

LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL COMME MOYEN DE PRÉVENTION (TASP)

Joseph Larmarange

L'idée que le traitement antirétroviral (ARV) puisse réduire la transmission du virus n'est, en soi, pas nouvelle. Elle est même au fondement des stratégies de prévention de la transmission de la mère à l'enfant, dès les années 1990. De même, le traitement prophylactique post-exposition (ou TPE, parfois appelé « traitement d'urgence ») repose sur le principe qu'un traitement ARV pris dans les heures suivant une prise de risque permettrait de bloquer une éventuelle infection.

Traitement antirétroviral et transmission sexuelle du VIH

Dès 2000, l'étude populationnelle Rakai menée en milieu rural en Ouganda avait mis en évidence une corrélation entre charge virale (CV) plasmatique et probabilité de transmission [1] : aucune contamination n'avait été observée dans les couples où le partenaire infecté avait une CV indétectable (< 400 copies/ μL). Mais avant d'affirmer que les personnes sous traitement ne transmettent plus le virus, il y a un pas que la communauté scientifique ne sera pas prête à franchir avant qu'un groupe de médecins suisses ne prenne position en 2008 en déclarant que « les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre maladie sexuellement transmissible et suivant un traitement antirétroviral efficace [c'est-à-dire ayant une CV indétectable] ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle » [2]. Il faudra attendre la publication en 2011 des résultats de l'essai randomisé international HPTN 052 qui a comparé, chez 1 763 couples hétérosexuels sérodifférents où le partenaire séropositif avait un taux de lymphocytes CD4 supérieur à $350/\text{mm}^3$, deux stratégies : traitement ARV immédiat du partenaire VIH+ ou traitement selon les recommandations de l'époque, à savoir une fois le taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$. Les résultats sont sans appel : le traitement ARV précoce a réduit de 96 % le risque de transmission au sein des couples [3]. Cette étude majeure a grandement fait évoluer les mentalités médicales quant au lien entre traitement et transmission, posant les bases du concept « U = U » (*undetectable = untransmittable*, soit indétectable = intransmissible en français).

Plus récemment, l'étude PARTNER menée en Europe auprès de couples sérodifférents hétérosexuels et homosexuels a montré qu'au cours de 1 238 couples-années de suivi, aucune transmission intracouple n'a été observée lorsque le membre séropositif du couple était traité par ARV [4]. Les données PARTNER étant limitées concernant les couples gays masculins, l'étude a été prolongée pour ces derniers (PARTNER 2). Les résultats montrent, encore une fois, que sur 1 561 couples-années de suivi (couples homosexuels masculins exclusivement) aucune contamination intracouple n'a été observée [5]. Même si, en raison de l'incertitude statistique, il n'est pas possible de totalement exclure la possibilité d'une transmission sexuelle du VIH lorsque le partenaire séropositif est sous traitement ARV avec CV plasmatique contrôlée, ce risque est considéré aujourd'hui comme « négligeable » [6] : pour les couples hétérosexuels, le risque de transmission du VIH au cours d'un acte sexuel non protégé par un préservatif avec

un partenaire séropositif sous traitement ARV depuis plus de six mois serait compris entre zéro et au maximum une transmission pour 38 500 actes sexuels et, pour les couples homosexuels masculins, entre zéro et au maximum une transmission pour 7 600 actes sexuels non protégés par un préservatif.

Bénéfice individuel à démarrer un traitement tôt

Pendant longtemps, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé, dans les pays à ressources limitées, d'initier le traitement en dessous de 200 CD4/mm³, avant de modifier ce seuil à 350 en 2010 puis à 500 en 2013. En 2015, deux essais cliniques majeurs, TEMPRANO et START, vont montrer le bénéfice individuel à démarrer un traitement de manière précoce chez des personnes vivant avec le VIH (PVIH) prises en charge pour leur propre état de santé. La morbidité sévère va en effet être réduite de moitié chez les patients tirés au sort pour initier un traitement ARV à plus de 500 CD4/mm³ [7-9]. Dès septembre de la même année 2015, l'OMS recommandait une mise sous traitement ARV de l'ensemble des personnes infectées, quel que soit leur niveau de CD4 [10].

Le traitement comme moyen de prévention (TasP)

L'effet préventif du traitement ARV sur la transmission sexuelle, que l'on appelle aussi *Treatment as Prevention* (TasP) en anglais, est aujourd'hui bien établi au niveau individuel. C'est un véritable changement de paradigme pour les personnes séropositives, permettant d'alléger la peur et la culpabilité associées à la crainte de transmettre le virus. Il permet à des couples sérodifférents de repenser leurs pratiques sexuelles et d'envisager la non-utilisation du préservatif, à condition que le partenaire infecté ait un suivi régulier de sa CV. Pour de nombreuses PVIH, la réduction voire la suppression de la crainte de transmettre le virus leur a permis de se réinscrire dans une vie sexuelle rassurée et « normalisée ».

Il est à noter que dans les recommandations françaises de 2018 : « lorsque le partenaire séropositif prend un traitement antirétroviral et a une charge virale indétectable depuis plus de six mois, le traitement est le moyen de prévention de première intention » [6] et la prophylaxie préexposition (PrEP) n'est pas nécessaire en l'absence d'autre source de risque pour le partenaire négatif.

Le message « U = U » a pour le moment diffusé de manière très diverse selon les populations et les contextes. Si, en Amérique du Nord et en Europe, les utilisateurs d'applications de rencontres gays n'hésitent pas à afficher avoir une CV indétectable sur leur profil, le lien entre CV et transmission sexuelle du VIH reste encore inconnu par une large majorité des populations, alors que cela peut constituer un argument majeur pour inciter au dépistage du VIH et, pour celles et ceux dépistés positivement, à entrer en soins. Il est fondamental que toutes les communautés puissent s'emparer de cette information, y compris les professionnels de santé.

Dépister et traiter : une stratégie de santé publique ?

Si le traitement ARV, en contrôlant la CV des personnes infectées, supprime le risque de transmission du virus à l'échelle d'individus, il devient en théorie possible de réduire le nombre de nouvelles infections à l'échelle d'une population, à une condition : que les

personnes infectées soient dépistées et traitées efficacement. Dès 2009, Reuben Granich *et coll.* ont modélisé cette hypothèse sur des données sud-africaines : selon leurs travaux, un dépistage universel et répété annuellement de l'ensemble de la population ainsi qu'une mise immédiate sous traitement ARV des personnes diagnostiquées pourrait éliminer l'épidémie de VIH (incidence inférieure à 1 pour 1 000 personnes-années) dans ce pays au bout de 30 ans [11]. Des travaux comparant plusieurs modèles mathématiques différents ont confirmé que l'élimination était très probablement atteignable [12], avec un calendrier variable d'un modèle à l'autre entre 2019 et 2060 [13].

La stratégie de santé publique « dépistage et traitement universel » (*Universal Test & Treat* ou **UTT**) comporte deux composantes principales : (1) un dépistage dit universel, c'est-à-dire la mise en place d'interventions visant à dépister une grande majorité de la population, incluant des stratégies de référencement efficace des personnes diagnostiquées vers les soins et (2) un traitement dit universel, c'est-à-dire l'initiation du traitement ARV de toute personne dépistée quel que soit son taux de CD4. Il faut rappeler qu'en 2009, au moment où cette stratégie a commencé à être formalisée, l'OMS ne recommandait l'initiation du traitement ARV qu'en dessous de 200 CD4/mm³ (ou de tuberculose active ou d'un stade avancé), ce qui impliquait qu'une partie importante des PWIH suivies étaient en soins dits prétraitement (*pre ART care*). La stratégie UTT vise à augmenter, à l'échelle d'une population, la proportion de PWIH sous traitement et ayant une CV indétectable, dans l'objectif de supprimer au maximum la circulation du virus au sein de cette population. Si l'on considère que les échanges sexuels ont majoritairement lieu au sein de ladite population, alors l'augmentation de la suppression virale populationnelle devrait induire une baisse de l'incidence du VIH, c'est-à-dire une réduction des nouvelles infections. Des données observationnelles publiées en 2013 et provenant de la région du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud suggèrent qu'il y aurait bien une corrélation négative entre couverture du traitement ARV et incidence du VIH [14].

Si le traitement ARV est efficace à un niveau individuel pour prévenir la transmission du virus et maximiser le pronostic individuel, encore faut-il qu'une majorité des personnes infectées soit sous traitement pour espérer avoir un impact à l'échelle d'une population. Les hypothèses du modèle de Granich ont été reprises en 2014 comme objectifs de santé publique par l'ONUSIDA, qui souhaite atteindre le triple objectif 90-90-90 d'ici 2020, à savoir 90 % des personnes infectées diagnostiquées, 90 % des personnes diagnostiquées sous traitement antirétroviral et 90 % des personnes sous traitement ayant une virémie contrôlée (CV indétectable). Ceci correspond au total à 73 % des PWIH dans une situation de succès pour eux-mêmes et leurs partenaires [15]. Il s'agit là d'objectifs très ambitieux alors qu'on estimait, la même année, que seuls 45 % des PWIH en Afrique subsaharienne connaissaient leur statut et que seuls 29 % avaient une virémie contrôlée [16]. L'objectif fixé par l'ONUSIDA pour 2030 est désormais de 95-95-95.

Les résultats des essais UTT

Des modèles à leur mise en œuvre pratique, il y a de nombreux défis à relever. Plusieurs essais randomisés de grande envergure ont été développés pour évaluer, en conditions réelles, si une stratégie UTT permettrait de réduire significativement le nombre de nouvelles infections dans les communautés les plus affectées : ANRS 12249 TasP en Afrique du Sud [17], BCPP au Botswana [18], SEARCH au Kenya et en Ouganda [19] et PopART HPTN 071 en Afrique du Sud et en Zambie [20]. Ces quatre essais portent

chacun sur plusieurs dizaines de milliers de personnes et ont randomisé des communautés et des individus particuliers. Ils comparent tous des populations contrôles où les PVVIH initient le traitement ARV selon les recommandations nationales du pays où chacun de ces essais est mené, tandis que les patients des populations tirées au sort pour faire partie du bras interventionnel reçoivent un traitement ARV immédiat, quel que soit leur état clinique ou immunologique. Au moment où ces essais ont été conçus, les recommandations nationales de mise sous traitement correspondaient peu ou prou aux recommandations de l'OMS de 2006 ou de 2010 soit, pour simplifier, à une mise sous traitement ARV lorsque le nombre de CD4/mm³ était inférieur, respectivement, à 200 ou à 350. Dès lors, la mise sous traitement à haut niveau de CD4 était justifiée, dans ces essais, par un bénéfice collectif attendu concernant la baisse du nombre de nouvelles infections et non par un bénéfice individuel qui ne sera démontré qu'en 2015 (HPTN 052). Comme il a fallu du temps pour développer, financer et effectuer ces essais, ils ont dû mettre en œuvre les recommandations d'initiation du traitement à 500 CD4/mm³ puis parfois celle de l'initiation du traitement quel que soit le nombre de CD4 avant la fin de l'essai, réduisant *de facto* les différences en matière d'initiation du traitement entre les bras contrôle et intervention.

Concernant la dimension dépistage universel incluant un renforcement du transfert vers les soins en cas de diagnostic positif, les différents essais n'ont pas tous adopté la même approche : ANRS 12249 TasP et SEARCH ont inclus le dépistage universel dans le bras contrôle tandis que BCPP ne l'a pas inclus (le dépistage dans le bras contrôle ne comportait donc que les politiques courantes du pays). Seul l'essai ANRS 12249 TasP a proposé un dépistage répété tous les six mois dans le bras contrôle. L'essai PopART HPTN 071 a, quant à lui, prévu deux bras interventionnels : l'un ne comportant que le dépistage universel et le second comportant dépistage et traitement universel.

L'essai ANRS 12249 TasP en Afrique du Sud a été le premier à présenter ses résultats en 2016 (*tableau 1*) : si l'acceptabilité du dépistage à domicile et celle du traitement immédiat étaient élevées, seules sept personnes sur dix avaient été contactées avec succès lors de chaque passage à domicile et seule une personne nouvellement diagnostiquée sur deux était entrée en soin dans les six mois. Le dépistage universel n'a pas seulement permis de diagnostiquer des personnes qui ne se savaient pas infectées, mais a également grandement contribué à (re)référer vers les soins des personnes déjà diagnostiquées, mais qui n'avaient jamais initié de traitement ou avaient arrêté de le prendre. Parmi celles qui sont entrées en soins et ont (ré)initié un traitement, la très grande majorité a vu sa CV être contrôlée et la rétention dans les soins était élevée [21]. Aucune réduction de l'incidence cumulée du VIH n'a été détectée entre les deux bras de l'essai [17]. Ces résultats ne signifient pas l'absence d'effet préventif du traitement et un échec de la stratégie UTT, mais qu'un élargissement des recommandations de traitement n'est pas suffisant pour atteindre un impact populationnel. En effet, les interventions mises en œuvre ont bien permis d'améliorer la cascade de soins et la suppression virale populationnelle, mais de manière similaire dans les deux bras : de 26 % à 47 %, soit +19, dans le bras contrôle et de 23 % à 56 % dans le bras intervention, soit +23. L'analyse multivariée suggère que l'amélioration de la cascade de soins a principalement été due à la composante dépistage universel répété (dans cet essai, il s'agissait d'un dépistage à domicile répété tous les six mois et de la mise en place de cliniques de proximité), plutôt qu'à la composante traitement universel (quel que soit le nombre de CD4 vs les recommandations nationales) [22].

Tableau 1 Principaux résultats des quatre grands essais UTI en Afrique de l'Est et australe

Essai	ANRS 12249 TasP [17]		BCPP [18]		SEARCH [19]		PopART HPTN 071 [20]
Pays	Afrique du Sud		Botswana		Kenya/Uganda		Afrique du Sud/Zambie
Bras	C	I	C	I	C	I	C
Dépistage universel au démarrage de l'essai	✓	✓	-	✓	✓	✓	-
Dépistage universel répété	✓	✓	-	dépistage ciblé	-	✓	-
Traitement universel	-	✓	-	✓	-	✓	-/✓
Taux de suppression virale populationnelle							
– au début de l'essai	26 %	24 %	75 %	70 %	42 %	42 %	52 %
– à la fin de l'essai	45 %	46 %	83 %	88 %	68 %	79 %	68 %
– évolution	+19	+23	+8	+18	+26	+37	+16
Incidence du VIH							
– incidence cumulée pour 100 personnes-années	2,27	2,11	0,92	0,59	0,27	0,25	1,55
– réduction (I vs. C)	non significative	non significative	réduction de 31 %	non mesurée	non significative	réduction de 32 % dans le bras intervention entre les années 1 & 3	réduction de 20 %
– réduction dans le temps	non mesurée	non mesurée	non mesurée	non mesurée	non mesurée	non mesurée	non mesurée

UTI : C : bras contrôle ; I : bras intervention. Pour PopART, les deux bras interventions ont été fusionnés.

Les résultats des trois autres essais vont dans le même sens : les deux essais (BCPP et PopART) ayant observé une réduction de l'incidence entre les bras contrôle et intervention (respectivement 31 % et 20 %) sont ceux où le bras contrôle ne comportait pas de dépistage universel. Quant à SEARCH, où un dépistage universel a été mis en place dans le bras contrôle au début de l'essai, mais où le dépistage universel n'a été répété que dans le bras intervention, si aucune différence n'a été observée entre les deux bras en matière d'incidence cumulée (c'est-à-dire l'incidence mesurée sur l'ensemble de la période de suivi), une réduction d'incidence de 32 % a pu être observée, dans le bras intervention, entre l'année 1 et l'année 3.

La mobilité des individus constitue un défi majeur pour les stratégies UTT. Dans l'essai ANRS 12249 TasP, un cinquième de la population locale changeait chaque année du fait des immigrations et émigrations de la zone d'étude, et les personnes mobiles étaient moins souvent engagées dans les soins [23]. De même, près de 40 % des participants ont rapporté avoir des partenaires sexuels résidant en dehors de la zone d'étude. L'essai SEARCH a également mentionné la mobilité comme un des facteurs ayant pu limiter l'impact des interventions sur l'incidence [24].

Au final, dans les quatre essais on a assisté à une augmentation importante de la cascade de soins à l'échelle populationnelle. Malgré une période de suivi relativement courte (trois ans en moyenne, là où le modèle de Granich prévoit une période de 10 ans pour observer des changements importants), une réduction significative de l'incidence a été observée dans les deux essais sans dépistage universel dans le bras contrôle. Les stratégies UTT sont efficaces. Cependant, si aujourd'hui la mise sous traitement le plus tôt possible des personnes diagnostiquées ne fait plus débat, la question du dépistage universel ne fait pas consensus, notamment dans un contexte économique contraint où les bailleurs cherchent avant tout à cibler de plus en plus le dépistage. Pourtant, l'atteinte du premier 90 ne pourra se faire sans mise en œuvre, sous une forme ou une autre, d'approches universelles de dépistage.

Le défi des infections récentes

Les données de l'essai ANRS 12249 TasP ont également montré que, dans une région où l'incidence est élevée, le flux continu de personnes nouvellement infectées et à prendre en charge limite l'impact des stratégies UTT sur la cascade de soins [23], les délais entre infection et prise en charge restant trop élevés. Ainsi, seuls 17 % des séro-convertisseurs avaient été diagnostiqués, étaient entrés en soins et avaient initié un traitement dans les 12 mois suivant leur infection [25].

Le rôle des infections récentes (et en particulier de la période dite de primo-infection) dans la dynamique épidémique est un défi majeur. En effet, le taux de transmission du VIH y est particulièrement élevé, compte tenu de l'intensité de la CV de plusieurs centaines voire millions de copies en primo-infection [26].

Dès lors, avant que les personnes nouvellement infectées soient dépistées, entrent en soins, initient un traitement et aient une virémie contrôlée, elles vont contribuer à l'épidémie en contaminant d'autres personnes. En France, le délai moyen entre infection et virémie contrôlée est estimé à 65 mois [27]. Des modèles appliqués au Malawi estiment que les personnes nouvellement infectées seraient à l'origine de 30 à 40 % de l'ensemble des nouvelles infections [28].

Dès lors, l'enjeu n'est pas seulement l'augmentation importante de la couverture ARV, mais aussi la réduction du délai entre acquisition du VIH et prise en charge. Or, pour

identifier au plus tôt les personnes récemment infectées, il est nécessaire de mettre en place des stratégies de dépistage répété à intervalles réguliers. Une des difficultés consiste à identifier la fréquence adéquate de ce dépistage et ses modalités, dans chaque contexte épidémiologique, à la fois du point de vue socio-économique mais aussi en termes d'efficacité de santé publique et d'acceptabilité d'une telle démarche pour les personnes concernées. Une fois les personnes correctement prises en charge, encore faut-il les maintenir durablement dans les soins pendant des décennies. Toute interruption de traitement peut conduire à une reprise de la réplication virale et à la transmission du virus. Une prise en charge efficace au long cours des PWIH ne sera pas possible sans évolution importante des systèmes de santé, notamment en matière de soins différenciés.

Conclusion

Le lien entre CV et transmission sexuelle du VIH est connu depuis deux décennies, mais il aura fallu plusieurs années pour que le traitement ARV précoce soit considéré comme une option de prévention et une stratégie de santé publique (*figure 1*).

En contrôlant la charge virale, le traitement ARV réduit fortement l'infectiosité des personnes infectées, à tel point que l'on considère aujourd'hui que le risque résiduel de transmission sexuelle du virus est négligeable. Pour les PWIH, l'initiation précoce d'un traitement apporte à la fois un bénéfice individuel (réduction de la morbidité et de la mortalité) et un bénéfice collectif (en évitant de transmettre le virus). Le traitement comme moyen de prévention (TasP) est une option à disposition des couples sérodifférents qui souhaitent arrêter l'utilisation du préservatif, notamment en cas de désir d'enfant.

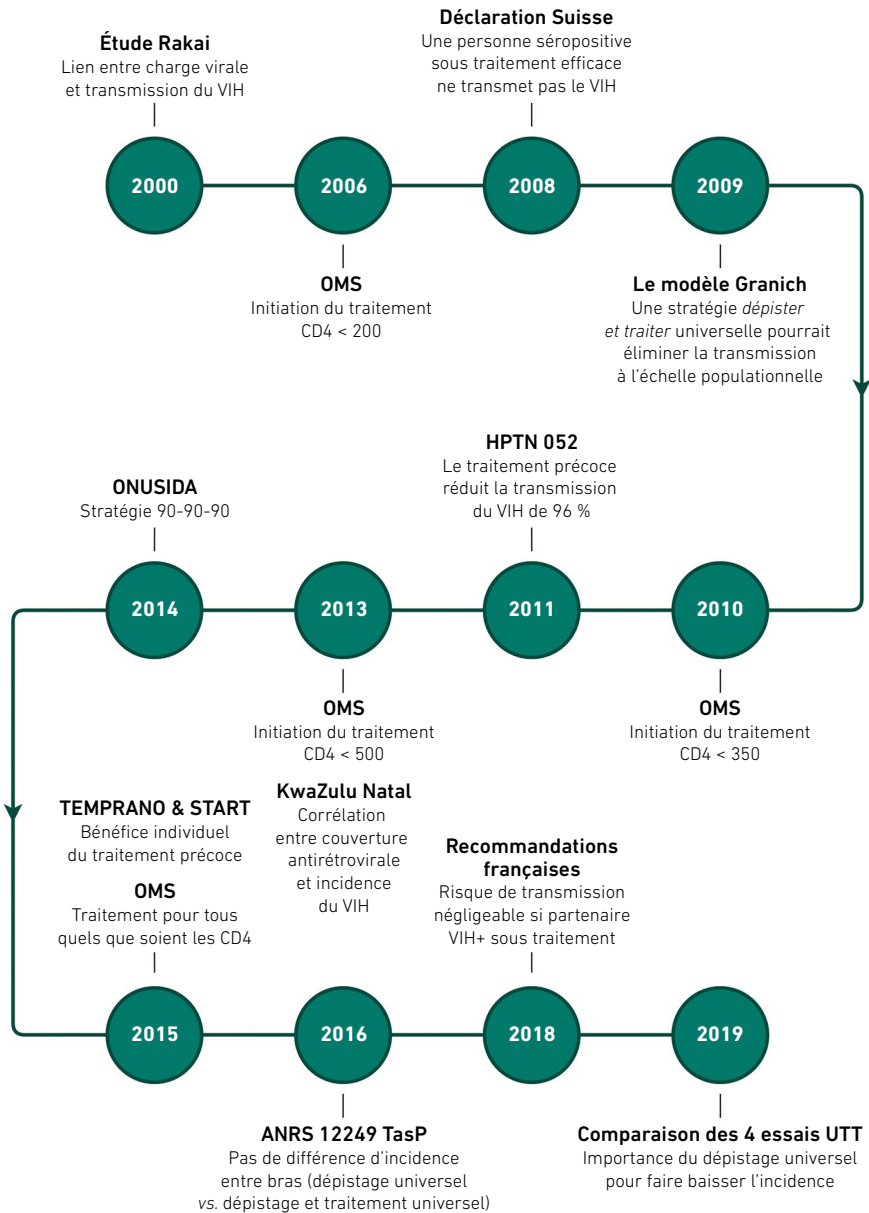
En termes de santé publique, les résultats en demi-teinte des essais UTT en matière de réduction de l'incidence du VIH ne remettent pas en cause la pertinence des stratégies « dépister et traiter », qui consistent à proposer un traitement ARV à toute nouvelle personne récemment diagnostiquée. Les bénéfices tant en termes de mortalité que de prévention sont réels. Mais les essais UTT nous montrent qu'il ne sera pas possible d'atteindre l'objectif du traitement universel sans dépistage universel et sans une entrée en soins rapidement après le diagnostic. Les défis posés ne sont pas seulement médicaux, mais aussi et surtout opérationnels et comportementaux. Si, aujourd'hui, l'intérêt d'initier un traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 ne fait plus débat, la question du dépistage universel et de sa répétition est, quant à elle, sujet à controverse. Dans un contexte de stabilisation voire de diminution des financements consacrés à la lutte contre le VIH, de nombreux bailleurs et programmes cherchent plutôt à « rationaliser » leurs activités et à ne conserver que des activités de dépistage de plus en plus ciblées.

Le traitement ARV seul ne suffira pas à contrôler les épidémies. Le maintien et le développement, d'une part, d'autres stratégies préventives et, d'autre part, de stratégies de dépistage universel et d'accompagnement vers les soins pour réduire le délai entre infection et initiation d'un traitement, sont essentiels.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Figure 1 Chronologie récapitulative



RÉFÉRENCES

- [1] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.
- [2] Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, *et al.* Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Médecins Suisses* 2008;89:165-9.
- [3] Cohen MS. HIV Treatment as Prevention: In the real world the details matter. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:e101-e102.
- [4] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
- [5] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men. Amsterdam: AIDS 2018. Abstract n° 13470. [Internet] <http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/13470>
- [6] Prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. [Internet] <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
- [7] Danel C, Moh R, Gabillard D, *et al.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.
- [8] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
- [9] Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, *et al.* Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-90.
- [10] WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organisation; 2015. [Internet] <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>
- [11] Granich RM, Gilks CF, Dye C, *et al.* Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: A mathematical model. *Lancet* 2009;373:48-57.
- [12] Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, *et al.* HIV Treatment as prevention: Systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med* 2012;9:e1001245.
- [13] Hontelez JAC, Lurie MN, Bärnighausen T, *et al.* Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: A model comparison study. *PLoS Med* 2013;10:e1001534.
- [14] Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, *et al.* High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science* 2013;339:966-71.
- [15] UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014. [Internet] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf
- [16] UNAIDS. The Gap Report. Geneva: UNAIDS; 2014.
- [17] Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J, *et al.* Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: A phase 4, open-label, community cluster randomised trial. *Lancet HIV* 2018;5:e116-e125.
- [18] Makhema J, Wirth KE, Pretorius Holme M, *et al.* Universal testing, expanded treatment, and incidence of HIV infection in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381:230-42.
- [19] Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, *et al.* HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med* 2019;381:219-29.
- [20] Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, *et al.* Effect of universal testing and treatment on HIV incidence – HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med* 2019;381:207-18.
- [21] Iwuji C, Orne-Gliemann J, Tanser F, *et al.* Feasibility and acceptability of an antiretroviral treatment as prevention (TasP) intervention in rural South Africa: Results from the ANRS 12249 TasP cluster-randomised trial. Melbourne: communication orale n°WEAC0105LB, International AIDS Conference 2014.

- [22] Larmarange J, Diallo MH, McGrath N, *et al.* ANRS 12249 TasP Study Group. Temporal trends of population viral suppression in the context of Universal Test and Treat: the ANRS 12249 TasP trial in rural South Africa. *J Int AIDS Soc* 2019;22:e25402.
- [23] Larmarange J, Diallo MH, McGrath N, *et al.* The impact of population dynamics on the population HIV care cascade: Results from the ANRS 12249 Treatment as Prevention trial in rural KwaZulu-Natal (South Africa). *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25128.
- [24] Havtir D, Charlebois E, Balzer L, *et al.* SEARCH community cluster randomized study of HIV "test and treat" using multi-disease approach and streamlined care in rural Uganda and Kenya. Amsterdam, International AIDS Conference 2018.
- [25] Larmarange J, Diallo MH, Iwuji C, *et al.* Cascade of care of HIV seroconverters in the context of universal "Test and Treat." Communication orale et poster 1018. Seattle: CROI 2017. [Internet] <http://www.croiconference.org/sessions/cascade-care-hiv-seroconverters-context-universal-%E2%80%9Ctest-and-treat%E2%80%9D-0>
- [26] Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, *et al.* Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:1403-9.
- [27] Supervie V, Brouard C. Cascades et parcours de soins, analyse comparative VIH/VHC. Paris: XV^e Congrès de la SFLS, 2014. [Internet] http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/JourneesNationales/2014/presentations/V_SUPERVIE-C_BROUARD.pdf
- [28] Powers KA, Ghani AC, Miller WC, *et al.* The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: A modelling study. *Lancet* 2011;378:256-68.