

Les transmissions dues aux infections récentes menacent-elles l'impact du TasP ?

Les stratégies de prévention du VIH basées sur l'effet préventif du traitement antirétroviral (ARV) pour réduire le risque de transmission des personnes infectées par le VIH, le TasP, constituent un réel espoir dans la lutte contre l'épidémie en Afrique subsaharienne. Si des études de modélisation laissent penser que l'impact d'une telle stratégie conduite dans un "monde idéal" pourrait être sans précédent, de nombreuses questions se posent quant à son efficacité en situation réelle. Parmi les facteurs qui pourraient réduire l'impact de stratégies basées sur le TasP figure la question de la contribution des contaminations récentes à l'épidémie globale.



Publié le 18 Novembre 2014 sur vih.org par Kévin JEAN, épidémiologiste

Quelle contribution des infections récentes à l'épidémie globale ?

Actuellement, le débat scientifique quant à la contribution à l'épidémie de VIH des transmissions intervenant suite à une contamination récente est intense. L'infection récente est généralement définie comme la période de 2 à 6 mois faisant suite à la contamination. Cette période comprend la phase d'infection aiguë (période précédant le développement d'anticorps), qui est caractérisée par un pic dans la charge virale. La fin de ce pic de charge virale marque l'entrée dans la phase chronique de l'infection.

Au haut niveau de charge virale atteint durant la phase aiguë correspond une forte augmentation de l'infectiosité des personnes VIH-positives. En outre, des études animales et des données épidémiologiques suggèrent que l'augmentation de la transmissibilité du VIH durant la phase aiguë serait plus importante que ce qui serait attendu sur la seule base de l'augmentation du niveau de charge virale^{1,2}. Cette phase courte et difficile à capter par les stratégies existantes de dépistage du VIH est susceptible de conduire à des transmissions survenant avant le diagnostic et, dans un scénario de type Tester et Traiter, avant l'initiation des ARV.

Une revue de la littérature de 2011 a mis en lumière des estimations très différentes de la proportion des transmissions survenant pendant cette période : de 8% à 75% de l'ensemble des transmissions selon les études³. Les estimations de la durée de la période d'hyper-transmissibilité (le pic dans la charge virale) varient également largement : certains auteurs considèrent que cette période dure environ deux semaines quand d'autres l'estiment autour de 5 mois^{4,5}. Les hypothèses concernant cette durée ont évidemment un impact très fort sur les estimations de la contribution des infections récentes à l'incidence VIH globale. En 2012, dans un article de débat, deux groupes de scientifiques aux points de vue divergents se sont prêtés à cet exercice à partir de ces deux valeurs de durée d'hyper-transmissibilité. Ils sont arrivés à des estimations, pour le contexte africain, de contributions des infections récentes respectives de 2% (pour une période de d'hyper-transmissibilité durant 2 semaines) et 38% (pour une période de 5 mois); bien que ces estimations reposent sur les mêmes données de comportements sexuels [4]. Dans le premier cas, la contribution minimale des infections récentes ne remettrait pas en question l'efficacité estimée d'une stratégie de type Tester et Traiter. En revanche, dans le cas d'une contribution importante à l'épidémie (38% des nouvelles infections), un modèle précédemment utilisé montrait que cette stratégie ne suffirait pas à éradiquer l'épidémie.

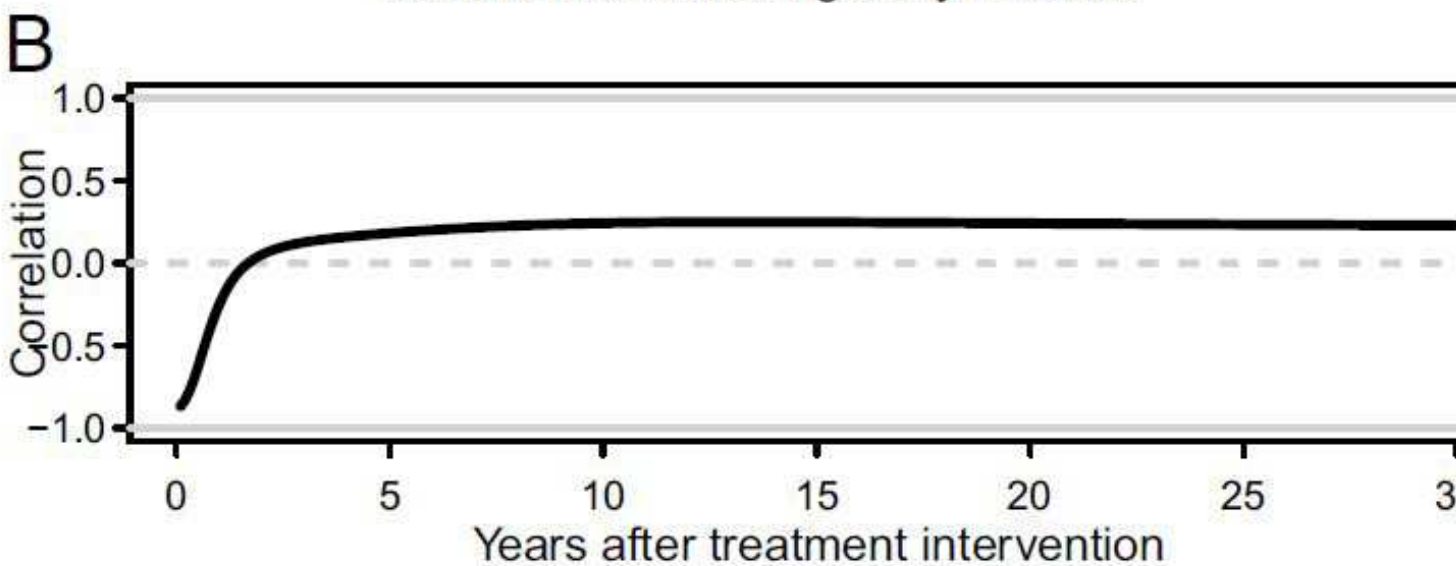
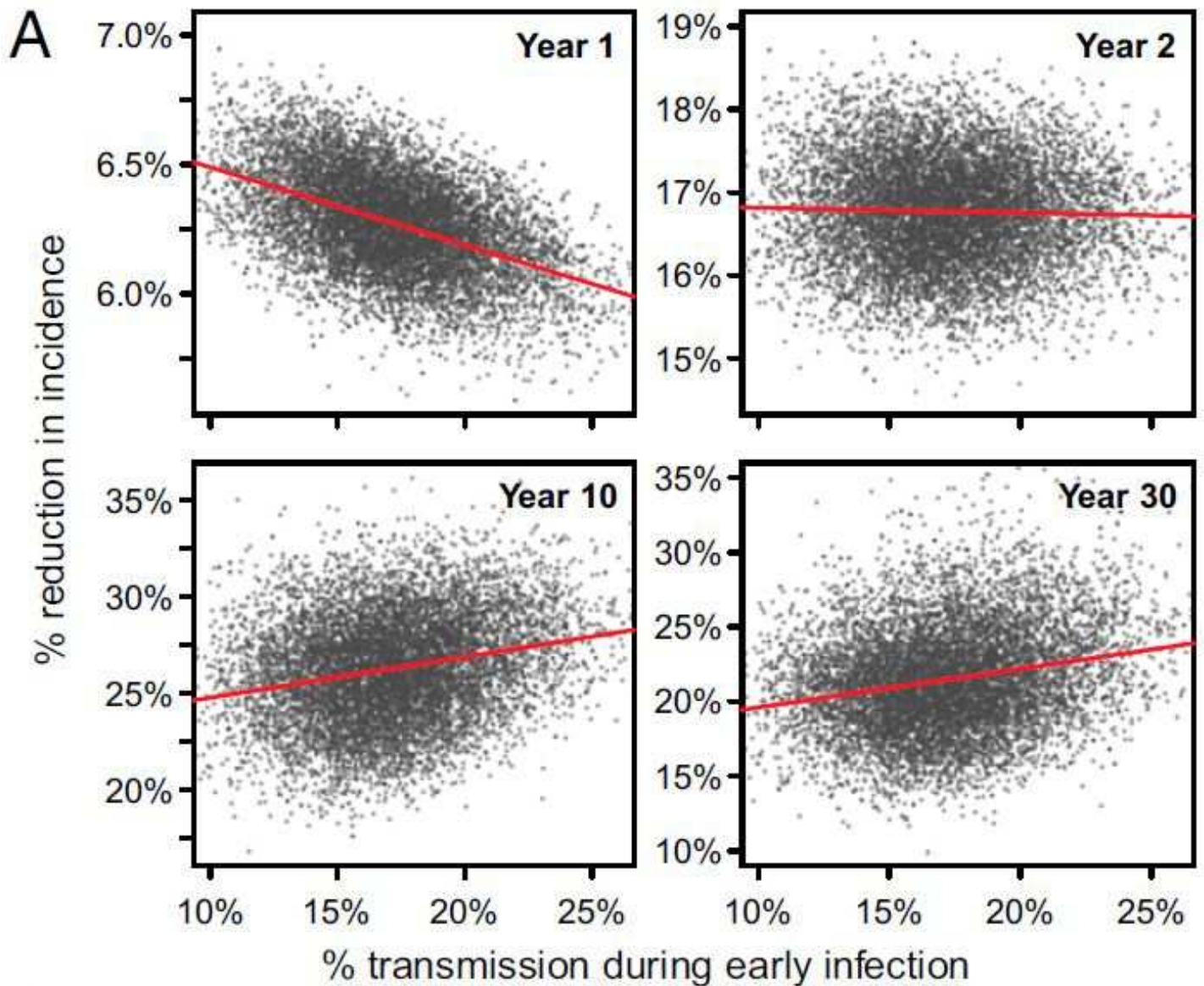
Un impact à long terme ?

Un travail récent de Jeaffrey Eaton et Timothy Hallett, de l'Imperial College (Londres), a tout récemment apporté de nouveaux éléments au débat⁶. Les deux modélisateurs ont posé la question légèrement différemment: ils n'ont pas tenté de quantifier la contribution "réelle" des infections récentes à l'épidémie globale, mais ont cherché à partir de quel niveau ces infections récentes pouvaient théoriquement menacer les résultats de stratégies reposant sur le TasP.

Les modélisateurs ont tenté de répondre à cette question à partir d'un modèle plus complet, prenant en compte les données de prévalences du VIH en Afrique du Sud sur près de 20 ans, et en autorisant une hétérogénéité et des modifications des comportements sexuels. Ce dernier facteur est d'importance, car on pense que les changements dans les pratiques sexuelles ont joué un rôle substantiel dans la diminution d'incidence du VIH qu'a connu l'Afrique du Sud au milieu des années 2000. Une fois ce modèle calibré pour coller au mieux aux courbes épidémiologiques observées de 1990 à 2008, les chercheurs ont fait varier la proportion des transmissions dues à des infections récentes et ont observé l'impact que cette proportion avait sur l'épidémie sous différentes hypothèses de couvertures ARV.

Les résultats semblent à première vue surprenant : dans le cas d'une très forte contribution des infections récentes à l'épidémie, les diminutions d'incidence due à l'effet TasP sont moindres dans les premières années suivant l'introduction des ARV. Mais,

après 4 à 5 ans, les bénéfices attendus d'une intervention de type TasP semblent ne plus être affecté par la proportion des nouveaux cas dus aux infections récentes.



Corrélation entre le pourcentage de transmission récentes en 2010 (année où es ARV sont introduits dans le modèle) et la réduction d'incidence du VIH dans le temps (par rapport à un scénario sans ARV)

Pour comprendre ces résultats plutôt contre-intuitifs, il faut faire intervenir un paramètre essentiel en modélisation des maladies infectieuses : le chiffre de reproduction de base, R_0 . Ce chiffre correspond au nombre moyen de nouvelles infections qu'engendrerait un individu infecté dans une population naïve. Si ce chiffre est inférieur à 1, on s'attend à ce que l'épidémie s'éteigne d'elle-même. S'il est supérieur à 1, alors elle peut au contraire se maintenir. Le but d'une intervention de santé publique est justement de tenter de faire baisser ce chiffre de reproduction.

Qu'en est-il alors de ce R_0 dans l'exercice de modélisation d'Eaton et Hallett ? Le fait de devoir reproduire fidèlement l'épidémie observée entre 1990 et 2008 impose une contrainte dans la relation entre ce R_0 et la proportion de transmission en infection récentes : le R_0 d'une épidémie portée majoritairement par des infections récentes sera plus faible que celui d'une épidémie portée minoritairement par des infections récentes. Or, une valeur moindre de R_0 implique qu'une même intervention aura un plus grand impact. C'est cette relation entre R_0 et contribution des infections précoces qui expliquent que la part des infections aiguës dans une épidémie ne semble pas prédire le succès ou l'échec des stratégies basées sur le TasP.

Les essais randomisés de TasP et la détection des infections récentes

Cette conclusion à long terme semble rassurante, mais n'en n'oublions pas pour autant la conclusion sur le court terme : dans les 2 à 3 ans suivant une intervention de type TasP, les transmissions dues à des infections récentes peuvent réduire les bénéfices préventifs des ARV. Or, même brève, cette courte période de moindre efficacité dans un contexte hyper-endémique peut se traduire par un grand nombre de nouvelles infections. En outre, c'est justement sur des périodes courtes que les essais de TasP actuellement en cours seront évalués^{7,8}. Ces résultats auront très certainement un impact sur les niveaux des financements internationaux pour les traitements ARV et la lutte contre l'épidémie.

Si les transmissions dues aux infections récentes ne semblent pas menacer les stratégies de type TasP à long terme, leur influence à court terme reste donc à considérer. Par ailleurs, au vu de résultats récents sur les bénéfices cliniques de traitement initiés très précocement⁹, on peut penser que le dépistage au plus proche de l'infection à VIH devrait devenir un enjeu de plus en plus important dans la lutte contre l'épidémie. Or, le défi est de taille. Des tests répétés tous les 3 à 6 mois seraient nécessaires afin d'espérer détecter des infections aiguës¹⁰. Une telle fréquence de dépistage semble difficile à mettre en place et à pérenniser. De plus, les tests de dépistage rapide, majoritairement utilisés en Afrique subsaharienne, présentent une moindre sensibilité durant la période d'infection aiguë¹¹. Des tests de quatrième génération, plus sensibles aux infections aiguës, devraient cependant arriver prochainement sur le marché. Des stratégies comportementales ciblant les individus ayant récemment eu des comportements à risques et présentant des symptômes d'infection aiguë pourraient être envisagées, mais le manque de spécificité de ces symptômes pose également problème. On voit donc que la détection des infections récentes nécessite de nouvelles avancées, tant techniques que conceptuelles.

1. Ce phénomène pourrait être expliqué par la prédominance de souches virales plus infectieuses au moment de l'infection aiguë que pendant l'infection chronique, comme cela a été observé chez le macaque.

Ma Z-M, Stone M, Piatak M Jr, Schweighardt B, Haigwood NL, et al. (2009) High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 83: 3288–3297. doi:10.1128/JVI.02423-08.

2. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C (2008) HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* 198: 687–693. doi:10.1086/590501.

3. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF (2011) Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 364: 1943–1954. doi:10.1056/NEJMra1011874.

4. Cohen MS, Dye C, Fraser C, Miller WC, Powers KA, et al. (2012) HIV Treatment as Prevention: Debate and Commentary—Will Early Infection Compromise Treatment-as-Prevention Strategies? *PLoS Med* 9: e1001232. doi:10.1371/journal.pmed.1001232.

5. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, et al. (2011) 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* 378: 256–268. doi:10.1016/S0140-6736(11)60842-8.

6. Eaton JW, Hallett TB (2014) Why the proportion of transmission during early-stage HIV infection does not predict the long-term impact of treatment on HIV incidence. *Proc Natl Acad Sci*: 201323007. doi:10.1073/pnas.1323007111.

7. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells R, et al. (2013) Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 14: 230. doi:10.1186/1745-6215-14-230.

8. Vermund SH, Fidler SJ, Ayles H, Beyers N, Hayes RJ (2013) Can combination prevention strategies reduce HIV transmission in generalized epidemic settings in Africa? The HPTN 071 (PopART) study plan in South Africa and Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 63 Suppl 2: S221–S227. doi:10.1097/QAI.0b013e318299c3f4.

9. Des résultats récents montrent également un bénéfice individuel à un traitement initié très tôt au cours de l'infection à VIH. Cela pourrait permettre de réduire considérablement les réservoirs du VIH, et ainsi de laisser envisager des allègements thérapeutiques, voire même la possibilité d'une rémission fonctionnelle. L'un des prochains objectifs des stratégies de dépistage devraient donc être de dépister très précocement.

10. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, et al. (2011) 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* 378: 256–268. doi:10.1016/S0140-6736(11)60842-8.

11. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM (2010) The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* 202 Suppl 2: S270–S277. doi:10.1086/655651.