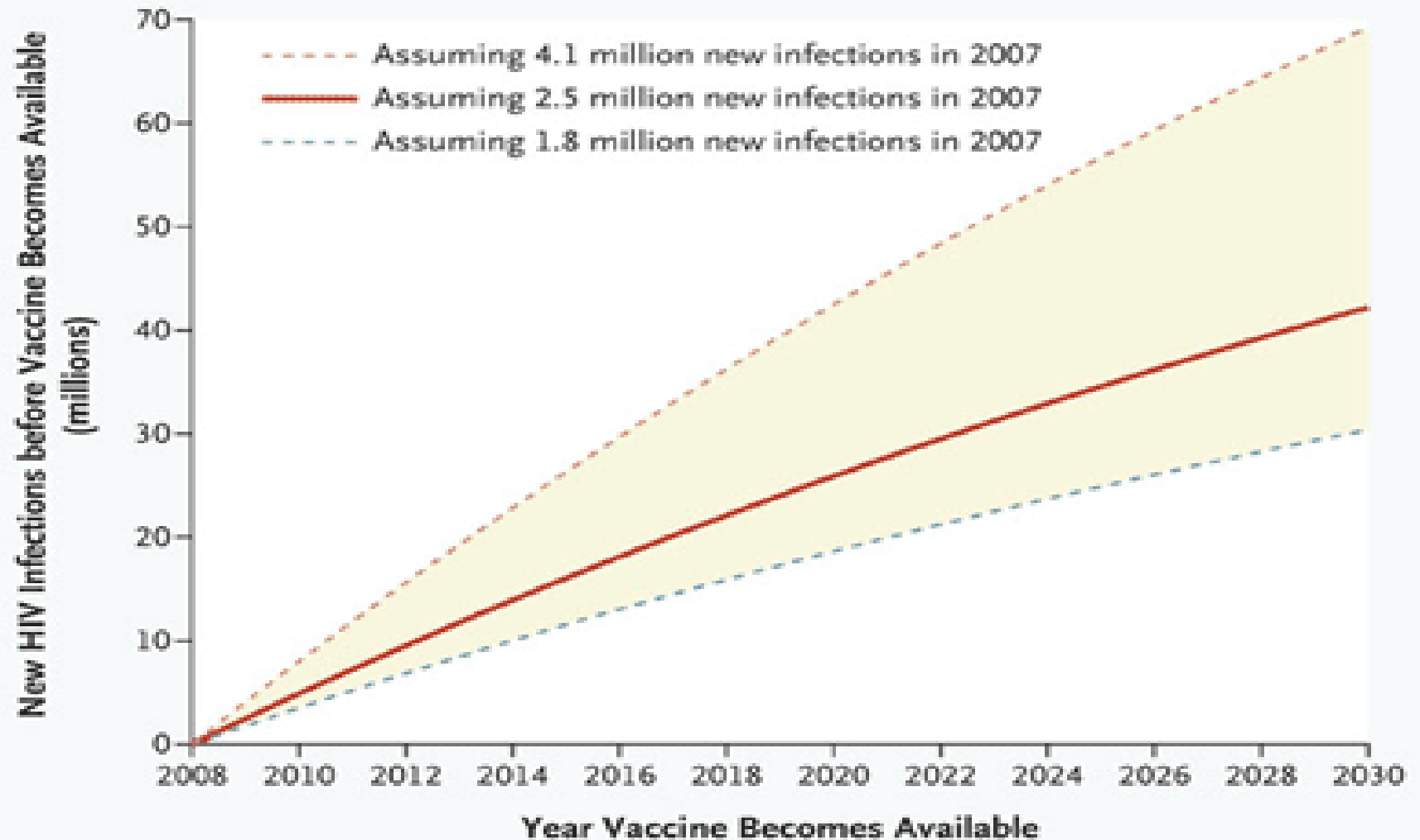


TASP: Données scientifiques et place dans le dispositif de prévention

Pr Willy Rozenbaum

Prévision de l'évolution de l'épidémie VIH en l'absence de vaccins



Les enjeux:

Les personnes contaminées qui l'ignorent

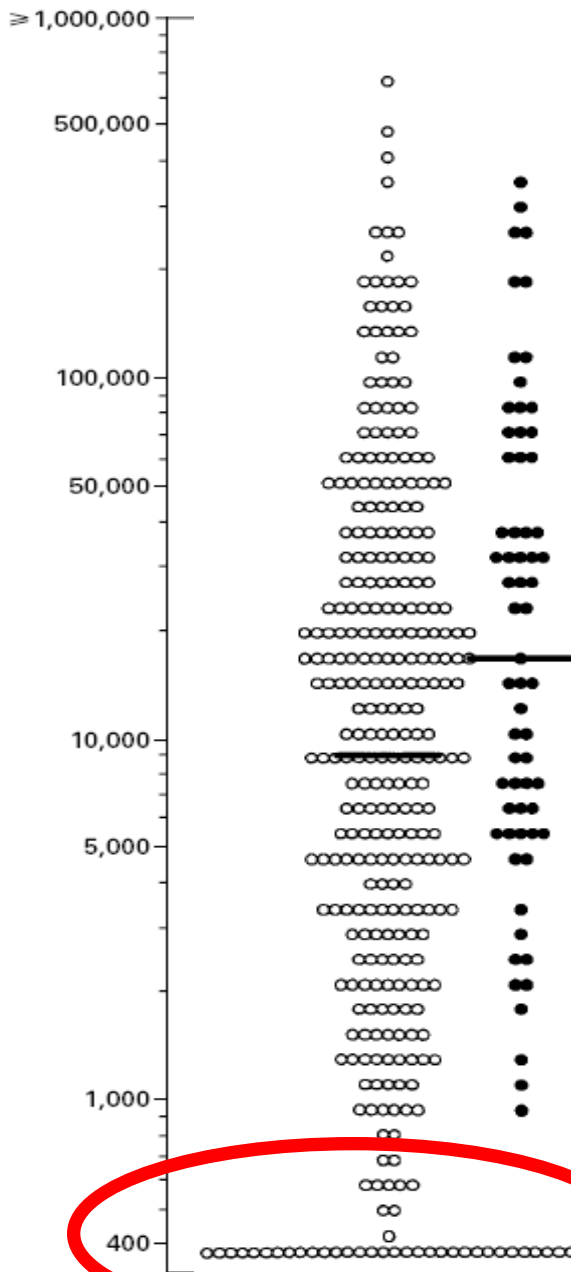
- Les personnes qui ignorent leur infection sont les principales sources de contamination.
- Les personnes qui ignorent leur infection ne bénéficie pas de traitement.
- Le traitement représente un outil de prévention

N Engl J Med 1999;341:394-402

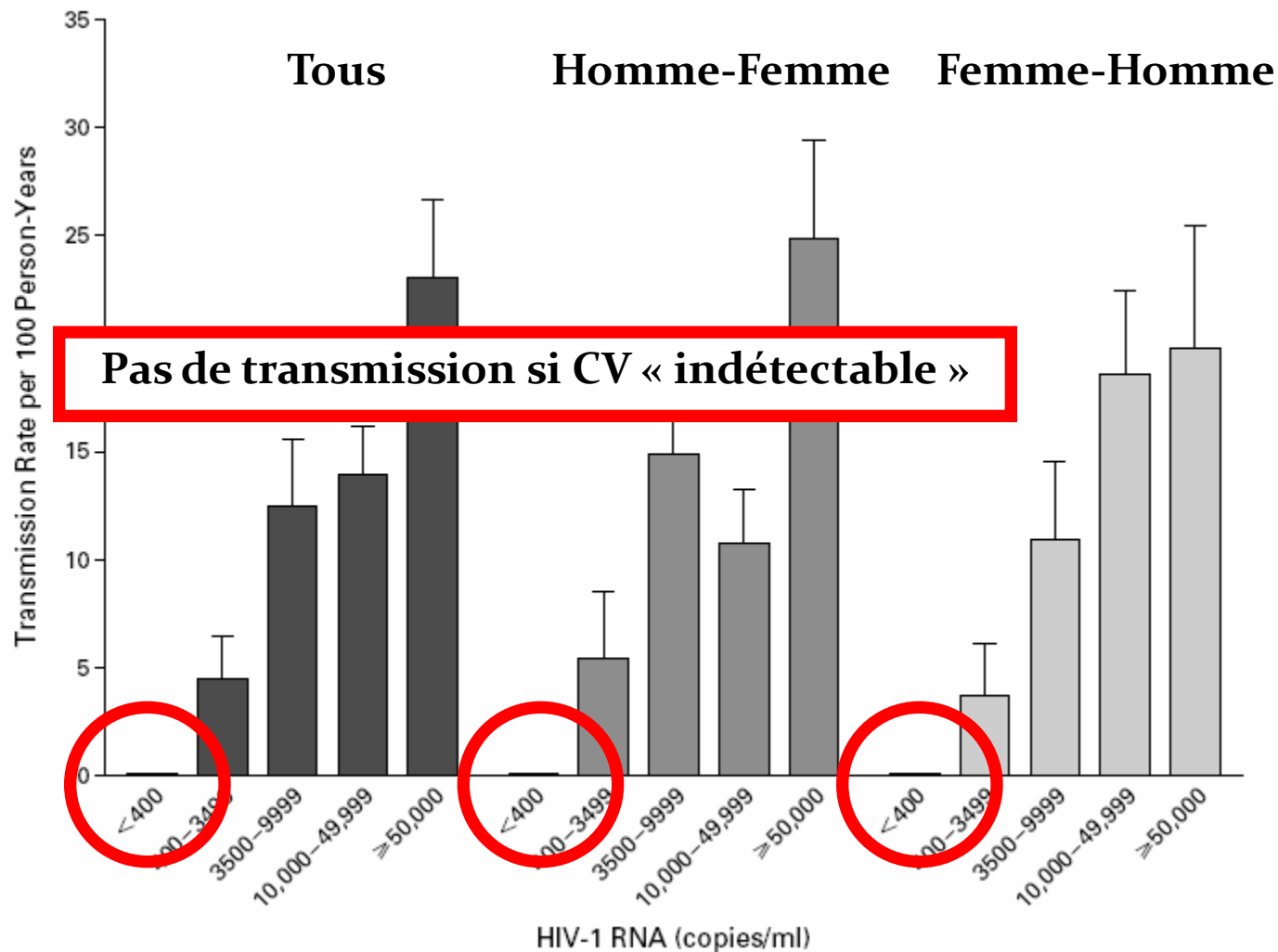
Maternal levels of plasma HIV RNA and the risk of perinatal transmission

PATRICIA M. GARCIA, M.D., M.P.H., LESLIE A. KALISH, D.Sc., JANE PITT, M.D., HOWARD MINKOFF, M.D.,
THOMAS C. QUINN, M.D., SANDRA K. BURCHETT, M.D., JANET KORNEGAY, PH.D., BROOKS JACKSON, M.D.,
JOHN MOYE, M.D., CELINE HANSON, M.D., CARMEN ZORRILLA, M.D., AND JUDY F. LEW, M.D.,
FOR THE WOMEN AND INFANTS TRANSMISSION STUDY GROUP*

- Virémie d'une mère d'un enfant non infecté
- Virémie d'une mère d'un enfant infecté



Aucune transmission si virémie
maternelle < 1000/ml



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

Results (1)

- 2,993 couples were followed for a median of 512 days

ARV Status	CY observation	No. linked Infections	Infection Rate	Infection Rate Ratio (95% CI)
Not on ARV	5,062	171	3.4/ 100 C-Y	---
On ARV	547	4	0.7/100 C-Y	0.21 (0.08, 0.59)
On ARV - conservative*	547	6	1.0/100 C-Y	0.32 (0.14, 0.73)

* Includes 2 partners who seroconverted in the same 3-month interval when the HIV-infected partner initiated ARVs



UNIVERSITY OF WASHINGTON
INTERNATIONAL CLINICAL RESEARCH CENTER
PARTNERS IN PREVENTION

Heterosexual HIV-1 transmission risk after initiation of antiretroviral therapy

Deborah Donnell, James Kiarie, Kathy Thomas, Jared Baeten,
Jairam Lingappa, Craig Cohen, Connie Celum

Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team

University of Washington, Seattle WA

University Of Nairobi

Fred Hutchinson Cancer Research Center

University of California – San Francisco

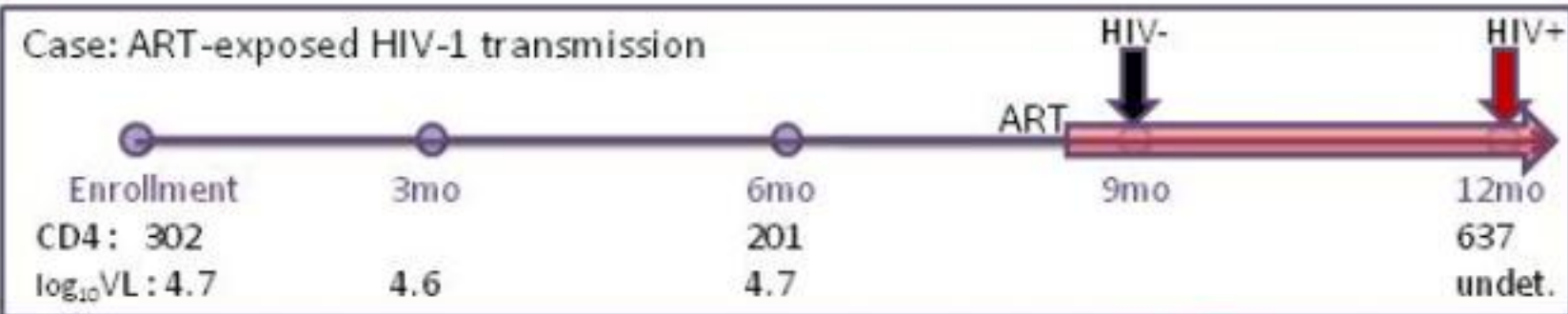
ART and HIV-1 transmission

	Linked HIV-1 infection	Person Years	Rate	95% CI
No ART initiated	102	4558	2.24	(1.84-2.72)
After ART initiation	1	273	0.37	(0.09-2.04)

Unadjusted Relative Risk = 0.17 (95% CI 0.004, 0.94) , $p = 0.037$
Adjusted* Relative Risk = 0.08 (95% CI 0.002, 0.57), $p = 0.004$

* For time on study and CD4 count

Case: ART-exposed HIV-1 transmission



HPTN 052

Myron S. Cohen, MD

Protocol Chair

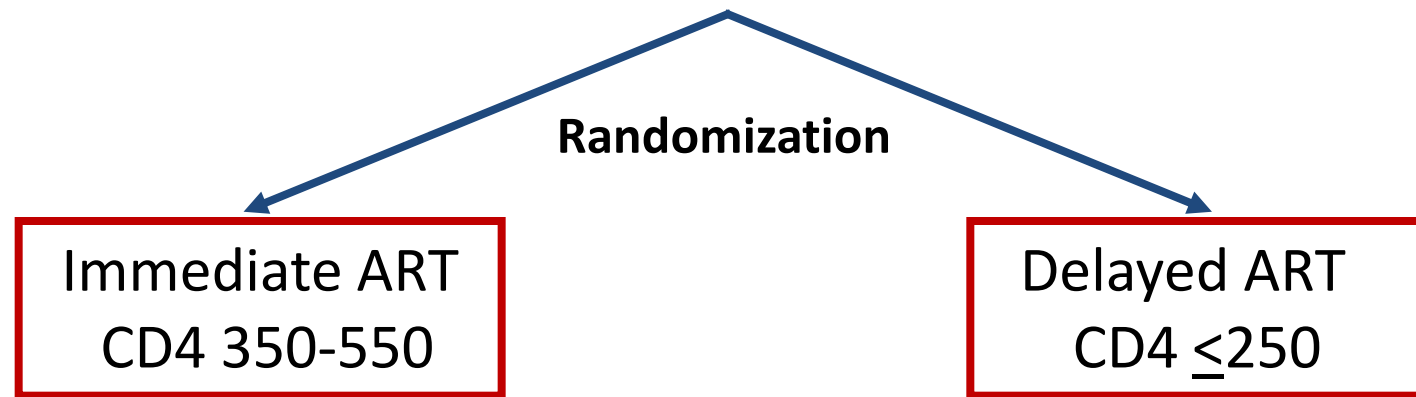
6th IAS Conference, Rome, Italy

July 18, 2011



HPTN 052 Study Design

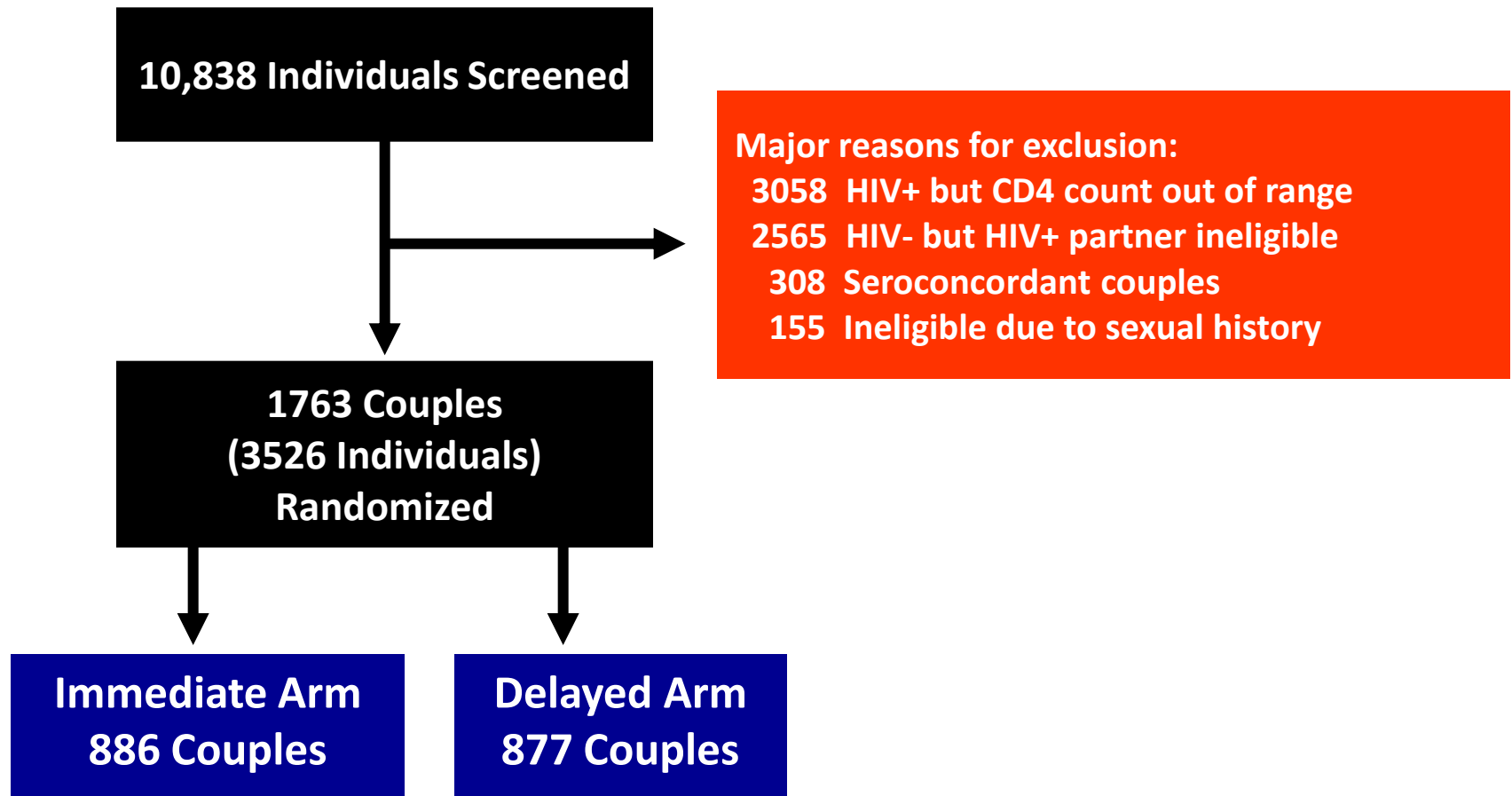
Stable, healthy, serodiscordant couples, sexually active
CD4 count: 350 to 550 cells/mm³



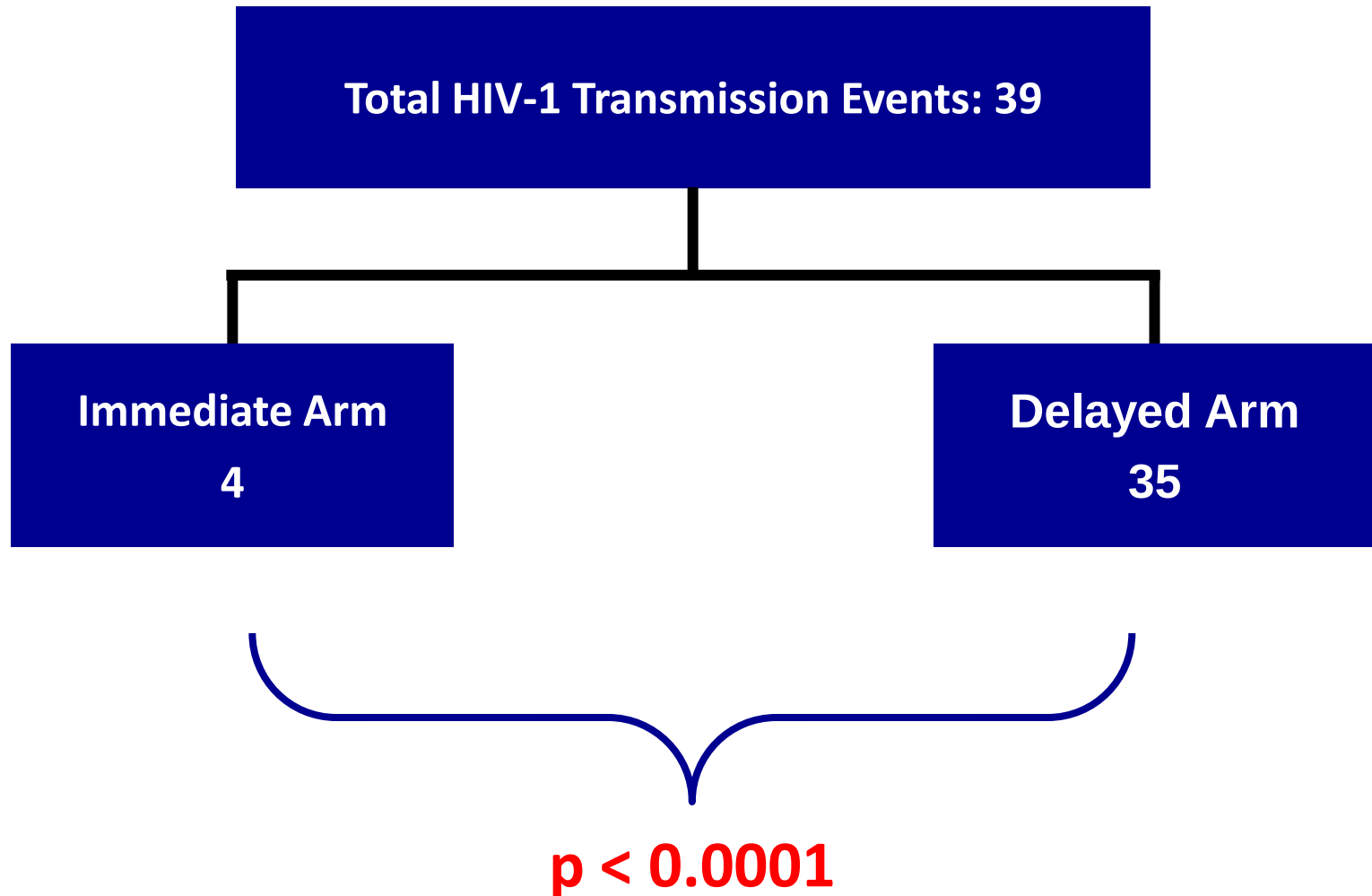
Primary Transmission Endpoint
Virologically-linked transmission events

Primary Clinical Endpoint
WHO stage 4 clinical events, pulmonary tuberculosis, severe bacterial infection and/or death

HPTN 052 Enrollment



HPTN 052: HIV-1 Transmission



HPTN 052: HIV-1 Transmission

Total HIV-1 Transmission Events: 39

Linked Transmissions:
28

Unlinked or TBD
Transmissions: 11

Immediate
Arm: 1

Delayed Arm:
27

$p < 0.001$

- 18/28 (64%) transmissions from infected participants with CD4 >350 cells/mm³
- 23/28 (82%) transmissions in sub-Saharan Africa
- 18/28 (64%) transmissions from female to male partners

Etude de prévention HPTN 052 Conclusion

Un traitement ANTIRÉTROVIRAL précoce qui inhibe la réplication virale permet une réduction de 96% de la transmission du VIH-1 dans les couples séro-différents.

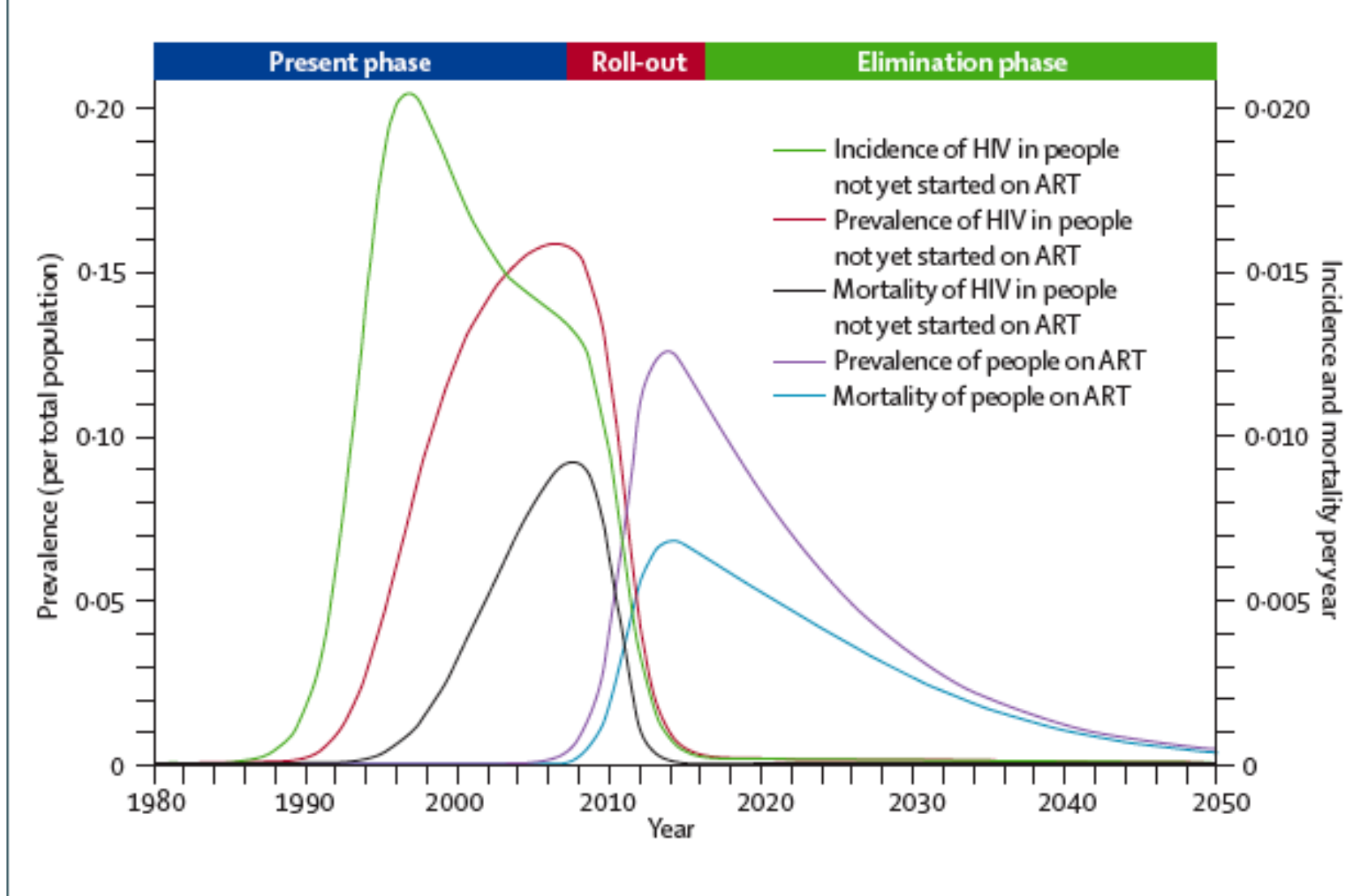


Figure 5: Time trends resulting from application of universal voluntary HIV testing and immediate ART strategy for people who test HIV positive, in combination with other adult prevention interventions that reduce incidence by 40%

The programme implementation start date is arbitrarily set as immediate, with coverage increasing logistically to 50% by 2012 and 90% by 2016. The parameters are $\tau=1.0$ per year; $\xi=0.08$; $\phi=0.015$ per year; and $\eta=0.10$. See figure 2 legend for description of these variables.

Modèles mathématiques publiés

1 ^{er} auteur (année)	Hypothèses clés	Résultats
Blower et al., Science (2000)	Comportement à risque stable; faible taux de résistance ; Couverture TARV : 50 % - 90 %	Considérable ↓ de l'incidence à VIH
Lima et al, JID (2008)	Couverture TARV : 75 % - 100 % quand CD4 < 200 ; adhérence stable	↓ de l'incidence à VIH de 37 % - 62 %
Law et al., AIDS (2001)	Réduction de l'infectiosité de 2 à 10X ; ↑ comportement à risque de 40 à 70 %	↑ comportement à risque pourrait limiter l'effet préventif
Wilson et al., Lancet (2008)	CV < 10 copies / mL sous TARV ; ↓ utilisation des préservatifs	↑ comportement à risque pourrait limiter l'effet préventif
Baggaley et al., PLoS Med (2006)	Traitement des personnes avec SIDA et pré-SIDA ; ↓ comportement à risque	Faible nombre d'infections prévenues
Granich et al., Lancet (2009)	Dépistage VIH annuel et universel + traitement immédiat	Epidémie du VIH en Afrique du Sud pourrait être éliminée

Adapté de Cohen and Gay, CID 2010

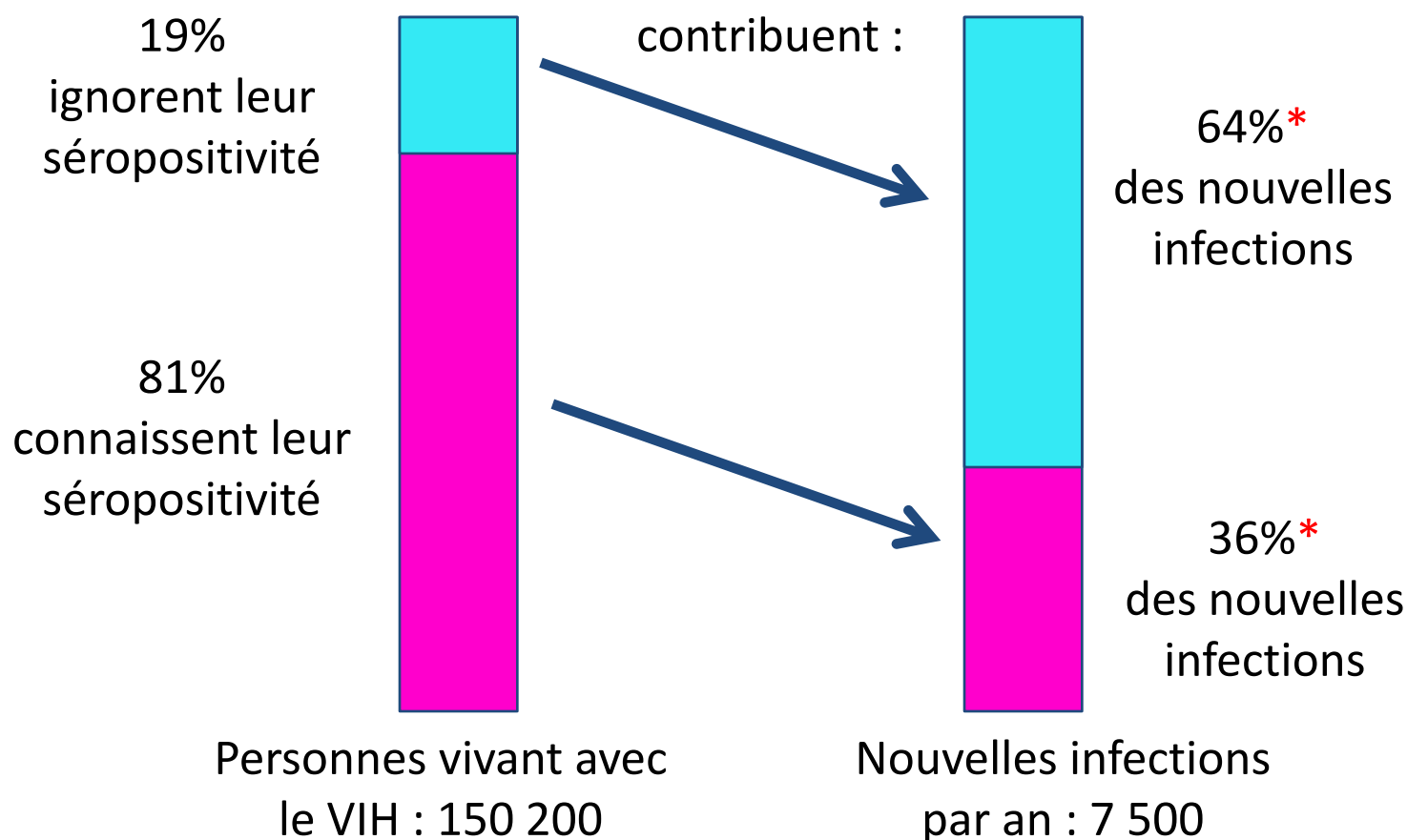
Walensky et al., CID (2010)	Dépistage VIH annuel + traitement immédiat	Impact modeste sur l'incidence à VIH ; ↑ espérance de vie
--------------------------------	---	--

Méthodes biomédicales

Le traitement ARV des personnes atteintes

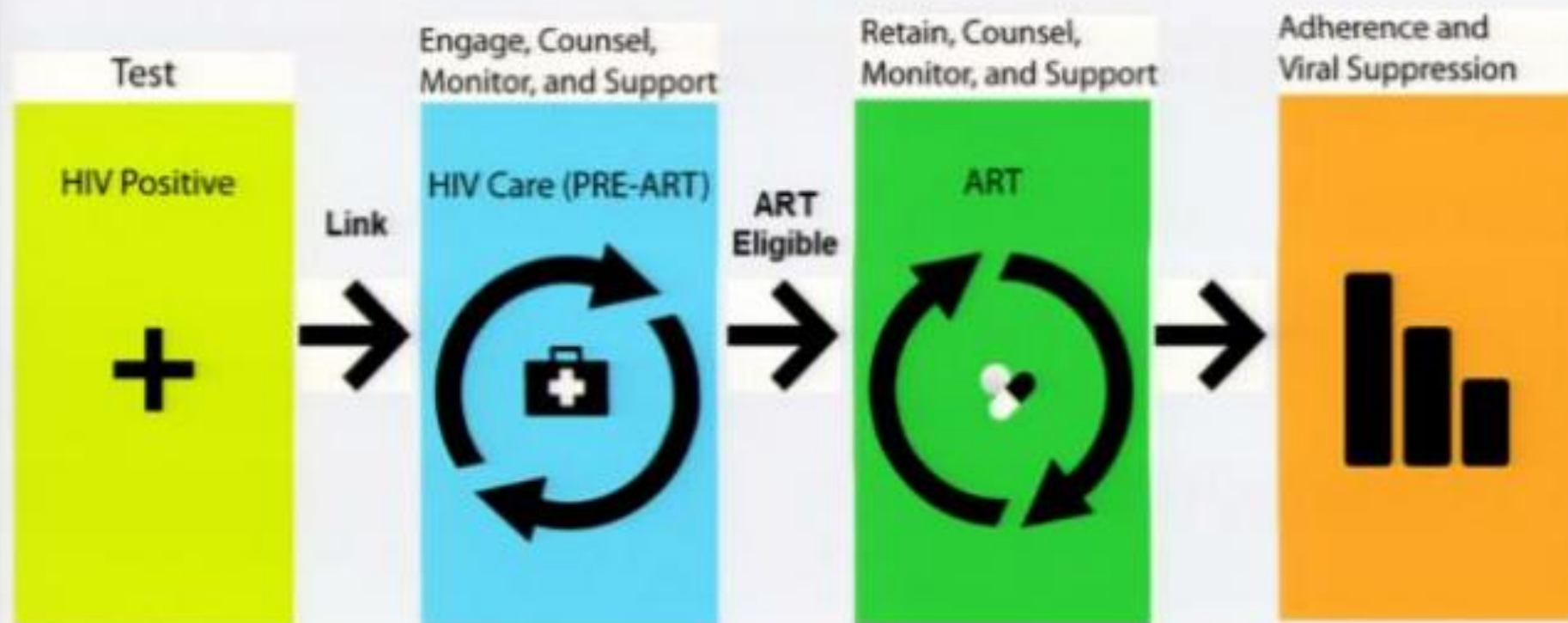
- Efficacité fonction de:
 - Pourcentage des personnes contaminées dépistées
 - Pourcentage des personnes traitées par rapport à celle qui sont dépistés
 - Moment où le traitement est débuté
 - Efficacité du traitement-Observance
 - Intensité du relachement des conduites de prévention.

Connaissance du statut VIH et transmission du VIH (adapté à partir de Marks G. *et al. AIDS* (2006) en utilisant des estimations françaises)

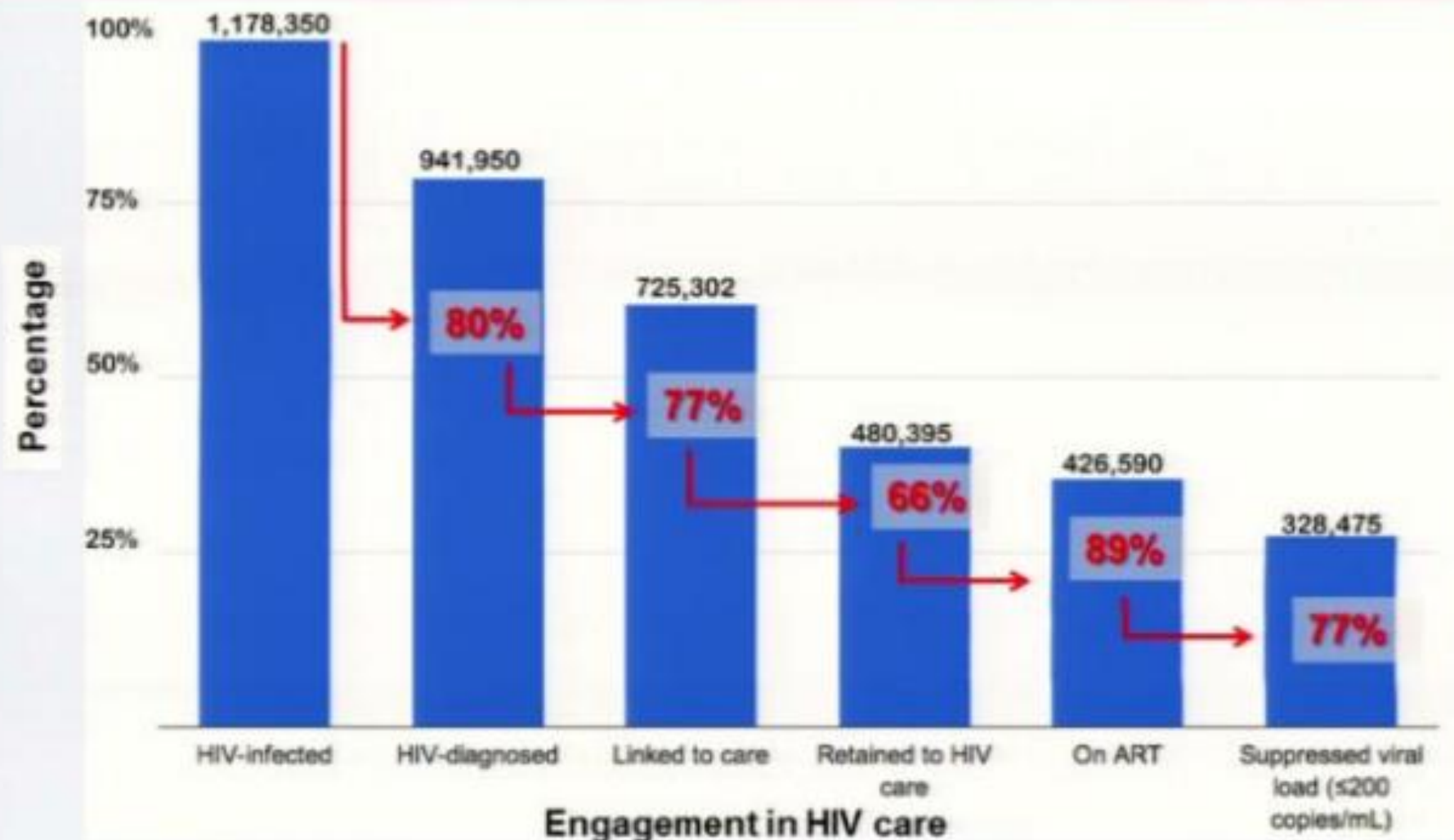


* réduction de 57% de la prévalence des rapports sexuels non protégés avec des personnes à risque d'infection par le VIH chez les personnes séropositives diagnostiquées

HIV Care/Prevention Continuum

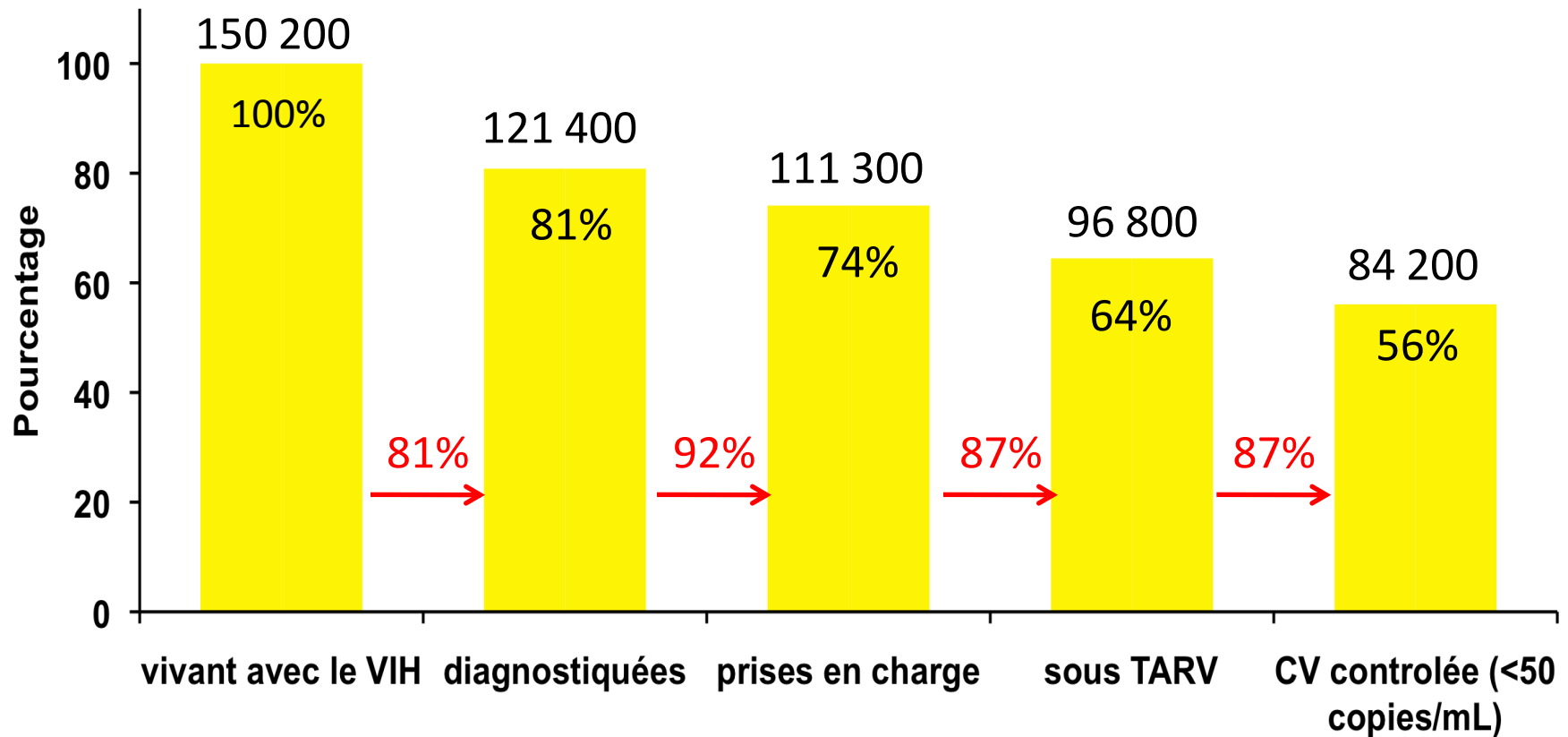


The Continuum of HIV Care--US

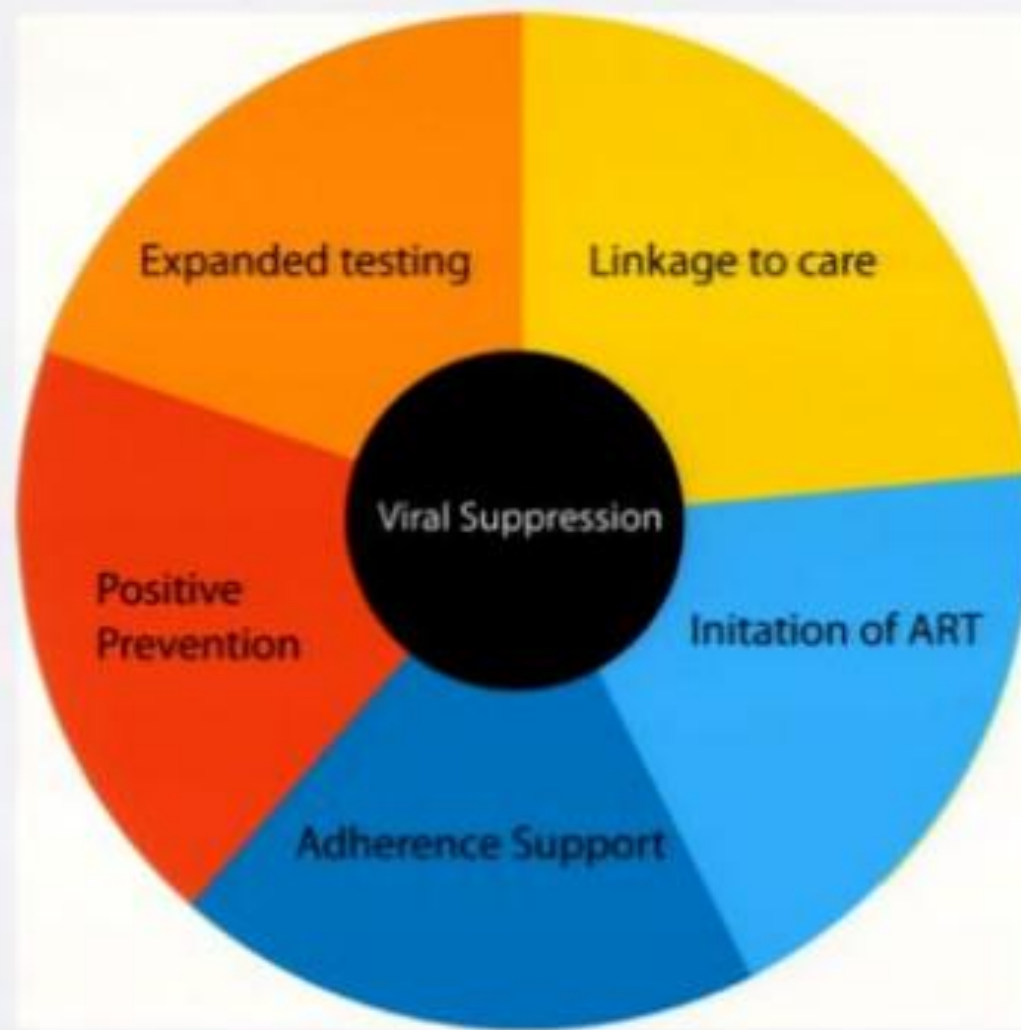


Of all with HIV infection, 850,000 individuals do not have suppressed HIV RNA (72%)

Nombres et pourcentages estimés de personnes vivant avec le VIH dans les différentes étapes de la prise en charge du VIH



ART for Prevention is a Multi-Component Intervention



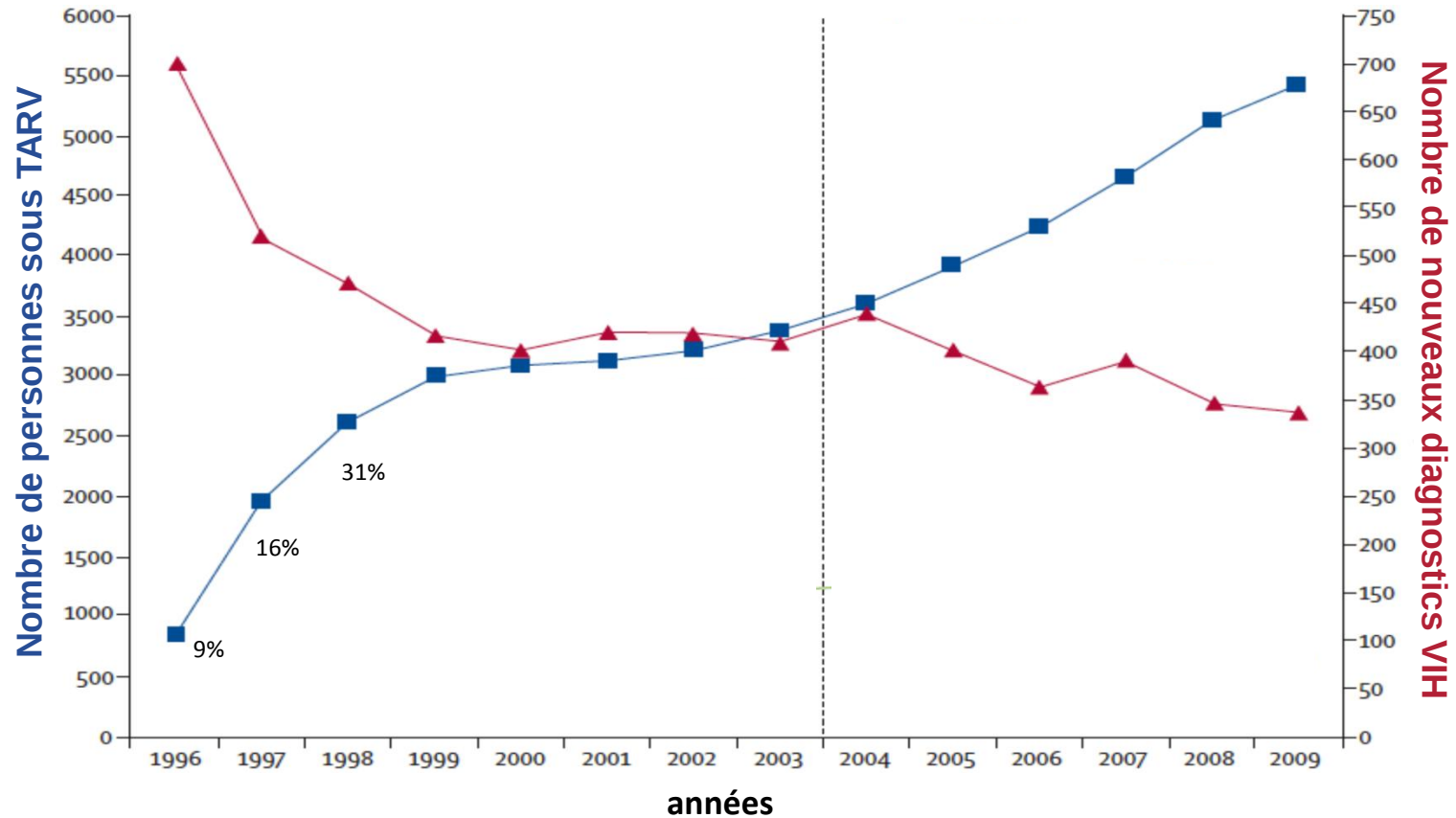
Health Systems Interventions



Decrease in
Transmission

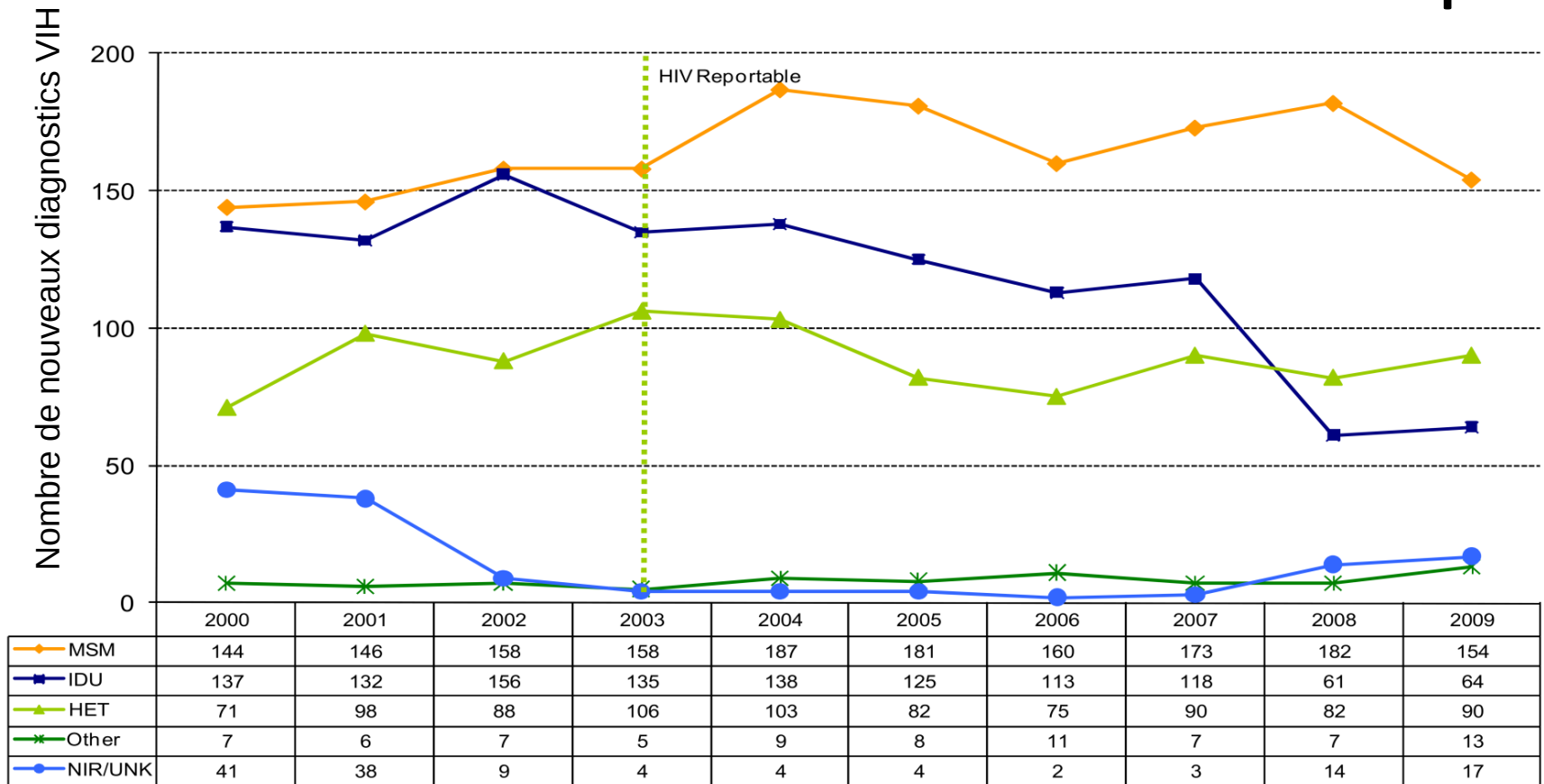


Impact du TasP en Colombie-Britannique ?



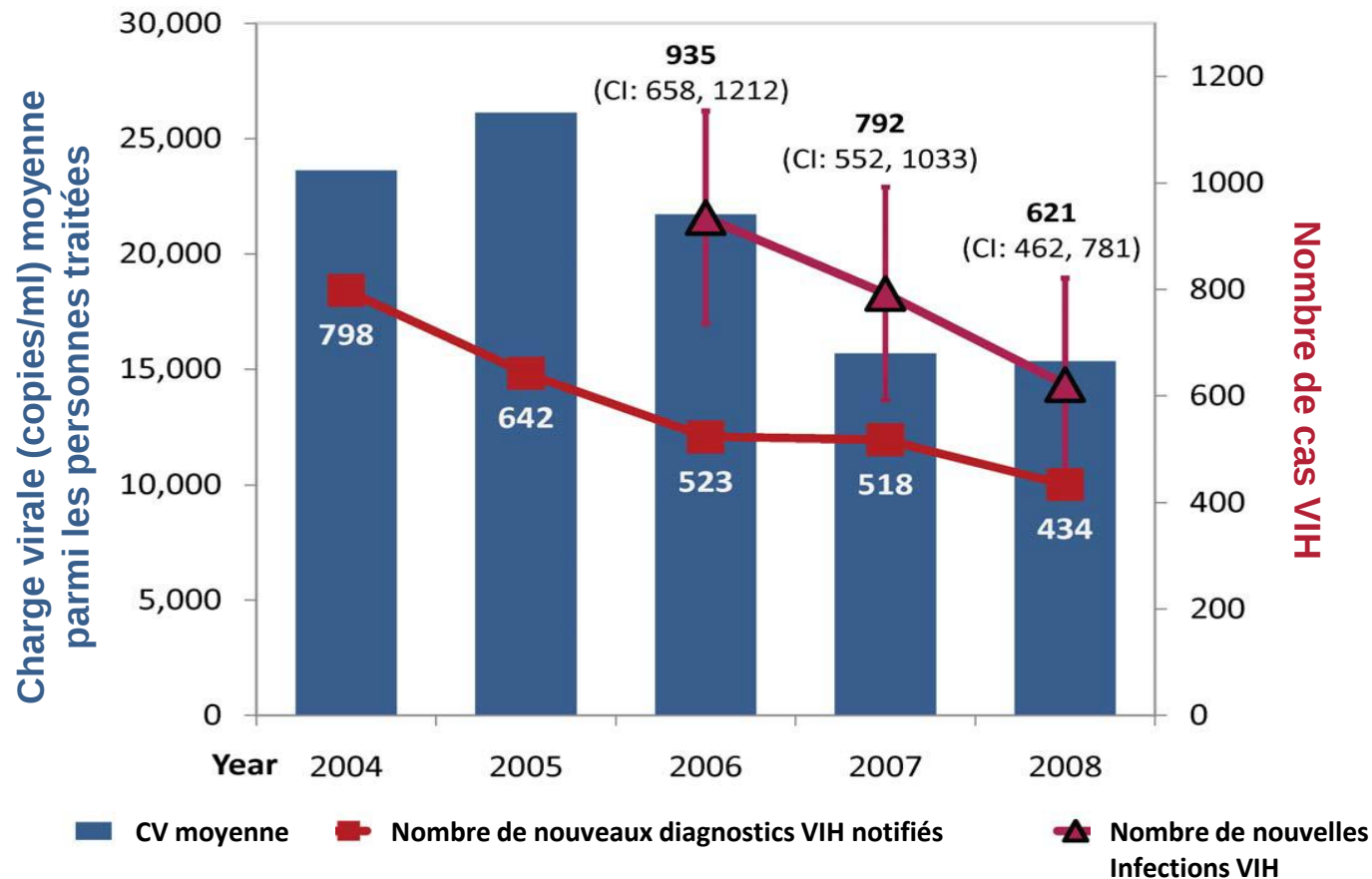
- Nouveaux diagnostics VIH $\neq$ incidence de l'infection à VIH
- Charge virale des VIH+ sous TARV $\neq$ charge virale communautaire

Nouveaux diagnostics VIH par groupe de transmission en Colombie-Britannique



- Pas de diminution sauf chez les usagers de drogues injectables (UDI)
- Diminution de l'incidence de l'hépatite C chez les UDI

Impact du TasP à San Francisco ?



- Charge virale des VIH+ sous TARV $\neq$ charge virale communautaire

Etudes écologiques

- Biais d'agrégation : les individus qui ont présenté un effet ne sont pas forcément ceux qui ont été exposés
- On ne sait pas dans quelle proportion les VIH- sont exposées aux VIH+ sous TARV
- Une incidence de l'infection à VIH stable au cours du temps ne signifie pas que le TARV n'a pas d'effet

Impact du TasP à Washington DC

- Etudier l'impact du TasP via des modèles mathématiques
- Population de Washington DC
- Explorer l'effet de diverses stratégies de dépistage et de mise sous traitement sur :
 - La charge virale communautaire (toutes les personnes VIH+)
 - L'espérance de vie moyenne de toutes les personnes VIH+
- Stratégies de dépistage et de mise sous traitement :
 - Pas de dépistage en routine, TARV si ≤ 350 CD4/mm³
 - Dépistage en routine annuel, TARV si ≤ 350 CD4/mm³
 - Dépistage en routine annuel, TARV au diagnostic
 - Dépistage en routine annuel, TARV au diagnostic et optimisé (meilleure adhérence et suppression virologique)

Essai ANRS 12249 - TasP

- Région rurale d'Afrique du Sud, KwaZulu-Natal
- Prévalence : 20 %
- Essai clinique randomisé par grappes : 32 groupes de population (districts) randomisé (40 000 personnes)
- Dépistage systématique + mise sous traitement immédiat (quel que soit le niveau de leurs CD4) versus dépistage systématique + mise sous traitement selon les directives nationales sud-africaines (en fonction du nombre de lymphocytes CD4)
- Une phase pilote en 2011 pour évaluer l'acceptabilité et la faisabilité de ce programme de recherche (15 % de la population totale de l'étude)
- Si les résultats de cette phase pilote se révélaient satisfaisants, ANRS 12249-TasP pourrait se poursuivre dans le but d'évaluer l'efficacité de cette stratégie, jusqu'en 2015 sous réserve de compléments financiers internationaux

Autres projets évaluant le TasP en cours ou planifiés

- « HIV VCT and Linkage to Care » en Ouganda
- « SEARCH: Sustainable East African Research for Community Health » en Ouganda, Kenya et Tanzanie
- « Methods for Prevention Packages (MP3) Prevention Rx » en Ouganda, Afrique du Sud
- « TLC-Plus (HPTN 065): Evaluating Methods to Increase HIV Testing, Access to HIV Care and HIV Prevention Strategies » au Bronx, New-York, Washington DC
- « MP3: An HIV Prevention Package for Mochudi » au Botswana
- « PopART: Population Effects of Antiretroviral Therapy to Reduce HIV Transmission » en Ouganda (étude pilote), Malawi, Tanzanie, Zambie
- « MP3: Acute HIV Infection in Heterosexuals » au Malawi
- « MP3: Enhanced Prevention in Couples (EPIC) » au Lesotho

Une seule voie pour infléchir l'épidémie?

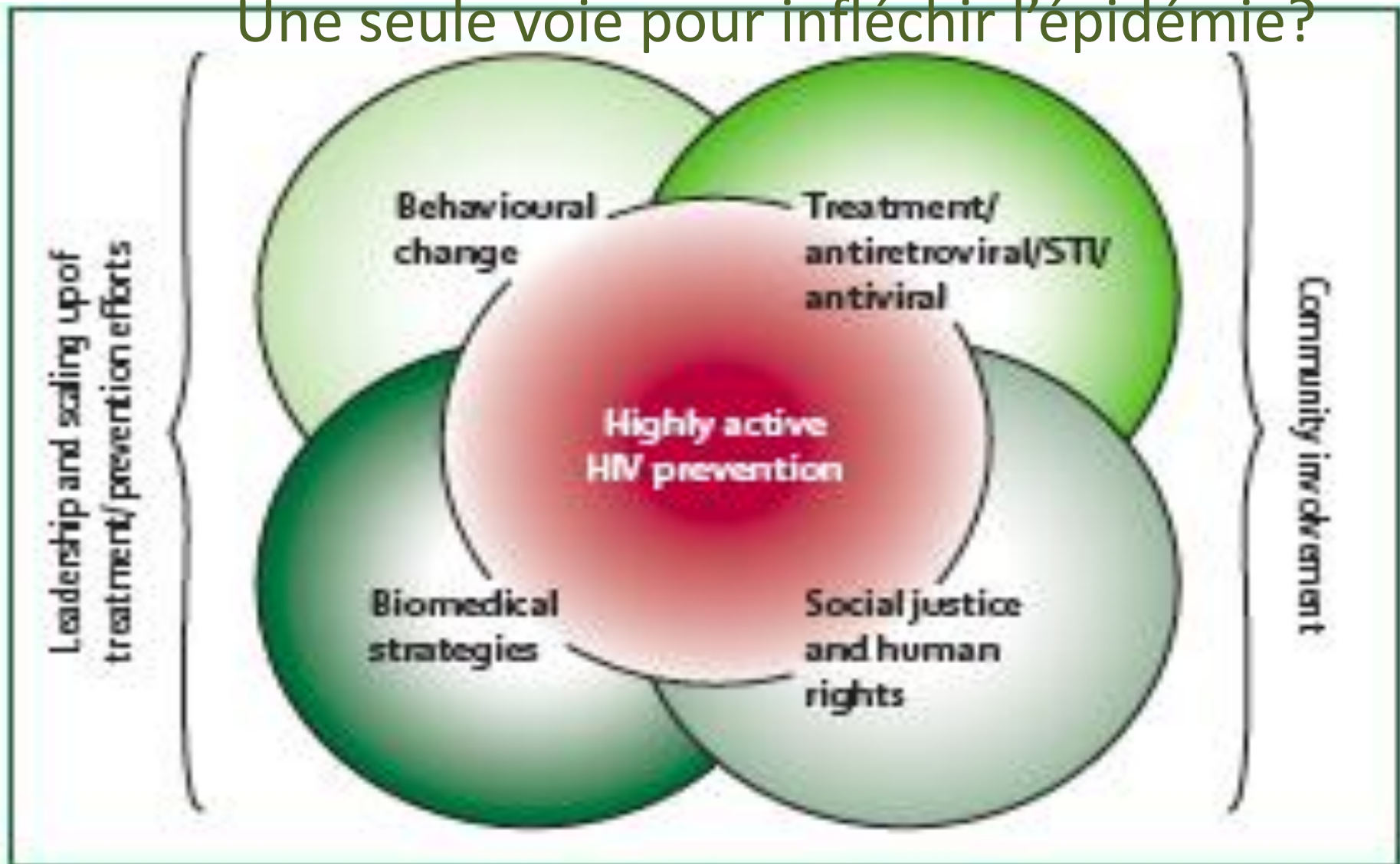


Figure 1: Highly active HIV prevention

This term was coined by Prof K Holmes, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA.⁸ STI=sexually transmitted infections.