

Dépister & Traiter : entre bénéfice individuel et bénéfice collectif

Joseph LARMARANGE

IRD/Ceped (UMR 196 Paris Descartes Ined IRD)

joseph.larmarange@ceped.org

Les Essais cliniques : quelles preuves pour quels résultats ?

Lyon, 8 septembre 2014

- › Ce concept s'est développé depuis 1994
 - › Succès dans le cadre de la PTME
 - › Utilisation dans le cadre de la prophylaxie post-exposition
 - › Recherches en cours sur :
 - Microbicides à bases d'ARVs
 - Prophylaxie pré-exposition (PreP)

- › Les ARVs permettent de contrôler la charge virale qui est le principal déterminant de la transmission sexuelle (Quinn et al. 2000 NEJM; Garcia et al. 1999 NEJM)

Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle

Pietro Vernazza^a,
Bernard Hirschel^b,
Enos Bernasconi^c,
Markus Flepp^d

Commission fédérale pour les pro-

Après avoir pris connaissance des faits scientifiques, à la demande de la Commission d'experts clinique et thérapie VIH et sida (CCT) de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et après avoir longuement délibéré, la Commis-

prouvent pas qu'un TAR efficace *empêche* toute infection au VIH (en effet, il n'est pas possible de prouver la non-survenance d'un événement certes improbable, mais théoriquement envisageable). Reste que du point de vue de la CFS et des organisations concernées, les informations dis-

Les ARVs peuvent-ils réduire la transmission du VIH au niveau individuel et au niveau populationnel ?

2009 : le "modèle Granich"



Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model

Reuben M Granich, Charles F Gilks, Christopher Dye, Kevin M De Cock, Brian G Williams

Summary

Lancet 2009; 373: 48–57

Published Online

November 26, 2008

DOI:10.1016/S0140-

6736(08)61697-9

See [Comment](#) pages 7 and 9

Department of HIV/AIDS

(R M Granich MD,

Prof C F Gilks DPhil,

Prof K M De Cock MD) and Stop

TB Department

(Prof C Dye DPhil,

B G Williams PhD), WHO,

Geneva, Switzerland

Background Roughly 3 million people worldwide were receiving antiretroviral therapy (ART) at the end of 2007, but an estimated 6·7 million were still in need of treatment and a further 2·7 million became infected with HIV in 2007. Prevention efforts might reduce HIV incidence but are unlikely to eliminate this disease. We investigated a theoretical strategy of universal voluntary HIV testing and immediate treatment with ART, and examined the conditions under which the HIV epidemic could be driven towards elimination.

Methods We used mathematical models to explore the effect on the case reproduction number (stochastic model) and long-term dynamics of the HIV epidemic (deterministic transmission model) of testing all people in our test-case community (aged 15 years and older) for HIV every year and starting people on ART immediately after they are diagnosed HIV positive. We used data from South Africa as the test case for a generalised epidemic, and assumed that all HIV transmission was heterosexual.

Un dépistage universel suivi d'une thérapie antirétrovirale immédiate pourrait éliminer la transmission du VIH

(modèle calculé sur des données sud-africaines)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2011

VOL. 365 NO. 6

Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy

Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.P.H., Theresa Gamble, Ph.D.,
Mina C. Hosseinipour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.B., B.S., James G. Hakim, M.D.,
Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Pilotto, M.D., Sheela V. Godbole, M.D.,
Sanjay Mehendale, M.D., Suwat Charialertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Kenneth H. Mayer, M.D.,
Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Estelle Piwowar-Manning, M.T., Lei Wang, Ph.D.,
Joseph Makhema, F.R.C.P., Lisa A. Mills, M.D., Guy de Bruyn, M.B., B.Ch., Ian Sanne, M.B., B.Ch.,

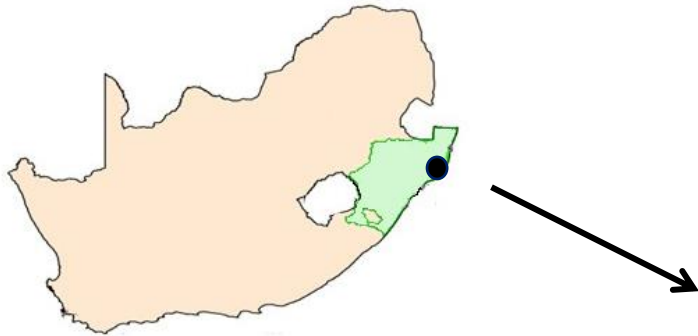
**Une initiation précoce du traitement antirétroviral réduit le
taux de transmission (hétéro)sexuelle du VIH-1 de 96%**

- › La stratégie 'dépister & traiter' est évaluée au travers de quatre grands essais cliniques randomisés :
 - › TasP ANRS 12249 en Afrique du Sud
 - › PopART HPTN 071 en Afrique du Sud et en Zambie
 - › SEARCH au Kenya et en Ouganda
 - › Botswana Combination Prevention project

- › Essais populationnels
 - › Randomisation par grappes/clusters (zones géographiques)

- › avec deux composantes interventionnelles
 - › dépistage généralisé
 - › mise sous traitement immédiate

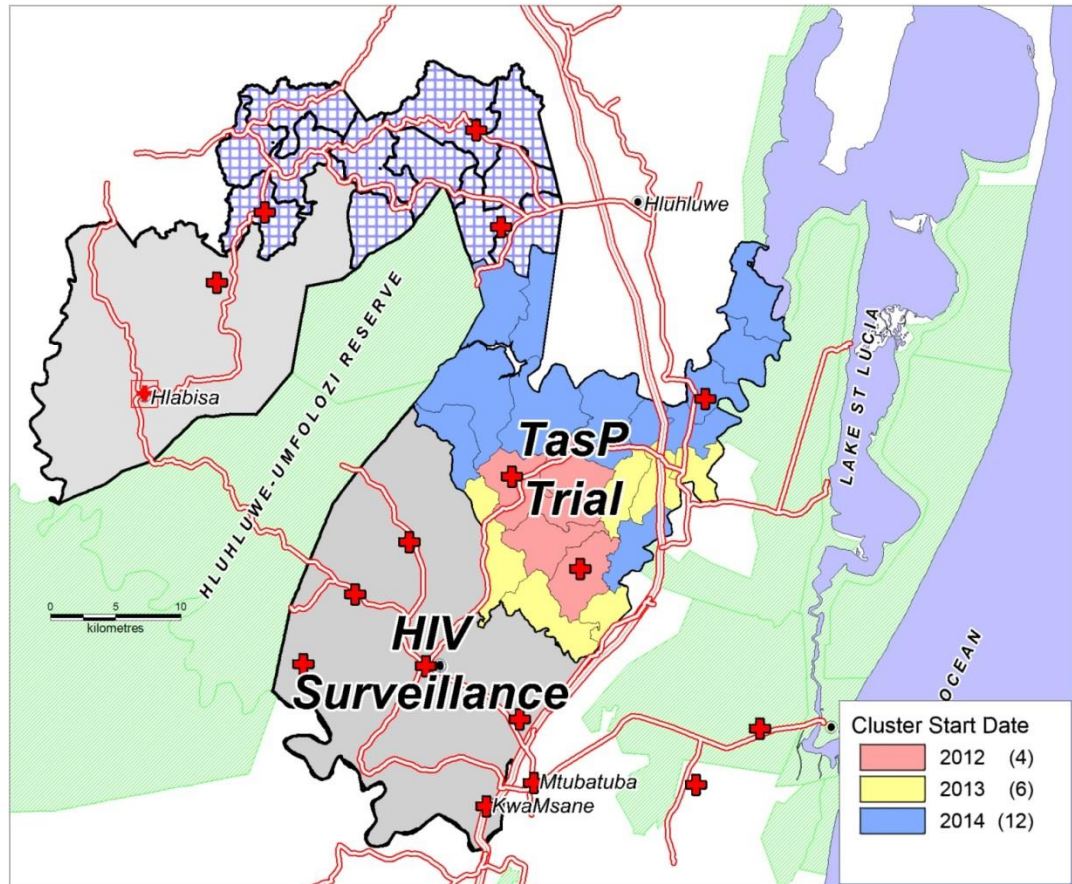
L'essai TasP ANRS 12249



Sous-district : Hlabisa

Région : KwaZulu-Natal

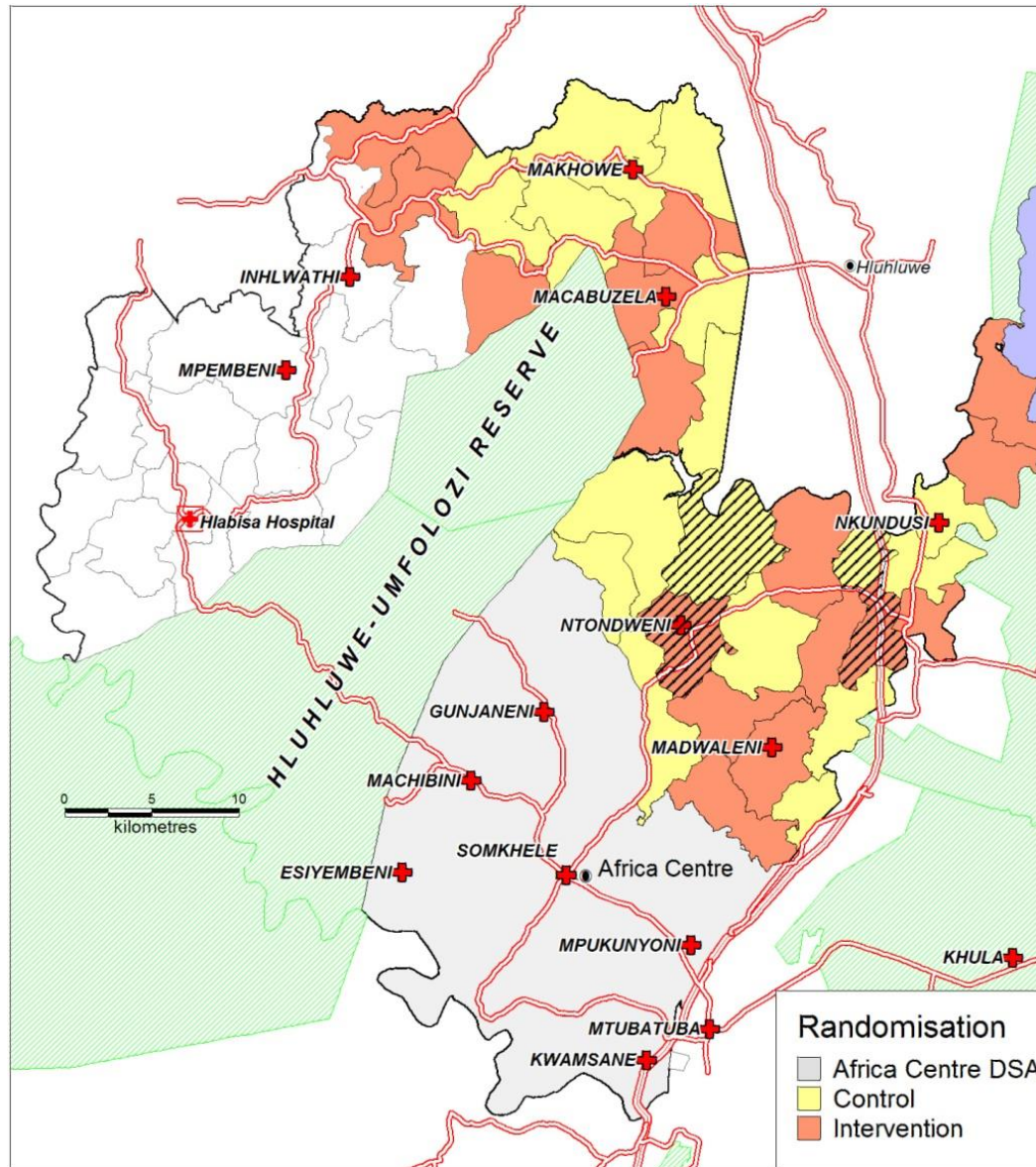
- > 1 430 Km²
- > 228,000 habitant parlant isiZulu
- > prévalence du VIH 24%



10 clusters (4 + 6) en phase 1
12 clusters additionnels en phase 2
soit un total de 22 clusters



Une randomisation par cluster



Hypothèse et Objectif

- › **Hypothèse de recherche** : Le dépistage VIH de tous les membres d'une communauté, suivi de la mise sous traitement immédiate de tous, ou quasiment tous, les individus infectés par le VIH, quel que soit leur statut immunologique ou clinique, préviendrait la transmission du VIH et réduirait l'incidence du VIH dans cette population.
- › **Objectif** : Estimer directement l'impact du traitement ARV initié immédiatement après le diagnostic de l'infection par le VIH et quel que soit le niveau de CD4 des patients non encore éligibles au traitement ARV, sur l'incidence de nouvelles infections VIH dans la population générale de la même région sur 24 mois.

Design de l'essai ANRS 12249 TasP

- › Randomisation par cluster/grappe
 - › Chaque grappe a une population d'environ 1250 adultes (16 ans ou +)
- › L'intervention TasP a 2 éléments :
 - › dépistage "universel" répété (toutes les grappes) +
 - › traitement précoce (grappes interventionnelles)
- › Dans chaque grappe, opérations de **dépistage du HIV à domicile** répétées tous les 6 à 8 mois
 - › Tous les participants identifiés VIH+ sont référés vers des cliniques TasP de proximité (au moins une par grappe)

Grappes contrôle	Grappes interventionnelles
<p>Traitement ARV selon les recommandations sud-africaines (<350 CD4 ou WHO stage 3 or 4)</p>	<p>Traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 ou la situation clinique</p>

Différences avec un essai "classique"

- › Randomisation par cluster/grappe et non par individu
 - › Changement d'échelle : on recherche un effet populationnel
 - › Hypothèse :
ces grappes permettent de capter des réseaux sexuels endogènes

- › Mise en place d'une intervention auprès de certains...
 - › mise sous ARV immédiate des VIH+

- › ... pour mesurer un effet sur d'autres
 - › baisse des contamination chez les VIH-

- › En un sens, que les individus accepte de participer ou non, ils restent « soumis » / « exposés » à l'essai

Bénéfice individuel / collectif

- › Une telle intervention est donc implémentée au nom d'un bénéfice collectif attendu
 - › bénéfice collectif fortement dépendant des taux de participation
- › Le bénéfice populationnel (pour les VIH-) se fera-t-il au détriment du bénéfice individuel (pour les VIH+) ?
 - › Préjudice thérapeutique ou non à commencer les traitements plus tôt
 - › Quid des risques d'apparition de résistances thérapeutiques ?

Bénéfice individuel du traitement précoce ?

- › Il est montré que les ARVs réduisent la morbidité et la mortalité liées au VIH (mais non prouvé à plus de 500 CD4)
- › Deux grands essais évaluent les bénéfices/risques d'un traitement précoce (> 350 CD4)
 - › TEMPRANO ANRS 12136 à Abidjan
 - › START (multi site)
- › mais leurs résultats ne seront pas publiés avant 2015
- › Les recherches sur 'HIV Cure' vont dans le sens d'une mise sous traitement de plus en plus précoce, mais travaux à un stade encore très fondamental

Avancée des recommandations

- › Ce qui n'empêche pas les recommandations nationales et internationales d'évoluer rapidement...
 - » Recommandations OMS de traiter tous les couples sérodifférents depuis 2012
 - » et d'initier à 500 CD4 depuis 2014 (mise en place en AdS annoncée en 2015)
 - » Possibilité d'initier à plus de 500 dans les recommandations US et FR
- › ... avant que les résultats des essais ne soient disponibles

- › Risque que les essais populationnels ne deviennent futiles
 - » dilution de l'intervention entre bras contrôle et interventionnel
 - » La mise en place de recommandations sans « preuve » compromet l'obtention de résultats servant de preuve.

A-t-on absolument besoin d'essais randomisés sur cette question ?

- › Études observationnelles
 - » Niveau de « preuve » suffisant pour mesurer l'impact populationnel des traitements sur la mortalité
 - » Est-ce différent pour l'incidence ?

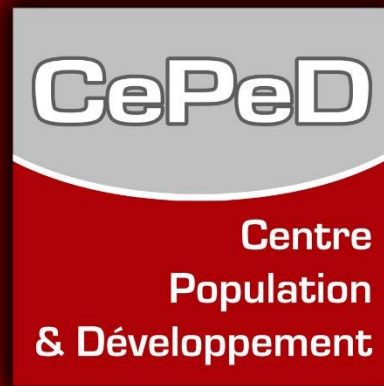
- › Un accès universel au dépistage et au traitement reste une obligation sanitaire et morale
 - » Par contre, jusqu'où les autorités de santé se doivent-elles d'être « pro-actives » pour inciter les individus au test et au traitement ?

- › Les essais « dépister et traiter » sont aussi des essais permettant de décrire les « défis » de la mise en place de telles stratégies et resteront informatifs même s'ils sont futiles concernant l'incidence

- › L'enjeu est-il avant tout sanitaire, scientifique ou politique ?
 - » Quel est le niveau de preuve requis pour convaincre les bailleurs de fonds ?

Autres enjeux

- › Vers un « déplacement » de la responsabilité de la transmission sexuelle du VIH ?
- › Fin de l'« exceptionnalité » du dépistage du VIH
- › Qui doit avoir la charge d'un dépistage massif de la population ? Quel accès aux données ?



Merci pour votre attention

PopART / HPTN 071

- Population effect of universal testing and immediate ART therapy to Reduce HIV Transmission

***Sponsored by PEPFAR/OGAC/NIH
& Bill & Melinda Gates Foundation***

A large cluster-randomised trial of the impact of a combination prevention package on the population-level HIV incidence in South Africa and Zambia

PIs: R. Hayes, S. Fidler, H. Ayles & N. Beyers
(London School & Imperial College)

PopART intervention package

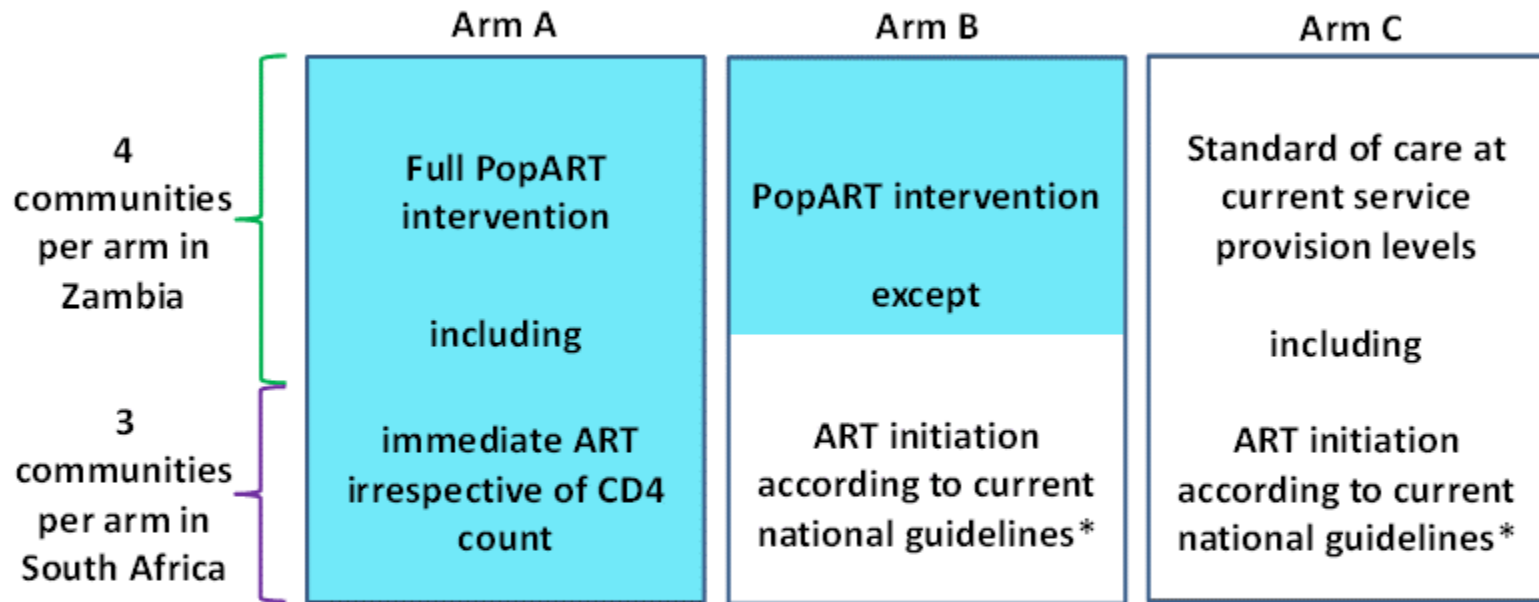
Facilitated by CHiPs (Community HIV Providers):

- Universal testing through Home-based testing
- Active linkage to care
- Medical male circumcision (HIV-negative men)
- PMCT (HIV-positive pregnant women)
- Condom, other prevention promotion
- **Immediate (irrespective of CD4) Antiretroviral therapy in Arm A**

All treatment provided at clinics / relevant sites for male medical circumcision

PopART HPTN 071

3 arm community randomised trial with 7 communities per arm



*CD4-count <350 cells/mm³

Primary outcome measure: HIV incidence measured at 36 months in *Population Cohort*
N = 52,500, i.e. 2,500 individuals x 21 communities

*Pending evaluation after year 1
that implementation is progressing as planned*