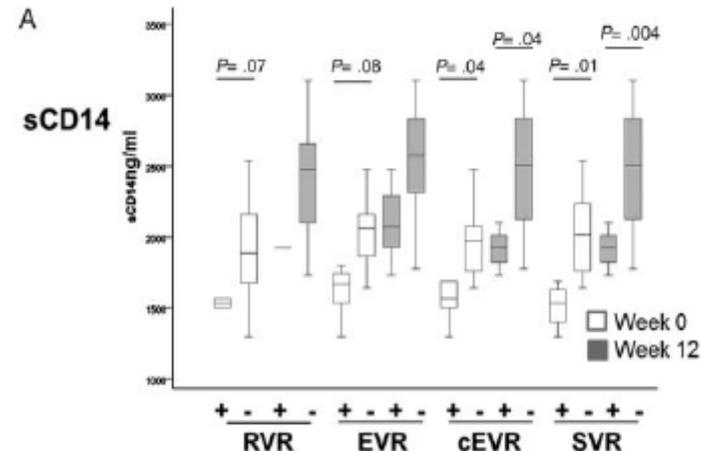
FIN

Immunité innée cellulaire (sCD14, activation monocytaire à J0) influence la réponse au traitement P/R

CD14s pré-ttt (marqueur d'activation monocytaire) : prédicteur négatif de réponse au P/R

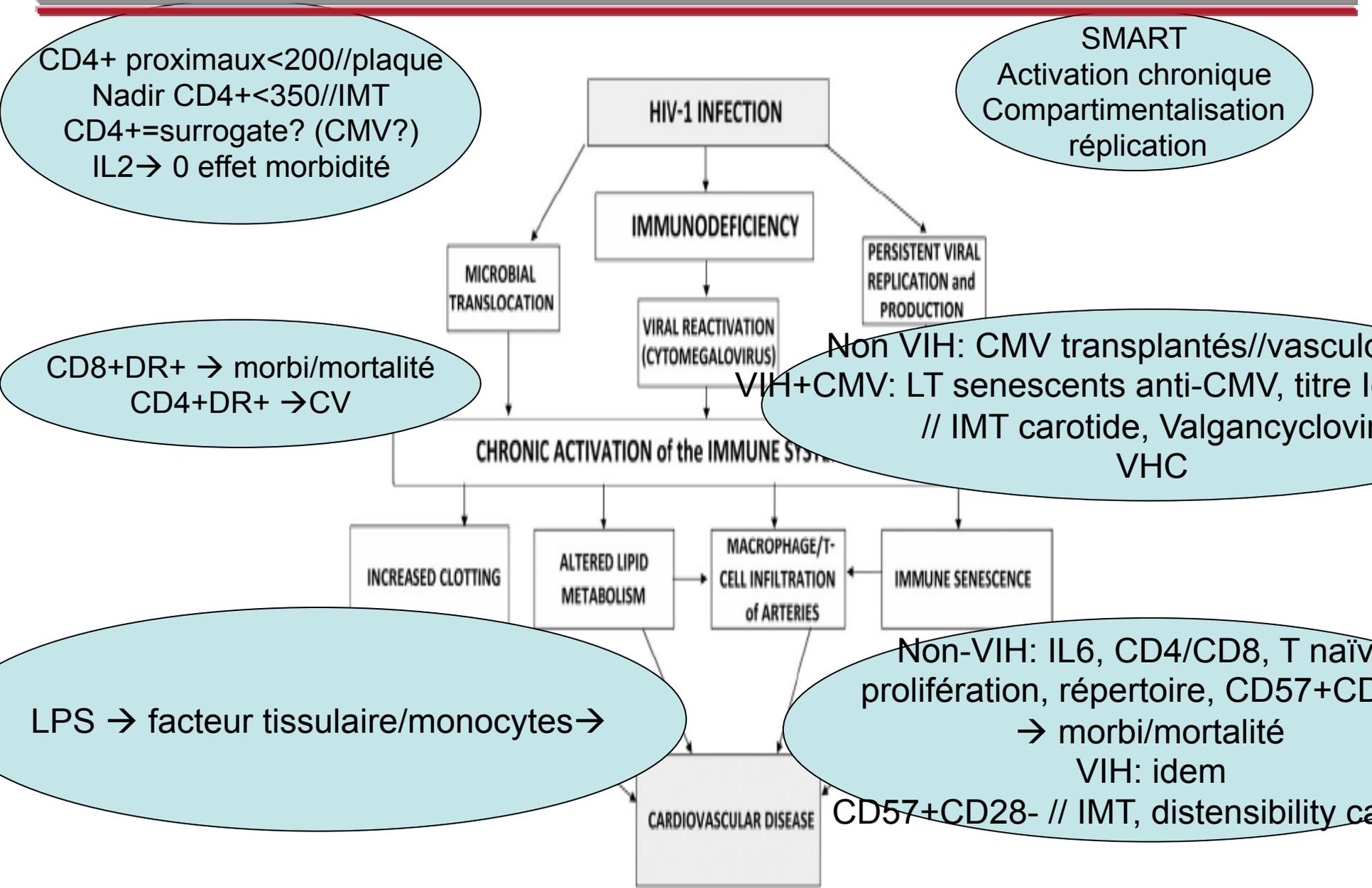


- sCD14 prédicteur de mortalité (toutes causes) chez le patient VIH
- sCD14 J0 associé au niveau ARN VHC
- sCD14 augmente sous P/R
- sCD14 J0 et M3 négativement associé
 - ✓ au déclin de l'ARN VHC (w4, w12, w24)
 - ✓ à l'évolution : RVR, EVR, SVR
- ✓ Traitement anti-VHC court? Sans IFN?





Immunologic Basis of cardiovascular disease in HIV-infected Adults



Association CD4+ et risque cardio-vasculaire chez les patients VIH traités

- ❑ Etude transversale, n=74 pts sous ART efficace, 47 ans, nadir CD4+=314/ μ l, CD4+=659/ μ l
2010: nadir bas associé à une stiffness artérielle (structure et fonction de l'arbre vasculaire) élevée
- ❑ 2012: FMD (fonction endothéliale/vasodilatation)
Stratification nadir <350/ μ l vers \geq 350/ μ l
 - **Nadir CD4+ < 350/ μ l associé à une diminution de FMD (1.2%)**
> diabète, tabac, maladie CV (ajusté âge/ race/ FR traditionnels/ caractéristiques VIH)
 - **Retard d'initiation ART = conséquences CVasculaires**
- ❑ Reconstitution immunitaire (CD4+ proximal) n'abroge pas le risque CV lié au nadir CD4+
- ❑ Rôle direct du VIH, indirect de l'inflammation

Inflammation et VIH: revue

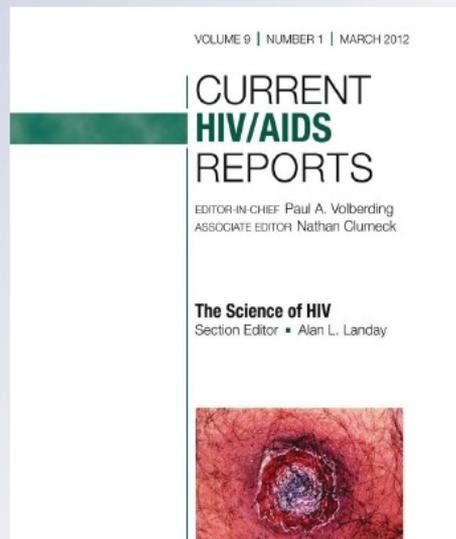
HIV and Inflammation: Mechanisms and Consequences

Peter W. Hunt

Current HIV/AIDS Reports

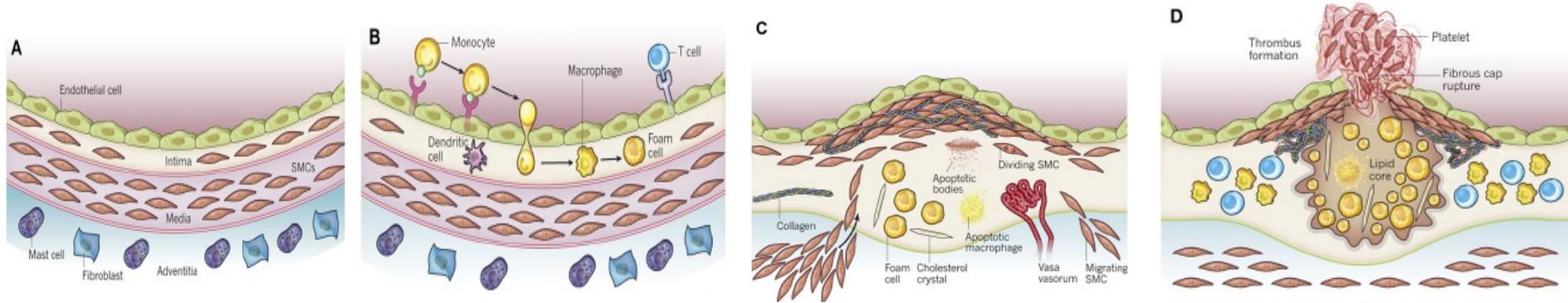
ISSN 1548-3568
Volume 9
Number 2

Curr HIV/AIDS Rep (2012) 9:139-147
DOI 10.1007/s11904-012-0118-8



- Activation immune chronique = déterminant clé de la pathogénèse de l'infection VIH non traitée
- Activation immune et inflammation diminuent sous ART sans se normaliser
 - intérêt d'une initiation de ART précoce
- Causes de Activation immune et inflammation persistante
 - VIH
 - Translocation microbienne
 - Co-infections
- Activation immune et inflammation prédisent la mortalité sous ART
 - Maladie CVasculaire
 - Diabète type II
 - Cancer
 - Dysfonction neuro-cognitive
 - Atteinte multi-organe
 - Fragilité (sénescence)

The biology of atherosclerosis: general paradigm and distinct pathogenic mechanisms among HIV patients.



❑ Acteurs cellulaires impliqués dans l'athérosclérose

L'infection VIH peut promouvoir l'athérosclérose directement ou indirectement:

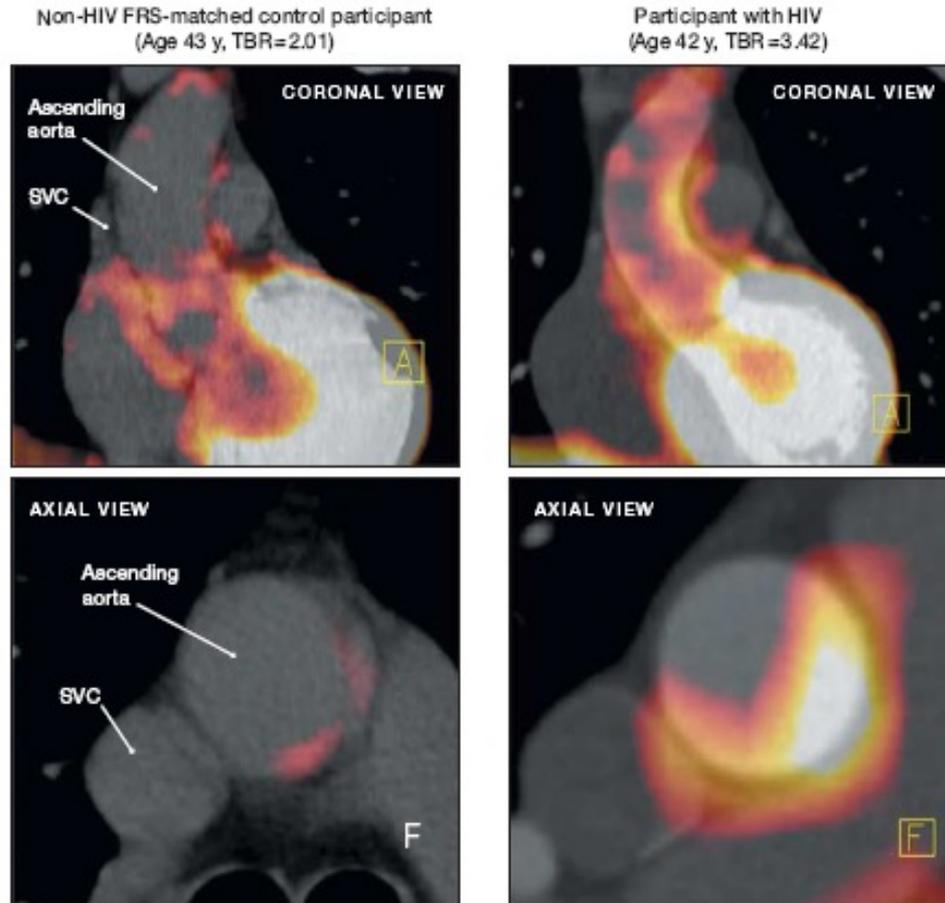
- l'activation monocytaire ou des cellules T
- Les co-infections (CMV)
- Dysrégulation cytokinique → dyslipidémie
- ART → insulino-resistance, altération fibrinolyse, dysfonction plaquettaire, dyslipidémie

❑ Facteurs de Risques traditionnels → calcification de la plaque d'athérosclérose

❑ Facteurs de Risques non traditionnels (activation mono/macrophages) → plaque d'athérosclérose non calcifiée: + fragile, rupture.

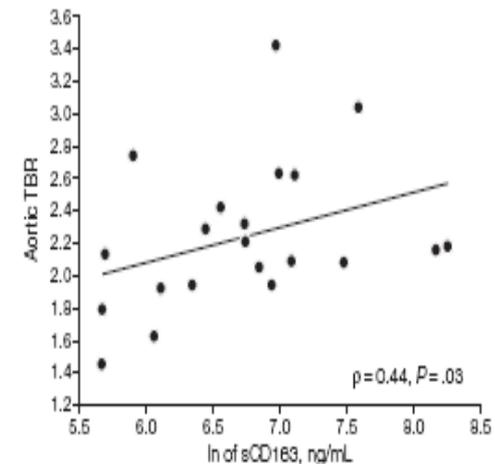
Arterial Inflammation in Patients With HIV

Figure 2. Representative ^{18}F -FDG-PET/CT Imaging of the Aorta



- Inflammation artérielle (mesurée par PET-scan) augmentée chez les patients VIH versus non VIH, avec le même score FR.
- Association avec l'activation monocytaire

Figure 3. Linear Regression of Aortic Target-to-Background Ratio (TBR) vs \ln of sCD163 in 21 Patients With HIV With Undetectable Viral Load



Laurence MORAND-JOUBERT

Hôpital Saint-Antoine, Paris

towards an



HIV

cure

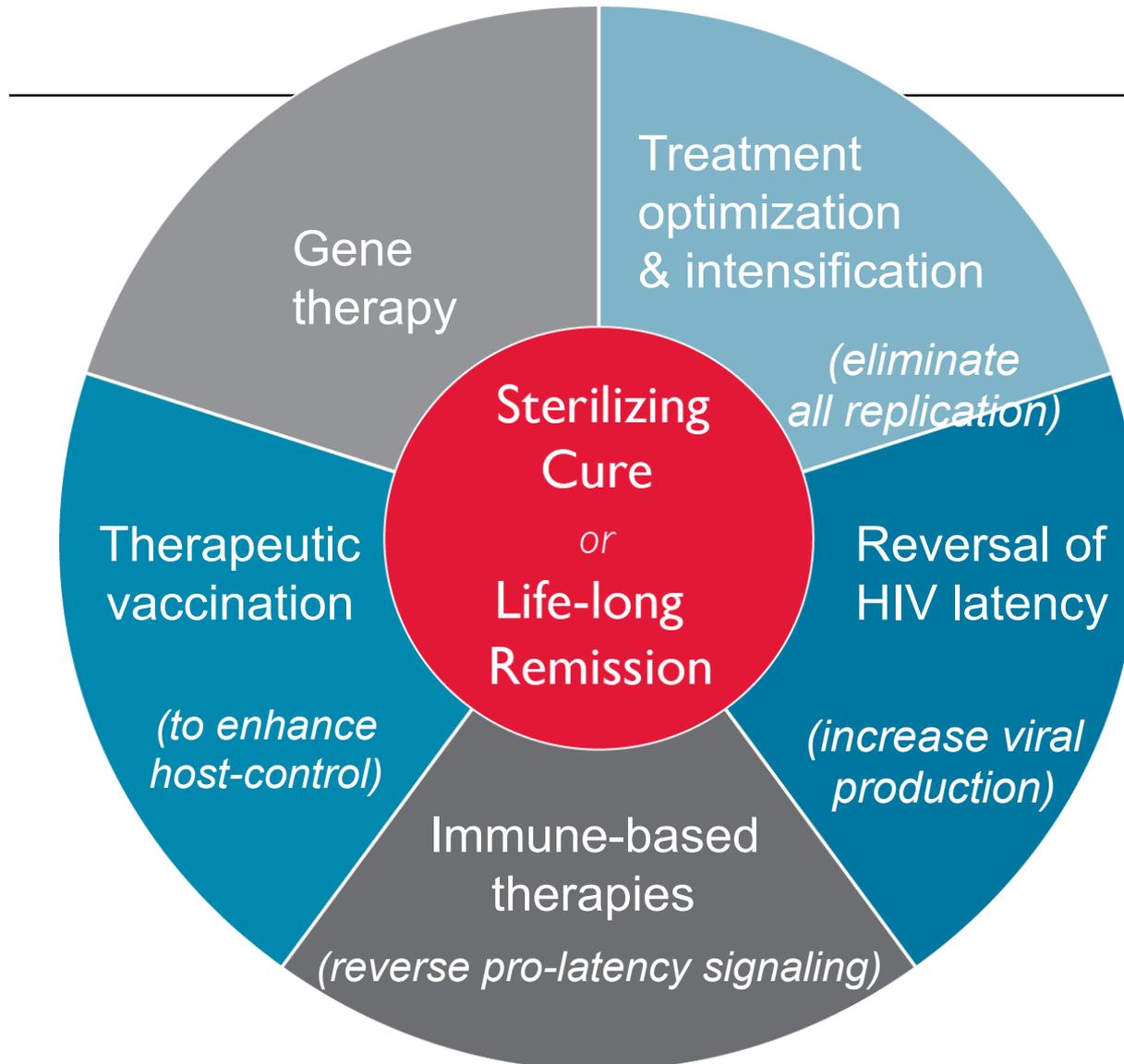
people focused
science driven

-
- 1 Cellular and viral mechanisms involved in HIV persistence at a molecular level**
 - 2 Anatomical compartments and cellular sources of HIV reservoirs
Immune activation and dysfunction in the presence of ART**
 -
 - 4 Natural models of HIV/SIV control**
 - 5 Assays to measure persistent infection**
 - 6 Therapeutic and immunological approaches for eliminating persistent HIV infection**
 - 7 Enhancement of immune response to control viral replication.**

Deux modèles proposés pour « HIV Cure »

Eradication	Rémission
Guérison	Cure fonctionnelle
Elimination de toutes les cellules infectées	Contrôle de l'infection à long terme sans traitement
ARN <1 cp/ml	ARN <50 cp/ml
Allogreffe de moelle (Patient de Berlin)	Elite controllers Controllers après l'arrêt du tt (Visconti)

LES STRATEGIES D'ERADICATION OU DE REMISSION A LONG TERME



Vorinostat (SAHA)

- Potent HDACi licensed for cutaneous T-cell lymphoma

- Stable cART >6 months; HIV RNA <50 c/ml; CD4 >300 cells/ μ l



- Endpoint is US viral RNA:

- in resting CD4⁺ T cells
- in total CD4⁺ T cells in blood & rectum



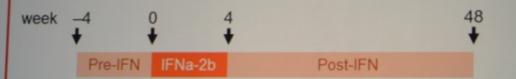
ques en

Interferon-alpha intensification in individuals on ART

- IFN_{alpha} approved to treat hepatitis C infection
- Reduces the level of HIV in non-treated individuals

- n=4; NIAID/CCMD Clinic, Univ of Pittsburgh

- cART >1 year; HIV RNA <50 & >0.6; CD4 >300 cells/ μ l



- No effect on plasma viremia or total cell-associated HIV DNA
- Reversible increase in immune activation (CD8⁺CD38⁺) cells



NCT01295515

		NCT00935480	ongoing
Eramune 01 (Katlama)	IL7 + intensification RAL/MVC	NCT01019551	ongoing
Eramune 02 (Murphy)	Vacc + intensification RAL/MVC	NCT00976404	ongoing
S Deeks	Disulfiram	NCT01286259	ongoing
D Margolis	Vorinostat (SAHA)	NCT01319383	ongoing
S Lewin	Vorinostat (SAHA)	NCT01365065	ongoing
J Lalezari	ZFN (CCR5)	NCT01252641	ongoing
P Tebas	ZFN (CCR5)	NCT00842634	ongoing
A Krishnan	Autologous SC with anti-HIV genes	NCT00569985	ongoing
F Maldarelli	INF α 2b	NCT01295515	ongoing
S Moreno	Bryostatatin	NA	To be started
H Hatano	Anti-PD1 antibody	NA	To be started
A. Woolfrey	Intervention: Autologous HIV-resistant Cells	NA	To be started

Thérapie génique

Gene therapy to eliminate CCR5



SB728-902

- CCR5-disrupted T cells **engraft, proliferate, and persist** in peripheral blood and rectal mucosa
- **Increase CD4 T-cell counts and normalization of CD4:CD8 ratio** after single infusion
- The treatment is **well tolerated**

Aviremic HIV subjects on HAART (n=6) CD4 = 200-500/ml

Follow up 24 weeks
% CCR5 disruption
1-6 %
in blood + rectum

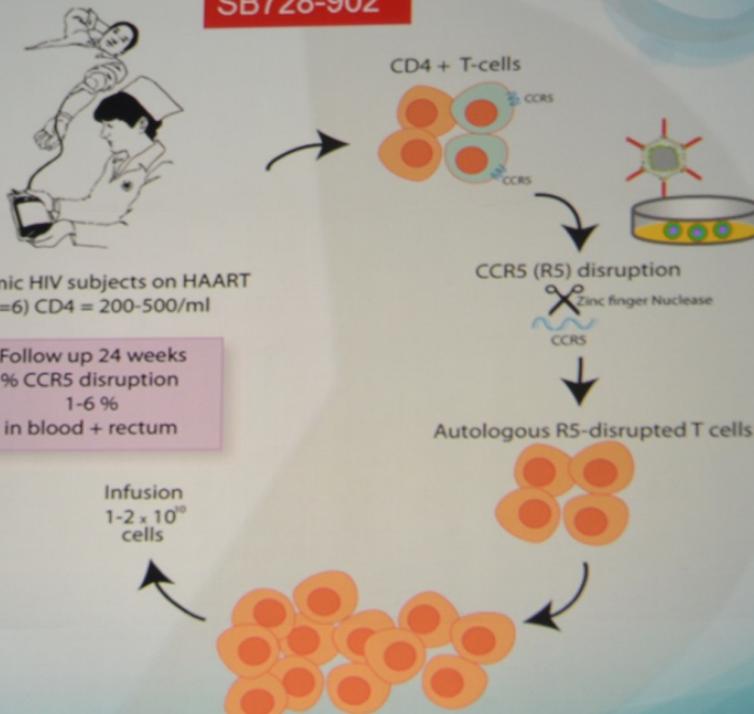
Infusion
 $1-2 \times 10^{10}$
cells

Expansion of Autologous R5-disrupted T cells ex vivo

NCT01252641 & NCT00842634; Lalezari, CROI'11

Washington D.C., USA, 22-27 July 2012

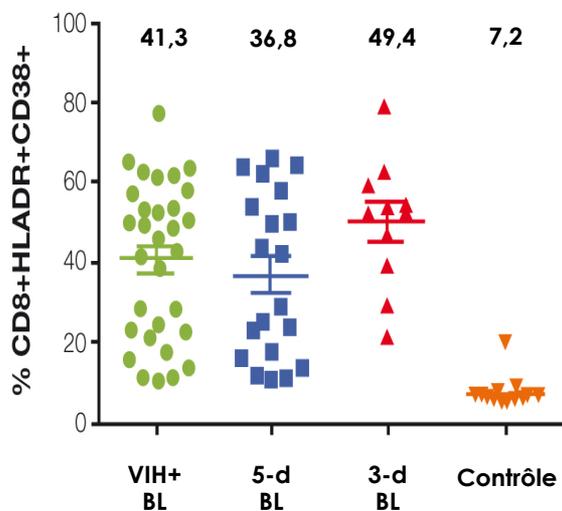
www.aids2012.org



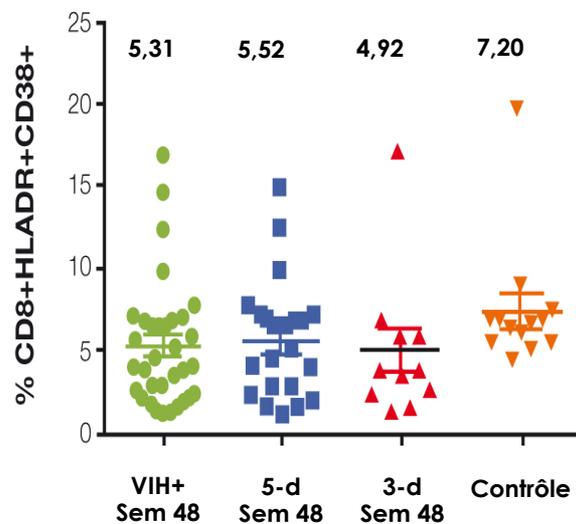
Impact du traitement initié pendant la primo-infection sur l'activation immunitaire

- 34 patients avec infection aiguë ou récente randomisé en trithérapie TDF/FTC + ATV/r ou DRV/r qd ou pentathérapie avec en plus RAL 400 mg bid + MVC 150 mg bid.

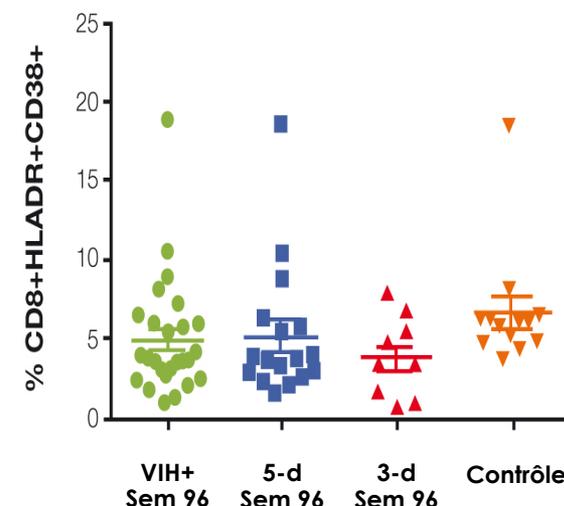
AVANT LE TRAITEMENT



A 48 SEMAINES DE TRAITEMENT



A 96 SEMAINES DE TRAITEMENT

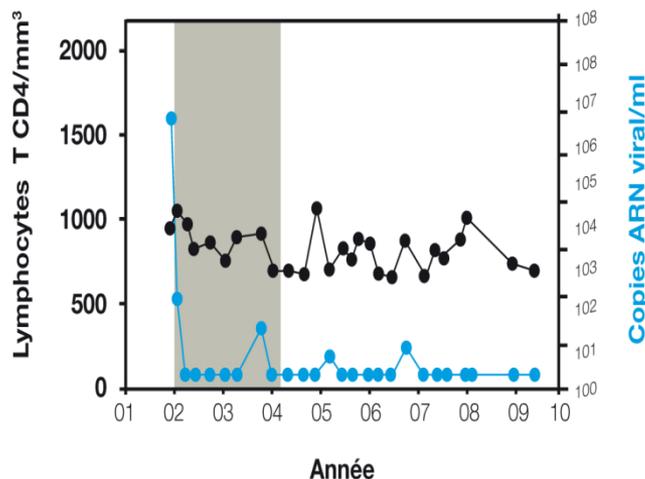


- Normalisation des marqueurs d'activation après 48 et 96 semaines chez les patients traités très précocément
- sCD14 soluble, marqueur de translocation microbienne reste comparable aux sujets non infectés (Effet protecteur?)

Etude VISCONTI: comparaison avec les non progressseurs à long terme

- Objectif: comprendre les mécanismes impliqués dans le contrôle de l'infection après l'arrêt du traitement initié lors de la primo-infection
- ~~Caractéristiques des patients~~

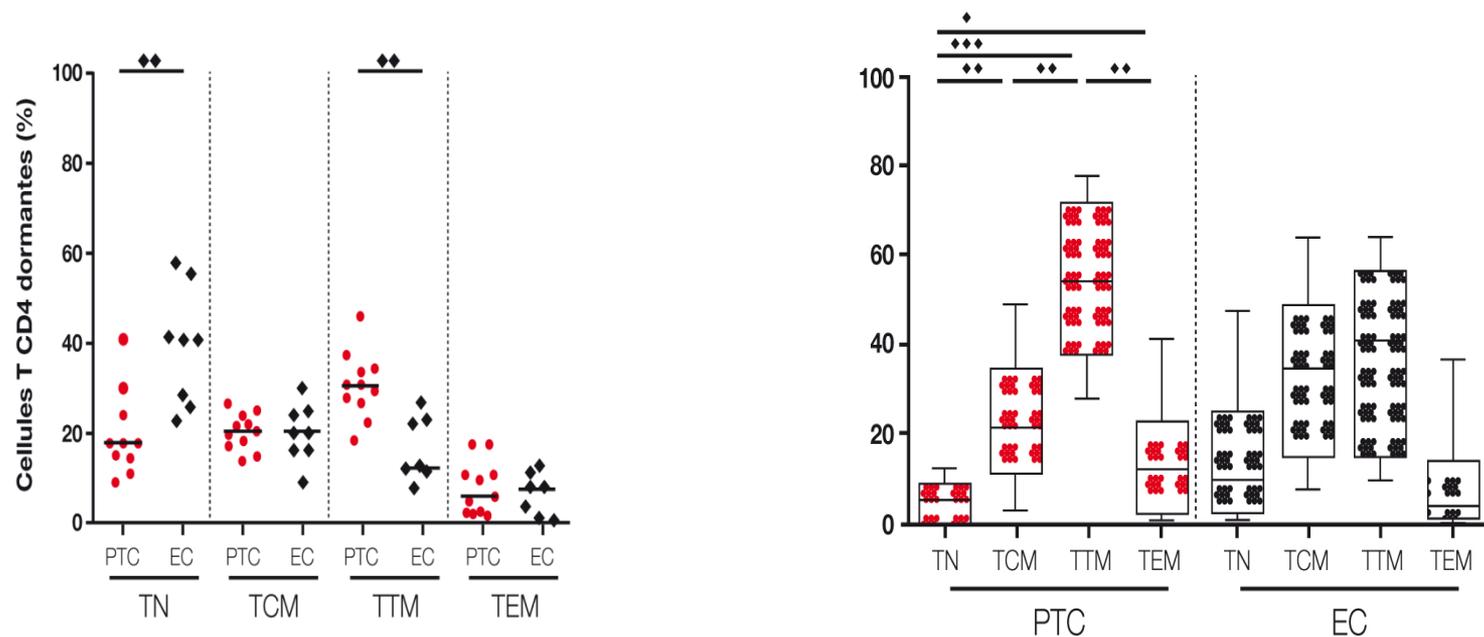
- Patients VISCONTI



Contrôleurs post-thérapie	n = 11
Début du traitement HAART (depuis l'infection)	< 10 semaines
Durée du traitement HAART	3.04 ans
Temps depuis l'interruption de HAART	6.6 ans
<u>Nombre de lymphocytes T CD4 + (cellules/ml)</u>	
Première mesure	502
Lors de l'interruption de traitement	927
Dernière mesure	899
<u>Charge virale (log copies/ml)</u>	
Première mesure	5.0
Dernière mesure	< 1,7

- Groupe Contrôle: LTNP non traités depuis >8 ans, CD4> 600
 - EC n=8 CV= 1,8 log cp/ml
 - HLA B27/57+ n=8 CV= 2 log cp/ml
 - HLA B27/57- n=10 CV= 3,22 log cp/ml

Caractérisation des différents sous-groupes de CD4 latents et impact dans le réservoir viral



- En termes de distribution et de taille: même caractéristiques que les EC
- Au niveau du réservoir viral: contribution majeure des cellules transitionnelles mémoires et moindre des cellules naïves et des cellules centrales mémoires par rapport aux EC
- Réservoir inductible: production virale à partir de toutes les cellules mémoires

Jean-Luc MEYNARD

Hôpital Saint-Antoine, Paris

Strategies therapeutiques actualites 2012

ART: When to Start IAS-USA Recommendations, June 2012

- Patient readiness should be considered when deciding to initiate antiretroviral therapy (ART)
- **ART should be offered regardless of CD4 cell count (increasing strength of the recommendation as CD4 cell count decreases)**
 - CD4 ≤ 500 cells/mm³ (A1a)
 - CD4 > 500 cells/mm³ (B11)
 - Pregnancy (A1a)
 - Chronic HBV (A1a)
 - HCV (may delay until after HCV treatment if CD4 > 500) (C11)
 - Age older than 60 years (B1a)
 - HIV-associated nephropathy (A1a)
 - **Acute phase of primary HIV infection, regardless of symptoms (B11)**

ART: What to Start

IAS-USA Recommendations, June 2012

Component

Recommended Regimens

NNRTI plus nRTIs

- Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Ala)
- Efavirenz plus abacavir/lamivudine (Ala) in HLA-B*5701-negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL

PI/r plus nRTIs

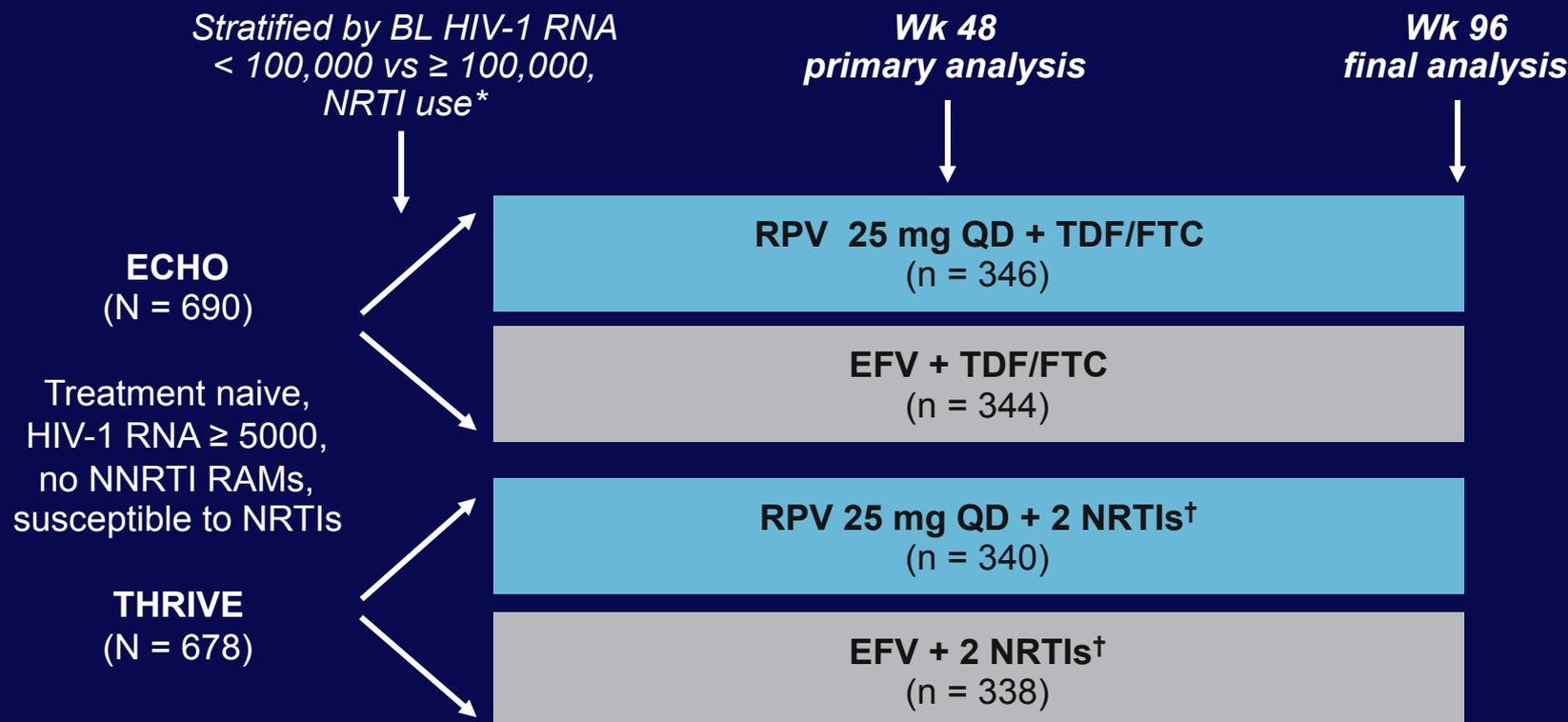
- Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala)
- Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala)
- Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL

InSTI plus nRTIs

- Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)

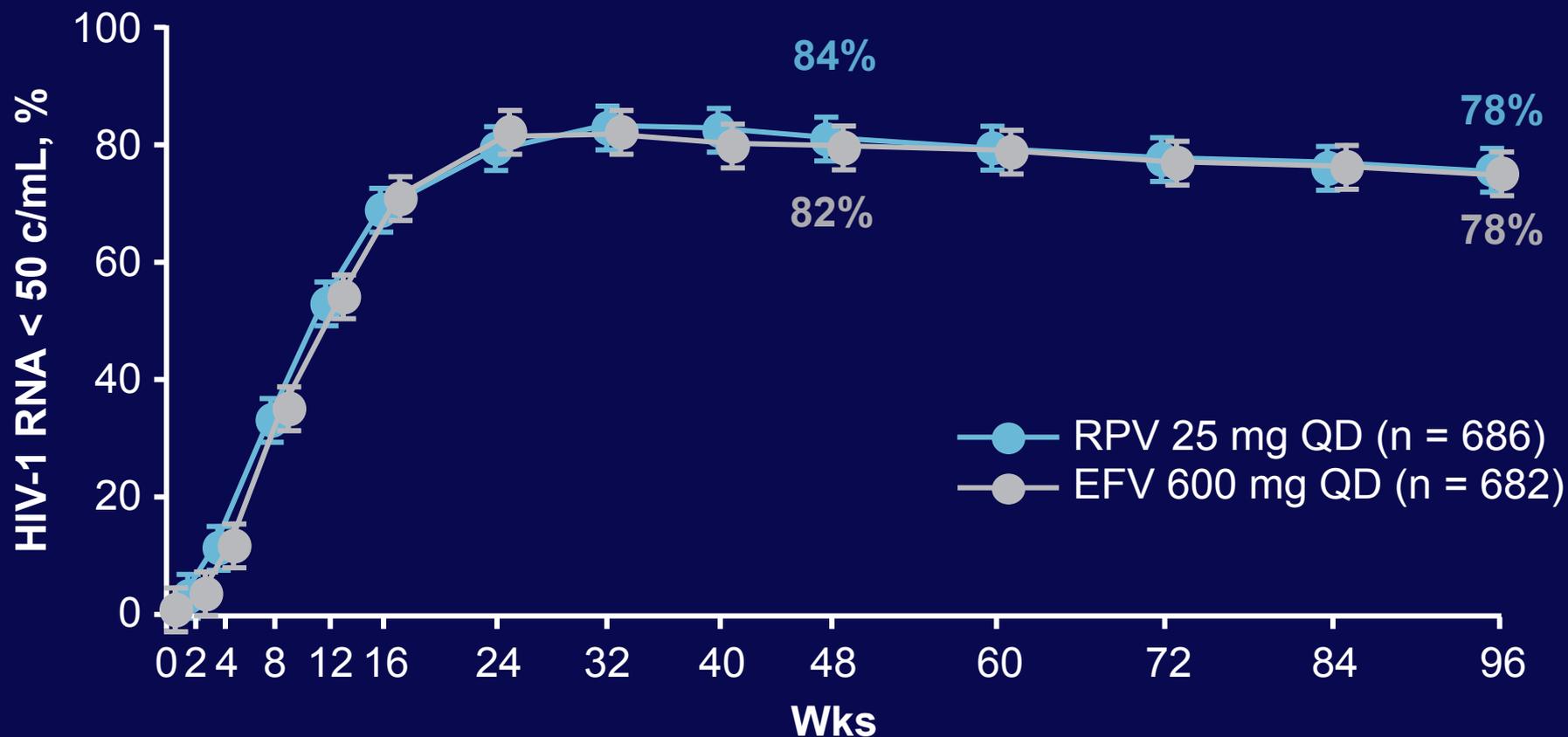
ECHO, THRIVE: Rilpivirine vs EFV in ART-Naive Patients

- Randomized, double-blind phase III trials

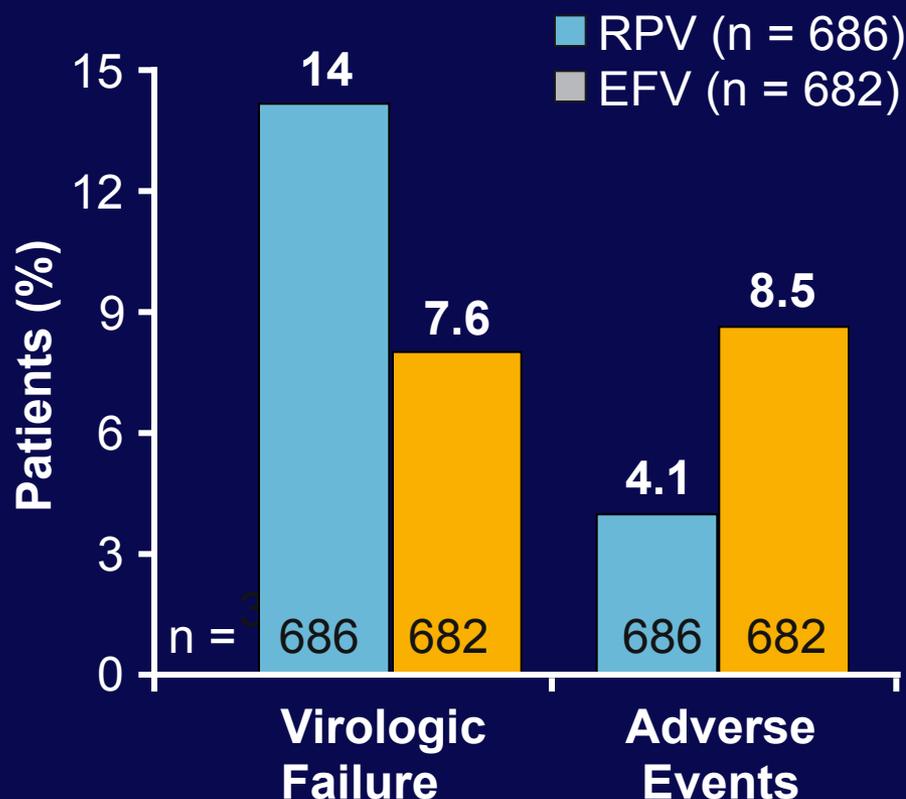


*THRIVE only. †Selected by investigator from ABC/3TC, TDF/FTC, ZDV/3TC.

ECHO/THRIVE: HIV-1 RNA < 50 c/mL at Wk 96



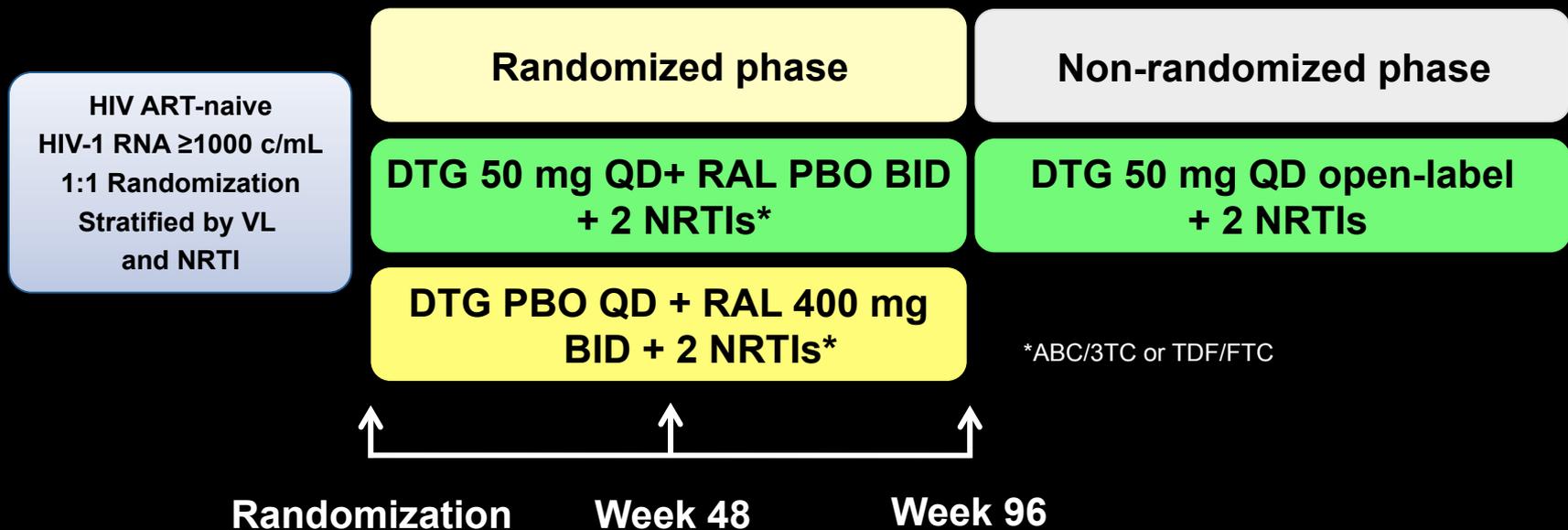
ECHO and THRIVE: Causes of Failure at Wk 96



- More virologic failures with RPV vs EFV
 - Difference due to more VF between Wks 0-48 at VL > 100,000; VF similar Wks 48-96
 - NRTI mutations more common with VF on RPV vs EFV
 - Cross-resistance to ETR more common with RPV failures (E138K mutation)
- D/C due to AE more common with EFV vs RPV

SPRING-2: Dolutegravir vs. Raltegravir in ARV-naïve Patients

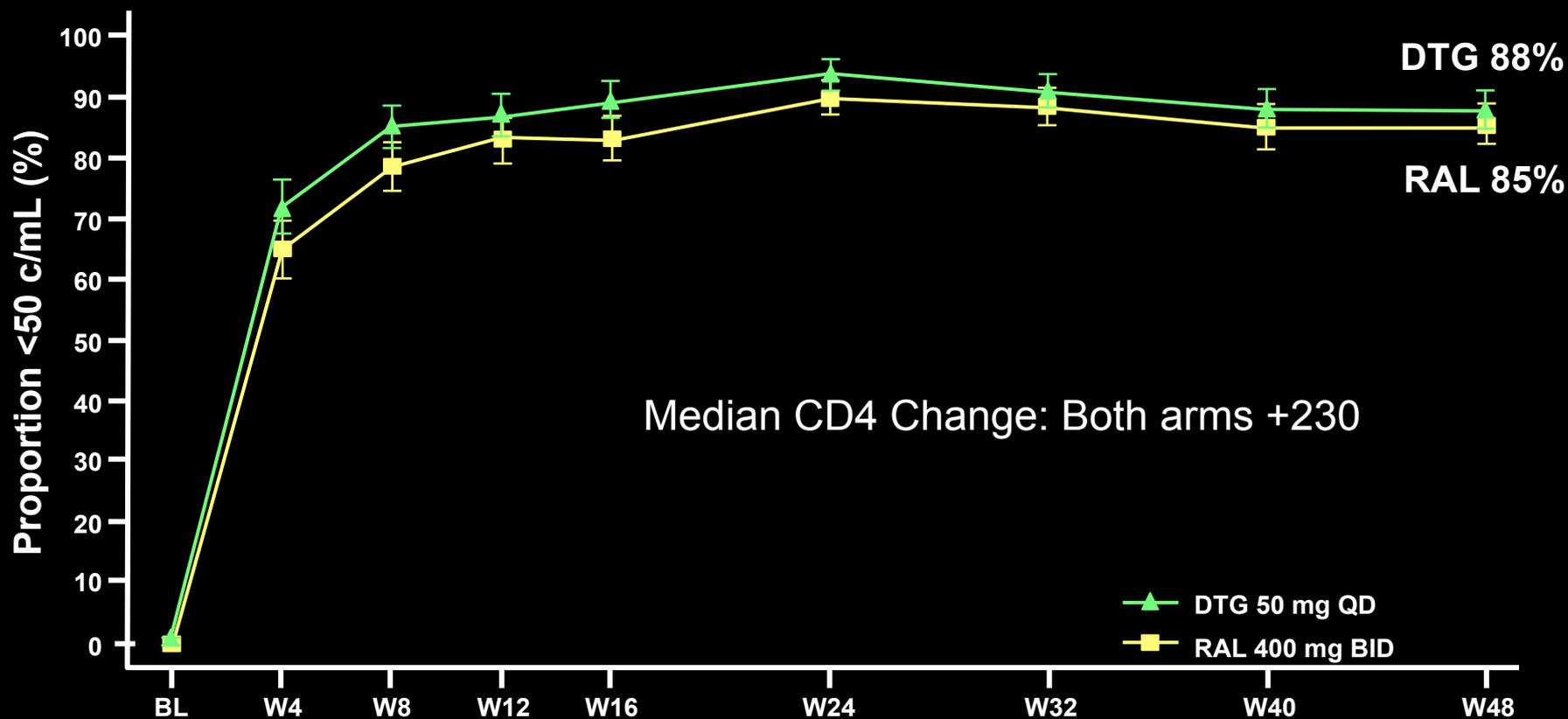
Phase III, randomized, double-blind, double-placebo, multicenter, parallel-group, non-inferiority study



SPRING-2: Baseline Characteristics

		DTG 50 mg QD n=411	RAL 400 mg BID n=411
Age	Median (years)	37	35
Gender	Male	85%	86%
Race	White	84%	86%
	African American/African heritage	12%	9%
Baseline HIV-1 RNA	Median (log ₁₀ c/mL)	4.52	4.58
	>100,000 c/mL	28%	28%
Baseline CD4⁺	Median (cells/mm ³)	359	362
	<200 cells/mm ³	13%	12%
Hepatitis coinfection	HBV	2%	2%
	HCV	10%	9%
Investigator-selected dual NRTIs	TDF/FTC	59%	60%
	ABC/3TC	41%	40%

SPRING-2: Virologic Success Over Time



Spring-2: Select Summary of Adverse Events

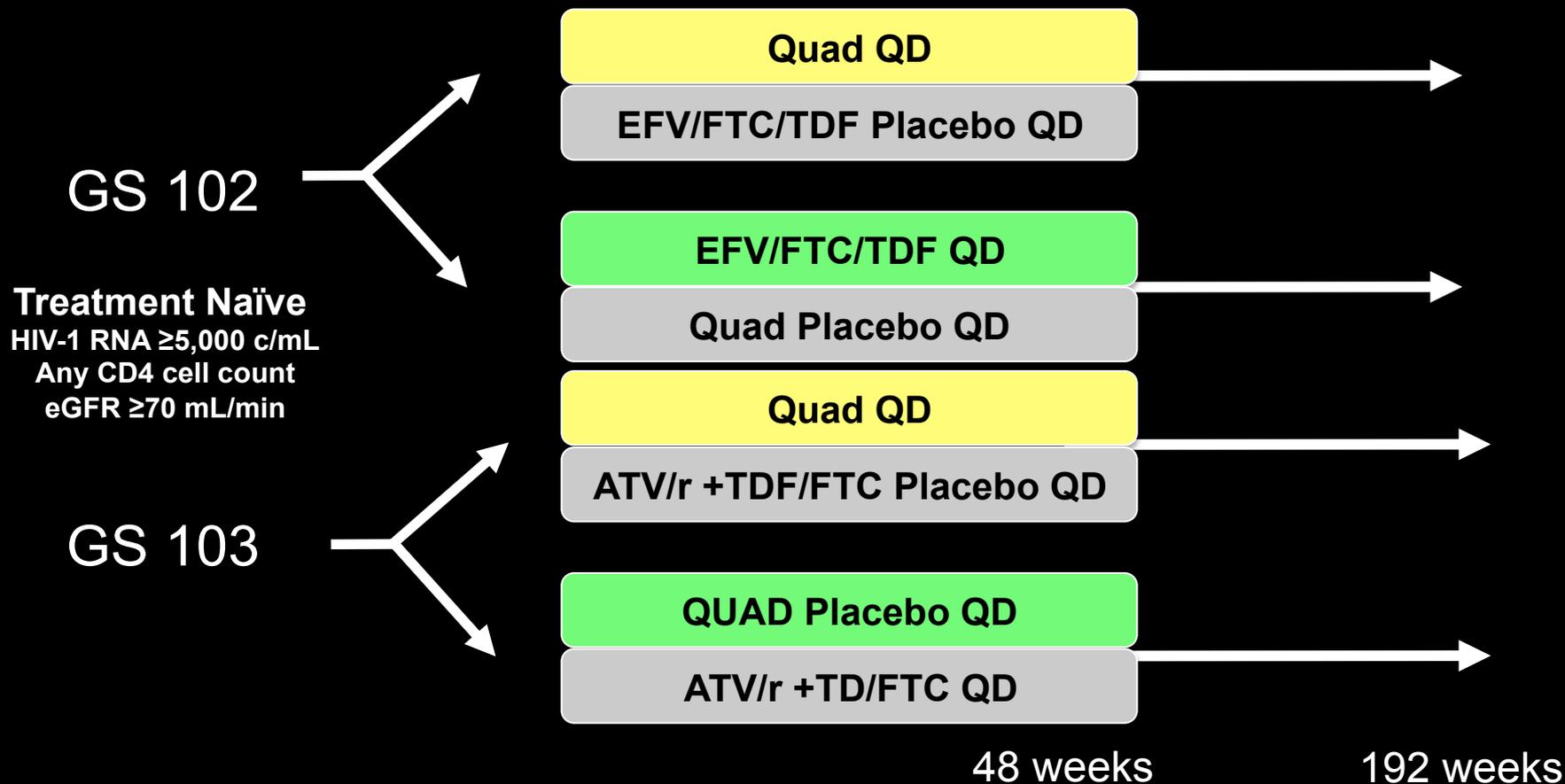
	DTG 50 mg QD n=411 n (%)	RAL 400 mg BID n=411 n (%)
Grade 2-4 Drug-Related Events	24 (6)	27 (7)
Grade 3	2	5
Grade 4	2	0
Serious Adverse Events	29 (7)	31 (8)
Drug related	3 Arrhythmia, hypersensitivity, hepatitis	5 Convulsion (2), aphasia, hypersensitivity, diarrhea, CPK increased
AEs Leading to Withdrawal	10 (2)	7 (2)
Events with >1 subject		
Acute Hepatitis C	2 (<1)	0
ALT increased	2 (<1)	1 (<1)
AST increased	1 (<1)	1 (<1)
Nausea	1 (<1)	1 (<1)

Spring-2: Genotypes in Protocol-Defined Virologic Failures (PDVF)

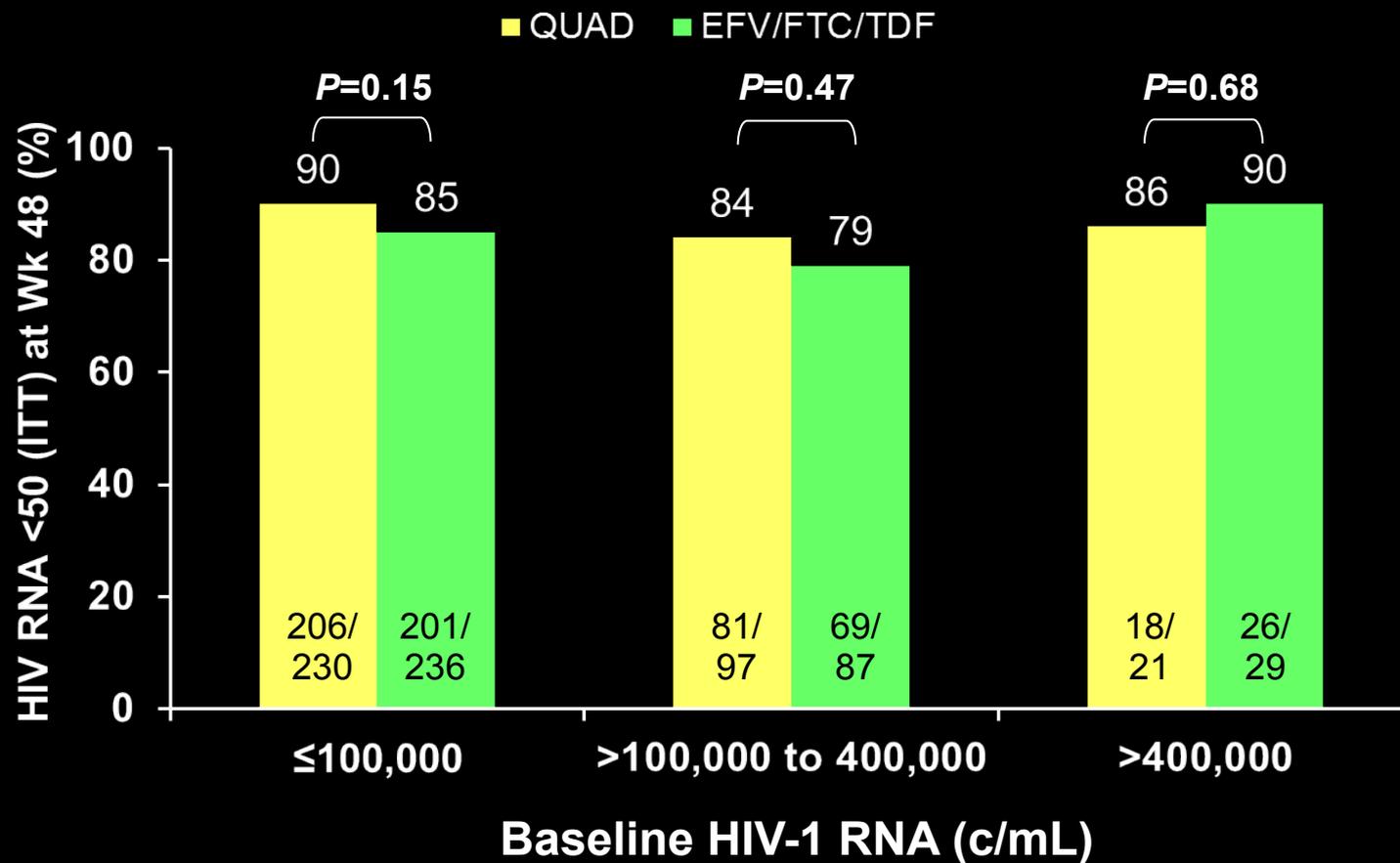
	DTG 50 mg QD n=411	RAL 400 mg BID n=411
Subjects with PDVF	20 (5%)	28 (7%)
IN genotypic results at BL and time of PDVF	8	18
INI-r mutations	0	1/18 (6%)
PR/RT genotypic results at BL and time of PDVF	12	19
NRTI-r mutations	0	4/19 (21%)

GS102 & GS103: EVG/COBI/TDF/FTC vs. EFV/TDF/FTC or ATV/RTV + TDF/FTC

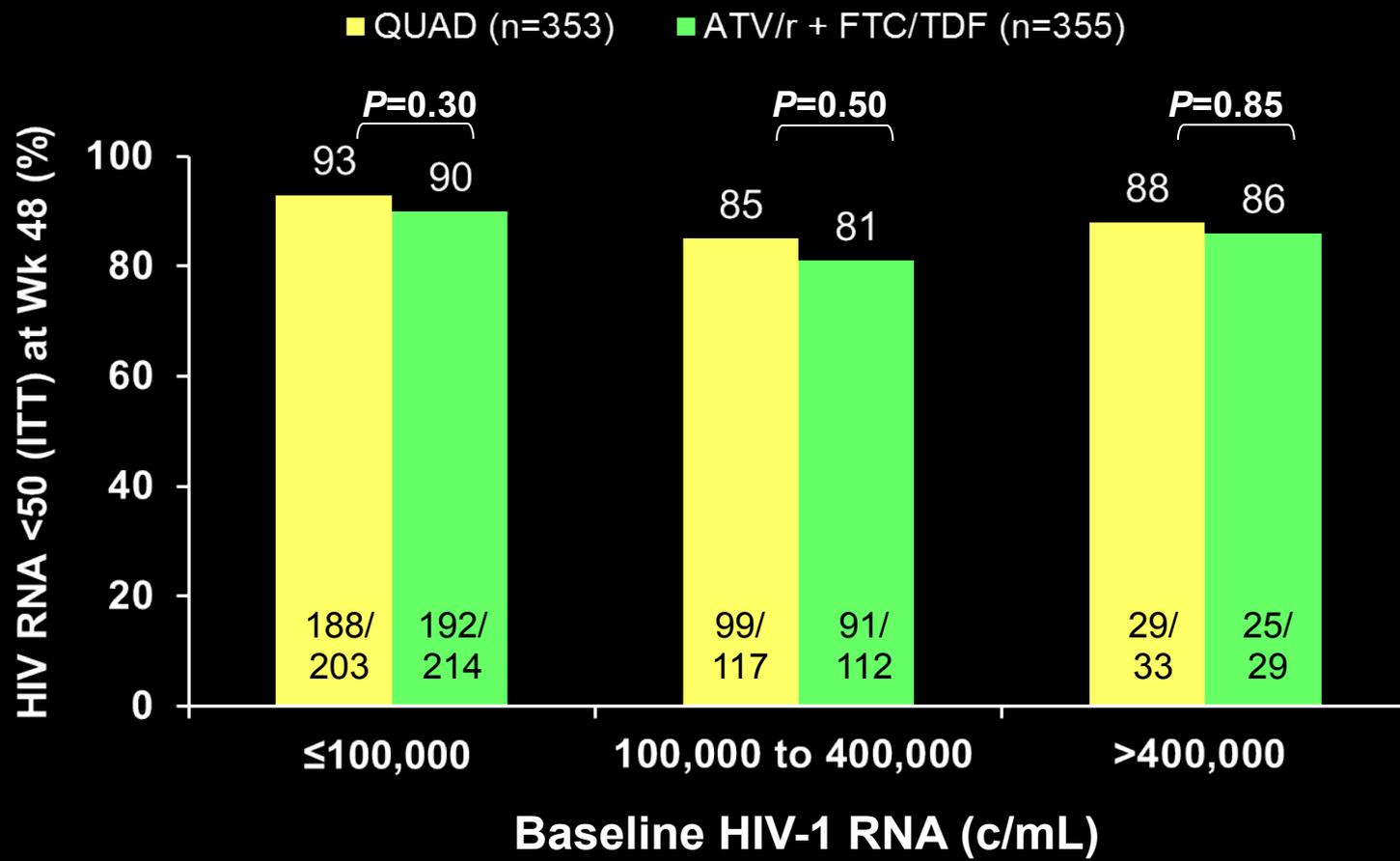
Randomized, Phase III, Double-blind, Double Dummy, Active-controlled, International Studies



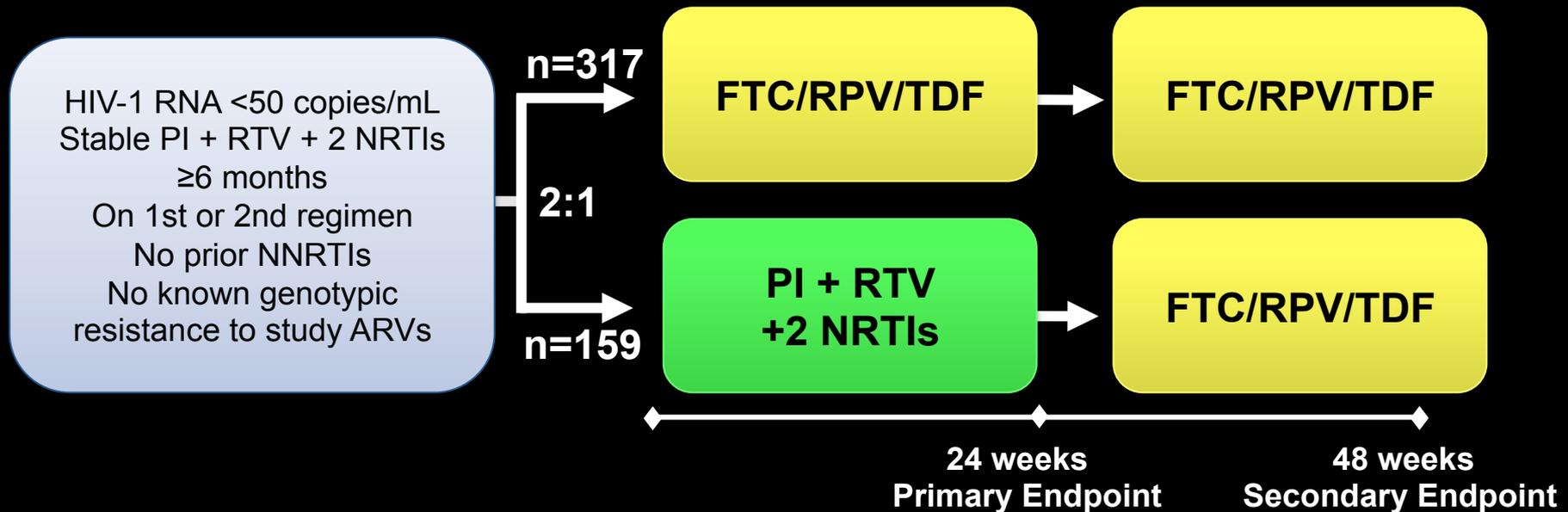
GS102: Virologic Efficacy by Baseline HIV-1 RNA



GS103: Virologic Efficacy by Baseline HIV-1 RNA



SPIRIT: Study Design



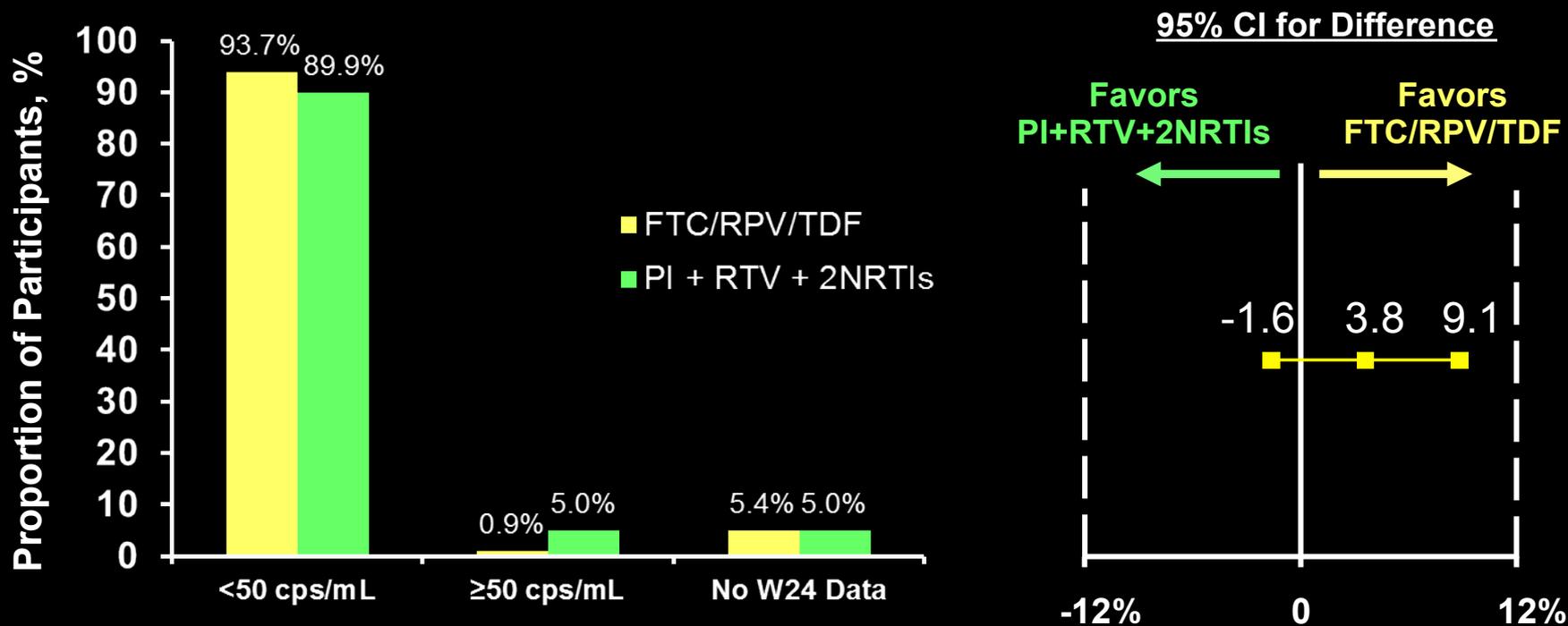
- **Primary Endpoint:**
 - Non-inferiority (12% margin) to PI + RTV + 2 NRTIs by FDA snapshot analysis HIV-1 RNA <50 c/mL at 24 weeks

SPIRIT:

Baseline Demographics and Regimens

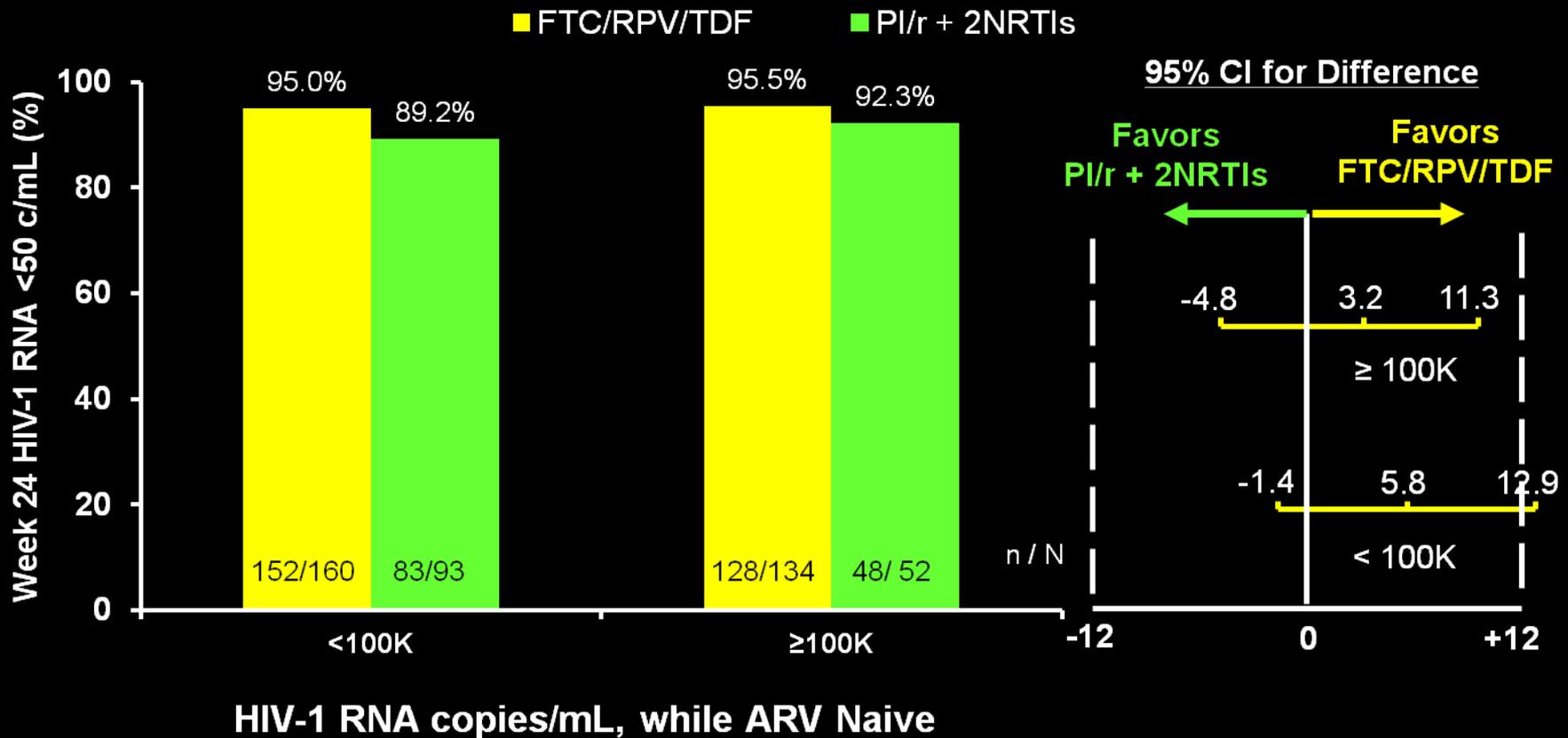
Variable	FTC/RPV/TDF n=317	PI+RTV+2NRTIs n=159	
Median age, years (Q1,Q3)	42 (35, 48)	43 (36, 49)	
Female, %	14	9	
White Race %	76	78	
Black Race %	19	14	
Latino Ethnicity %	16	20	
Median yrs since on ART (Q1, Q3)	2.9 (1.9, 4.4)	2.6 (1.7, 4.8)	
Mean CD4 cell count, cells/mm ³ (SD)	576 (237)	600 (259)	
NRTI	%	RTV-boosted PI	%
FTC/TDF	80.9	ATV	37.0
3TC/ABC	13.2	LPV	32.6
		DRV	20.2

SPIRIT: Outcomes at Week 24 (FDA Snapshot Analysis – ITT Population)



Change in CD4 count (cells/mm³) : FTC/RPV/TDF +20 vs. PI+RTV +32 (*P*=0.28)

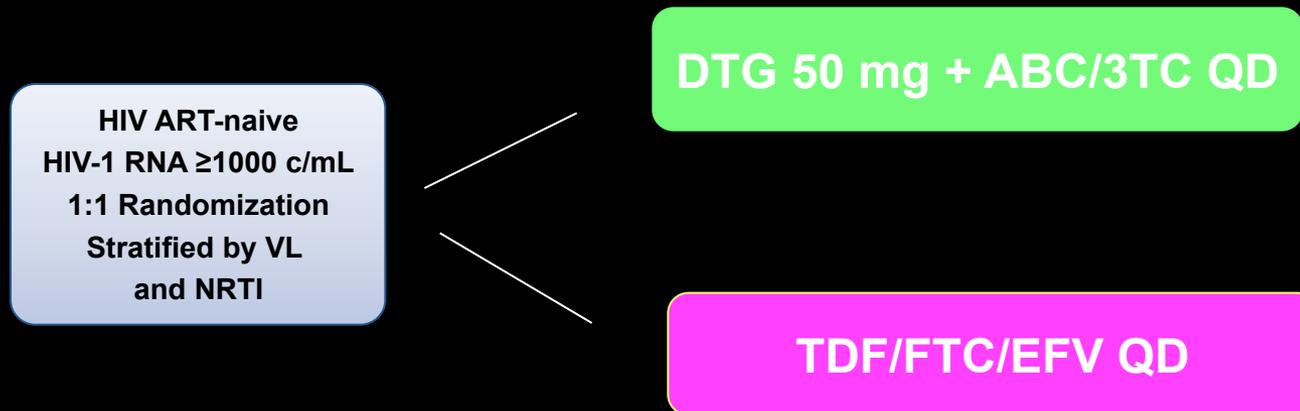
SPIRIT: Baseline Viral Load and Treatment Outcomes



17 (5.4%) had pretreatment K103N mutation and all maintained VL<50 on RPV

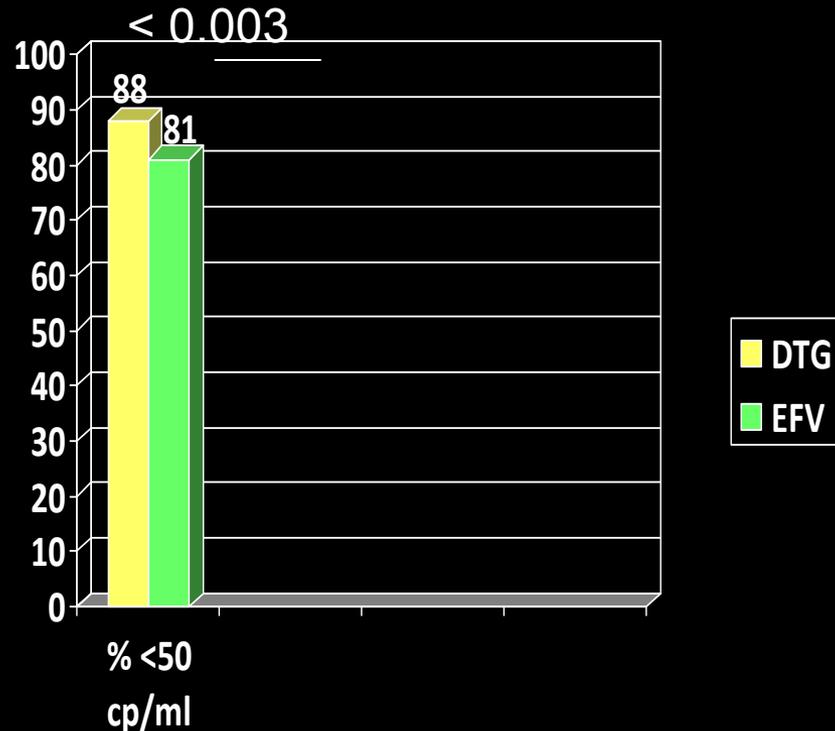
Single: Dolutegravir vs. Efavirenz in ARV-naïve Patients

Phase III, randomized, double-blind, double-placebo, multicenter, non-inferiority study



- SINGLE enrolled 833 treatment-naive participants who were randomly allocated (1:1) to DTG 50 mg + ABC/3TC QD or TDF/FTC/EFV QD. At baseline the median viral load was approximately 50,000 copies/mL (with 32% having more than 100,000 copies/mL) and the median CD4 T-cell count was about 337 cells/mm³ (with 14% below 200 cells/mm³).
- Primary endpoint:** proportion of subjs with HIV-1 RNA <50 c/mL at week 48 (FDA Snapshot, ITT-Exposed). Tolerability, safety, & viral resistance evaluated

Single: Dolutegravir vs. Efavirenz in ARV-naïve Patients



Just 2% of participants in the dolutegravir/abacavir/lamivudine arm stopped treatment early due to side-effects compared with 10% in the *Atripla* arm

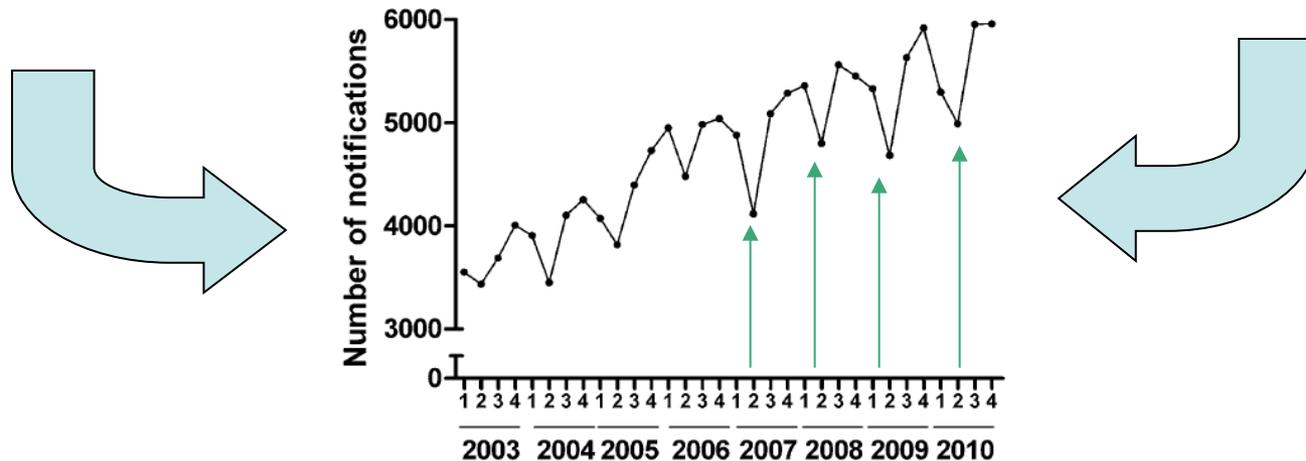
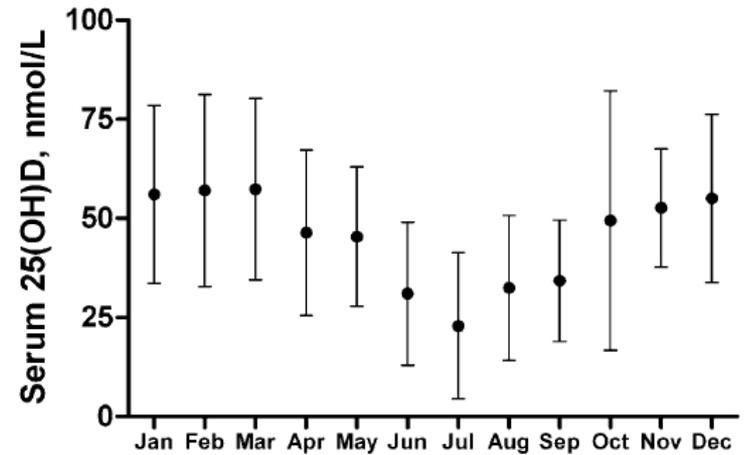
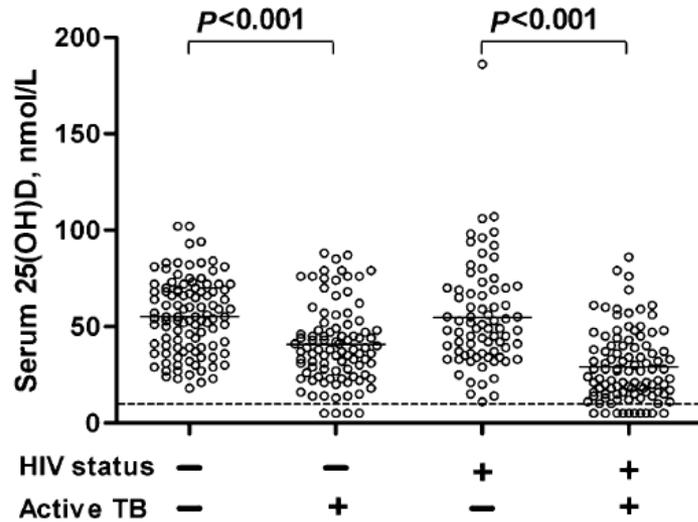
- Response to DTG/ABC/3TC and *Atripla* was similar for people with baseline viral loads above and below 100,000 copies/mL and for people with CD4 counts above or below 200 cells/mm³.
- Dolutegravir/abacavir/lamivudine also suppressed HIV more rapidly than *Atripla* (28 vs 84 days, respectively) and was associated with a significantly larger gain in CD4 cells (267 vs 208 cells/mm³, respectively),
- 4% of participants experience protocol-defined virological failure and 3% discontinued the study for this reason. No one in the DTG arm developed integrase or reverse transcriptase drug resistance mutations, but one person taking *Atripla* developed a nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor mutation and four developed NNRTI mutations.

Lionel PIROTH

Hôpital du Bocage, Dijon

VIH et Tuberculose 2012

Tuberculose, VIH et vitamine D



New TB notifications by quarter, City of Cape Town, 2003 to 2010.

Tuberculose, VIH et vitamine D

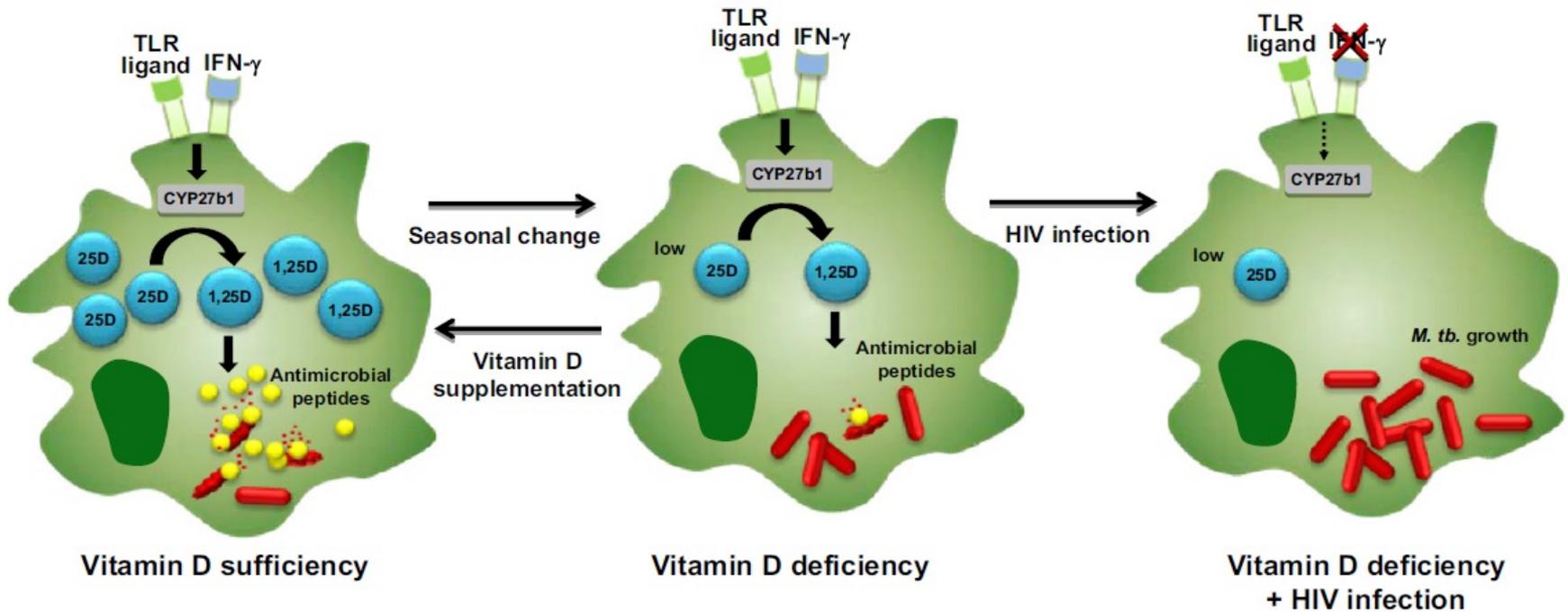


Fig. 1. Vitamin D and the macrophage antimicrobial response to TB. In the presence of sufficient levels of 25D, activation by TLRs or IFN- γ up-regulates CYP27b1, resulting in conversion to 1,25D followed by induction of antimicrobial peptides that kill *M. tuberculosis*. This antimicrobial pathway is blocked when levels of 25D are deficient, but can be restored in vitro by 25D supplementation. In HIV-infected individuals that are vitamin D-deficient, the lack of IFN- γ production provides an additional immune deficiency.

- Mais aussi accélère la diminution de la réponse inflammatoire systémique sous traitement anti-BK

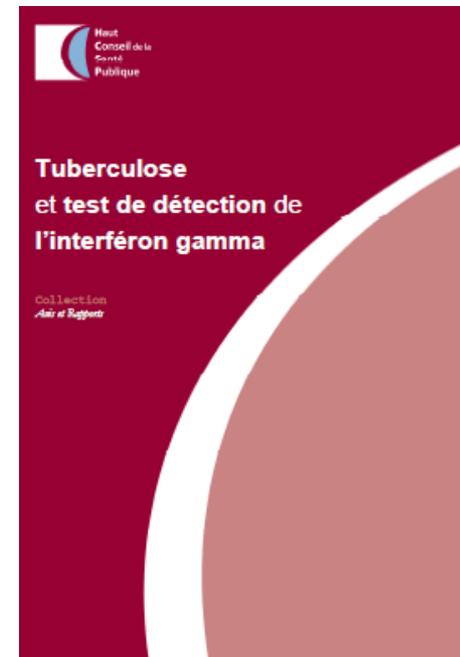
Dépister les ITL: quel intérêt?

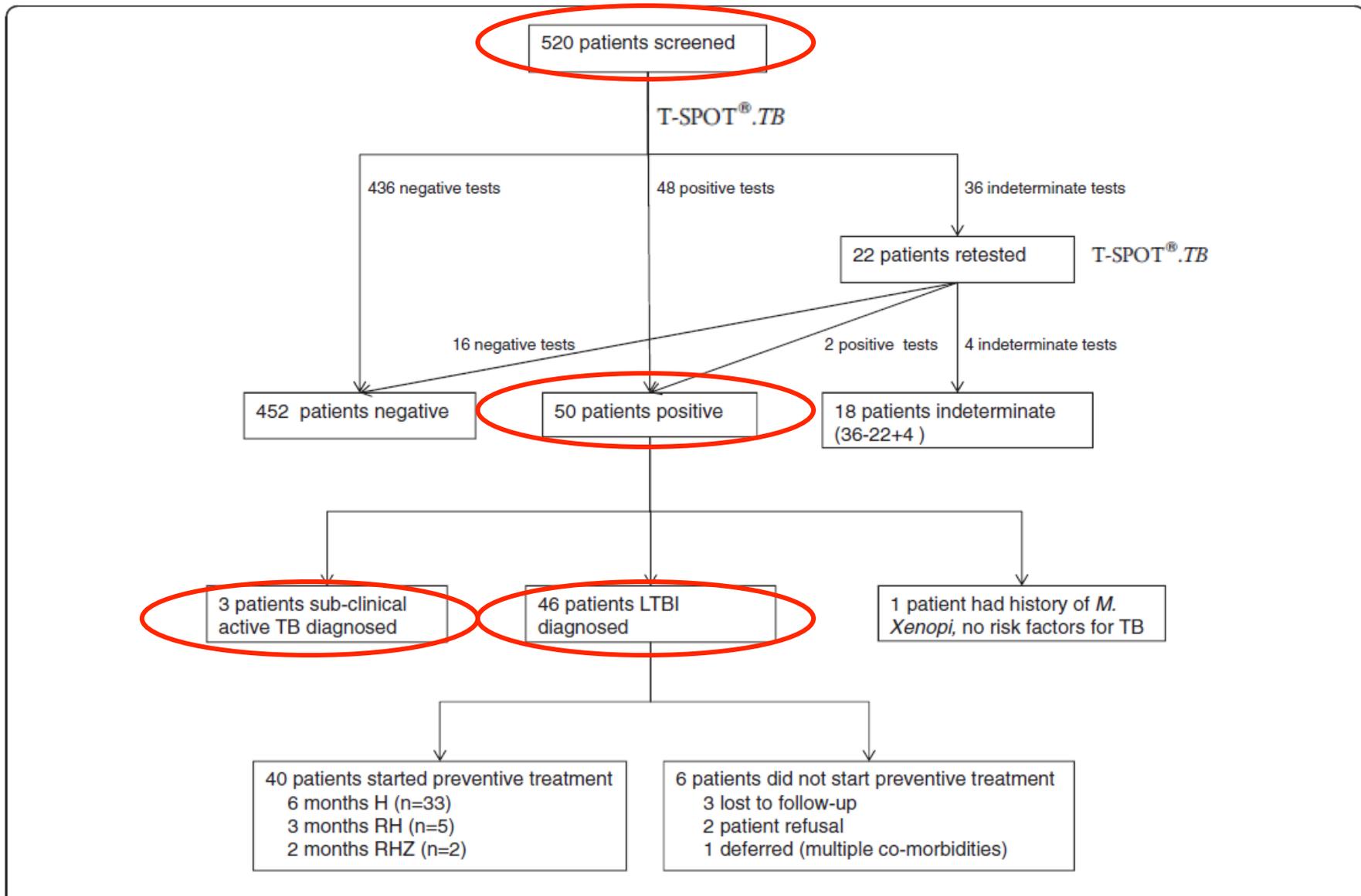
Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study

Meaghan M Kall^{1,4*}, Katherine M Coyne¹, Nigel J Garrett¹, Aileen E Boyd³, Anthony T Ashcroft², Iain Reeves¹, Iain Anderson¹ and Graham H Rothamlev³

Kall *et al.* *BMC Infectious Diseases* 2012, **12**:107

- **Recommandations françaises de juillet 2011 (HCSP) =**
 - dépistage systématique des tuberculoses latentes lors de la prise en charge d'une personne infectées par le VIH,
 - indistinctement de l'origine géographique
- Ailleurs:
 - USA = idem
 - R-U = dépistage ciblé selon région, taux de CD4 et temps passé sous ARV





! Risque de développer tuberculose maladie chez VIH si IGRA + = ?
 Risque relatif de développer tuberculose maladie chez VIH si IDR + = 35 !

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

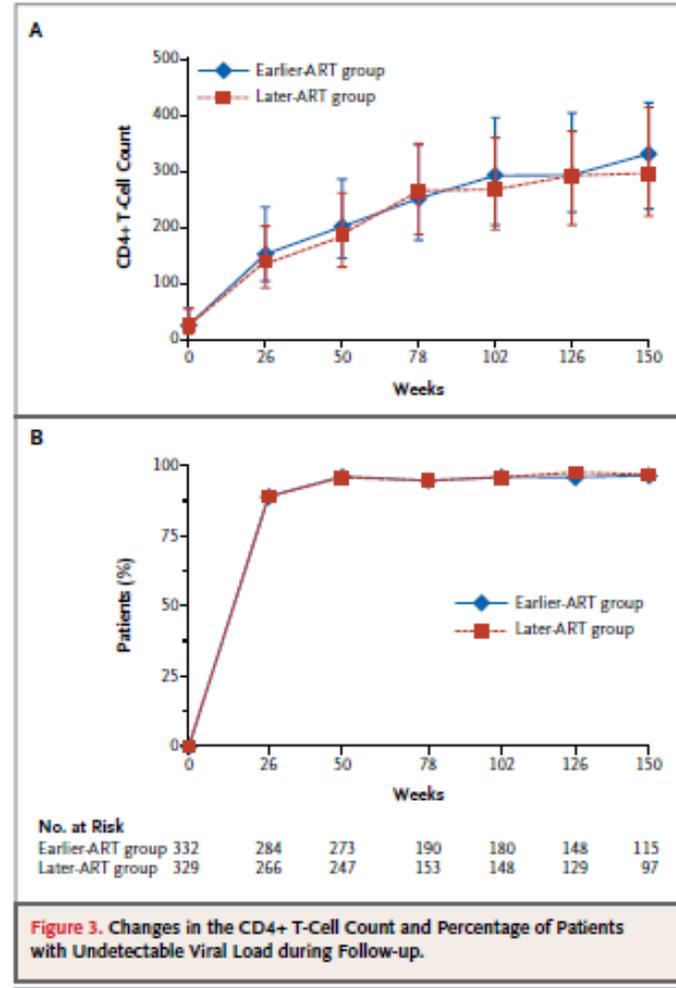
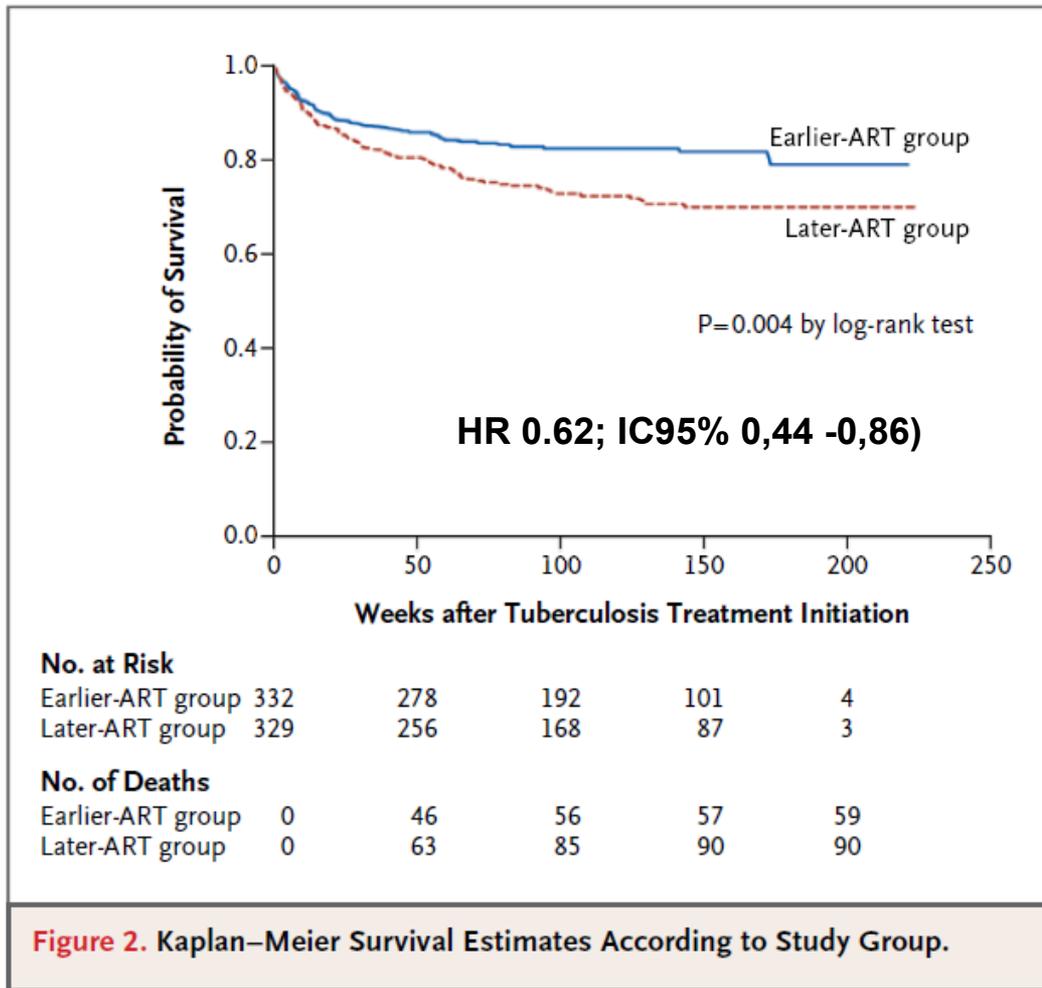
OCTOBER 20, 2011

VOL. 365 NO. 16

Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy
in HIV-Infected Adults with Tuberculosis

François-Xavier Blanc, M.D., Ph.D., Thim Sok, M.D., Didier Laureillard, M.D., Laurence Borand, Pharm.D., Claire Rekacewicz, M.D., Eric Nerrienet, Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Olivier Marcy, M.D., Sarin Chan, M.D., Narom Prak, M.D., Chindamony Kim, M.D., Khemarin Kim Lak, M.D., Chanroeurh Hak, M.D., Bunnet Dim, M.D., Chhun Im Sin, M.D., Sath Sun, M.D., Bertrand Guillard, M.D., Borann Sar, M.D., Ph.D., Sirenda Vong, M.D., Marcelo Fernandez, M.D., Lawrence Fox, M.D., Ph.D., Jean-François Delfraissy, M.D., Ph.D., and Anne E. Goldfeld, M.D., for the CAMELIA (ANRS 1295–CIPRA KH001) Study Team*

HAART précoce ou différé?



Tuberculose et VIH: quelle durée de traitement?

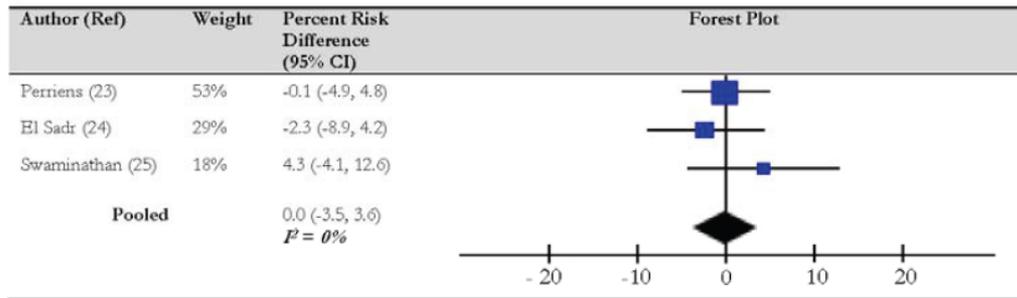
An Updated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients with HIV Infection

Faiz Ahmad Khan¹, Jessica Minion², Abdullah Al-Motairi¹, Andrea Benedetti³, Anthony D. Harries⁴, Dick Menzies¹

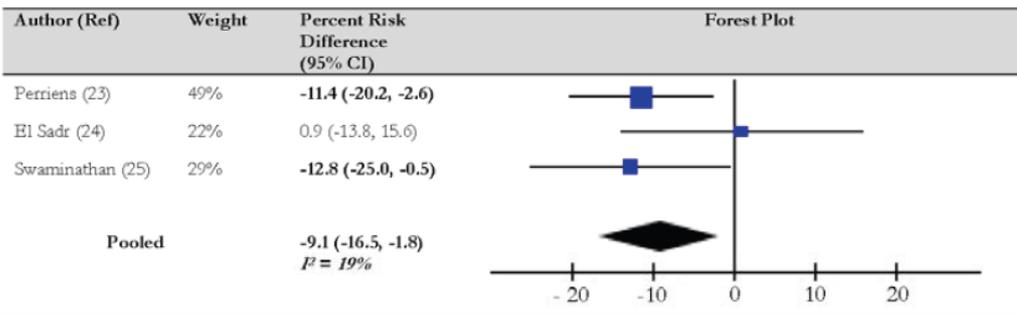
Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 19, 2012

- Contexte = infection par le VIH augmente le risque de
 - de décès,
 - d'acquisition de résistance aux antituberculeux,
 - de rechute tuberculeuse après traitement.
- Quelle la meilleure stratégie thérapeutique:
 - quant à la durée du traitement antituberculeux ?
 - quant à l'intérêt d'un traitement antirétroviral associé ?
- → Méta-analyse de 2 essais randomisés indiens et 5 études de cohorte africaines) permettant des comparaisons de différentes durées de traitement par rifampicine

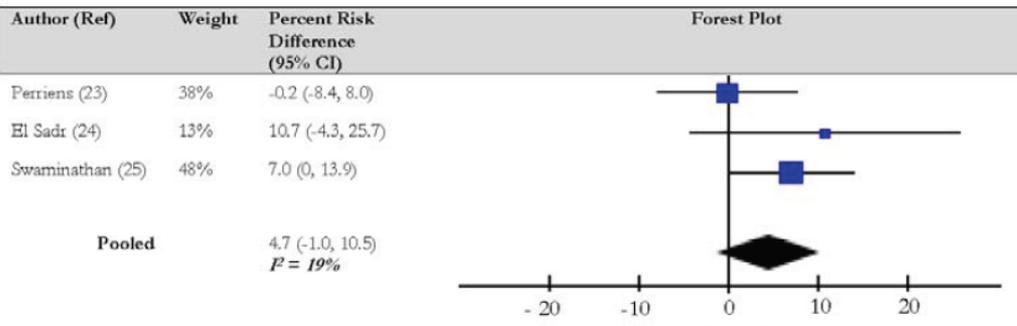
A. Outcome: Failure



B. Outcome: Relapse



C. Outcome: Death during treatment



Traitement
 >= 9 mois (à gauche)
 vs
 6 mois (à droite)

- MAIS: plus de différence quand on ne considère que les bras avec traitement antirétroviral !

Quid après une première tuberculose traitée?

Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis

Timothy Lahey¹, Todd MacKenzie¹, Robert D. Arbeit², Muhammad Bakari³, Lillian Mtei³, Mecky Matee³, Isaac Maro³, C. Robert Horsburgh⁴, Kisali Pallangyo³, C. Fordham von Reyn¹

Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 12, 2012

- 979 personnes infectées par le VIH
- randomisées dans le bras placebo d'un essai thérapeutique vaccinal (DarDar) conduit entre 2001 et 2005 en Tanzanie (zone forte prévalence)
- Risque de tuberculose maladie est 2,5 (probable/certaine) à 3 fois (certaine) plus important chez les personnes ayant un antécédent de tuberculose traitée par rapport à ceux sans antécédent de ce type.

Quid après une première tuberculose traitée?

Variable	N	Hazard of definite TB	95% confidence interval for hazard ratio	P value	Hazard of definite/probable TB	95% confidence interval for hazard ratio	P value
<i>Univariate analyses</i>							
Age, each 10 increment	979	1.24	0.88-1.76	0.213	1.19	0.91-1.55	0.200
Baseline CD4 count, each 100 cell/ul increment	977	0.76	0.64-0.90	0.002	0.68	0.59-0.79	<0.001
Baseline HIV viral load	341	2.21	1.31-3.71	0.003	2.45	1.64-3.66	<0.001
Baseline antiretroviral therapy (ART)	979	0	*	1.0	0	*	1.0
TST positive	961	2.44	1.40-4.26	0.002	1.78	1.17-2.69	0.007
Prior active TB, unadjusted	979	3.27	1.68-6.36	<0.001	2.82	1.66-4.77	<0.001
<i>Multivariable analyses</i>							
Prior active TB, adjusted for age, CD4 count, completed 180 days of INH	977	3.69	1.79-7.63	<0.001	2.78	1.58-4.87	<0.001
Prior active TB, adjusted for age, CD4 count, completed 180 days of INH, ART	977	3.76	1.81-7.77	<0.001	2.85	1.62-5.01	<0.001
Prior active TB, adjusted for age, CD4 count, completed 180 days of INH, HIV VL	341	3.93	1.47-10.50	0.006	3.31	1.55-7.08	0.002
Prior active TB, adjusted for age, CD4 count, TST status	959	2.99	1.50-5.95	0.002	2.54	1.48-4.36	0.001
Prior active TB, adjusted for age, CD4 count, TST status, ART	959	3.01	1.51-6.02	0.002	2.59	1.51-4.45	0.001
Prior active TB, adjusted for age, CD4 count, TST status, ART, HIV VL	334	3.32	1.29-8.56	0.013	2.98	1.44-6.14	0.003

Eliminating Tuberculosis and Tuberculosis–HIV Co-Disease in the 21st Century: Key Perspectives, Controversies, Unresolved Issues, and Needs

Alimuddin Zumla,^{1,a} Rifat Atun,² Markus Maeurer,³ Peter S. Kim,⁴ Patrick Jean-Philippe,⁵ Richard Hafner,⁴ and Marco Schito^{5,a}

¹Department of Infection, Division of Infection and Immunity, University College London, ²Imperial College London, United Kingdom; ³Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology and Centre for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴TB Clinical Research Branch, and ⁵Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine (contractor), Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health Bethesda, Maryland.

The Journal of Infectious Diseases 2012;205:S141–6

Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America 2012.

DOI: 10.1093/infdis/jir880

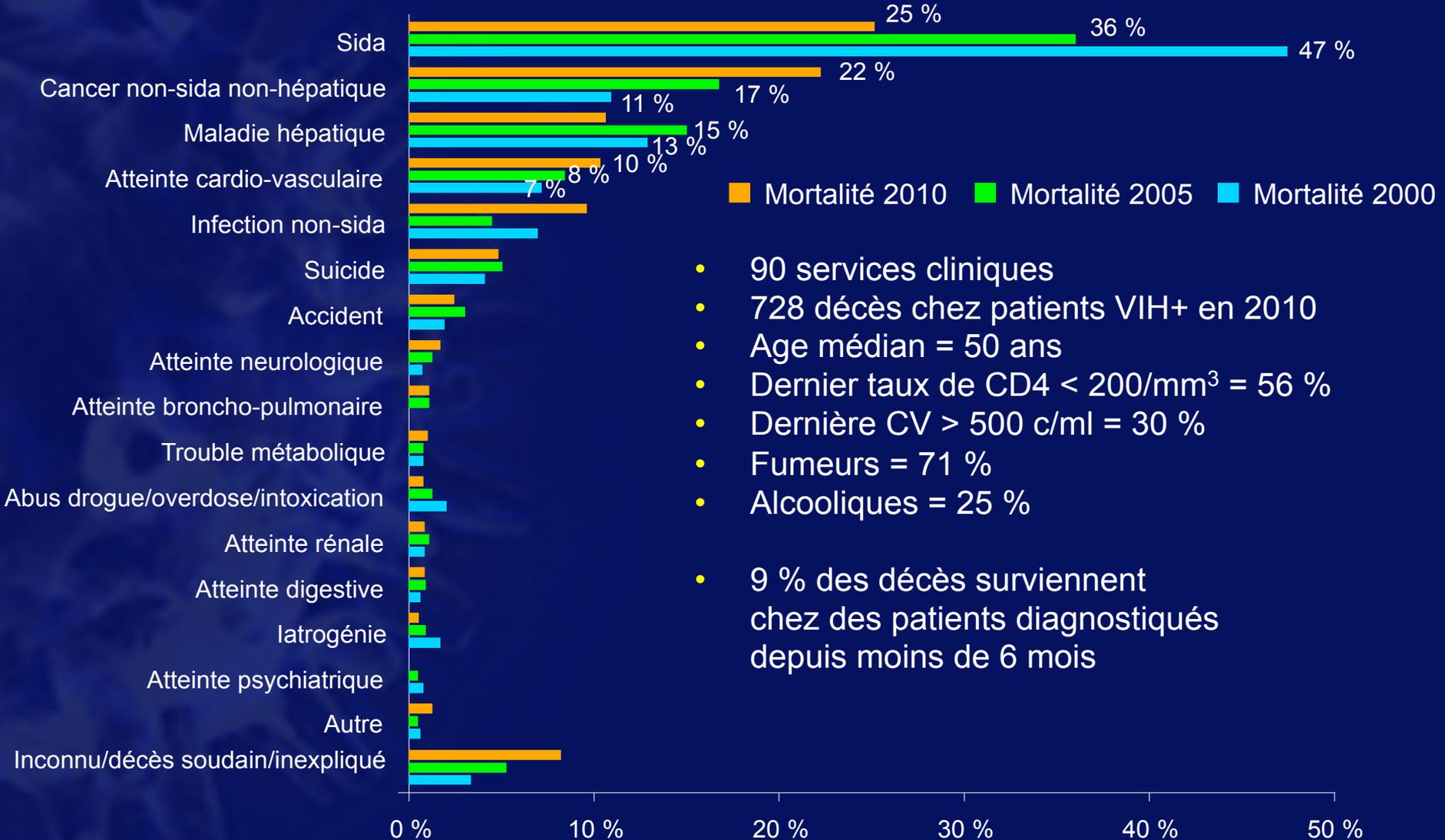
Pierre DE TRUCHIS

Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Actualités 2012

complications / troubles métaboliques

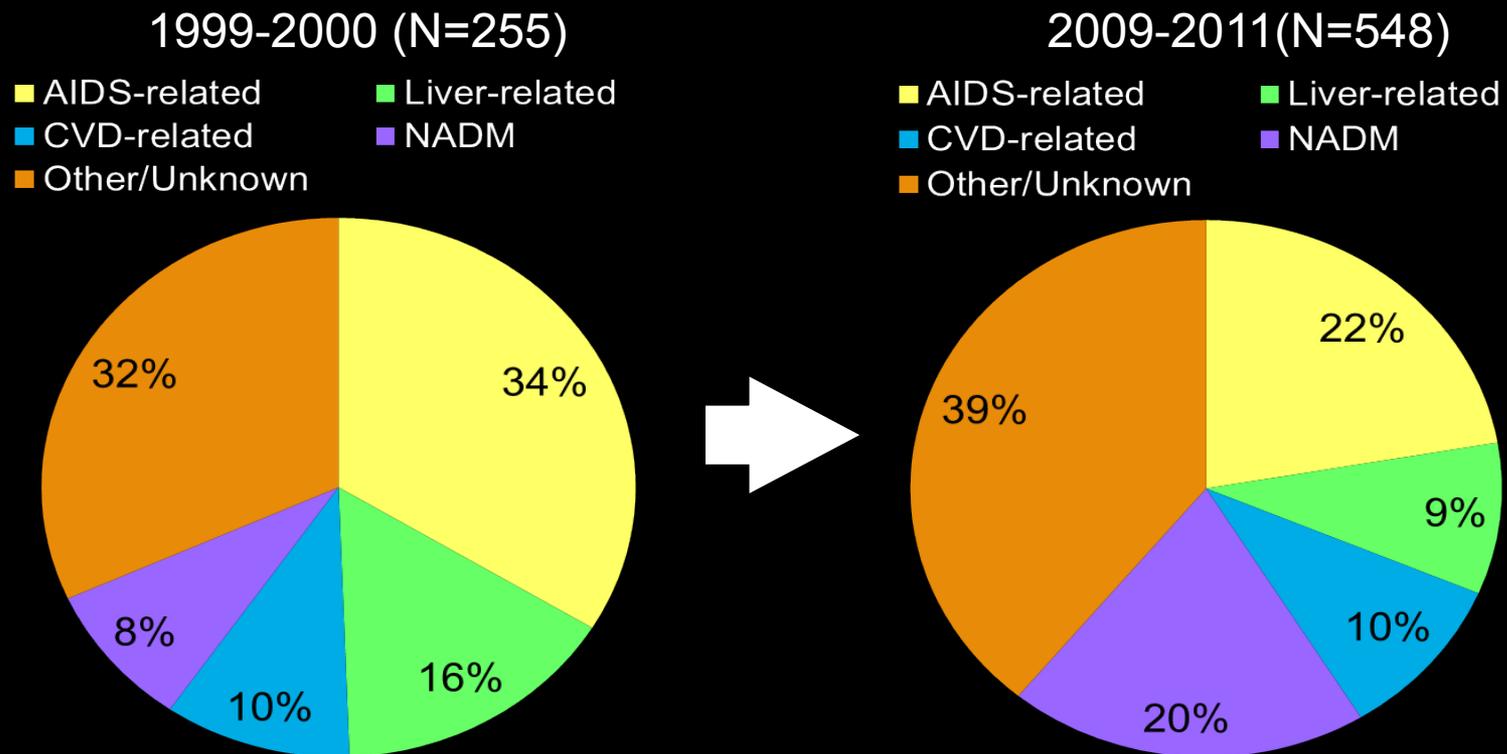
Enquête Mortalité 2010 (ANRS EN20)



- 90 services cliniques
- 728 décès chez patients VIH+ en 2010
- Age médian = 50 ans
- Dernier taux de CD4 < 200/mm³ = 56 %
- Dernière CV > 500 c/ml = 30 %
- Fumeurs = 71 %
- Alcooliques = 25 %
- 9 % des décès surviennent chez des patients diagnostiqués depuis moins de 6 mois

Changes in Causes of Death Over Time

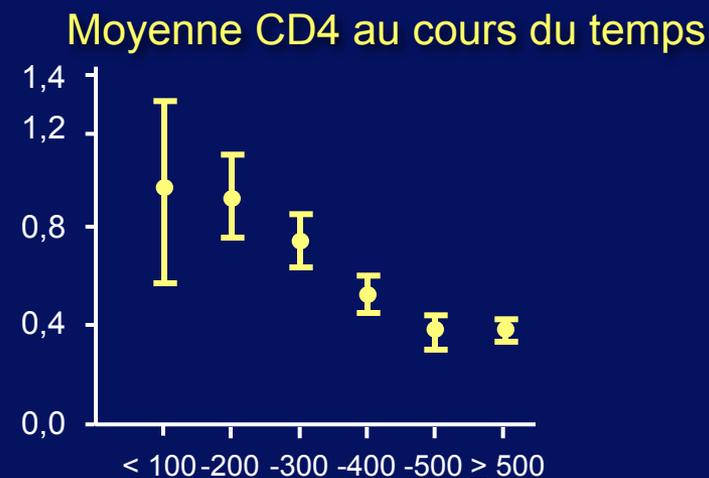
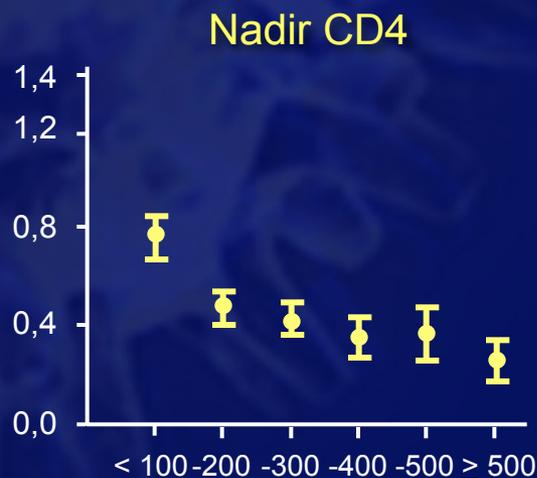
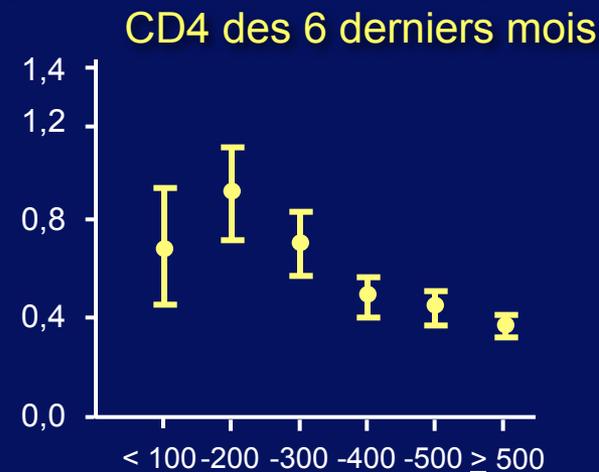
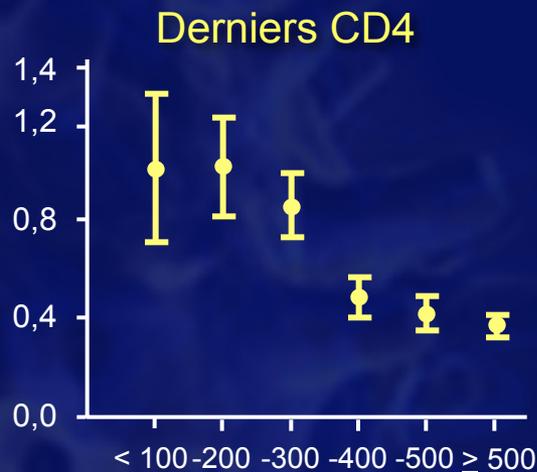
- Individuals from D:A:D study followed from 1999 until death, loss-to-follow-up or February 2011
- Underlying causes of death attributed based on Coding of causes of Death system



Death rate fell from 17.4 deaths per 1,000 py in 1999-2000 to 8.3 deaths in 2009-2011

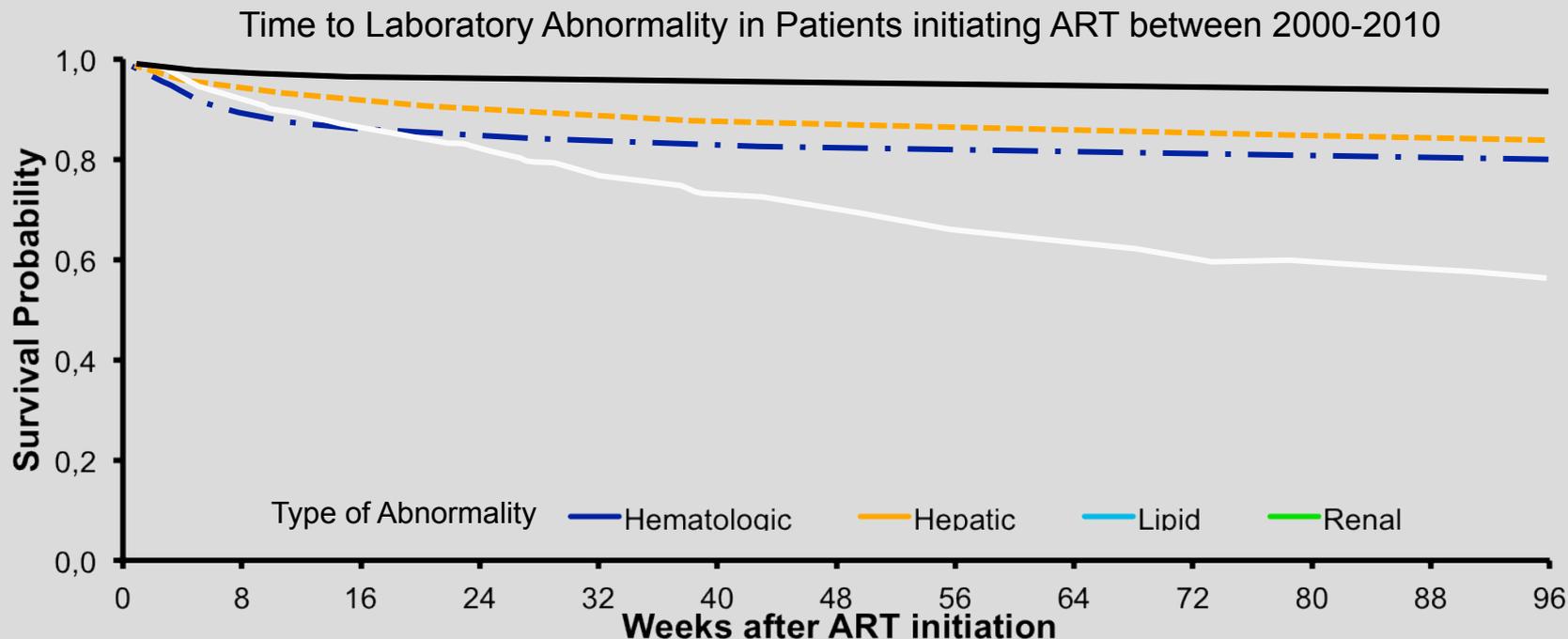
Cancers non-sida et immunosuppression : l'étude D:A:D (2)

Incidences du premier cancer (pour 100 années patient, avec IC 95 %) stratifiées sur différentes expressions des CD4 (/mm³)



CNICS Cohort: Laboratory Abnormalities Following ART Initiation

- 3521 patients who initiated first ART at 8 CNICS sites from 2000 to 2010
 - 17% women, 44% white, 36% black, median age 39 years
- New laboratory abnormalities decrease over time on ART

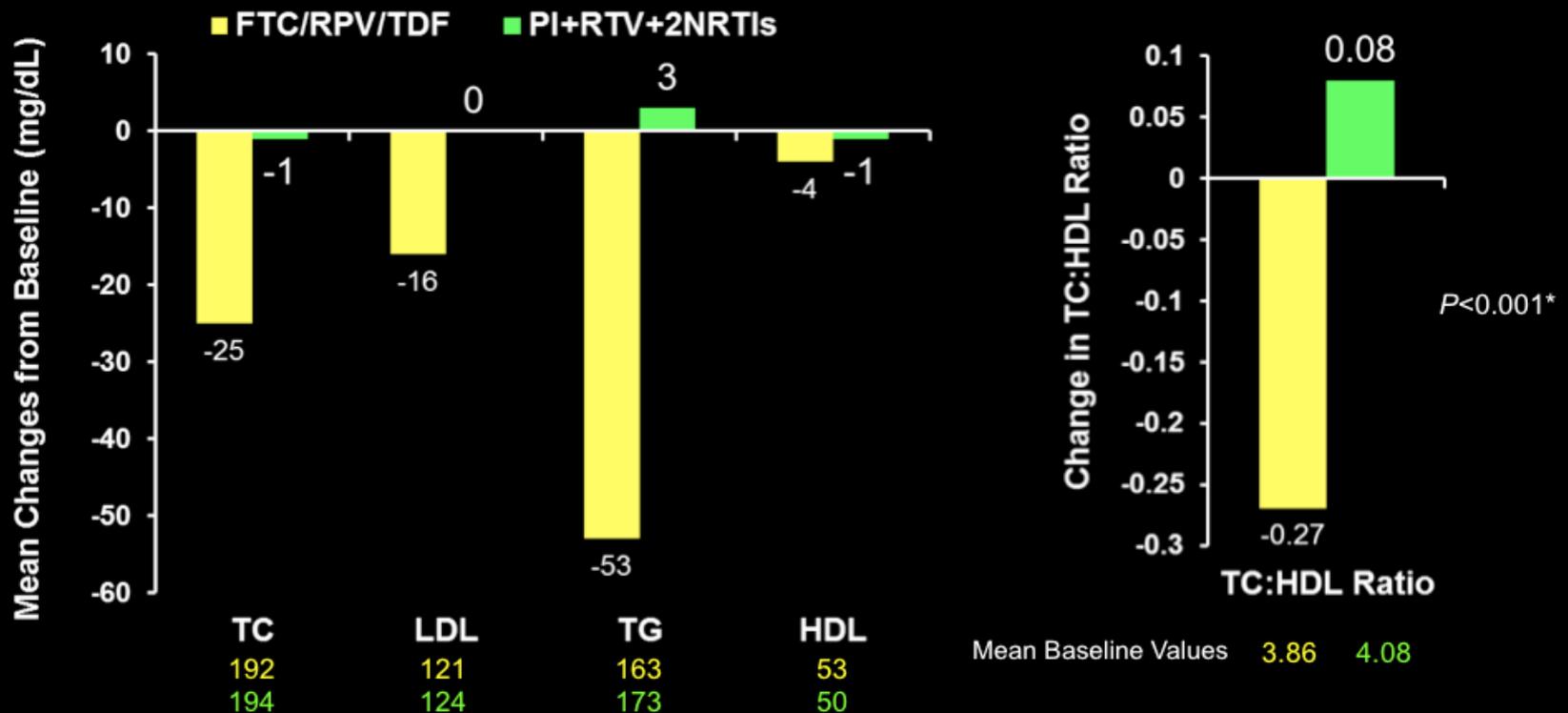


- Laboratory abnormalities decreased with higher CD4 at initiation and were higher for PI-based ART for all events except lipid abnormality (all $p < 0.05$)
- Hematologic and renal events higher in women and renal and lipid rates higher in older patients (all $p < 0.05$).

Statine et réduction du risque d'événements non sida dans la cohorte ACTG ALLRT (1)

- 3 601 patients ayant initié des ARV dans un essai ACTG et n'étant pas sous statine à l'entrée dans l'essai :
 - Hommes 83 %, âge médian : 39 ans
 - Tabagisme en cours : 38 %
 - LDL-c médiane : 1,06 g/l (IQR : 0,83 - 1,31)
 - Nadir CD4 médiane : 180/mm³ (IQR : 60 - 291)
- 481 patients ont initié une statine en cours d'essai
- 616 événements cliniques majeurs (dont 72 sous statine) sur un suivi de 15 135 années-personne : décès non accidentel (n = 76), diabète (n = 144), infection bactérienne sévère (n = 124), atteinte rénale (n = 115), cancer non sida (n = 81), événement cardiovasculaire (n = 42), événement thrombo-embolique (n = 17), événement hépatique (n = 29), fracture non-traumatique (n = 8)
- Hazard ratio ajusté (statine vs pas de statine) :
 - tous événements : 0,82 (IC 95 % : 0,54 - 1,25)
 - cancers : 0,43 (IC 95 % : 0,19 - 0,94)

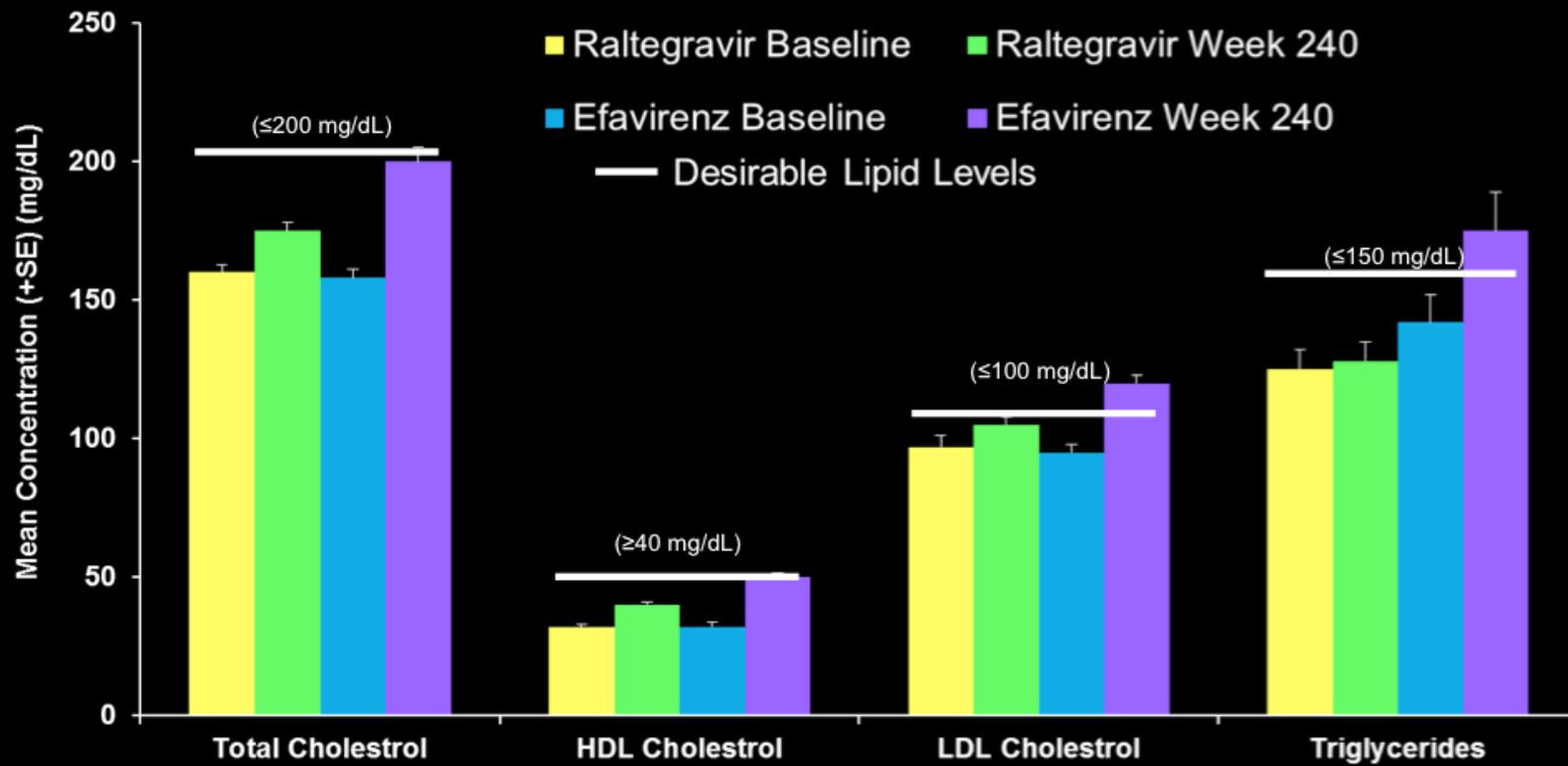
SPIRIT: Changes from Baseline to Week 24 in Fasting Lipids



Conclusion: Switching to FTC/RPV/TDF resulted in a greater improvement in 10-year Framingham Risk Score at Week 24 compared to PI + RTV + 2 NRTIs (*P*=0.001)

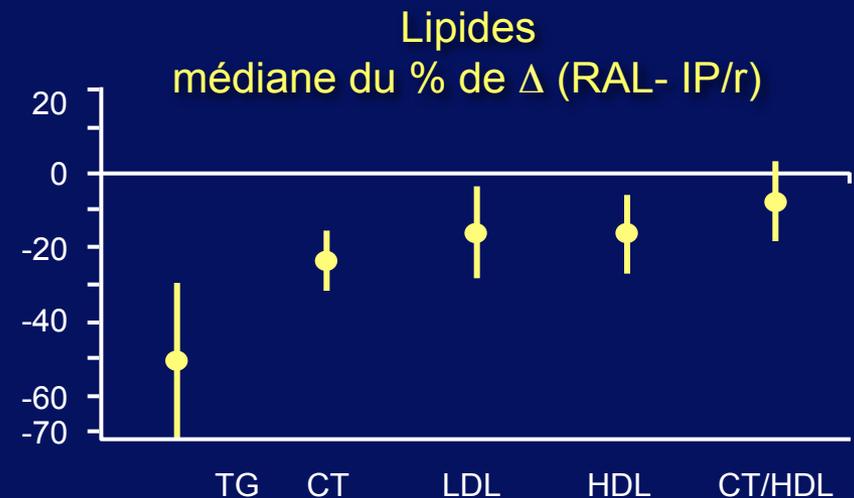
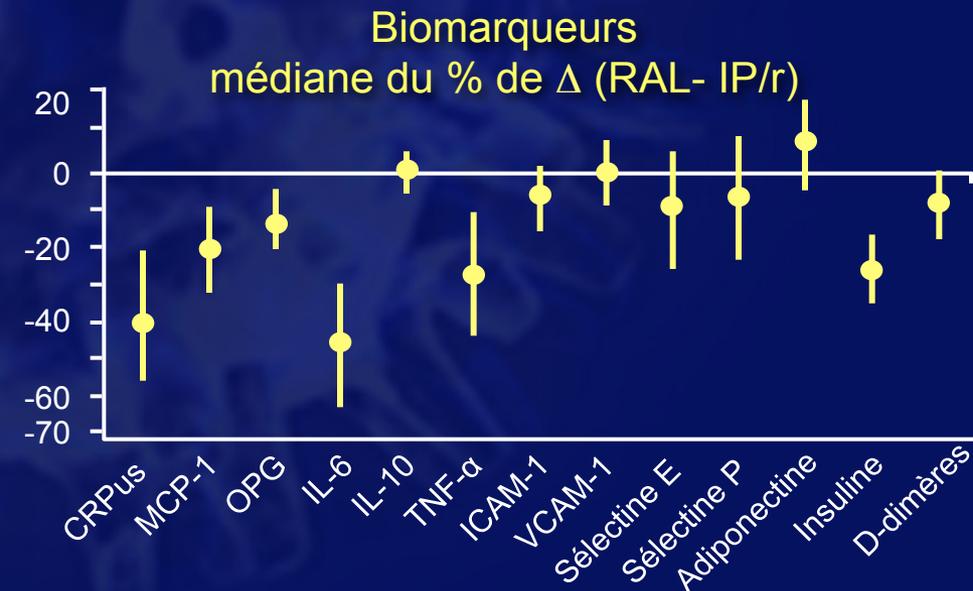
STARTMRK: Lipid Changes at 5 Years

Fasting Lipid Levels at Baseline and Week 240 as Compared with NCEP Goals



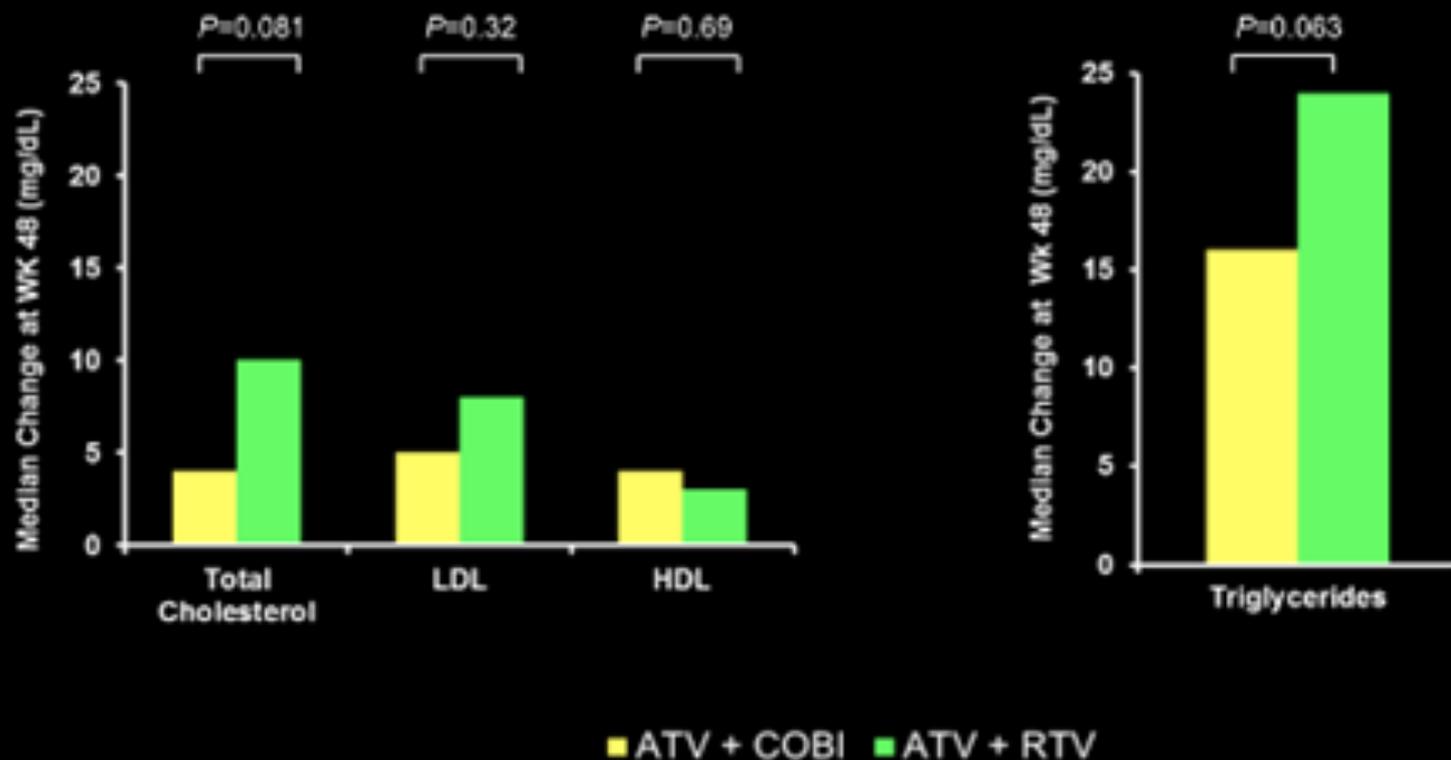
Etude des biomarqueurs cardiovasculaires après switch IP/r vers RAL dans SPIRAL

- **Rappel** : essai SPIRAL
 - patients sous IP/r + 2 ARV, naïfs de RAL, CV < 50 c/ml depuis > 6 mois
 - switch IP/r par RAL (n= 142) vs maintien du traitement en cours (n = 140)
- **Méthode** : mesures de biomarqueurs et lipides à J0 et S48
 - inflammation : CRPus, MCP-1, OPG, IL-6, TNF- α , IL-10
 - dysfonction endothéliale : ICAM-1, VCAM-1, Sélectine E et P
 - résistance à l'insuline : insuline, adiponectine
 - hypercoagulabilité : D-dimères
 - lipides : TG, CT, HDL-C et LDL-C



Study 114: Changes in Fasting Lipids at 48 Weeks

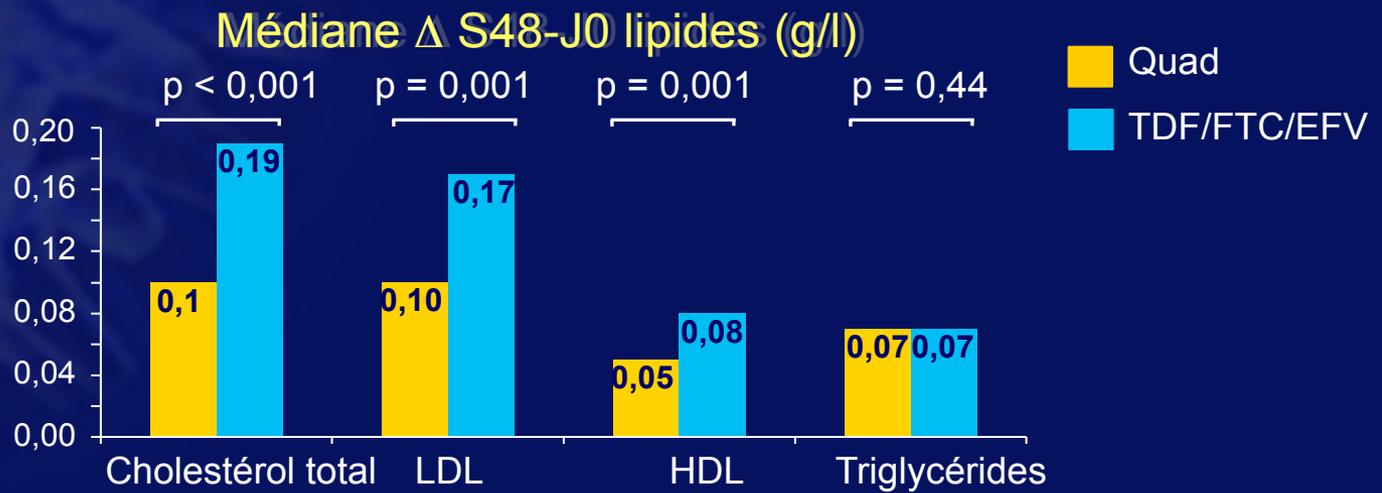
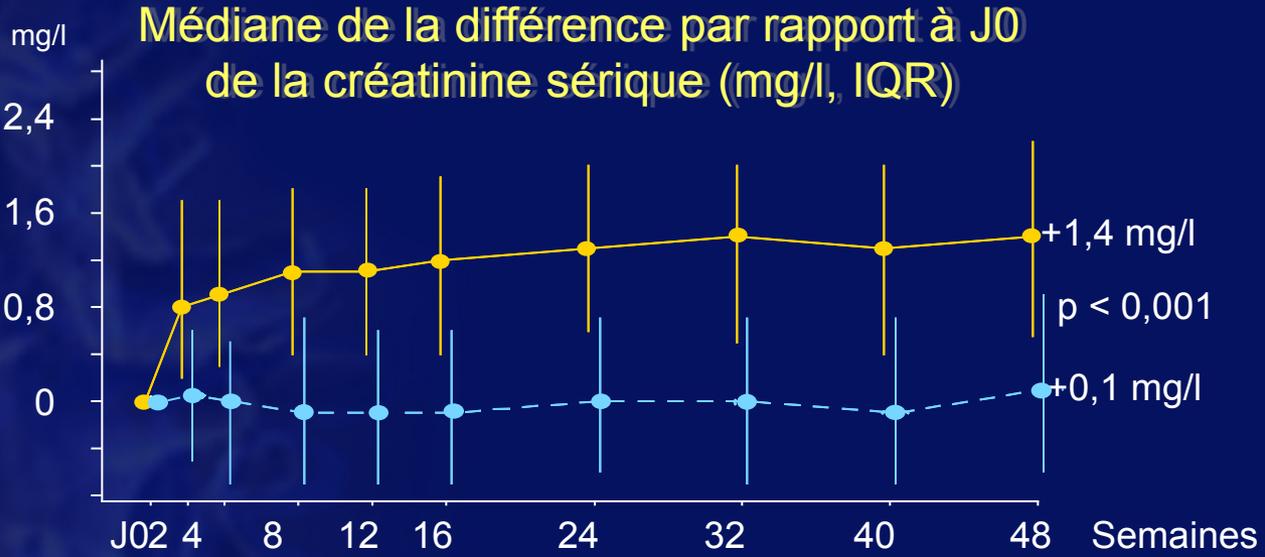
Randomized, Double-blind, Double Dummy, Active-controlled, International Study comparing ATV plus either COBI or RTV, both with FTC/TDF





...de la CROI 2012

Essai 102 : Quad (TDF/FTC/COBI/EVG) vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne Résultats à S48 (7)

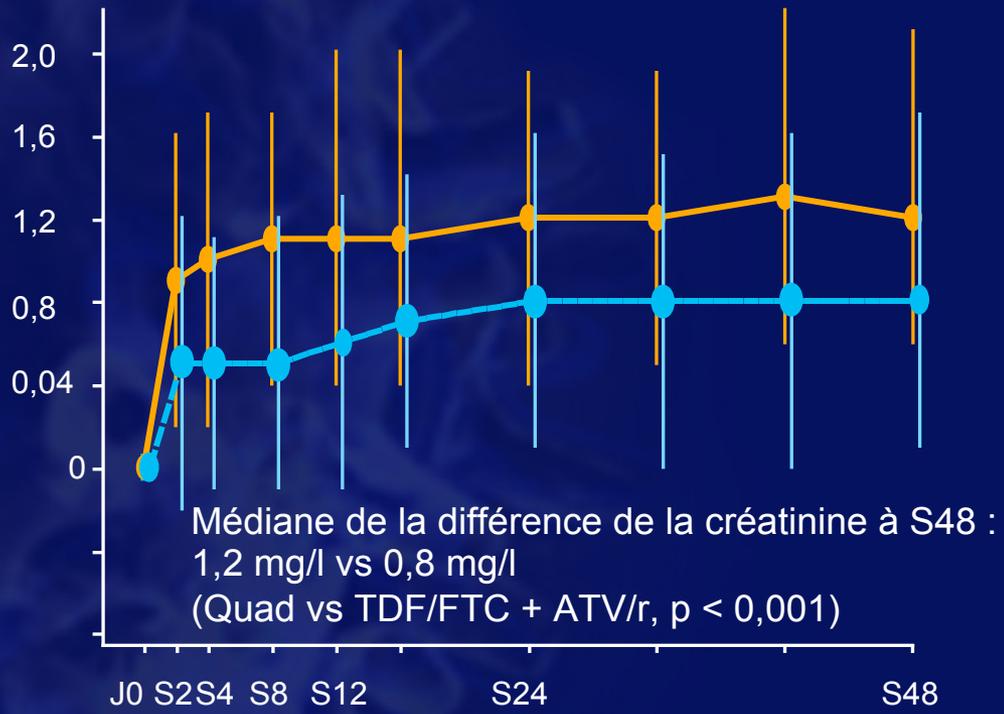




...de la CROI 2012

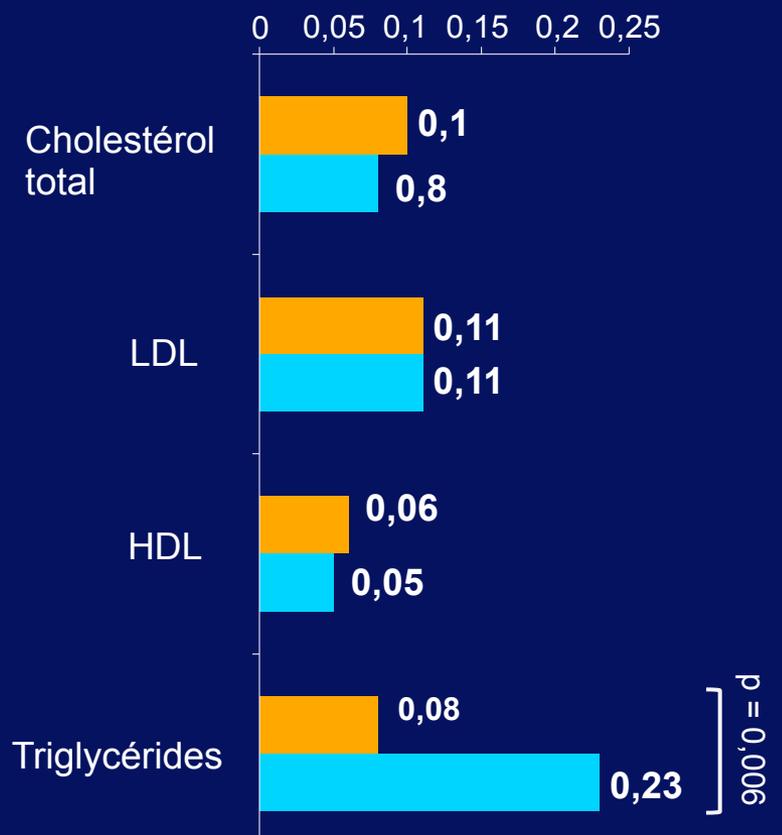
Essai 103 : Quad (TDF/FTC/COBI/EVG) vs TDF/FTC + ATV/r en 1^{ère} ligne Résultats à S48 (7)

Médiane de la différence par rapport à J0 de la créatinine sérique (mg/l)



■ Quad ■ TDF/FTC + ATV/r

Médiane Δ S48-J0 (g/l)



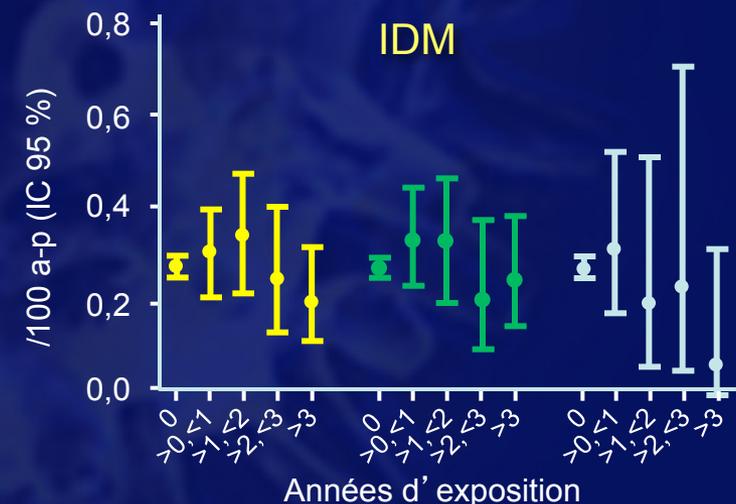
SPRING-2: Laboratory Abnormalities and Lipid Changes

Maximum Post-Baseline Emergent Toxicity Grade 3 – 4	DTG 50 mg QD N=411 n (%)	RAL 400 mg BID N=411 n (%)
CPK	20 (5)	14 (3)
AST	11 (3)	9 (2)
ALT	9 (2)	7 (2)
Lipase	7 (2)	14 (3)
Total Bilirubin	2 (<1)	1 (<1)
Creatinine	0	0
Median Lipid Changes (mg/dL)		
Total Cholesterol	+3.9	+7.7
Triglycerides	+0.9	+6.2

Risque cardiovasculaire et exposition à atazanavir dans l'étude D:A:D

- Recherche d'une relation entre exposition à ATV et risque d'événement cardiovasculaire (ECV) défini par la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'un AVC
- Période d'étude : de l'inclusion dans D:A:D jusqu'au premier des événements suivants : IDM ou AVC, décès, 6 mois après la dernière consultation, 1 février 2011

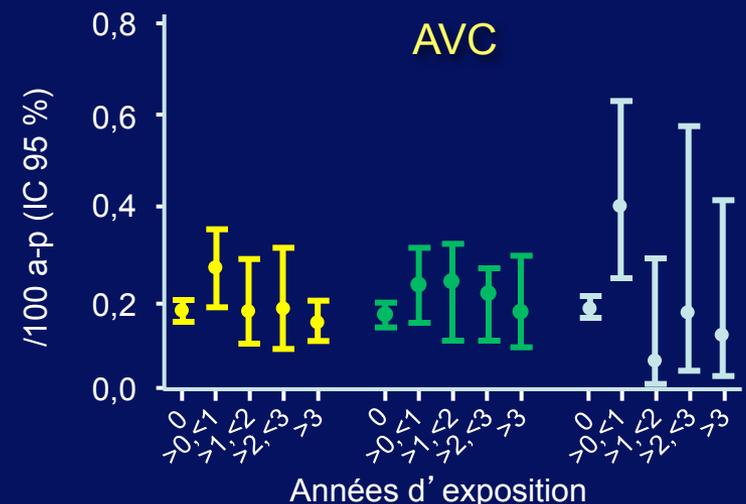
Incidence (100 années-patient, IC 95 %) en fonction de l'exposition à ATV



ATV avec ou sans RTV
37 005 a-p

ATV/r
31 232 a-p

ATV sans RTV
9 611 a-p



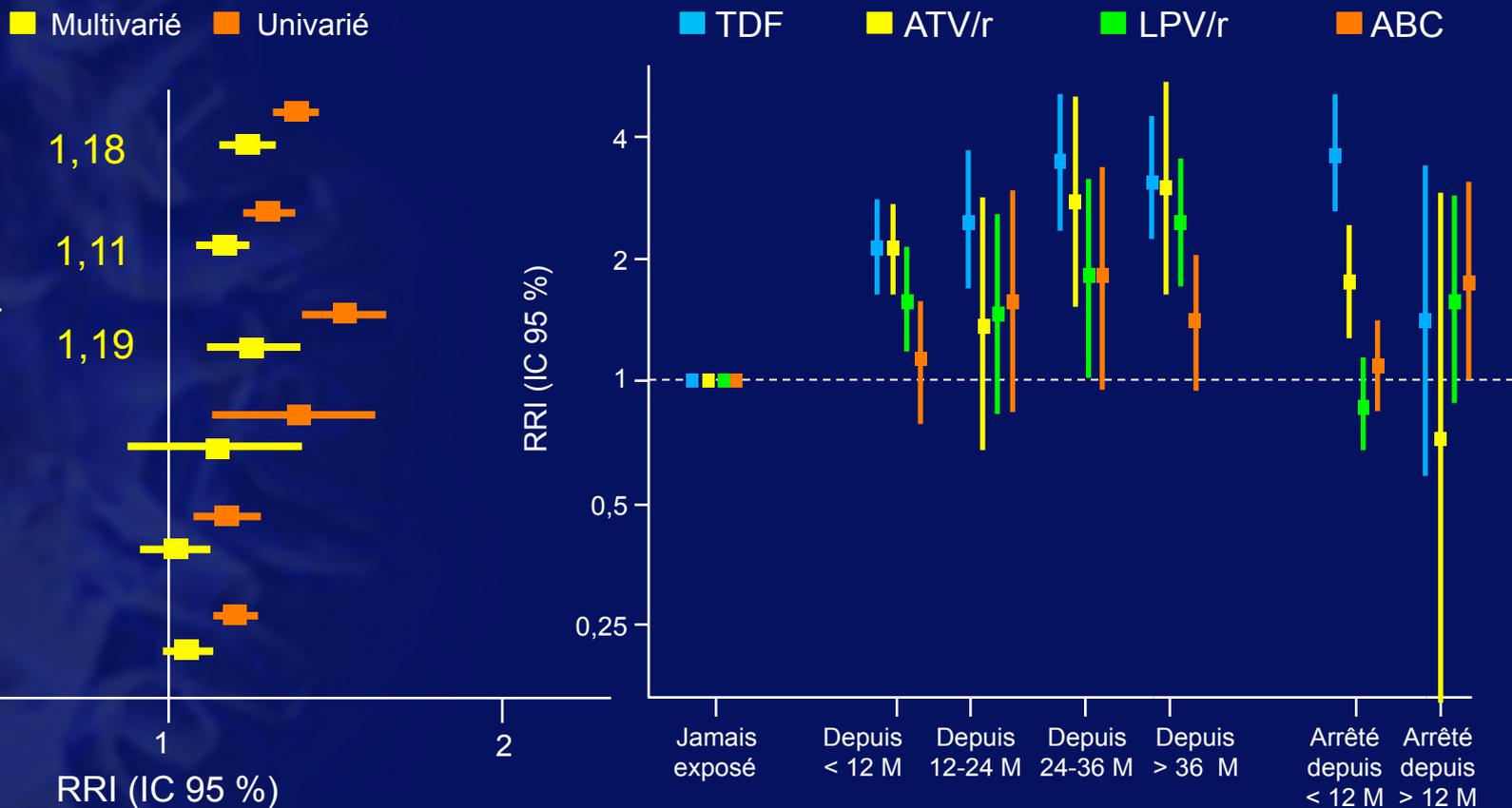
ATV avec ou sans RTV
37 005 a-p

ATV/r
31 232 a-p

ATV sans RTV
9 611 a-p

Exposition aux ARV et risque de détérioration d'un DFG normal dans la cohorte D:A:D (2)

Passage d'un DFG > 90 à ≤ 70 ml/min

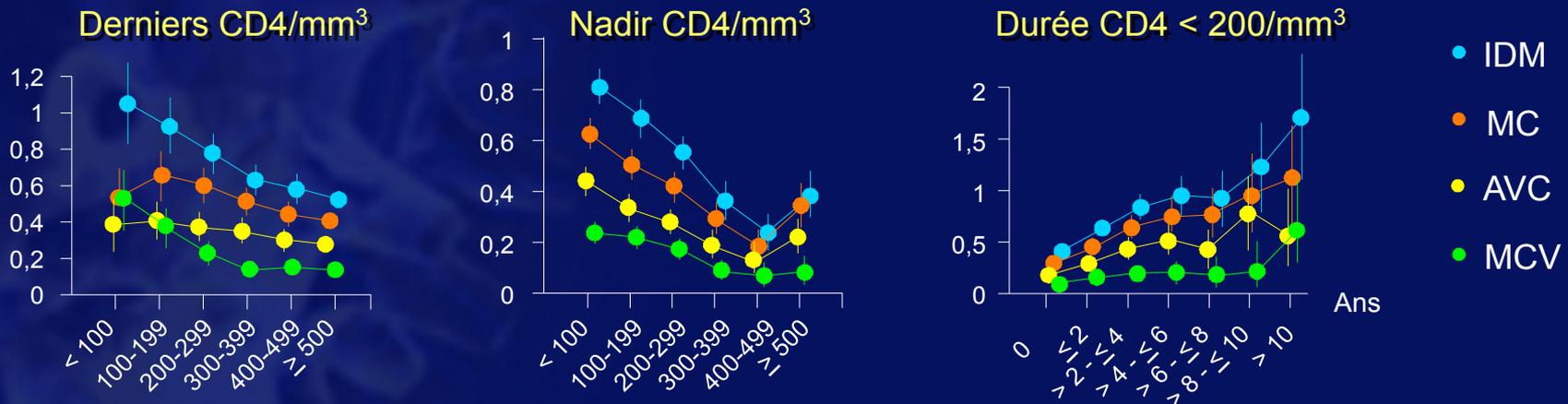


- Les patients avec un DFG entre 60 et 70 ml/min avaient un taux significativement plus élevé (ratio ajusté : 1,72) d'interruption du TDF mais pas des autres ARV

Risque cardiovasculaire et marqueurs d'immunosuppression dans l'étude D:A:D

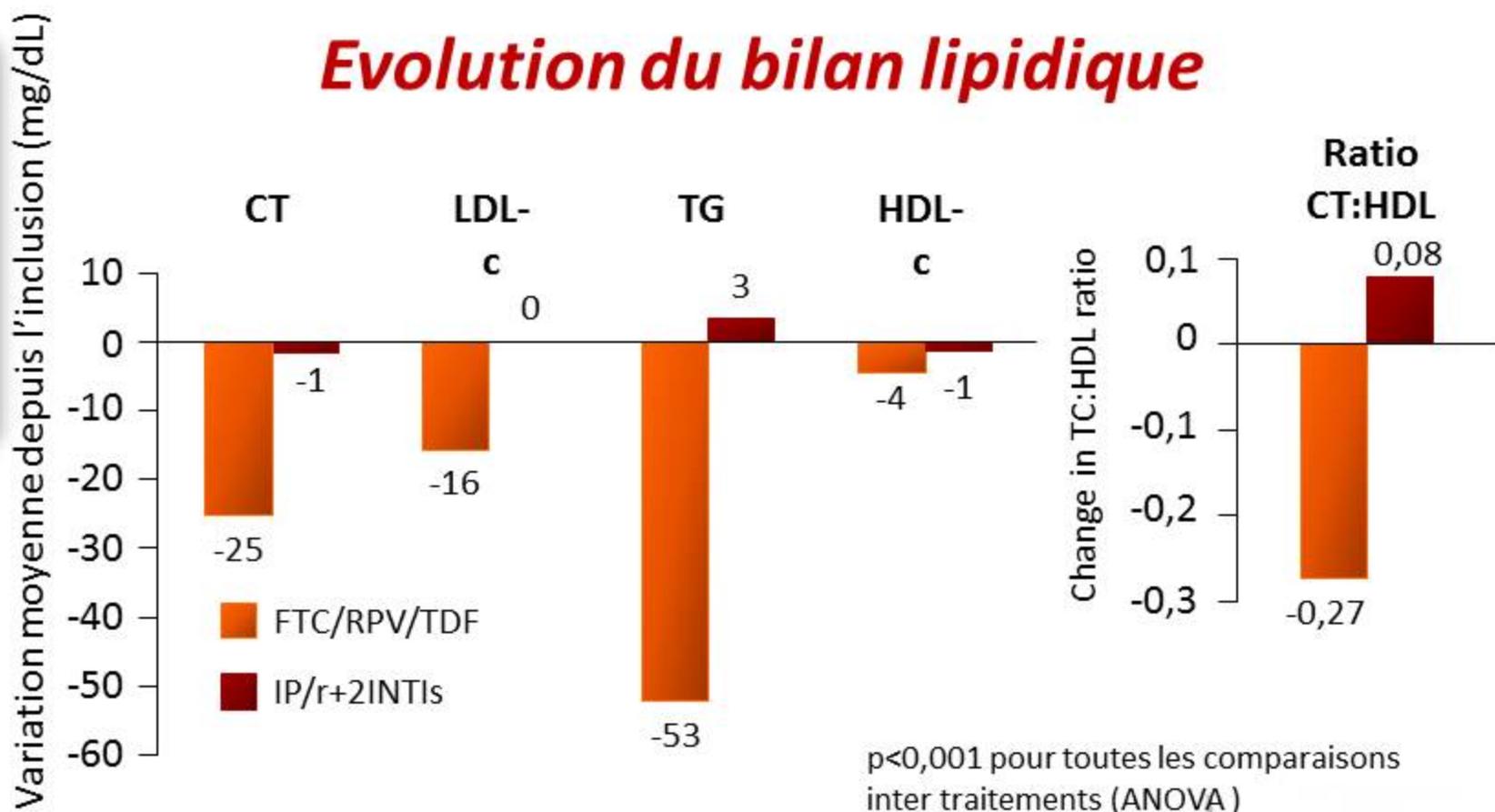
- Etude de la relation entre dernière valeur de CD4, nadir de CD4 et temps passé avec $CD4 < 200/mm^3$ et
 - infarctus du myocarde (IDM)
 - maladie coronarienne (MC) = IDM, mort subite ou coronarographie
 - AVC
 - maladie cardiovasculaire (MCV) = coronaropathie ou AVC

Analyses non ajustées (incidence/100 années-patient)



- Analyses ajustées : seules 2 associations persistent :
 - derniers CD4 et AVC : RR 0,79 par doublement des CD4, $p = 0,0001$
 - derniers CD4 et MCV : RR 0,9 par doublement des CD4, $p = 0,0001$

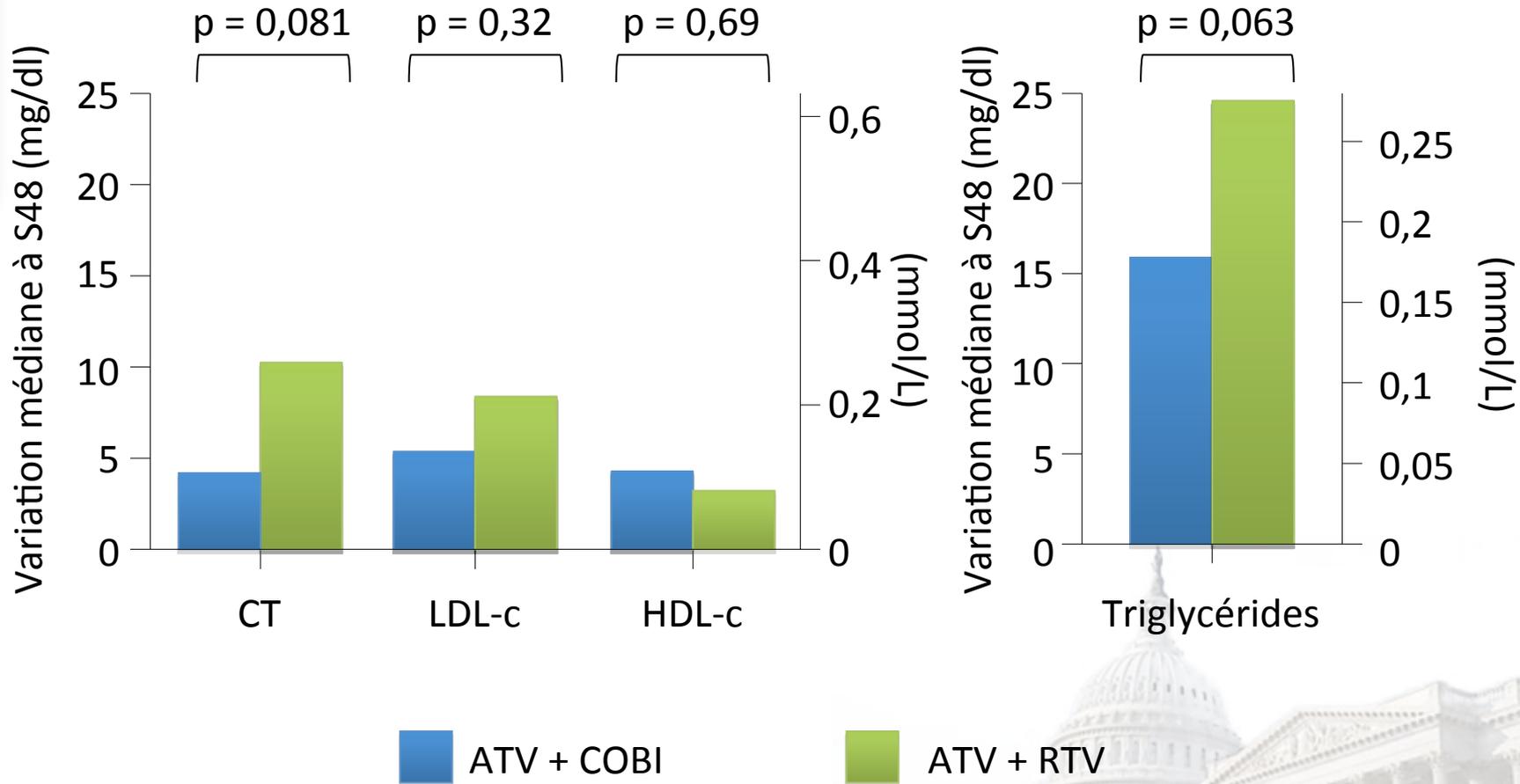
Evolution du bilan lipidique



Moyenne des valeurs à l'inclusion (mg/dL)	192	194	121	124	163	173	53	50	3,86	4,08
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	------	------

- Le switch FTC/RPV/TDF permet une amélioration significative du score à 10 ans de risque de Framingham à S 24 en comparaison à IP/r +2INTIs (p=0,001)

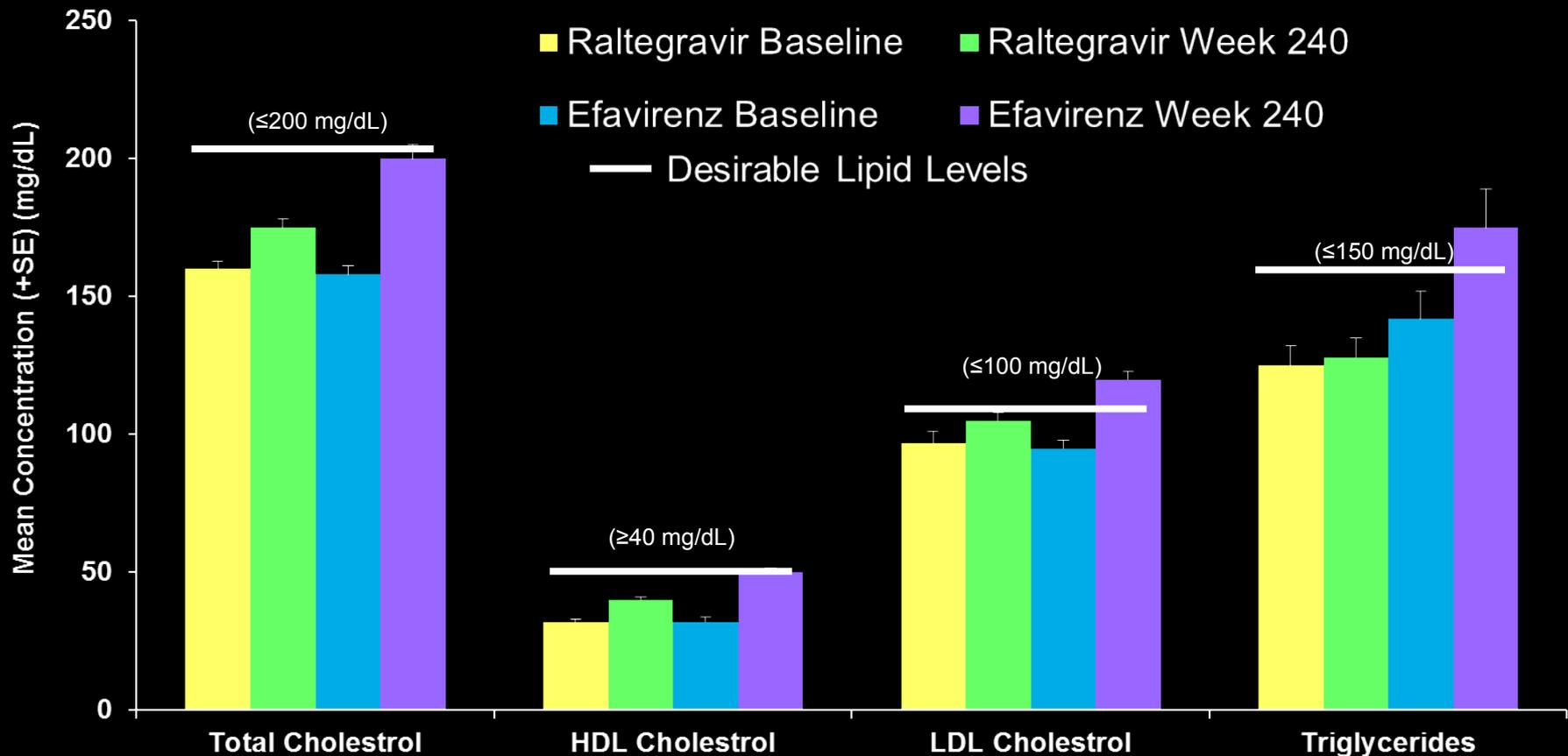
Etude 114 : évolution du profil lipidique



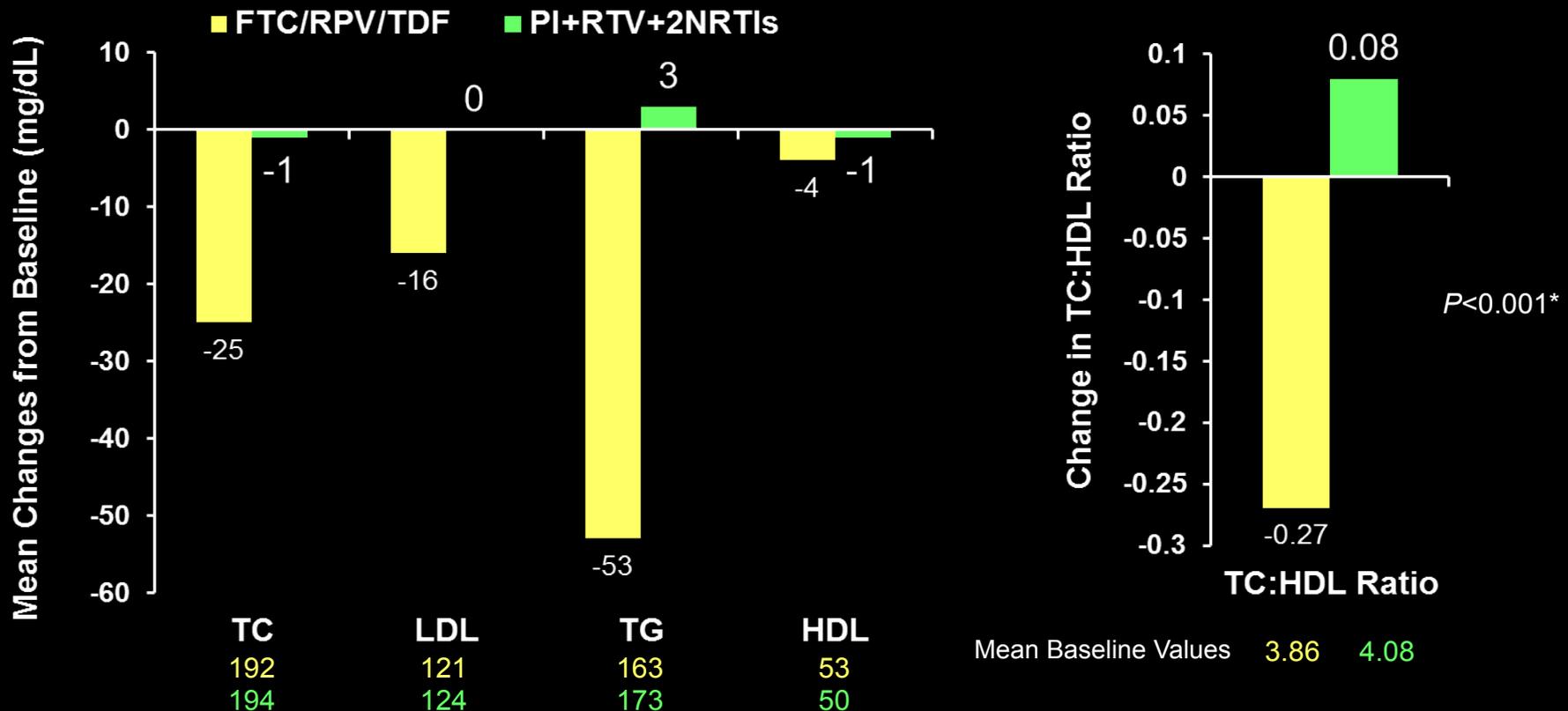
D'après Gallant J et al. Abstract TUAB0103

STARTMRK: Lipid Changes at 5 Years

Fasting Lipid Levels at Baseline and Week 240 as Compared with NCEP Goals



SPIRIT: Changes from Baseline to Week 24 in Fasting Lipids



Conclusion: Switching to FTC/RPV/TDF resulted in a greater improvement in 10-year Framingham Risk Score at Week 24 compared to PI + RTV + 2 NRTIs (*P*=0.001)

Dominique SALMON-CERON

Hôpital Cochin, Paris

Que retenir de l'ICAAC ?



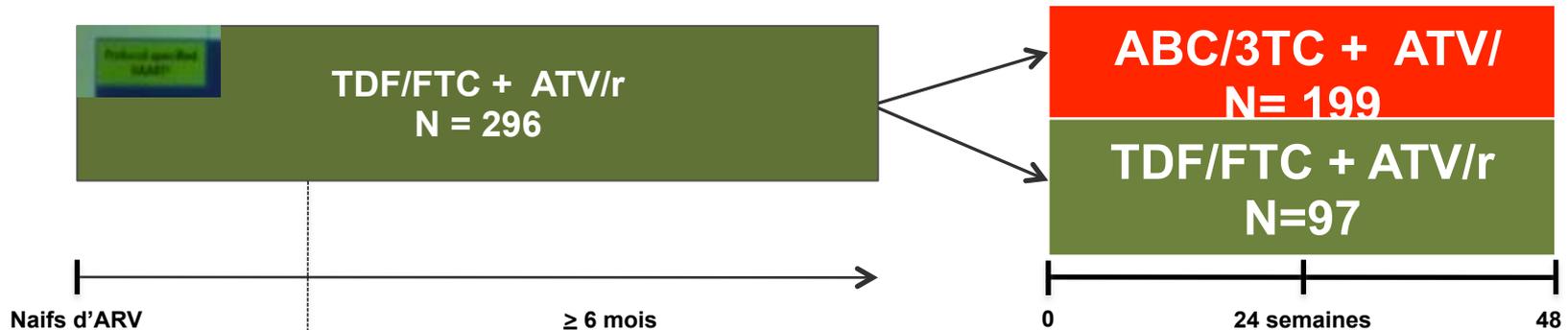
ARVs

NOUVEAUX ANTRI-RÉTROVIRAUX EN PHASE I OU II

Classe thérapeutique	Agent	Compagnie	Stade
NRTIs	BMS-986001 (ex Festinavir) CMX-157 (prodrogue de TFV)	Bristol-Myers Squibb Chimerix	Phase II Phase I
	GS-7340 (prodrogue de TFV) (H-552)	Gilead Sciences	Phase II
NNRTIs	Lersivirine (UK-453061)	Pfizer	Phase II
	MK-1439 (H-551)	MSD	Phase II
PIs	CTP-518 (deuterium-modified ATV)	Concert Pharma	Phase I
	TMC-310911	TIBOTEC	Phase II
IIs	GSK-1265744 (H-550)	GSK	Phase I
Inhibiteurs de CCR5	Cenicriviroc (TBR-652) (également inhibiteur de CCR2)	Tobira Therapeutics	Phase II
Inhibiteurs de l'entrée du virus	BMS-663068 (Prodrogue d'un inhibiteur de l'adhésion)	Bristol-Myers Squibb	Phase II
	Ibalizumab (aCD4 mab)	TaiMed Biologics	Phase II
Inhibiteur de fusion	Albuvirtide	Chongqing Frontier Biotechnologies	Phase I

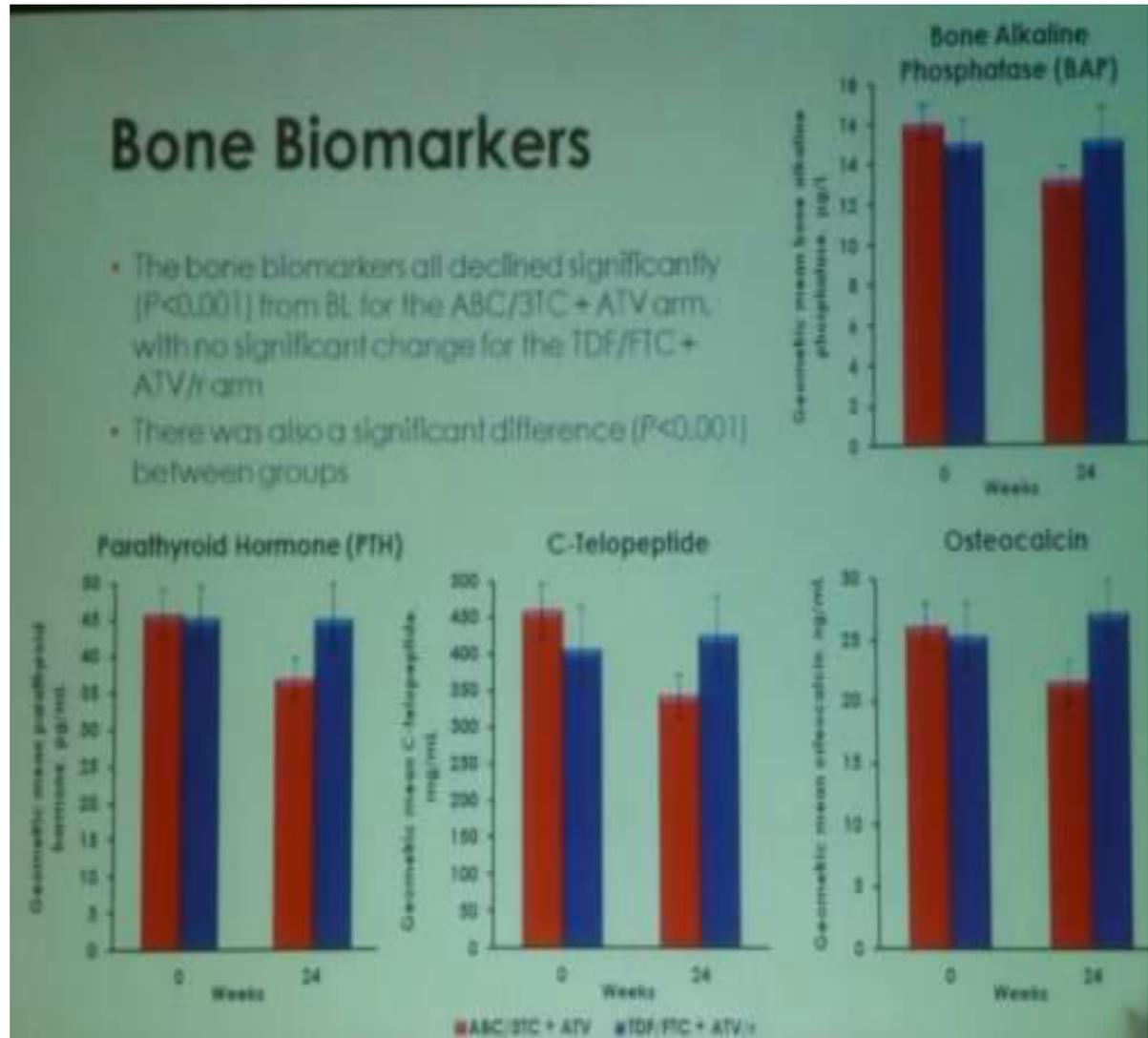
ASSURE : le switch TDF/FTC+ ATV/r vers ABC/3TC+ ATV déboosté maintient une suppression virologique et améliore les marqueurs osseux (D. Wohl, H556c)

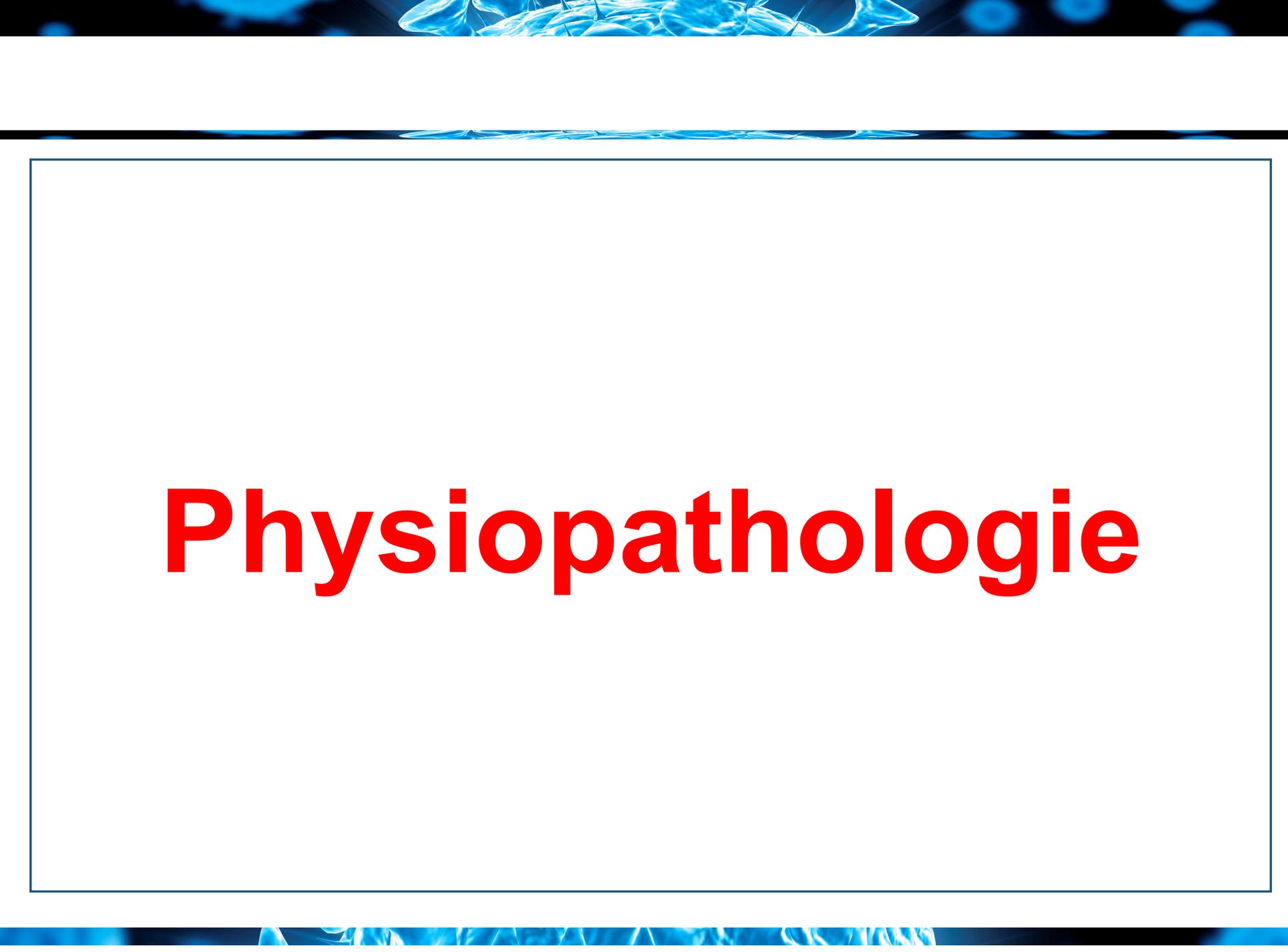
- **Etude ouverte, multi-centrique de non-infériorité**
 - Patients ayant un ARN VIH indétectable < 75 cop/ml
 - Sous TDF/FTC + ATV/r comme dernier traitement depuis au moins 6 mois
 - Critère de jugement principal : % pts ayant un ARN VIH < 50 cop/ml à S24 (par l'algorithme de délai jusqu'à l'échec virologique, TLOVR)



ASSURE : le switch TDF/FTC+ ATV/r vers ABC/3TC+ ATV déboosté maintient une suppression virologique et améliore les marqueurs osseux (D. Wohl, H556c)

- Maintien d'une CV indétectable dans les deux groupes : 1% d'échec par groupe
- Taux similaire d'ES grade 2 à 4 : 8% vs 6%
- Amélioration des marqueurs osseux
- Augmentation du HDL





Physiopathologie

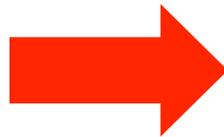
Excrétion de VIH dans le sperme de sujets contrôlés virologiquement et association avec la taille du réservoir intracellulaire : ANRS EP49 (J Goshn, H-1570f)

-127 patients homosexuels

- ARN VIH indétectable > 6 mois sous ART

- Sans signe de MST

- Tests effectués : Quantification ADN-VIH PBMC, ARN VIH sang et sperme (x 2 à 1 mois intervalle), recherche MST latente



Prévalence du VIH dans sperme

23/304 prélvts (7,6 %)

- Excrétion intermittente

- Médiane : 145 cp/ml (50-1475)

- MST latente : 32 pts (20,5 %)
syphilis (6), *G vaginalis* (4), *U. urealyticum* (18), *N. gonorrhoeae* (2), *mycoplasma* (1), *C trachomatis* (3)

→ Prévalence plus élevée que chez les hommes hétérosexuels (7.6 %vs 3.1,% p = 0.016 (Lambert-Niclot et al,AIDS 2012).

Excrétion de VIH dans le sperme de sujets contrôlés virologiquement et association avec la taille du réservoir intracellulaire : ANRS EP49 (J Goshn, H-1570f)

En analyse univariée, association de la présence de VIH dans le sperme à la taille du réservoir (ADN VIH dans les PBMC)

		Dissociation (n=23)	Pas de dissociation (n=281)	OR	p
Evènement SIDA	Non	8,2%	91,8%	1	0,330
	Oui	4,2%	95,8%	0,5 (0,1-2,1)	
Nadir CD4 (/mm³)		267	246	1,2 (0,8-1,8)	0,265
Durée ARN VIH<50 cp/ml		2,4 ans	3,4 ans	0,9 (0,8-1,1)	0,262
ADN VIH pour 10⁶ PBMC (n,%)	< 318/ 10 ⁶ PBMC >318/ 10 ⁶ PBMC	4,6% 13%	95,4% 87%	1 3,1 (1,2-7,7)	0,015
Présence d'une MST	Oui	7,1	92,9	1	0,557
	Non	9,4	90,6	1,4	

Circulation d'un clône VIH unique dans le sang et le compartiment rectal lors de la primo-infection : Essai ANRS OPTIPRIM (A.Cheret, H-1568)

Méthode

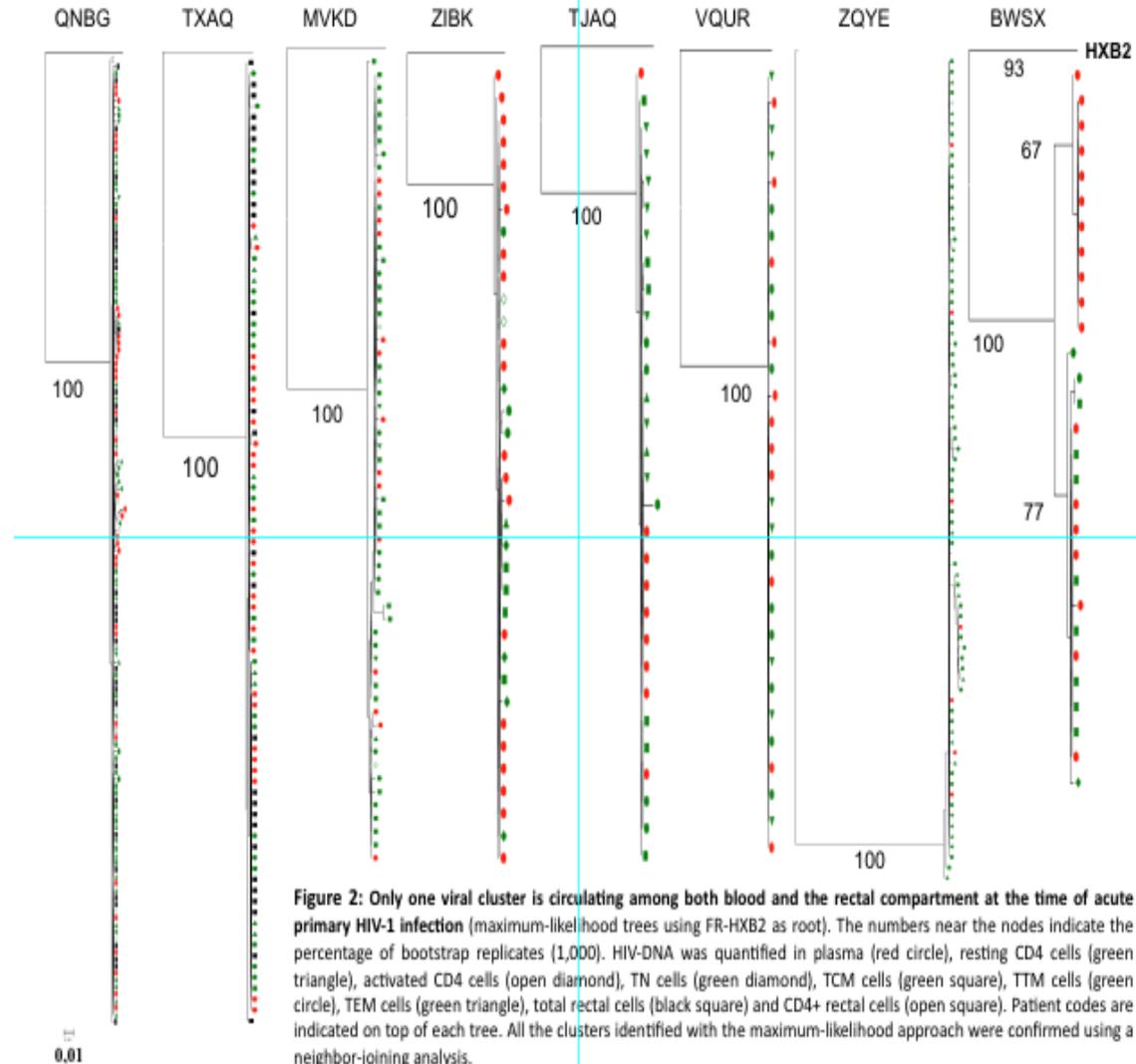
-12 patients, testés en moyenne 36 jours post PI

-Quantification de l'ADN/ARN viral par PCR ultrasensible, étude quasi-species, analyse phylogénétique

Résultat 1

-Circulation d'1 seul clone dans le sang et dans le compartiment rectal

Présence d'une quantité importante de VIH dans tous les sous-types de cellules étudiés (monocytes, TCD4 latentes, TCD4 mémoires, etc.)





Co-infection

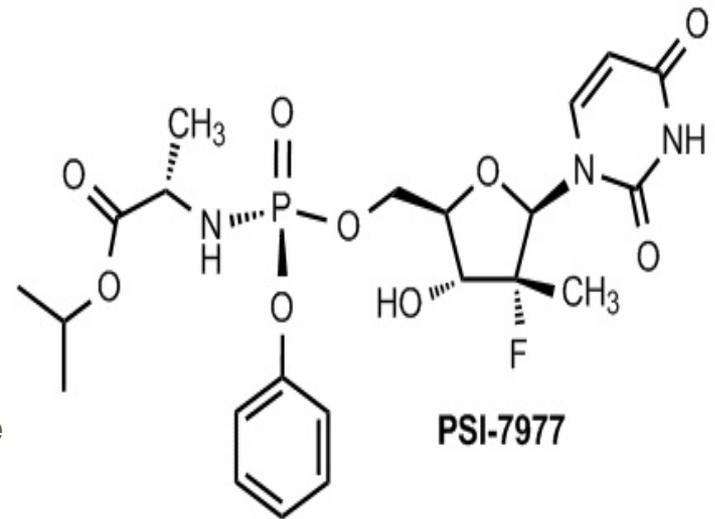
VIH-VHC

La cinétique virale précoce du sofosbuvir est similaire au cours de la coinfection VIH/VHC et de la monoinfection VHC (Rodrigues-Torres, H-1921a)

- **Sofosbuvir (SOF, GS-7977) : inhibiteur nucléotidique pangénotypique du VHC**, puissant, barrière génétique élevée, en 1 fois/j, en phase III dans la monoinfection VHC

- ELECTRON : génotype 2/3, SVR12 : 100 %
- ELECTRON : génotype 1, SVR4 : 88 %
- ATOMIC : génotype 1, SVR12 : 90 %
- PROTON : génotype 2/3, SVR12 : 94 %

- **Essai de phase 1b dans la coinfection VIH/VHC : cinétique étude des interactions avec les ARV**

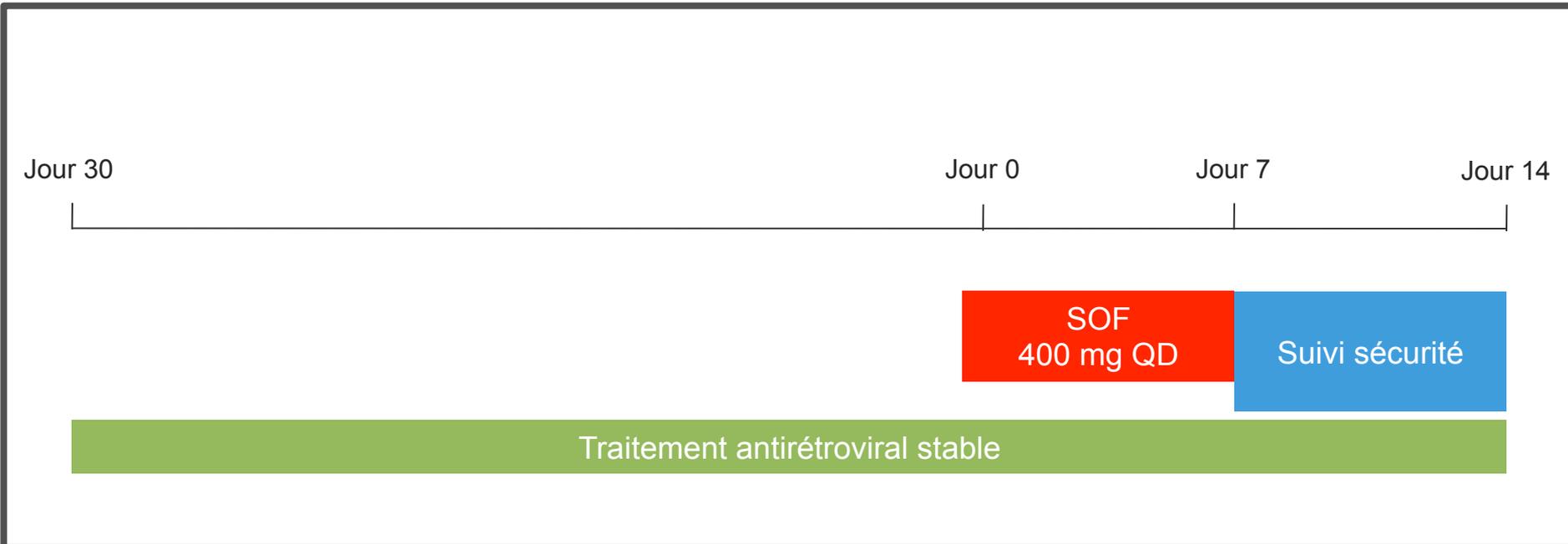


La cinétique virale précoce du sofosbuvir est similaire au cours de la coinfection VIH/VHC et de la monoinfection VHC (Rodrigues-Torres, H-1921a)

- **Méthodes**

- Monothérapie de sofosbuvir par 400 mg/j pendant 7
- 30 patients co-infectés VIH/VHC, naïfs de traitement VHC, CD4 > 200/mm³, ARN VIH indétectable
- Génotype VHC : **1a** (15), **1b** (7), **2** (4), **3** (3), **4** (1),

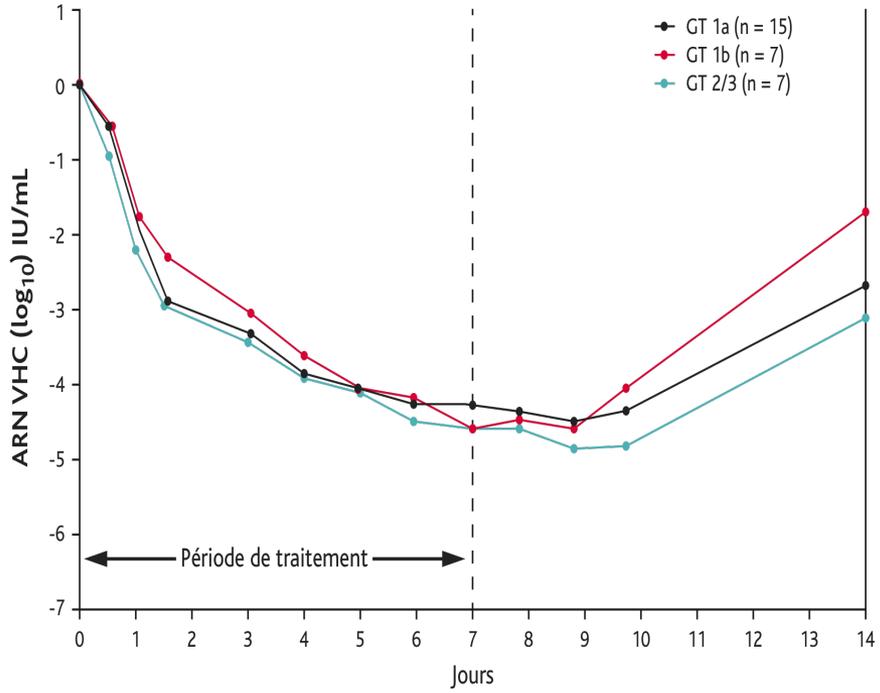
- **Schéma de l'étude :**



La cinétique virale précoce du sofosbuvir est similaire au cours de la coinfection VIH/VHC et de la mono-infection VHC (Rodrigues-Torres, H-1921a)

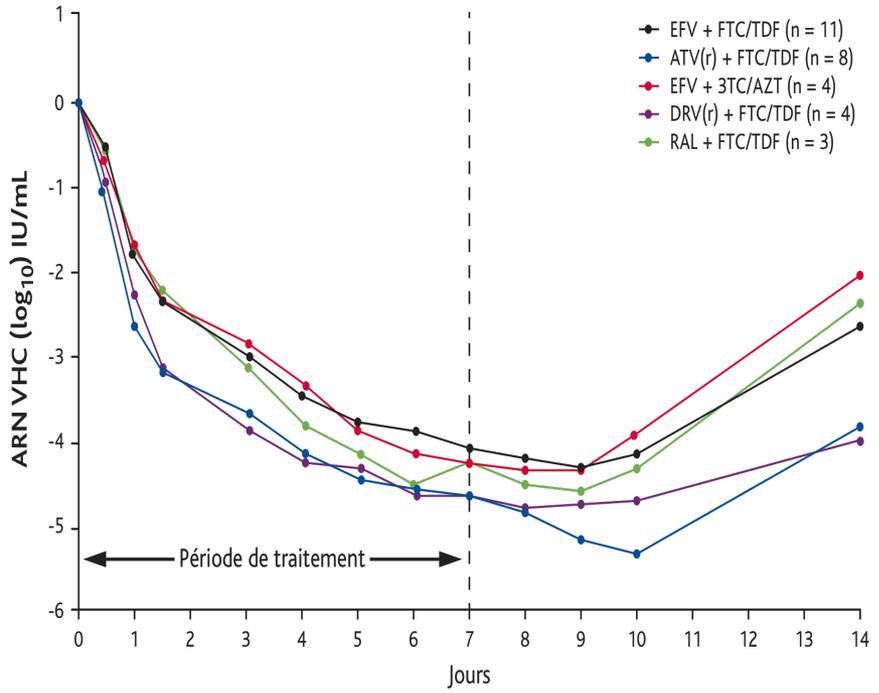
LA CINÉTIQUE VIRALE DU SOFOSBUVIR EST SIMILAITE AU COURS DE LA COINFECTION VIH/VHC ET DE LA MONOINFECTION

Une baisse similaire > 4 log ARN-VIH s'est produite pour les génotypes 1, 2 et 3



Baisse > 4 log ARN-VIH similaire pour les génotypes 1, 2 et 3

La cinétique virale précoce était similaire quel que soit le traitement antirétroviral



Cinétique virale précoce similaire quelque soit le traitement antirétroviral

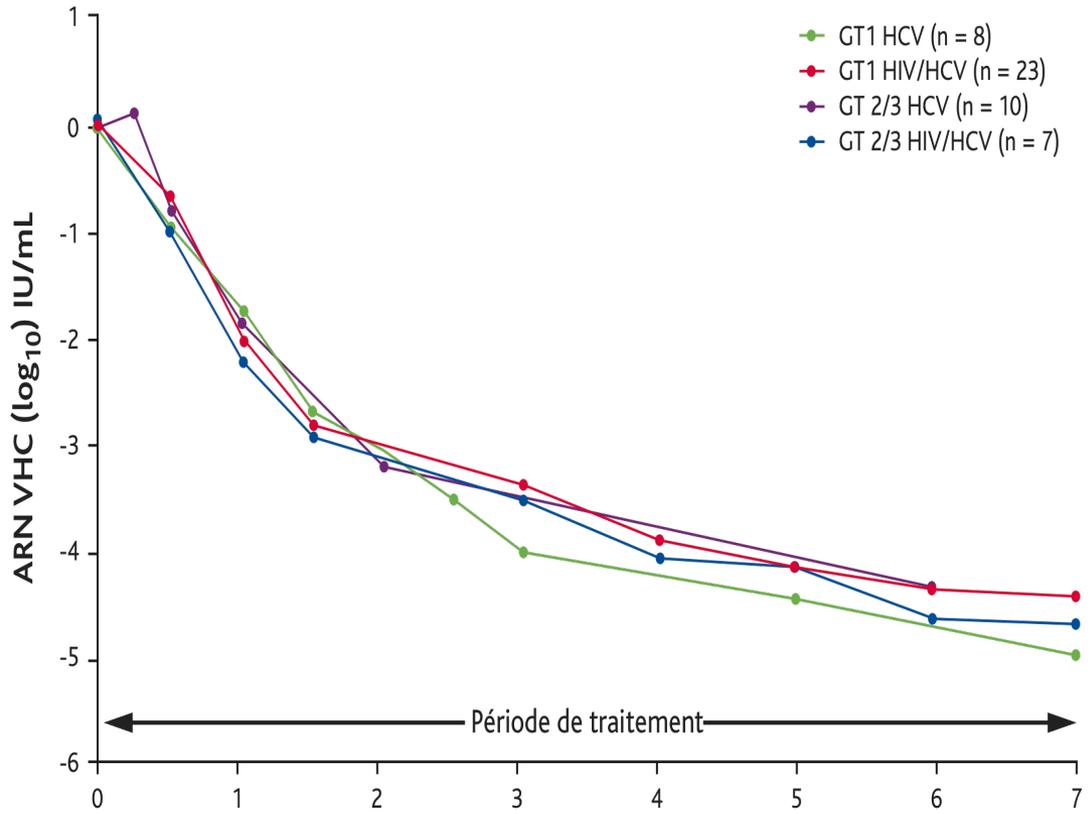
La cinétique virale précoce du sofosbuvir est similaire au cours de la coinfection VIH/VHC et de la mono-infection VHC (Rodrigues-Torres, H-1921a)

Cinétique virale comparable à celle de patients mono-infectés VHC

50 % des patients sous sofosbuvir ont atteint un ARN VHC indétectable au cours de l'étude

Tolérance correcte

LA CINÉTIQUE VIRALE ÉTAIT COMPARABLE À CELLE DE PATIENTS MONOINFECTÉS VHC



perspectives : essais de phase III en cours : sofosbuvir + ribavirine x 12 ou 24 sem



Tolérance & Pharmaco-cinétique

Tolérance du raltégravir chez les patients co infectés VIH/VHC : suivi sur 3 ans dans les études de phase III (Rockstroh, H-885)

- Sous étude des essais STARMRK (RAL vs EFV, pts naifs) et BENCHMRCK (RAL vs Pbo+OBT, pts prétraités)
- Inclusion de 114 pts co infectés (16%) par le VHC (9%), le VHB (6%), ou VHC/VHB (1%)
- Efficacité virologique et ascension des CD4 similaires aux mono infectés

STARMRK, semaine 240					
		Hépatite B/C +		Hépatite B/C -	
		RAL (N = 18)	EFV (N = 16)	RAL (N = 263)	EFV (N = 266)
		%	%	%	%
AST	Grade				
5,1 – 10,0 x ULN	3	5,6	0	4,6	3,0
> 10,0 x ULN	4	5,6	6,3	0,8	0
ALT					
5,1 – 10,0 x ULN	3	0	6,3	1,9	1,9
> 10,0 x ULN	4	5,6	6,3	1,5	0,4

Tolérance hépatique

(Plus d'élévation d'enzymes hépatiques grade 2-4 chez les co infectés,

Surtout au cours des 48 premières semaines

sans différence entre bras RAL et comparateur

Cédric ARVIEUX

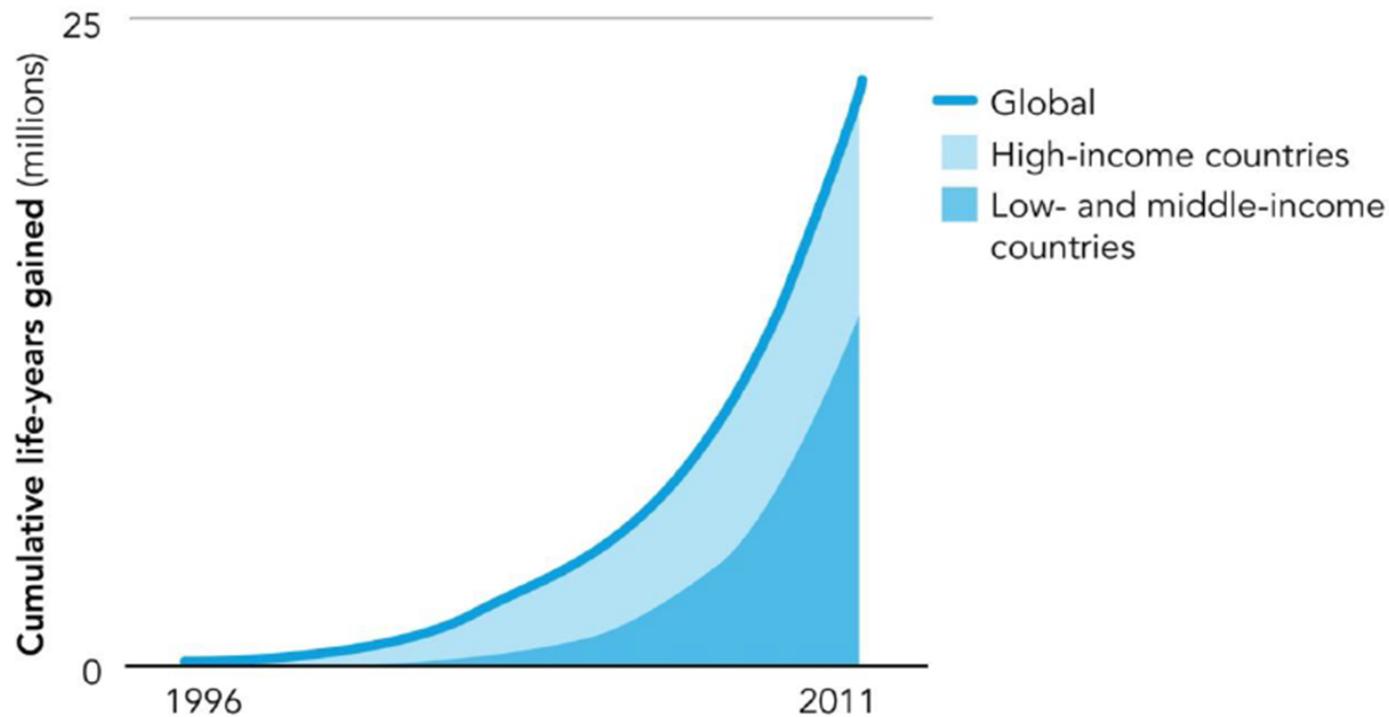
Hôpital Pontchaillou, Rennes



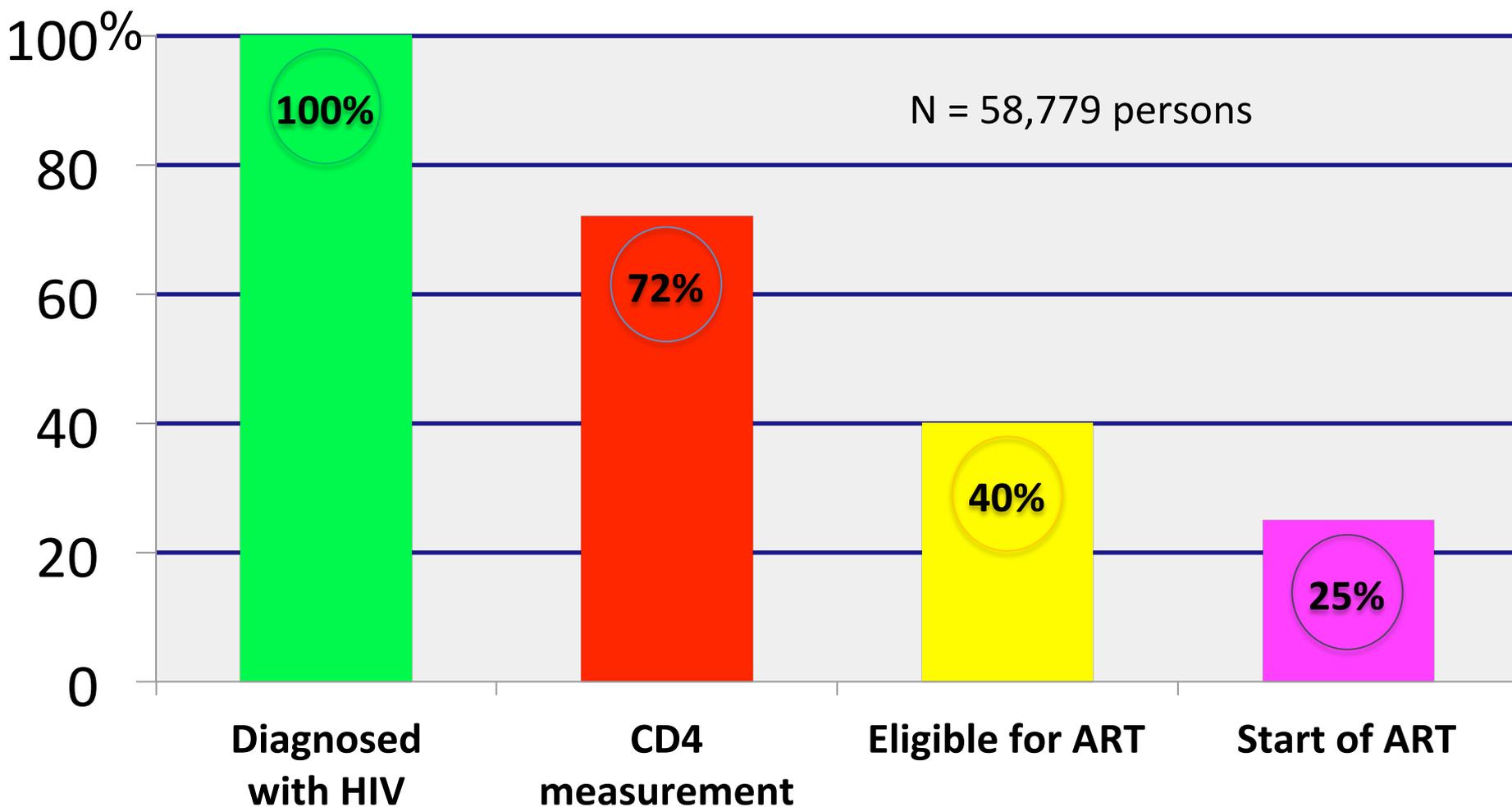
Prévention et prise en charge à l'échelle mondiale :
au delà des simples questions médicales...



Années de vies gagnées



“Cascade” de prise en charge

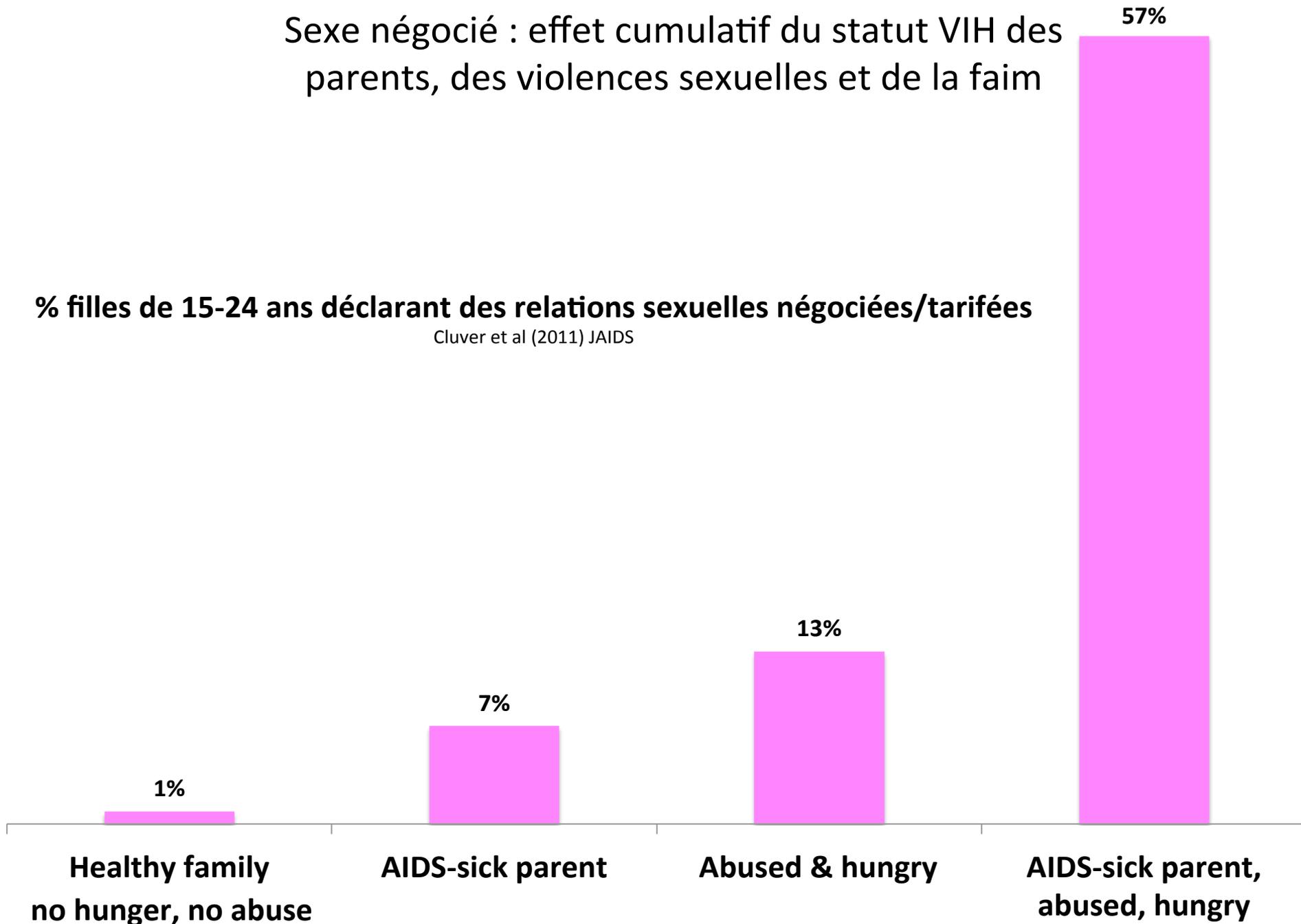


Mugglin C & leDEA (in press), c/o Hirnschall, Thursday plenary

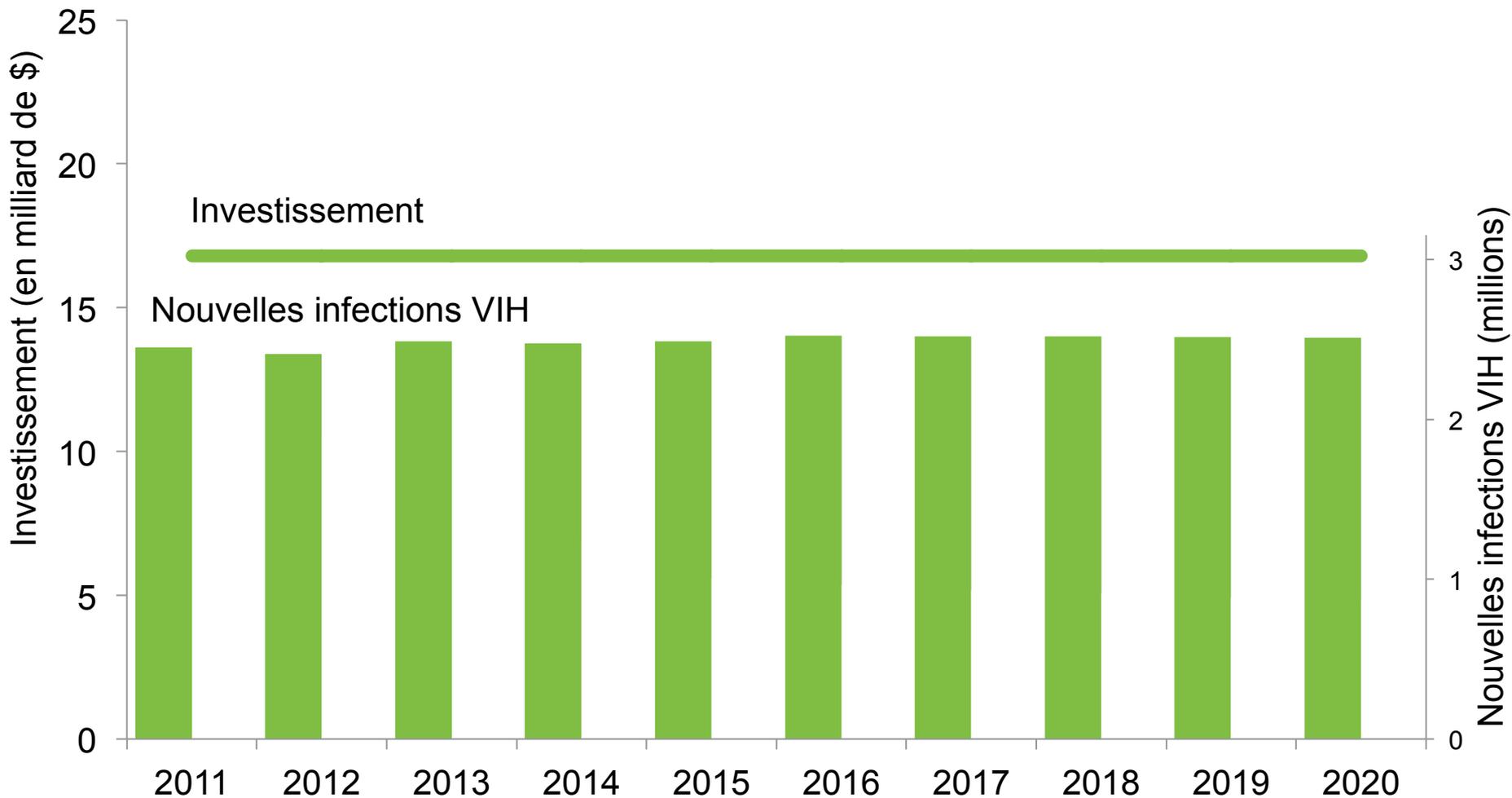
Sexe négocié : effet cumulatif du statut VIH des parents, des violences sexuelles et de la faim

% filles de 15-24 ans déclarant des relations sexuelles négociées/tarifées

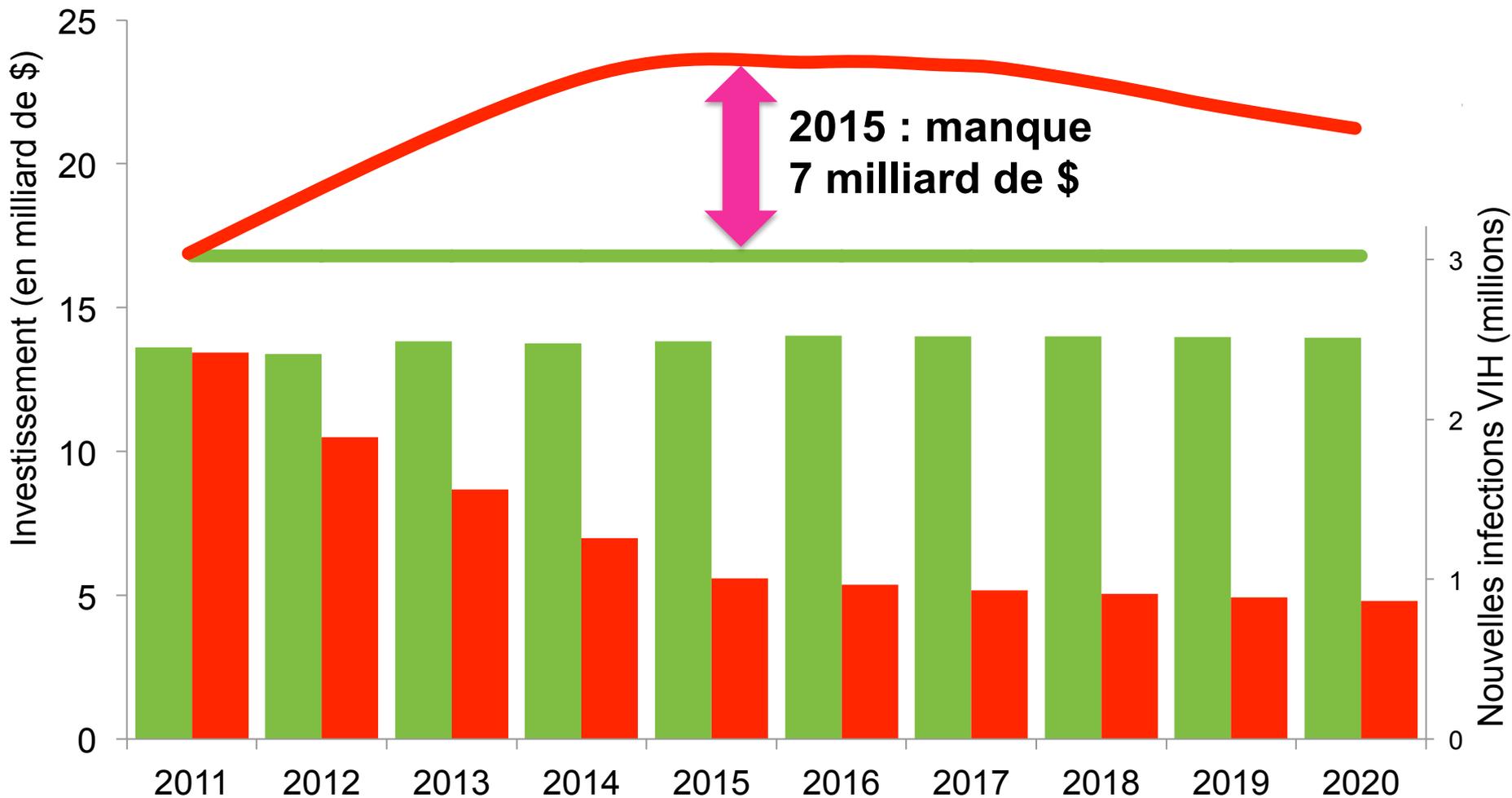
Cluver et al (2011) JAIDS



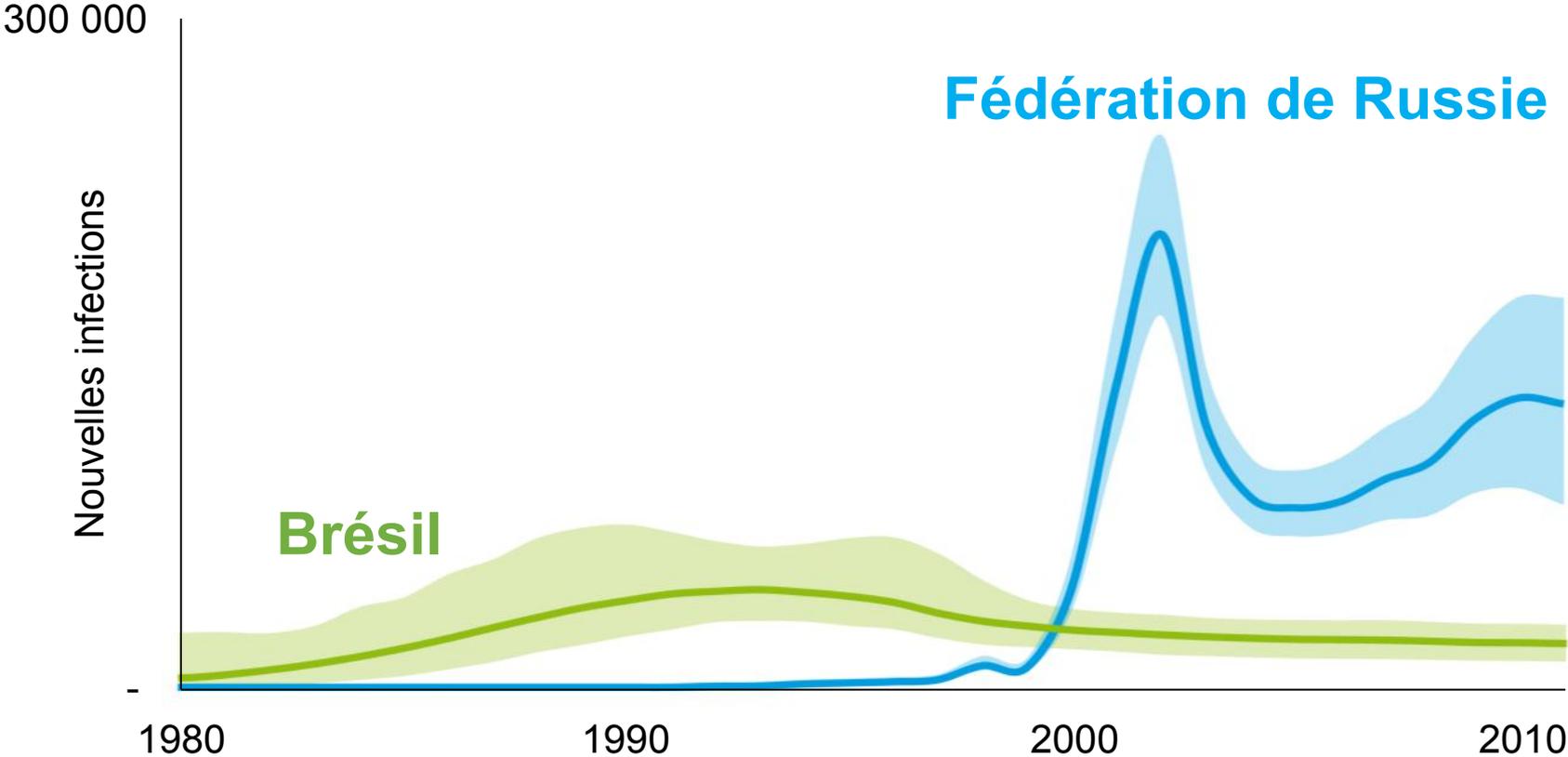
Pas plus d'effort, pas de progrès



Payer de suite ou payer tout le temps...

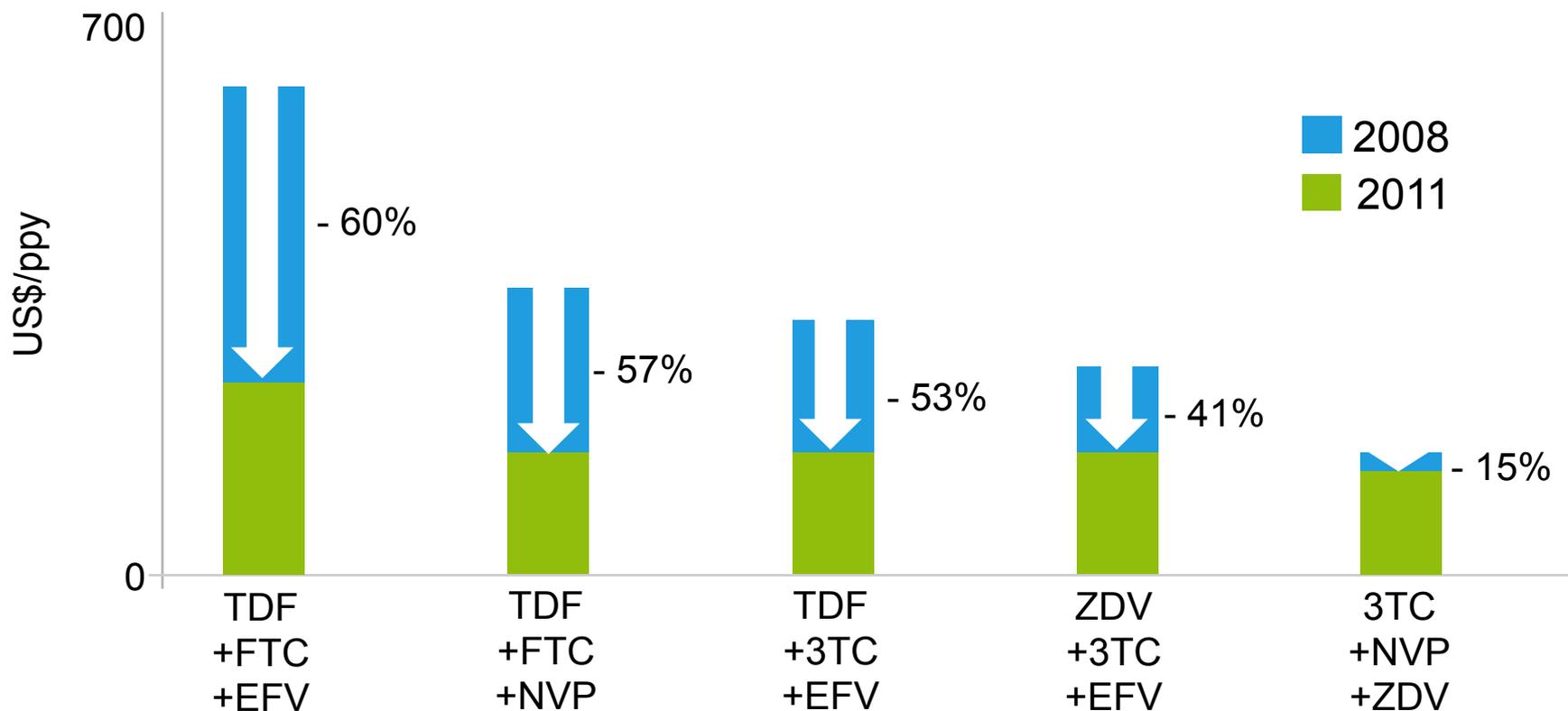


Bien investir...

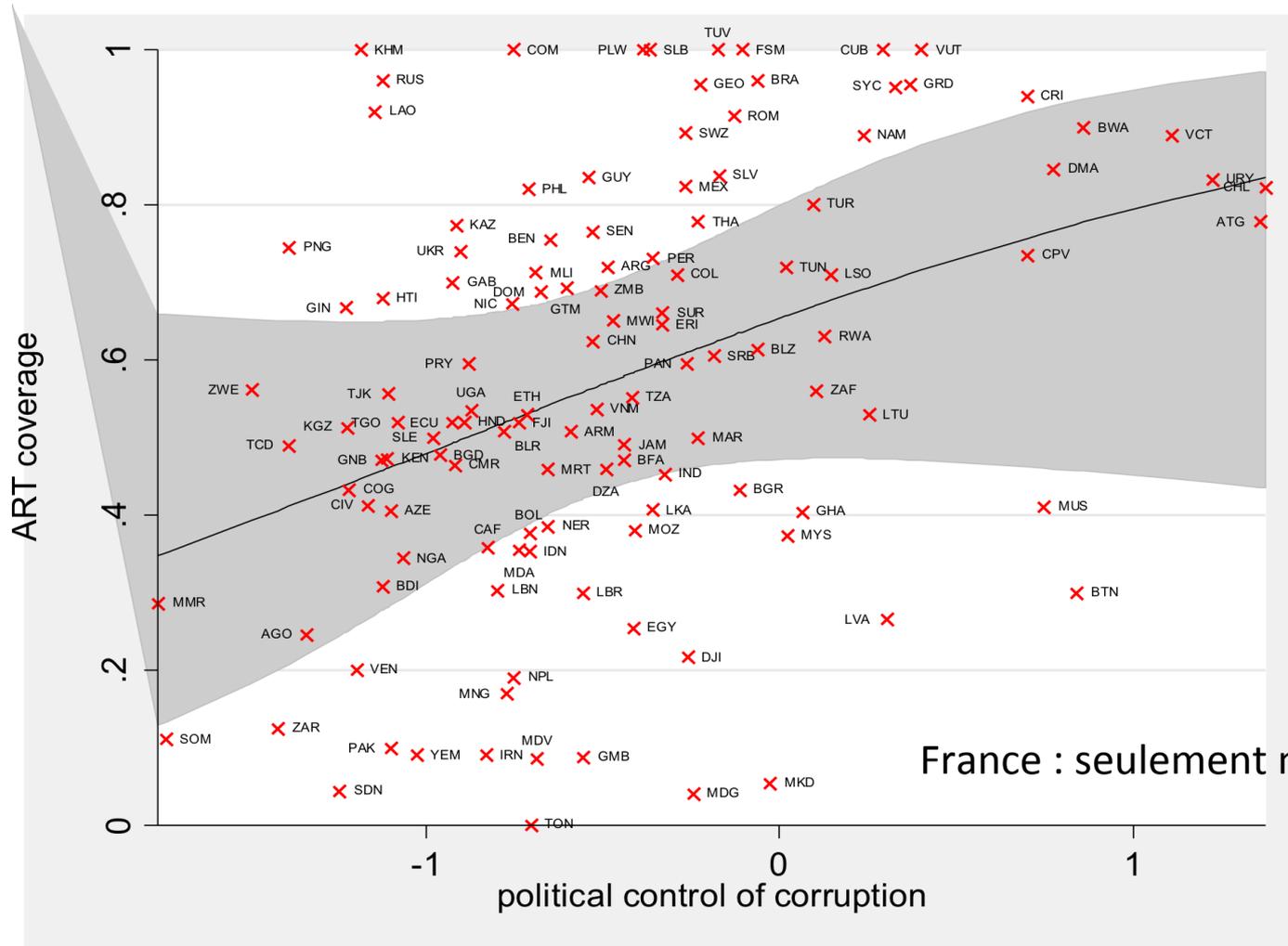


Réduire les coûts de prise en charge

Prix médian dans les pays à faibles ressources



Moins un pays lutte activement contre la corruption, moins la couverture ARV est bonne



Man et al. *Analysis of political governance as a determinant of ART coverage using country level data*

