



BMJ



# Prévention de l'infection par le VIH

## Evènements marquants de la littérature 2011-2012



Fabien Fily

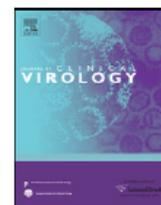
Rennes, le 15/05/2012

# Prévention

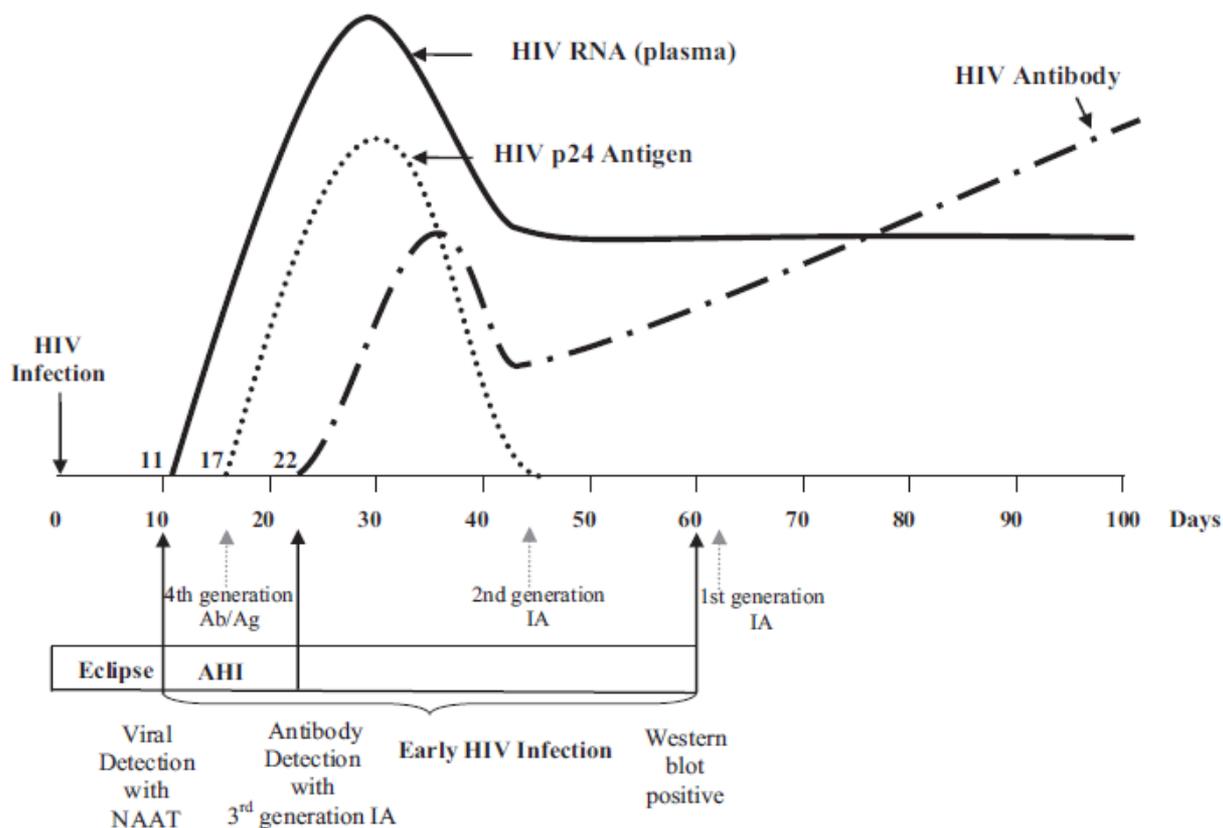
- **1) Dépistage**
- 2) excrétion virale génitale
- 3) PrEP
- 4) Vaccin



ELSEVIER

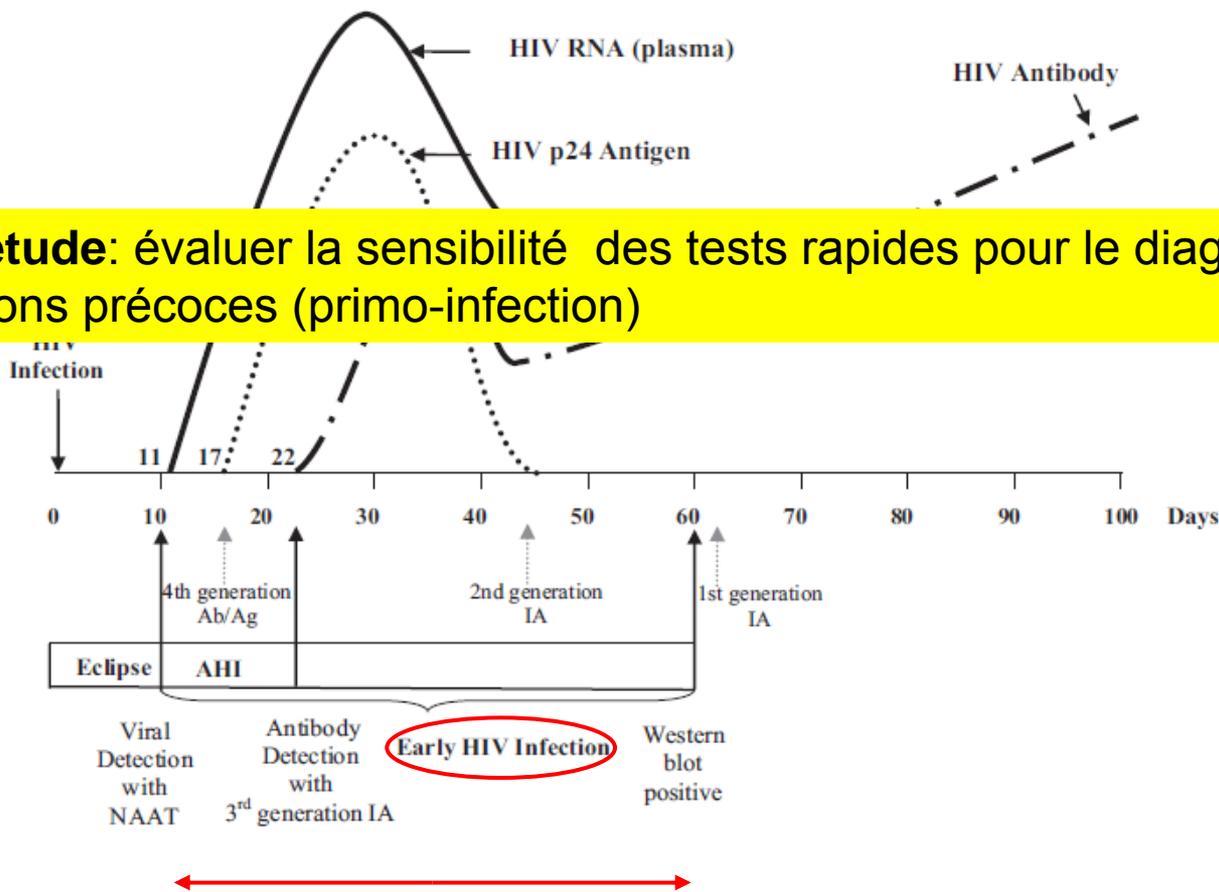


## Rapid HIV screening: Missed opportunities for HIV diagnosis and prevention





# Rapid HIV screening: Missed opportunities for HIV diagnosis and prevention



**But de l'étude:** évaluer la sensibilité des tests rapides pour le diagnostic des infections précoces (primo-infection)



- Dépistage entre 2006-08 dans des « STD clinics » et « Gay community clinic » à New York, Los Angeles, Floride
- Tests utilisés: test 1G et 3G, tests rapides 2G approuvés FDA (sang et orale) puis:
  - PCR (gold standard) et CV dans tous les cas négatifs,
  - WB dans les cas positifs, puis PCR si WB négatif ou indéterminé
- Pour tous les cas PCR+: Test laboratoire 3G (Genetic systems 1/2+O®) et TDR 3G (Multispot®)
- Pour certains cas PCR+: tests supplémentaires: TDR (y compris 4G: Determine®, ) et test laboratoire 4G (Architect Combo®)

- **Résultats:**

- 99111 personnes dépistés,
  - 68 % hétérosexuel
  - 1,2% positif (Elisa 3G)
- 62 cas de primo-infection:
  - 60 prélèvements PCR+ / Ab –
  - 2 prélèvements PCR+ / Ab + / WB –
- Parmi ces 62 cas:
  - Ac détectés dans 55 % par IA 3G Genetic système ½ + O ®
  - Ac détectés dans 26% par Multispot Rapid Test® (3G)



- Parmi les 62 échantillon, 33 ont pu avoir d'autres tests:

Sensitivity for early HIV infection of rapid HIV tests compared with third- and fourth-generation assays.

HIV screening assay	Number of specimens that tested positive	Total number of specimens tested	Sensitivity for early HIV infection (%)	95% Confidence interval
Architect HIV-1 Ag/Ab Combo <sup>®</sup> *	29	33	87.8	(73.3–96.0)
Determine HIV-1 Ag/Ab Rapid Test <sup>†,‡</sup>	25	33	75.8	(59.1–88.1)
Genetic Systems HIV 1/2 + O <sup>®</sup>	19	33	57.5	(40.4–73.5)
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test	11	33	33.3	(18.9–50.4)
Clearview Complete HIV 1/2 Assay	8	27	29.6	(14.8–48.6)
Unigold Recombigen <sup>®</sup> HIV <sup>§</sup>	8	33	24.2	(11.9–40.9)
Clearview HIV 1/2 Stat-Pak Assay	7	31	22.6	(10.5–39.6)
Oraquick Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test	7	32	21.9	(10.1–38.6)



- Parmi les 62 échantillon, 33 ont pu avoir d'autres tests:

Sensitivity for early HIV infection of rapid HIV tests compared with third- and fourth-generation assays.

HIV screening assay	Number of specimens that tested positive	Total number of specimens tested	Sensitivity for early HIV infection (%)	95% Confidence interval
Architect HIV-1 Ag/Ab Combo <sup>®</sup> *	29	33	87.8	(73.3–96.0)
Determine HIV-1 Ag/Ab Rapid Test <sup>†,‡</sup>	25	33	75.8	(59.1–88.1)
Genetic Systems HIV 1/2 + O <sup>®</sup>	19	33	57.5	(40.4–73.5)
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test	11	33	33.3	(18.9–50.4)
Clearview Complete HIV 1/2 Assay	8	27	29.6	(14.8–48.6)
Unigold Recombigen <sup>®</sup> HIV <sup>§</sup>	8	33	24.2	(11.9–40.9)
Clearview HIV 1/2 Stat-Pak Assay	7	31	22.6	(10.5–39.6)
Oraquick Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test	7	32	21.9	(10.1–38.6)



- Parmi les 62 échantillon, 33 ont pu avoir d'autres tests:

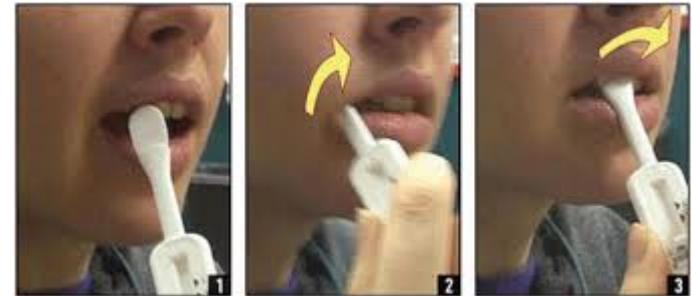
Sensitivity for early HIV infection of rapid HIV tests compared with third- and fourth-generation assays.

HIV screening assay	Number of specimens that tested positive	Total number of specimens tested	Sensitivity for early HIV infection (%)	95% Confidence interval
Architect HIV-1 Ag/Ab Combo®	29	33	87.8	(73.3–96.0)
Determine HIV-1 Ag/Ab Rapid Test <sup>†,‡</sup>	25	33	75.8	(59.1–88.1)
Genetic Systems HIV 1/2 + O®	19	33	57.5	(40.4–73.5)
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test	11	33	33.3	(18.9–50.4)
Clearview Complete HIV 1/2 Assay	8	27	29.6	(14.8–48.6)
Unigold Recombigen® HIV <sup>§</sup>	8	33	24.2	(11.9–40.9)
Clearview HIV 1/2 Stat-Pak Assay	7	31	22.6	(10.5–39.6)
Oraclick Advance Rapid HIV-1/2 Antibody Test	7	32	21.9	(10.1–38.6)

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis



- **Oraquick advance rapid HIV1/2®**: approuvé par la FDA en 2004 pour test à partir transsudat muqueuse orale
- Utilisé en Uganda et Kenya dans le cadre du « **home-based** » et « **self testing** »
- 24 études sélectionnées pour **méta-analyse** (Se et Sp):
  - 7 études comparant directement les 2 tests
  - 6 études avec échantillon salivaire
  - 11 études avec échantillon sang total



# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

Sous groupe des études comparant directement les 2 tests

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)	Log (diagnostic odds ratio)
Subgroup 1a (oral mucosal transudate within study; n=10)	98.03% (95.85-99.08)	99.74% (99.47-99.88)	383.37 (183.87-799.31)	0.019 (0.009-0.040)	9.87
Subgroup 1b (whole blood within study; n=10)	99.68% (97.31-99.96)	99.91% (99.84-99.95)	1105.16 (633.14-2004.37)	0.003 (0.001-0.034)	12.75

Sensibilité moindre (2%) pour les tests salivaires vs sang total

Spécificité comparable

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

	Positive predictive value (95% credible interval)
<b>Blood group (n=32)</b>	
High-risk populations (n=10)	98.50% (93.10–99.79)
Low-risk populations (n=22)	97.65% (95.48–99.09)
Overall	98.03% (96.38–99.08)
<b>Oral mucosal transudate group (n=31)</b>	
High-risk populations (n=11)	98.65% (85.71–99.94)
Low-risk populations (n=20)	88.55% (77.31–95.87)
Overall	94.88% (87.66–98.4)

n refers to one set of true positives and false positives.

**Table 2:** Pooled estimates of positive predictive value

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

	Positive predictive value (95% credible interval)
<b>Blood group (n=32)</b>	
High-risk populations (n=10)	98.50% (93.10-99.79)
Low-risk populations (n=22)	97.65% (95.48-99.09)
Overall	98.03% (96.38-99.08)
<b>Oral mucosal transudate group (n=31)</b>	
High-risk populations (n=11)	98.65% (85.71-99.94)
Low-risk populations (n=20)	88.55% (77.31-95.87)
Overall	94.88% (87.66-98.4)

n refers to one set of true positives and false positives.

**Table 2:** Pooled estimates of positive predictive value

# Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis

	Positive predictive value (95% credible interval)
<b>Blood group (n=32)</b>	
High-risk populations (n=10)	98.50% (93.10–99.79)
Low-risk populations (n=22)	97.65% (95.48–99.09)
Overall	98.03% (96.38–99.08)
<b>Oral mucosal transudate group (n=31)</b>	
High-risk populations (n=11)	98.65% (85.71–99.94)
Low-risk populations (n=20)	88.55% (77.31–95.87)
Overall	94.88% (87.66–98.4)

n refers to one set of true positives and false positives.

**Table 2:** Pooled estimates of positive predictive value

# Les TDR

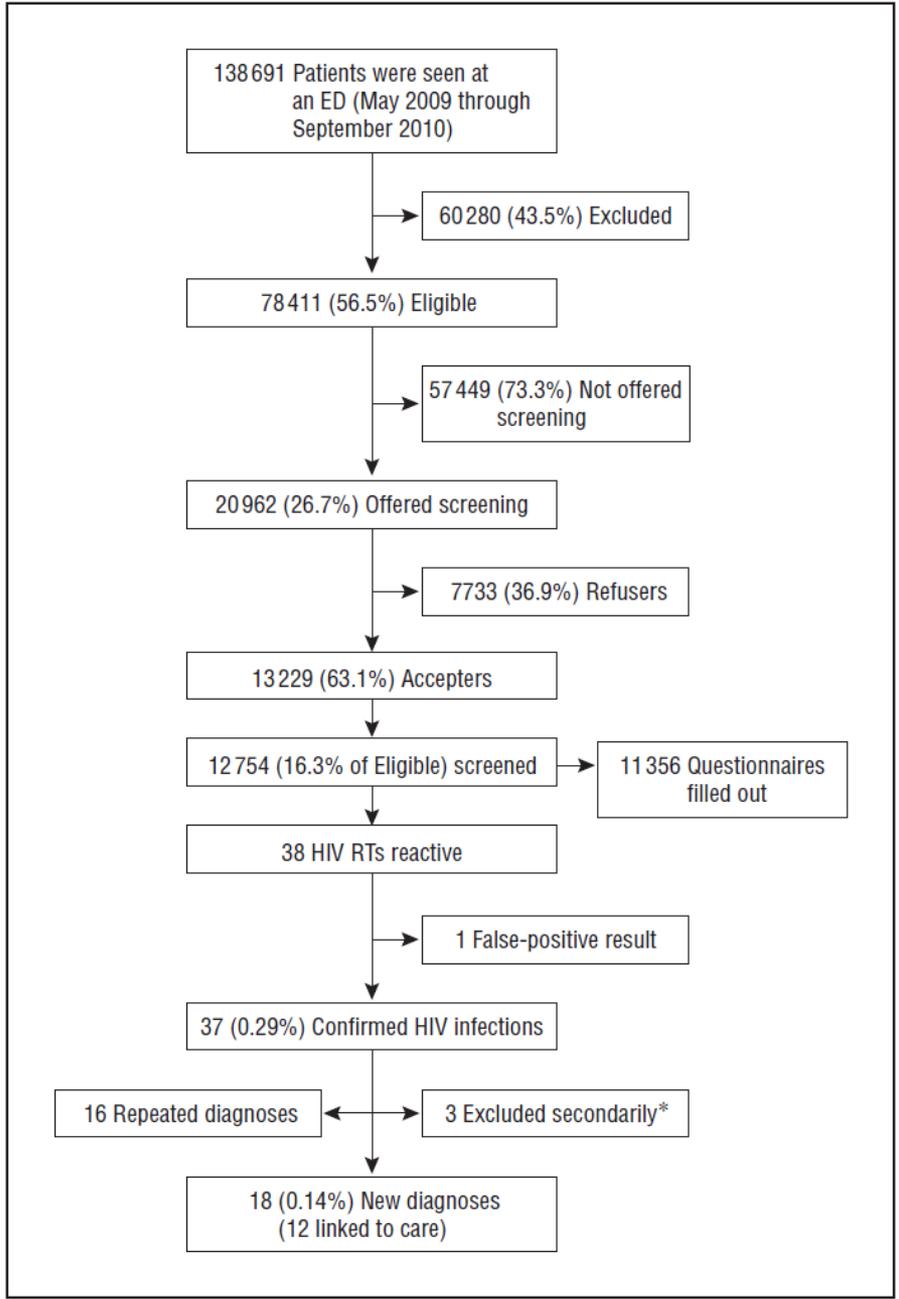
- ▶ Le dépistage des populations à haute incidence devrait utiliser PCR (mais lourd et couteux) ou TDR 4G
- ▶ Le dépistage des population à basse prévalence ne devrait pas utiliser le TDR salivaire existant

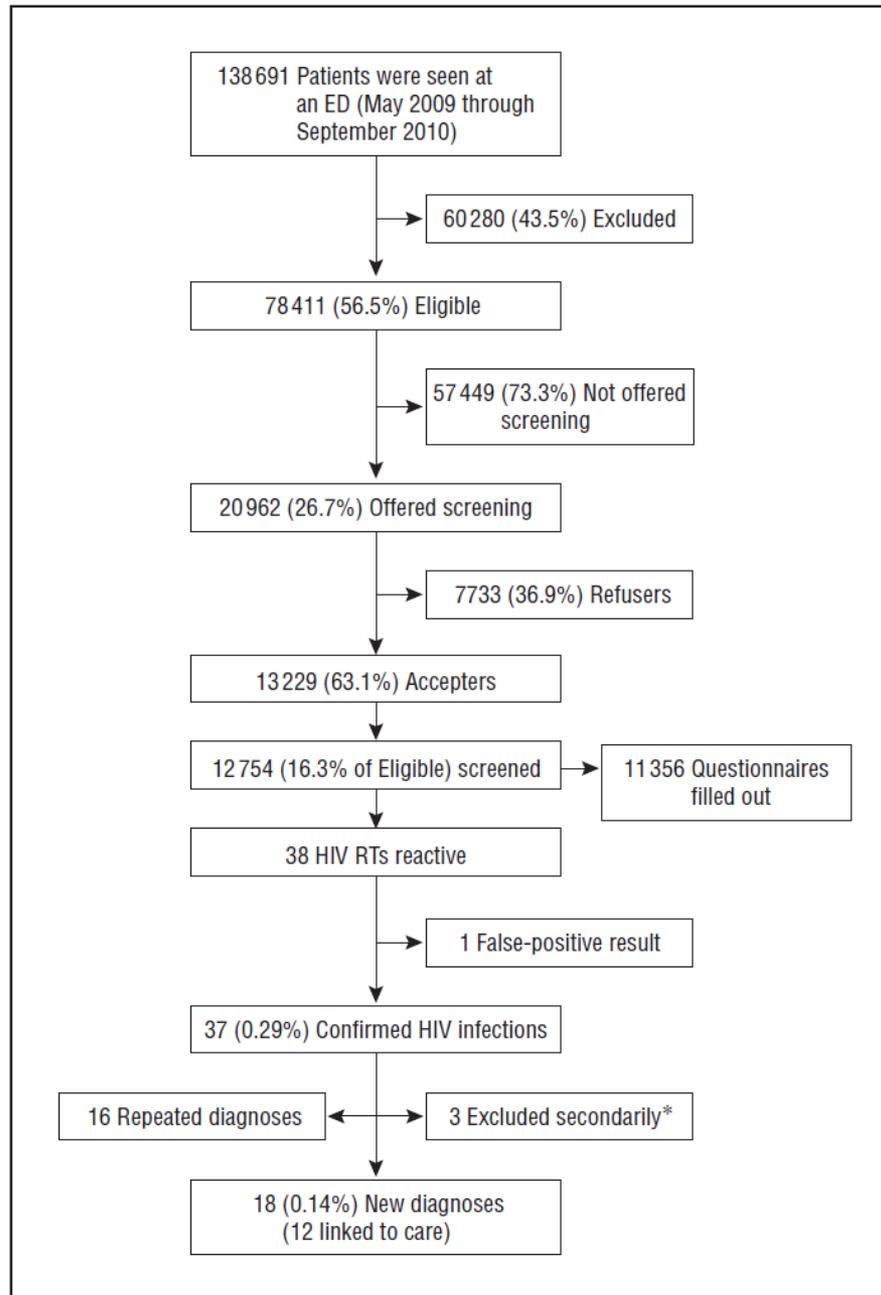
# Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments



- Dépistage « systématique » par test rapide:
  - permettant de toucher des populations exclus du reste du système de santé et à prévalence plus élevée d'infection méconnue
  - dans 29 SAU de région parisienne
  - entre mai 2009 et septembre 2010 (sur 6 semaines dans chaque centres)
- Critères inclusions:
  - 18-64 ans, consentement écrit
- Critères exclusions:
  - AES, gravité, réquisition
- Intervention:
  - 1 heure de formation, 1 ARC 8h/j
- Test rapide (Oraquick, 20-40 mn) réalisé par IDE
  - Elisa + WB + RDV MIT dans les 72h si TDR positif

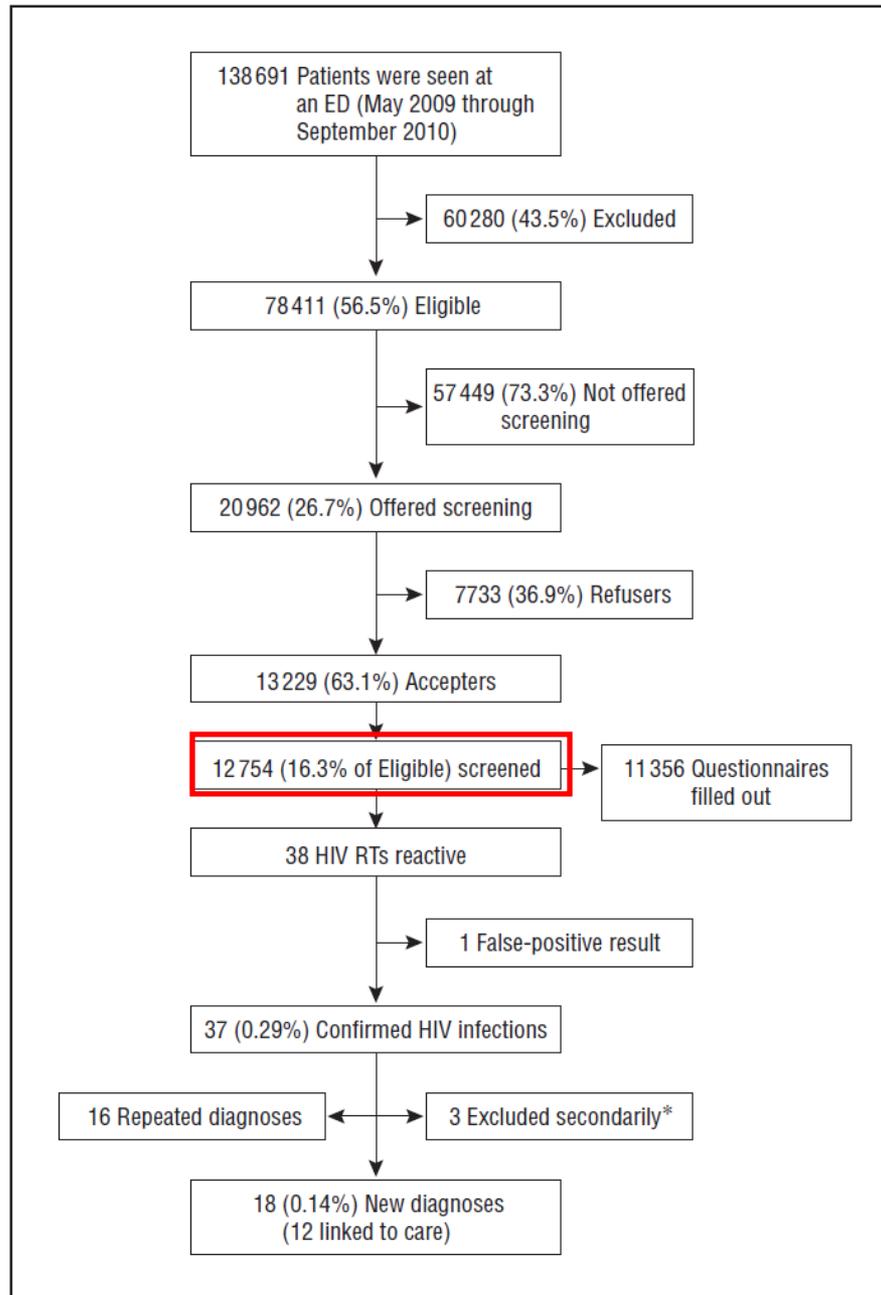
Le test a été proposé à 1/4 des patients éligibles





Le test a été proposé à **1/4** des patients éligibles

**2/3** des patients ont accepté



# Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments

- Parmi les 18 nouveaux diagnostic VIH:
  - 2/3 avaient déjà eu un tests ( 12 mois auparavant en valeur médiane)
  - 40% MSM
  - 55%: hétérosexuel d'origine sub-saharienne
  - 44% vus au SAU pour symptômes liés au VIH

**Table 2. Characteristics of the 18 Patients With New HIV Diagnoses in the ED**

Patient No./ Sex/Age, y	Country/ Region of Birth	Previous HIV Test (Year)	HIV-Related Symptoms at Presentation	Linked to Care <sup>a</sup>	Transmission Category	CD4 Lymphocyte Count, / $\mu$ L
1/M/44	France	Yes (2008)	No	Yes	MSM	289
2/M/30	France	Yes (2007)	No	Yes	MSM	462
3/M/36	France	Yes (2010)	Fatigue, facial Kaposi sarcoma	Yes, hospitalized	MSM	27
4/M/25	France	Yes	No	Yes	MSM	532
5/M/18	France (Caribbean)	No	Fever, adenopathies, and pharyngitis (HIV primo-infection)	Yes, hospitalized	MSM	190
6/M/40	North Africa	Yes (2009)	No	Yes	MSM	688
7/M/29	Sub-Saharan Africa	Yes (2007)	Anal condyloma	Yes	MSM	217
8/M/38	Sub-Saharan Africa	Yes (2008)	Fever, weight loss	Yes, hospitalized	Heterosexual	6
9/M/43	Sub-Saharan Africa	Yes (2005)	No	Yes	Heterosexual	370
10/M/23	Sub-Saharan Africa	Yes (2009)	No	No	Heterosexual	NA
11/M/27	North Africa	Yes (2009)	No	No	Heterosexual	NA
12/F/37	Sub-Saharan Africa	No	<i>Candida</i> esophagitis	Yes, hospitalized	Heterosexual	53
13/F/27	Sub-Saharan Africa	Yes (2008)	Fatigue, cough	Yes	Heterosexual	207
14/F/29	Sub-Saharan Africa	NA	Headaches	Yes	Heterosexual	42
15/F/43	Sub-Saharan Africa	NA	No	No	Heterosexual	NA
16/F/52	Sub-Saharan Africa	NA	No	No	Heterosexual	NA
17/F/28	Sub-Saharan Africa	Yes (2007)	Zona	No	Heterosexual	NA
18/F/24	Sub-Saharan Africa	No	No	No	Heterosexual	NA

# Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments

- Suite au TDR positif:
  - 33% ne sont pas revenu pour initier le suivi
  - 22% ont été hospitalisés
  - 45% ont initié un suivi externe (8 patients)



# Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments

- Un seul nouveau cas n'appartenait pas à un groupe à risque classique
- Diagnostic à un stade évoluée de l'infection,
- problème de suivi
- Pas franchement cout-efficace
- Une stratégie dépistant uniquement les 18-45 ans + personnes origines sub-sahariennes aurait nécessité de dépister moitié moins



# ANRS–COM’TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men

- Incidence VIH dans population MSM: 60 × population générale
- Dépistage non optimal:
  - 32% des MSM sont diagnostiqués à un stage tardif
  - « conselling inapproprié » avec peur d’un discours moralisateur
- Intervention:
  - Test utilisé: Vikia® (Se: 99,8%, Sp: 99,9%). Durée: 30 mn (intervention: 2h)
  - Séances de dépistage:
    - 3h, 1 à 2 /semaine (soir ou WE)
    - dans les locaux de AIDES de Lille, Bordeaux, Paris, Montpellier,
    - entre février 09 et juin 10
  - Information de la communauté gay par site web, magazines, associations...

# Résultats

- 532 personnes dépistées
- 9% testés > 1 fois sur la durée de l'étude
- 70% déjà testés dans les 2 années précédant l'étude:
  - Dernier test dans les 8 mois pour la moitié
- 30% testés il y a plus de 2 ans
  - Plus de 4 ans auparavant pour la moitié

- **Durant les 6 mois passés:**
  - Nombre médian de partenaires occasionnels: 12 (IQR: 6-25)
  - 35% ont un rapport anal non protégé avec partenaire HIV+ ou statuts inconnu

- 15 tests positifs = 2,8%
  - 12 : confirmation + suivi
  - 3: PDV (20%)
- CD4 médian: 550/mm<sup>3</sup> (IQR: 484-571)
- Satisfaction des dépistés vis-à-vis de l'intervention:
  - 95% des HIV- (70% des HIV+ ) « très satisfaits » de l'intervention
  - Critiques:
    - durée de la procédure
    - Horaires de disponibilité des tests



- Population testée = population à risque = population cible de l'étude
- Type de dépistage apparemment « attractif »
  - Une proportion non négligeable n'avait pas été testé récemment
  - 10% ont eu > 1 TDR au cours de l'étude
- Prévalence dans l'étude élevée : 2,8 %
  - vs 1,6% chez MSM dans CDAG en 2004 (INVS)
- CD4 plus haut par rapport aux MSM dépistés traditionnellement (62 < 500/mm<sup>3</sup>, 20% < 200 en 2009)

# Prévention

- 1) Dépistage
- **2) excrétion virale génitale**
- 3) PrEP
- 4) Vaccin



## Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey

- Etude rétrospective dont le but principale est d'estimer la fréquence de CV séminale positive chez des patients indétectables
- Au sein de couple hétérosexuel consultant pour AMP
- Sous étude (98 patients):
  - Existe-il un lien entre excrétion virale séminale et CV résiduelle (ARN US) ou ADN sanguin (qui reflète le réservoir cellulaire) ?

# Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey

- Mesure ARN (Cobas Taqman) avec seuil
  - 20 ou 40 copies/mm<sup>3</sup> dans plasma
  - 100 ou 200/mm<sup>3</sup> dans plasma séminal
- Mesure de ARN résiduelle et ADN avec limite de détection à 1 copie/ml et 5 copies/150000 cellules
- 304 hommes HIV+ consultant pour PMA (Pitié S.)
  - 628 échantillons sperm / sang
  - 1 à 8 échantillons / homme, médiane: 2
  - délais moyen entre échantillons: 8 mois

# Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey

- 20 patients (6,6%) ont eu au moins une fois une CV séminale positive (133-2030/mm<sup>3</sup>) alors que
  - CV plasmatique indétectable > 6mois,
  - absence d' IST
- Pas de lien à priori entre type d' ARV et ARN séminale
  - Parmi les 20 avec ARN discordants, 16 ont eu un moment une concordance alors que traitement inchangé

# Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey

- Sous étude avec 98 patients:
  - 55%: CV < 1/mm<sup>3</sup>,
  - 11%: DNA indétectable
- 6 patients ayant ARN séminal positif (1000 copie en médiane)
  - CV US détectable pour 2 / 6
  - ADN détectable pour 5/6
- Association entre virémie résiduelle et ADN (p=0,002) mais pas entre ARN résiduelle ou ADN provirale et ARN séminale



# Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men

- Critères inclusion:
  - MSM sous HAART depuis > 3 mois
  - Sexuellement actif, suivi dans une « LGTB clinic » a Boston
- Seuil de détection:
  - 80 copie / ml (1 copie/  $\mu$ l RNA) dans sang et liquide séminal
  - 100 copie / échantillon (1 copie / 2  $\mu$ l DNA) dans sperme
- Mesure des cytokines pro-inflammatoires dans le liquide séminal:
  - IL6, IL8, TNF $\alpha$



# Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men

- Résultats: 101 patients MSM inclus:
  - Age moyen: 43 ans
  - CD4 médian: 513/mm<sup>3</sup>
  - 80% traité depuis plus d'1 an
  - 3/4 considérés comme appartenant à groupe à haut risque IST (rapport non protégé dans les 3 mois)

# Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men

- 30% ont ARN ou ADN dans sperme
  - 50% chez les CV plasma +
  - 25% chez les CV plasma –

P= 0,049

# Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men

- La détection du VIH dans sperme (ARN ou ADN) **n' était pas associée** à:
  - Durée de traitement par ARV
  - Taux de CD4
  - Séropositivité HSV2

# Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men

- La détection du VIH dans sperme (ARN ou ADN) **était associé** à:
  - IST (urétrite) avec un OR à 29 (95% IC: 2,6-520)
  - Un taux élevé de TNF- $\alpha$  dans liquide séminale
  - Avoir des rapports insertifs avec HIV+

# Conclusion

- Pas de lien démontré entre ADN sanguin ou ARN résiduelle et ARN séminale
- Caractère intermittent de l'excrétion viral
- Facteur lié au traitement antirétroviral pas clair
- Rôle des IST évident, mais condition non nécessaire
- Pas de seuil d' ARN séminal connu pour le risque de transmission

# Prévention

- 1) Dépistage
- 2) excrétion virale génitale
- **3) PrEP**
- 4) Vaccin

# Safety and Adherence to Intermittent Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African Men Who Have Sex with Men and Female Sex Workers



- Résultats contradictoires des études sur PrEP
- Observance = facteur corrélé à l'efficacité
- Pourquoi donner par intermittence:
  - Cout, toxicité ? observance ?
  - Longue  $\frac{1}{2}$  vie intracellulaire et étude chez macaque favorable
- 1<sup>ère</sup> cohorte de MSM an Afrique sur 2 sites au Kenya (Nairobi et Kilifi) avec tres haute incidence: 9%/an
- Objectif:
  - évaluer tolérance et observance des prises intermittentes



# Safety and Adherence to Intermittent Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African Men Who Have Sex with Men and Female Sex Workers

- Inclusion:
  - MSM ou FSW (avec contraception par stérilet ou hormonale), 18-49 ans
  - Exclusion: grossesse ou allaitement, IRC, Ag Hbs +
- Randomisation 1:1
  - Prise quotidienne de TDF/FTC ou placebo (2:1)
  - Prise vendredi et Lundi + après rapport de TDF/FTC ou placebo (2:1)
    - ▶ En double aveugle
- Suivi mensuel pendant 4 mois:
  - Sérologie VIH, tolérance biologique
  - Observance (système NEMS), conselling
  - Activité sexuelle (SMS quotidien, téléphone et SIM fournis)

# Safety and Adherence to Intermittent Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African Men Who Have Sex with Men and Female Sex Workers

- 72 patients inclus (5 femmes) entre octobre et décembre 2009
- Proportion d' EI identique:
  - Continu vs intermittent
  - Placebo vs TDF/FTC

**Table 2.** Number (percentage) of volunteers with AEs categorized by maximum severity experienced, and treatment assignment and schedule.

Assignment Schedule		Maximum AE Severity				
		None	Mild	Mod	Severe	Very Severe
<b>Active</b>	<b>Daily</b>	4 (17)	6 (25)	11 (46)	2 (8)	1 (4)
	<b>Intermittent</b>	5 (21)	4 (17)	14 (58)	0 (0)	1 (4)
	<b>Overall</b>	<b>9 (19)</b>	<b>10 (21)</b>	<b>25 (52)</b>	<b>2 (4)</b>	<b>2 (4)</b>
<b>Placebo</b>	<b>Daily</b>	2 (17)	5 (42)	5 (42)	0 (0)	0 (0)
	<b>Intermittent</b>	4 (33)	3 (25)	5 (42)	0 (0)	0 (0)
	<b>Overall</b>	<b>6 (25)</b>	<b>8 (33)</b>	<b>10 (42)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

# Safety and Adherence to Intermittent Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African Men Who Have Sex with Men and Female Sex Workers

- Pas de différence d'adhérence entre placebo et TDF/FTC, donc analyse groupée comparant continu vs intermittent:

**Table 3.** PrEP adherence rates for daily and intermittent groups.

		Active	Placebo	Overall
<b>DAILY ADHERENCE RATE</b>	Overall unadjusted	82% [62–89]	84% [63–96]	83% [63–92]
	Median [IQR]			
	Adjusted*	92% [79–101]	93% [84–96]	92% [82–99]
<b>INTERMITTENT ADHERENCE RATE</b>	Overall unadjusted	72% [62–80]	68% [63–76]	68% [63–78]
	Median [IQR]			
	Fixed doses	56% [31–88]	34% [19–72]	55% [28–78]
	Post-coital doses	32% [13–50]	19% [14–45]	26% [14–50]
	Post-coital doses – (MEMS events and self report sexual events)	27% [13–60]	16% [8–37]	23% [13–50]

# Safety and Adherence to Intermittent Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African Men Who Have Sex with Men and Female Sex Workers

- Problème d'observance « post rapport » lié à
  - l'alcool ? (50% des personnes déclaraient en consommer)
  - La peur de la stigmatisation ?
  - A la mobilité associée à l'activité sexuelle ?
- En attente de cette étude:
  - dosage plasma et intra-cellulaire des drogues en fonction mode de prise

# Prévention

- 1) Dépistage
- 2) excrétion virale génitale
- 3) PrEP
- **4) Vaccin**

## Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial

- RV144 Trial: efficacité de 31,2% sur 42 mois suivant la 1<sup>ère</sup> dose
- Étude cas (VIH+) – contrôle (VIH-) parmi le groupe vacciné à la recherche d'une corrélat immunitaire potentiellement lié à la protection contre l'infection
- Dosage d'un certains nombre de variables
  - en lien avec réponse cellulaire, IgG et IgA
  - à S26 (« pic de réponse immunitaire »)
- 41 cas et 205 contrôles (1:5) stratifiée sur sexe, nb de doses...

- 6 variables principales sélectionnées
  - 5 Ac spécifiques de Env (IgA et IgG)
  - 1 réponse cellulaire

#### Quantitative variables

IgA antibodies binding to Env

Avidity of IgG antibodies for Env

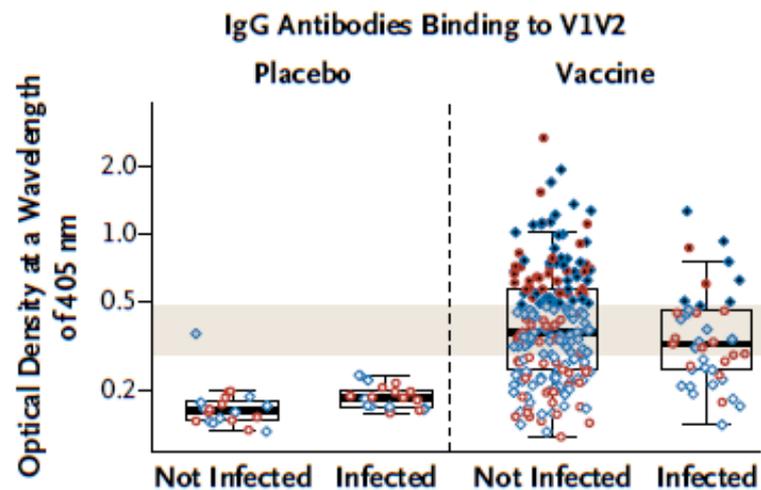
ADCC

Neutralizing antibodies

gp70-V1V2 binding

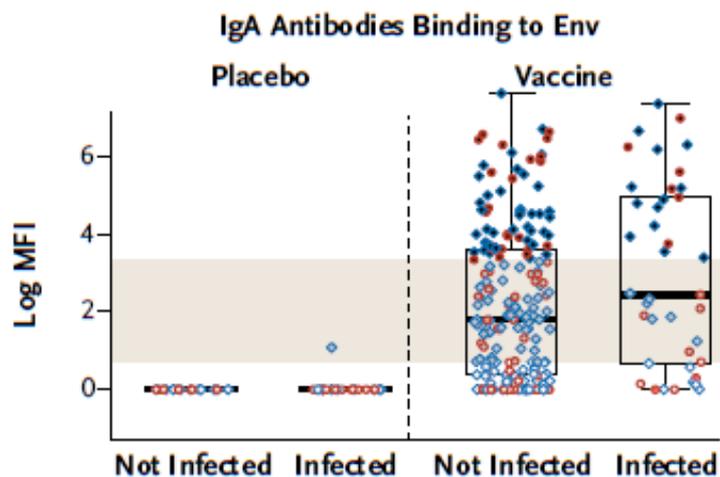
CD4+ T cells

A



Immune Response (%)

	Low	Medium	High
Vaccine, Not Infected	32.2	32.2	35.6
Vaccine, Infected	39.0	39.0	22.0



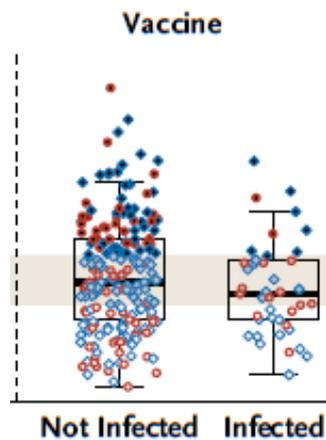
Immune Response (%)

	Low	Medium	High
Vaccine, Not Infected	33.7	36.1	30.2
Vaccine, Infected	29.3	24.4	46.3

A

### IgG Antibodies Binding to V1V2

Optical Density at a Wavelength of 405 nm

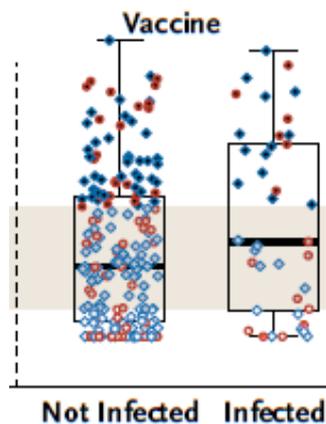


#### Immune Response (%)

	Low	Medium	High
Not Infected	32.2	32.2	35.6
Infected	39.0	39.0	22.0

### IgA Antibodies Binding to Env

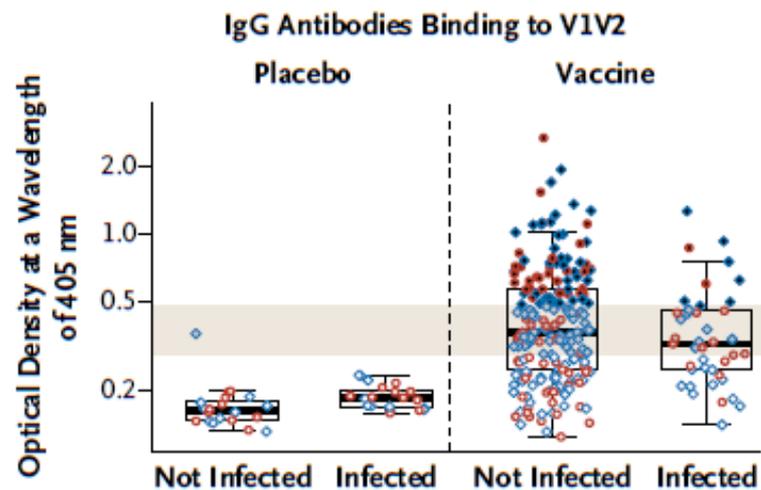
Log MFI



#### Immune Response (%)

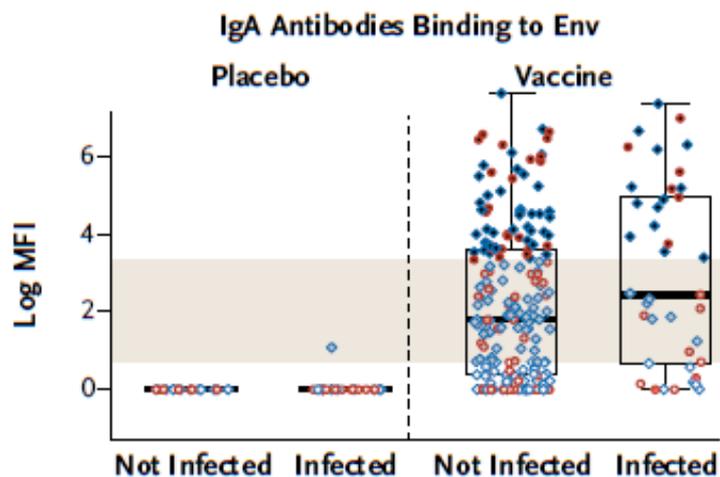
	Low	Medium	High
Vaccine, Not Infected	33.7	36.1	30.2
Vaccine, Infected	29.3	24.4	46.3

A



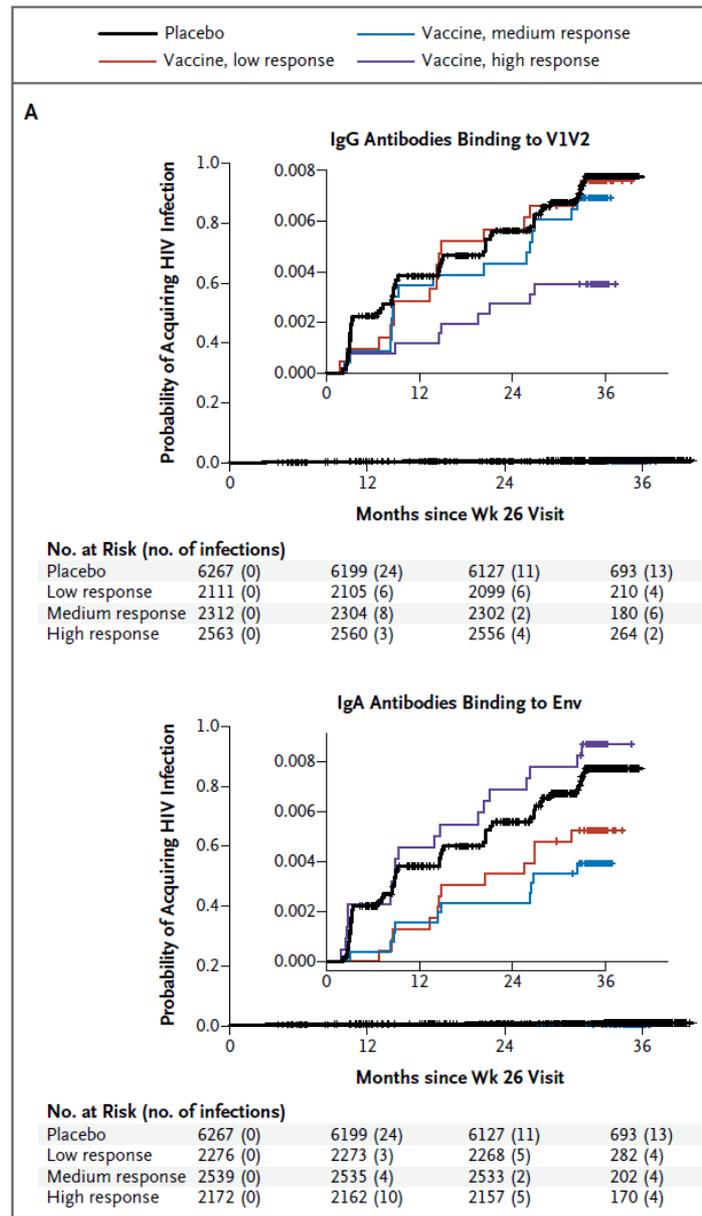
Immune Response (%)

	Low	Medium	High
Vaccine, Not Infected	32.2	32.2	35.6
Vaccine, Infected	39.0	39.0	22.0



Immune Response (%)

	Low	Medium	High
Vaccine, Not Infected	33.7	36.1	30.2
Vaccine, Infected	29.3	24.4	46.3



- Le vaccin expose-t-il un sur-risque de séroconversion en induisant un taux élevé d'IgA anti-Env ?
  - Régression logistique et modèle de Cox:: pas de sur-risque dans le groupe vacciné avec taux élevé IgA par rapport à l'ensemble du groupe placebo
- Interaction IgA anti-Env et autres facteurs:
  - chez les vaccinées avec taux d'IgA bas, le risque d' infection étaient inversement corrélés aux taux des 4 autres paramètres

- Le corrélat immunitaire pourrait être le témoin:
  - d'une protection vaccinale (liée à l'action des Ig anti V1V2 ou l'interaction des IgA anti-Env)
  - d'une sur-exposition
  - d'une susceptibilité à l'infection
- Ce ne sont pas des Ac neutralisants mais liants et le mécanisme de protection n'est pas très clair
- Conséquences:
  - Une étude animale sur des Ac monoclonaux anti V1V2
  - 3 études en Thaïlande