Mise à l'épreuve de la stratégie de prévention du VIH "Tester et Traiter" : l'exemple de la Côte d'Ivoire

Kévin Jean

▶ **To cite this version:**

Kévin Jean. Mise à l'épreuve de la stratégie de prévention du VIH "Tester et Traiter" : l'exemple de la Côte d'Ivoire. Santé publique et épidémiologie. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2013. Français. NNT : . tel-00964183

HAL Id: tel-00964183

https://theses.hal.science/tel-00964183

Submitted on 27 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Versailles St-Quentin-en-Yvelines
Université Paris Sud

École Doctorale 420 de Santé Publique

THÈSE

pour l'obtention
du **DIPLÔME DE DOCTORAT**
de l'Université de Versailles St-Quentin-en-Yvelines

en **Épidémiologie – Santé Publique**

Présentée et soutenue publiquement par
Kévin JEAN
le 18 décembre 2013

MISE À L'ÉPREUVE DE LA STRATÉGIE DE PRÉVENTION DU VIH « TESTER ET TRAITER » : L'EXEMPLE DE LA CÔTE D'IVOIRE

Directrice de thèse : **France LERT**
Co-directrice de thèse : **Rosemary DRAY-SPIRA**

JURY

Laurence MEYER	Présidente
Marie-Claude BOILY	Rapporteure
François DABIS	Rapporteur
Eugène MESSOU	Examinateur
Yazdan YAZDANPANAH	Examinateur
France LERT	Directrice de thèse
Rosemary DRAY-SPIRA	Co-directrice de thèse

Remerciements

Cette thèse est le résultat de trois années de travail au cours desquelles j'ai eu la chance de pouvoir compter sur le concours, le soutien, ou tout simplement la bonne humeur de nombreuses personnes que je souhaite remercier sincèrement ici.

En premier lieu bien sûr, mes directrices de thèse, France Lert et Rosemary Dray-Spira. Ce travail est le fruit de leur expérience, dont elles ont su me faire profiter, des enseignements qu'elles m'ont prodigués, ainsi que du soutien et de la confiance qu'elles m'ont exprimés. Elles ont su susciter en moi un vif intérêt pour les questions de santé publique et d'épidémiologie sociale. L'expérience acquise sous leur direction m'est inestimable.

Je garde à l'esprit que ce projet de thèse s'est construit sous l'impulsion d'Annabel Desgrées-du-Loû. C'est aussi grâce à elle que j'ai eu la chance de travailler sur une thématique aussi passionnante.

Je souhaite remercier Laurence Meyer, qui a accepté de présider le jury de cette thèse, ainsi que Marie-Claude Boily et François Dabis, qui ont accepté d'en être les rapporteurs. Merci également à Eugène Messou et Yazdan Yazdanpanah pour leur présence au sein de ce jury. C'est pour moi un honneur de voir ce travail évalué par des scientifiques de leur envergure.

Ce travail a largement profité de l'implication de Xavier Anglaret, Christine Danel, Raoul Moh, Delphine Gabillard et plus généralement de toute l'équipe du programme PAC-CI d'Abidjan. Leur savoir-faire en termes de recherche clinique et épidémiologique m'a donné l'opportunité de travailler sur des données d'une rare qualité. Je les remercie pour la pertinence constante de leurs remarques et l'accueil qu'ils m'ont réservé lors de mon séjour à Abidjan. Je remercie également Anne Bekelynck pour les échanges que nous avons eus sur nos thèses menées en parallèle et pour avoir guidé mes premiers pas à Cocody.

La bonne humeur de l'équipe 11 du CESP dans son ensemble m'a été précieuse durant ces trois années. Il serait trop long de citer ici toutes les personnes que j'ai pu y croiser et avec qui j'ai eu le plaisir de partager des bons moments, des cafés, des repas, et des discussions plus ou moins sérieuses selon les circonstances. J'ai une pensée particulière pour celles dont j'ai partagé le bureau: Afamia Kaddour, Pascale Lissouba, Éléonore Herquelot, Julie Bouscaillou, Cindy Aubrière, Kayigan d'Almeida et Élise Marsicano. Les mentions spéciales sont décernées à : Éléonore, pour tous ses conseils stats et ses macros SAS qui m'ont fait gagner des heures de copier/coller ; à Pascale, qui a toujours été là quand j'ai eu besoin d'un conseil, d'une référence bibliographique ou d'un coup de main pour mes candidatures en anglais ; et à Hermann Nabi, qui a été parfait dans le rôle de grand frère de recherche.

Merci à toutes celles et ceux avec qui j'ai partagé mes activités scientifiques au sein du CESP ou de l'ED420 et qui m'ont permis de sortir la tête de mon sujet: aux membres de l'association Doc 4'20, en particulier Stefanie Schütte et Jonathan Bernard ; au-même Jonathan et aux susmentionné·e·s Élise et Hermann pour l'organisation des séminaires des Docs/Postdocs du CESP.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'ED420, que je tiens à remercier pour la qualité de son enseignement et du suivi des doctorants et pour l'implication de son équipe, tout particulièrement Jean Bouyer, son directeur. Un immense merci à Audrey Bourgeois pour sa diligence et son implication, y compris dans la création de l'association des doctorants. Merci également à Josiane Warszawski, grâce à qui j'ai fait mes premières expériences dans l'enseignement universitaire.

Je ne voudrais pas manquer de saluer ici la cantine du CNRS de Villejuif et tout son personnel. Je suis sûr que les grandes tablées de l'équipe 11 resteront fidèles à la pudique réserve de Bruno et au sourire réconfortant de Malika, même s'il faudra pour cela faire tomber des barrières !

J'ai une pensée pour celles et ceux qui ont eu la patience et le courage de se lancer dans la relecture de tout ou partie de ce manuscrit. En particulier, un immense merci à Tarik Benmarhnia, pour sa relecture attentive et ses précieuses remarques, et à ma mère, Régine, pour sa chasse minutieuse aux fautes d'orthographe.

Merci enfin à ma famille et à tous mes amis, qui ont toujours été présents, m'ont inlassablement soutenu, et qui m'ont épargné (la plupart du temps) les plaisanteries ressassées qui font rager les thésards.

Et merci, évidemment, à Anaïs, tout simplement pour avoir été là.

Financement personnel

Cette thèse a été réalisée grâce à une bourse doctorale de l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) et a été préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Sommaire

Liste des tableaux 11

Liste des figures 13

Liste des abréviations utilisées 15

Valorisation scientifique dans le cadre du travail de thèse 17

I. Introduction générale 19

I.1. Ampleur et tendances de l'épidémie de VIH/SIDA 21

I.1.1. Contexte de l'épidémie de VIH en Afrique subsaharienne 21

I.1.2. Tendances de l'épidémie 23

I.1.3. La nécessité de nouvelles méthodes de prévention 24

I.2. Lien entre charge virale et transmission sexuelle 25

I.2.1. Taux de CD4, charge virale et lien avec la transmission 26

I.2.2. Effet du traitement ARV sur la CV plasmatique et CV dans les sécrétions génitales 28

I.3. L'effet préventif du traitement ARV à l'échelle individuelle 29

I.3.1. ARV et prévention de la transmission de la mère à l'enfant 31

I.3.2. Les premiers résultats observationnels 31

I.3.3. L'essai randomisé HPTN 052 : preuve du concept 34

I.3.4. Limites des études sur le niveau de protection individuel 35

I.4. Quel impact préventif à l'échelle populationnelle ? 37

I.4.1. Les travaux de modélisation 38

I.4.2. Les observations en populations : études écologiques et études de cohortes 42

I.4.3. Les prochaines étapes : essais contrôlés randomisés en population 44

I.5. Les questions restant ouvertes 45

II. Objectifs 49

II.1. Objectif général 51

II.2. Objectifs spécifiques 51
II.3. Présentation succincte des données 51
II.4. Justification du choix du contexte de la Côte d'Ivoire 52

III. L'essai Temprano-ANRS 12136 et l'étude Temprano Social-ANRS 12239 55

III.1. Justification de l'essai Temprano 57
III.1.1. Bénéfices cliniques du traitement ARV précoce 57
III.1.2. Considérations socio-comportementales autour du traitement précoce : le volet Temprano Social 58
III.1.3. Objectifs de l'étude Temprano Social 59
III.2. Méthodologie de l'essai 59
III.2.1. Mise à jour du protocole suite aux recommandations OMS 2010 61
III.2.2. Le volet d'étude Temprano Social 61

IV. Effet du traitement ARV précoce sur les comportements sexuels 65

IV.1. Introduction 67
IV.2. Population et méthodes 69
IV.2.1. Analyse statistique 69
IV.3. Résultats 70
IV.3.1. Population 70
IV.3.1. Comportements sexuels dans les 24 mois suivant l'inclusion 71
IV.3.2. Différences en fonction du type de partenariat 74
IV.3.3. Comportements sexuels avant/après initiation du traitement ARV parmi les patients du groupe standard 75
IV.4. Discussion 78

V. Estimation de l'effet du traitement ARV sur le risque de transmission VIH 83

V.1. Introduction 85
V.2. Population et méthodes 86
V.2.1. Analyse statistique 88
V.3. Résultats 89
V.3.1. Population 89
V.3.2. Comportements sexuels, rapports à risque et exposition du partenaire à une infection VIH, à M12 92
V.3.3. Estimation du taux de transmission à M12 94
V.3.1. Évolution de l'effet préventif du traitement ARV précoce entre M12 et M24 . 96
V.4. Discussion 98

VI. Étude des déterminants socio-comportementaux et contextuels du recours récent au dépistage du VIH dans la population générale de Côte d'Ivoire 105

VI.1. Introduction 107

VI.2. Population et méthodes 109

VI.2.1. Population 109

VI.2.2. Données collectées 109

VI.2.3. Analyses statistiques 110

VI.3. Résultats 111

VI.3.1. Caractéristiques de la population d'étude 111

VI.3.2. Recours au dépistage VIH 114

VI.3.3. Facteurs associés avec le dépistage VIH récent parmi les hommes 114

VI.3.4. Facteurs associés avec le dépistage VIH récent parmi les femmes en fonction d'une éventuelle proposition de test dans le cadre de soins prénataux 116

VI.4. Discussion 120

VII. Discussion générale 127

VII.1. Rappel des principaux résultats 129

VII.2. Complémentarité des données analysées et articulation avec les recommandations internationales 130

VII.2.1. Les données en population générale pour l'étude du recours au dépistage du VIH 131

VII.2.2. Les données d'essai contrôlé randomisé pour étudier l'effet du traitement ARV précoce 133

VII.2.3. Un paysage de recommandations changeant 137

VII.3. Quelle efficacité de *Tester et Traiter* en situation réelle ? 141

VII.3.1. Que peut nous apprendre l'exemple de la circoncision ? 141

VII.3.2. Comment permettre une entrée plus précoce dans les soins ? 142

VII.3.3. Le maintien dans les soins et l'observance au traitement 149

VII.3.4. Des questions émergentes quant à l'efficacité de *Tester et Traiter* 153

VII.3.5. Conclusion sur l'efficacité en situation réelle de *Tester et Traiter* 159

VIII. Conclusion, perspectives et ouverture 165

Références bibliographiques 171

Annexes 193

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des principales études portant sur l'efficacité du traitement antirétroviral pour prévenir la transmission du VIH..... 30

Tableau 2: Distribution des questionnaires remplis, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952). 71

Tableau 3 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952). 72

Tableau 4 : Tendances temporelles dans les comportements sexuels, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952)..... 74

Tableau 5 : Tendances temporelles dans les comportements sexuels, par groupe ARV et par type de partenariat. Enquête Temprano Social (N=1642 participants sexuellement actifs). 76

Tableau 6 : Tendances temporelles dans les comportements sexuels parmi les participants du groupe ARV standard, avant et après initiation du traitement ARV. Enquête Temprano Social (N=802). 77

Tableau 7: Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion, par groupe ARV. Étude Temprano Social, visite M12 (N=957). 91

Tableau 8: Comportements sexuels dans les 12 derniers mois, par groupe ARV. Enquête Temprano Social, visite M12 (N=957). 93

Tableau 9: Analyses de sensibilité pour l'estimation des taux de transmission VIH au dernier rapport sexuel dans le mois (pour 10 000 personnes) et estimation de l'effet préventif de la stratégie ARV précoce. Enquête Temprano Social, visite M12 (N=957). 97

Tableau 10: Distribution pondérée des caractéristiques sociodémographiques, comportementales et relatives au VIH parmi les inclus. Enquête EIS-CI, 2005 (N=7320). 113

Tableau 11: Caractéristiques associées au dépistage VIH récent en analyse uni- et multivariée parmi les hommes. Enquête EIS-CI, 2005 (N=3438). 115

Tableau 12: Caractéristiques associées au dépistage VIH récent en analyse univariée parmi les femmes (N=3882), en fonction d'une éventuelle proposition de test dans le cadre de soins prénataux dans les deux dernières années. Enquête EIS-CI, 2005. 118

Tableau 13: Caractéristiques associées au dépistage VIH récent en analyse multivariée parmi les femmes (N=3882), en fonction d'une éventuelle proposition de test dans le cadre de soins prénataux dans les deux dernières années. Enquête EIS-CI, 2005. 119

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence du VIH dans la population adulte, par région OMS (chiffres OMS 2011). . 22

Figure 2 : Nombre de personnes bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, par région, 2002-2011. 23

Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection à VIH : évolution du nombre de CD4 et de la charge virale. 26

Figure 4 : Taux de transmission moyen du VIH-1 parmi 415 couples, en fonction du sexe et du niveau de CV plasmatique du partenaire VIH-positif. 28

Figure 5: Schéma de randomisation de l'essai Temprano-ANRS 12136. 60

Figure 6 : Comportements sexuels à l'inclusion (M0), à 12 mois (M12) et 24 mois M24) après inclusion, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952). 73

Figure 7: Schéma explicatif de la méthodologie de l'estimation de l'effet préventif du traitement ARV précoce. 88

Figure 8: Distribution des charges virales plasmatiques (log10 copies/mL), par stratégie ARV... 92

Figure 9: Caractéristiques du dernier rapport sexuel, par groupe ARV. Enquête Temprano Social, visite M12 (N=957). 94

Figure 10: Estimation du taux de transmission VIH lors du dernier rapport dans le dernier mois, par stratégie ARV. Étude Temprano Social, visite M12 (N=957). 95

Figure 11: Évolution entre M12 et M24 des taux de transmission VIH estimés lors du dernier rapport dans le dernier mois pour 10 000 participants, par stratégie ARV. Étude Temprano Social, visite M12 (N=957) et M24 (N=1240). 98

Liste des abréviations utilisées

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales

ARV : antirétroviral

DHS : *Demographic and Health Survey* (Enquête démographique et Sanitaire)

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

EIS-CI : Enquête sur les Indicateur du Sida en Côte d'Ivoire

HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

INH : Isoniazide

IQQ : Intervalle Interquartile

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations-Unies pour le VIH/SIDA

OR : Odds Ratio

ORa : Odds Ratio ajusté

PA : Personne-Année

PEPFAR : U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (Plan d'urgence du président américain contre le SIDA)

PrEP ; Prophylaxie pré-Exposition

PTME : Prévention de la Transmission de la Mère à l'Enfant

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

TasP : *Treatment as Prevention* (Traitement comme Prévention)

TI : Taux d'Incidence

UDI : Usagers de Drogues Injectables

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Valorisation scientifique dans le cadre du travail de thèse

Articles dans des revues à comité de lecture :

Jean K, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R (2012) Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities. *PLOS ONE* 7: e41353. doi:10.1371/journal.pone.0041353.

Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrées-du-Loû A, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R (2013) Effect of early antiretroviral therapy on sexual behaviors and HIV-1 transmission risk in adults with diverse heterosexual partnership status in Côte d'Ivoire. *Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1093/infdis/jit470.

Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Desgrées-du-Loû A, N'takpe JB, Le Carrou J, Eholie S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R. Decrease in sexual risk behaviors after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Côte d'Ivoire (Soumis).

Présentations orales en congrès internationaux:

Jean K, Dray-Spira R, Lert F (2011) Social Barriers to Uptake of HIV Testing in Côte d'Ivoire. *16th Int. Conf. on AIDS & STIs in Africa (ICASA*), Addis Ababa, Ethiopia.

Jean K, Dray-Spira R, Lert F (2012) Barrières au recours au dépistage parmi les femmes en Côte d'Ivoire Genève. *AFRAVIH - 6ème Conf. Francophone VIH/SIDA*, Genève, Suisse.

Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrées-du-Loû A, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R (2013) Early Antiretroviral Treatment, Sexual Behaviors and HIV-1 Transmission Risk: Estimates from the Temprano-ANRS12136 Randomized Controlled Trial (Abidjan, Côte d'Ivoire). *7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*, Kuala Lumpur, Malaysia (Abstract Number: MOAC0201).

Présentations affichées en congrès internationaux:

Jean K, Gabillard D, Moh R, Desgrées-du-Loû A, Anglaret X, Dray-Spira R (2013) Traitement antirétroviral précoce et transmission du VIH-1 : Estimations à partir de l'essai Temprano (Abidjan, Côte d'Ivoire). *Congrès ADELF-SFSP Santé Publique et Prévention*, Bordeaux, France.

Mémorandum :

Jean K, Anglaret X, Dray-Spira R (2011) Note de synthèse sur le dépistage du VIH en Côte d'Ivoire, *à l'attention du Pr. Thérèse N'Dri-Yoman, Ministre de la Santé et de la Lutte contre le SIDA de Côte d'Ivoire*. Programme PAC-CI, site ANRS de Côte d'Ivoire.

I. Introduction générale

I.1. Ampleur et tendances de l'épidémie de VIH/SIDA

I.1.1. Contexte de l'épidémie de VIH en Afrique subsaharienne

Depuis le début des années 1980, qui ont vu la description des premiers cas de SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Acquise) en 1981 et la découverte du virus responsable de ce syndrome en 1983, on estime que le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) aurait été responsable de plus de 25 millions de décès à travers le globe. Actuellement, le programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) estime à 34 millions (entre 31,4 et 35,9) le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde, avec un nombre de nouvelles infections estimé à 2,5 millions (entre 2,2 et 2,8) pour l'année 2011 (UNAIDS 2012). Pour cette même année, l'ONUSIDA estime à 1,7 million le nombre de décès liés au SIDA. D'après les estimations du projet « Global Burden of Disease » (Charge mondiale de morbidité, en français), le VIH/SIDA arriverait au 6ème rang dans le classement des maladies en terme de mortalité et de nombre d'années de vie perdues (Lozano et al. 2012). Ces chiffres globaux cachent de grandes disparités régionales. Ainsi, dans certaines régions du globe, comme l'Afrique australe, orientale et centrale, la Thaïlande et certains pays des Caraïbes, le VIH/SIDA arriverait au premier rang des causes d'années de vie perdues (Ortblad et al. 2013).

L'Afrique subsaharienne paie un tribut particulièrement lourd à cette épidémie. Alors qu'elle n'héberge que 12% de la population mondiale, elle concentrerait près de 70% des personnes infectées par le VIH, et environ la même proportion des décès liés à cette infection (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011). On estime à l'échelle du sous-continent que près d'un adulte sur 20 serait infecté (4,9%), contre moins de 1 sur 100 (0,8%) dans le reste du monde (Figure 1), même si de grandes disparités régionales existent. La plupart des pays d'Afrique subsaharienne présentent une épidémie

généralisée[1], le virus circulant dans tous les groupes de la population. La transmission du VIH y survient essentiellement par deux modes : la transmission hétérosexuelle et la transmission de la mère à l'enfant, durant la grossesse, la naissance ou l'allaitement (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011). Si ces deux modes de transmissions sont responsables de la majorité des nouvelles infections, l'épidémie circule également parmi des groupes à risque, via la transmission homosexuelle chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) et la transmission sanguine chez les usagers de drogues injectables (UDI) (Case et al. 2012).

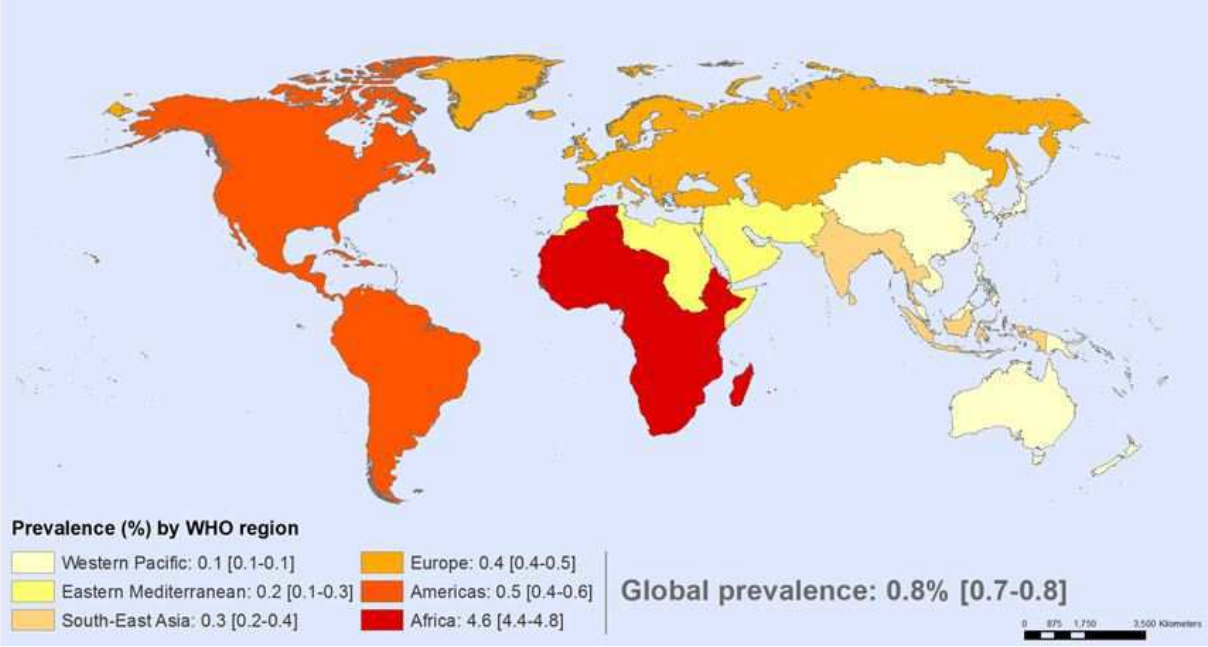

Figure 1 : Prévalence du VIH dans la population adulte, par région OMS (chiffres OMS 2011).
Source OMS : http://www.who.int/gho/hiv/hiv_013.jpg

[1] D'après la terminologie de l'ONUSIDA, une épidémie est dite généralisée quand elle perdure par transmission hétérosexuelle et quand la prévalence du VIH est supérieure à 1% chez les femmes enceintes bénéficiant d'un suivi périnatal (UNAIDS 2011). Cette définition basée sur la séroprévalence est néanmoins en train d'évoluer. En 2013 selon l'OMS, pour qu'une épidémie soit généralisée, le VIH doit être établi dans la population générale et une large proportion des transmissions doit intervenir en dehors des groupes à risques (professionnels du sexe, usagers de drogues intraveineuses, hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes) (WHO-UNAIDS 2013).

I.1.2. Tendances de l'épidémie

Malgré le fardeau que fait peser le VIH sur le continent Africain, la tendance des dernières années est plutôt à un recul de l'épidémie.

L'ONUSIDA considère qu'à l'échelle mondiale le pic de mortalité liée au SIDA a été atteint en 2005. Ainsi, la mortalité enregistrée en 2011 était inférieure de 24% à celle enregistrée au moment du pic ; et 2013 est la 7ème année de déclin de la mortalité liée au SIDA. Ces progrès considérables sont dus entre autres à la diffusion rapide et soutenue entre 2002 et 2011 des traitements antirétroviraux (ARV) dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, et en particulier en Afrique subsaharienne (Figure 2).

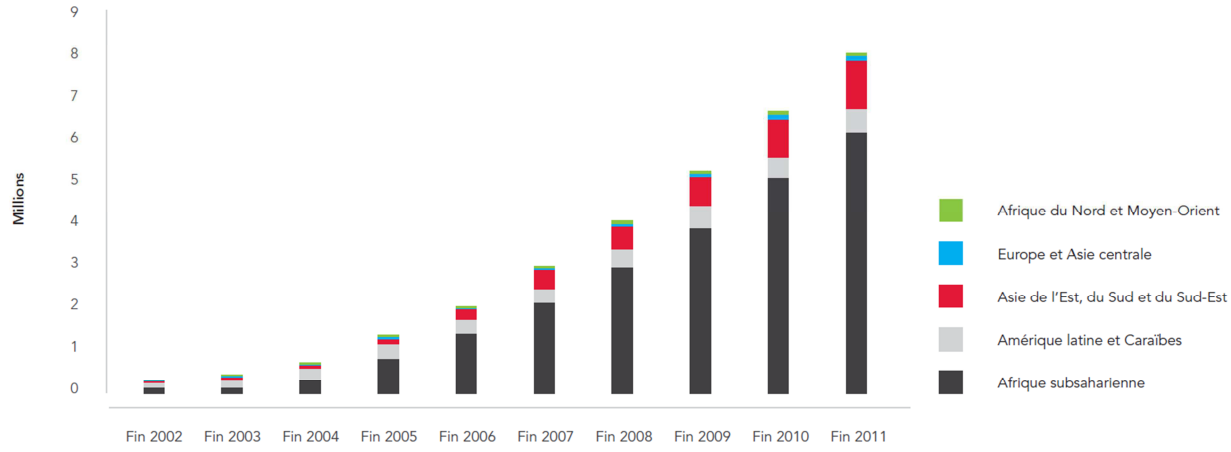

Figure 2 : Nombre de personnes bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, par région, 2002-2011.
Figure reprise d'après (UNAIDS 2012).

Cette tendance à la baisse de la mortalité a été précédée d'un recul du nombre de nouvelles infections dès la fin des années 1990. À l'échelle mondiale, le pic d'incidence aurait été atteint autour de 1997 (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011). Cette diminution a été particulièrement marquée et soutenue en Afrique subsaharienne : globalement, le nombre de nouvelles infections a ainsi diminué de 25%

entre 2001 et 2011 ; et, en 2011, l'incidence du VIH était en diminution dans près de la moitié des pays du continent (UNAIDS 2012).

Des résultats ont montré que ce recul des nouvelles infections ne reflétait pas seulement l'histoire naturelle de l'épidémie, mais qu'il était dû également en partie à une évolution des comportements sexuels et préventifs (Hallett et al. 2006; Gregson et al. 2006). Si la conscience et la crainte de la mortalité liée au SIDA ou encore la dégradation de la situation économique semblent avoir joué un rôle dans l'évolution des comportements sexuels dans certains contextes (Halperin et al. 2011), des politiques de prévention promouvant par exemple le recul de l'âge d'entrée en sexualité ou l'usage du préservatif ont également montré leur potentiel à influencer le cours de l'épidémie (Coates et al. 2008).

I.1.3. La nécessité de nouvelles méthodes de prévention

Les succès obtenus dans les domaines de la prévention du VIH et de l'accès au traitement antirétroviral ne sont cependant pas suffisants pour une réponse efficace à une épidémie dont le déclin est encore trop lent, comme en témoignent les chiffres récents présentés plus haut. Ainsi, pour l'année 2012, on estime que pour 2 personnes initiant un traitement antirétroviral, 5 personnes étaient nouvellement infectées par le VIH (UNAIDS 2012). C'est dans ce contexte que se fait sentir le besoin de nouveaux outils et nouvelles stratégies de prévention.

En complément des politiques de prévention promouvant des changements dans les comportements sexuels ont émergé ces dernières années de nouvelles stratégies de prévention dites biomédicales, c'est-à-dire reposant sur des techniques médicales ou des produits pharmaceutiques. Si le graal qu'est le vaccin préventif contre le VIH ne semble toujours pas accessible à moyen terme (Haynes & McElrath 2013), l'efficacité de la circoncision n'est plus à démontrer. Cette intervention est désormais implémentées en population, même si sa couverture doit encore être élargie (WHO-UNAIDS 2008). D'autres stratégies, basées sur le traitement antirétroviral, sont encore au banc d'essai. Elles visent à réduire l'infectiosité des personnes infectées par le VIH (*TasP*, pour *Treatment*

as Prevention) ou à diminuer la susceptibilité des personnes non infectées (*PrEP*, pour *Pre-Exposure Prophylaxis,* prophylaxie pré-exposition en français).

Depuis son émergence dans les débats internationaux, le concept de *Treatment as Prevention* (abrégé par *TasP*, et traduit en français par *Traitement comme Prévention*) a cristallisé un immense espoir quant à son potentiel pour infléchir l'épidémie de VIH (Montaner et al. 2006; Granich et al. 2009). Cette stratégie, qui repose sur la diminution de l'infectiosité grâce au traitement antirétroviral chez les patients VIH-positifs, a été explorée à travers des études épidémiologiques aux schémas et aux résultats variables. Ces études avaient en commun d'estimer l'ampleur de cet effet préventif, tant au niveau individuel que populationnel. Dans cette introduction, nous nous proposons de présenter tout d'abord les données biologiques essentielles à la compréhension de cette stratégie de prévention, puis, en présentant le corpus des principales données épidémiologiques disponibles concernant le *TasP*, nous tenterons de circonscrire l'ensemble des connaissances relatives à ce sujet afin d'en faire ressortir les questions restant en suspens.

I.2. Lien entre charge virale et transmission sexuelle

L'histoire naturelle de l'infection à VIH est classiquement divisée en trois phases différentes : la phase d'infection aiguë (ou primo-infection), la phase de latence (ou infection chronique) et le stade clinique SIDA. L'évolution de l'infection est suivie cliniquement via deux principaux indicateurs biologiques complémentaires : le taux de CD4 (exprimé en nombre de cellules par mm^3 de sang), marqueur de l'état immunitaire du sujet, et la charge virale (nombre de particules d'ARN viral par mL de plasma sanguin), indicateur de l'activité de réplication du virus (Mellors et al. 1997).

Durant la phase d'infection aiguë, qui peut durer plusieurs semaines après la contamination par le VIH, le taux de CD4 diminue rapidement, alors que la charge virale (CV) marque un pic élevé (Figure 3). Le sujet peut présenter durant cette phase des symptômes variés et assez communs, pouvant rappeler les symptômes grippaux. Vient ensuite la phase de latence (ou infection chronique), asymptomatique, dont la durée peut varier considérablement d'un individu à l'autre (entre 5 et 15 ans).

Durant cette phase, le taux de CD4 diminue lentement, alors que la CV reste assez stable ou connaît une lente augmentation. En l'absence de traitement, la phase asymptomatique aboutit à l'apparition de symptômes généraux et/ou de maladies opportunistes répertoriées qui correspondent au stade clinique SIDA. La diminution du taux de CD4 se poursuit durant cette phase et, parallèlement, la CV connaît une très forte augmentation. Au bout de quelques mois ou quelques années, ce stade conduit au décès du sujet.

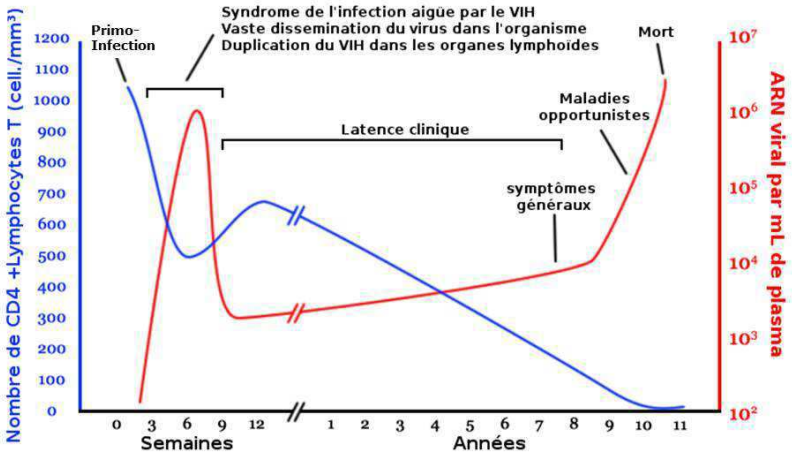

Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection à VIH : évolution du nombre de CD4 et de la charge virale.
Figure Wikimedia common.

I.2.1. Taux de CD4, charge virale et lien avec la transmission

Bien que leurs évolutions au cours de l'infection à VIH soient corrélées, les bio-marqueurs que sont le taux de CD4 et la CV ne sont pas porteurs du même type d'information. Comme nous l'avons déjà mentionné, le taux de CD4 est un marqueur de l'état immunitaire du sujet. En effet, les lymphocytes CD4 sont considérés comme les principales cellules régulatrices du système immunitaire. Ce sont par ailleurs des cellules spécifiquement visées par le VIH, ce qui explique le

déclin du taux de CD4 au cours de l'infection chronique. Le taux de CD4 est un des critères principaux pour l'initiation, ou non, d'un traitement ARV chez un patient. Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'initiation du traitement ARV sont en effet basées sur des seuils de CD4 et/ou sur l'apparition de symptômes liés au VIH (WHO 2013a; WHO 2010a; WHO 2006).

La charge virale est par ailleurs considérée comme le meilleur prédicteur de l'infectiosité d'une personne infectée par le VIH, avec l'existence d'une relation dose-réponse entre l'augmentation de la CV et l'augmentation de la transmission du virus. Cette relation dose-réponse a été mise en évidence pour la transmission verticale (de la mère à l'enfant) (Garcia et al. 1999) comme pour la transmission hétérosexuelle (Quinn et al. 2000). En ce qui concerne la transmission hétérosexuelle, l'existence de cette relation a été démontrée en 2000 par une étude de séroconversion menée en Ouganda parmi 415 couples stables sérodifférents (un partenaire VIH-positif, l'autre VIH-négatif).

L'étude, dont l'objectif était d'identifier les facteurs de risque de la transmission sexuelle du VIH, a montré que pour chaque augmentation d'un facteur 10 dans la CV, le risque de transmission augmentait d'un facteur 2,45 (résultats reproduits en Figure 4). Aucun événement de transmission n'avait été observé pour des niveaux de CV inférieurs à 1500 copies/mL. Dans l'analyse multivariée, le niveau de CV plasmatique s'avérait être le principal prédicteur du risque de transmission sexuelle du VIH.

Le VIH peut présenter des niveaux de réplication variables dans les différents compartiments biologiques du corps humain. En pratique clinique, la charge virale est généralement mesurée dans le plasma sanguin ; on parle de charge virale plasmatique ou périphérique. Or, en ce qui concerne la transmission sexuelle du VIH, la quantité de virus déterminante est celle qui présente directement dans les sécrétions génitales. La relation entre CV plasmatique et transmission sexuelle du VIH a donc été expliquée par le fait que la CV mesurée dans le sang pouvait être considérée comme un bon proxy de la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles, ce qui avait été documenté par des études antérieures (Vernazza et al. 1997; Hart et al. 1999).

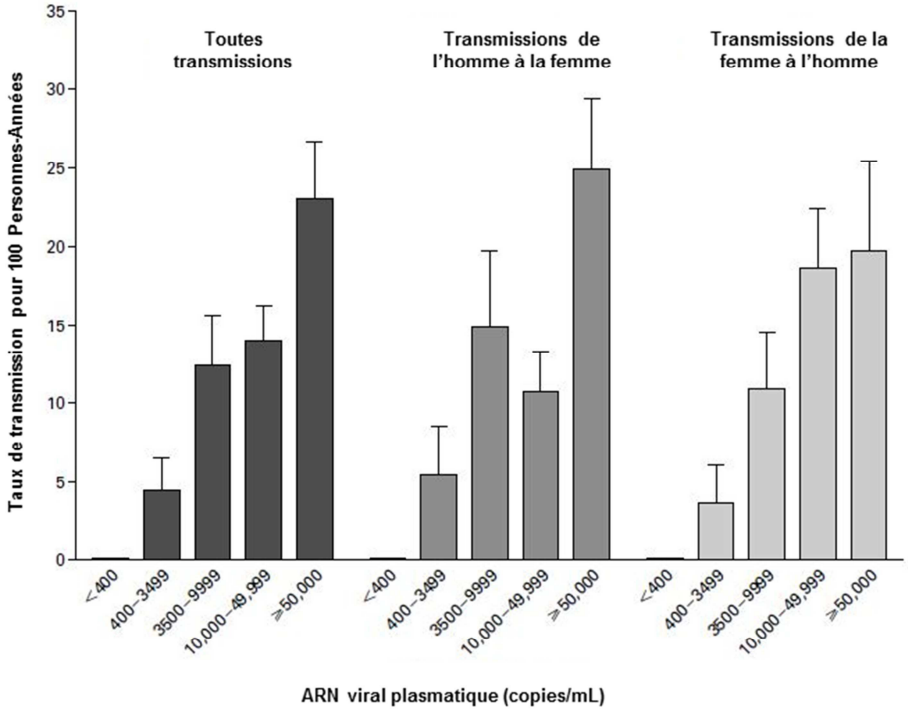

Figure 4 : Taux de transmission moyen du VIH-1 parmi 415 couples, en fonction du sexe et du niveau de CV plasmatique du partenaire VIH-positif.
Figure reprise d'après Quinn et al., 2000.

I.2.2. Effet du traitement ARV sur la CV plasmatique et CV dans les sécrétions génitales

En bloquant les mécanismes de réplication du virus, les multi-thérapies antirétrovirales, dont l'efficacité a été démontrée pour la première fois en 1996, induisent chez le sujet traité une diminution de la charge virale. Cette diminution conduit généralement à des niveaux de charge virale indétectables dans le plasma sanguin dès les premières semaines suivant l'initiation du traitement (Gulick et al. 1997; Wolbers et al. 2007). Une augmentation progressive du taux de CD4 ainsi qu'une amélioration générale de l'état de santé font également suite à l'initiation du traitement antirétroviral (ARV) (Hughes et al. 1998; Wolbers et al. 2007).

Si l'initiation d'un traitement ARV a pour conséquence une diminution de la CV plasmatique, qu'en est-il de l'effet du traitement sur l'excrétion du virus dans les sécrétions sexuelles, qui détermine le risque de transmission sexuelle ? Plusieurs études ont décrit qu'une diminution de CV dans le plasma suite à l'initiation d'un traitement ARV était généralement suivie de diminutions de la CV dans les fluides séminaux, vaginaux et rectaux (Gupta et al. 1997; Vernazza et al. 2000; Kotler et al. 1998). Cependant, en présence d'Infections Sexuellement Transmissibles (IST) ou d'inflammation génitale de type ulcère, on a pu observer des CV génitales détectables chez des individus ayant pourtant des CV plasmatiques non détectables (Politch et al. 2012).

Comme on l'a vu, un lien robuste relie la transmission sexuelle du VIH et la charge virale. Par ailleurs, nous avons vu que le traitement ARV faisait diminuer la charge virale dans le sang et dans les sécrétions sexuelles. On voit donc se dessiner l'hypothèse d'un effet du traitement ARV sur la transmission du VIH.

I.3. L'effet préventif du traitement ARV à l'échelle individuelle

Le traitement ARV comme prévention de la transmission VIH, ou *TasP*, est au cœur des discussions internationales depuis la fin des années 2000. Cette stratégie de prévention découle pourtant de tout un corpus de résultats épidémiologiques dont les premiers datent du début des années 1990.

À partir des données et des connaissances disponibles à un certain moment ou par la mise en place d'essais *ad hoc*, des études épidémiologiques de natures très diverses ont permis de mieux appréhender et évaluer l'effet préventif du traitement ARV, tant au niveau individuel (*i.e.* sur le risque d'acquisition du VIH pour le partenaire d'une personne infectée) que populationnel (*i.e.* sur l'incidence du VIH mesurée à l'échelle d'une communauté). Les travaux que nous avons considérés les plus notables sont présentés en Tableau 1 et décrits plus en détail ci-dessous.

Tableau 1 : Synthèse des principales études portant sur l'efficacité du traitement antirétroviral pour prévenir la transmission du VIH.

Échelle étudiée	Type d'étude	Étude / Référence	Objectif	Contexte d'étude	Résultats	Limites
Individuelle (transmission verticale)	Essai contrôlé randomisé PTME	Connor, 1994 (ACTG-076)	Mesure de l'impact préventif du traitement ARV pour la transmission verticale	États-Unis et France	Efficacité des ARV pour réduire la transmission verticale: réduction de 67,5%	N'informe pas sur le risque de transmission sexuelle
Individuelle (transmission sexuelle)	Études observation-nelles	Musicco, 1994; Castilla, 2005; Bunnel, 2006 Donnel, 2010; Reynolds, 2011;	Comparaison du risque d'infection à VIH chez les partenaires de patients séropositifs traités vs. non-traités par ARV	variable: pays à hauts/ faibles revenus	Réduction de la transmission allant de 50% à 98%	Limite des études observationnelles: sujettes à des effets confondants; impact du traitement sur les comportements sexuels?
	Méta-analyse	Attia, 2009	Synthèse des résultats des études observationnelles	variable: pays à hauts/ faibles revenus	92% de réduction de la transmission	Limite des études observationnelles: sujettes à des effets confondants; impact du traitement sur les comportements sexuels?
	Essai contrôlé randomisé	Cohen, 2011 (HPTN 052)	Comparaison du risque d'infection à VIH chez les partenaires de patients séropositifs traités précocement aux ARV vs. traités selon recommandations standards	9 pays (pays à hauts/ faibles revenus)	96% de réduction de la transmission	Limitée aux couples stables sérodifférents; n'informe pas sur l'impact préventif attendu en population
Populationnelle (transmission sexuelle)	Modélisation	Granich, 2008 ; Eaton, 2012	Évaluation de l'impact préventif en population de différents scénarios basés sur le traitement ARV	Afrique du Sud	Potentiel du traitement ARV pour réduire l'incidence du VIH en population: ampleur variable de la réduction.	Résultats (très) sensibles aux hypothèses retenues; pas de prise en compte d'un éventuel effet du traitement ARV sur les comportements sexuels
	Études écologiques	Das, 2010; Montaner, 2010;	Mesure de la relation entre nombre de nouveaux cas de VIH diagnostiqués et nombre de patients séropositifs traités aux ARV à l'échelle d'une région	San Francisco; Colombie britan-nique	Corrélation négative entre nombre de patients séropositifs sous ARV et nombre de nouveaux diagnostics de VIH	Potentielle erreur de type écologique; repose sur les cas de VIH diagnostiqués (et non cas incidents) ; résultats non répliqués dans certains contextes
	Étude observation-nelle (cohorte)	Tanser, 2013	Mesure de l'association entre risque individuel d'acquisition du VIH et couverture ARV dans la communauté proche	Afrique du Sud	Réduction significative du risque d'acquisition du VIH dans les communautés à haute couverture ARV	Pas de réduction de l'incidence du VIH sur la période d'étude
	Essai contrôlé randomisé en cluster	TasP-ANRS 12249; PopART-HPTN 071	Mesure de l'impact de stratégies de prévention basées sur le traitement ARV immédiat sur l'incidence en population	Afrique australe	Attendus (2017 ?)	Conditions expérimentales différentes de la situation réelle

I.3.1. ARV et prévention de la transmission de la mère à l'enfant

S'il s'est imposé assez récemment dans les discussions scientifiques internationales, le paradigme du traitement ARV comme prévention de la transmission VIH est pourtant apparu assez tôt dans l'histoire de l'épidémie de VIH/SIDA. Il a tout d'abord été mis à l'épreuve dans le cadre de la Prévention de la Transmission Mère-Enfant (PTME). En effet, l'essai ACTG-076, le premier essai randomisé à avoir montré l'efficacité de la zidovudine dans la prévention de la transmission périnatale, a été conduit entre 1991 et 1993. Ses résultats ont montré une réduction de 67,5% (Intervalle de confiance à 95%, IC95% : 40,7-82,1%) de la transmission verticale dans le groupe des femmes traitées à la zidovudine durant la période périnatale par rapport au groupe contrôle (Connor et al. 1994).

Depuis, grâce aux nouvelles combinaisons d'ARV et aux nouvelles stratégies d'administration des traitements, le risque de transmission à l'enfant est devenu quasi nul pour une femme traitée tôt au cours sa grossesse (Blanche & Warszawski 2013). Dans le cadre de la transmission verticale du VIH, l'utilisation du traitement ARV afin de prévenir la transmission est donc connue et mise en pratique efficacement depuis de nombreuses années, même si des progrès restent à faire dans la couverture des services de PTME en Afrique subsaharienne (Stringer et al. 2010).

C'est donc dans le domaine de la PTME qu'ont été obtenues les premières preuves expérimentales du concept du traitement ARV comme prévention. L'élargissement de ce concept à la transmission sexuelle a néanmoins nécessité d'autres résultats.

I.3.2. Les premiers résultats observationnels

Comme nous l'avons déjà dit, l'engouement pour le traitement ARV comme stratégie de prévention de la transmission sexuelle du VIH semble assez récent. Pourtant, le premier résultat suggérant un effet préventif du traitement ARV sur la transmission sexuelle du VIH date de 1994

(Musicco et al. 1994). Il s'agissait d'une étude de cohorte conduite en Italie sur 436 couples hétérosexuels sérodifférents parmi lesquels le partenaire masculin était VIH-positif. Au sein de la cohorte, environ 15% des hommes présentaient des symptômes d'une infection avancée et avaient été mis sous monothérapie de zidovudine. Chez ces patients, et après ajustement sur l'état d'avancement de l'infection VIH, le taux de transmission à la partenaire féminine était réduit de 50% (IC95% : 10-90%) par rapport au taux mesuré chez les couples non traités.

Étonnamment, plus de 10 années ont été nécessaires avant que ces premiers résultats ne soient répliqués. Peut-être a-t-il fallu attendre l'essor des multi-thérapies et la démonstration du lien entre niveau de charge virale et risque de transmission sexuelle du VIH (Quinn et al. 2000) pour que la question de l'effet du traitement ARV sur la transmission du VIH soit de nouveau posée. En 2005, Castilla *et al.* publiaient les résultats d'une étude transversale réalisée entre 1991 et 2003 chez 393 personnes réalisant pour la première fois un test VIH et dont l'unique facteur d'exposition au virus était le fait d'être en partenariat hétérosexuel stable avec un partenaire infecté. Les auteurs ont montré que la prévalence du VIH mesurée chez ces personnes avait diminué de 80% après l'introduction des multi-thérapies ARV gratuites en Espagne, en 1997 (Castilla et al. 2005). Par ailleurs, l'étude rapportait que, parmi les personnes dont le partenaire VIH-positif était traité, aucune infection n'avait été observée ; alors que la prévalence du VIH était de 8,7% chez les partenaires de personnes infectées et non traitées.

Par la suite, plusieurs études observationnelles longitudinales ont documenté un risque de transmission du VIH réduit au sein de cohortes de couples pour lesquels le partenaire infecté était traité aux ARV, et ce à partir d'effectifs variables et dans des contextes géographiques divers (Melo et al. 2008; Del Romero et al. 2008) dont l'Afrique subsaharienne (Bunnell et al. 2006; Kayitenkore et al. 2006; Reynolds et al. 2011). Les résultats de ces différentes études ont été synthétisés en 2009 par une méta-analyse qui estima à 92% la réduction du risque de transmission au partenaire pour les personnes infectées par le VIH et traitées aux ARV par rapport à des personnes infectées et non traitées (Attia et al. 2009).

Parallèlement, en 2008, la Commission Fédérale Suisse pour les problèmes liés au SIDA avait réalisé une synthèse des données épidémiologiques et biologiques disponibles et relatives à

l'effet du traitement ARV sur le risque de transmission du VIH. Cette prise de position, désormais connue comme le *Swiss Statement*, affirmait que « *une personne séropositive ne souffrant d'aucune autre MST* [Maladie Sexuellement Transmissible] *et suivant un traitement antirétroviral avec une virémie entièrement supprimée ne transmet pas le VIH par voie sexuelle* », et les auteurs chiffraient, en cas de suppression totale de la virémie (CV en dessous du seuil de détectabilité depuis au moins 6 mois), le risque résiduel de transmission du VIH dans le cas d'un rapport sexuel non protégé à moins de 1 pour 100 000 (Vernazza et al. 2008).

Enfin, ces résultats observationnels ont été encore renforcés en 2010 par une étude aux effectifs sans précédents. Elle portait sur une cohorte de 3381 couples sérodifférents recrutés dans 7 pays africains et a montré que, sur 103 événements de transmission VIH confirmés par des données génétiques, une seule transmission était due à un participant infecté sous traitement ARV. Ce chiffre équivalait à une diminution du taux de transmission de 92% par rapport à ce qui était observé pour les participants infectés mais non traités (Donnell et al. 2010). La plupart des cas de transmissions ayant été observés à de hauts niveaux de CV (>50 000 copies/mL), les auteurs de l'étude proposaient que, dans un but de prévention de la transmission, les patients à hauts niveaux de CV soient priorisés pour l'accès aux ARV, quels que soient leurs niveaux de CD4.

Ainsi, de 2005 à 2010, de nombreux résultats ont été dans le sens d'un effet protecteur important du traitement ARV sur la transmission du VIH à l'échelle individuelle (*i.e.* à l'échelle du partenaire du patient traité). Cependant, comme il a été souligné, tous ces résultats reposaient sur des études de type observationnel, ce qui limite la possibilité d'établir un lien causal entre ARV et réduction de la transmission. En effet, toutes ces études font intrinsèquement l'hypothèse que les sujets comparés (*i.e.* individus traités vs. non traités) ne diffèrent que par leur statut de traitement. Or, individus traités et non traités peuvent différer sur d'autres points. On peut notamment s'attendre à des différences dans l'état de santé, les personnes traitées présentant généralement une santé plus détériorée. Dans le contexte particulier de l'infection à VIH, il a été montré que l'état de santé joue un rôle déterminant sur les comportements sexuels (De Vincenzi 1994; Siegel et al. 2006; Sarna et al. 2009). L'effet protecteur pourrait finalement ne refléter qu'un état de santé différent entre sujets sous

ARV et sujets non traités. La plupart des études ont tenté de contrôler ce biais, par exemple en ajustant sur la présence de symptômes (Musicco et al. 1994; Castilla et al. 2005) ou sur le niveau de CD4 (Castilla et al. 2005; Donnell et al. 2010). Mais il reste toujours le risque d'un effet confondant non pris en compte dans l'étude et mimant un lien causal entre traitement ARV et transmission du VIH. On voit donc que la démonstration rigoureuse de l'effet du traitement ARV sur le risque individuel de transmission du VIH nécessite des données qualitativement différentes.

I.3.3. L'essai randomisé HPTN 052 : preuve du concept

C'est sur la base de ces considérations que l'essai randomisé HPTN 052 a été conduit, afin d'obtenir la preuve formelle du concept de prévention de la transmission sexuelle du VIH par le traitement ARV à l'échelle individuelle (Cohen et al. 2007).

L'essai HPTN 052 a été conduit sur 1763 couples stables sérodifférents inclus dans 9 pays d'Amérique, d'Afrique et d'Asie entre 2007 et 2010. Les partenaires séropositifs étaient inclus à des niveaux de CD4 compris entre 350-550/mm^3 (*i.e.* au-dessus du seuil d'initiation du traitement recommandé par l'OMS jusqu'en 2010, (WHO 2006), puis randomisés pour la moitié dans un bras où ils initiaient un traitement ARV immédiatement après inclusion (bras précoce), et pour l'autre moitié dans un bras où ils initiaient le traitement ARV après un déclin du taux de CD4 (deux mesures consécutives <250/mm^3) ou à l'apparition de maladies classant SIDA (bras tardif). Les résultats de l'essai ont reposé sur des critères de jugements principaux d'ordres préventif (transmission du VIH au partenaire non infecté) et clinique (mortalité ou morbidité liée au VIH).

En avril 2011, le comité indépendant de sécurité et de contrôle des données considéra que l'analyse intermédiaire nécessitait d'interrompre l'essai et d'en publier les résultats. Vingt-huit événements de transmission VIH intra-couple confirmés par les données génétiques avaient été observés : 1 dans le groupe traité précocement (Taux d'Incidence [TI]: 0,1 pour 100 Personnes-Années [PA]) contre 27 dans le bras tardif (TI : 1,7 /100PA), représentant un effet protecteur du traitement ARV précoce de 96% sur la transmission du VIH (Cohen et al. 2011). Les auteurs notaient par ailleurs que, 3 mois après inclusion, 89% des patients du bras précoce avaient une CV

indétectable ; et que la seule transmission ayant eu lieu dans le bras précoce était intervenue peu de temps après l'initiation du traitement par le partenaire infecté.

Sur le plan clinique, une réduction de 41% de la morbi-mortalité liée au VIH avait été observée dans le bras précoce comparativement au bras standard, sans qu'une différence soit observée dans la fréquence des événements indésirables (principalement : infections, troubles métaboliques, gastro-intestinaux, nutritionnels et psychiatriques).

L'essai contrôlé randomisé est considéré comme l'étalon-or des études épidémiologiques, car la randomisation permet de répartir équitablement tous les facteurs potentiellement confondants (connus ou non) entre le bras recevant l'intervention et le bras contrôle. Les résultats de l'essai HPTN 052, largement commentés depuis[2], ont ainsi apporté la preuve de l'efficacité du traitement ARV pour prévenir la transmission sexuelle du VIH aux partenaires des patients traités. L'essai a également mis en évidence les bénéfices cliniques individuels d'un traitement initié précocement pour les patients eux-mêmes. Ces résultats ont été pris en compte en 2012 par l'OMS, qui a alors recommandé de proposer le traitement ARV pour toutes les personnes infectées en couple avec un partenaire VIH-négatif, quels que soient leurs niveaux de CD4 ou leurs symptômes (WHO 2012). Ils sont également rentrés en ligne de compte pour les recommandations 2013 prônant le traitement ARV au seuil de 500 CD4/mm^3 (WHO 2013a).

I.3.4. Limites des études sur le niveau de protection individuel

Tant en ce qui concerne les études observationnelles que l'essai HPTN 052, le corpus de données disponibles laisse toutefois quelques questions ouvertes.

Des incertitudes persistent quant à la relation entre IST et risque de transmission du VIH en présence d'un traitement ARV. Les études disponibles montrent de manière concordante un risque accru d'acquisition du VIH en présence d'IST chez le partenaire séronégatif (Boily et al. 2009).

[2] Article cité 365 fois au 1er août 2013 d'après le site Web of Science.

L'association entre présence d'IST chez le partenaire séropositif et risque de transmission du VIH, indépendamment du niveau de CV, est moins bien documentée. Cette association a été mise en évidence dans une première étude de séroconversion en 2001 (Gray et al. 2001), mais n'a pas été retrouvée dans une étude plus récente et reposant sur de plus grands effectifs (Hughes et al. 2012). Pourtant, étant donné le lien entre présence d'IST et concentration de VIH dans les sécrétions génitales, cette association apparaît biologiquement plausible (Baeten et al. 2008). Le traitement ARV pourrait-il modifier cette association ? Ce point est assez difficile à trancher : en effet, dans le cadre de l'infection à VIH, un traitement des IST est généralement proposé en même temps que le traitement ARV. Cependant, une étude récente conduite parmi des femmes ougandaises a montré un risque accru d'épisodes d'ulcère génital dans les 6 premiers mois faisant suite à l'initiation d'un traitement ARV (Tobian et al. 2013). En dépit de l'effet préventif du traitement ARV, cette augmentation des épisodes d'IST pourrait théoriquement augmenter le risque de transmission du VIH durant les premiers mois du traitement ARV. Cependant, si cette augmentation de risque était importante, le niveau de protection du traitement ARV précoce mesuré dans l'essai HPTN 052 n'aurait certainement pas été aussi haut.

Une restriction commune aux études qui ont été présentées dans les deux dernières sous-parties est qu'elles n'ont été conduites que chez des couples stables sérodifférents et majoritairement hétérosexuels[3]. Cette population particulière n'est pas entièrement représentative de la population générale (Eyawo et al. 2010) et peut s'en distinguer tant par des facteurs biologiques que comportementaux (comportement sexuel, notamment). En effet, les couples maintenant une sérodifférence sur un temps long ont une plus forte probabilité d'inclusion dans une étude conduite dans cette population. Ce biais de sélection, proche du biais de survie, tendrait donc à sélectionner des couples potentiellement à bas risque de transmission (Gray & Wawer 2012).

En outre, les études disponibles à ce jour n'ont pas permis de déterminer si la réduction du risque de transmission due au traitement était causée par un effet biologique propre au traitement (effet sur la charge virale, notamment) ou à un effet du traitement sur les comportements sexuels ; ces

[3] Dans l'essai HPTN 052, 3% des couples inclus étaient homosexuels, ce qui n'était pas suffisant pour une analyse restreinte à cette population (Cohen et al. 2011).

deux causes n'étant pas exclusives. En ce qui concerne en particulier l'essai HPTN 052, la publication des résultats ne renseigne pas sur d'éventuels changements dans l'activité sexuelle ou l'usage du préservatif. Ainsi, la diminution des transmissions du VIH observée dans le bras précoce de l'essai pourrait théoriquement ne découler que d'une diminution des comportements sexuels à risque chez les patients ayant reçu l'intervention, et non d'un effet biologique du traitement.

Au vu de l'ensemble des données biologiques, observationnelles et d'intervention que nous avons présentées, on ne peut pas estimer que les limites qui viennent d'être décrites remettent fondamentalement en question l'effet protecteur individuel du traitement ARV sur la transmission du VIH. Cependant, elles peuvent s'avérer problématiques pour extrapoler ces résultats, collectés à une échelle individuelle, à une échelle supérieure. En effet, dans une optique de santé publique, l'estimation de l'effet préventif qu'aurait un traitement précoce généralisé à l'échelle d'une population est de premier intérêt.

I.4. Quel impact préventif à l'échelle populationnelle ?

Une fois démontrée l'efficacité des ARV pour la prévention de la transmission verticale du VIH d'une part, et le lien entre charge virale et transmission horizontale d'autre part, l'idée que l'utilisation du traitement ARV puisse réduire l'incidence du VIH à l'échelle d'une population a émergé. Comparativement à des études d'interventions conduites en population, qui nécessitent des moyens considérables et impliquent une connaissance suffisante quant à l'innocuité, l'efficacité et la faisabilité de l'intervention en question, les études de modélisations apparaissent plus aisées à mettre en œuvre. Sur la base des connaissances disponibles à un moment donné, ce type d'étude permet d'élaborer des prédictions quant à l'évolution d'une épidémie, et ce sur des échelles spatiales et temporelles inaccessibles aux études épidémiologiques classiques. Ces études permettent également d'estimer l'impact d'éventuelles interventions de santé publique et d'en explorer les conditions de succès. De manière notable, la première étude à avoir avancé dès 1991 l'hypothèse d'un effet d'une monothérapie ARV sur la transmission du VIH à l'échelle d'une communauté reposait justement sur

un modèle mathématique (Anderson et al. 1991). Ce type d'étude n'a pourtant été que peu reproduit par la suite, jusqu'au début des années 2000.

I.4.1. Les travaux de modélisation

Toute une génération de modélisations mathématiques de l'effet *TasP* à un niveau populationnel a fait suite à des premiers résultats rapportant une hausse des comportements à risque associée à l'utilisation des ARV parmi des groupes à haut risque (Van de Ven et al. 1999; Dukers et al. 2001; Tun et al. 2004). Ainsi ces premiers travaux de modélisation ont-ils essentiellement porté sur la question de la résultante, en terme d'impact sanitaire, de l'effet préventif du traitement ARV d'un côté ; et, de l'autre, d'un éventuel phénomène de compensation du risque associé au traitement ARV. Le phénomène de compensation du risque fait référence à une augmentation des comportements à risque (ici, les comportements sexuels à risque) en réponse à une diminution du risque perçu de transmission ou d'acquisition du VIH ou encore d'une diminution de la perception de la gravité de l'infection à VIH. Ces modèles étaient cohérents dans leurs conclusions : dans le cas d'une augmentation importante des comportements à risque associés au traitement, la généralisation des ARV ne parviendrait pas à éradiquer l'épidémie de VIH, et pourrait même conduire à une augmentation de l'incidence du VIH (Law et al. 2001; Velasco-Hernandez et al. 2002; Gray et al. 2003).

Les premières données observationnelles documentant un potentiel effet préventif du traitement ARV (Castilla et al. 2005; Bunnell et al. 2006; Kayitenkore et al. 2006; Melo et al. 2008; Del Romero et al. 2008) ont quelque peu levé ces inquiétudes et conduit à des études de modélisation reposant sur des hypothèses plus optimistes quant à un éventuel phénomène de compensation des risques.

Publié à la fin de l'année 2008, l'article de modélisation de Granich et *al.*, qui a marqué le débat autour de l'effet populationnel du *TasP*[4], reposait justement sur des hypothèses jugées optimistes. Cette étude se proposait de mesurer l'impact d'une stratégie de dépistage universel du VIH combinée à une mise sous ARV immédiate pour toutes les personnes diagnostiquées VIH-positives (Granich et al. 2009). Les modélisateurs ont fait l'hypothèse que l'infectiosité des patients VIH-positifs sous traitement chutait à 1% de sa valeur avant traitement. En ce qui concerne le dépistage universel, ils ont postulé une fréquence d'un test VIH par an en moyenne dans la population. Les résultats de la modélisation montraient que, sous des hypothèses additionnelles très favorables concernant les niveaux de liaison entre le diagnostic positif et les soins, de succès thérapeutique et de maintien dans les soins, cette stratégie, désormais connue sous le nom de *Tester et Traiter* (*Test and Treat*, en anglais), menée en combinaison avec les stratégies préventives existantes, pourrait mener en moins de 10 ans à l'élimination d'une épidémie de VIH de l'ampleur de celle que connaît l'Afrique du Sud[5]. Ce travail montrait en outre que la stratégie était coût-efficace : mobiliser des moyens, certes considérables, sur une dizaine d'années permettrait d'éviter des dépenses encore plus grandes sur le long terme.

Les principales critiques faites à ce travail de modélisation portaient sur l'optimisme excessif des hypothèses faites. Ainsi, Granich et al. ont fait l'hypothèse d'un taux d'arrêt du traitement de 8% immédiatement après initiation et de taux annuels de sortie des soins de 1,5% pour les années suivantes. Enfin, le modèle faisait l'hypothèse d'un taux d'échec du traitement ARV de 3% par an. Or, ces niveaux de sortie des soins et d'échec virologiques sont bien en deçà de ce qui est observé en routine en Afrique subsaharienne (Barth et al. 2010; Fox 2010; Rosen & Fox 2011) (voir Encadré 4, page 140).

Par la suite, d'autres modèles de l'impact de la stratégie *Tester et Traiter* sont, à partir d'hypothèses de départ différentes, arrivées à des résultats moins favorables (Wagner et al. 2010; Bendavid et al. 2010), voire même sous certaines hypothèses à des résultats défavorables en terme

[4] Article cité 546 fois au 1er août 2013 d'après le site Web of Science.

[5] L'élimination de l'épidémie étant définie pour cette étude à une incidence chutant en dessous d'1 cas pour 1000 Personnes-Années.

de coût-efficacité (Dodd et al. 2010). La variabilité des résultats de ces différentes modélisations illustrait ainsi leur grande sensibilité au choix initial des hypothèses et des paramètres retenus.

Afin de tendre à un consensus à partir des différentes études de modélisation disponibles, une initiative notable a été conduite en 2012 par le Consortium de Modélisation du VIH (Eaton et al. 2012). L'idée était de réunir les différents modélisateurs autour d'une même table et de les faire évaluer, chacun avec son modèle respectif, les résultats de différents scénarios d'interventions reposant sur le traitement ARV. Les modèles, douze au total, ont tous été paramétrés à partir des mêmes données, celles de l'épidémie sud-africaine, et les résultats des différentes projections ont été comparés à l'aide d'indicateurs communs définis *a priori*. D'un point de vue qualitatif, les douze modèles donnèrent la même réponse : à de hauts niveaux d'accès et d'observance, le traitement ARV peut significativement réduire les nouvelles infections VIH à l'échelle d'une population. Ainsi, pour un scénario où 80% des personnes infectées étaient traitées en moyenne un an après que leur taux de CD4 ait chuté en dessous de 350/mm^3 et avec un taux de sortie des soins de 15% à 3 ans, les modèles prévoyaient des diminutions d'incidence allant de 35 à 54% huit ans après introduction des ARV, comparativement à un scénario sans traitement. Les résultats étaient néanmoins beaucoup plus variables sur le long terme sur l'ampleur de cette réduction et sur la possibilité d'élimination de l'épidémie de VIH. Par ailleurs, les auteurs de l'étude n'ont pas manqué de rappeler que ces projections pouvaient être toutes fausses dans le cas où les différents modèles avaient tous omis un ou des aspects cruciaux de la transmission du VIH (The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group 2012). Notamment, tous les modèles faisaient l'hypothèse que les niveaux de comportements à risque n'étaient pas modifiés par les différentes interventions.

Encadré 1 : *TasP* ou *Tester et Traiter* ?

On peut parfois trouver, dans la presse, la littérature ou les conférences scientifiques, les expressions *TasP* et *Tester et Traiter* utilisées de manière équivalente, engendrant une certaine confusion entre ces deux expressions (Larmarange 2013b). Or rigoureusement, elles désignent des concepts qui ne se recouvrent que partiellement.

Le terme *TasP* (*Treatment as Prevention*) fait référence au processus par lequel le traitement ARV diminue la charge virale circulante et donc l'infectiosité des patients VIH-positifs sous traitement, et ce quel que soit le stade d'avancement de l'infection VIH. Rigoureusement, ce terme ne fait donc pas référence à un traitement initié précocement. On peut cependant trouver le terme *TasP* utilisé pour faire référence à un traitement initié au-dessus du seuil CD4 recommandé par l'OMS ; voire même à un traitement ARV initié immédiatement après diagnostic de l'infection à VIH, sans critère CD4. Pour éviter la confusion, nous préférerons parler ici d'un *traitement universel* pour faire référence à un traitement ARV initié suite au diagnostic VIH, sans critère CD4. On peut enfin trouver le terme *TasP* utilisé sous une forme plus large, pour faire référence à toutes les stratégies de prévention basée sur les antirétroviraux, incluant la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME), la prophylaxie post-exposition et la prophylaxie pré-exposition (PrEP).

L'expression *Tester et Traiter* (*Test and Treat*) fait en revanche référence à une stratégie de prévention basée à la fois sur un traitement ARV sans critère CD4 (ou traitement universel) et un dépistage élargi du VIH; telle que décrite par l'article de Granich *et al*. (Granich et al. 2009) .

I.4.2. Les observations en populations : études écologiques et études de cohortes

Parallèlement aux exercices de modélisation, une des manières d'appréhender l'effet préventif du traitement ARV en population a été d'étudier l'évolution de l'épidémie dans des régions considérées comme des « expériences naturelles » de *Tester et Traiter*. Ces régions, telles que la Colombie Britannique ou la ville de San Francisco, se caractérisent par de hautes fréquences de recours au dépistage et une initiation rapide du traitement ARV après diagnostic (Wilson 2012). Ainsi, en Colombie Britannique et à San Francisco, des corrélations négatives ont été observées entre, d'une part, le nombre de personnes mises sous ARV et, d'autre part, la charge virale mesurée à l'échelle de la communauté[6] ainsi que le nombre de nouveaux diagnostics VIH (Das et al. 2010; Montaner et al. 2010). En d'autres termes une augmentation de la proportion de sujets avec une CV indétectable (car sous traitement) était corrélée à une diminution des nouveaux cas déclarés, principalement parmi des usagers de drogues injectables (UDI) et des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Il est pourtant difficile, à partir de ces observations, d'estimer l'effet de la stratégie *TasP* en population. Tout d'abord, ces relations, faites sur des données agrégées, peuvent résulter d'une erreur de type écologique (Miller et al. 2013) : une association ou corrélation observée à un niveau agrégé ne traduit pas nécessairement une relation causale à l'échelle de l'individu. À un niveau agrégé, il est ainsi difficile de dissocier l'effet bénéfique d'une augmentation de l'utilisation des ARV de celui d'autres méthodes de prévention qui ont pu être introduites concomitamment, comme par exemple les programmes d'échanges de seringues chez les UDI (Kerr et al. 2010). Ensuite, les conclusions de ces études reposent sur des hypothèses discutables ; en premier lieu celle selon laquelle le nombre de nouveaux diagnostics VIH est un proxy de l'incidence des nouvelles infections. En effet, les nouveaux diagnostics regroupent à la fois des infections

[6] La Charge Virale Communautaire (CVL) est généralement définie comme la moyenne arithmétique ou géométrique des charges virales les plus récentes de toutes les personnes diagnostiquées VIH-positives dans une communauté spécifique à un moment donné (Miller et al. 2013).

récentes et anciennes ; et toutes les infections à VIH ne sont pas nécessairement captées par le système de santé (Smith et al. 2012; Supervie 2013). Enfin, une des limites de ces études écologiques est également le manque de réplications des résultats. Dans différents contextes, une augmentation du nombre de personnes sous ARV n'a pas été de pair avec une diminution des nouveaux diagnostics VIH: c'est notamment le cas au sein des populations HSH de France et d'Australie (Law et al. 2011; Wilson 2012) ou parmi les populations HSH et/ou défavorisées de Washington (Castel et al. 2012).

Étudier le lien, à l'échelle de la population, entre traitement ARV et incidence du VIH implique nécessairement de considérer le traitement ARV de façon agrégée, par exemple sous la forme de la couverture du traitement[7]. Comment dans ce cas dépasser les limites inhérentes aux études écologiques? Une réponse a été habilement proposée par Tanser *et al.* en 2013. Sur la base de données individuelles géo-localisées ainsi que de données individuelles de séroconversion obtenues auprès d'une population sud-africaine (KwaZulu Natal) de 17 000 personnes suivies sur une période de plus de sept ans, l'équipe a réussi à mettre en relation le niveau de couverture ARV dans la communauté proche avec le risque individuel d'acquisition du VIH (Tanser et al. 2013). Ainsi, les chercheurs ont montré que pour un individu vivant dans une communauté à haut niveau de couverture ARV (*i.e.* de 30 à 40% des personnes VIH-positives sous ARV), le risque d'acquisition du VIH était réduit de 38% par rapport à une personne vivant dans une communauté à faible couverture ARV (<10% des personnes VIH-positives sous ARV). Cette étude de cohorte en population, moins sujette au biais que les études écologiques présentées plus haut, peut ainsi être considérée comme la première observation de l'effet *TasP* à l'échelle d'une population. Elle comportait toutefois certaines limites. La première, inhérente aux études observationnelles, est qu'on ne peut pas rejeter l'hypothèse que ces observations soient le fruit d'effets confondants non pris en compte : une différence systématique pourrait exister entre les personnes vivant dans des communautés à hauts vs. bas niveaux de couverture ARV. La seconde tient au fait, assez délicat à expliquer, que sur la période d'étude (2004-2011), l'incidence au niveau de la population ne semble pas avoir diminué (Mossong et al. 2013), malgré une augmentation du nombre de personnes mises sous ARV et malgré la relation

[7] La couverture du traitement ARV est définie comme le pourcentage de personnes recevant effectivement le traitement ARV parmi ceux qui y sont éligibles, au sein d'une population donnée.

décrite entre couverture ARV et risque individuel d'acquisition du. Nous reviendrons plus en détail sur ce point dans la partie VII.3.4.

I.4.3. Les prochaines étapes : essais contrôlés randomisés en population

Comme cela a été le cas pour la démonstration de l'effet protecteur individuel du traitement précoce, la démonstration formelle de l'effet *TasP* à l'échelle d'une population ne pourra être fournie que par un essai contrôlé randomisé. À la différence près que, pour démontrer un effet populationnel, la randomisation doit se faire non pas à l'échelle de l'individu mais à l'échelle de la communauté. C'est pourquoi ont été initiés plusieurs essais contrôlés randomisés en population sur la question. À ce jour, quatre ont débuté ou vont débuter prochainement en Afrique subsaharienne (Granich et al. 2011). Deux seulement seront brièvement présentés ici. Le premier, l'essai TasP-ANRS 12249, a débuté en 2012 dans la région sud-africaine du KwaZulu-Natal. Il tend à comparer l'effet sur l'incidence du VIH mesurée à l'échelle de la communauté d'un dépistage généralisé associé à un traitement ARV universel pour les personnes diagnostiquées VIH-positives (Iwuji et al. 2013). Le second, l'essai PopART-HPTN 071 devrait passer en phase de recrutement avant la fin de l'année 2013 en Zambie et en Afrique du Sud. Il vise à comparer l'effet sur l'incidence VIH de différentes stratégies de prévention, dont la circoncision, le dépistage généralisé et le traitement ARV universel, selon que ces stratégies sont proposées individuellement ou de manière combinée (Vermund et al. 2013).

En plus d'aboutir à une mesure de l'effet *TasP* à l'échelle populationnelle, ces essais devraient éclairer d'autres points relatifs à la question. Ils devraient ainsi apporter de précieuses informations quant à l'acceptabilité et au recours au dépistage, l'entrée et le maintien dans les soins, l'acceptabilité du traitement précoce, les déterminants de l'observance aux ARV, l'effet du traitement précoce sur les comportements sexuels et la stigmatisation liée au VIH. Cependant, les premiers résultats de ces essais ne seront pas disponibles avant 2017.

I.5. Les questions restant ouvertes

Les arguments épidémiologiques ne manquent pas pour considérer que le traitement ARV pourrait avoir un impact préventif à l'échelle individuelle et collective. Au niveau individuel, l'ensemble des données disponibles permet de répondre à tous les critères de causalité proposés par Bradford Hill pour inférer un lien causal entre traitement ARV et transmission du VIH, ce qui, pour certains auteurs, est suffisant pour généraliser l'efficacité de l'effet *TasP* à l'échelle populationnelle et appeler à la mise en place d'offre élargie de cette stratégie (Nosyk et al. 2013). Cependant, ce point de vue n'est pas unanimement partagé. En effet, des doutes subsistent quant à l'effet préventif du traitement pour des voies d'exposition plus à risques que les relations hétérosexuelles. Par ailleurs, des évaluations de l'acceptabilité, d'efficacité et de coût-efficacité de l'effet *TasP* obtenues en population sont indispensables à la priorisation de l'implémentation de différentes stratégies de prévention.

Les études de l'effet *TasP* à l'échelle individuelle (Attia et al. 2009; Cohen et al. 2011), tout comme la seule étude de cohorte sur l'effet populationnel du traitement disponible à ce jour (Tanser et al. 2013), ont essentiellement porté sur des couples hétérosexuels et donc principalement sur la transmission peno-vaginale. L'effet préventif du traitement ARV reste donc inconnu en ce qui concerne d'autres voies d'expositions reconnues pour être plus à risque, tel que la voie sanguine, concernant principalement les UDI, ou la voie anale, concernant en particulier les HSH, mais aussi les couples hétérosexuels (Baggaley, Dimitrov, et al. 2013). Les voies de transmissions peno-vaginale et anale partagent les mêmes déterminants, en premier lieu desquels le niveau de charge virale (Fisher et al. 2010). Par analogie on s'attendrait donc à un effet protecteur du traitement ARV dans le cas de la transmission anale (Baggaley et al. 2010; Muessig et al. 2012). Par ailleurs, une corrélation négative a été observée chez des UDI entre incidence du VIH et charge virale de communauté (Wood et al. 2009). Cependant, le risque de transmission du VIH par voie sanguine ou anale est supérieur d'au moins un facteur 10 à celui de la voie peno-vaginale (Baggaley et al. 2010; White et al. 2007; Boily et al. 2009). Le niveau de protection conféré par les ARV pour ces voies de transmissions particulièrement à risque pourrait être moindre que celui observé dans le cas de la transmission hétérosexuelle (Wilson 2010).

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà souligné précédemment, les études de l'effet préventif individuel du *TasP* ont été conduites dans la population particulière des couples stables sérodifférents. Ces résultats ont ensuite été extrapolés au niveau populationnel par des travaux de modélisation. Or, à l'échelle de l'Afrique subsaharienne, une partie seulement des transmissions hétérosexuelles, estimée entre un tiers et la moitié, a lieu au sein des couples stables sérodifférents (Bellan et al. 2013; Chemaitelly et al. 2013), une part non négligeable se produisant au sein des partenariats occasionnels et multiples ou via les rapports tarifés (Case et al. 2012). Ainsi, l'effet protecteur du traitement ARV pourrait être différent au sein d'une population regroupant divers types de partenariats sexuels, par rapport à celui observé chez les seuls couples stables sérodifférents.

Les études réalisées à ce jour ne renseignent pas sur l'impact à long terme d'un traitement ARV précoce sur les comportements sexuels des personnes traitées. De nombreux travaux ont étudié l'association entre traitement ARV initié selon les recommandations standards et comportements sexuels à risque (Venkatesh, Flanigan, et al. 2011), mais aucun n'a exploré cette question dans le cadre d'un traitement initié précocement, et donc chez des sujets en bonne santé. Or, nous l'avons déjà signalé, l'état de santé est un des déterminants majeurs de la sexualité, en particulier dans le cadre de l'infection à VIH. Par ailleurs, des travaux de modélisation ont montré qu'une augmentation des niveaux de pratiques sexuelles à risque pouvait aller jusqu'à contrebalancer l'effet préventif du traitement ARV (Law et al. 2001; Velasco-Hernandez et al. 2002; Gray et al. 2003). A l'inverse, d'autres travaux suggèrent que l'augmentation du conseil de prévention et du niveau de connaissance du statut VIH dans la population, qui irait de pair avec un dépistage et un accès élargi aux ARV, pourrait entraîner un plus grand sentiment de responsabilité des individus VIH-positifs quant à la transmission du virus (King et al. 2009). Cela pourrait ainsi se traduire par une diminution des comportements à risque chez les patients VIH-positifs.

Enfin, tout un ensemble d'interrogations entoure la question de l'implémentation du *TasP* en situation réelle. Une stratégie de prévention reposant sur les concepts de *TasP* et *Tester et Traiter* sera-t-elle acceptée par les populations ? Une telle stratégie de prévention est-elle réalisable au vu des efforts humains, logistiques et financiers qu'elle exige ? Comment assurer une bonne continuité dans les soins, du dépistage à l'initiation du traitement, puis du traitement à une charge virale

contrôlée ? Et comment assurer un niveau de recours au dépistage suffisant, permettant le diagnostic et l'entrée dans les soins du maximum de personnes infectées par le VIH ?

L'objectif de cette thèse est de répondre à certaines des questions soulevées ici.

II. Objectifs

II.1. Objectif général

L'objectif général de cette thèse est d'étudier certains des aspects socio-comportementaux individuels relatifs à la stratégie de prévention VIH *Tester et Traiter* en Afrique subsaharienne afin d'améliorer les connaissances relatives aux bénéfices de cette stratégie tant à l'échelle individuelle que collective, à son efficacité en situation réelle et à ses conditions de succès.

II.2. Objectifs spécifiques

Cet objectif général se divise en deux objectifs spécifiques :

1) Étudier l'effet d'un traitement ARV précoce sur les comportements sexuels et le risque de transmission du VIH au sein d'une population d'adultes engagés dans divers types de partenariats sexuels ;
2) Étudier les déterminants et les barrières au recours au dépistage dans la population générale ivoirienne, dans le but d'informer les politiques de promotion du dépistage.

II.3. Présentation succincte des données

L'objectif spécifique 1 sera étudié sur la base des données de l'essai contrôlé randomisé Temprano-ANRS 12136, conduit dans la région d'Abidjan, en Côte d'Ivoire. La méthodologie de cet essai clinique de traitement ARV précoce, encore en cours à ce jour, sera décrite dans la partie III.

L'objectif spécifique 2 sera étudié sur la base de l'Enquête sur les Indicateurs du SIDA en Côte d'Ivoire (EIS-CI). Cette enquête démographique et sanitaire, représentative à l'échelle du pays, a été conduite entre 2003 et 2004 et constituait au début de ce travail de thèse la seule source de

données individuelles concernant le recours au dépistage du VIH. Sa méthodologie sera décrite de manière plus détaillée dans la partie VI-2.

II.4. Justification du choix du contexte de la Côte d'Ivoire

Plusieurs facteurs justifient le choix de la Côte d'Ivoire comme contexte spécifique pour l'étude des questions de recherche décrites ci-dessus.

Le premier de ces facteurs est le profil de l'épidémie de VIH en Côte d'Ivoire. Avec une prévalence dans la population adulte estimée à 3,4% (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011), elle constitue le pays le plus touché de la sous-région ouest-africaine. L'épidémie y est généralisée et la transmission du virus y est essentiellement hétérosexuelle (UNAIDS 2012). Les nouvelles transmissions intervenant dans le contexte de rapports hétérosexuels contribueraient à environ 70% de l'épidémie contre environ 30% pour les infections survenant au sein des groupes à hauts risques vis-à-vis du VIH (professionnelles du sexe et leurs clients, MSM, UDI) (Case et al. 2012; UNAIDS & World Bank 2010). Ces caractéristiques en font un contexte pertinent pour l'étude de stratégies de transmission reposant sur le concept de *TasP*.

Par ailleurs, le paysage de dépistage et prise en charge du VIH y est assez représentatif de la situation en Afrique subsaharienne. Les données les plus récentes disponibles concernant le recours au dépistage, celles de l'enquête EIS-CI de 2005, documentaient parmi la population adulte une proportion d'environ 8% des hommes et femmes ayant eu recours au test VIH dans l'année (Institut National de la Statistique & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro 2005). Cette valeur est proche de la valeur médiane documentée pour les pays d'Afrique subsaharienne pour la période 2003-2009 (WHO 2010b). De même, la proportion de personnes infectées par le VIH n'ayant jamais effectué de test, estimée à un peu plus de 80% en 2005, est dans la gamme des valeurs estimées pour la même région (WHO 2010b). D'après les données collectées avant 2010, pour les patients diagnostiqués VIH-positifs, l'entrée dans les soins se faisait généralement en dessous de 150 CD4/mm^3 pour plus de 50% des patients (voir par exemple (Messou

et al. 2013), en cohérence avec les chiffres observés plus largement (Nash et al. 2011). Cependant, la montée en puissance des ARV depuis 2005 a permis d'atteindre en 2011 une couverture ARV proche de 50% chez les personnes éligibles au traitement, ce qui correspond au niveau moyen de couverture estimé dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires (WHO 2010b).

Ensuite, la Côte d'Ivoire a une tradition de recherche bien ancrée dans le domaine du VIH/SIDA. En 1997, elle était l'un des quatre pays en développement à accueillir l'initiative d'accès au traitement ARV lancée par l'ONUSIDA (Msellati et al. 2001). Le pays accueille depuis plusieurs années des équipes de recherche de premier plan sur la scène internationale, notamment l'équipe PAC-CI, du site ANRS d'Abidjan. Cette équipe, dont les thématiques principales sont orientées autour de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) et la prise en charge de l'infection VIH chez l'adulte et l'enfant, a conduit plusieurs études de premier plan, comme les essais cliniques Cotrimo-CI ou Trivacan, ainsi que les essais de PTME Ditrame et Ditrame-Plus (Anglaret et al. 1999; Danel et al. 2006; Dabis et al. 1999; Dabis et al. 2005).

Enfin, le choix de ce contexte d'étude de la Côte d'Ivoire a également été orienté par la disponibilité de données pertinentes et originales concernant les deux composantes de la stratégie *Tester et Traiter* : le dépistage du VIH et le traitement ARV précoce. Comme il sera détaillé dans la partie suivante, l'essai Temprano, sur lequel reposent notre objectif 1, n'est pas un essai de prévention du VIH, mais un essai de prise en charge de patients infectés. Cependant, la stratégie de prise en charge évaluée dans cet essai, le traitement ARV précoce, en fait un cadre privilégié pour interroger certains des aspects socio-comportementaux liés à l'initiation précoce de la thérapie ARV dans un but de réduction de l'incidence du VIH. Par ailleurs, l'enquête EIS-CI 2005 contient des données individuelles de recours au dépistage du VIH qui n'ont pas encore été exploitées et qui peuvent répondre à l'objectif 2.

Encadré 2 : Qu'entend-on par « traitement ARV précoce » ?

Il est important de préciser la signification prise par l'expression « traitement ARV précoce » : un traitement initié à des niveaux de CD4 plus hauts que le seuil recommandé par l'OMS à un moment donné. L'essentiel du travail de cette thèse a été réalisé avant la publication des recommandations OMS de 2013, recommandant le traitement ARV en dessous de 500 CD4/mm^3 (WHO 2013a). Ainsi, pour la suite de ce document, et sauf précision du contraire, l'expression « traitement ARV précoce » fera référence à un traitement initié à des niveaux de CD4 plus hauts que le seuil recommandé par l'OMS de 2010 à 2013, c'est-à-dire 350 CD4/mm^3 (WHO 2010a).

III. L'essai Temprano-ANRS 12136 et l'étude Temprano Social-ANRS 12239

III.1. Justification de l'essai Temprano

III.1.1. Bénéfices cliniques du traitement ARV précoce

L'intérêt du traitement ARV précoce, tel qu'il a été discuté en introduction, ne réside pas dans le seul bénéfice de prévention. L'initiation précoce du traitement chez les personnes diagnostiquées VIH-positives confère également des bénéfices cliniques individuels. En 2006, l'OMS recommandait le traitement antirétroviral chez l'adulte infecté par le VIH en présence d'un des 3 critères suivants : (i) stade 4 de la classification clinique OMS ; ou (ii) CD4 <200/mm^3 ; ou (iii) stade 3 OMS et CD4 entre 200 et 350/mm^3 (WHO 2006). En 2009, les premiers résultats de l'essai randomisé CIPRAHT001, conduit en Haïti, ont documenté une mortalité réduite de 75% chez les adultes initiant un traitement ARV à partir du seuil de 350 CD4/mm^3 par rapport à l'initiation telle que recommandée alors par l'OMS (Severe et al. 2010). Ces résultats furent suivis par une mise à jour des directives internationales en 2010, l'OMS recommandant alors de traiter toute personne infectée à partir du seuil de 350 CD4/mm3, quel que soit le stade clinique (WHO 2010a).

Certains résultats laissent cependant penser qu'une initiation encore plus précoce du traitement pourrait conférer des bénéfices cliniques additionnels. En Afrique subsaharienne en particulier, le spectre de morbidité sévère, de maladies opportunistes et de mortalité semble intervenir à des niveaux de CD4 plus élevés que ce qui est observé en Europe (Anglaret et al. 2003). De plus, le taux de mortalité et d'incidence de morbidité sévère en début de traitement semble augmenté chez les patients ayant initié le traitement tardivement (Moh et al. 2007). Enfin, des phénomènes d'inflammation et d'activation immune liés à une réplication virale non contrôlée, quel que soit le niveau de CD4, pourraient être liés à des complications non-SIDA, tels que les maladies cardio-vasculaires ou les cancers. Ces événements non-SIDA sont désormais les premières causes de décès chez les personnes infectées par le VIH dans les pays industrialisés (De Cock & El-Sadr 2013). Une initiation très précoce du traitement ARV pourrait prévenir ces morbi-mortalités non infectieuses.

Parallèlement, les considérations de prévention et l'émergence du concept de *TasP* ont amené à envisager un traitement ARV universel, donc potentiellement à très hauts niveaux de CD4. Néanmoins, sous certaines conditions, comme par exemple une forte toxicité du traitement ou un sur-risque d'échec ou d'abandon du traitement, un traitement précoce pourrait présenter, au niveau individuel, plus de risques que de bénéfices (Anglaret et al. 2013). Une telle intervention dans un intérêt collectif n'est acceptable et envisageable que si le rapport bénéfices/risques au niveau individuel est favorable.

Telles sont les considérations qui ont justifié l'évaluation des bénéfices et risques individuels d'un traitement ARV précoce, initié entre 350 et 800 CD4/mm^3.

III.1.2. Considérations socio-comportementales autour du traitement précoce : le volet Temprano Social

Parallèlement aux considérations cliniques, le traitement ARV précoce soulève également des questions sur le plan socio-comportemental. Débuter un traitement précoce implique de traiter des patients, certes infectés par le VIH, mais le plus souvent en bonne santé. Ces patients peuvent ne pas ressentir le besoin d'être traités et ne pas se percevoir eux-mêmes ou être perçus par leur entourage comme malades. L'introduction d'un traitement quotidien et astreignant peut modifier ces perceptions et ainsi avoir des répercussions tant sur la vie sociale ou familiale que sur les comportements, notamment les comportements sexuels. Se pose en particulier la question de la divulgation du statut VIH à l'entourage, qui peut être encouragée ou forcée par l'initiation précoce du traitement. Or, la divulgation du statut peut engendrer des effets considérables au sein de la sphère sociale, tant positifs que négatifs : exposition à la discrimination ou, au contraire, mise en place de solidarités. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà signalé, il est difficile de prédire à partir des données disponibles l'effet sur les comportements sexuels d'un traitement ARV précoce.

C'est dans le but d'évaluer les conséquences socio-comportementales d'une initiation précoce du traitement ARV qu'a été mise en place, au sein de l'essai Temprano, l'étude Temprano Social (ANRS 12239).

III.1.3. Objectifs de l'étude Temprano Social

L'objectif de l'étude Temprano Social est de comparer les effets dans la sphère comportementale, sociale et familiale d'une initiation précoce de traitement ARV par rapport à une mise sous traitement selon les critères OMS. Les dimensions retenues pour la comparaison ont notamment été : (i) les comportements sexuels, (ii) la divulgation du statut sérologique à l'entourage et les échanges sur le statut sérologique avec les partenaires sexuels, (iii) les constructions et ruptures d'union, (iv) l'insertion dans la vie active et les considérations socioéconomiques, et (v) les discriminations subies.

III.2. Méthodologie de l'essai

Temprano est un essai de supériorité, randomisé, multicentrique et ouvert, dont le but est d'évaluer les bénéfices et risques individuels d'une initiation précoce de traitement ARV en combinaison ou non avec une prophylaxie anti-tuberculose par isoniazide (INH). L'essai, lancé en mars 2008 à Abidjan (Côte d'Ivoire), est toujours en cours et se terminera en décembre 2014. Son protocole a été approuvé par le comité d'éthique du Ministère de la Santé de Côte d'Ivoire et est conforme à la charte d'éthique de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS, Paris, France). L'essai est enregistré sur le site clinicaltrials.gov sous l'identifiant NCT00495651.

Entre mars 2008 et juillet 2012 ont été inclus dans l'essai les patients fréquentant neuf centres de soins et remplissant les critères suivants : signature d'un consentement éclairé, âge > 18 ans, infection par le VIH1 ou co-infection VIH1/VIH2, taux de CD4 entre 400 et 800/mm^3, pas de

tuberculose en cours, stade OMS 1, 2 ou 3, naïveté à tout traitement ARV sauf PTME ou accident d'exposition au sang, pas de grossesse ou d'allaitement en cours. Après inclusion, les participants étaient randomisés au sein de quatre bras sur la base de séquences générées informatiquement (Figure 5). Dans les bras 1 et 2, les patients initiaient le traitement selon les critères des recommandations OMS les plus récentes (WHO 2010a; WHO 2006). Dans les bras 3 et 4, les patients initiaient le traitement immédiatement après l'inclusion. De plus, dans les bras 2 et 4, les patients recevaient une prophylaxie anti-tuberculose par INH de 6 mois, démarrant au mois M1 et terminant à M7.

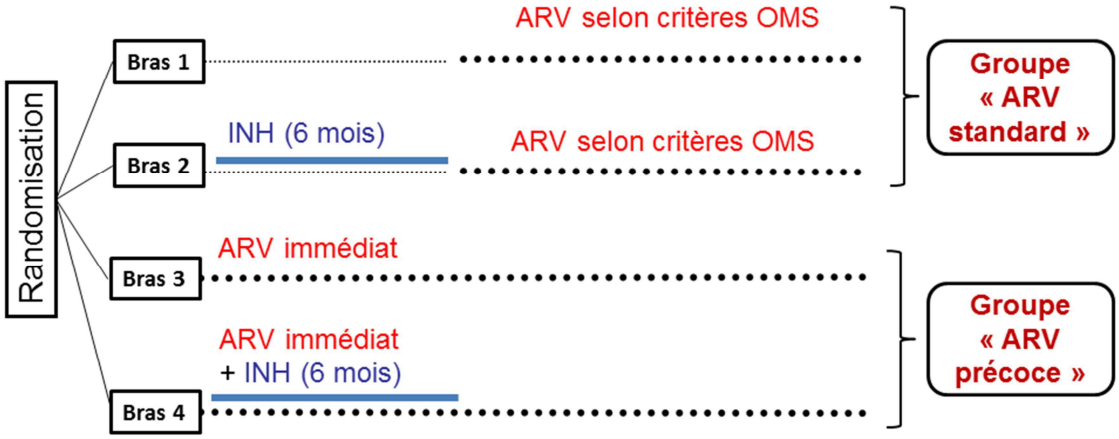

Figure 5: Schéma de randomisation de l'essai Temprano-ANRS 12136.
ARV : traitement antirétroviral ; INH : chimio-prophylaxie anti-tuberculeuse à l'isoniazide.

Après inclusion, des visites de suivi étaient prévues au jour J-8, aux mois M1, M2, M3, puis tous les 3 mois. Le taux de CD4 et la charge virale plasmatique (PCR en temps réel, technologie Taq Man Abi Prism 7000, seuil de détectabilité : 300 copies/mL) étaient mesurés tous les six mois. Les patients pouvaient se rendre dans les centres de santé pour des visites non programmées en cas de problème clinique. Les transports, consultations, mesures cliniques, hospitalisations et traitements étaient gratuits pour les patients inclus. Afin de collecter des données cliniques et sociodémographiques, des questionnaires standardisés étaient utilisés à l'inclusion et aux suivis. Le

nombre de sujets nécessaire a été calculé à 2076 participants, suivis individuellement pendant 30 mois. Le critère de jugement principal de l'essai était la survenue d'une maladie classant SIDA, de maladie bactérienne invasive non SIDA, d'une maladie tumorale non SIDA ou du décès quelle qu'en soit la cause.

III.2.1. Mise à jour du protocole suite aux recommandations OMS 2010

Le protocole initial de Temprano, tel qu'il avait été rédigé en 2007, prévoyait de comparer une initiation de traitement ARV précoce par rapport aux recommandations OMS de 2006 (WHO 2006). Les critères d'inclusion concernant le taux de CD4 étaient donc les suivants : CD4 entre 350 et 500/mm3 et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 ou CD4 entre 200 et 350 et stade clinique OMS 1. Dans les bras 1 et 2, l'initiation du traitement ARV se faisait en présence d'un des 3 critères suivants : (i) stade 4 de la classification clinique OMS ; ou (ii) CD4 <200/mm^3 ; ou (iii) stade 3 OMS et CD4 entre 200 et 350/mm^3.

Suite à la mise à jour des recommandations OMS en 2010, prévoyant l'initiation du traitement ARV à partir du seuil de 350 CD4/mm3, quel que soit le stade clinique (WHO 2010a), le protocole Temprano a été amendé, ce qui a entraîné les modifications suivantes :

- arrêt des inclusions à moins de 350 CD4/mm^3,
- augmentation du seuil de CD4 à l'inclusion : entre 400 et 800 CD4/mm^3,
- initiation du traitement ARV pour les patients des bras 1 et 2 ayant un taux de CD4 confirmé <350/mm^3.

III.2.2. Le volet d'étude Temprano Social

Le volet d'étude Temprano Social-ANRS 12239 a été inclus dans l'essai Temprano à partir du 11 janvier 2010. Son objectif initial est de comparer, sur une période de 24 mois et chez des patients

entrés dans les soins à un stade précoce de l'infection à VIH, les changements sociaux, comportementaux ou familiaux faisant suite à une initiation précoce de traitement ARV à ceux faisant suite à une prise en charge standard , telle que recommandée par l'OMS.

L'étude Temprano Social repose sur un questionnaire fermé portant sur des aspects sociaux-comportementaux et complémentaires des différents questionnaires cliniques (questionnaire reproduit en Annexe A). Ce questionnaire est administré lors d'un entretien confidentiel entre le participant et l'assistant(e) social(e) de l'équipe Temprano. Chaque centre clinique dispose d'un assistant individuel, préalablement formé pour recueillir des informations avec une approche s'abstenant de jugement. L'activité d'entretien social précède la consultation clinique par le médecin et le questionnaire est totalement séparé des autres éléments du cahier d'observations cliniques de l'essai.

Le questionnaire social est administré au moment de l'inclusion (M0), puis au cours du suivi à 12 mois (M12), puis à 24 mois (M24). Dans le cas des patients inclus avant le 11 janvier 2010 et qui n'ont pu compléter le questionnaire à M0 (et éventuellement M12 pour ceux inclus avant 2009), le questionnaire était tout de même administré à M12 et/ou M24.

Pour des raisons de suivi biologique et clinique, le protocole de l'essai Temprano prévoit pour les patients des bras 1 et 2 de l'essai (initiation ARV selon les recommandations OMS) un nouveau cycle de visites initialisées à partir de la date d'initiation du traitement. Afin d'éviter des visites surnuméraires susceptibles de générer des rendez-vous manqués, le timing de complétion des questionnaires Temprano Social s'est calé sur celui des visites cliniques. Ainsi, une initiation du traitement ARV entraîne une réinitialisation du cycle d'administration des questionnaires, qui sont complétés à la date d'initiation du traitement (IT), puis 12 mois (IT_{+12}) et 24 mois (IT_{+24}) après l'initiation.

Le questionnaire est complété lors d'un entretien entre le patient et l'assistante sociale de l'équipe Temprano (chaque centre de suivi disposant d'une assistante sociale). L'activité d'entretien social précède la consultation clinique avec le médecin. Le questionnaire est totalement séparé des autres éléments du cahier d'observation clinique de l'essai. Il est rempli puis traité de manière anonyme, les participants étant identifiés par un numéro unique.

Le protocole initial Temprano Social prévoyait qu'à la fin de l'essai :

- 300 patients auraient répondu au questionnaire à M0, M12 et M24,
- 1000 patients auraient répondu au questionnaire à M12 et M24,
- 1500 patients auraient répondu au questionnaire à M24.

Malgré un nombre limité de sujets qui devraient répondre aux 3 questionnaires, ces effectifs théoriques de patients ayant répondu aux questionnaires à M12 et M24 sont suffisants pour détecter une différence dans une variable binaire allant de 5% à 10% ou de 30% à 40% avec une puissance supérieure à 0,95.

Encadré 3 : Rôle du candidat dans les différents projets

Cette thèse a débuté en janvier 2011, alors que le recueil des données EIS-CI était terminé et que l'essai Temprano et l'étude Temprano Social avaient déjà été lancés. Ce travail a donc bénéficié de données déjà disponibles ou en cours de recueil dont il s'agissait de tirer le meilleur parti dans le cadre d'une équipe impliquée par ailleurs dans la problématique *Tester et Traiter*, aussi bien en France que dans des pays à épidémies généralisées.

Ma contribution personnelle a essentiellement porté sur les moyens d'utiliser les données de l'essai Temprano et de l'étude EIS-CI afin de traiter des questions relatives à la stratégie *Tester et Traiter*. Ce choix a été motivé à la fois par l'urgence du débat autour de cette stratégie, l'échéance encore éloignée des résultats des essais contrôlés randomisés visant à en évaluer l'efficacité (les premiers résultats ne devraient pas être publiés avant 2017) et la pertinence de données disponibles et jusque-là non exploitées, notamment dans le contexte social et épidémiologique de l'Afrique de l'Ouest. Mon rôle a donc consisté en l'élaboration de questions de recherches pertinentes et adaptées aux données disponibles ainsi qu'à la conception et à la réalisation des analyses présentées dans cette thèse. J'ai également contribué à la validation et au nettoyage des données de l'étude Temprano Social.

IV. Effet du traitement ARV précoce sur les comportements sexuels

Cette étude fait l'objet d'un article en cours de soumission :

Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Desgrées-du-Loû A, N'takpe JB, Le Carrou J, Badjé A, Eholie S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R. Decrease in sexual risk behaviors after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Côte d'Ivoire.

IV.1. Introduction

Depuis la démonstration de l'effet préventif du traitement ARV précoce par l'essai HPTN 052 dans une population de couples stables sérodifférents (Cohen et al. 2011), la stratégie de prévention *Tester et Traiter* apparait comme un outil prometteur pour infléchir l'épidémie de VIH, particulièrement en Afrique subsaharienne (Granich et al. 2009). Cette stratégie repose sur un dépistage universel du VIH suivi d'une mise sous traitement immédiate, sans critère de CD4, des personnes diagnostiquées VIH-positives. Cependant, les estimations actuelles de son effet préventif à l'échelle populationnelle reposent en majorité sur l'hypothèse, non vérifiée jusqu'à maintenant, que les comportements sexuels en population ne sont pas modifiés par une initiation précoce du traitement ARV (Bendavid et al. 2010; Eaton et al. 2012; Granich et al. 2009).

Le spectre de la compensation du risque – une augmentation des comportements à risque en conséquence d'une diminution du risque perçu de transmission ou d'acquisition du VIH ou du fardeau lié à l'infection à VIH – est invoqué comme une conséquence possible d'une telle stratégie (Cassell et al. 2006; Eaton & Kalichman 2007). Des augmentations dans les niveaux de comportements sexuels à risque associées à l'initiation du traitement ARV ont en effet été observées dans les groupes à haut risque dans les débuts de l'ère des multi-thérapies (Dukers et al. 2001; Tun et al. 2004), et les travaux initiaux de modélisation prédisaient qu'une augmentation des comportements à risques associée à une plus grande couverture des traitements ARV pouvait contrebalancer les bénéfices préventifs du traitement (Law et al. 2001; Velasco-Hernandez et al. 2002). Plus récemment, ce phénomène de compensation du risque a été avancé pour expliquer l'absence de diminution de l'incidence du VIH dans des contextes où de hauts taux de dépistage VIH et de couverture ARV avaient été atteints (Wilson 2012). Cependant, les effets comportementaux du traitement ARV peuvent être différents dans le contexte de l'épidémie généralisée que connait l'Afrique subsaharienne. En effet, d'après une revue de la littérature publiée en 2011, sur 17 études observationnelles conduites en pays à ressources faibles et intermédiaires, une seule étude, conduite en Côte d'Ivoire, avait observé de plus hauts niveaux de rapports sexuels non protégés après initiation du traitement ARV (Diabaté et al.

2008). Les 16 autres études documentaient une diminution des comportements sexuels à risques associée à un traitement ARV initié selon les recommandations nationales ou internationales (Venkatesh, Flanigan, et al. 2011). Ces études suggéraient un impact comportemental bénéfique de l'initiation du traitement, sans pour autant déterminer si cet effet était dû au traitement en lui-même ou à l'entrée dans les soins.

A l'heure actuelle, l'association entre comportements sexuels et ARV n'a été décrite que dans le contexte d'un traitement initié de manière standard, c'est-à-dire sur la base des lignes directrices de l'OMS recommandant de traiter au seuil de 200 CD4/mm^3 jusqu'en 2010 (WHO 2006) et au seuil de CD4<350/mm^3 jusqu'en 2013 (WHO 2010a). L'état de santé joue un rôle déterminant dans les comportements sexuels (Moatti et al. 2003; Siegel et al. 2006; Sarna et al. 2009). La question de savoir si l'effet comportemental des ARV sera la même dans le cas d'un traitement initié précocement, et donc chez des personnes en bonne santé, reste ouverte. Par ailleurs, il a été démontré que les comportements sexuels et préventifs, tels que le recours au préservatif ou les échanges avec le partenaire concernant le statut sérologique, varient en fonction du type de partenariat (Adrien et al. 2001; Dunkle et al. 2008; Hargreaves et al. 2009; Vu et al. 2012). Il est donc intéressant d'étudier d'éventuels changements dans les comportements sexuels après initiation précoce du traitement ARV en fonction du type du partenariat (stable ou occasionnel). Ces résultats peuvent être d'importance pour l'extrapolation de l'effet préventif du traitement ARV à l'ensemble de la population VIH-positive.

À partir des données de l'étude Temprano Social, nichée dans l'essai randomisé Temprano, nous nous proposons ici de mesurer les changements dans les comportements sexuels survenant dans les 24 mois faisant suite à une initiation précoce du traitement ARV, et de les comparer aux changements observés dans le contexte d'une initiation standard du traitement. Nous nous proposons également d'étudier d'éventuelles variations dans ces tendances en fonction du type de partenariat.

IV.2. Population et méthodes

Pour ce volet d'étude, l'analyse a porté sur tous les patients de l'essai Temprano ayant répondu à un questionnaire Temprano Social lors d'au moins une des visites suivantes : (i) M0 (visite d'inclusion), (ii) M12 (12±3 mois après inclusion), et (iii) M24 (24±6 mois après inclusion). La date de point a été fixée au 1er mars 2013. Les patients randomisés dans les bras 1 et 2 de l'essai ont été regroupés dans un groupe « ARV standard » et les patients des bras 3 et 4 dans un groupe « ARV précoce ».

Les indicateurs considérés pour cette analyse de tendances temporelles dans les comportements sexuels étaient : (i) l'activité sexuelle (*i.e.* au moins un rapport sexuel) dans les 12 derniers mois ; (ii) le multi-partenariat (*i.e.* au moins 2 partenaires sexuels) dans les 12 derniers mois ; (iii) le fait de rapporter un dernier rapport non protégé (pour le dernier rapport dans les 12 derniers mois) ; et (iv) le fait de rapporter un dernier rapport sexuel à risque, que nous avons défini comme un rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif ou inconnu (pour le dernier rapport dans les 12 derniers mois).

IV.2.1. Analyse statistique

Pour chacun des quatre indicateurs de comportements sexuels, les fréquences ont été calculées à M0, M12 et M24. Les facteurs associés avec chacune de ces variables ont été identifiés à l'aide de régressions logistiques. Afin de prendre en compte des observations multiples par individu, des modèles GEE (*Generalized Estimating Equations*) ont été utilisés avec un lien *logit* et une structure de corrélation échangeable (Zeger et al. 1988). Les modèles incluaient comme covariables le groupe ARV (standard/précoce) et le timing, codé comme facteur à trois niveaux (M0/M12/M24) afin d'autoriser des variations non linéaires au cours du temps. Un terme d'interaction entre les deux covariables précédentes a été ajouté à chaque modèle afin d'estimer des différences dans les tendances temporelles observées au sein des deux stratégies ARV.

Afin d'étudier d'éventuelles différences en fonction du type de partenariat, des tests d'interaction ont été utilisés pour évaluer si les comportements sexuels variaient différemment au

cours du temps entre les individus sexuellement actifs rapportant un dernier partenaire cohabitant vs. non-cohabitant.

Enfin, afin d'évaluer le rôle respectif dans les variations de comportements sexuels de l'entrée dans les soins d'une part, et de l'initiation du traitement ARV d'autre part, nous avons décrit les changements intervenant avant vs. après une initiation standard de traitement. Pour cela, nous avons conduit une analyse complémentaire restreinte aux patients du groupe ARV standard. Les modèles calculés incluaient le timing codé comme un facteur à 4 niveaux : (i) M0 (visite d'inclusion) ; (ii) IT (Initiation du Traitement, en autorisant une variabilité inter-individus pour la durée de la période M0-IT) ; (iii) IT_{+12} (12±3 mois après TI), et ; (iv) IT_{+24} (24±6 mois après IT).

Les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

IV.3. Résultats

IV.3.1. Population

Au total, 1952 participants à l'essai Temprano avaient répondu à au moins un questionnaire socio-comportemental dans les périodes de temps considérées et ont donc été inclus dans cette analyse (ARV standard: 977; ARV précoce: 975), représentant un total de 3364 questionnaires complétés (ARV standard: 1653; ARV précoce: 1711). Parmi ces participants, le temps moyen de suivi était de 25,7 mois (Intervalle Interquartile, IIQ=23,9-30,0) au 1er mars 2013 et 57% des patients avaient répondu à plus d'un questionnaire socio-comportemental, sans différence entre les deux groupes ARV (Tableau 2).

Tableau 2: Distribution des questionnaires remplis, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952).

		ARV standard	ARV précoce	p
Nombre de questionnaires remplis par participant				0,15
	1	444 (45,5%)	404 (41,4%)	
	2	390 (39,9%)	406 (41,6%)	
	3	143 (14,6%)	165 (16,9%)	
Timing des questionnaires remplis				0,79
	M0	423 (25,6%)	437 (25,5%)	
	M12	547 (33,1%)	584 (35,3%)	
	M24	683 (41,3%)	690 (40,3%)	

M0: à l'inclusion dans l'essai; M12: 12 mois après inclusion; M24: 24 mois après inclusion.

L'âge médian était de 35 ans, et 80% des participants étaient des femmes. Le taux de CD4 médian à l'inclusion était de 469/mm^3 (Intervalle Interquartile, IIQ=379-577). Aucune différence significative entre les deux groupes ARV n'a été observée dans la distribution des caractéristiques sociodémographiques ou cliniques des patients au moment de l'inclusion (Tableau 3).

IV.3.1. Comportements sexuels dans les 24 mois suivant l'inclusion

Parmi les participants du groupe ARV précoce, les fréquences calculées à l'inclusion étaient de 79,9% pour l'activité sexuelle, 14,4% pour le multi-partenariat, 40,7% pour les derniers rapports non protégés et 26,8% pour les derniers rapports à risque. Au sein du groupe ARV standard, ces valeurs initiales étaient de 75,9% (activité sexuelle), 12,8% (multi-partenariat), 38,1% (dernier rapport non protégé) et 28,4% (dernier rapport à risque). Entre l'inclusion et M24, la fréquence d'activité sexuelle avait diminué de 7,3 points de pourcentage dans le groupe précoce et de 6,1 points dans le groupe standard (Figure 6.a). Durant la même période, la fréquence du multi-partenariat diminuait de

5,7 points dans le groupe précoce et de 5,2 points dans le groupe standard (Figure 6.b); celle des derniers rapports non protégés diminuait de 13,4 points dans le groupe précoce et de 14,2 points dans le groupe standard (Figure 6.c). La fréquence des derniers rapports à risque diminuait de respectivement de 9,5 points et 12,9 points entre M0 et M24 (Figure 6.d).

Tableau 3 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952).

	ARV standard (N=977)	ARV précoce (N=975)	p
Sexe			0,31
Homme	219 (22,4%)	200 (20,5%)	
Femme	758 (77,6%)	775 (79,5%)	
Age	35 [30-42]	35 [30-42]	0,69
Niveau d'éducation			0,61
Aucun	236 (24,2%)	257 (26,4%)	
Primaire	281 (28,7%)	276 (28,3%)	
Secondaire	327 (33,5%)	324 (33,2%)	
Supérieur	133 (13,6%)	118 (12,1%)	
Source personnelle de revenus			0,35
Non	238 (25,4%)	256 (27,3%)	
Oui	700 (74,6%)	682 (72,7%)	
Situation familiale			0,57
Célibataire	417 (42,7%)	414 (42,5%)	
En couple	460 (47,1%)	447 (45,8%)	
Séparé/Veuf	100 (10,2%)	114 (11,7%)	
Divulgation du statut VIH au partenaire			0,92
ND	78 (-)	80 (-)	
Non	467 (52,0%)	467 (52,2%)	
Oui	432 (48,0%)	428 (47,8%)	
Stade clinique OMS			0,88
1	632 (64,8%)	622 (63,8%)	
2	252 (25,8%)	262 (26,9%)	
3	86 (8,8%)	87 (8,9%)	
4	6 (0,6%)	4 (0,4%)	
Taux de CD4 (/mm^3)	470 [375-573]	468 [384-580]	0,48

Fréquences (%) et p-value du test de Chi2 présentées pour les variables catégorielles. Pourcentages rapportés sur le total des observations non manquantes. Médianes (Intervalle Inter-Quartile) présentées pour les variables numériques. ND : Non Disponible.

Comme présenté dans le Tableau 4, au sein des deux groupes ARV, les diminutions observées dans les fréquences d'activité sexuelle, de multi-partenariat, de rapports non protégés et de rapports à risque entre M0 et M12 étaient significatives (chaque Odds Ratio, $OR_{M12/M0}$<1 avec p<0,01) ; à l'exception des participants du groupe standard pour la fréquence de l'activité sexuelle, chez qui la diminution était à la limite de la significativité ($OR_{M12/M0}$=0,80 [IC95%=0,64-1,01]). L'OR de rapporter un rapport à risque à M12 vs. M0 était de 0,55 (IC95% : 0,42-0,72) pour les sujets du groupe précoce et de 0,52 (IC95% : 0,39-0,69) pour ceux du groupe standard. Pour les quatre indicateurs, ces fréquences demeuraient ensuite inchangées entre M12 et M24 (chaque p>0,05).

Le terme d'interaction entre le groupe de randomisation et le timing n'était pas significatif pour les quatre indicateurs de comportement sexuel (chaque p>0,15), ce qui suggérait que les tendances temporelles observées n'étaient pas différentes entre les deux groupes ARV.

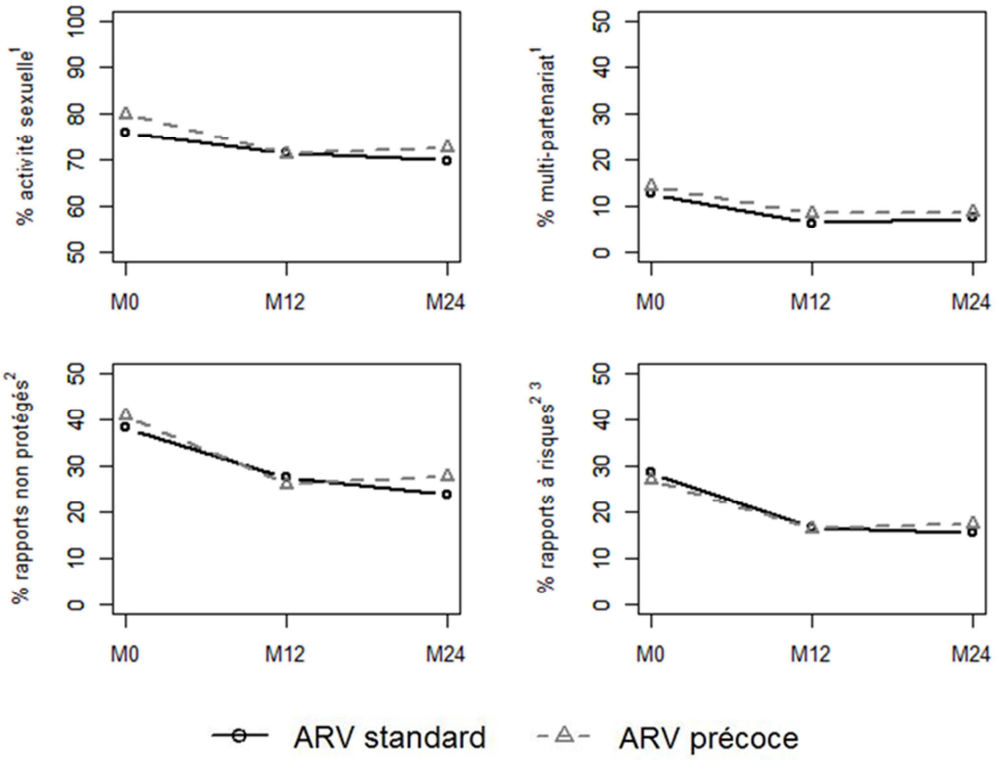

Figure 6 : Comportements sexuels à l'inclusion (M0), à 12 mois (M12) et 24 mois M24) après inclusion, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952).
[1] Dans les 12 derniers mois.
[2] Lors du dernier rapport sexuel dans les 12 derniers mois.
[3] Défini comme un rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif/inconnu.

Tableau 4 : Tendances temporelles dans les comportements sexuels, par groupe ARV. Enquête Temprano Social (N=1952).

	ARV standard			ARV précoce			p d'inter-action [5]
	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	
Activité sexuelle [1]							**0,61**
M0 à M12	0,80	[0,64 ; 1,01]	0,062	0,70	[0,57 ; 0,87]	0,002	
M12 à M24	0,94	[0,79 ; 1,11]	0,45	1,03	[0,87 ; 1,22]	0,77	
Multi-partenariat [1]							**0,64**
M0 à M12	0,49	[0,34 ; 0,70]	$<10^{-3}$	0,60	[0,44 ; 0,83]	0,002	
M12 à M24	1,13	[0,78 ; 1,64]	0,48	0,94	[0,69 ; 1,27]	0,63	
Rapport non protégé [2]							**0,16**
M0 à M12	0,61	[0,48 ; 0,78]	$<10^{-3}$	0,55	[0,43 ; 0,70]	$<10^{-3}$	
M12 à M24	0,83	[0,68 ; 1,01]	0,062	1,09	[0,89 ; 1,32]	0,41	
Rapport à risque [2,3]							**0,56**
M0 à M12	0,52	[0,39 ; 0,69]	$<10^{-3}$	0,55	[0,42 ; 0,72]	$<10^{-3}$	
M12 à M24	0,93	[0,74 ; 1,17]	0,52	1,06	[0,84 ; 1,34]	0,64	

M0: à l'inclusion dans l'essai; M12: 12 mois après inclusion; M24: 24 mois après inclusion.
[1] Dans les 12 derniers mois.
[2] Lors du dernier rapport sexuel dans les 12 derniers mois.
[3] Défini comme un rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif/inconnu.
[4] t_1 et t_2 font référence aux périodes indiquées dans la première colonne sous la forme de «*t_1 à t_2* ».
[5] P-value du terme d'interaction entre le groupe ARV et le timing (test de Wald).

IV.3.2. Différences en fonction du type de partenariat

Parmi les participants sexuellement actifs, la proportion rapportant un dernier partenaire non-cohabitant était de 39,9% à M0 ; 40,1% à M12 et 42,7% à M24. Ces proportions étaient plus hautes chez les femmes que chez les hommes (globalement, 44,8% vs. 28,5%, $p<10^{-3}$).

Quels que soient le groupe ARV et le type de partenariat, les fréquences de multi-partenariat, rapports non protégés et rapports à risque diminuaient entre M0 et M12 (chaque $OR_{M12/M0}<1$) (Tableau 5). Concernant les rapports non protégés et les rapports à risque, ces diminutions étaient ou tendaient à être plus prononcées pour les participants rapportant un dernier partenaire non-cohabitant. Cette diminution différentielle n'était pas observée pour le multi-partenariat.

Par la suite, les fréquences de multi-partenariat, de rapports non protégés et de rapports à risque ne diminuaient généralement pas significativement entre M12 et M24, quels que soient le groupe ARV et le type de partenariat. La seule exception était la diminution significative dans les rapports non protégés observée chez les participants du groupe standard rapportant un dernier partenaire cohabitant.

IV.3.3. Comportements sexuels avant/après initiation du traitement ARV parmi les patients du groupe standard

L'analyse complémentaire a porté sur les 802 participants du bras standard ayant rempli un questionnaire à M0, IT, IT_{+12} ou IT_{+24}, représentant un total de 1455 questionnaires. Parmi ceux-ci, les 492 patients ayant initié un traitement ARV standard l'avaient fait en médiane14,0 mois (IIQ : 8,0-20,1) après inclusion dans l'essai.

Parmi ce groupe de participants, la fréquence de l'activité sexuelle ne variait pas significativement au cours du temps entre M0 et IT_{+24} (Tableau 6). Au contraire, les fréquences de multi-partenariat, de rapports non protégés et de rapports à risque diminuaient significativement entre M0 et l'initiation du traitement (IT) (multi-partenariat : $OR_{TI/M0}$=0,41 [IC95% : 0,26-0,64]; rapports non protégés: $OR_{TI/M0}$=0,65 [IC95% : 0,49-0,85]; rapports à risque: $OR_{TI/M0}$=0,62 [IC95% : 0,45-0,84]). Par la suite, les fréquences des trois indicateurs ne changeaient pas significativement au cours des 24 mois faisant suite à l'initiation du traitement (chaque p>0,15).

Tableau 5 : Tendances temporelles dans les comportements sexuels, par groupe ARV et par type de partenariat. Enquête Temprano Social (N=1642 participants sexuellement actifs).

	ARV standard						
	Partenaire cohabitant			Partenaire non-cohabitant			p d'inter-action [5]
	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	
Multi-partenariat [1]							0,92
M0 à M12	0,44	[0.23 ; 0.84]	0,013	0,52	[0.31 ; 0.87]	0,012	
M12 à M24	1,22	[0.64 ; 2.32]	0,55	1,16	[0.69 ; 1.94]	0,57	
Rapport non protégé [2]							0,038
M0 à M12	0,77	[0.54 ; 1.10]	0,15	0,41	[0.26 ; 0.64]	<.001	
M12 à M24	0,68	[0.52 ; 0.89]	<.001	1,18	[0.79 ; 1.77]	0,43	
Rapport à risque [2,3]							0,27
M0 à M12	0,60	[0.42 ; 0.86]	0,006	0,42	[0.26 ; 0.68]	<.001	
M12 à M24	0,78	[0.59 ; 1.03]	0,08	1,16	[0.76 ; 1.78]	0,48	

	ARV précoce						
	Partenaire cohabitant			Partenaire non-cohabitant			p d'inter-action [5]
	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	
Multi-partenariat [1]							
M0 à M12	0,59	[0.36 ; 0.96]	0,033	0,64	[0.39 ; 1.05]	0,07	0,48
M12 à M24	0,70	[0.39 ; 1.23]	0,21	0,98	[0.62 ; 1.54]	0,93	
Rapport non protégé [2]							
M0 à M12	0,68	[0.48 ; 0.95]	0,023	0,41	[0.26 ; 0.66]	$<10^{-3}$	0,15
M12 à M24	1,11	[0.84 ; 1.46]	0,48	1,10	[0.72 ; 1.66]	0,67	
Rapport à risque [2,3]							
M0 à M12	0,77	[0.56 ; 1.07]	0,12	0,36	[0.22 ; 0.60]	$<10^{-3}$	0,048
M12 à M24	0,94	[0.69 ; 1.28]	0,68	1,33	[0.85 ; 2.09]	0,21	

M0: à l'inclusion dans l'essai; M12: 12 mois après inclusion; M24: 24 mois après inclusion.
[1] Dans les 12 derniers mois.
[2] Lors du dernier rapport sexuel dans les 12 derniers mois.
[3] Défini comme un rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif/inconnu.
[4] t_1 et t_2 font référence aux périodes indiquées dans la première colonne sous la forme de «*t_1 à t_2* ».
[5] P-value du terme d'interaction entre le groupe ARV et le timing (test de Wald).

Tableau 6 : Tendances temporelles dans les comportements sexuels parmi les participants du groupe ARV standard, avant et après initiation du traitement ARV. Enquête Temprano Social (N=802).

	Activité sexuelle [1]			Multi-partenariat [1]			Rapport non protégé [2]			Rapport à risque [2,3]		
	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p	OR(t_2/t_1) [4]	IC95%	p
M0 à IT	0,91	[0.70 ; 1.19]	0,50	0,41	[0.26 ; 0.64]	$<10^{-3}$	0,65	[0.49 ; 0.85]	0,002	0,62	[0.45 ; 0.84]	0,002
IT à IT $_{+12}$	0,96	[0.76 ; 1.21]	0,73	0,98	[0.55 ; 1.72]	0,93	1,08	[0.84 ; 1.37]	0,56	0,91	[0.68 ; 1.21]	0,52
IT $_{+12}$ à IT $_{+24}$	0,96	[0.78 ; 1.18]	0,68	0,65	[0.34 ; 1.23]	0,19	0,86	[0.70 ; 1.09]	0,22	0,88	[0.67 ; 1.15]	0,35

M0: à l'inclusion dans l'essai; IT: initiation du traitement ARV; IT_{+12} : 12 mois après initiation du traitement ; IT_{+24} : 24 mois après initiation du traitement.
[1] Dans les 12 derniers mois.
[2] Lors du dernier rapport sexuel dans les 12 derniers mois.
[3] Défini comme un rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif/inconnu.
[4] t_1 et t_2 font référence aux périodes indiquées dans la première colonne sous la forme de «*t_1 à t_2* ».

IV.4. Discussion

À travers cette étude socio-comportementale nichée dans un essai contrôlé randomisé en cours, nous avons mis en évidence des diminutions dans les niveaux de plusieurs indicateurs de comportements sexuels dans les 24 mois faisant suite à l'inclusion ; et ce à la fois chez les patients ayant initié un traitement ARV précocement et ceux randomisés dans le groupe initiant le traitement selon les recommandations de l'OMS. Les diminutions observées semblaient résulter d'une entrée précoce dans les soins plutôt que de l'initiation d'un traitement ARV (précoce ou non). Ces changements intervenaient principalement durant la première année suivant l'inclusion dans l'essai, puis semblaient être maintenues dans les 12 mois suivants. Par ailleurs, les diminutions observées dans les niveaux de rapports non protégés et rapports à risque pour le dernier rapport tendaient à être plus prononcées pour les patients déclarant un dernier partenaire non-cohabitant comparativement à ceux rapportant un partenaire cohabitant.

Les comportements sexuels chez les personnes VIH-positives en Côte d'Ivoire ont fait l'objet d'études antérieures. Dans ces études, conduites parmi des patients traités ou non, la proportions des participants ayant été sexuellement actifs dans les 6 derniers mois était comprise entre 50 et 65% (Moatti et al. 2003; Diabaté et al. 2008; Protopopescu et al. 2010). Le niveau plus élevé d'activité sexuelle dans les 12 derniers mois observé ici (71%) est cohérent à la fois avec une période de rappel plus longue et un état de santé potentiellement meilleur parmi notre population d'étude constituée de patients à un stade précoce de l'infection à VIH. Les études précédentes documentaient également des niveaux de rapports non protégés, mesurés à travers la proportion d'utilisation irrégulière du préservatif (*i.e*. au moins un rapport non protégé dans les 6 derniers mois), variant de 20 à 30%, ce qui est cohérent avec la proportion de 25% de participants déclarant un dernier rapport non protégé dans notre étude.

Quatre indicateurs de comportements sexuels ont été utilisés pour cette étude. Celui qui peut être considéré comme le meilleur proxy de l'exposition du partenaire à l'infection à VIH est certainement le rapport à risque (rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif ou inconnu). Dans les deux groupes ARV, la valeur de l'OR d'un dernier rapport à risque entre M12 et M0

était d'environ 0,5 (Tableau 4) ; ce qui, compte tenu de la prévalence des rapports à risque, représente une diminution d'environ 40% entre M0 et M12 (Davies et al. 1998). Cet indicateur intègre les informations concernant l'activité sexuelle, l'utilisation du préservatif et la sérodifférence/concordance entre partenaires. Des analyses complémentaires suggéraient que ces tendances temporelles ne reflétaient pas seulement une diminution globale de l'activité sexuelle, mais également une augmentation de l'usage du préservatif et de la connaissance du statut VIH du partenaire (résultats non présentés). Dans le cadre d'essais de prévention du VIH, des diminutions dans l'activité sexuelle, le nombre de partenaires et les rapports non protégés ont également été documentées (Guest et al. 2008; Abdool Karim et al. 2010; Baeten et al. 2012). À l'échelle de la communauté, une augmentation de l'utilisation du préservatif a également été récemment documentée en Afrique du Sud durant la période de montée en puissance des ARV (McGrath, Eaton, et al. 2013).

Pour chacun des timings considérés dans l'analyse, les niveaux de comportements sexuels n'étaient pas différents entre les deux groupes ARV. Par rapport à une entrée dans les soins à un stade précoce de l'infection à VIH, un traitement ARV précoce ne présente pas un effet différent sur les comportements sexuels. D'un premier abord, ces résultats peuvent sembler contradictoires avec des précédentes observations réalisées dans des pays à niveaux de ressources faibles ou intermédiaires. Plusieurs revues de la littérature ont plutôt rapporté des diminutions des comportements sexuels à risque associées à un traitement ARV (Venkatesh, Flanigan, et al. 2011; Kennedy et al. 2007; Berhan & Berhan 2012; Kaye et al. 2013). Cependant, ces études reposaient sur des comparaisons entre patients traités vs. patients en période pré-ARV dans un contexte où les contacts avec les services de santé sont rares chez les patients non éligibles au traitement (Rosen & Fox 2011). Il a par ailleurs été suggéré que l'effet comportemental du traitement serait dû à de fréquents contacts avec les services de santé, qui assurent généralement conseils de prévention et soutien psychosocial, plutôt qu'au traitement ARV en lui-même (Sarna et al. 2008; Protopopescu et al. 2010). Étant donné que le protocole de l'essai Temprano implique la même fréquence de visites médicales dans les deux groupes ARV, nos résultats appuient cette hypothèse. De plus, l'analyse complémentaire conduite parmi les patients du groupe standard ayant initié le traitement ARV au cours de leur suivi révèle une diminution des niveaux de comportements sexuels à risque suite à

l'inclusion dans l'essai, mais pas de diminution additionnelle suite à l'initiation effective du traitement antirétroviral.

La dynamique des changements observés ici est également en accord avec de précédentes observations. Une étude antérieure conduite en Ouganda a rapporté une diminution importante de non-utilisation du préservatif au dernier rapport dans la première année faisant suite à l'initiation standard d'un traitement ARV ; puis un niveau stabilisé durant les deux années suivantes (Wandera et al. 2011). Les changements dans les comportements décrits ici semblent donc faire immédiatement suite à l'inclusion dans l'essai. Il est possible qu'ils intègrent d'éventuelles modifications dans les comportements sexuels faisant suite à l'annonce du diagnostic VIH (Weinhardt et al. 1999; Fonner et al. 2012). En effet, pour notre population d'étude sélectionnée sur un critère de haut niveau de CD4, le diagnostic VIH est potentiellement proche de l'inclusion dans l'essai. Par ailleurs, après les 12 premiers mois de suivi, nous n'avons pas observé de diminution maintenue dans les comportements sexuels. Nous n'avons pas non plus observé de « fatigue dans la prévention » (*i.e.* une diminution dans les comportements préventifs au cours du temps), un phénomène qui a pu être observé au sein de groupes très exposés (Ostrow et al. 2002). Cependant, ces résultats ont été obtenus sur une période de temps relativement courte (24 mois). D'autres études sont nécessaires pour mieux documenter sur le long terme les changements intervenant dans les comportements sexuels après initiation précoce d'un traitement ARV. L'utilisation de méthodes qualitatives pourrait également permettre d'identifier différents types de profils de réponse comportementale à une exposition précoce aux ARV.

En prenant en compte les différents types de partenariat, l'analyse a présenté des résultats intéressants : les diminutions dans certains comportements sexuels à risque semblaient être plus prononcées parmi les patients déclarant un dernier partenaire non-cohabitant, comparés à ceux déclarant un partenaire cohabitant. Cette diminution différentielle peut refléter des niveaux plus faibles d'utilisation du préservatif au sein des couples cohabitants par rapport aux couples non-cohabitants, ou respectivement des couples maritaux et non maritaux, comme il a été observé dans d'autres régions africaines (Dunkle et al. 2008; Hargreaves et al. 2009). Elle peut également refléter une plus grande difficulté à modifier des comportements sexuels lorsqu'ils ont été fixés au sein d'un couple

stable. Dans les deux cas, ces résultats soulignent la nécessité de message de prévention spécifiquement orientés pour les couples.

Cette étude apporte de nouveaux éléments quant à la question de la compensation du risque. Nous n'avons pas observé d'augmentation des comportements à risque associée à une intervention conférant une haute protection contre la transmission du VIH. En effet, les niveaux de comportements à risque étaient similaires parmi les participants recevant l'intervention ou non, et, globalement, ces niveaux ont plutôt montré une diminution après l'inclusion dans l'essai. Il nous faut toutefois considérer ces résultats avec prudence. Temprano est un essai clinique dont l'objectif principal est de mesurer les bénéfices et risques individuels, plutôt que collectifs, du traitement ARV précoce. Par ailleurs, l'essai a été conduit en grande partie avant 2012, c'est-à-dire avant la publication des recommandations OMS sur le traitement ARV à but préventif parmi les couples sérodifférents (WHO 2012). C'est pourquoi, les participants n'étaient pas informés sur les bénéfices préventifs du traitement. Il est toutefois possible qu'une partie des patients aient reçu cette information en dehors de l'essai, par exemple par le biais d'associations de malades, après la publication des résultats de l'essai HPTN 052 et leur exposition dans les média.

À notre connaissance, ces résultats sont les premiers à documenter de manière détaillée des niveaux de comportements sexuels dans le contexte d'un traitement ARV précoce. Ils ont en outre l'avantage de reposer sur un large jeu de données collectées prospectivement après randomisation de l'intervention, suite à laquelle étaient proposés au sein des deux groupes ARV les mêmes services de conseil et prévention VIH. Nous devons reconnaître plusieurs limites à cette étude. Nos résultats reposent sur des comportements sexuels auto-rapportés, potentiellement sous-déclarés du fait d'un possible biais de désirabilité sociale. Cependant, s'il était avéré, un tel biais ne serait certainement pas différentiel et ne devrait donc pas affecter nos résultats découlant de la comparaison entre les stratégies de traitement standard vs. précoce. Par ailleurs, ces résultats ont été obtenus au sein d'une population diagnostiquée précocement pour le VIH et engagée dans un essai clinique à long terme, population potentiellement plus réceptive aux messages de prévention que la population générale VIH-positive.

Via son effet biologique sur la réplication du virus, le traitement ARV précoce réduit le risque de transmission hétérosexuelle du VIH (Cohen et al. 2011). Notre étude montre que l'entrée précoce dans les soins, qui va de pair avec un traitement ARV précoce, présente un effet préventif comportemental qui peut être substantiel. Étant donné le manque de données sur la question, les modélisations qui ont évalué l'impact populationnel préventif de stratégies reposant sur *Tester et Traiter* ont pour la plupart fait l'hypothèse conservatrice que les comportements à risque n'étaient pas modifiés en réponse à l'initiation précoce d'un traitement ARV (Granich et al. 2009; Eaton et al. 2012). Ainsi, l'impact préventif de stratégies reposant sur le dépistage élargi du VIH et le traitement ARV précoce pourrait être plus important que ce qui a été estimé jusqu'à maintenant.

V. Estimation de l'effet du traitement ARV sur le risque de transmission VIH

Cette étude a fait l'objet d'un article reproduit en Annexe E:

Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrées-du-Loû A, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R (2013) Effect of Early Antiretroviral Therapy on Sexual Behaviors and HIV-1 Transmission Risk Among Adults With Diverse Heterosexual Partnership Statuses in Côte d'Ivoire. *Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1093/infdis/jit470

V.1. Introduction

Le potentiel du traitement ARV à diminuer l'infectiosité des personnes infectées par le VIH a suscité un espoir sans précédent pour le contrôle et l'élimination de l'épidémie de VIH circulant en Afrique subsaharienne. L'effet préventif d'une initiation du traitement ARV entre 350-550 CD4/mm^3, c'est-à-dire plus précocement que ce que recommandait alors l'OMS, a été démontré en 2011 au sein de couples stables sérodifférents (Cohen et al. 2011). Plus récemment, l'impact préventif du traitement ARV initié à un seuil standard sur le risque d'acquisition du VIH a été observé à l'échelle d'une communauté Sud-Africaine (Tanser et al. 2013). Cependant, les estimations de l'impact en population d'une stratégie reposant sur un dépistage universel du VIH couplé à une initiation immédiate du traitement ARV sans critère CD4 pour les personnes diagnostiquées VIH-positives (stratégie *Tester et Traiter*) ne repose pour l'instant que sur des études de modélisation, dont les résultats peuvent être très variables (Granich et al. 2009; Wagner et al. 2010; Bendavid et al. 2010; Dodd et al. 2010; Eaton et al. 2012). Dans l'attente des résultats d'essais randomisés en communautés (Granich et al. 2011), certaines questions restent ouvertes quant aux facteurs pouvant modérer l'impact préventif du traitement ARV précoce en population.

Parmi ces facteurs, la question de l'effet éventuel du traitement ARV précoce sur les comportements sexuels a été traitée dans la partie précédente. En revanche, une question qui n'a pas été encore traitée ici est l'effet préventif qu'aurait un traitement ARV au sein d'une population rapportant une diversité de types de partenariats sexuels. Jusqu'à maintenant, l'effet préventif d'un traitement ARV précoce n'a été mesuré qu'au sein de la population spécifique des couples stables sérodifférents (Cohen et al. 2011). Les résultats obtenus à ce jour ont conduit l'OMS à recommander de proposer spécifiquement pour cette population le traitement ARV sans critère CD4 dans un but de prévention (WHO 2012). Or, des études récentes ont estimé que, en Afrique subsaharienne, la majorité (entre la moitié et deux tiers) des transmissions VIH interviennent en dehors des couples stables sérodifférents (Chemaitelly et al. 2013; Bellan et al. 2013). Dès lors, prioriser l'accès au traitement ARV universel à cette seule population ne permettrait de prévenir qu'une minorité des

nouvelles infections. Afin d'informer des politiques d'accès élargi au traitement ARV précoce, il est donc de premier intérêt d'obtenir une estimation de l'effet de cette stratégie au-delà des seuls couples stables sérodifférents.

Sur la base des données de l'essai contrôlé randomisé Temprano-ANRS 12136 et de l'étude Temprano Social-ANRS 12239, nous nous proposons d'estimer l'effet préventif du traitement ARV initié précocement au sein d'une population ouest-africaine engagée dans divers types de relations hétérosexuelles (stables ou occasionnelles, séroconcordantes ou sérodifférentes).

V.2. Population et méthodes

Étaient éligibles pour ce volet d'étude tous les patients ayant été inclus dans l'essai Temprano entre le 1er janvier 2009 et le 1er septembre 2011, c'est-à-dire ceux ayant dû théoriquement avoir répondu à un questionnaire socio-comportemental à 12 mois de suivi entre le 1er janvier 2010 (date de début de l'étude Temprano Social) et le 1er septembre 2012 (date de point).

Les variables de comportements sexuels utilisées pour ce volet d'étude étaient principalement les caractéristiques du dernier rapport sexuel : date (rapport datant de moins d'un mois/ entre 1 et 12 mois), utilisation du préservatif et statut VIH du partenaire (positif/ négatif/ inconnu). À partir de ces caractéristiques, nous avons défini un rapport sexuel à risque comme un dernier rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif ou inconnu[8]. Un rapport exposant le partenaire à l'infection à VIH a été défini comme un dernier rapport (dans le dernier mois) non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif ou inconnu, ce dernier rapport étant associé à une mesure de charge virale (CV) >300 copies/mL mesurée au moment du rapport, c'est-à-dire dans une fenêtre allant de 30 jours avant à 7 jours après la date de réponse au questionnaire.

[8] Cette variable construite à été plus amplement étudiée dans la partie précédente, notamment dans son évolution au cours du temps. Néanmoins, nous détaillerons tout de même, dans cette nouvelle partie, certains résultats la concernant, et ce pour deux raisons : d'une part, parce qu'elle est essentielle à la compréhension des résultats concernant les variable de rapport exposant le partenaire à un risque d'infection à VIH ; et d'autre part, parce que l'échantillon de participants considérés n'est pas strictement le même que pour la partie précédente (date de point différente).

Pour chaque participant sexuellement actif dans le dernier mois, un risque de transmission du VIH au dernier rapport a été calculé sur la base du statut VIH du partenaire, de l'utilisation du préservatif et de la CV mesurée autour du dernier rapport. Les probabilités de transmission du VIH par acte sexuel et par niveau de CV ont été extrapolées à partir d'une étude de séroconversion menée parmi des couples sérodifférents en Afrique australe et orientale (Hughes et al. 2012), selon la formule suivante:

$$p = 1 - e^{-e^{\left(-7.257+1.070*(Log(VL)-4)-0.025*(age-35)\right)}},$$

où *p* est la probabilité de transmission du VIH pour un rapport sexuel (J.P. Hughes, communication personnelle) (Figure 7).

Aux patients ayant une CV indétectable a été attribué un risque de transmission nul (Loutfy et al. 2013; Vernazza et al. 2008). Le risque de transmission était considéré comme réduit de 78% dans le cas d'un rapport protégé, et, pour les participants de sexe féminin, chaque dernier partenaire sexuel masculin a été considéré comme circoncis (96% des hommes sont effectivement circoncis en Côte d'Ivoire (Institut National de la Statistique & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro 2005) et un facteur de protection de 53% a été appliqué (Hughes et al. 2012). Les partenaires sexuels ayant un statut VIH inconnu ont été considérés comme non infectés et un risque de transmission nul a été attribué dans le cas d'un partenaire déclaré séropositif au VIH.

Au sein de chaque groupe ARV, un taux de transmission du VIH au dernier rapport dans le dernier mois a été estimé en calculant la moyenne des risques individuels. Cette moyenne a ensuite été rapportée à 10 000 individus sexuellement actifs.

Afin d'estimer des taux de transmission dans la population d'étude complète, et non pas seulement au sein de la population sexuellement active, une estimation supplémentaire a été réalisée en incluant les participant sexuellement inactifs dans le dernier mois et en considérant nul leur risque individuel de transmission du VIH.

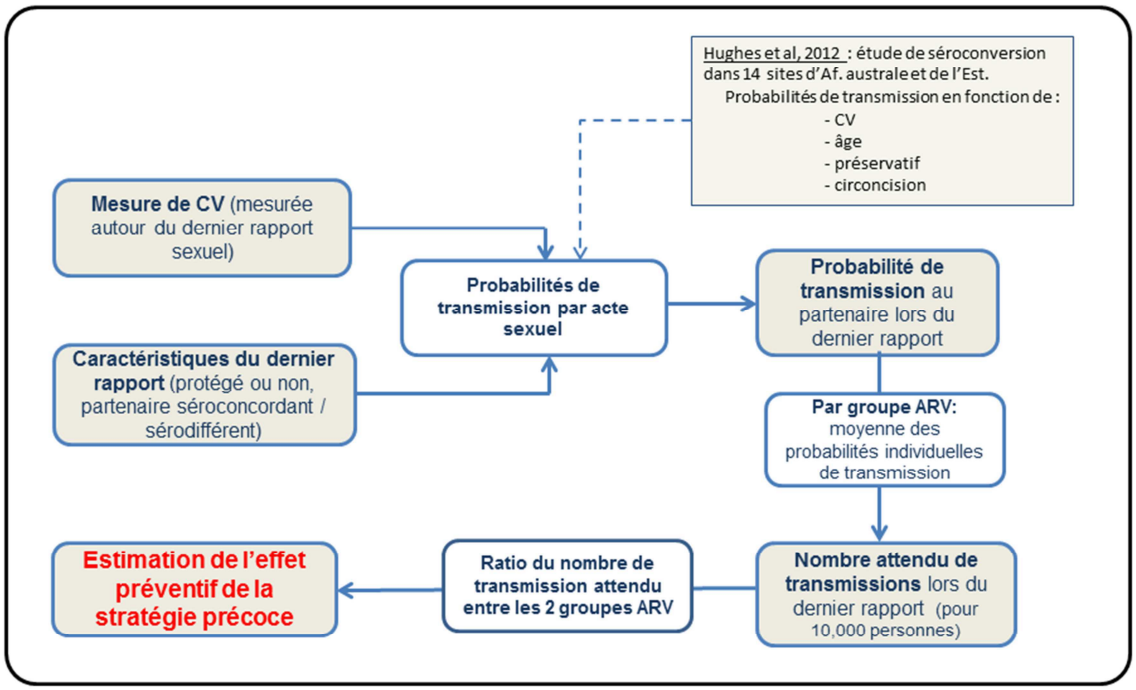

Figure 7: Schéma explicatif de la méthodologie de l'estimation de l'effet préventif du traitement ARV précoce.

V.2.1. Analyse statistique

Les patients éligibles (*i.e.* inclus dans l'essai Temprano entre le 1er janvier 2009 et le 1er septembre 2011) ont été inclus dans l'analyse s'ils avaient rempli un questionnaire socio-comportemental 12 mois (±3 mois) après inclusion

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter. Les proportions de rapport exposant le partenaire à l'infection VIH ont été comparées entre les stratégies ARV précoce et ARV standard à l'aide de test de Chi-2. Les distributions de CV ont été comparées à l'aide du test de la somme des rangs de Wilcoxon.

L'effet préventif du traitement ARV précoce sur le risque de transmission du VIH a été calculé à partir du ratio des taux de transmission estimés dans les 2 groupes ARV (la méthodologie de cette estimation est résumée en Figure 7).

Afin d'évaluer la robustesse de nos estimations, une gamme d'analyses de sensibilité a été effectuée, en considérant : (i) uniquement les participants inclus avec un taux de CD4>350/mm^3; (ii) uniquement ceux inclus avec un taux de CD4>500/mm^3 ; (iii) uniquement ceux rapportant un partenaire cohabitant sérodifférent ; (iv) un risque de transmission non nul pour ceux ayant une CV<300 copies/mm^3 (Wilson et al. 2008); (v) des probabilités de transmission par acte sexuel provenant d'une étude alternative (Gray et al. 2001); (vi) une probabilité d'être infecté par le VIH égale à 0,4 pour un partenaire sexuel de statut sérologique inconnu; (vii) tous les participants comme ayant eu un dernier rapport sexuel non protégé dans le dernier mois avec un partenaire séronégatif.

Enfin, afin d'étudier les variations au cours du temps de l'effet préventif du traitement ARV précoce, nous avons calculé selon la même méthodologie les taux de transmission estimés dans les 2 groupes ARV ainsi que l'effet préventif du traitement précoce à partir de la population de participants ayant rempli un questionnaire 24 mois (±6 mois) après inclusion dans l'essai.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Les intervalles de confiance à 95% pour les estimations des taux de transmission et de l'effet préventif du traitement ARV précoce ont été calculés par *bootstrap* (10 000 ré-échantillonnages).

V.3. Résultats

V.3.1. Population

Parmi les 1172 participants inclus dans l'essai Temprano entre le 1er janvier 2009 et le 1er septembre 2011, 987 (81,7%) ont complété un questionnaire socio-comportemental au cours de leur visite à M12 et ont donc été inclus dans l'analyse (ARV standard : 467 ; ARV précoce : 490). Les participants dans les groupes standard et précoce avaient un nombre moyen de visites médicales similaire entre l'inclusion et M12 (ARV standard : 5,9 ; ARV précoce : 6,2).

Les 215 patients non inclus dans l'analyse (ARV standard : 123 ; ARV précoce : 92 ; p=0,03) ont été exclus pour les raisons suivantes : décès dans les 12 premiers mois (ARV standard : 6 ; ARV précoce : 9 ; p=0,42) ; non présentation à la visite M12 (ARV standard : 17 ; ARV précoce : 38 ; p=0,003) ; présentation à la visite M12 sans questionnaire socio-comportemental rempli (ARV standard : 33; ARV précoce : 27 ; p=0,46) ; changement dans le timing d'administration du questionnaire (ARV standard : 60, dont 59 ayant initié un traitement ARV; ARV précoce : 3 ; p=$<10^{-3}$).

Les caractéristiques sociodémographiques des participants inclus dans l'analyse ne différaient pas de celles des participants exclus, à l'exception du niveau d'éducation (niveau secondaire ou supérieur : inclus 47,1% ; exclus 38,1% ; p=0,02).

Parmi les 957 participants inclus dans l'analyse, la majorité (80,4%) étaient des femmes. À l'inclusion, l'âge médian était de 35 ans (femmes : 34 ; hommes : 40) et 442 (46,2%) déclaraient vivre en union. Ni la distribution des caractéristiques cliniques ou sociodémographiques (Tableau 7), ni celle des charges virales collectées à l'inclusion (p=0,53 ; Figure 8.a) ne différaient significativement entre les participants sous ARV standard vs. précoce.

A la visite M12, 70 (15,0%) patients du groupe ARV standard avait initié un traitement ARV (durée médiane entre inclusion et initiation ARV : 9,5 mois), dont 18 (3,9%) l'avait initié plus de 30 jours avant la visite. Globalement, les CV mesurées à M12 étaient disponibles pour 427 patients du groupe standard (91,4%) et 468 du groupe précoce (95,5%). Comme attendu d'après la différence de couverture ARV dans les deux groupes, le pourcentage de patients avec une CV indétectable était significativement plus bas chez ceux ayant reçu un traitement ARV standard vs. précoce ($p<10^{-3}$; Figure 8.b).

Tableau 7: Caractéristiques sociodémographiques et cliniques à l'inclusion, par groupe ARV. Étude Temprano Social, visite M12 (N=957).

		ARV standard N=467	ARV précoce N=490	p
Sexe				0,78
	Homme	93 (19,9%)	94 (19,2%)	
	Femme	374 (80,1%)	396 (80,8%)	
Age (ans)				0,30
	<30	118 (25,3%)	118 (24,1%)	
	30-40	217 (46,5%)	211 (43,1%)	
	>40	132 (28,3%)	161 (32,9%)	
Niveau d'éducation				0,10
	Aucun	94 (20,1%)	131 (26,7%)	
	Primaire	144 (30,8%)	137 (28,0%)	
	Secondaire	170 (36,4%)	170 (34,7%)	
	Supérieur	59 (12,6%)	52 (10,6%)	
Source personnelle de revenus				0,44
	Non	116 (26,1%)	134 (28,3%)	
	Oui	329 (73,9%)	339 (71,7%)	
Situation familiale				0,52
	Célibataire	200 (42,8%)	203 (41,4%)	
	En couple	218 (46,7%)	224 (45,7%)	
	Séparé/Veuf	49 (10,5%)	63 (12,9%)	
Santé perçue				0,12
	Excellente/Très bonne	100 (21,7%)	99 (20,5%)	
	Bonne	298 (64,6%)	295 (61,0%)	
	Médiocre/Mauvaise	63 (13,6%)	90 (18,6%)	
Stade clinique OMS				0,97
	1	290 (62,1%)	310 (63,3%)	
	2	125 (26,8%)	124 (25,3%)	
	3	50 (10,7%)	54 (11,0%)	
	4	2 (0,4%)	2 (0,4%)	
Taux de CD4 /mm3				0,44
	<350	71 (15,2%)	88 (17,9%)	
	350-499	176 (37,7%)	187 (38,2%)	
	≥500	220 (47,1%)	215 (43,9%)	

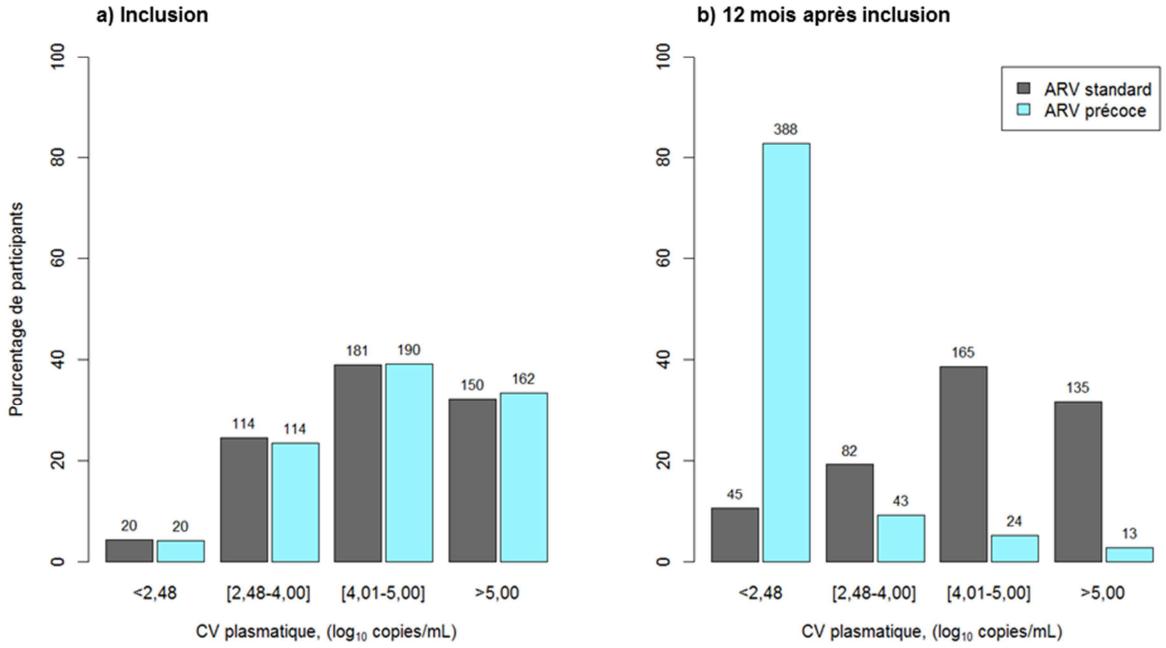

Figure 8: Distribution des charges virales plasmatiques (log10 copies/mL), par stratégie ARV.
a) A l'inclusion. ARV standard : CV indétectable : 4,3%; CV détectable: moyenne(log_{10} copies/ml) [IC95%] =4,60 [4,52-4,68]. ARV précoce: CV indétectable: 4,1% CV détectable: moyenne(log_{10} copies/ml) [IC95%] = 4,63 [4,55-4,71]. **b) 12 mois après inclusion.** ARV standard : CV indétectable : 12,5%; CV détectable: moyenne(log_{10} copies/ml) [IC95%] = 4,68 [4,60-4,76]. ARV précoce: CV indétectable: 82,9% CV détectable: moyenne(log_{10} copies/ml) [IC95%] = 3,88 [3,66-4,11]. Une valeur de de log_{10} CV(copies/mL)<2,48 correspond à une valeur de CV inférieure au seuil de détectabilité de 300 copies/mL.

V.3.2. Comportements sexuels, rapports à risque et exposition du partenaire à une infection VIH, à M12

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes standard et précoce dans les proportions de participants rapportant avoir été sexuellement actifs (ARV standard : 71,7% ; ARV précoce : 69,8% ; p=0,51) ou engagés dans des partenariats multiples (ARV standard : 6,1%; ARV précoce : 9,0% ; p=0,11) dans les 12 derniers mois. Parmi ceux sexuellement actifs, 45,1% rapportaient un dernier partenaire non cohabitant (ARV standard : 41,2% ; ARV précoce : 41,8% ; p=0,87). Globalement, le dernier partenaire sexuel était déclaré VIH-positif par 24,7% des participants

sexuellement actifs et de statut VIH inconnu par 45,8% (ARV standard : VIH-négatif 26,6%, statut VIH inconnu 43,9% ; ARV précoce : VIH-négatif 22,8%, statut VIH inconnu 47,7% ; p=0,47) (Tableau 8).

Les caractéristiques du dernier rapport sexuel dans le mois sont présentées en Figure 9. Les participants du groupe précoce vs. standard ne différaient pas significativement en termes d'activité sexuelle dans le mois, d'utilisation du préservatif et de statut VIH du dernier partenaire. Dans le groupe précoce, le dernier rapport était rapporté comme à risque par 10,0% des participants contre 12,8% dans le groupe standard (p=0,54). En prenant en compte les mesures de CV au moment du dernier rapport, la proportion de participants ayant eu un dernier rapport exposant le partenaire à une infection VIH était de 2,4% dans le groupe précoce contre 10,7% dans le groupe standard ($p<10^{-3}$), représentant une réduction de 78%.

Tableau 8: Comportements sexuels dans les 12 derniers mois, par groupe ARV. Enquête Temprano Social, visite M12 (N=957).

	ARV standard n (%)	**ARV précoce** n(%)	**p**
Globalement	*N=467*	*N=490*	
Activité sexuelle dans les 12 derniers mois	335 (71,7%)	342 (69,8%)	0,51
Multi-partenariat dans les 12 derniers mois	29 (6,2%)	44 (9,0%)	0,11
Parmi les sexuellement actifs dans les 12 derniers mois	*N=335*	*N=342*	
Dernier rapport avec un partenaire cohabitant			
Oui	197 (58,8%)	199 (58,2%)	0,87
Non	138 (41,2%)	143 (41,8%)	
Statut VIH du dernier partenaire			
VIH-négatif	89 (26,6%)	78 (22,8%)	0,47
VIH-positif	99 (29,6%)	101 (29,5%)	
Inconnu	147 (43,9%)	163 (47,7%)	

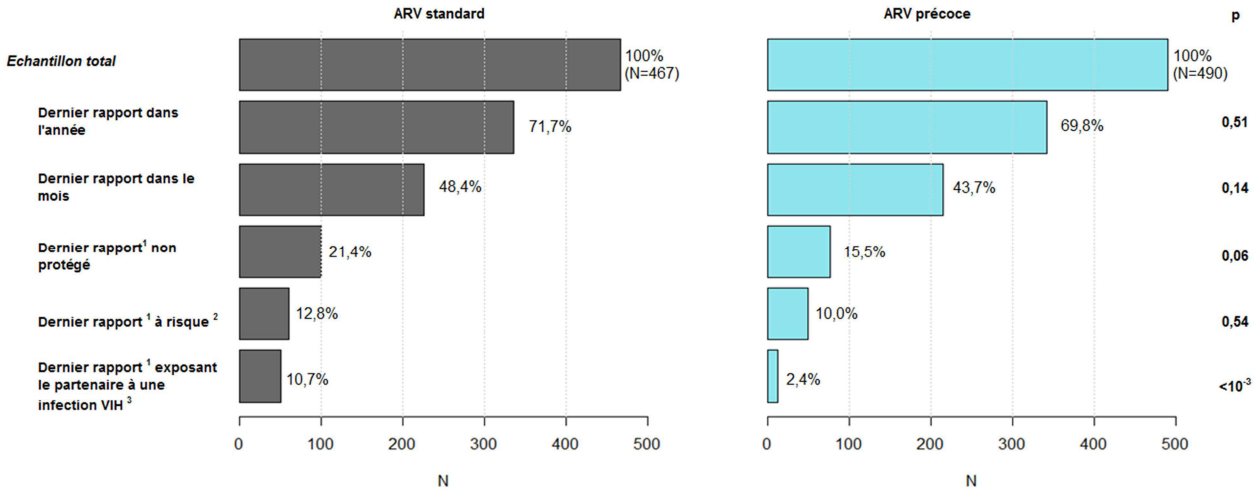

Figure 9: Caractéristiques du dernier rapport sexuel, par groupe ARV. Enquête Temprano Social, visite M12 (N=957).
[1] Dernier rapport dans le dernier mois.
[2] Rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif ou inconnu.
[3] Rapport non protégé avec un partenaire de statut VIH négatif ou inconnu, et charge virale>300 copies/mL.

V.3.3. Estimation du taux de transmission à M12

La Figure 10 présente les estimations du taux de transmission du VIH au dernier rapport sexuel dans le mois, pour 10 000 personnes sexuellement actives, calculées à partir des comportements sexuels et des mesures de CV pour les 2 groupes ARV. Le taux de transmission a été estimé à 4,0/10 000 (IC95% : 3,0-5,0) pour le groupe standard et 0,5/10 000 (IC95% : 0,2-0,8) dans le groupe précoce. L'effet préventif correspondant a été estimé à 89% (IC95% : 79-95%). En incluant tous les participants dans ces estimations (Figure 10.b), les taux de transmission estimés étaient de 1,9/10 000 (IC95% : 1,4-2,4) dans le groupe ARV standard contre 0,2/10 000 (IC95% :0,1-0,3) dans le groupe ARV précoce, représentant un effet préventif de 90% (IC95% : 81-95%).

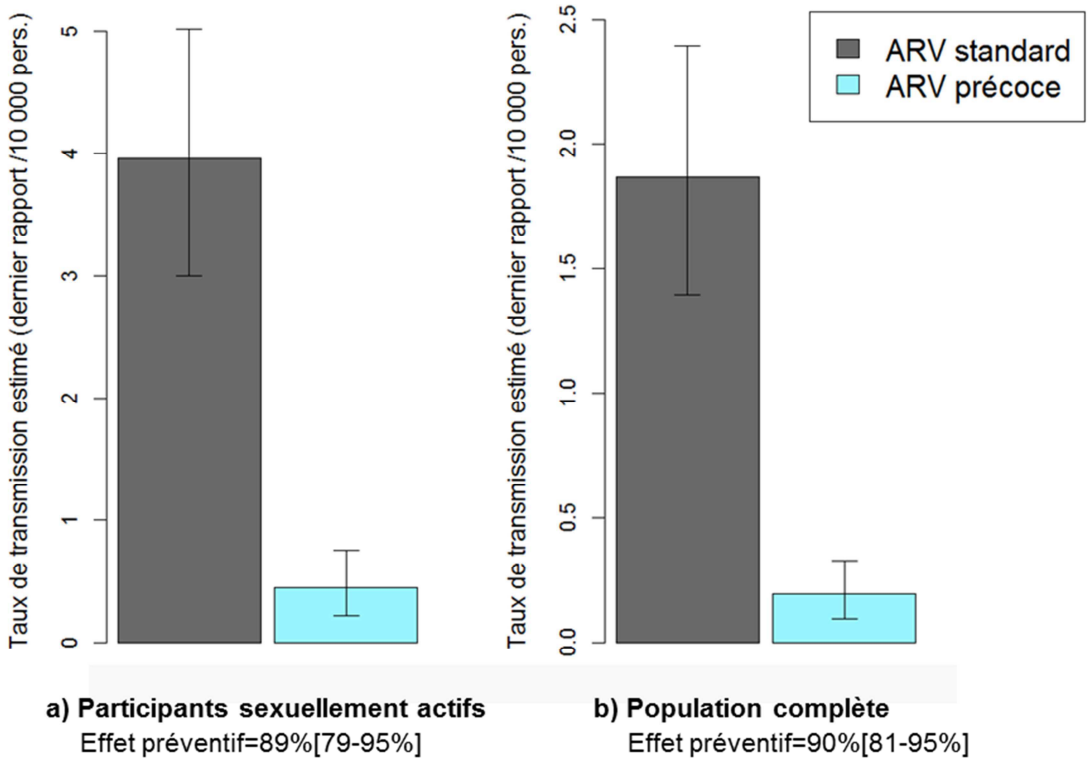

Figure 10: Estimation du taux de transmission VIH lors du dernier rapport dans le dernier mois, par stratégie ARV. Étude Temprano Social, visite M12 (N=957).
a) pour 10 000 participants sexuellement actifs, b) pour 10 000 participants.

Les résultats des analyses de sensibilité sont présentés en Tableau 9. Les estimations des taux de transmission variaient selon les scénarios, allant de 1,34 à 18,4/10 000 au sein du groupe standard ; et de 0,13 à 2,1/10 000 au sein du groupe précoce. Les estimations de l'effet préventif de la stratégie ARV précoce restaient plutôt stables (allant de 84 à 90%).

À partir de la distribution de la fréquence des rapports sexuels documentée chez les couples stables sérodifférents (Gray et al. 2001), un nombre mensuel de 8 rapports sexuels a été considéré pour les participants sexuellement actifs dans le dernier mois (et aucun pour ceux sexuellement inactifs). À partir de ces hypothèses et des estimations des taux de transmission VIH précédemment

calculées dans l'ensemble de la population, nous avons estimé que la stratégie ARV précoce pouvait, en comparaison de la stratégie standard, prévenir 13,4 (IC95% : 9,4-17,7) infections VIH pour 10 000 patients dans le 12ème mois suivant l'initiation précoce du traitement. En extrapolant ce résultat sur l'ensemble de la période M0-M12, nous avons estimé que le traitement ARV précoce pourrait prévenir 161 (IC95% : 113-212) infections pour 10 000 patients dans leur 1ère année de traitement (sur la base d'un taux d'incidence estimé à 18,7 infections /10 000 Personnes-Années [PA] dans le groupe précoce contre 179,0/10 000 PA dans le groupe standard).

V.3.1. Évolution de l'effet préventif du traitement ARV précoce entre M12 et M24

Au total, 1240 participants avaient complété un questionnaire socio-comportement 24 mois (±6 mois) après inclusion dans l'essai Temprano. Parmi les 617 participants du groupe standard, 246 (39,9%) étaient sous traitement ARV depuis au moins un mois et 567 (91,9%) avaient une mesure de charge virale disponible ; cette mesure était indétectable pour 186 (27,7%) d'entre eux. Au sein des 623 patients du bras précoce, 600 (96,3%) avaient une mesure de charge virale disponible, parmi lesquels 485 (72,3%) présentaient une CV indétectable. Le taux de transmission estimé à M24 était de 1,3/10 000 (IC95% : 0,9-1,7) pour le groupe standard et 0,3/10 000 (IC95% : 0,1-0,5) dans le groupe précoce. L'estimation de l'effet préventif du traitement ARV précoce diminuait de 90% (IC95% : 81-95%) à M12 à 79% (IC95% : 61-92%) à M24 (Figure 11).

Tableau 9: Analyses de sensibilité pour l'estimation des taux de transmission VIH au dernier rapport sexuel dans le mois (pour 10 000 personnes) et estimation de l'effet préventif de la stratégie ARV précoce. Enquête Temprano Social, visite M12 (N=957).

Population	Nombre de participants	Référence utilisée pour les probabilités de transmission VIH par acte	Hypothèses spécifiques	Nombre de transmissions VIH attendues au dernier rapport dans le mois, pour 10 000 personnes [IC95%]		Effet préventif [IC95%]
				ARV standard	ARV précoce	
Échantillon total	ARV standard; n=467; ARV précoce: n=490	Hughes *et al,* 2012.	**Analyse principale**	1,87 [1,39-2,39]	0,20 [0,09-0,33]	**90% [81-95%]**
CD4>350/mm^3 à inclusion	ARV standard; n=396; ARV précoce: n=402	Hughes *et al,* 2012.	Identiques à celles de l'analyse principale	2,03 [1,47-2,66]	0,20 [0,08-0,36]	**90% [81-96%]**
CD4>500/mm^3 à inclusion	ARV standard; n=220; ARV précoce: n=215	Hughes *et al,* 2012.	Identiques à celles de l'analyse principale	1,74 [1,13-2,48]	0,17 [0,05-0,32]	**90% [79-97%]**
Couples sérodifférents cohabitants	ARV standard; n=55; ARV précoce: n=54	Hughes *et al,* 2012.	Identiques à celles de l'analyse principale	3,36 [2,11-4,78]	0,37 [0,14-0,64]	**89% [77-96%]**
Échantillon total	ARV standard; n=467; ARV précoce: n=490	Hughes *et al,* 2012.	CV=300 copies/mL pour les patients avec CV indétectable	1,88 [1,40-2,40]	0,30 [0,19-0,43]	**84% [75-90%]**
Échantillon total	ARV standard; n=467; ARV précoce: n=490	Gray *et al,* 2001	Identiques à celles de l'analyse principale	1,72 [1,36-2,11]	0,25 [0,14-0,40]	**85% [75-92%]**
Échantillon total	ARV standard; n=467; ARV précoce: n=490	Hughes *et al,* 2012.	40% des partenaires de statut VIH inconnus considérés comme VIH-positif	1,34 [1,01-1,70]	0,13 [0,07-0,22]	**90% [82-95%]**
Échantillon total	ARV standard; n=467; ARV précoce: n=490	Hughes *et al,* 2012.	Considérant pour tous les participants un dernier rapport non protégé avec un partenaire VIH-négatif	18,4 [16,6-20,3]	2,1 [1,4-2,9]	**89% [84-92%]**

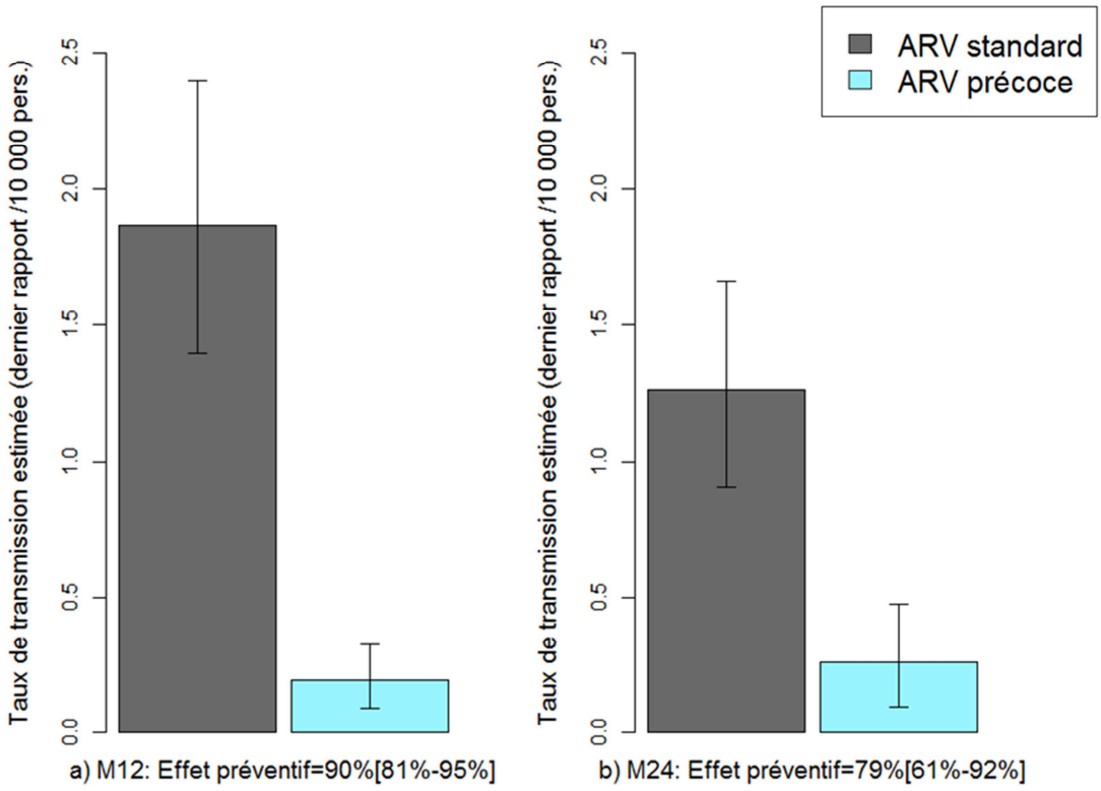

Figure 11: Évolution entre M12 et M24 des taux de transmission VIH estimés lors du dernier rapport dans le dernier mois pour 10 000 participants, par stratégie ARV. Étude Temprano Social, visite M12 (N=957) et M24 (N=1240).
a) 12 mois après inclusion, b) 24 mois après inclusion.

V.4. Discussion

Dans cette étude nichée dans un essai contrôlé randomisé, nous avons estimé que le risque de transmission du VIH au partenaire était réduit de 90% pour des patients initiant un traitement ARV à haut niveau de CD4, comparativement au groupe de patients initiant un traitement ARV selon les recommandations OMS. Cette estimation de l'effet protecteur du traitement précoce prenait en compte différents déterminants connus de la transmission du VIH, comme la CV, le type de partenariat sexuel,

l'utilisation du préservatif et la circoncision (Hughes et al. 2012). Par ailleurs, l'analyse a montré que cet effet protecteur reposait principalement sur la différence de niveaux de CV entre patients sous traitement ARV précoce vs. standard. Contrairement aux études précédentes documentant un effet préventif du traitement ARV parmi les seuls couples stables sérodifférents, nos résultats provenaient d'une population rapportant divers types de partenariats sexuels et de statut de séroconcordance/différence. En effet, plus de la moitié des participants considérés dans l'analyse n'étaient pas engagés dans une relation cohabitante, et les deux tiers environ des patients sexuellement actifs rapportaient un dernier partenaire au statut VIH négatif ou inconnu.

Trois différents indicateurs ont été utilisés pour estimer le risque de transmission du VIH au partenaire, ainsi que l'effet préventif du traitement ARV précoce. Tout d'abord, nous avons considéré la proportion de dernier rapport sexuel exposant le partenaire à l'infection à VIH en nous basant notamment sur le niveau de CV plasmatique. Cette proportion était diminuée de 78% pour les participants du groupe ARV précoce vs. standard. Or, la proportion de rapports non protégés avec un partenaire sérodifférent, sans prise en compte de la CV (dernier rapport à risque, Figure 9), n'était pas significativement différente entre les deux stratégies ARV. En d'autres termes, le traitement ARV précoce ne semble pas entraîner un effet comportemental additionnel, par rapport à une prise en charge précoce et régulière. L'ensemble de ces résultats suggère donc que, comparativement à une entrée précoce dans les soins suivie d'une stratégie standard d'initiation du traitement, l'effet préventif du traitement ARV précoce repose principalement sur son effet biologique sur la réplication virale du VIH plutôt que sur une synergie entre effet biologique et comportemental, comme d'autres auteurs l'ont suggéré (Venkatesh, Flanigan, et al. 2011).

Notre seconde estimation du risque de transmission VIH était le nombre attendu de transmissions au dernier rapport dans le dernier mois, indicateur combinant les caractéristiques rapportées du dernier rapport (utilisation du préservatif, statut VIH du partenaire et circoncision), les mesures exactes de CV et des probabilités de transmission du VIH-1 issues de la littérature (Hughes et al. 2012). Une méthodologie similaire a récemment été utilisée dans une étude conduite en Ouganda et a montré des résultats cohérents avec des données de séroconversions (Apondi et al. 2011). Sur la base de ces estimations, nous avons calculé un effet préventif du traitement ARV précoce de 90%. L'ordre de grandeur de cet effet protecteur était remarquablement stable entre les

différentes populations considérées dans l'analyse et entre les variations dans les hypothèses et les paramètres retenus (Tableau 9), soulignant la robustesse de cette estimation. De plus, ce niveau de protection était proche de celui documenté par l'essai HPTN 052 (96%) et par une revue systématiques d'études prospectives conduites chez des couples sérodifférents (91%, IC95% : 79-96%) (Baggaley, White, et al. 2013). La prise en compte de la CV comme variable continue plutôt que comme variable dichotomisée (détectable/indétectable) dans l'estimation du risque de transmission a fait passer l'estimation du niveau de protection de 78% à 90%. Cette augmentation de la protection est liée au fait que, au sein des participants du groupe précoce, ceux n'atteignant pas une suppression virale complète avaient en moyenne une CV plus faible que les patients du groupe ARV standard (Figure 8.b). Ainsi, le traitement ARV précoce confèrerait un certain niveau de protection même pour les patients n'atteignant pas une virémie contrôlée.

Troisièmement, nous avons évalué l'effet préventif du traitement ARV précoce en calculant le nombre d'infections évitées pour 10 000 personnes dans leur première année de traitement ARV précoce, que nous avons estimé entre 113 et 212. Ces résultats reposent sur des hypothèses fortes, considérant une fréquence de rapports sexuels identique pour les participants reportant ou non un partenaire stable et un effet préventif des ARV survenant immédiatement après initiation du traitement et maintenu stable sur les 12 mois considérés. Malgré les incertitudes qui entourent ces hypothèses, nos résultats sont plutôt cohérents avec des estimations précédentes. L'analyse de sensibilité que nous avons conduite dans la sous-population des couples sérodifférents cohabitants nous a permis de calculer des taux d'incidence du VIH compatibles avec ceux observés dans l'essai HPTN 052 [9] (Cohen et al. 2011). De plus, une étude de modélisation antérieure estimait qu'un traitement ARV initié entre 350 et 550 CD4/mm3 au sein de couples sérodifférents pourrait prévenir environ 210 nouvelles infections pour 10 0000 personnes-années sous ARV (Hallett et al. 2011). Notre estimation de 161/10 000 est plus faible, ce qui est cohérent avec le fait que notre population d'étude est plus variée que les seuls couples stables sérodifférents, et qu'elle comporte des franges qui ne bénéficient

[9] Les taux d'incidence documentés dans l'essai HPTN 052 étaient de 0,1/100 PA (IC95% : 0,0-0,4) dans le bras ARV précoce et 1,7/100 PA (IC95% : 1,1-2,5) dans le bras ARV différé. Dans notre étude, les taux estimés parmi les couples sérodifférents cohabitants étaient de 0,4/100 PA (IC95% : 0,1-0,6) dans le groupe ARV précoce et 3,2/100 PA (IC95% : 2,0-4,6) standard (chiffres calculés à partir du Tableau 9 sur la base d'une fréquence annuelle de 96 rapports sexuels).

pas de l'effet préventif du traitement ARV (les participants sexuellement inactifs ou ceux engagés dans une relation séroconcordante).

Si elles ont amené à des estimations plutôt stables de l'effet préventif du traitement ARV, les différentes analyses de sensibilité réalisées ont conduit à des résultats variables au sein de chacun des groupes ARV. L'utilisation de données alternatives de probabilité de transmission du VIH a conduit à des estimations proches. Les risques de transmission élevés estimés au sein des deux groupes ARV pour la population de couples sérodifférents cohabitants peuvent être expliqués à la fois par un degré de sérodifférence absolu et à un moindre niveau de protection au sein de ces partenariats que des partenariats non cohabitants (résultats non présentés). L'hypothèse d'un haut niveau de séropositivité pour les partenaires au statut VIH inconnu conduit à des risques de transmission plus faibles au sein des deux stratégies thérapeutiques. Cette hypothèse ne modifie pas l'estimation de l'effet préventif de la stratégie précoce au dernier rapport, mais elle tend à diminuer l'estimation du nombre de transmissions évitées pour 10 000 personnes traitées pendant un an. L'effet est inverse pour l'hypothèse maximisant les risques estimés de transmission au sein de chaque groupe ARV (considérant pour tous les participants un dernier rapport non protégé avec un partenaire non infecté), qui tendrait à surestimer le nombre de transmissions évitées par la stratégie précoce. Nous n'avons pas jugé nécessaire de prendre en compte un niveau d'incertitude entourant les valeurs retenues pour certains paramètres (effet préventif de la circoncision, du préservatif). En effet, cette incertitude paraissait faible comparativement à celle induite par le ré-échantillonnage (*bootstrap*) d'une population parmi laquelle un nombre limité d'individus participaient à la transmission.

La reproduction de notre estimation de l'effet préventif du traitement ARV précoce sur les patients ayant été suivis pour l'enquête Temprano Social deux ans après inclusion a permis de montrer que cet effet diminuait au cours du temps : de 90% pour l'estimation à M12, ce niveau de protection passait à 79% lorsqu'il était estimé à M24. Bien que les intervalles de confiance entourant nos estimations soient larges, cette diminution ne semblait pas due à une augmentation du risque de transmission dans le groupe ARV précoce, mais plutôt à une diminution du risque dans le groupe standard. Cette diminution reflétait elle-même le passage sous traitement ARV d'une partie des patients du groupe standard entre M12 et M24. L'effet préventif du traitement ARV précoce semblait

donc logiquement s'estomper à mesure que les deux groupes de patients devenaient semblables au regard du traitement ARV. Cet effet protecteur restait néanmoins important 24 mois après inclusion.

Nos résultats ont été obtenus au sein d'une population précocement diagnostiquée pour l'infection à VIH et engagée dans un essai mené sur 30 mois. Le sex-ratio de cette population était déséquilibré en faveur des femmes, ce qui reflète un contexte épidémiologique ivoirien caractérisé à la fois par une prévalence du VIH plus importante chez les femmes (6,4% contre 2,9% pour les hommes (Institut National de la Statistique & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro 2005) et des diagnostics VIH généralement plus tardif pour les hommes, qui bénéficient de moindres opportunités de diagnostic précoce que les femmes (voir partie VI). Même si les participants de l'essai Temprano constituent potentiellement une population motivée et engagée dans une étude offrant de bonnes conditions de soins, la proportion, dans le groupe ARV précoce, de participants atteignant une virémie contrôlée 12 mois après inclusion (83%) n'était pas considérablement plus élevée que les proportions documentées dans des cohortes de patients d'Afrique subsaharienne (Barth et al. 2010).

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, ces résultats reposent principalement sur des comportements sexuels auto-déclarés, et donc potentiellement sujets à un biais de désirabilité sociale. Une sur-déclaration de l'utilisation du préservatif pourrait entraîner une sous-estimation du risque de transmission du VIH. Cependant, le conseil et le suivi étant similaires au sein des deux groupes ARV, le biais potentiel ne devrait pas être différentiel et ne devrait donc pas avoir affecté notre estimation de l'effet préventif du traitement ARV précoce.

Ensuite, nos estimations de risques de transmission du VIH au partenaire étaient basées sur les caractéristiques du dernier rapport sexuel. Cela pourrait avoir biaisé les résultats si la fréquence des rapports sexuels était différente entre les deux groupes ARV et/ou s'il existait une différence entre les groupes dans la mesure selon laquelle le dernier rapport sexuel peut être considéré comme représentatif des comportements sexuels. De telles différences semblent néanmoins peu probables. En effet, nous avons précédemment montré que les deux groupes étaient comparables pour de nombreux indicateurs, dont l'activité sexuelle et le multi-partenariat (Tableau 8 et partie IV).

Enfin, il existe des différences entre les deux groupes ARV dans les proportions de non-réponse au questionnaire socio-comportemental à M12. Une plus faible proportion de participants du

groupe ARV standard vs. précoce ont répondu au questionnaire durant la période considérée, c'est-à-dire entre M9 et M15. Les patients ayant rempli ces questionnaires en dehors de cette période étaient principalement des individus randomisés dans le groupe ARV standard et qui ont initié un traitement ARV durant les 12 premiers mois du suivi, ce qui a reprogrammé les dates suivantes de visites et de réponses aux questionnaires à partir de la date d'initiation du traitement (partie III.2.2). Par rapport aux autres patients du groupe standard, les patients ayant débuté un traitement ARV avant la visite M12 sont susceptibles de présenter des plus hautes valeurs de CV, et donc de plus hauts niveaux d'infectiosité, durant leur période pré-ARV ; puis de présenter de plus faibles niveaux de CV et d'infectiosité durant leur période de traitement. Considérant la période M0-M12 dans sa globalité, l'exclusion de ces patients peut avoir conduit à un biais limité du risque de transmission calculé au sein du bras ARV standard et de l'effet protecteur du traitement précoce. Par ailleurs, une non-présentation au centre médical durant la période considérée a été observée plus fréquemment chez les patients du groupe précoce (38 vs. 17). En 2011, en raison de la crise politique que connu la Côte d'Ivoire, l'équipe de l'essai Temprano avait anticipé les violences qui ont touché Abidjan et perturbé les services de santé en distribuant par avance de plus grands stocks de médicaments aux patients (Moh et al. 2012). Ainsi, les patients traités peuvent potentiellement avoir repoussé leurs visites à 12 mois sans nécessairement être en rupture de traitement.

L'extension du traitement ARV a entraîné une diminution du risque d'acquisition du VIH en Afrique du Sud (Tanser et al. 2013), mais d'autres « expériences naturelles » de *TasP* ont montré un effet limité sur la transmission du VIH (Wilson 2012). Des essais randomisés par grappes ont été initiés afin d'évaluer formellement l'effet du traitement ARV précoce sur l'incidence du VIH, mais leurs résultats ne seront disponibles que dans plusieurs années. Dans l'attente de ces résultats, notre étude suggère un effet préventif important du traitement ARV précoce sur la transmission hétérosexuelle du VIH. Cet effet a été estimé au sein d'une population incluant des proportions substantielles de personnes non engagées dans des partenariats stables ou engagées dans une relation séroconcordante ; ce qui est plus proche à la population générale infectée par le VIH, en comparaison des études précédentes restreintes aux couples stables sérodifférents. L'OMS a récemment recommandé le traitement ARV universel pour les personnes vivant en couple sérodifférent (WHO 2012). Toutefois, l'acceptabilité sociale et l'équité d'une stratégie de prévention priorisant cette

population restent discutables (Delva et al. 2012). Des études de modélisation récentes portant sur la contribution à l'épidémie africaine de VIH des transmissions survenant au sein des couples stables sérodifférents ont montré que des interventions de prévention ne ciblant que ces couples pourraient avoir un impact sanitaire limité (Chemaitelly et al. 2013; Bellan et al. 2013). Nos résultats apportent des arguments en faveur de l'impact de santé publique d'un traitement ARV précoce proposé à un plus large segment de la population infectée par le VIH.

VI. Étude des déterminants socio-comportementaux et contextuels du recours récent au dépistage du VIH dans la population générale de Côte d'Ivoire

Cette étude a fait l'objet d'un article reproduit en Annexe D:

Jean K, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R (2012) Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities. PLoS ONE 7: e41353. doi:10.1371/journal.pone.0041353.

VI.1. Introduction

Parce qu'il est la porte d'entrée à une large gamme de services et de soins, le dépistage du VIH joue un rôle clé dans la lutte contre l'épidémie. Chez les séronégatifs, les conseils pré- et post-test sont une opportunité de prévention primaire (The Voluntary HIV-1 Counseling and Testing Efficacy Study Group 2000; Denison et al. 2008). Chez les séropositifs, il permet l'accès au soutien psycho-social, aux soins et traitement et la prévention de la transmission, en particulier de la transmission de la mère à l'enfant (De Cock et al. 2000; Grinstead et al. 2001; De Cock et al. 2003). Par ailleurs, les deux premières études présentées dans cette thèse (parties IV et V) ont montré que la prise en charge faisant suite à un diagnostic précoce permettait une réduction des comportements sexuels à risque de transmission du VIH et qu'un traitement initié précocement présentait un effet protecteur important contre la transmission sexuelle. Ces résultats ont souligné l'importance de cette première étape de la cascade de soins qu'est le diagnostic VIH. Par ailleurs, l'engouement autour de la stratégie préventive *Tester et Traiter* a conduit à l'échelle internationale à un consensus autour de l'extension du dépistage dans les pays à haute prévalence du VIH.

Une meilleure compréhension des barrières et des facilitateurs au recours volontaire au dépistage en population générale est indispensable à une promotion efficace de cette pratique. Si des études précédentes menées dans des contextes variables ont identifié certains des déterminants du dépistage (Gage & Ali 2005; Wringe et al. 2008; Sherr et al. 2007; Hendriksen et al. 2009; Peltzer et al. 2009; Young et al. 2010; Mitchell et al. 2010; Koku 2011; Venkatesh, Madiba, et al. 2011; Ostermann et al. 2011; Cremin et al. 2012), certaines questions restent ouvertes. Les facteurs contextuels, tels que la couverture ou l'accessibilité du dépistage, jouent un rôle primordial (WHO-UNAIDS 2007). L'association positive de la richesse et du niveau d'éducation avec le recours au dépistage a été observée de manière convergente à travers les études (Gage & Ali 2005; Peltzer et al. 2009; Mitchell et al. 2010; Cremin et al. 2012). Cependant, l'association avec d'autres caractéristiques individuelles, comme les comportements sexuels (Peltzer et al. 2009; Venkatesh, Madiba, et al. 2011) ou les connaissances et attitudes relatives au VIH/SIDA (Young et al. 2010; Koku 2011) a été observée de manière plus variable, suggérant que ces associations pouvaient dépendre du contexte

épidémiologique et social et connaître des spécificités de genre (Young et al. 2010; Venkatesh, Madiba, et al. 2011). De plus, les déterminants du dépistage sont susceptibles de varier selon les circonstances du test, qui peut être à l'initiative de l'usager (correspondant généralement au conseil et dépistage volontaire) ou à l'initiative des promoteurs de santé, selon la démarche *opt-in* ou *opt-out* (Obermeyer & Osborn 2007). La plupart des études sur le sujet n'ont pourtant pas pris en compte cette distinction (Gage & Ali 2005; Hendriksen et al. 2009; Peltzer et al. 2009; Young et al. 2010; Mitchell et al. 2010; Koku 2011; Venkatesh, Madiba, et al. 2011; Cremin et al. 2012).

Avec une prévalence du VIH estimée à 3,4% en population adulte, la Côte d'Ivoire est le pays le plus touché par l'épidémie en Afrique de l'Ouest (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011). L'offre de dépistage, dont la gratuité a été annoncée par les autorités depuis 2004, y repose principalement sur le dépistage prénatal, le conseil et dépistage volontaire et le diagnostic en présence de symptômes associés à l'infection à VIH. Cependant, la proportion de personnes de 15 ans et plus ayant effectué un test VIH dans les 12 derniers mois a été estimé à 8,5% en 2010 (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011), ce qui est trois fois inférieur à l'objectif fixé par les autorités de santé ivoiriennes pour cette même année (25%) (Conseil National de Lutte contre le SIDA, République de Côte d'Ivoire 2011), et 3 à 6 fois inférieur aux taux documentés dans des pays d'Afrique australe ou d'Afrique de l'Est, tels que l'Éthiopie (24%), en Afrique du Sud (24%) et au Rwanda (47%) (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011) .

Sur la base d'une enquête conduite en 2005 et représentative à l'échelle nationale, l'objectif de cette étude est d'identifier les caractéristiques sociodémographiques ainsi que des comportements sexuels et des connaissances et attitudes relatives au VIH/SIDA constituant des barrières au dépistage du VIH en Côte d'Ivoire, tout en prenant en compte les circonstances du dépistage (à l'initiative de l'usager ou du soignant).

VI.2. Population et méthodes

VI.2.1. Population

L'analyse a été effectuée sur la base des données de l'Enquête sur les Indicateur du Sida en Côte d'Ivoire (EIS-CI), une enquête transversale conduite entre les mois d'août et d'octobre 2005 selon le protocole des enquêtes *Demographic and Health Survey* (DHS). Depuis 1984, le projet DHS réalise des enquêtes représentatives en population générale dans plus de 85 pays, et a développé depuis 2001 des sections spécifiques concernant le VIH/SIDA. L'accès aux données DHS est libre et non restreint dans le cadre de la recherche académique.

Pour assurer à l'enquête EIS-CI une représentativité à une échelle nationale, un plan d'échantillonnage à deux niveaux a été utilisé et des pondérations d'échantillon ont été calculées (Macro International Inc. 1996). Un échantillon aléatoire de foyers a été constitué. Au sein de chaque foyer échantillonné, un entretien avec un enquêteur a été proposé à tous les membres âgés de 15 à 49 ans. Les participants devaient répondre à un questionnaire standardisé et, s'ils y consentaient, un prélèvement sanguin était effectué afin de mesurer la prévalence du VIH et sa distribution. Afin d'éviter un biais de participation, le résultat de la sérologie VIH n'était pas dévoilé aux participants, qui étaient néanmoins orientés vers des centres de dépistage proches.

VI.2.2. Données collectées

Les participants étaient interrogés sur le fait d'avoir eu recours au moins une fois au dépistage VIH et, le cas échéant, sur le délai depuis leur dernier test. Les femmes rapportant une naissance dans les 2 ans précédant l'entretien étaient interrogées sur le fait d'avoir reçu une proposition de dépistage dans le contexte de soins prénataux reçus pour la dernière grossesse.

Les caractéristiques sociodémographiques recueillies à l'entretien concernaient l'âge, le niveau d'éducation (aucun/ primaire/ secondaire ou supérieur), le statut familial (célibataire/ en couple/ séparé ou veuf), le statut d'emploi (étudiants/ activité rémunérée/ sans emploi/ autres inactifs, dont femmes au foyer, invalides et retraités) et la région de résidence (Abidjan/ autres régions). Le bien-

être économique était mesuré via l'indice de richesse calculé par DHS, un indice prenant en compte un ensemble de variables concernant le foyer et reflétant son niveau de bien-être (*e.g.* type de sol, de toilettes, etc.) (Rutstein & Johnson 2004). Cet indice de richesse a été catégorisé du plus pauvre au plus riche selon les quintiles de sa distribution.

Les comportements sexuels étaient mesurés par le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie (pour les hommes : 1-3/ 4-10/ >10 ; pour les femmes : 1/ 2/ >2), l'âge au premier rapport (pour les hommes :<18/ ≥18; pour les femmes :<16/ ≥16) et l'utilisation du préservatif au cours du dernier rapport.

Le questionnaire incluait un ensemble de questions fréquemment utilisées par l'ONUSIDA pour évaluer les connaissances et attitudes envers le VIH et les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) (UNAIDS 2000), reproduit en Annexe B. Un score de connaissances relatives au VIH a été obtenu en combinant 6 questions concernant la transmission du virus, un haut score reflétant un haut niveau de connaissances. Ce score était catégorisé comme bas/ moyen/ haut sur la base des tertiles de sa distribution au sein de chaque sexe (chez les hommes : ≤3/ 4-5/ 6 ; chez les femmes : ≤2/ 3-4/ 5-6). De même, 6 questions concernant les opinions et attitudes envers les PVVIH ont été combinées pour calculer un score de stigmatisation intériorisée, un haut score reflétant un haut niveau de stigmatisation. Ce niveau a été dichotomisé en bas (≤2) vs. haut (>2).

VI.2.3. Analyses statistiques

Les analyses ont été restreintes aux participants sans données manquantes pour les variables d'intérêt. Les patients rapportant n'avoir jamais entendu parler du SIDA, qui n'ont par conséquent pas été interrogés sur les items concernant le VIH/SIDA, ont été exclus. Les patients n'ayant jamais eu de relation sexuelle ont été considérés comme hors du champ de cette étude et donc exclus. Étant donné que les attitudes envers le dépistage du VIH sont très susceptibles de varier en fonction du genre (Obermeyer & Osborn 2007), toutes les analyses ont été stratifiées sur le sexe. Chez les femmes, l'analyse a également été stratifiée sur le fait d'avoir ou non reçu une proposition de test VIH dans le cadre de soins prénataux dans les 2 années précédant l'entretien. Les femmes ayant reçu des soins prénataux dans les 2 dernières années mais ne rapportant pas de proposition de test dans ce

cadre et les femmes n'ayant pas reçu de soins prénataux sur cette période ont été regroupées dans une même strate de population n'ayant pas reçu de proposition de dépistage VIH par un agent de santé.

Les pourcentages de dépistage VIH récent (<2 ans) ont été estimés globalement et en fonction de chacune des caractéristiques sociodémographiques, de comportements sexuels et de niveaux de connaissances VIH et de stigmatisation des PVVIH. Les proportions de recours récent au dépistage au sein de chacune des catégories des variables étudiées ont été comparées à l'aide de modèles de régression logistique uni- et multivariées. Les covariables incluses dans les modèles multivariés incluaient l'âge, la région de résidence et toutes les autres variables associées au recours récent au dépistage dans l'analyse univariée à un seuil p<0,2.

Afin de mesurer chez les femmes des différences de recours au dépistage en fonction des circonstances du test, pour chacune des covariables a été réalisé un modèle logistique incluant la covariable en question, la variable de stratification (*i.e.* le fait d'avoir ou non reçu une proposition de test dans le cadre de soins prénataux) ainsi qu'un terme d'interaction entre ces deux variables. La significativité du terme d'interaction a été estimée par le test de Chi-2 de Wald.

Les analyses ont été conduites sous le logiciel SAS version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) en prenant en compte le plan et les pondérations d'échantillonnage fournis par DHS (Macro International Inc. 1996).

VI.3. Résultats

VI.3.1. Caractéristiques de la population d'étude

Sur un total de 5183 femmes et 4503 hommes interrogés (taux de participation à l'entretien : 85,9% pour les femmes, 83,6% pour les hommes), 749 femmes et 420 hommes déclaraient n'avoir jamais entendu parler du VIH/SIDA et ont été exclus. Ont également été exclus 347 femmes et 474 hommes n'ayant jamais eu de rapport sexuel et 205 femmes et 171 hommes présentant des données manquantes. Finalement, 3882 femmes et 3438 hommes ont été inclus dans l'analyse. Les

caractéristiques sociodémographiques, comportementales et relatives au VIH sont présentées en Tableau 10. Les individus inclus étaient significativement plus vieux, plus susceptibles de vivre à Abidjan, plus riches, mieux éduqués et plus fréquemment en union que les individus exclus de l'analyse (pour chaque variable : p<0,001 pour les hommes et les femmes, résultats non présentés).

Au sein de la population incluse, environ un quart vivait dans la capitale économique du pays, Abidjan. Parmi les femmes (51,5% des inclus), l'âge médian était de 27 ans ; il était de 29 ans parmi les hommes. Environ deux tiers des femmes (63,1%) et la moitié des hommes (49,7%) vivaient en union, parmi lesquels 26,0% et 14,7% respectivement rapportaient vivre en union polygame. En médiane, les hommes rapportaient 5 partenaires sexuels dans la vie (2 pour les femmes) et un âge d'entrée dans la sexualité de 17 ans (16 ans pour les femmes). Leur score moyen de connaissances VIH était de 4,2/6 (3,7/6 pour les femmes) et de 2,2/6 pour le score de stigmatisation VIH (2,6/6 pour les femmes).

Tableau 10: Distribution pondérée des caractéristiques sociodémographiques, comportementales et relatives au VIH parmi les inclus. Enquête EIS-CI, 2005 (N=7320).

		Hommes *N=3438, % pondéré*	Femmes *N=3882, % pondéré*
Age			
15-19		12,1	18,2
20-24		22,0	23,8
25-29		20,1	18,5
30-34		15,8	14,8
35-49		30,0	24,7
Région			
Abidjan		27,3	25,3
Autres régions		72,7	74,7
Indice de richesse			
Les plus pauvres		15,9	15,1
Pauvres		18,5	18,6
Moyens		19,8	19,7
Riches		21,4	22,8
Les plus riches		24,4	23,8
Niveau d'éducation			
Aucun		32,4	51,5
Primaire		24,8	28,9
Secondaire		42,8	19,6
Statut d'emploi			
Activité rémunérée		74,6	65,1
Sans emploi		10,5	5,0
Étudiants		13,5	7,1
Autres inactifs		1.4	22,8
Situation familiale			
Célibataires		43,4	27,0
En union		49,7	63,1
Séparés/veufs		6.9	9,9
Nb de part. sex. dans la vie			
Hommes	*Femmes*		
1 - 3	1	33,7	32,5
4 - 9	2	35,8	26,2
10 ou +	3 ou +	30,5	41,3
Age au 1er rapport sex.			
Hommes	*Femmes*		
<18	<16	55,9	47,1
18 ou +	16 ou +	44,1	52,9
Utilisation du préservatif au dernier rapport			
Non/ND		72,9	86,6
Oui		27,1	13,4
Score de stigmatisation VIH			
Hommes	*Femmes*		
≤2	≤2	63,4	55,2
>2	>2	36,6	44,8
Score de connaissances VIH			
Hommes	*Femmes*		
≤3	≤2	26,4	20,6
4 - 5	3 - 4	46,8	38,6
6	5 - 6	26,8	40,8
Dépistage VIH récent			
Non		93,9	90,5
Oui		6,1	9,5

ND : Non Disponible

VI.3.2. Recours au dépistage VIH

Parmi les hommes, 11,1% rapportaient avoir été dépistés au moins une fois pour le VIH, et 6,1% déclaraient l'avoir été dans les 2 dernières années. Parmi les femmes, ces proportions étaient respectivement de 15,1% et 9,5%. Globalement, 13,0% des femmes ont reçu des soins prénataux dans les 2 ans précédant l'enquête, parmi lesquelles 29,9% rapportaient avoir reçu une proposition de dépistage VIH. Le pourcentage de dépistage récent était de 62,7% parmi celles rapportant une proposition de test dans le cadre de soins prénataux et de 5,3% parmi celles n'en ayant pas reçu ($p<0,001$). En d'autres termes, environ la moitié (48,4%) des femmes ayant été dépistées récemment ont reçu une proposition de test prénatal dans les 2 dernières années.

Parmi les répondants identifiés comme VIH-positifs par l'enquête de séroprévalence, 80,4% (75,3% des hommes et 82,6% des femmes) avaient indiqué n'avoir jamais été dépistés pour le VIH.

VI.3.3. Facteurs associés avec le dépistage VIH récent parmi les hommes

Chez les hommes, les proportions de recours récent au dépistage VIH variaient en fonction des caractéristiques sociodémographiques et des niveaux de connaissances et de stigmatisation relatives au VIH (Table 11). Le pourcentage de dépistage récent diminuait avec la richesse (quintile le plus riche vs. le moins riche : 10,4% vs. 3,2%, $p<0,001$). Ce pourcentage était également moindre parmi les hommes jamais scolarisés ou seulement en niveau primaire par rapport à ceux plus éduqués, parmi ceux ayant un haut score de stigmatisation et parmi ceux ayant un faible score de connaissances VIH. Aucune des variables de comportements sexuels n'était associée au dépistage récent parmi les hommes.

Dans l'analyse multivariée, l'âge, le statut d'emploi, la situation familiale et le niveau de connaissances VIH étaient indépendamment associés avec la probabilité d'un dépistage VIH récent. (Tableau 11). Lorsqu'ils étaient comparés à l'ensemble des groupes sans activité professionnelle regroupées en une même catégorie (*i.e.* les sans-emplois, les étudiants et les inactifs), les hommes rapportant une activité rémunérée étaient moins susceptibles d'avoir été récemment testés (Odds

Ratio ajustés [ORa]=0,46 ; IC95% : 0,25-0,87). Les hommes vivant en union (comparés aux séparés ou veufs) et ceux ayant un faible score de connaissances VIH avaient également une moindre probabilité d'avoir été dépistés. De plus, la probabilité de test récent tendait à décroitre avec la privation matérielle (par diminution d'un quintile de richesse : ORa=0,75 ; IC95% : 0,56-1,03).

Tableau 11: Caractéristiques associées au dépistage VIH récent en analyse uni- et multivariée parmi les hommes. Enquête EIS-CI, 2005 (N=3438).

		% testé récemment (N=133)	Univarié		Multivarié	
			OR non-ajusté	IC 95%	OR ajusté[1]	IC 95%
Age						
	15-19	5,0	0,47	0,19 ; 1,17	0,33	0,12 ; 0,93
	20-24	3,2	0,30	0,14 ; 0,63	0,24	0,12 ; 0,49
	25-29	10,0	ref.	ref.	ref.	ref.
	30-34	7,6	0,74	0,33 ; 1,67	0,77	0,31 ; 1,95
	35-49	5,4	0,52	0,26 ; 1,03	0,65	0,34 ; 1,21
Région						
	Abidjan	8,5	ref.	ref.	ref.	ref.
	Autres régions	5,3	0,60	0,32 ; 1,11	1,41	0,56 ; 3,52
Indice de richesse						
	Diminution d'un quintile		0,72	0,59 ; 0,86	0,76	0,55 ; 1,03
Niveau d'éducation						
	Aucun	4,1	0,44	0,29 ; 0,67	0,82	0,47 ; 1,46
	Primaire	4,0	0,43	0,20 ; 0,93	0,68	0,28 ; 1,65
	Secondaire	8,9	ref.	ref.	ref.	ref.
Statut d'emploi						
	Activité rémunérée	4,9	0,42	0,22 ; 0,79	0,56	0,25 ; 1,26
	Sans emploi	11,0	ref.	ref.	ref.	ref.
	Étudiants	7,9	0,70	0,29 ; 1,69	1,00	0,34 ; 2,94
	Autres inactifs	20,8	2,13	0,28 ;15,96	2,86	0,50 ;16,53
Situation familiale						
	Célibataires	6,2	0,38	0,15 ; 0,96	0,39	0,11 ; 1,37
	En union	4,9	0,29	0,15 ; 0,58	0,34	0,13 ; 0,87
	Séparés/veufs	14,8	ref.	ref.	ref.	ref.
Nb de part. sex. dans la vie						
	1 - 3	5,8	0,81	0,35 ; 1,85		
	4 - 10	5,6	0,77	0,46 ; 1,30		
	10 ou +	7,1	ref.	ref.		
Age au 1er rapport sex.						
	<18	6,4	1,10	0,68 ; 1,79		
	18 ou +	5,8	ref.	ref.		
Utilisation du préservatif au dernier rapport						
	Non/ND	5,4	ref.	ref.	ref.	ref.
	Oui	8,0	0,66	0,36 ; 1,21	0,86	0,50 ; 1,48
Score de stigmatisation VIH						
	Bas	7,2	ref.	ref.	ref.	ref.
	Haut	4,3	0,58	0,37 ; 0,93	0,96	0,60 ; 1,53
Score de connaissances VIH						
	Bas	3,1	0,33	0,19 ; 0,56	0,54	0,32 ; 0,91
	Moyen	6,3	0,69	0,35 ; 1,36	0,83	0,42 ; 1,66
	Haut	8,9	ref.	ref.	ref.	ref.

[1] Ajusté pour l'âge, la région de résidence et toutes les autres covariables associées au dépistage récent à un seuil p<0.20 dans l'analyse univariée ; ND : Non Disponible.

VI.3.4. Facteurs associés avec le dépistage VIH récent parmi les femmes en fonction d'une éventuelle proposition de test dans le cadre de soins prénataux

Dans l'analyse univariée menée parmi les femmes, les caractéristiques associées avec le recours récent au dépistage variaient selon que les femmes aient reçu (N=205) ou non (N=3677) une proposition de test au cours de soins prénataux (Tableau 12). Chez les femmes ne rapportant pas de proposition prénatale de dépistage, le pourcentage de dépistage récent était moindre parmi celles vivant en dehors d'Abidjan par rapport à celles vivant dans la capitale. La proportion de dépistage diminuait avec la richesse (quintile le plus riche vs. le moins riche : 10,1% vs. 0,9%, p<0,001). Cette proportion était également moindre parmi les femmes jamais scolarisées ou seulement en niveau primaire par rapport à celles plus éduquées, parmi celles ayant un haut score de stigmatisation et parmi celles ayant un faible score de connaissances VIH. Comparées aux femmes sans emploi, les femmes déclarant une activité rémunérée et les femmes au foyer rapportaient de plus faibles proportions de dépistage. Le pourcentage de test récent était plus faible pour les femmes déclarant un unique partenaire sexuel (vs. partenaires multiples : 1,3% vs. 7,3%, p<0,001), parmi celles entrées plus tôt en sexualité et parmi celles ne rapportant pas l'usage de préservatif lors du dernier rapport.

Chez les femmes ayant reçu une proposition de dépistage dans le cadre de soins prénataux, mis à part pour l'âge, aucune différence dans les pourcentages de dépistage récent n'était observée entre les catégories des différentes covariables. Les termes d'interaction entre la variable de proposition prénatale de test et la région de résidence (p d'interaction= 0,026), le bien-être du foyer (p=0,014), le niveau d'éducation (p=0,003), le statut d'emploi (p=0,024) et le nombre de partenaires sexuels (p=0,006) étaient significatifs, suggérant des associations significativement réduites entre ces covariables et le recours récent au dépistage parmi les femmes ayant reçu une proposition de test comparativement à celles n'en ayant pas reçu.

Les résultats de l'analyse multivariée parmi les femmes sont présentés en Tableau 13. Parmi les femmes ayant reçu une proposition de test, aucune des variables étudiées n'apparaissait comme

significativement associée à la probabilité d'un recours récent au test. Chez les autres femmes, en contrôlant pour les autres variables, celles vivant en dehors d'Abidjan étaient moins susceptibles d'avoir été récemment testées. La pauvreté, le faible niveau d'éducation, le fait de rapporter un unique partenaire sexuel (vs. multiples partenaires : ORa=0,30 ; IC95%=0,15-0,62) et un faible niveau de connaissances VIH étaient associés à une moindre probabilité d'avoir été récemment testée.

Tableau 12: Caractéristiques associées au dépistage VIH récent en analyse univariée parmi les femmes (N=3882), en fonction d'une éventuelle proposition de test dans le cadre de soins prénataux dans les deux dernières années. Enquête EIS-CI, 2005.

	Test VIH proposé lors de soins prénataux						Interaction *P*-value[1]
	Non (N=3677)			Oui (N=205)			
	% testé récemment (N=115)	OR non-ajusté	IC 95%	% testé récemment (N=112)	OR non-ajusté	IC 95%	
Age							**0,12**
15-19	3,4	0,62	0,29 ; 1,29	53,86	0,50	0,14 ; 1,76	
20-24	5,2	0,96	0,49 ; 1,87	54,48	0,51	0,20 ; 1,30	
25-29	5,4	ref.	ref.	70,17	ref.	ref.	
30-34	5,9	1,09	0,55 ; 2,14	83,74	2,19	0,65 ; 7,42	
35-49	6,2	1,16	0,44 ; 3,03	34,89	0,23	0,06 ; 0,85	
Région							**0,026**
Abidjan	12,3	ref.	ref.	59,32	ref.	ref.	
Autres régions	3,0	0,22	0,11 ; 0,44	68,37	0,68	0,26 ; 1,73	
Indice de richesse							**0,014**
Diminution d'un quintile		0,53	0,45 ; 0,62		0,94	0,70 ; 1,27	
Niveau d'éducation							**0,003**
Aucun	2,2	0,18	0,10 ; 0,30	65,01	0,81	0,36 ; 1,84	
Primaire	6,6	0,55	0,34 ; 0,88	55,32	0,54	0,20 ; 1,46	
Secondaire	11,5	ref.	ref.	69,64	ref.	ref.	
Statut d'emploi							**0,024**
Activité rémunérée	5,3	0,35	0,12 ; 0,99	61,41	0,77	0,12 ; 4,92	
Sans emploi	13,9	ref.	ref.	67,53	ref.	ref.	
Étudiantes	8,8	0,60	0,20 ; 1,79	37,65	0,29	0,03 ; 2,45	
Autres inactives	2,3	0,14	0,05 ; 0,39	67,62	1,00	0,15 ; 6,60	
Situation familiale							**0,27**
Célibataires	4,9	0,90	0,34 ; 2,36	43,86	0,57	0,06 ; 5,62	
En union	5,4	0,99	0,43 ; 2,28	66,04	1,41	0,19;10,50	
Séparées/veuves	5,5	ref.	ref.	58,02	ref.	ref.	
Nb de part. sex. dans la vie							**0,006**
1	1,3	0,15	0,07 ; 0,30	66,61	1,41	0,52 ; 3,82	
2	6,0	0,74	0,37 ; 1,47	63,84	1,25	0,60 ; 2,60	
3 ou +	8,0	ref.	ref.	58,65	ref.	ref.	
Age au 1er rapport sex.							**0,57**
<16	3,5	0,50	0,27 ; 0,90	57,85	0,68	0,32 ; 1,46	
16 ou +	6,9	ref.	ref.	66,77	ref.	ref.	
Utilisation du préservatif au dernier rapport							**0,63**
Non/ND	4,6	0,47	0,24 ; 0,93	61,95	0,70	0,19 ; 2,51	
Oui	9,4	ref.	ref.	70,05	ref.	ref.	
Score de stigmatisation VIH							**0,42**
Bas	7,4	ref.	ref.	66,22	ref.	ref.	
Haut	2,8	0,36	0,17 ; 0,94	54,48	0,61	0,27 ; 1,36	
Score de connaissances VIH							**0,13**
Bas	1,0	0,11	0,03 ; 0,34	56,42	0,70	0,23 ; 2,15	
Moyen	4,1	0,44	0,22 ; 0,89	61,64	0,87	0,34 ; 2,24	
Haut	8,8	ref.	ref.	64,86	ref.	ref.	

[1] *P*-value du terme d'interaction dans un modèle incluant chacune des covariables, la variable de stratification et un terme d'interaction entre ces deux variables. OR Odds Ratio; IC Intervalle de confiance ; ND Non Disponible.

Tableau 13: Caractéristiques associées au dépistage VIH récent en analyse multivariée parmi les femmes (N=3882), en fonction d'une éventuelle proposition de test dans le cadre de soins prénataux dans les deux dernières années. Enquête EIS-CI, 2005.

		Test VIH proposé lors de soins prénataux			
		Non (N=3677)		Oui (N=205)	
		OR ajusté[1]	IC 95%	OR ajusté[1]	IC 95%
Age					
	15-19	0,77	0,30 ; 1,97	0,53	0,14 ; 1,94
	20-24	0,85	0,43 ; 1,67	0,53	0,21 ; 1,32
	25-29	ref.	ref.	ref.	ref.
	30-34	0,86	0,34 ; 2,13	2,09	0,60 ; 7,21
	35-49	2,01	0,73 ; 5,54	0,22	0,06 ; 0,84
Région					
	Abidjan	ref.	ref.	ref.	ref.
	Autres régions	0,38	0,19 ; 0,77	0,79	0,31 ; 2,00
Indice de richesse					
	Diminution d'un quintile	0,83	0,69 ; 1,00		
Niveau d'éducation					
	Aucun	0,51	0,28 ; 0,92		
	Primaire	0,93	0,54 ; 1,60		
	Secondaire	ref.	ref.		
Statut d'emploi					
	Activité rémunérée	0,49	0,21 ; 1,14		
	Sans emploi	ref.	ref.		
	Étudiantes	0,49	0,15 ; 1,60		
	Autres inactives	0,30	0,11 ; 0,88		
Nb de part. sex. dans la vie					
	1	0,31	0,14 ; 0,69		
	2	1,06	0,52 ; 2,19		
	3 ou +	ref.	ref.		
Age au 1er rapport sex.					
	<16	0,69	0,37 ; 1,30		
	16 ou +	ref.	ref.		
Utilisation du préservatif au dernier rapport					
	Non/ND	0,81	0,37 ; 1,75		
	Oui	ref.	ref.		
Score de stigmatisation VIH					
	Bas	ref.	ref.		
	Haut	0,77	0,36 ; 1,63		
Score de connaissances VIH					
	Bas	0,23	0,06 ; 0,83		
	Moyen	0,58	0,26 ; 1,28		
	Haut	ref.	ref.		

[1] Ajusté pour l'âge, la région de résidence et toutes les autres covariables associées au dépistage récent à un seuil p<0.20 dans l'analyse univariée. OR Odds Ratio; IC Intervalle de confiance ; ND Non Disponible.

VI.4. Discussion

À partir d'une enquête représentative à l'échelle nationale, nous avons observé un faible pourcentage global de recours au dépistage et identifié des barrières au test VIH de différentes natures, dont la région de résidence, les conditions socio-économiques (pauvreté, manque d'éducation, activité professionnelle, partenariat stable), les comportements sexuels et le niveau de connaissances relatives au VIH. Certaines de ces barrières présentaient des spécificités de genre. De plus, parmi les femmes, l'offre de dépistage lors de soins prénataux était associée avec des disparités réduites de recours au dépistage en fonction de certaines variables étudiées.

En 2005, le taux moyen de dépistage récent en Côte d'Ivoire était de 9.5% pour les femmes et 6.1% pour les hommes. Ces proportions sont faibles au regard de celles documentées en pays à niveaux de ressources faibles ou intermédiaires : en médiane, 12.3% des femmes et 7.2% des hommes dépistés dans les 12 derniers mois (WHO 2010b). Afin de mener à bien notre étude, nous avons exclu de l'analyse une partie de la population, qui par ses caractéristiques (n'ayant jamais eu de rapport sexuel et/ou n'ayant jamais entendu parler du SIDA) est supposée présenter un très faible taux de dépistage. Ainsi, les proportions nationales réelles sont susceptibles d'être moindres que celles estimées ici. De plus, parmi les individus identifiés comme VIH-positifs dans l'enquête de séroprévalence, la grande majorité (80,4%) avait indiqué n'avoir jamais été dépistée, ce qui souligne le besoin de renforcer la promotion du dépistage.

Comme attendu, la proportion de dépistage récent était bien supérieure parmi les femmes ayant reçu une proposition de test lors de soins prénataux dans les 2 ans par rapport à celles n'ayant pas reçu de propositions (respectivement 62,7% et 5,3%). Pour aboutir à ces résultats, nous avons d'abord considéré que la population féminine rapportant n'avoir pas reçu de proposition récente de test lors de soins prénataux (ou n'ayant pas été récemment enceinte) n'avait pas reçu de proposition de test par ailleurs. À notre connaissance, excepté le dépistage prénatal, aucun autre programme de dépistage à l'initiative du soignant n'était en place en Côte d'Ivoire à l'époque de l'étude. Parmi les femmes ayant eu accès à des soins prénataux, la proportion de celles rapportant une proposition de dépistage était faible (29,9%), résultant possiblement d'un biais de mémorisation. Les caractéristiques associées à un tel biais pouvant être les mêmes que celles identifiées comme des barrières au test,

nous avons pu aboutir à une sous-estimation des associations entre dépistage et caractéristiques individuelles chez ce groupe de femmes. Cependant, s'il avait été important, ce possible biais de mémorisation aurait conduit à une surestimation de l'acceptation du test prénatal. Or, l'acceptation observée ici était relativement faible comparativement à celle observée dans d'autres études, qui varie de 79% à 95% (Perez et al. 2006; Creek et al. 2007; Peltzer et al. 2010) ; ce qui suggère un biais de mémorisation limité. En Côte d'Ivoire, le test prénatal a été recommandé par les directives nationales depuis 1999. La faible proportion des femmes consultant en soins prénataux qui ont reçu une proposition de test peut être liée à des difficultés opérationnelles ou une faible couverture d'application des directives de dépistage prénatal systématique. Une étude conduite en 2007-2008 a souligné des améliorations dans cette couverture, avec 60,3% des femmes consultant en prénatal ayant reçu une proposition de test (Coffie et al. 2011).

Cette étude a permis d'identifier différents types de facteurs agissant comme des barrières au test VIH. Tout d'abord, des facteurs liés à l'offre de dépistage : chez les femmes, une hétérogénéité géographique a été observée, les femmes d'Abidjan étant plus susceptibles d'avoir été dépistées que dans les autres régions. Cette observation peut être liée à la géographie de l'épidémie : l'enquête de séroprévalence a montré une épidémie plus sévère à Abidjan que dans les autres régions pour les femmes. Ce plus haut niveau de dépistage pourrait également refléter un plus grand effort de prévention dans la capitale économique, mais le manque de données de cartographie relatives aux services de dépistage ne permet pas de vérifier cette hypothèse. La proportion des femmes recevant une proposition de test en prénatal va néanmoins dans ce sens: 44.1% à Abidjan contre 18.4% ailleurs ($p<0.001$).

Ensuite, des tendances socioéconomiques de recours au dépistage ont été identifiées. En cohérence avec les résultats documentés dans d'autres régions d'Afrique subsaharienne, le recours au dépistage augmentait avec le bien-être économique et le niveau d'éducation (Gage & Ali 2005; Cremin et al. 2012; Peltzer et al. 2009; Mitchell et al. 2010). Dans notre étude, ces associations étaient particulièrement marquées parmi les femmes. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce gradient social dans le recours au dépistage à l'initiative du patient. Premièrement, dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, une corrélation positive a été documentée entre prévalence du VIH d'une part et niveau socioéconomique et/ou niveau d'éducation d'autre part (Forston 2008; Fox 2010). Dans l'enquête présentée ici, la prévalence VIH était de 5,2% pour les femmes sans aucun niveau

scolaire contre 7,0% pour celles ayant un niveau secondaire ou supérieur (chez les hommes : 2,9% et 3,6% respectivement). Ainsi, les individus avec un plus haut niveau scolaire ou de richesse peuvent se percevoir plus à risque, et donc présenter un plus haut recours au dépistage VIH que les personnes moins favorisées. Deuxièmement, ce résultat peut refléter le fait que la promotion du dépistage passe à côté des segments les plus démunis de la population (Wringe et al. 2008). Troisièmement, des conditions de vie défavorables associées aux bas niveaux socioéconomiques peuvent constituer par elles-mêmes des barrières à l'accès au dépistage. La compréhension des processus résultant en une distribution sociale du recours au dépistage nécessite de plus amples efforts de recherche.

Le plus faible niveau de dépistage chez les femmes et hommes déclarant une activité rémunérée pose la question de l'accessibilité des services de dépistage. En effet, dans une étude précédente, l'impossibilité de quitter le travail était la deuxième raison la plus souvent citée pour justifier le fait de n'avoir jamais été dépisté (Ostermann et al. 2011). Une hypothèse alternative expliquant l'association négative entre activité professionnelle et dépistage est une surreprésentation, parmi les hommes testés, de ceux ayant interrompu leur activité pour des raisons de santé (et donc susceptibles d'avoir été dépistés tardivement au cours d'une infection à VIH). Cependant, une analyse de sensibilité conduite parmi les hommes après exclusion de ceux déclarant être trop malades pour travailler a mené à une association négative entre emploi et recours au dépistage (en activité vs. sans activité : ORa 0,53 ; IC95% 0,28-1,02), résultat ne confortant pas l'hypothèse alternative. Certaines améliorations de l'offre de dépistage pourraient répondre aux besoins de la population active, par exemple l'extension des heures d'ouvertures des structures de test.

Un faible niveau de connaissances relatives au VIH a été identifié comme un autre prédicteur du faible recours au test chez les femmes comme chez les hommes. Une étude précédente menée au Zimbabwe a conduit à des résultats similaires parmi les femmes mais pas chez les hommes (Sherr et al. 2007), tandis qu'une autre conduite en Ouganda parmi des hommes a montré une relation similaire (Gage & Ali 2005). Concernant la stigmatisation, nous avons observé en analyse univariée une association négative entre dépistage et stigma lié au VIH, mais cette association n'était plus significative après ajustement multiple. Cette association a pourtant été mise en évidence dans d'autres études (Young et al. 2010; Koku 2011). Même si elle était basée sur des questions validées pour la mesure de stigmatisation relative au VIH en pays en développement (UNAIDS 2000), notre

échelle de stigmatisation montrait une faible consistance interne (Alpha de Cronbach=0,51), ce qui peut expliquer l'absence d'association indépendante entre stigma et dépistage.

Enfin, cette étude a identifié des tendances de dépistage liées aux comportements sexuels, et ce avec des différences de genre. Un nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie était associé à une plus grande probabilité d'avoir été récemment testé chez les femmes, mais pas chez les hommes. La spécificité de genre de cette association a déjà été observée (Venkatesh, Madiba, et al. 2011; Ostermann et al. 2011) et peut refléter les différences de genre dans les normes relatives aux comportements sexuels.

Les femmes ayant reçu une proposition de test lors de soins prénataux constituaient un groupe de faible effectif (n=205). Il est donc possible que nous n'ayons pas pu détecter, faute de puissance, des associations entre le recours à un dépistage à l'initiative du soignant et les variables étudiées. Un calcul *a posteriori* montre par exemple qu'une puissance acceptable (>0.8) pour détecter une association entre dépistage et région de résidence aurait nécessité un échantillon de 470 femmes ayant reçu une proposition prénatale de test. Cependant, même avec ce faible effectif, les interactions significatives observées entre circonstances du test et variables étudiées suggèrent un effet réduit des obstacles au test VIH lorsque celui-ci est proposé par un agent de santé. À notre connaissance, cette étude est la première à documenter une réduction des barrières existantes au dépistage par la proposition d'un soignant. Ces résultats ont été observés chez des femmes enceintes, qui sont susceptibles d'avoir accepté un test VIH pour protéger leur enfant ; nous devons donc être prudents dans leur généralisation à d'autres conditions d'offre du test par les professionnels de santé. Cependant, des études conduites en milieu hospitalier (Nakanjako et al. 2007) ou en population générale (Dalal et al. 2011) ont observé de fort taux d'acceptation du dépistage à l'initiative du soignant. L'opportunité de contact avec les soins que constitue la grossesse chez les femmes devrait par ailleurs être saisie pour inciter leurs partenaires masculins à effectuer un dépistage (Desgrées-du-Loû et al. 2009; Mohlala et al. 2011; Orne-Gliemann et al. 2013).Cette étude repose sur un large échantillon, représentatif à l'échelle nationale, et avec un haut taux de réponse. À notre connaissance, il s'agit du premier travail sur ce sujet mené en Côte d'Ivoire et étudiant le rôle d'un large spectre de dimensions dans le recours au dépistage. Nous reconnaissons cependant certaines limites à cette étude. Les données ont été collectées en 2005 et n'ont été mises à jour qu'en 2012 (données non disponibles à l'heure où nous écrivons ces lignes). Cependant, l'ONUSIDA a enregistré des progrès

limités dans le pourcentage global de dépistage : 7,3% de la population générale dépistée pour la seule année 2009 (UNAIDS 2010). Nos observations sont donc vraisemblablement encore valides. De plus, les enquêtes DHS ne prennent pas en compte certaines informations connues pour être associées au recours au dépistage, *e.g.* la perception de la qualité des services dans les structures de santé proposant le test (Ostermann et al. 2011). Le fait d'exclure des participants déclarant n'avoir jamais entendu parler du VIH/SIDA peut avoir biaisé nos observations. Une analyse de sensibilité dans laquelle ces patients ont été considérés comme n'ayant jamais eu recours au dépistage a cependant montré des résultats similaires. Chez les hommes, l'absence d'association entre dépistage et comportements sexuels peut être due à un éventuel biais de désirabilité sociale, étant donné que les informations étaient collectées par un enquêteur. Cependant, l'enquête de séroprévalence a révélé une association positive entre le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et l'infection à VIH (prévalence VIH chez les hommes rapportant 0/ 1 à 3/ 4 à 10/ >10 partenaires sexuels : 0,4%/ 2,2%/ 3,3%/ 4,3% ; $p<10^{-3}$), ce qui va dans le sens d'une bonne fiabilité des comportements rapportés. Finalement, la nature transversale de cette étude empêche toute interprétation causale des associations mesurées.

Ces résultats soulèvent certaines perspectives concernant les politiques de dépistage et de prévention. L'offre de test VIH devrait être étendue géographiquement, particulièrement en dehors d'Abidjan. Des méthodes ayant été expérimentées ces dernières années, comme le dépistage mobile (Morin et al. 2006) ou en porte-à-porte (Mutale et al. 2010) pourraient être employées pour servir cet objectif. Les résultats de cette étude reposent sur des informations rapportées à l'échelle individuelle. D'autres études, en particulier sur l'offre de dépistage existante, seraient utiles pour voir comment ces résultats s'articulent dans le paysage ivoirien du dépistage, afin de mettre en place un contexte favorable au dépistage étendu. Les résultats concernant les barrières sociales, comportementales et relatives aux connaissances et attitudes envers le dépistage suggèrent de mettre en place des campagnes de communication prenant en compte les spécificités de genre, qui viseraient à améliorer les connaissances et promouvoir le dépistage VIH dans tous les types de partenariat sexuel. De telles campagnes de prévention devraient veiller à inclure les populations défavorisées en termes d'éducation et de revenus. Enfin, en plus de la nécessité de renforcer l'offre de dépistage pour les femmes enceintes, nos résultats apportent des arguments en faveur de l'extension du dépistage à l'initiative du soignant. À la fin de l'année 2011, cette opportunité de test à l'initiative du soignant

n’existait toujours pas pour les hommes en Côte d’Ivoire malgré les recommandations de l’OMS quant à cette stratégie.

VII. Discussion générale

VII.1. Rappel des principaux résultats

L'objectif de cette thèse était d'étudier certains des aspects socio-comportementaux relatifs à la stratégie de prévention VIH *Tester et Traiter* en Afrique subsaharienne.

Dans la première étude présentée ici, nous avons montré qu'aucun indice n'avait été décelé en faveur d'un phénomène de compensation de risque associé à une initiation précoce du traitement ARV chez des patients en stade précoce de l'infection à VIH. Au contraire, l'entrée précoce dans les soins et la prise en charge semblaient avoir un effet préventif important en diminuant substantiellement les comportements sexuels à risque de transmission ; et ce, que les patients soient traités précocement ou non. Ces résultats suggèrent que, via cet effet comportemental peu pris en compte dans les estimations, la stratégie *Tester et Traiter* pourrait avoir un effet préventif sur l'incidence du VIH plus important que ce que prévoient les études de modélisation actuelles (Eaton et al. 2012).

Dans notre seconde étude, portant sur la même population, la prise en compte simultanée des comportements sexuels et de facteurs biologiques déterminants dans la transmission du VIH, nous avons estimé qu'un an après son initiation, un traitement ARV précoce réduisait le risque de transmission du VIH de 90%, par rapport à une prise en charge précoce avec initiation du traitement selon les recommandations de l'OMS. Cette réduction du risque reposait principalement sur l'effet biologique du traitement ARV. Notre estimation, qui reposait sur une comparaison des groupes ARV précoce et standard, ne prenait pas en compte la diminution des comportements sexuels faisant suite à l'entrée dans les soins puisque cette dernière était observée parmi les deux groupes[10]. Ces résultats ont été obtenus à partir d'une population engagée dans différents types de relations, stables ou occasionnelles, ce qui suggère que le traitement ARV précoce ou immédiat pourrait avoir un impact

[10] A partir des données de Temprano, une prochaine étape de travail consistera à estimer l'effet préventif combiné, à la fois comportemental et biologique, d'une entrée dans les soins précoce avec initiation immédiate du traitement ARV.

préventif significatif s'il était proposé plus largement qu'au sein des seuls couples stables sérodifférents.

Enfin, la troisième étude a permis de mettre au jour, au sein de la population générale ivoirienne, des barrières individuelles et contextuelles au recours au dépistage du VIH. Ces résultats nous ont amené à formuler des recommandations aux autorités nationales de santé dans le but de mener des politiques de promotion du dépistage plus efficaces (Annexe C). Ces recommandations pourraient permettre à une plus grande proportion de personnes infectées par le VIH d'entrer dans les soins, d'initier un traitement selon les dernières recommandations de l'OMS (WHO 2013a) et ainsi d'accroître les bénéfices individuels et collectifs en résultant.

Les résultats de chacune de ces études ont été discutés individuellement ; voyons maintenant comment l'utilisation de jeux de données différents mais complémentaires a permis de répondre à notre objectif principal et la façon dont nos résultats s'insèrent de manière plus large dans le paysage des connaissances scientifiques actuelles relatives aux stratégies de prévention du VIH en Afrique subsaharienne. Cette discussion nous permettra ensuite de nous positionner sur l'efficacité à attendre de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle.

VII.2. Complémentarité des données analysées et articulation avec les recommandations internationales

Les résultats de cette thèse reposent sur deux jeux de données de natures très différentes : une enquête en population générale et un essai contrôlé randomisé. De plus, les analyses conduites sur ces jeux de données ont questionné des aspects relatifs à deux étapes différentes de la cascade de soins (Encadré 4, page 140) : respectivement, la première étape de cette cascade, qui correspond au diagnostic de l'infection à VIH ; et la dernière, qui porte sur les personnes ayant initié un traitement ARV. En définitive, nos données se sont avérées complémentaires pour interroger ces deux moments de la cascade de soins, et finalement permettre de répondre à l'objectif principal de cette thèse. Par

ailleurs, ces données ont été obtenues sur une période durant laquelle les recommandations de l'OMS concernant la prise en charge de l'infection à VIH ont considérablement évolué.

VII.2.1. Les données en population générale pour l'étude du recours au dépistage du VIH

C'est sur la base des données de l'enquête EIS-CI 2005, conduite en population générale, que nous avons étudié ce que l'on peut considérer comme la pierre d'angle de la lutte contre le VIH : le dépistage du VIH.

Dans cette étude, l'utilisation de pondération prenant en compte le plan d'échantillonnage et une correction pour la non-réponse à l'enquête a permis d'obtenir des mesures représentatives de la population générale (Macro International Inc. 1996). Cette représentativité à l'échelle nationale a autorisé l'estimation d'indicateurs de premier plan pour informer les politiques de dépistage. Ainsi, l'estimation de la proportion de la population adulte ayant eu recours au dépistage dans les 2 années précédant l'enquête (9,5% des femmes et 6,1% des hommes) permet de mesurer l'effort qui reste à fournir dans l'élargissement du dépistage. À titre comparatif, le modèle de Granich *et al*., qui prédisait un succès de la stratégie *Tester et Traiter*, postulait en moyenne un dépistage annuel pour la population adulte (Granich et al. 2009). Par ailleurs, l'étude d'associations entre des caractéristiques sociodémographiques et comportementales et le recours au dépistage a permis de soulever des pistes pour toucher des populations maintenues en dehors du dépistage (Annexe C).

L'utilisation de données en population générale pour l'étude du recours au dépistage du VIH est justifiée par le caractère généralisé de l'épidémie ivoirienne de VIH. L'épidémie circulant dans tous les groupes de la population, le dépistage doit viser l'ensemble de la population adulte et il est donc pertinent d'étudier son recours en population générale. Cependant, comme expliqué précédemment, les enquêtes DHS comportent un volet d'étude sérologique pour l'estimation de la prévalence du VIH. Dès lors, aurait-il été intéressant de prendre en compte cette information dans l'étude du recours au dépistage du VIH ? On aurait par exemple pu étudier les caractéristiques des personnes infectées par

le VIH mais n'ayant jamais eu recours au dépistage. Cette étude aurait ainsi permis de caractériser l'épidémie cachée de VIH en Côte d'Ivoire. Deux considérations ont néanmoins empêché cette analyse. La première était le caractère transversal de l'étude. Telles que sont collectées les données, pour une personne identifiée VIH-positive par l'étude sérologique et déclarant un recours au dépistage VIH (récent ou dans la vie), il est impossible de déterminer si la séroconversion est antérieure ou non au dépistage déclaré. La deuxième raison est plus prosaïque et concerne la puissance statistique autorisée par l'enquête EIS-CI. Dans cette enquête, la séropositivité au VIH tout comme le recours récent au dépistage présentent des prévalences faibles (<10%). Dès lors, le croisement de ces deux variables, par exemple pour l'étude du recours au dépistage parmi la population spécifique des personnes infectées au VIH, concerne un nombre très limité de participants.

L'enquête EIS-CI a enfin l'avantage de reposer sur le schéma standardisé des enquêtes DHS. Une enquête basée sur le même schéma a été conduite en Côte d'Ivoire en 2011-2012, ce qui permettra d'étudier avec précision l'évolution de certains indicateurs, comme le recours au dépistage. Au moment de la rédaction de cette thèse, seules les premières estimations de cette enquête ont été rendues publiques. Concernant le recours au dépistage, en 2012, 14% des femmes et 9% des hommes rapportaient avoir effectué un test VIH dans l'année et en avoir reçu le résultat (Institut National de la Statistique et ICF International 2012), contre 4% et 3% respectivement pour l'enquête 2005 (Institut National de la Statistique & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro 2005). Il pourra être intéressant d'étudier l'évolution entre les deux enquêtes des caractéristiques associées au recours au dépistage, ce qui pourra être fait lorsque les données 2012 seront mises à disposition pour des analyses complémentaires.

VII.2.2. Les données d'essai contrôlé randomisé pour étudier l'effet du traitement ARV précoce

À l'autre extrémité de la cascade de soins, les données qui nous ont permis de questionner les effets du traitement ARV précoce étaient de nature interventionnelle et reposaient sur un essai contrôlé randomisé (ECR).

Comme nous l'avons souligné en introduction, l'ECR est le seul type d'étude permettant de contrôler rigoureusement tous les potentiels facteurs de confusion, connus ou inconnus. À ce titre, ce type d'étude apparaît idéal pour mesurer les effets du traitement ARV précoce. Même s'il n'est pas un essai de prévention, la randomisation de l'exposition au traitement ARV précoce dans l'essai Temprano en fait néanmoins un cadre privilégié pour interroger certains des aspects socio-comportementaux liés à cette stratégie thérapeutique dans un but de réduction de l'incidence du VIH.

Penchons-nous sur l'exemple particulier de l'impact du traitement ARV sur les comportements sexuels. À notre connaissance, la totalité des études conduites sur cette question dans le contexte de pays en développement ne reposaient pas sur un protocole randomisé (Venkatesh, Flanigan, et al. 2011). Ainsi, ces études observationnelles ne permettent que de comparer des individus sous traitement à leurs contrefactuels n'ayant pas encore débuté un traitement, sans pouvoir contrôler pour un facteur de confusion de premier plan : l'état de santé. En effet : un patient initiant un traitement ARV au seuil de 200 CD4/mm3 sera vraisemblablement en moins bonne santé qu'une personne récemment diagnostiquée. A l'inverse, un patient sous traitement depuis un délai suffisant peut avoir retrouvé un état de santé meilleur qu'un patient modérément immunodéprimé mais n'ayant pas initié un traitement. Or, l'état de santé joue un rôle déterminant dans les comportements sexuels, en particulier dans le contexte de l'infection à VIH (Siegel et al. 2006; Sarna et al. 2009; McGrath, Richter, et al. 2013). Certaines études observationnelles se sont efforcées de prendre en compte ce facteur de confusion potentiel par différentes méthodes : ajustement sur le stade clinique (*e.g.* Diabaté et al. 2008) ou le niveau de CD4 (*e.g.* Moatti et al. 2003; Venkatesh et al. 2010) ou encore score de propension (*e.g.* Marcellin et al. 2010). Néanmoins, seul un design randomisé permet en toute rigueur

d'inférer la causalité entre une exposition (ici, le traitement ARV précoce) et un effet (comportements sexuels).

Un des reproches les plus souvent adressés aux études interventionnelles tient toutefois au fait qu'elles sont conduites dans un contexte expérimental, et qu'en conséquence, elles ne reflètent que partiellement les situations réelles. C'est en effet une des limites des données de l'essai Temprano, dont le protocole prévoit un suivi médical assez intensif. Or, la prise en charge de l'infection à VIH en routine en Afrique subsaharienne implique généralement des visites moins nombreuses, notamment durant la période pré-traitement ARV (Rosen & Fox 2011). Les effets du traitement ARV précoce devront également être évalués en situation réelle, mais ce passage en population ne sera envisageable qu'une fois que le rapport bénéfices/risques de cette stratégie aura été évalué dans un contexte expérimental formel. À ce titre, les résultats principaux de l'essai Temprano (attendus pour début 2015) ainsi que ceux de l'essai START (conduit dans 37 pays et dont les résultats sont attendus pour début 2016) seront de première importance (Granich et al. 2011). Par ailleurs, maintenant que l'OMS recommande le traitement dès 500 CD4/mm^3, des données concernant une initiation relativement précoce du traitement ARV devraient être disponibles d'ici quelques années. De telles données d'observation collectées durant l'application de ce nouveau seuil OMS seront donc très informatives pour évaluer l'efficacité de cette stratégie en population et son effet sur les comportements sexuels. On peut imaginer des études comme en a déjà réalisées l'*Africa Center for Health and Population Studies*, en Afrique du Sud, sur la base de données démographiques, sanitaires et comportementales collectées durant la période de montée en puissance des ARV (McGrath, Eaton, et al. 2013).

Récemment, un regard critique a également été posé par K. Underhill sur l'utilisation, pour l'étude spécifique de la compensation du risque (thème étudié dans la Partie IV), de données provenant d'ECR évaluant l'efficacité d'outils de prévention biomédicale du VIH (Underhill 2013). En effet, le modèle théorique de l'*homéostasie du risque,* proposé par G. Wilde, postule que chaque individu accepte un certain niveau de risque subjectivement évalué en contrepartie des bénéfices supposés que cette prise de risque implique (Wilde 1994). Ce niveau de *risque ciblé* est constamment réévalué et varie dans le temps ou en fonction de contraintes sociales. En particulier, on s'attend à ce que la disponibilité de moyens de prévention, en diminuant le risque perçu, déplace le curseur du

risque ciblé vers de plus hauts niveaux de risque. Deux conditions sont nécessaires pour qu'un individu réajuste son risque ciblé en réponse à une intervention de prévention : l'individu doit croire qu'il reçoit l'intervention ; et d'autre part il doit croire que cette intervention est efficace pour réduire son risque. Pour que le phénomène de compensation de risque (ou son absence) mesuré en ECR soit conforme à ce qui serait attendu en situation réelle, il faut donc que ces deux conditions y soient remplies. La première de ces conditions était assurée dans l'essai Temprano : l'essai étant ouvert, chaque participant avait connaissance du bras dans lequel il est randomisé et savait s'il recevait ou non l'intervention (ARV précoce). La deuxième condition n'y était cependant pas rencontrée : Temprano étant un essai clinique centré sur les bénéfices individuels du traitement ARV précoce, la thérapie ARV n'y était pas présentée par les investigateurs comme efficace pour réduire le risque de transmission du VIH. Notons toutefois que dans le cadre d'un essai de prévention classique mené contre placebo, ces deux conditions ne sont pas non plus rigoureusement remplies : le participant ne sait pas s'il a été randomisé pour recevoir l'intervention ou le placebo ; et l'intervention n'y est généralement pas présentée comme efficace par l'investigateur mais comme *pouvant* avoir un effet préventif (Underhill 2013). Cependant, comme le concède Underhill, les données d'essai de prévention, ou d'essai clinique dans le cas de Temprano, sont chronologiquement les premières disponibles pour étudier les questions de compensation du risque. En effet, dans la majorité des cas, une intervention n'est proposée en population que si son efficacité a préalablement été démontrée en ECR. Il serait donc absurde de renoncer à utiliser les données d'ECR pour étudier la question de la compensation du risque, mais il apparaît néanmoins important de garder à l'esprit les limites qui leur sont inhérentes, et également de continuer à surveiller l'évolution des comportements à risque suite à un déploiement de l'intervention en situation réelle.

Le cadre particulier de l'essai Temprano ne nous a permis d'étudier l'effet de l'initiation d'un traitement précoce que chez les sujets de l'étude, c'est-à-dire des individus VIH-positifs exposés précocement aux ARV. Or, comme nous l'avons souligné, il serait également de premier intérêt de mesurer l'effet d'un accès élargi au traitement précoce sur le risque perçu et les comportements sexuels au sein de la population VIH-négative. Par ailleurs, l'élargissement de l'accès aux ARV pourrait, par d'autres mécanismes, avoir un impact sur les comportements sexuels à l'échelle d'une population. Des études ont montré comment la diffusion des traitements ARV dans les années 1990 a

modifié les dynamiques des épidémies de VIH/SIDA qui touchait les populations de MSM des pays développés. Durant la période pré-ARV, les individus enclins à s'engager dans des comportements à haut risque de transmission (multi-partenariat, rapports non protégés) connaissaient des taux disproportionnés de mortalité et morbidité liées au VIH/SIDA. La déplétion de la population des individus enclins à s'engager dans des comportements à risque aurait ainsi diminué les comportements à risque au sein de la population (Blower & van Griensven 1993; Chesson et al. 2003). En permettant un renouvellement de cette population, la diffusion des ARV pourrait avoir contribué à une augmentation des comportements à risque chez des individus, sans pour autant avoir modifié leur intention de s'engager dans des comportements à risque (Boily et al. 2005; Boily et al. 2004). De tels phénomènes populationnels mériteraient d'être étudiés dans le cas d'un traitement initié précocement.

Enfin, il faut une nouvelle fois ici signaler que, parmi les données disponibles et publiées sur l'effet préventif des ARV, celles de l'essai Temprano sont à l'heure actuelle les seules données à avoir été collectées dans le cadre d'un traitement ARV précoce, à côté des données de l'essai HPTN-052 (Cohen et al. 2011). Comme nous l'avons détaillé en introduction, tout un corpus d'études de modélisation a été développé pour estimer l'impact en population d'interventions de prévention reposant sur les stratégies *TasP* et *Tester et Traiter*. La plupart des modèles publiés après 2011 (c'est-à-dire après publication des résultats de HPTN 052) ont fondé leur hypothèse de réduction de la transmission du VIH en cas de traitement ARV sur les résultats de l'essai HPTN 052 (*e.g.* Bärnighausen , Bloom & Humair 2012; Cori et al. 2013; Cremin et al. 2013). Étant donné l'importance prise par ces études de modélisation dans la conduite des essais en population à venir et les politiques de santé publique[11], on peut considérer que des réplications des résultats de Cohen *et al*., dans d'autres contextes et d'autres populations, sont les bienvenues (Cohen, Muessig, et al. 2012).

[11] Les études coût-efficacité de stratégies de prévention basées sur le *TasP* du Consortium de Modélisation du VIH sont entrés en ligne de compte dans les nouvelles recommandations de l'OMS d'initier le traitement ARV à partir de 500 CD4/mm^3 (WHO 2013a)

VII.2.3. Un paysage de recommandations changeant

Les résultats de cette thèse, qui concernent pour une large partie les conséquences d'un traitement ARV précoce, s'articulent dans un contexte où les recommandations internationales ont évolué rapidement. En effet, les lignes directrices de l'OMS ont été modifiées en 2006, 2010 et 2013, et constamment dans le sens d'un traitement initié à des niveaux de CD4 plus hauts que ce qui était précédemment recommandé (WHO 2006; WHO 2010a; WHO 2013a). Qu'en est-il, dès lors, de la pertinence de résultats obtenus avant la mise à jour de 2013 de ces recommandations?

Il faut signaler tout d'abord que, en ce qui concerne l'Afrique subsaharienne, un certain temps devrait être nécessaire avant que les recommandations OMS d'initiation du traitement au seuil de 500 CD4/mm^3 soient déclinées au niveau national puis mises en place sur le terrain. Dans une synthèse d'études publiées entre 2004 et 2009 et portant sur des cohortes hospitalières dans 8 pays d'Afrique subsaharienne, Nash *et al.* ont documenté un taux de CD4 médian de 136 CD4/mm^3 à l'initiation du traitement ARV, avec 25% des patients débutant le traitement avec moins de 111 CD4/mm^3 (Nash et al. 2011). Or, sur cette période d'observation, les lignes directrices nationales recommandaient dans la quasi-totalité du sous-continent le traitement ARV au seuil de 200 CD4/mm^3, voire au-dessus de ce seuil en présence de symptômes. Plus récemment, l'ONUSIDA estimait pour l'année 2011, c'est-à-dire un an après les recommandations de l'OMS d'initier le traitement au seuil de 350 CD4/mm^3, que le pourcentage de couverture du traitement ARV était de 56% des patients éligibles pour l'ensemble de l'Afrique subsaharienne (UNAIDS 2012). Par ailleurs, les données sur lesquelles s'est appuyée l'OMS pour recommander le traitement au seuil de 500 CD4/mm^3 provenaient presque exclusivement de pays à hauts niveaux de revenus (WHO 2013a). Ainsi, jusqu'à ce que l'application des nouvelles recommandations de 2013 soient effectives sur le continent Africain les données de l'essai Temprano devraient faire partie des rares données collectées en Afrique dans le cadre d'un traitement ARV initié au-dessus du seuil de 350 CD4/mm^3.

La question des bénéfices individuels et collectifs d'un traitement ARV initié au-dessus du seuil de 500 CD4/mm^3 reste encore ouverte. Les estimations de l'essai HPTN 052 ne concernaient que marginalement les niveaux de CD4>500/mm^3 car le traitement y était initié entre 350 et 550 CD4/mm^3 (Cohen et al. 2011). D'après les résultats de l'essai Temprano, l'effet biologique du

traitement ARV sur la charge virale semble être le même chez les patients inclus à des seuils supérieurs (vs. inférieurs) à 500 CD4/mm^3 (Figure 8). Par ailleurs les résultats de l'étude de sensibilité présentée en Tableau 9 suggèrent que l'effet préventif du traitement ARV est du même ordre de grandeur, que ce traitement soit initié au-dessous ou au-dessus du seuil de 500 CD4/mm^3. On peut donc penser qu'il existe bien un bénéfice collectif à traiter au-dessus du seuil de 500 CD4/mm^3. Ce sont donc vraisemblablement des données concernant les bénéfices et risques cliniques individuels qui permettront de trancher la question de l'intérêt sanitaire du traitement ARV au-delà de ce seuil. À ce titre, les résultats principaux de l'essai Temprano devraient être informatifs.

Un autre paramètre doit être pris en compte dans l'évaluation des bénéfices d'un traitement ARV initié au-dessus du seuil de 500 CD4/mm^3 : il s'agit de la fenêtre théorique de temps entre séroconversion et initiation du traitement ARV que la levée du seuil ferait disparaître. D'après la plus récente estimation disponible, les temps médians estimés entre la séroconversion au VIH et la chute des CD4 sous le seuil de 500 CD4/mm^3 et 350 CD4/mm^3 sont respectivement de 1,2 an et de 4,2 ans (Lodi et al. 2011). Ainsi, dans le cas théorique d'un patient « moyen » diagnostiqué pour le VIH immédiatement après la séroconversion, la mise à jour des recommandations de l'OMS de 2013 (ARV initié au seuil CD4<500/mm^3) implique un traitement initié 3 ans plus tôt que ce qui aurait été sous les recommandations précédentes (ARV initié au seuil CD4<350/mm^3). En appliquant le même raisonnement, on voit que l'initiation du traitement ARV immédiatement après séroconversion ferait disparaître l'ultime fenêtre de temps pré-traitement ARV de 1,2 an. Or, le potentiel de transmission du VIH d'un sujet VIH-positif pour une période donnée dépend à la fois du niveau de charge virale et de la durée de la période en question (Fraser et al. 2007). Considérant que, passée la phase de primo-infection, la charge virale de patients à très hauts niveaux de CD4 est généralement faible (Figure 3), le potentiel de transmission pour des patients à des niveaux de CD4>500/mm^3 est vraisemblablement faible lui aussi. Par ailleurs, le cas théorique d'un patient diagnostiqué dès la séroconversion constitue un maximum : en situation réelle, le délai entre séroconversion et diagnostic, même précoce, se traduit nécessairement par une réduction du gain potentiel sur la période de transmissibilité. Ainsi, dans le cas de la population Temprano (recrutée en dehors de campagne spécifique de dépistage), pour les patients du groupe ARV standard inclus avec un taux de CD4>500/mm^3, le temps médian pour devenir éligibles au traitement selon les recommandations OMS de 2013 était en médiane de 6

mois (résultats non présentés)[12]. Chez ces patients, un traitement universel aurait réduit la période de transmissibilité seulement de 0,5 an en médiane, et non de 1,2 an. Il faut enfin tenir compte du fait que, dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, la règle est plutôt au diagnostic tardif qu'au diagnostic très précoce (Egger & The IeDEA and ART cohort collaborations 2013). Ces différents éléments suggèrent que, même s'il existe un bénéfice de santé publique additionnel au traitement ARV universel (comparativement à une initiation au seul de 500 CD4/mm^3), il serait probablement faible. Pour que ces bénéfices soient les plus grands possibles, le traitement universel devrait être accompagné d'efforts conséquents concernant le dépistage et le diagnostic du VIH.

Ce dernier point nous permet d'illustrer le fait que l'efficacité d'une stratégie préventive basée sur le traitement antirétroviral ne dépend pas seulement de l'effet préventif du traitement, mais également de l'articulation entre traitement et dépistage.

[12] Il convient de rappeler ici que les critères d'inclusion de l'essai Temprano comprenaient une borne supérieure pour le taux de CD4 (CD4<800/mm^3). Cependant, d'après des études disponibles auprès de séroconverteurs, la grande majorité des individus présentent un taux de CD4<800 /mm^3 après séroconversion (Lodi et al. 2011; Minga et al. 2011).

Encadré 4 : la cascade de soins

La « cascade de soins » fait référence à l'ensemble des étapes par lesquelles passe une personne infectée par le VIH au cours de son parcours de soins pour qu'elle soit considérée comme traitée efficacement. Ces étapes comprennent généralement: (i) le dépistage et diagnostic du VIH ; (ii) le lien avec la prise en charge clinique ; (iii) le maintien dans les soins avant initiation du traitement ARV (*i.e.* jusqu'à éligibilité au traitement) ; (iv) l'initiation du traitement ARV ; et (v) l'observance au traitement ARV avec contrôle de la virémie (*i.e*. charge virale indétectable) (Hallett & Eaton 2013). Le parcours idéal à travers ces étapes, qui permet d'obtenir les meilleurs bénéfices individuels, débute avec un diagnostic précoce de l'infection VIH et se poursuit par un suivi régulier et un maintien dans les soins jusqu'au contrôle virologique. Ce parcours idéal permet également d'optimiser les bénéfices de prévention du traitement ARV.

Présentée à l'échelle de la population, la cascade de soins renseigne sur la proportion de patients retenus à chaque étape. Elle devient ainsi un outil synthétique permettant l'évaluation du diagnostic VIH, de la prise en charge des patients, de la couverture ARV et permet également d'informer sur le potentiel à attendre de stratégies de prévention du VIH basées sur le traitement ARV (Montaner 2013).

Dans les faits, on observe une attrition substantielle à toutes les étapes de la cascade, que ce soit dans les pays à hauts ou faibles niveaux de revenus (Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2011; Rosen & Fox 2011; Kranzer et al. 2012). En Afrique subsaharienne, le pourcentage de personnes infectées par le VIH connaissant son statut sérologique est estimé autour de 40% ; parmi celles-ci, autour de 57% entreraient et seraient maintenues dans les soins jusqu'à éligibilité au traitement (Rosen & Fox 2011; Kranzer et al. 2012). Environ deux tiers des patients éligibles initieraient effectivement un traitement ARV (Rosen & Fox 2011; Kranzer et al. 2012); parmi lesquels 67% présenteraient une charge virale indétectable deux ans après initiation du traitement (Barth et al. 2010). Ces estimations aux étapes successives de la cascade proviennent d'études différentes conduites dans la région subsaharienne; et à ce jour, aucune étude n'a documenté l'attrition au cours de toutes ces étapes au sein d'une même population. Par ailleurs l'utilisation combinée de ces chiffres pour obtenir une estimation de l'attrition cumulée au cours de toutes les étapes de la cascade est susceptible de conduire à une sous-estimation du maintien global dans les soins (Rosen & Fox 2011; Kranzer et al. 2012). Des données homogènes renseignant l'ensemble de ces étapes font donc encore défaut.

VII.3. Quelle efficacité de *Tester et Traiter* en situation réelle ?

Un aperçu des connaissances disponibles à ce jour sur la stratégie *Tester et Traiter* a été présenté dans l'introduction (Tableau 1). Par ailleurs, les résultats d'essais contrôlés randomisés en population devraient d'ici quelques années s'ajouter à ce corpus et permettre une meilleure appréhension de son potentiel préventif. Au vu de résultats obtenus dans différents champs (épidémiologie, organisation des soins, sciences humaines et sociales), il est toutefois possible d'identifier certaines des conditions de succès d'une telle stratégie déployée en situation réelle.

VII.3.1. Que peut nous apprendre l'exemple de la circoncision ?

Pour appréhender le potentiel de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle, il peut être intéressant de s'arrêter brièvement sur une autre méthode de prévention du VIH dont l'efficacité n'est plus à démontrer : la circoncision. Dans les années 90, des premiers résultats observationnels documentaient une réduction du risque d'infection à VIH de 58% chez les hommes circoncis par rapport aux non-circoncis (Weiss et al. 2000). Dans les années 2000, trois essais contrôlés randomisés ont confirmé chez les hommes cet effet protecteur de la circoncision sur le risque individuel d'acquisition du VIH et ont documenté un niveau de protection de 56% (Mills et al. 2008). Depuis, la circoncision médicale a été recommandée par l'OMS comme moyen de prévention dans les pays à haute prévalence du VIH et faible prévalence de circoncision et a été mise en place en population. Les premiers résultats concernant l'impact de la circoncision en situation réelle ont été publiés très récemment, en 2013. Les auteurs de l'étude, Auvert *et al*., ont estimé qu'un programme de circoncision médicalisée proposé à l'échelle d'une communauté sud-africaine entre 2008 et 2011 aurait permis de réduire la prévalence du VIH parmi les hommes de la communauté de 19% par rapport à ce qu'elle aurait été en l'absence du programme (Auvert et al. 2013). De manière remarquable, les auteurs ont calculé un niveau de protection individuel de la circoncision sur le risque

d'acquisition du VIH en accord total avec les précédentes études observationnelles et interventionnelles : cet effet était estimé entre 57 et 61%.

Des études observationnelles et interventionnelles ont documenté de manière cohérente un effet protecteur individuel du traitement ARV contre la transmission du VIH de l'ordre de 90% (Attia et al. 2009; Cohen et al. 2011; Baggaley, White, et al. 2013). Dès lors, un raisonnement par analogie nous laisserait penser que, comme pour la circoncision, un programme de prévention reposant sur l'effet préventif du traitement ARV et proposé en population aurait un impact préventif important. Ce raisonnement serait cependant très hâtif eu égard aux différences qu'il existe entre ces deux méthodes de prévention. En effet, la circoncision est une intervention unique, rapide et qui confère une protection de longue durée, même si cette protection est partielle. En revanche, la prévention de la transmission du VIH par le traitement ARV n'est effective que si la prise du traitement est régulière et maintenue sur le long terme. Par ailleurs, cet effet est maximal si le diagnostic VIH intervient rapidement après l'infection et si ce diagnostic est suivi d'une entrée dans les soins. Comme nous l'avons déjà vu, ces conditions sont loin d'être toujours réunies dans le contexte actuel.

VII.3.2. Comment permettre une entrée plus précoce dans les soins ?

Nous avons précédemment montré comment, au sein de l'essai Temprano, une entrée précoce dans les soins était suivie d'une diminution du niveau de comportements sexuels à risque de transmission du VIH, suggérant un effet comportemental préventif de l'entrée dans les soins (partie IV). Nous avons également montré que le traitement ARV initié précocement pouvait diminuer grandement le risque estimé de transmission du VIH au partenaire par rapport à un traitement initié selon les recommandations de l'OMS de 2010 (partie V), mais que cet avantage relatif s'atténuait dans le temps à mesure que les patients pris en charge de manière standard commencent un traitement (Figure 11). Ainsi, le bénéfice d'un traitement précoce est un bénéfice limité dans le temps, ce qui une nouvelle fois souligne l'importance d'une entrée précoce dans les soins.

Par ailleurs, des résultats récents montrent qu'un traitement initié très précocement limite la constitution des réservoirs du virus. Ces réservoirs, des cellules à longues durée de vie qui ont intégré l'information génétique du VIH dans leur propre génome, sont responsables des rebonds virologiques observés suite à une interruption de traitement. Traiter très tôt au cours de l'infection à VIH pourrait permettre de réduire considérablement ces réservoirs, et ainsi de laisser envisager des allègements thérapeutiques, voire même la possibilité d'une rémission fonctionnelle (*i.e*. un contrôle de la virémie après interruption du traitement) pour certains patients si ces résultats étaient confirmés à plus grande échelle (Chéret et al. 2013; Sáez-Cirión et al. 2013).

Les avantages d'un traitement précoce, conditionné par des programmes de dépistage efficaces et une bonne liaison entre diagnostic VIH et entrée dans les soins, sont donc multiples. Si des méthodes innovantes ont montré qu'elles pouvaient permettre un dépistage plus précoce, il convient tout de même de les utiliser avec précaution et de fournir l'effort nécessaire pour lier le dépistage avec les soins.

Dépistage en dehors des structures de santé

Dans notre étude des déterminants du recours au dépistage, nous avons montré comment un dépistage à l'initiative du soignant permettait à la fois d'augmenter le recours global au dépistage et de diminuer les barrières individuelles existantes (partie VI). Le dépistage systématique que nous avons discuté était un dépistage proposé dans le cadre de structures de soins, les soins prénataux. Son acceptation était bonne (>60%), mais cette stratégie ne concernait qu'une population limitée : les femmes enceintes fréquentant des structures de soins. Or, depuis quelques années, plusieurs stratégies consistant à sortir le dépistage des centres de santé pour le proposer à des populations plus larges ont montré leur efficacité.

En 2013, une méta-analyse a synthétisé les résultats de 117 études concernant le dépistage communautaire (défini comme un dépistage en dehors des structures de santé), dont 76 études réalisées en Afrique (Suthar et al. 2013). Plusieurs approches différentes ont été recensées : dépistage en porte-à-porte ; dépistage mobile ciblant la population générale ou des populations à

risque (HSH, IDU, professionnels du sexe) ; dépistage sur le lieu de travail, le lieu de culte, ou à l'école ; ou encore proposition de dépistage pour les membres du foyer d'une personne diagnostiquée VIH-positive. Globalement, les taux d'acceptation de ces méthodes étaient élevés, allant de 62% pour le dépistage à l'école à 88% pour le dépistage proposé à l'entourage d'une personne séropositive. Comparées à l'offre classique déployée en milieu hospitalier, ces méthodes alternatives présentaient un moindre taux de dépistages VIH-positif. Cela peut s'expliquer par le fait que les personnes présentant des symptômes d'infection à VIH sont plus susceptibles de s'orienter vers des structures de soins et de s'y faire diagnostiquer. Quand les études permettaient la comparaison avec des méthodes de dépistage en structures de santé, les résultats montraient que les méthodes de dépistage en communauté présentaient de plus hauts taux de dépistage précoce (CD4>350/mm^3).

Une méthode de dépistage a particulièrement émergé dans les dernières années : il s'agit de l'auto-test. Elle consiste à laisser la réalisation et l'interprétation du test de dépistage (effectué sur goutte de sang ou sur prélèvement de salive) à l'utilisateur, qui peut être encadré, ou non, par des agents de santé. Cette pratique est supposée pouvoir lever plusieurs barrières au dépistage : manque de confidentialité, long temps d'attente, crainte de la stigmatisation… Elle soulève également certaines questions quant à son bon usage et interprétation, ou, dans le cas de la découverte d'une infection VIH en l'absence d'un agent de santé, à des réactions émotionnelles fortes ou à d'éventuelles conséquences psychosociales négatives (Krause et al. 2013). Mêmes si les données concernant cette stratégie sont encore très limitées, les études réalisées à ce jour suggèrent une très bonne acceptabilité, de bons taux d'usage et interprétation, et une bonne opinion des utilisateurs (Krause et al. 2013; Pant Pai et al. 2013). Cette méthode a récemment été autorisée aux USA par la *Food and Drug Administration* en 2012 avec un test salivaire ; et en France, le Conseil National du SIDA a publié un avis favorable à son égard en mars 2013[13]. Un récent rapport de l'OMS, le présente comme une stratégie à considérer pour cibler des populations clés nécessitant des tests répétés (groupes à haut risque, individus séronégatifs en couples sérodifférents) (WHO 2013b). Ce même rapport souligne néanmoins la nécessité de recherches supplémentaires à ce sujet. Un point en particulier doit être approfondi : l'entrée dans les soins des personnes diagnostiquées par auto-test.

[13] http://www.cns.sante.fr/spip.php?article467&lang=en consulté le 7 septembre 2013.

En effet, aucune étude ne s'est encore penchée sur ce point, qui est pourtant indispensable au succès d'un programme de dépistage (Walensky & Bassett 2011).

Des précautions indispensables pour des programmes de dépistage efficaces

Malgré l'enthousiasme qu'il suscite, l'élargissement du dépistage à des fins de contrôle et de prévention de l'épidémie de VIH doit toujours faire l'objet d'une évaluation et d'une certaine vigilance. Deux points particuliers devraient faire l'objet d'une attention soutenue : l'effet comportemental du dépistage du VIH chez les personnes non infectées et le respect des droits de la personne.

L'impact du dépistage a été largement documenté dans le cas des personnes diagnostiquées VIH-positives, chez qui des diminutions dans les comportements sexuels à risque après le diagnostic ont été documentées de façon concordante par deux méta-analyses (Weinhardt et al. 1999; Fonner et al. 2012). Si le dépistage peut ainsi être considéré comme un moyen de prévention secondaire pour les personnes VIH-positives, il est difficile de statuer sur son effet comportemental chez les personnes dont le résultat du dépistage est négatif. En effet, les deux méta-analyses citées précédemment n'ont pas pu déceler de diminution significative dans les niveaux de comportements sexuels à risque pour les personnes diagnostiquées VIH-négatif. Ces résultats, qui reposaient principalement sur des études conduites dans un cadre hospitalier, suggèrent que sous sa forme classique, le dépistage serait un moyen peu efficace de prévention primaire chez les personnes séronégatives. L'essai d'intervention ACCEPT-HPTN 043, qui visait à évaluer l'effet d'une mobilisation communautaire et d'un dépistage mobile sur l'incidence du VIH et les normes sociales et comportementales à l'échelle d'une communauté, n'a pas non plus décelé d'effet comportemental significatif parmi la population non infectée par le VIH (Celentano et al. 2013). Dès 1999, les auteurs de la première méta-analyse citée ici, Weinhardt et al., ont appelé à maintenir et développer les efforts de recherche sur les effets comportementaux du dépistage, en combinant d'une part des efforts théoriques de conceptualisation des déterminants psychologiques des changements dans les comportements, et d'autre part en expérimentant des formes innovantes de conseil et dépistage du VIH (Weinhardt et al. 1999). A l'heure où les organisations internationales appellent à des politiques de dépistage élargies, cet appel semble plus que jamais d'actualité (WHO-UNAIDS 2007).

Par ailleurs, les objectifs d'extension du dépistage ne peuvent et ne doivent se réaliser à l'encontre des règles de bonnes pratiques, et notamment des « 3C » : consentement, confidentialité et conseil. Sans pour autant ouvrir la voie à l'alarmisme, certaines données invitent à maintenir la vigilance sur le respect des règles éthiques du dépistage. Ainsi, plusieurs études menées dans des structures de soins anténataux ont observé que les femmes enceintes n'avaient pas toujours conscience de pouvoir refuser un test qui leur était proposé par un soignant (Baggaley et al. 2012). Une étude ethnographique portant sur une initiative de dépistage mobile à Pointe-Noire (Congo) a montré que, si cette forme de dépistage permettait l'accès au test à des personnes ne pouvant généralement pas se rendre dans des structures de santé, le fait qu'elle se tienne sur un espace public pouvait menacer la confidentialité du test et générer des manifestations de stigmatisation (Salomon et al. 2013). Les études quantitatives sur le dépistage à domicile, une vingtaine à avoir été conduites en Afrique subsaharienne à ce jour, ont généralement montré une très bonne acceptabilité et satisfaction vis-à-vis de cette méthode (Sabapathy et al. 2012). Ces résultats n'ont été confirmés que par un nombre limité d'études qualitatives, dont les conclusions concernaient principalement des couples (Njau et al. 2012; Jürgensen et al. 2013). À notre connaissance, aucune étude qualitative concernant l'expérience du dépistage à domicile n'a pris en compte les rapports intergénérationnels ou la spécificité du type d'habitat (concession ou « cour commune », par exemple).

Améliorer la liaison entre dépistage et entrée dans les soins

Une nouvelle fois, il convient de rappeler qu'un diagnostic VIH précoce ne présente un bénéfice tant au niveau individuel que collectif que s'il est suivi d'une entrée dans les soins. Or, à l'échelle de l'Afrique subsaharienne, l'attrition durant cette étape cruciale concerne près de 45% des patients diagnostiqués VIH-positifs (Kranzer et al. 2012). Les données collectées en Côte d'Ivoire, et en particulier celles provenant du site PAC-CI d'Abidjan qui a coordonné l'essai Temprano, ne permettent pas à ce jour de mesurer la continuité entre diagnostic VIH et entrée dans les soins, mais la mise en commun de deux cohortes devrait permettre d'étudier, entre autre, les déterminants de la prise en charge précoce du VIH chez des donneurs de sang récemment infectés (Projet PRECO-CI ANRS 12277).

Le problème de l'attrition entre diagnostic VIH et entrée dans les soins se pose pour tous les types de dépistage. Cependant, l'ampleur de ce phénomène semble dépendre partiellement du contexte dans lequel le dépistage a lieu. Dans une revue de la littérature concernant le dépistage à l'initiative du soignant en milieu hospitalier, la plupart des études commentées par Roura et al. documentaient une proportion d'entrée dans les soins de moins de 50% (les auteurs ne calculant pas de pourcentage global) (Roura et al. 2013). En comparaison, dans une méta-analyse compilant les résultats d'études sur le dépistage hors des structures de santé (présentée plus haut), Suthar *et al*. ont calculé à partir de 17 études un pourcentage combiné de 80% des participants recevant les résultats d'une mesure de CD4 suite à un diagnostic VIH, critère retenu de liaison avec les soins (Suthar et al. 2013). À partir de 9 études, la même méta-analyse arrivait à un niveau global de liaison entre diagnostic VIH au cours d'un dépistage communautaire et initiation du traitement ARV de 73%. Ainsi, en plus de présenter de meilleurs taux d'acceptation par rapport au dépistage en milieu médical, le dépistage communautaire permettrait également une meilleure liaison entre diagnostic et soins. Ces résultats soulignent la nécessité d'interventions pour améliorer cette liaison, en particulier pour le dépistage en milieu hospitalier pour lequel la proportion de patients diagnostiqués tardivement (et donc en besoin de traitement) est plus importante (Suthar et al. 2013).

Peu d'interventions innovantes permettant d'augmenter la liaison entre diagnostic VIH et entrée dans les soins ont pour l'instant été évaluées (Bärnighausen, Tanser, et al. 2012; Kranzer et al. 2012). Parmi les interventions favorisant cette liaison, un essai randomisé a montré que la mesure des CD4 le jour même du diagnostic VIH permettait de doubler la probabilité pour un patient de rester dans les soins ; mais même chez les patients ayant reçu l'intervention, le taux de maintien dans les soins demeurait faible (environ 50%) (Faal et al. 2011). Des résultats très prometteurs ont récemment été présentés, ils concernaient une intervention reposant sur un auto-test et une évaluation de l'éligibilité au traitement ARV effectuée à domicile, le traitement étant initié le jour même pour les personnes éligibles (MacPherson et al. 2013). Pour cette intervention évaluée en essai contrôlé randomisé en population, le taux d'initiation du traitement dans le bras intervention était presque trois fois plus important que celui observé dans le bras contrôle (évaluation d'éligibilité et initiation du traitement en milieu hospitalier). Cette étude permet d'illustrer les résultats intéressants qui peuvent découler d'idées novatrices consistant à amener les soins au plus près des patients

La perspective de la stratégie *Tester et Traiter* pose toutefois la question du lien entre diagnostic VIH et entrée dans les soins d'une manière nouvelle. En effet, dans cette perspective, l'entrée dans les soins suite à un diagnostic signifie théoriquement une initiation immédiate du traitement ARV, qui peut se faire à haut niveau de CD4 dans le cas d'un diagnostic précoce. Or, il n'est pas évident que des personnes ne présentant aucun symptôme acceptent de prendre un traitement, généralement perçu comme lourd, dans un but préventif. Une étude conduite en 2009 à Soweto (Afrique du Sud) a ainsi montré qu'un patient sur cinq éligible au traitement ARV selon les recommandations du moment (CD4<200/mm^3 ou stade clinique 4) refusait d'initier un traitement ARV. La raison la plus souvent évoquée par ces patients étaient qu'ils se percevaient en bonne santé (Katz et al. 2011). Des résultats plus récents obtenus au Kenya ont montré que, parmi des couples sérodifférents, 40% des partenaires infectés ne se disaient pas intéressés par une initiation précoce du traitement ARV dans le but de protéger leur partenaire[14] (Heffron et al. 2012). Des données qualitatives collectées parmi les mêmes couples ont ensuite permis d'éclairer ces réserves quant à un traitement ARV précoce : elles ont montré que le traitement ARV était encore souvent associé dans les esprits au stade SIDA, et plus généralement à une dernière étape avant une mort prochaine (Curran et al. 2013). Si cette perception négative du traitement ARV était fréquente parmi ces couples sérodifférents, la même étude montrait néanmoins que la quasi-totalité des partenaires non-infectés étaient en faveur d'une initiation précoce du traitement par leur partenaire. Encore plus récemment, une étude qualitative conduite au Botswana chez des personnes diagnostiquées précocement (>350CD4/mm^3) pour le VIH a montré que les connaissances de base concernant l'effet préventif du traitement ARV étaient très limitées, mais qu'une fois qu'une information et sensibilisation au concept était proposé, les personnes interrogées estimaient que la prévention de la transmission du VIH à leur partenaire pouvait les motiver à commencer un traitement précoce (Logan et al. 2013). Ces différents résultats permettent de montrer qu'il existe des barrières au recours à un traitement ARV précoce. Cependant, des campagnes de promotion de la stratégie *Tester et Traiter* pourraient permettre de

[14] Dans cette étude, l'initiation précoce (CD4>350/mm^3) était proposée à titre hypothétique, cette option n'étant pas inscrite dans les recommandations nationales au moment de l'étude.

modifier la perception négative associée au traitement ARV. La mobilisation des partenaires séronégatifs pourrait en outre améliorer l'impact de telles campagnes.

VII.3.3. Le maintien dans les soins et l'observance au traitement

L'initiation du traitement ARV n'est que la première étape dans le parcours thérapeutique d'une personne infectée par le VIH. En effet, les bénéfices du traitement ne perdurent sur le long terme que si la prise du traitement est régulière, ce qui implique à la fois une bonne observance du patient traité, elle-même dépendante du maintien du patient dans les soins et d'une organisation sans faille du système de santé.

La dernière étape de la cascade de soins

Au début de l'ère des traitements ARV combinés, on estimait généralement qu'un patient devait prendre au moins 95% des doses prescrites de médicaments pour atteindre une virémie contrôlée (Paterson et al. 2000). L'allègement des traitements, notamment en ce qui concerne le nombre de prises quotidiennes, a depuis facilité la bonne prise des médicaments. Par ailleurs, des études plus récentes ont montré que le succès thérapeutique pouvait être atteint à de moindres taux d'observance mais qu'il pouvait exister une grande variabilité individuelle dans la relation entre observance au traitement et contrôle de la charge virale (Shuter et al. 2007). Malgré cette variabilité, le succès thérapeutique, qui se traduit par une charge virale indétectable, un bénéfice clinique maximal et un risque négligeable de transmission sexuelle du VIH, reste tributaire de hauts niveaux d'observance.

L'essai HPTN 052 a mesuré une réduction de 96% de la transmission du VIH au sein de couples pour lesquels le patient infecté par le VIH était traité précocement par ARV (Cohen et al. 2011). Cet effet protecteur a été obtenu entre autres grâce à un taux de suppression virale exceptionnel : parmi les patients traités précocement et suivis 1,7 an en médiane, 95% avaient atteint un niveau de virémie indétectable, ce qui suggérait des niveaux d'observance remarquablement

hauts. Ce taux traduit sans doute l'engagement dans un essai à la fois de patients motivés et de soignants fortement impliqués. En effet, le taux de succès thérapeutique observé sur le terrain est généralement bien moindre. Une revue systématique des programmes ARV déployés en Afrique subsaharienne, regroupant les données de 89 études et plus de 13 000 patients, a calculé un taux global de succès virologique de 76% à 12 mois après initiation du traitement. Ce même taux diminuait encore à 67% à 24 mois après initiation (Barth et al. 2010). Cette différence avec ce qui a été observé dans un cadre expérimental souligne les efforts qui doivent être déployés en situation réelle pour que l'élargissement de l'accès au traitement ARV se traduise sur l'incidence au niveau populationnel.

Différentes interventions conduites dans le but d'augmenter l'observance des patients au traitement ont été évaluées (Bärnighausen et al. 2011). Certaines interventions ciblant les comportements individuels ont montré leur efficacité. Il s'agit par exemple de l'utilisation de messages envoyés sur téléphones mobiles pour rappeler la prise de médicaments, méthode qui pourrait assez aisément être utilisées en routine (Lester et al. 2010; Pop-Eleches et al. 2011). Cependant, il est difficile de juger de l'ampleur et de la pérennité de ces interventions sur la seule base des essais qui ont servi à leur évaluation. En effet, ces essais sont conduits sur quelques semaines, au mieux un peu plus d'une année ; alors qu'un traitement ARV nécessite une prise régulière à vie (Bärnighausen et al. 2011). Étant donné l'histoire relativement récente de l'utilisation des ARV en Afrique subsaharienne, une évaluation de ces méthodes comportementales sur une durée longue n'a pas encore pu être menée.

Des interventions d'ordre structurel ont également été suggérées pour maintenir les patients traités dans les soins, condition indispensable à une bonne observance au traitement. Dans une étude qualitative conduite en Afrique du Sud, Miller *et al*. ont montré que les principales raisons qui expliquaient le désengagement de certains patients des programmes ARV n'étaient pas les effets indésirables du traitement ou la crainte de stigmatisation ; mais plutôt la difficulté de libérer du temps, le manque de ressources ou les difficultés de transport pour de se rendre aux visites médicales (Miller et al. 2010). Ainsi, le remboursement des coûts de transport jusqu'aux cliniques de soins pourrait être une solution coût-efficace pour améliorer le maintien dans les soins des patients, et donc *a fortiori* leur observance (Bärnighausen et al. 2011; Kranzer et al. 2012). Cette mesure pourrait même générer des économies globales en retardant ou diminuant la nécessité de traitement de seconde ligne, qui

peuvent être jusqu'à 10 fois plus onéreux que les traitements de première ligne (Nsigaye et al. 2009). Les longs temps d'attente dans les structures de soins, en partie dus à une pénurie de médecins et à une augmentation du nombre de personnes éligibles au traitement ARV suite aux mises à jour successives des recommandations OMS, pourraient être réduits par le transfert de certaines tâches relatives à l'initiation ou le suivi du traitement ARV, des médecins vers les infirmiers (Bärnighausen et al. 2010; Fairall et al. 2012). Enfin, les visites de routine ayant pour but principal de renouveler le stock de médicaments des patients pourraient être transférées du milieu hospitalier vers des structures communautaires (Harries et al. 2010). Ces différentes méthodes sont encore émergentes et doivent être évaluées en situation réelle. Cependant, déployées au sein d'une stratégie *Tester et Traiter*, elles pourraient permettre d'atteindre des niveaux d'observance se rapprochant de ceux permettant de maximiser le bénéfice préventif du traitement ARV.

Enfin, l'observance des patients au traitement passe également par la capacité des structures de santé à assurer un approvisionnement sans interruption des médicaments. En effet, lorsque les interruptions de traitement sont étudiées de manière agrégée au niveau de la structure de soins, et non plus au niveau du patient, les ruptures dans la chaîne d'approvisionnement apparaissent au premier rang des causes d'interruption (Boyer et al. 2011). Une étude conduite en Côte d'Ivoire a ainsi montré que parmi les patients ayant initié un traitement ARV en 2006-2007, au moins 11% avaient connu une interruption de traitement pour cause de rupture dans l'approvisionnement des structures de soins (Pasquet et al. 2010). L'étude montrait également que chez les patients ayant subi une telle interruption, le risque de sortie des soins ou de décès était doublé. En principe, l'utilisation de régimes standardisés ARV de première ligne, recommandée par l'OMS depuis la publication de cette étude, devrait avoir facilité un approvisionnement continu. En routine, une bonne gestion des stocks d'ARV passe également par des systèmes d'information médicale simples et performants (Harries et al. 2010). Enfin, en particulier dans le contexte des pays à revenus faibles et intermédiaires, la continuité dans les soins peut-être menacée par des situations de crise, qui peuvent être dues tant à des catastrophes naturelles, comme le séisme de 2010 en Haïti, que par des événements socio-politiques comme ceux qu'a connus la Côte d'Ivoire en 2010-2011. Ces exemples ont montré comment ces situations de crise peuvent en un temps très court menacer les résultats de plusieurs années d'efforts (Eholié et al. 2012). Les réponses d'urgence lors de ces crise sont un défi en soi (Moh et al. 2012).

Le vécu individuel du traitement précoce

Nous avons présenté les déterminants structuraux de l'observance au traitement ARV, mais nous n'avons que peu discuté ses déterminants individuels. Outre des problèmes prosaïques de rappel des prises de médicaments, qui peuvent être ciblés par des interventions, l'observance dépend également du vécu du patient par rapport à ce traitement. Ce vécu intègre les problèmes d'effets indésirables du traitement qui peuvent interférer négativement avec la vie quotidienne des patients. Ainsi, des patients de l'essai Temprano ont plusieurs fois expliqué aux médecins de l'équipe que, la veille de rendez-vous importants, ils évitaient volontairement la prise de certains ARV (Efavirenz principalement) ayant comme effet indésirable courant des troubles du sommeil. De manière générale, les effets indésirables et la toxicité des traitements ARV sont de mieux en mieux connus et maitrisés, ce qui permet d'envisager plus aisément une initiation précoce du traitement ARV (Eholié et al. 2012). Là encore, ces questions méritent toutefois une évaluation sur le long terme, dans un contexte africain où le recul autorisé sur l'utilisation des traitements ARV est généralement limité.

Par ailleurs, des recherches provenant du champ de l'anthropologie médicale ont souligné une autre dimension de l'expérience du traitement antirétroviral par ses utilisateurs: sa dimension sociale. Ces recherches ont permis de mieux comprendre pourquoi les niveaux d'observance documentés en Afrique étaient similaires voire supérieurs à ceux observés dans les pays à hauts revenus, dont les systèmes de santé sont supposés être plus performants. Ainsi, en mobilisant des concepts nouveaux comme celui de citoyenneté thérapeutique, (faisant référence à la façon dont le traitement peut être perçu comme un ensemble de droits et de devoirs) ou plus anciens comme celui de préservation du capital social (faisant référence aux ressources diverses qu'un individu peut mobiliser par le biais de relations sociales), ces études ont éclairé d'un jour nouveau les mécanismes par lesquels des patients en venaient à faire de l'observance au traitement une priorité malgré des conditions de vie souvent difficiles (Nguyen et al. 2007; Ware et al. 2009).

Une fois de plus, la perspective *Tester et Traiter* amène à se demander si ces mécanismes se mettront en place de façon similaire dans le cadre d'un traitement initié chez une personne en bonne santé. Cette question était, entre autres, à la source de l'étude Temprano Social. Les premiers

résultats de cette étude laissent penser que les conséquences sur la sphère sociale d'une initiation précoce du traitement ne sont pas différentes de celles qui font suite à une prise en charge standard, telle que recommandée par l'OMS. En effet, 12 mois après inclusion dans l'essai, les patients des groupes ARV standard et précoce rapportaient des proportions similaires concernant la divulgation du statut sérologique à l'entourage et au partenaire, la fréquence d'activité rémunérée et l'expérience de discrimination (Desgrées-du-Loû et al. 2013). Par ailleurs, les taux de rupture d'union durant la première année de traitement étaient comparables entre les deux groupes (environ 3%). Ces conséquences sociales d'une initiation précoce du traitement, mesurées à court terme, devront être confirmées sur de plus longs temps de suivi.

VII.3.4. Des questions émergentes quant à l'efficacité de *Tester et Traiter*

Jusqu'ici, nous avons principalement traité des points en lien avec la performance des systèmes de santé qui pouvaient conditionner le succès de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle. Les questions de recours au dépistage, d'entrée dans les soins et d'observance au traitement ne sont cependant pas spécifiques à cette stratégie et se posent de la même manière dans la prise en charge classique du VIH afin d'en optimiser les bénéfices cliniques.

Néanmoins, la question de l'efficacité de cette stratégie en population génère également des questions qualitativement nouvelles, auxquelles les connaissances actuelles n'offrent des réponses qu'incomplètes.

Contribution de la primo-infection et impact de TasP

Nous avons jusqu'ici discuté des bénéfices potentiels d'une initiation du traitement ARV au-delà du seuil de 500 CD4/mm^3, mais intervenant dans la phase d'infection chronique à VIH. Or, cette phase chronique est précédée de la phase d'infection aiguë, qui même si elle est caractérisée par une

courte durée, pourrait être de première importance dans le phénomène de transmission du VIH et dans les succès espérés de la stratégie *Tester et Traiter*.

Le débat scientifique est encore intense quant à la contribution à l'épidémie subsaharienne de VIH des transmissions intervenant durant la primo-infection (Cohen, Dye, et al. 2012). Comme nous l'avons mentionné, l'infection aiguë est caractérisée par un pic de la charge virale, et donc de l'infectiosité des personnes VIH-positives (Figure 3). En outre, des études animales et des données épidémiologiques suggèrent que l'augmentation de la transmissibilité du VIH durant la phase de primo-infection serait plus importante que ce qui serait attendu sur la seule base de l'augmentation du niveau de charge virale[15] (Hollingsworth et al. 2008; Ma et al. 2009). En outre, cette phase courte et difficile à capter par le dépistage VIH est susceptible de conduire à des transmissions survenant avant le diagnostic et la mise sous traitement ARV (dans l'optique d'un traitement universel). Cependant, les estimations de la durée de cette période d'hyper-transmissibilité varient largement : certains auteurs considèrent que cette période dure environ deux semaines quand d'autres l'estiment autour de 5 mois (Cohen, Dye, et al. 2012; Powers et al. 2011). Les hypothèses concernant cette durée ont évidemment un impact très fort sur les estimations de la contribution des transmissions en période de primo-infections à l'incidence VIH globale. Dans un récent 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 de primo-infections. Ils sont arrivés à des estimations, pour le contexte africain, de contributions des primo-infections respectives de 2% (pour une période de primo-infection durant 2 semaines) et 38% (pour une période de 5 mois); bien que ces estimations reposaient sur les mêmes données de comportements sexuels (Cohen, Dye, et al. 2012). Dans le premier cas, la contribution minime des primo-infections ne remettrait pas en question l'efficacité estimée de la stratégie *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. La question de l'importance des primo-infections, que les données actuelles ne permettent

[15] Ce phénomène pourrait être expliqué par la prédominance de souches virales plus infectieuses au moment de la primo-infection que pendant l'infection chronique, comme cela a été observé chez le macaque (Ma et al. 2009).

pas de trancher, pourrait ainsi s'avérer déterminante pour le succès des stratégies de prévention reposant sur le *TasP*.

Les données de Temprano ne permettent pas d'apporter de nouveaux éléments à ce débat. Les patients de l'essai étaient inclus après un diagnostic effectué dans les structures classiques de soins, et peu d'informations étaient disponibles sur leur parcours pré-inclusion. Parmi les patients inclus après introduction de l'étude Temprano Social (à partir de 2010), plus de 40% déclaraient une date de diagnostic antérieure de plus de 6 mois à l'inclusion, sans par ailleurs donner plus de précision sur la date estimée de l'infection. La grande majorité des patients Temprano ont donc vraisemblablement été inclus dans l'essai au début de la phase chronique d'infection.

Les essais randomisés en cluster de *TasP*, actuellement en cours (partie I.4.3), devraient apporter des éléments quant à la contribution des primo-infections à l'épidémie globale de VIH. Étant donné que ces essais n'incluent pas de stratégies spécifiques pour détecter et traiter les primo-infections, une efficacité moindre des interventions par rapport au niveau attendu pourraient être un indice du rôle majeur des infections aiguës dans l'épidémie (Cohen, Dye, et al. 2012). Par ailleurs, les données génétiques virales qui vont être collectées dans le cadre des essais TasP-ANRS 12249 et PopART-HPTN 071 devraient permettre d'identifier d'éventuels clusters de transmissions en phase aiguë d'infection et d'en estimer la taille.

Dans le cas où les primo-infections contribueraient effectivement pour une part substantielle aux nouvelles infections, il faudrait alors imaginer des stratégies spécifiques permettant de les détecter rapidement et de les traiter (Powers et al. 2011). Or, le défi est de taille. Des tests répétés tous les 3 à 6 mois seraient nécessaires afin d'espérer détecter des infections aiguës. 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 de primo-infection (Delaugerre & Simon 2009; Cohen et al. 2010). Des tests de quatrième génération, plus sensibles aux primo-infections, devraient cependant arriver prochainement sur le marché[16]. Des stratégies comportementales ciblant les individus ayant

[16] Communication de Christine Rouzioux, Solthis HIV Forum, Paris, 19 septembre 2013.

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. Ainsi, la détection des primo-infections nécessite de nouvelles avancées, tant techniques que conceptuelles.

L'effet préventif du traitement ARV compensée par une hausse de la prévalence ?

Au cours de l'année 2013, un corpus de données a fait planer de nouvelles interrogations sur les attentes relatives au succès de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle. L'ensemble de ces données, qui proviennent des études démographiques et sanitaires effectuée par l'*Africa Center for Health and Population Studies* conduites dans la région rurale de KwaZulu Natal, région d'Afrique du Sud caractérisée par une prévalence du VIH exceptionnellement haute (>20% dans la population adulte) et dans laquelle a été observé l'effet *TasP* (Tanser et al. 2013) (partie I.4.2).

Dans les dix dernières années, cette région a connu une montée en puissance rapide de la couverture antirétrovirale : les premiers ARV ont été distribués en 2004, la couverture globale était estimée à 37% en 2011 (Tanser et al. 2013). En conséquence, l'espérance de vie globale y a considérablement augmenté : plus de 11 ans gagnés entre 2003 et 2011 ; une tendance presque exclusivement due à une diminution de la mortalité chez les personnes infectées par le VIH (Bor et al. 2013). Cette diminution de la mortalité dans la population infectée a eu une conséquence attendue : elle a conduit à une augmentation de la prévalence globale du VIH, passant de 21% en 2004 à 29% en 2011 chez les 15-49 ans (Zaidi et al. 2013). Or, une hausse de la prévalence du VIH au sein d'une population, toutes choses restant égales par ailleurs, se traduit par une augmentation de l'exposition sexuelle des personnes non infectées (Gregson & Garnett 2010) : en effet, si l'utilisation du préservatif restait globalement stable, la proportion de rapports non protégés avec un partenaire infecté devrait augmenter au sein de la population non infectée en conséquence de la hausse de la prévalence VIH. Certes, l'utilisation des ARV, indirectement responsable de cette hausse de la prévalence, permet également aux patients traités de réduire leur charge virale et ainsi de diminuer leur risque de

transmettre le virus ; mais les risques de rebonds virologiques existent. En effet, dans le parcours thérapeutique d'un patient les visites cliniques manquées, et donc les interruptions temporaires de traitements, sont presque inéluctables sur le long terme (Ware et al. 2013). Ce phénomène de compensation de l'effet préventif des ARV par une hausse de la prévalence VIH associée à des rebonds de la virémie chez des patients traités pourrait expliquer des résultats qui semblent d'un premier abord contradictoire : alors que, entre 2004 et 2011, la couverture ARV a considérablement augmenté au KwaZulu Natal et qu'on a observé une association négative entre couverture ARV locale et risque individuel d'acquisition du VIH (Tanser et al. 2013), l'incidence estimée sur la même période à l'échelle de la région n'a pas diminué (Mossong et al. 2013).

Cette hypothèse d'une compensation de l'effet préventif du traitement par la hausse de la prévalence nécessite cependant d'être creusée. En effet, des données comportementales obtenues dans la même région vont plutôt à son encontre. Sur la période d'étude, une diminution importante des comportements sexuels à risque a été observée. Par exemple, l'utilisation du préservatif au dernier rapport avec un partenaire régulier a augmenté de 23% (de 26% en 2005 à 49% en 2011) (McGrath, Eaton, et al. 2013), allant globalement dans le sens d'une réduction de l'exposition des personnes non infectées malgré la hausse de prévalence du VIH. Pour être bien compris, ce phénomène doit encore être appréhendé dans sa dynamique complexe, en prenant en compte les calendriers différents qui régissent la transmission VIH d'une part, et la mortalité qui lui est liée d'autre part (Larmarange 2013a). En effet, il est probable que la baisse de la mortalité due aux ARV ait surtout affecté des personnes à un stade avancé de l'infection VIH (sur la plus grande partie de la période considérée, le seuil d'éligibilité au traitement était à 200 CD4 /mm^3); alors qu'une majorité des transmissions VIH aurait pu être le fait de personnes récemment infectées, potentiellement en primo-infection. Les relations entre les différentes classes d'âges de la population doivent également être prises en compte : en effet, la hausse de la prévalence du VIH a surtout concerné les tranches d'âges élevés (>35 ans) (Zaidi et al. 2013), celles-là même chez qui l'effet protecteur de la couverture ARV locale s'avérait être plus grand (Tanser et al. 2013). Or, les pics d'incidence du VIH ont été estimés autour de 21 ans pour les femmes et 28 ans pour les hommes (Mossong et al. 2013). On voit qu'il reste encore un effort à fournir pour bien saisir ce phénomène dans toutes ses composantes et comprendre s'il pourrait menacer l'efficacité de *Tester et Traiter*.

Quelle pérennité à long terme ?

Enfin, un dernier point est à questionner transversalement à tous ceux qui ont été discutés précédemment : celui de la pérennité de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle. Le modèle proposé initialement par Granich *et al.* prédisait la quasi-élimination d'une l'épidémie de VIH de l'ampleur de celle que connaît l'Afrique du Sud en une dizaine d'années seulement (Granich et al. 2009). Comme nous l'avons déjà détaillé, ces résultats reposaient sur des hypothèses de performance des systèmes de santé bien plus optimistes que ce qui est actuellement observé en routine dans le contexte africain. Ainsi, même en faisant l'hypothèse d'une mobilisation de moyens considérables, un programme visant l'élimination du VIH et reposant sur la seule stratégie *Tester et Traiter* devrait être maintenu sur une période longue relativement à l'histoire de l'épidémie, au minimum 15 à 20 ans. La pérennité d'une telle stratégie sur cette période doit être questionnée.

La stratégie *Tester et Traiter* implique une mobilisation exceptionnelle, tant en ce qui concerne la population générale que les soignants. Concernant le seul dépistage, le modèle de Granich *et al.* prédisant une élimination possible de l'épidémie reposait sur une fréquence de l'ordre d'un test annuel en moyenne dans la population (Granich et al. 2009), fréquence qui serait encore trop faible sous l'hypothèse d'une contribution importante des primo-infections à l'épidémie (Cohen, Dye, et al. 2012). Une telle fréquence pourrait susciter une certaine lassitude au sein de la population, et peut-être plus encore au sein des soignants. En effet, une haute fréquence de dépistage génèrerait des faibles taux de diagnostics positifs, tout au moins après un certaine période de mise en place. Or, des exemples de dépistage systématique proposés dans des services d'urgence de la région parisienne ont observé un certain essoufflement dans le taux de proposition du test par les soignants (Casalino et al. 2012; d' Almeida et al. 2012). Une hypothèse proposée pour expliquer ce phénomène était une lassitude générée par des taux de diagnostics positifs très faibles (K. D'Almeida et F. Lert, communication personnelle). La prévalence du VIH en région parisienne est évidemment beaucoup plus faible que celle estimée dans des pays au contexte hyper-endémique. Il n'en reste pas moins qu'un tel phénomène pourrait être transposable au contexte africain, où une certaine lassitude pourrait naître après un certain délai faisant suite à la mise en place de *Tester et Traiter*.

Enfin, un tel phénomène de lassitude pourrait également toucher les financeurs internationaux. En effet, les programmes de lutte contre le VIH déployés dans les pays à revenus limités dépendent très largement de bailleurs internationaux : à hauteur de près de 90% en ce qui concerne les programmes antirétroviraux (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011). Or, alors que de nouvelles stratégies de prévention laissent entrevoir la possibilité d'une « génération sans SIDA »[17], l'aide internationale pour la lutte contre l'épidémie a accusé pour la première fois en 2010 une diminution par rapport au niveau de 2009. Pour ce qui concerne plus spécifiquement la stratégie *Tester et Traiter*, des fonds importants ont été mobilisés par des agences de recherche pour financer les essais en population que nous avons cités plus haut. Le contexte expérimental à la fois stimulant et compétitif qui entoure cette stratégie n'y est sans doute pas pour rien. Qu'en sera-t-il quand cette stratégie aura, le cas échéant, démontré son efficacité et qu'il s'agira de la généraliser et la maintenir à long terme ? La question reste ouverte. De manière plus optimiste, on peut espérer que de très bons résultats dans ce domaine seront autant d'arguments de plaidoyer pour mobiliser les financeurs.

VII.3.5. Conclusion sur l'efficacité en situation réelle de *Tester et Traiter*

Dans cette partie, nous avons proposé un tour d'horizon de certains des facteurs qui nous semblent pouvoir jouer des rôles déterminants dans l'efficacité de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle. Certains de ces aspects, relatifs à la performance des systèmes de santé, peuvent toucher à l'organisation des soins (*e.g.* délégation des tâches, gestion des approvisionnements), à leur attractivité (*e.g.* dépistage en structures communautaire, acceptabilité du traitement ARV précoce) ou encore leurs effets sur les comportements à risque (*e.g.* dépistage du VIH). Les résultats observés dans le cadre des programmes actuels de lutte contre le VIH/SIDA nous ont permis d'éclairer la façon dont ces éléments, qui offrent une marge de manœuvre, pourraient jouer le rôle de

[17] C'est désormais le slogan du programme PEPFAR (U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief) : http://www.pepfar.gov/ consulté le 20 août 2013.

barrières ou au contraire de catalyseur à l'efficacité de la stratégie *Tester et Traiter*. En revanche, nous avons également présenté des facteurs d'ordre biologique (primo-infection), épidémiologique (augmentation de la prévalence VIH due aux ARV) ou encore pragmatique (pérennité sur le long terme) qui nous semblent plus difficilement maîtrisables et pour lesquels l'état actuel des connaissances permet difficilement de prédire quelles seront les répercussions sur l'impact de programmes de prévention basés sur le dépistage et le traitement ARV élargi.

Afin de proposer une synthèse de ces différents éléments, maîtrisables ou non, et toujours en nous basant sur des travaux existants, nous allons tenter de projeter ce que pourrait être l'impact en population de la stratégie *Tester et Traiter* selon trois scénarios différents. Le premier, qu'on pourrait appeler *Stratégie Traitement Universel* repose sur l'hypothèse d'un traitement ARV universel couplé à un effort modéré en terme de promotion du dépistage VIH sous ses formes classiques. Le second, baptisé *Stratégie « Tester et Traiter » augmentée* repose sur l'hypothèse d'un traitement ARV universel couplé à des interventions innovantes en termes de dépistage et de suivi dans les soins. Enfin le troisième, appelé *Stratégie « Tester et Traiter » en approche combinée*, reprend le second scénario en l'articulant avec d'autres méthodes de prévention ayant montré leur efficacité.

⁂

Le premier scénario *Stratégie Traitement Universel* correspond sans doute à ce vers quoi tendront *a minima* de futures recommandations OMS[18]. Avant la parution de ses nouvelles recommandations 2013, l'OMS a proposé au Consortium de Modélisation du VIH d'évaluer quelle mesure serait la plus coût-efficace entre, d'une part, l'augmentation de la couverture ARV au seuil de 350 CD4/mm^3 en mettant la priorité sur le dépistage et, d'autre part, une initiation ARV plus précoce (au seuil de 500 CD4/mm^3 voire même un traitement universel) pour toutes les personnes VIH-positives déjà entrées dans les soins avec un *statu quo* quant aux stratégies de dépistage. En d'autres termes, la question était de savoir si, dans un contexte de ressources limitées, il valait mieux prioriser l'élargissement du dépistage VIH ou du traitement ARV. Par une démarche de comparaison

[18] Les dernières recommandations françaises concernant la prise en charge des personnes vivant avec le VIH, rendues publiques le 26 septembre 2013, préconisent justement un traitement universel. Voir http://www.cns.sante.fr/spip.php?article480&lang=fr consulté le 26 septembre 2013.

de plusieurs modèles existant, le Consortium a montré que l'augmentation du seuil d'éligibilité au traitement ARV était une mesure au ratio coût-efficacité très favorable (Eaton et al. 2013). La stratégie de dépistage VIH élargi était également évaluée coût-efficace, mais comparativement moins que l'élargissement de l'éligibilité au traitement[19]. C'est entre autres sur la base de ces résultats que l'OMS a publié ses nouvelles lignes directrices en 2013, recommandant un traitement au seuil de 500 CD4/mm^3 (WHO 2013a). Les mêmes résultats montraient également un ratio coût-efficacité favorable dans le cas d'un traitement ARV universel. Cependant, comme nous l'avons déjà souligné, les bénéfices et risques individuels d'un traitement initié au-dessus de 500 CD4/mm^3 sont encore insuffisamment documentés pour recommander une telle stratégie. On peut postuler que, si cette balance individuelle s'avérait être favorable, l'OMS mettrait à jour ses recommandations dans le sens d'un traitement universel, sans critère CD4. Néanmoins, au vu de l'ampleur de l'attrition observée au long de la cascade de soins dans le contexte de l'Afrique subsaharienne, on peut penser que les bénéfices de santé publique seraient modérés pour une stratégie reposant sur un traitement universel mais proposant un *statu quo* quant au dépistage et à la prise en charge des patients infectés. Pour ne rappeler qu'un seul chiffre, l'OMS estime à 40% seulement la proportion de personnes infectées connaissant leur statut VIH en Afrique subsaharienne (WHO 2010b). Cette proportion illustre à elle seule les limites du bénéfice préventif à attendre d'une stratégie ne reposant que sur le traitement ARV universel.

*
**

Le second scénario proposé, *Stratégie « Tester et Traiter » augmentée,* consisterait en un traitement ARV universel accompagné d'efforts conséquents pour améliorer la proportion de personnes captées et maintenues à chaque étape de la cascade de soins. Cet effort pourrait consister à systématiser les méthodes dont l'efficacité pour augmenter le recours au dépistage, le maintien dans les soins et l'observance au traitement ARV a été démontrée avec un haut niveau de preuve:

[19] Il est à noter que le même travail a montré que c'était dans le cas d'un élargissement de l'éligibilité au traitement ARV articulée avec une augmentation du dépistage VIH que l'impact sanitaire était le plus bénéfique. Cependant, cette stratégie impliquait des coûts plus importants et présentait un ratio coût-efficacité comparativement moins favorable (quoi que toujours favorable selon les standards de l'OMS) que la stratégie reposant sur un élargissement de l'éligibilité au traitement ARV seul.

dépistage systématique dans les structures de santé et dépistage proposé dans les lieux communautaires, initiation du traitement ARV le jour même du diagnostic d'éligibilité, utilisation des téléphones portables pour améliorer la prise du traitement… Au-delà de ces méthodes éprouvées, une stratégie ambitieuse intégrerait des méthodes sortant des sentiers battus : auto-test, diagnostic d'éligibilité et initiation du traitement à domicile, suivi des patients et approvisionnement en médicaments au plus près des lieux de vie… Il conviendrait d'évaluer rigoureusement l'efficacité de telles méthodes, puis de les mettre en place au plus vite si elles s'avéraient efficaces. Par ailleurs, nos réflexions ont essentiellement porté sur des approches conduites en population générale, mais celles-ci pourraient être combinées avec des interventions spécifiques orientées vers des populations à haut risque vis-à-vis du VIH. Les bénéfices attendus de campagnes de dépistage et d'accès élargi au traitement ARV priorisant par exemple les professionnels du sexe et leur clients et/ou les HSH sont potentiellement importants, en particulier dans les contextes où ces groupes concentrent une part substantielle de l'épidémie (Eaton et al. 2013).

En accentuant les efforts sur toutes les étapes de la cascade de soins selon ce second scénario, l'efficacité de la stratégie *Tester et Traiter* pourrait être maximisée. Néanmoins, nous avons montré que certains facteurs (contribution des primo-infections, augmentation de la prévalence VIH due aux ARV) pouvaient potentiellement compromettre l'efficacité d'une telle stratégie, même si elle était menée de manière optimale.

*
**

Ces potentielles limites soulignent les inévitables manqués d'une stratégie de prévention orientée exclusivement sur le diagnostic et le traitement des personnes séropositives. Étant donné qu'elle ne s'adresse qu'aux personnes infectées, une stratégie basée sur le traitement ARV accusera toujours un retard par rapport aux transmissions difficiles à prévenir (celles dues aux primo-infections) et pourra difficilement prévenir certains échappements (patients traités mais avec une charge virale non contrôlée) pouvant alimenter l'épidémie. C'est pourquoi la prévention du VIH doit également s'orienter vers les personnes séronégatives. Un dépistage universel proposé dans le cadre d'une stratégie *Tester et Traiter* devrait ainsi déployer une large gamme de moyens de prévention

permettant aux personnes dépistées séronégatives de mieux contrôler leur risque. C'est cette stratégie qui constitue notre troisième scénario : *Stratégie « Tester et Traiter » en approche combinée*.

Dans le domaine de la prévention primaire, des méthodes ont largement fait leurs preuves durant ces dernières années. La circoncision médicalisée a montré son acceptabilité et son efficacité en population (Auvert et al. 2013). Parce qu'elle est rapide, unique et qu'elle confère une protection de longue durée, cette intervention peut être implémentée rapidement : une campagne de promotion de la circoncision médicale menée dans le *township* d'Orange Farm (Afrique du Sud) a ainsi permis de faire passer la prévalence de la circoncision de 12% à 53% parmi la population adulte masculine en 4 ans seulement (Auvert et al. 2013). Le coût très raisonnable de cette intervention en regard du bénéfice attendu devrait par ailleurs motiver sa mise à l'échelle rapide dans les pays à ressources limitées et à faible prévalence de circoncision (Bärnighausen, David E Bloom & Humair 2012). La prophylaxie pré-exposition, topique ou orale, peut également être une méthode intéressante, spécifiquement pour des populations n'étant pas toujours en position de connaître le statut virologique (séronégatif, séropositif à charge virale contrôlée/non-contrôlée) de leurs partenaires, comme cela peut être le cas pour les travailleurs du sexe ou les HSH.

Un récent travail de modélisation a ainsi montré comment une articulation optimale de ces trois méthodes, traitement ARV précoce, PrEP et circoncision médicalisée, pouvait diminuer drastiquement en 10 ans, sous des hypothèses relativement réalistes, une épidémie de l'ampleur de celle qui sévit au KwaZulu Natal (Cremin et al. 2013). La même étude montrait néanmoins que ces trois stratégies combinées ne suffiraient pas à éradiquer l'épidémie, suggérant que les stratégies de prévention biomédicale ne pouvaient ni ne devaient se passer des méthodes de prévention comportementales ayant déjà fait leur preuve, comme le *counselling* et la promotion du préservatif. Enfin, l'échelle de l'individu n'est pas la seule sur laquelle peuvent intervenir les méthodes de prévention. Les réflexions et les expérimentations concernant des interventions ciblant des déterminants structurels de la transmission du VIH, comme par exemple des programmes d'incitations financières afin de maintenir les jeunes filles dans la scolarité (Baird et al. 2012), doivent également être poursuivies et encouragées.

VIII. Conclusion, perspectives et ouverture

Ce travail de recherche aura permis, nous l'espérons, de mieux appréhender l'effet préventif d'un traitement antirétroviral précoce spécifiquement dans le contexte ouest-africain; mais également de mesurer les efforts qu'il reste à fournir particulièrement en termes de dépistage du VIH afin que cette stratégie puisse être mise en place le plus largement possible. Nous espérons que les pistes proposées pour élargir le recours au dépistage dans le contexte ivoirien pourront permettre de potentialiser les bénéfices préventifs, à la fois comportementaux et biologiques, d'une entrée précoce dans les soins et d'une initiation précoce du traitement ARV. Enfin, nous espérons que la mise en perspective de nos propres résultats avec les travaux récents dans le domaine de la prévention du VIH auront permis de montrer que le succès de la stratégie *Tester et Traiter* en situation réelle dépendra également de la performance et de l'attractivité des systèmes de santé au sein desquels elle sera développée et de la façon dont elle sera articulée avec les autres méthodes de prévention disponibles.

Plusieurs perspectives de recherche se profilent pour les prochaines années. Outre les résultats des essais randomisés en population de stratégies basées sur *Tester et Traiter*, l'implémentation des recommandations OMS de 2013 devrait permettre d'étudier les effets, en situation réelle, d'un traitement ARV précoce sur de multiples dimensions. La question de la compensation des risques associée au traitement précoce pourra être étudiée à la fois dans les populations séropositives et séronégatives ; les évolutions régionales de l'épidémie pourront être mises en regard de celles de la couverture ARV afin de mesurer l'effet du traitement précoce sur l'incidence du VIH ; et la perception et l'acceptabilité de cette stratégie pourront être évaluées directement sur le terrain. En ce qui concerne plus spécifiquement le dépistage du VIH, un vaste projet portant sur la demande et l'offre de dépistage en Côte d'Ivoire vient d'être initié (projet DOD-CI-ANRS 12287). Les résultats qui vont en découler devraient permettre d'informer les futurs programmes de dépistage sur les formes et propositions de dépistage à privilégier dans le contexte ivoirien afin d'élargir efficacement le recours au test et de permettre une prise en charge plus précoce de l'infection à VIH. Enfin, un axe de recherche qui nous semble important à développer dans le contexte de l'Afrique subsaharienne est celui des stratégies permettant d'améliorer le diagnostic pendant la primo-infection. En effet, les résultats très encourageants obtenus au Nord chez des

patients traités en infection aiguë mériteraient d'être répliqués au Sud (Chéret et al. 2013; Sáez-Cirión et al. 2013). Les possibilités de rémissions fonctionnelles que laissent entrevoir ces expérimentations pourraient présenter un intérêt préventif non négligeable, si tant est que les primo-infections puissent être détectées de manière moins marginale.

En guise d'ouverture, nous souhaiterions ici évoquer trois aspects relatifs à la lutte contre le VIH/SIDA portant, au-delà des problématiques épidémiologiques, vers des questions de Santé Internationale.

Le premier concerne la visibilité du financement de la lutte contre l'épidémie de VIH. Depuis plusieurs années, les lignes directrices de l'OMS recommandent, pour les personnes infectées par le VIH, d'initier de plus en plus tôt un traitement à vie. Pour une grande majorité des personnes infectées en pays à ressources limitées, ces traitements sont financés par l'aide internationale, à travers le Fonds Mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme, ou encore le programme américain PEPFAR. Or, l'exemple des dernières années a montré qu'il était très difficile de prévoir l'évolution de ces financements à moyen terme. Après une hausse régulière des sommes versées au Fonds Mondial durant les années 2000, le budget a accusé pour la première fois une baisse en 2010 par rapport au niveau de 2009. Depuis l'année 2010, le budget alloué au PEPFAR subit lui aussi une diminution[20]. La situation devient alors paradoxale à deux titres : alors que les nouvelles recommandations de l'OMS augmentent le nombre de personnes éligibles au traitement, les fonds disponibles diminuent ; alors que l'initiation d'un traitement à vie exige une visibilité sur le long terme quant à ses financements, il est très difficile de les prévoir au-delà de deux ou trois ans.

Un autre questionnement découle du fait que les financements de la lutte contre le VIH soient externes aux pays où ils sont utilisés : c'est celui de la souveraineté. Dans le cas particulier de la Côte d'Ivoire, les traitements des quelques 100 000 personnes sous ARV sont financés à près de 80% par le PEPFAR. À l'échelle de l'Afrique subsaharienne, ce sont plusieurs millions de personnes vivant avec le VIH qui voient leur état de santé dépendre moins de leur propre gouvernement que des contribuables nord-américains ou européens. En justifiant cette situation par l'urgence humanitaire à

[20] http://www.pepfar.gov/documents/organization/189671.pdf consulté le 26 septembre 2013.

sauver des vies et en instituant un climat d'exceptionnalisme dans la réponse à l'épidémie, la communauté internationale en est venue à légitimer ce qui peut être perçu comme une nouvelle forme de domination : celle que l'anthropologue V. K. Nguyen a appelé la *souveraineté thérapeutique* (Nguyen 2010). Les conséquences économiques, diplomatiques, politiques et sociales de cette forme de pouvoir exercée par des ONG, des institutions internationales et des gouvernements étrangers sur des populations africaines ne semblent pas encore totalement mesurées (Nguyen 2009). Le but ici n'est pas de jeter le discrédit sur le bien-fondé de l'organisation internationale de la lutte contre le VIH, mais plutôt de souligner l'importance de conserver un regard critique vis-à-vis de celle-ci.

Enfin, si la visibilité et les origines de ses financements posent question, il n'en reste pas moins que la lutte contre le VIH a obtenu un résultat sans précédent : la mise en place de ce que l'on peut voir comme une ébauche de couverture maladie universelle. La gratuité de l'accès au traitement ARV, mesure de santé publique recommandée par l'OMS en 2006 (Gilks et al. 2006), est maintenant une réalité dans la majorité des pays à revenus faibles ou intermédiaires (WHO-UNAIDS-UNICEF 2011). Depuis quelques années, des appels ont été lancés afin d'élargir cette sphère de gratuité à d'autres pathologies, sur la base de principes de santé publique, de rationalité économique ou tout simplement d'éthique de droits humains fondamentaux (Evans et al. 2013; Sachs 2012). L'expérience acquise dans le domaine du VIH/SIDA pourrait ainsi s'avérer riche d'enseignements pour la mise en place future de programmes de couverture maladie universelle en contexte de ressources limitées (Bollyky 2013; Taverne et al. 2013).

Références bibliographiques

Abdool Karim, Q., Abdool Karim, S.S., Frohlich, J.A., Grobler, A.C., Baxter, C., Mansoor, L.E., Kharsany, A.B.M., Sibeko, S., Mlisana, K.P., Omar, Z., et al., 2010. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science*, 329(5996), p.1168–1174.

Adrien, A., Leaune, V., Dassa, C. & Perron, M., 2001. Sexual behaviour, condom use and HIV risk situations in the general population of Quebec. *International journal of STD & AIDS*, 12(2), p.108–115.

D' Almeida, K.W., Kierzek, G., de Truchis, P., Le Vu, S., Pateron, D., Renaud, B., Semaille, C., Bousquet, V., Simon, F., Guillemot, D., et al., 2012. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Archives of internal medicine*, 172(1), p.12–20.

Anderson, R.M., Gupta, S. & May, R.M., 1991. Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1. *Nature*, 350(6316), p.356–359.

Anglaret, X., Chene, G., Attia, A., Toure, S., Lafont, S., Combe, P., Manlan, K., N'Dri-Yoman, T. & Salamon, R., 1999. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *The Lancet*, 353(9163), p.1463–1468.

Anglaret, X., Messou, E., Ouassa, T., Toure, S., Dakoury-Dogbo, N., Combe, P., Mahassadi, A., Seyler, C., N'Dri-Yoman, T., Salamon, R., et al., 2003. Pattern of bacterial diseases in a cohort of HIV-1 infected adults receiving cotrimoxazole prophylaxis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*, 17(4), p.575–584.

Anglaret, X., Scott, C.A., Walensky, R.P., Ouattara, E., Losina, E., Moh, R., Becker, J.E., Uhler, L., Danel, C., Messou, E., et al., 2013. Could early antiretroviral therapy entail more risks than benefits in sub-Saharan African HIV-infected adults? A model-based analysis. *Antiviral therapy*, 18(1), p.45–55.

Apondi, R., Bunnell, R., Ekwaru, J.P., Moore, D., Bechange, S., Khana, K., King, R., Campbell, J., Tappero, J. & Mermin, J., 2011. Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3 year follow-up. *AIDS*, 25(10), p.1317–1327.

Attia, S., Egger, M., Müller, M., Zwahlen, M. & Low, N., 2009. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 23(11), p.1397–1404.

Auvert, B., Taljaard, D., Rech, D., Lissouba, P., Singh, B., Bouscaillou, J., Peytavin, G., Mahiane, S.G., Sitta, R., Puren, A., et al., 2013. Association of the ANRS-12126 Male Circumcision Project with HIV Levels among Men in a South African Township: Evaluation of Effectiveness using Cross-sectional Surveys. *PLoS Med*, 10(9), p.e1001509.

Baeten, J.M., Donnell, D., Ndase, P., Mugo, N.R., Campbell, J.D., Wangisi, J., Tappero, J.W., Bukusi, E.A., Cohen, C.R., Katabira, E., et al., 2012. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *The New England journal of medicine*, 367(5), p.399–410.

Baeten, J.M., Strick, L.B., Lucchetti, A., Whittington, W.L.H., Sanchez, J., Coombs, R.W., Magaret, A., Wald, A., Corey, L. & Celum, C., 2008. Herpes Simplex Virus Suppressive Therapy Decreases Plasma and Genital HIV-1 Levels in HSV-2/HIV-1 Co-infected Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *The Journal of infectious diseases*, 198(12), p.1804–1808.

Baggaley, R., Hensen, B., Ajose, O., Grabbe, K., Wong, V., Schilsky, A., Lo, Y.-R., Lule, F., Granich, R. & Hargreaves, J., 2012. From caution to urgency: the evolution of HIV testing and counselling in Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 90(9), p.652‑658B.

Baggaley, R.F., Dimitrov, D., Owen, B.N., Pickles, M., Butler, A.R., Masse, B. & Boily, M.-C., 2013. Heterosexual anal intercourse: a neglected risk factor for HIV? *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 69 Suppl 1, p.95‑105.

Baggaley, R.F., White, R.G. & Boily, M.-C., 2010. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *International journal of epidemiology*, 39(4), p.1048‑1063.

Baggaley, R.F., White, R.G., Hollingsworth, T.D. & Boily, M.-C., 2013. Heterosexual HIV-1 Infectiousness and Antiretroviral Use: Systematic Review of Prospective Studies of Discordant Couples. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 24(1), p.110‑121.

Baird, S.J., Garfein, R.S., McIntosh, C.T. & Ozler, B., 2012. Effect of a cash transfer programme for schooling on prevalence of HIV and herpes simplex type 2 in Malawi: a cluster randomised trial. *The Lancet*, 379(9823), p.1320-1329.

Bärnighausen, T., Bloom, D.E. & Humair, S., 2012. Economics of antiretroviral treatment vs. circumcision for HIV prevention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(52), p.21271-76.

Bärnighausen, T., Bloom, D.E. & Humair, S., 2010. Universal antiretroviral treatment: the challenge of human resources. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(12), p.951‑952.

Bärnighausen, T., Chaiyachati, K., Chimbindi, N., Peoples, A., Haberer, J. & Newell, M.-L., 2011. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. *The Lancet infectious diseases*, 11(12), p.942‑951.

Bärnighausen, T., Tanser, F., Dabis, F. & Newell, M.-L., 2012. Interventions to improve the performance of HIV health systems for treatment-as-prevention in sub-Saharan Africa: the experimental evidence. *Current opinion in HIV and AIDS*, 7(2), p.140‑150.

Barth, R.E., van der Loeff, M.F.S., Schuurman, R., Hoepelman, A.I.M. & Wensing, A.M.J., 2010. Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*, 10(3), p.155‑166.

Bellan, S.E., Fiorella, K.J., Melesse, D.Y., Getz, W.M., Williams, B.G. & Dushoff, J., 2013. Extra-couple HIV transmission in sub-Saharan Africa: a mathematical modelling study of survey data. *The Lancet*, 381(9877), p.1561‑1569.

Bendavid, E., Brandeau, M.L., Wood, R. & Owens, D.K., 2010. Comparative effectiveness of HIV testing and treatment in highly endemic regions. *Archives of Internal Medicine*, 170(15), p.1347‑1354.

Berhan, A. & Berhan, Y., 2012. Is the Sexual Behaviour of HIV Patients on Antiretroviral therapy safe or risky in Sub-Saharan Africa? Meta-Analysis and Meta-Regression. *AIDS research and therapy*, 9(1), p.14.

Blanche, S. & Warszawski, J., 2013. Tolérance pour l'enfant des antirétroviraux durant la grossesse. *Médecine/Sciences*, 29(4), p.383‑388.

Blower, S.M. & van Griensven, G.J., 1993. Effect of differential mortality on risk behavior change in cohort studies. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 6(12), p.1364-1367.

Boily, M.-C., Baggaley, R.F., Wang, L., Masse, B., White, R.G., Hayes, R.J. & Alary, M., 2009. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Lancet infectious diseases*, 9(2), p.118-129.

Boily, M.-C., Bastos, F.I., Desai, K. & Mâsse, B., 2004. Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after the wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections: results from mathematical models. *Sexually transmitted diseases*, 31(2), p.100-113.

Boily, M.-C., Godin, G., Hogben, M., Sherr, L. & Bastos, F.I., 2005. The impact of the transmission dynamics of the HIV/AIDS epidemic on sexual behaviour: A new hypothesis to explain recent increases in risk taking-behaviour among men who have sex with men. *Medical Hypotheses*, 65(2), p.215-226.

Bollyky, T.J., 2013. Access to Drugs for Treatment of Noncommunicable Diseases. *PLoS Med*, 10(7), p.e1001485.

Bor, J., Herbst, A.J., Newell, M.-L. & Bärnighausen, T., 2013. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6122), p.961-965.

Boyer, S., Clerc, I., Bonono, C.-R., Marcellin, F., Bilé, P.-C. & Ventelou, B., 2011. Non-adherence to antiretroviral treatment and unplanned treatment interruption among people living with HIV/AIDS in Cameroon: Individual and healthcare supply-related factors. *Social science & medicine*, 72(8), p.1383-1392.

Bunnell, R., Ekwaru, J.P., Solberg, P., Wamai, N., Bikaako-Kajura, W., Were, W., Coutinho, A., Liechty, C., Madraa, E., Rutherford, G., et al., 2006. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS*, 20(1), p.85-92.

Casalino, E., Bernot, B., Bouchaud, O., Alloui, C., Choquet, C., Bouvet, E., Damond, F., Firmin, S., Delobelle, A., Nkoumazok, B.E., et al., 2012. Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area: results from the ANRS URDEP study. *PLoS ONE*, 7(10), p.e46437.

Case, K.K., Ghys, P.D., Gouws, E., Eaton, J.W., Borquez, A., Stover, J., Cuchi, P., Abu-Raddad, L.J., Garnett, G.P., Hallett, T.B., et al., 2012. Understanding the modes of transmission model of new HIV infection and its use in prevention planning. *Bulletin of the World Health Organization*, 90(11), p.831-838A.

Cassell, M.M., Halperin, D.T., Shelton, J.D. & Stanton, D., 2006. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7541), p.605-607.

Castel, A.D., Befus, M., Willis, S., Griffin, A., West, T., Hader, S. & Greenberg, A.E., 2012. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS*, 26(3), p.345-353.

Castilla, J., Del Romero, J., Hernando, V., Marincovich, B., García, S. & Rodríguez, C., 2005. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 40(1), p.96-101.

Celentano, D., the & Project Accept Study Team, 2013. Community-Level Secondary (Behavioral) Outcomes of _NIMH Project Accept (HPTN 043). In 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia.

Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2011. Vital Signs: HIV Prevention Through Care and Treatment — United States. *MMWR*. Available at: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6047a4.htm?s [Consulté le août 26, 2013].

Chemaitelly, H., Shelton, J.D., Hallett, T.B. & Abu-Raddad, L.J., 2013. Only a fraction of new HIV infections occur within identifiable stable discordant couples in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 27(2), p.251‑260.

Chéret, A., Nembot, G., Avettand-Fenoël, V., Mélard, A., Ravaux, I. & Hoen, B., 2013. Impact of 12 months HAART on cell-associated HIV-DNA in acute primary HIV-1 infection in the OPTIPRIM-ANRS 147 trial. In 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia.

Chesson, H.W., Dee, T.S. & Aral, S.O., 2003. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. *Sexually transmitted diseases*, 30(5), p.419‑424.

Coates, T.J., Richter, L. & Caceres, C., 2008. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. *The Lancet*, 372(9639), p.669‑684.

De Cock, K.M. & El-Sadr, W.M., 2013. When to Start ART in Africa - An Urgent Research Priority. *The New England journal of medicine*, 368(10), p886-889.

De Cock, K.M., Fowler, M.G., Mercier, E., de Vincenzi, I., Saba, J., Hoff, E., Alnwick, D.J., Rogers, M. & Shaffer, N., 2000. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 283(9), p.1175‑1182.

De Cock, K.M., Marum, E. & Mbori-Ngacha, D., 2003. A serostatus-based approach to HIV/AIDS prevention and care in Africa. *The Lancet*, 362(9398), p.1847‑1849.

Coffie, P.A., Kanhon, S.K., Touré, H., Ettiegne-Traoré, V., Stringer, E., Stringer, J.S., Dabis, F. & Ekouevi, D.K., 2011. Nevirapine for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: A Nation-Wide Coverage Survey in Côte d'Ivoire. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 57 Suppl 1, p.S3‑8.

Cohen, M.S., Chen, Y.Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M.C., Kumarasamy, N., Hakim, J.G., Kumwenda, J., Grinsztejn, B., Pilotto, J.H.S., et al., 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England Journal of Medicine*, 365(6), p.493‑505.

Cohen, M.S., Dye, C., Fraser, C., Miller, W.C., Powers, K.A. & Williams, B.G., 2012. HIV Treatment as Prevention: Debate and Commentary—Will Early Infection Compromise Treatment-as-Prevention Strategies? *PLoS Med*, 9(7), p.e1001232.

Cohen, M.S., Gay, C., Kashuba, A.D.M., Blower, S. & Paxton, L., 2007. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. *Annals of internal medicine*, 146(8), p.591‑601.

Cohen, M.S. & Gay, C.L., 2010. Treatment to prevent transmission of HIV-1. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50 Suppl 3, p.S85‑95.

Cohen, M.S., Gay, C.L., Busch, M.P. & Hecht, F.M., 2010. The detection of acute HIV infection. *The Journal of infectious diseases*, 202 Suppl 2, p.S270‑277.

Cohen, M.S., Muessig, K.E., Smith, M.K., Powers, K. & Kashuba, A.D.M., 2012. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts and consensus. *AIDS*, 26(13), p.1585-1598.

Connor, E.M., Sperling, R.S., Gelber, R., Kiselev, P., Scott, G., O'Sullivan, M.J., VanDyke, R., Bey, M., Shearer, W. & Jacobson, R.L., 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *The New England journal of medicine*, 331(18), p.1173‑1180.

Conseil National de Lutte contre le SIDA, République de Côte d'Ivoire, 2011. Plan Stratégique National de Lutte contre l'infection au VIH, le SIDA et les IST 2011-2015.

Cori, A., Ayles, H., Beyers, N., Schaap, A., Floyd, S., Sabapathy, K., Eaton, J., Hauck, K., Smith, P. & the HPTN 071 (PopART) study team, 2013. HPTN 071 (PopART): a cluster-randomized trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment: Mathematical model. *PLoS ONE* (à paraître).

Creek, T.L., Ntumy, R., Seipone, K., Smith, M., Mogodi, M., Smit, M., Legwaila, K., Molokwane, I., Tebele, G., Mazhani, L., et al., 2007. Successful introduction of routine opt-out HIV testing in antenatal care in Botswana. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 45(1), p.102‑107.

Cremin, I., Alsallaq, R., Dybul, M., Piot, P., Garnett, G. & Hallett, T.B., 2013. The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: a mathematical modelling analysis. *AIDS*, 27(3), p.447‑458.

Cremin, I., Cauchemez, S., Garnett, G.P. & Gregson, S., 2012. Patterns of uptake of HIV testing in sub-Saharan Africa in the pre-treatment era. *Tropical Medicine & International Health*, 17(8), p.e26–e37.

Curran, K., Ngure, K., Shell-Duncan, B., Vusha, S., Mugo, N.R., Heffron, R., Celum, C. & Baeten, J.M., 2013. « If I am given antiretrovirals I will think I am nearing the grave »: Kenyan HIV serodiscordant couples' attitudes regarding early initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*, E-pub ahead of print.

Dabis, F., Bequet, L., Ekouevi, D.K., Viho, I., Rouet, F., Horo, A., Sakarovitch, C., Becquet, R., Fassinou, P., Dequae-Merchadou, L., et al., 2005. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS*, 19(3), p.309‑318.

Dabis, F., Msellati, P., Meda, N., Welffens-Ekra, C., You, B., Manigart, O., Leroy, V., Simonon, A., Cartoux, M., Combe, P., et al., 1999. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. DIminution de la Transmission Mère-Enfant. *The Lancet*, 353(9155), p.786‑792.

Dalal, S., Lee, C., Farirai, T., Schilsky, A., Goldman, T., Moore, J. & Bock, N.N., 2011. Provider-Initiated HIV Testing and Counseling: Increased Uptake in Two Public Community Health Centers in South Africa and Implications for Scale-Up. *PLoS ONE*, 6(11), p.e27293.

Danel, C., Moh, R., Minga, A., Anzian, A., Ba-Gomis, O., Kanga, C., Nzunetu, G., Gabillard, D., Rouet, F., Sorho, S., et al., 2006. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *The Lancet*, 367(9527), p.1981‑1989.

Das, M., Chu, P.L., Santos, G.-M., Scheer, S., Vittinghoff, E., McFarland, W. & Colfax, G.N., 2010. Decreases in Community Viral Load Are Accompanied by Reductions in New HIV Infections in San Francisco J. K. Carr, éd. *PLoS ONE*, 5(6), p.e11068.

Davies, H.T.O., Crombie, I.K. & Tavakoli, M., 1998. When can odds ratios mislead? *BMJ*, 316(7136), p.989‑991.

Delaugerre, C. & Simon, F., 2009. Tout sur les tests de dépistage rapide. *Transcriptases*, (141).

Delva, W., Eaton, J.W., Meng, F., Fraser, C., White, R.G., Vickerman, P., Boily, M.-C. & Hallett, T.B., 2012. HIV Treatment as Prevention: Optimising the Impact of Expanded HIV Treatment Programmes. *PLoS Med*, 9(7), p.e1001258.

Denison, J.A., O'Reilly, K.R., Schmid, G.P., Kennedy, C.E. & Sweat, M.D., 2008. HIV voluntary counseling and testing and behavioral risk reduction in developing countries: a meta-analysis, 1990--2005. *AIDS and Behavior*, 12(3), p.363‑373.

Desgrées-du-Loû, A., Brou, H., Traore, A.T., Djohan, G., Becquet, R. & Leroy, V., 2009. From prenatal HIV testing of the mother to prevention of sexual HIV transmission within the couple. *Social Science & Medicine*, 69(6), p.892‑899.

Desgrées-du-Loû, A., Fassassi, R., Niangoran, S., Danel, C. & Anglaret, X., 2013. Social impact of very early anti-retroviral treatment within the TEMPRANO trial, Côte d'Ivoire -ANRS 12239. In 2nd International HIV Social Sciences and Humanities Conference. Paris, France.

Diabaté, S., Alary, M. & Koffi, C.K., 2008. Short-term increase in unsafe sexual behaviour after initiation of HAART in Côte d'Ivoire. *AIDS*, 22(1), p.154‑156.

Dodd, P.J., Garnett, G.P. & Hallett, T.B., 2010. Examining the Promise of HIV Elimination by 'Test and Treat' in Hyper-Endemic Settings. *AIDS*, 24(5), p.729‑735.

Donnell, D., Baeten, J.M., Kiarie, J., Thomas, K.K., Stevens, W., Cohen, C.R., McIntyre, J., Lingappa, J.R., Celum, C. & Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team, 2010. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *The Lancet*, 375(9731), p.2092‑2098.

Dukers, N.H., Goudsmit, J., de Wit, J.B., Prins, M., Weverling, G.J. & Coutinho, R.A., 2001. Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*, 15(3), p.369‑378.

Dunkle, K.L., Stephenson, R., Karita, E., Chomba, E., Kayitenkore, K., Vwalika, C., Greenberg, L. & Allen, S., 2008. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *The Lancet*, 371(9631), p.2183‑2191.

Eaton, J., Menzies, N., Stover, J., Cambiano, V., Chindelevitch, L., Cori, A. & Hallett, T.B., 2013. The epidemiological impact and cost-effectiveness of expanded eligibility for and access to adult antiretroviral therapy in South Africa, Zambia, India and Vietnam: a twelve model analysis. In 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia.

Eaton, J.W., Johnson, L.F., Salomon, J.A., Bärnighausen, T., Bendavid, E., Bershteyn, A., Bloom, D.E., Cambiano, V., Fraser, C., Hontelez, J.A.C., et al., 2012. HIV Treatment as Prevention: Systematic Comparison of Mathematical Models of the Potential Impact of Antiretroviral Therapy on HIV Incidence in South Africa. *PLoS Med*, 9(7), p.e1001245.

Eaton, L.A. & Kalichman, S., 2007. Risk compensation in HIV prevention: implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies. *Current HIV/AIDS reports*, 4(4), p.165-172.

Egger, M., 2013. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, p.1.

Eholié, S.-P., Aoussi, F.E., Ouattara, I.S., Bissagnéné, E. & Anglaret, X., 2012. HIV treatment and care in resource-constrained environments: challenges for the next decade. *Journal of the International AIDS Society*, 15(2), p.17334.

Evans, D.B., Hsu, J. & Boerma, T., 2013. Universal health coverage and universal access. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(8), p.546-546A.

Eyawo, O., de Walque, D., Ford, N., Gakii, G., Lester, R.T. & Mills, E.J., 2010. HIV status in discordant couples in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(11), p.770-777.

Faal, M., Naidoo, N., Glencross, D.K., Venter, W.D. & Osih, R., 2011. Providing Immediate CD4 Count Results at HIV Testing Improves ART Initiation. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 58(3), p.e54-59.

Fairall, L., Bachmann, M.O., Lombard, C., Timmerman, V., Uebel, K., Zwarenstein, M., Boulle, A., Georgeu, D., Colvin, C.J., Lewin, S., et al., 2012. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *The Lancet*, 380(9845), p.889-898.

Fisher, M., Pao, D., Brown, A.E., Sudarshi, D., Gill, O.N., Cane, P., Buckton, A.J., Parry, J.V., Johnson, A.M., Sabin, C., et al., 2010. Determinants of HIV-1 transmission in men who have sex with men: a combined clinical, epidemiological and phylogenetic approach. *AIDS*, 24(11), p.1739-1747.

Fonner, V.A., Denison, J., Kennedy, C.E., O'Reilly, K. & Sweat, M., 2012. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 9, p.CD001224.

Forston, J.G., 2008. The Gradient in Sub-Saharan Africa: Socioeconomic Status and HIV/AIDS. *Demography*, 45(2), p.303-322.

Fox, A.M., 2010. The social determinants of HIV serostatus in sub-Saharan Africa: an inverse relationship between poverty and HIV? *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*, 125 Suppl 4, p.16-24.

Fraser, C., Hollingsworth, T.D., Chapman, R., de Wolf, F. & Hanage, W.P., 2007. Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(44), p.17441-17446.

Gage, A.J. & Ali, D., 2005. Factors associated with self-reported HIV testing among men in Uganda. *AIDS Care*, 17(2), p.153-165.

Garcia, P.M., Kalish, L.A., Pitt, J., Minkoff, H., Quinn, T.C., Burchett, S.K., Kornegay, J., Jackson, B., Moye, J., Hanson, C., et al., 1999. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *The New England journal of medicine*, 341(6), p.394-402.

Gilks, C.F., Crowley, S., Ekpini, R., Gove, S., Perriens, J., Souteyrand, Y., Sutherland, D., Vitoria, M., Guerma, T. & De Cock, K., 2006. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *The Lancet*, 368(9534), p.505-510.

Granich, R., Gupta, S., Suthar, A.B., Smyth, C., Hoos, D., Vitoria, M., Simao, M., Hankins, C., Schwartlander, B., Ridzon, R., et al., 2011. Antiretroviral therapy in prevention of HIV and TB: update on current research efforts. *Current HIV research*, 9(6), p.446-469.

Granich, R.M., Gilks, C.F., Dye, C., De Cock, K.M. & Williams, B.G., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *The Lancet*, 373(9657), p.48-57.

Gray, R.H., Li, X., Wawer, M.J., Gange, S.J., Serwadda, D., Sewankambo, N.K., Moore, R., Wabwire-Mangen, F., Lutalo, T., Quinn, T.C., et al., 2003. Stochastic simulation of the impact of antiretroviral therapy and HIV vaccines on HIV transmission; Rakai, Uganda. *AIDS*, 17(13), p.1941-1951.

Gray, R.H. & Wawer, M.J., 2012. Probability of heterosexual HIV-1 transmission per coital act in sub-Saharan Africa. *The Journal of infectious diseases*, 205(3), p.351-352.

Gray, R.H., Wawer, M.J., Brookmeyer, R., Sewankambo, N.K., Serwadda, D., Wabwire-Mangen, F., Lutalo, T., Li, X., vanCott, T. & Quinn, T.C., 2001. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *The Lancet*, 357(9263), p.1149-1153.

Gregson, S. & Garnett, G.P., 2010. Antiretroviral treatment is a behavioural intervention: but why? *AIDS*, 24(17), p.2739-2740.

Gregson, S., Garnett, G.P., Nyamukapa, C.A., Hallett, T.B., Lewis, J.J.C., Mason, P.R., Chandiwana, S.K. & Anderson, R.M., 2006. HIV decline associated with behavior change in Eastern Zimbabwe. *Science*, 311(5761), p.664-666.

Grinstead, O.A., Gregorich, S.E., Choi, K.H. & Coates, T., 2001. Positive and negative life events after counselling and testing: the Voluntary HIV-1 Counselling and Testing Efficacy Study. *AIDS*, 15(8), p.1045-1052.

Guest, G., Shattuck, D., Johnson, L., Akumatey, B., Clarke, E.E.K., Chen, P.-L. & MacQueen, K.M., 2008. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually transmitted diseases*, 35(12), p.1002-1008.

Gulick, R.M., Mellors, J.W., Havlir, D., Eron, J.J., Gonzalez, C., McMahon, D., Richman, D.D., Valentine, F.T., Jonas, L., Meibohm, A., et al., 1997. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*, 337(11), p.734-739.

Gupta, P., Mellors, J., Kingsley, L., Riddler, S., Singh, M.K., Schreiber, S., Cronin, M. & Rinaldo, C.R., 1997. High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of virology*, 71(8), p.6271-6275.

Hallett, T.B., Aberle-Grasse, J., Bello, G., Boulos, L.-M., Cayemittes, M.P.A., Cheluget, B., Chipeta, J., Dorrington, R., Dube, S., Ekra, A.K., et al., 2006. Declines in HIV prevalence can be associated with changing sexual behaviour in Uganda, urban Kenya, Zimbabwe, and urban Haiti. *Sexually transmitted infections*, 82 Suppl 1, p.i1-8.

Hallett, T.B., Baeten, J.M., Heffron, R., Barnabas, R., de Bruyn, G., Cremin, Í., Delany, S., Garnett, G.P., Gray, G., Johnson, L., et al., 2011. Optimal Uses of Antiretrovirals for Prevention in HIV-1 Serodiscordant Heterosexual Couples in South Africa: A Modelling Study. *PLoS Med*, 8(11), p.e1001123.

Hallett, T.B. & Eaton, J.W., 2013. A Side Door Into Care Cascade for HIV-Infected Patients? *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 63 Suppl 2, p.S228‑232.

Halperin, D.T., Mugurungi, O., Hallett, T.B., Muchini, B., Campbell, B., Magure, T., Benedikt, C. & Gregson, S., 2011. A Surprising Prevention Success: Why Did the HIV Epidemic Decline in Zimbabwe? *PLoS Medicine*, 8(2), p.e1000414.

Hargreaves, J.R., Morison, L.A., Kim, J.C., Busza, J., Phetla, G., Porter, J.D.H., Watts, C. & Pronyk, P.M., 2009. Characteristics of sexual partnerships, not just of individuals, are associated with condom use and recent HIV infection in rural South Africa. *AIDS care*, 21(8), p.1058‑1070.

Harries, A.D., Zachariah, R., Lawn, S.D. & Rosen, S., 2010. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 15 Suppl 1, p.70‑75.

Hart, C.E., Lennox, J.L., Pratt-Palmore, M., Wright, T.C., Schinazi, R.F., Evans-Strickfaden, T., Bush, T.J., Schnell, C., Conley, L.J., Clancy, K.A., et al., 1999. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *The Journal of infectious diseases*, 179(4), p.871‑882.

Haynes, B.F. & McElrath, M.J., 2013. Progress in HIV-1 vaccine development. *Current opinion in HIV and AIDS*, 8(4), p.326‑332.

Heffron, R., Ngure, K., Mugo, N., Celum, C., Kurth, A., Curran, K. & Baeten, J.M., 2012. Willingness of Kenyan HIV-1 serodiscordant couples to use antiretroviral based HIV-1 prevention strategies. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 61(1), p.116-119.

Hendriksen, E.S., Hlubinka, D., Chariyalertsak, S., Chingono, A., Gray, G., Mbwambo, J., Richter, L., Kulich, M. & Coates, T.J., 2009. Keep talking about it: HIV/AIDS-related communication and prior HIV testing in Tanzania, Zimbabwe, South Africa, and Thailand. *AIDS and Behavior*, 13(6), p.1213‑1221.

Hollingsworth, T.D., Anderson, R.M. & Fraser, C., 2008. HIV-1 transmission, by stage of infection. *The Journal of infectious diseases*, 198(5), p.687‑693.

Hughes, J.P., Baeten, J.M., Lingappa, J.R., Magaret, A.S., Wald, A., de Bruyn, G., Kiarie, J., Inambao, M., Kilembe, W., Farquhar, C., et al., 2012. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *The Journal of Infectious Diseases*, 205(3), p.358‑365.

Hughes, M.D., Daniels, M.J., Fischl, M.A., Kim, S. & Schooley, R.T., 1998. CD4 cell count as a surrogate endpoint in HIV clinical trials: a meta-analysis of studies of the AIDS Clinical Trials Group. *AIDS*, 12(14), p.1823‑1832.

Institut National de la Statistique & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro, 2005. *EIS-CI - Enquête sur les Indicateurs du Sida en Côte d'Ivoire*, Calverton, Maryland, U.S.A: INS & ORC Macro.

Institut National de la Statistique et ICF International, 2012. *Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples de Côte d'Ivoire 2011-2012*, Calverton, Maryland, U.S.A: INS et ICF International.

Iwuji, C.C., Orne-Gliemann, J., Tanser, F., Boyer, S., Lessells, R., Lert, F., Imrie, J., Bärnighausen, T., Rekacewicz, C., Bazin, B., 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(1), p.230.

Jürgensen, M., Sandøy, I.F., Michelo, C., Fylkesnes, K., Mwangala, S. & Blystad, A., 2013. The seven Cs of the high acceptability of home-based VCT: Results from a mixed methods approach in Zambia. *Social science & medicine,* 97, p.210-219.

Katz, I.T., Essien, T., Marinda, E.T., Gray, G.E., Bangsberg, D.R., Martinson, N.A. & De Bruyn, G., 2011. Antiretroviral therapy refusal among newly diagnosed HIV-infected adults. *AIDS*, 25(17), p.2177-2181.

Kaye, D.K., Kakaire, O., Osinde, M.O., Lule, J.C. & Kakande, N., 2013. The impact of highly active antiretroviral therapy on high-risk behaviour of HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. *Journal of infection in developing countries*, 7(6), p.436-447.

Kayitenkore, K., Bekan, B., Rufagari, J., Marion-Landais, S., Karita, E. & Allen, S., 2006. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples. In AIDS 2006 - 16th International AIDS Conference. Toronto, Canada.

Kennedy, C., O'Reilly, K., Medley, A. & Sweat, M., 2007. The impact of HIV treatment on risk behaviour in developing countries: a systematic review. *AIDS Care*, 19(6), p.707-720.

Kerr, T., Small, W., Buchner, C., Zhang, R., Li, K., Montaner, J. & Wood, E., 2010. Syringe sharing and HIV incidence among injection drug users and increased access to sterile syringes. *American journal of public health*, 100(8), p.1449-1453.

King, R., Lifshay, J., Nakayiwa, S., Katuntu, D., Lindkvist, P. & Bunnell, R., 2009. The virus stops with me: HIV-infected Ugandans' motivations in preventing HIV transmission. *Social science & medicine*, 68(4), p.749-757.

Koku, E.F., 2011. Desire for, and uptake of HIV tests by Ghanaian women: the relevance of community level stigma. *Journal of Community Health*, 36(2), p.289-299.

Kotler, D.P., Shimada, T., Snow, G., Winson, G., Chen, W., Zhao, M., Inada, Y. & Clayton, F., 1998. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. *AIDS*, 12(6), p.597-604.

Kranzer, K., Govindasamy, D., Ford, N., Johnston, V. & Lawn, S.D., 2012. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Journal of the International AIDS Society*, 15(2), p.17383.

Krause, J., Subklew-Sehume, F., Kenyon, C. & Colebunders, R., 2013. Acceptability of HIV self-testing: a systematic literature review. *BMC public health*, 13, p.735.

Larmarange, J., 2013a. Impact de la couverture antirétrovirale dans la population générale en contexte hyper-endémique sud-africain. *Vih.org*. Available at: http://vih.org/20130429/impact-couverture-antiretrovirale-dans-population-generale-en-contexte-hyper-endemique-sud- [Consulté le 19 septembre, 2013]

Larmarange, J., 2013b. Le TasP toujours plus présent | vih.org. *Vih.org*. Available at: http://vih.org/20130128/tasp-toujours-plus-present-33656 [Consulté le 22 août, 2013].

Law, M.G., Prestage, G., Grulich, A., Van de Ven, P. & Kippax, S., 2001. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS*, 15(10), p.1287-1294.

Law, M.G., Woolley, I., Templeton, D.J., Roth, N., Chuah, J., Mulhall, B., Canavan, P., McManus, H., Cooper, D.A., Petoumenos, K., et al., 2011. Trends in detectable viral load by calendar year in the Australian HIV observational database. *Journal of the International AIDS Society*, 14, p.10.

Lester, R.T., Ritvo, P., Mills, E.J., Kariri, A., Karanja, S., Chung, M.H., Jack, W., Habyarimana, J., Sadatsafavi, M., Najafzadeh, M., et al., 2010. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *The Lancet*, 376(9755), p.1838‐1845.

Lodi, S., Phillips, A., Touloumi, G., Geskus, R., Meyer, L., Thiébaut, R., Pantazis, N., Amo, J.D., Johnson, A.M., Babiker, A., et al., 2011. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm^3: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(8), p.817‐825.

Logan, A., Plank, R., Bogart, L., Moloi, K., Maotonyane, K., Bussmann, H., Okui, L., Earls, F., Essex, M. & Lockman, S., 2013. Acceptability of early initiation of antiretrovirals for treatment as prevention among HIV-infected persons in Mochudi, Botswana. In 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia.

Loutfy, M.R., Wu, W., Letchumanan, M., Bondy, L., Antoniou, T., Margolese, S., Zhang, Y., Rueda, S., McGee, F., Peck, R., et al., 2013. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*, 8(2), p.e55747.

Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S.Y., et al., 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), p.2095‐2128.

Ma, Z.-M., Stone, M., Piatak, M., Jr, Schweighardt, B., Haigwood, N.L., Montefiori, D., Lifson, J.D., Busch, M.P. & Miller, C.J., 2009. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *Journal of virology*, 83(7), p.3288‐3297.

MacPherson, P., Lalloo, D.G. & Choko, A.T., 2013. Home assessment and initiation of ART following HIV self-testing: a cluster-randomized trial to improve linkage to ART in Blantyre, Malawi. In 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA.

Macro International Inc., 1996. *Sampling Manual*, Calverton, Maryland, U.S.A.

Marcellin, F., Bonono, C.-R., Blanche, J., Carrieri, M.P., Spire, B. & Koulla-Shiro, S., 2010. Higher risk of unsafe sex and impaired quality of life among patients not receiving antiretroviral therapy in Cameroon: results from the EVAL survey (ANRS 12-116). *AIDS*, 24 Suppl 1, p.S17‐25.

McGrath, N., Eaton, J.W., Bärnighausen, T.W., Tanser, F. & Newell, M.-L., 2013. Sexual behaviour in a rural high HIV prevalence South African community: time trends in the antiretroviral treatment era. *AIDS*.

McGrath, N., Richter, L. & Newell, M.-L., 2013. Sexual risk after HIV diagnosis: a comparison of pre-ART individuals with CD4>500 cells/µl and ART-eligible individuals in a HIV treatment and care programme in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Journal of the International AIDS Society*, 16, p.18048.

Mellors, J.W., Munoz, A., Giorgi, J.V., Margolick, J.B., Tassoni, C.J., Gupta, P., Kingsley, L.A., Todd, J.A., Saah, A.J., Detels, R., et al., 1997. Plasma viral load and CD4(+) lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine*, 126(12), p.946‐954.

Melo, M.G., Santos, B.R., De Cassia Lira, R., Varella, I.S., Turella, M.L., Rocha, T.M. & Nielsen-Saines, K., 2008. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sexually transmitted diseases*, 35(11), p.912‑915.

Messou, E., Chaix, M.-L., Gabillard, D., Yapo, V., Toni, T., Minga, A., Kouakou, M.G., Ouattara, E., Rouzioux, C., Danel, C., et al., 2013. Increasing Rate of TAMs and Etravirine Resistance in HIV-1–Infected Adults Between 12 and 24 Months of Treatment: The VOLTART Cohort Study in Côte d'Ivoire, West Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 64(2), p.211‑219.

Miller, C.M., Ketlhapile, M., Rybasack-Smith, H. & Rosen, S., 2010. Why are antiretroviral treatment patients lost to follow-up? A qualitative study from South Africa. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 15 Suppl 1, p.48‑54.

Miller, W.C., Powers, K.A., Smith, M.K. & Cohen, M.S., 2013. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *The Lancet infectious diseases*, 13(5), p.459‑464.

Mills, E., Cooper, C., Anema, A. & Guyatt, G., 2008. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV medicine*, 9(6), p.332‑335.

Minga, A.K., Lewden, C., Gabillard, D., Bomisso, G.I., Toni, T., Emième, A.A., Yapo, V., Inwoley, A., Salamon, R., Anglaret, X., et al., 2011. CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters. *AIDS*, 25(6), p.819‑823.

Mitchell, S., Cockcroft, A., Lamothe, G. & Andersson, N., 2010. Equity in HIV testing: evidence from a cross-sectional study in ten Southern African countries. *BMC International Health and Human Rights*, 10, p.23.

Moatti, J.-P., Prudhomme, J., Traore, D.C., Juillet-Amari, A., Akribi, H.A.-D. & Msellati, P., 2003. Access to antiretroviral treatment and sexual behaviours of HIV-infected patients aware of their serostatus in Côte d'Ivoire. *AIDS*, 17 Suppl 3, p.S69‑77.

Moh, R., Danel, C., Badje, A., N'takpe, J.B., Gabillard, D., Le Carrou, J., Bohoussou, F., Konan, R., Eholié, S. & Anglaret, X., 2012. Conséquences des conflits armés sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH: exemple de l'essai Temprano (ANRS 12136). In *AFRAVIH 2012 - 6ème Conférence Francophone VIH/SIDA*. AFRAVIH 2012 - 6ème Conférence Francophone VIH/SIDA. Genève, Suisse.

Moh, R., Danel, C., Messou, E., Ouassa, T., Gabillard, D., Anzian, A., Abo, Y., Salamon, R., Bissagnene, E., Seyler, C., et al., 2007. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*, 21(18), p.2483‑2491.

Mohlala, B.K.F., Boily, M.-C. & Gregson, S., 2011. The forgotten half of the equation: randomized controlled trial of a male invitation to attend couple voluntary counselling and testing. *AIDS*, 25(12), p.1535‑1541.

Montaner, J., 2013. Monitoring and evaluation of treatment as prevention at the population level. In 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia.

Montaner, J.S., Hogg, R., Wood, E., Kerr, T., Tyndall, M., Levy, A.R. & Harrigan, P.R., 2006. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *The Lancet*, 368(9534), p.531‑536.

Montaner, J.S.G., Lima, V.D., Barrios, R., Yip, B., Wood, E., Kerr, T., Shannon, K., Harrigan, P.R., Hogg, R.S., Daly, P., et al., 2010. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *The Lancet*, 376(9740), p.532‑539.

Morin, S.F., Khumalo-Sakutukwa, G., Charlebois, E.D., Routh, J., Fritz, K., Lane, T., Vaki, T., Fiamma, A. & Coates, T.J., 2006. Removing barriers to knowing HIV status: same-day mobile HIV testing in Zimbabwe. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 41(2), p.218‑224.

Mossong, J., Grapsa, E., Tanser, F., Bärnighausen, T. & Newell, M.-L., 2013. Modelling HIV incidence and survival from age-specific seroprevalence after antiretroviral treatment scale-up in rural South Africa. *AIDS*, 27(15), p.2471‑2479.

Msellati, P., Vidal, L. & Moatti, J.-P., 2001. *L'accès aux traitements du VIH/sida en Côte d'Ivoire. Evaluation de l'initiative, Onusida/ministère ivoirien de la santé publique. Aspects économiques, sociaux et comportementaux.* ANRS., Paris, France.

Muessig, K.E., Smith, M.K., Powers, K.A., Lo, Y.-R., Burns, D.N., Grulich, A.E., Phillips, A.N. & Cohen, M.S., 2012. Does ART prevent HIV transmission among MSM? *AIDS*, 26(18), p.2267‑2273.

Musicco, M., Lazzarin, A., Nicolosi, A., Gasparini, M., Costigliola, P., Arici, C. & Saracco, A., 1994. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Archives of internal medicine*, 154(17), p.1971‑1976.

Mutale, W., Michelo, C., Jürgensen, M. & Fylkesnes, K., 2010. Home-based voluntary HIV counselling and testing found highly acceptable and to reduce inequalities. *BMC Public Health*, 10, p.347.

Nakanjako, D., Kamya, M., Daniel, K., Mayanja-Kizza, H., Freers, J., Whalen, C. & Katabira, E., 2007. Acceptance of routine testing for HIV among adult patients at the medical emergency unit at a national referral hospital in Kampala, Uganda. *AIDS and Behavior*, 11(5), p.753‑758.

Nash, D., Wu, Y., Elul, B., Hoos, D. & El Sadr, W., 2011. Program-level and contextual-level determinants of low-median CD4+ cell count in cohorts of persons initiating ART in eight sub-Saharan African countries. *AIDS*, 25(12), p.1523‑1533.

Nguyen, V.K., 2009. Government-by-exception: Enrolment and experimentality in mass HIV treatment programmes in Africa. *Social Theory & Health*, 7(3), p.196‑217.

Nguyen, V.-K., 2010. *The republic of therapy: triage and sovereignty in West Africa's time of AIDS*, Durham, NC: Duke University Press.

Nguyen, V.-K., Ako, C.Y., Niamba, P., Sylla, A. & Tiendrébéogo, I., 2007. Adherence as therapeutic citizenship: impact of the history of access to antiretroviral drugs on adherence to treatment. *AIDS*, 21 Suppl 5, p.S31‑35.

Njau, B., Watt, M.H., Ostermann, J., Manongi, R. & Sikkema, K.J., 2012. Perceived acceptability of home-based couples voluntary HIV counseling and testing in Northern Tanzania. *AIDS care*, 24(4), p.413‑419.

Nosyk, B., Audoin, B., Beyrer, C., Cahn, P., Granich, R., Havlir, D., Katabira, E., Lange, J., Lima, V.D., Patterson, T., et al., 2013. Examining the evidence on the causal effect of HAART on transmission of HIV using the Bradford Hill criteria. *AIDS*, 27(7), p.1159‑1165.

Nsigaye, R., Wringe, A., Roura, M., Kalluvya, S., Urassa, M., Busza, J. & Zaba, B., 2009. From HIV diagnosis to treatment: evaluation of a referral system to promote and monitor access to antiretroviral therapy in rural Tanzania. *Journal of the International AIDS Society*, 12(1), p.31.

Obermeyer, C.M. & Osborn, M., 2007. The Utilization of Testing and Counseling for HIV: A Review of the Social and Behavioral Evidence. *American Journal of Public Health*, 97(10), p.1762‑1774.

Orne-Gliemann, J., Balestre, E., Tchendjou, P., Miric, M., Darak, S., Butsashvili, M., Perez-Then, E., Eboko, F., Plazy, M., Kulkarni, S., et al., 2013. Increasing HIV testing among male partners. The Prenahtest ANRS 12127 multi-country randomised trial. *AIDS*, 27(7), p.1167‑77.

Ortblad, K.F., Lozano, R. & Murray, C.J.L., 2013. The burden of HIV: insights from the Global Burden of Disease Study 2010. *AIDS*, 27(13), p.2003‑2017.

Ostermann, J., Reddy, E.A., Shorter, M.M., Muiruri, C., Mtalo, A., Itemba, D.K., Njau, B., Bartlett, J.A., Crump, J.A. & Thielman, N.M., 2011. Who Tests, Who Doesn't, and Why? Uptake of Mobile HIV Counseling and Testing in the Kilimanjaro Region of Tanzania. *PLoS ONE*, 6(1), p.e16488.

Ostrow, D.E., Fox, K.J., Chmiel, J.S., Silvestre, A., Visscher, B.R., Vanable, P.A., Jacobson, L.P. & Strathdee, S.A., 2002. Attitudes towards highly active antiretroviral therapy are associated with sexual risk taking among HIV-infected and uninfected homosexual men. *AIDS*, 16(5), p.775‑780.

Pant Pai, N., Sharma, J., Shivkumar, S., Pillay, S., Vadnais, C., Joseph, L., Dheda, K. & Peeling, R.W., 2013. Supervised and Unsupervised Self-Testing for HIV in High- and Low-Risk Populations: A Systematic Review. *PLoS Med*, 10(4), p.e1001414.

Pasquet, A., Messou, E., Gabillard, D., Minga, A., Depoulosky, A., Deuffic-Burban, S., Losina, E., Freedberg, K.A., Danel, C., Anglaret, X., et al., 2010. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *PLoS ONE*, 5(10), p.e13414.

Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., Wagener, M.M. & Singh, N., 2000. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of internal medicine*, 133(1), p.21‑30.

Peltzer, K., Matseke, G., Mzolo, T. & Majaja, M., 2009. Determinants of knowledge of HIV status in South Africa: results from a population-based HIV survey. *BMC Public Health*, 9, p.174‑174.

Peltzer, K., Mlambo, G. & Phaweni, K., 2010. Factors determining prenatal HIV testing for prevention of mother to child transmission of HIV in Mpumalanga, South Africa. *AIDS and Behavior*, 14(5), p.1115‑1123.

Perez, F., Zvandaziva, C., Engelsmann, B. & Dabis, F., 2006. Acceptability of routine HIV testing (« opt-out ») in antenatal services in two rural districts of Zimbabwe. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 41(4), p.514‑520.

Politch, J.A., Mayer, K.H., Welles, S.L., O'Brien, W.X., Xu, C., Bowman, F.P. & Anderson, D.J., 2012. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS*, 26(12), p.1535‑1543.

Pop-Eleches, C., Thirumurthy, H., Habyarimana, J.P., Zivin, J.G., Goldstein, M.P., de Walque, D., MacKeen, L., Haberer, J., Kimaiyo, S., Sidle, J., et al., 2011. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders. *AIDS*, 25(6), p.825‑834.

Powers, K.A., Ghani, A.C., Miller, W.C., Hoffman, I.F., Pettifor, A.E., Kamanga, G., Martinson, F.E. & Cohen, M.S., 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. *The Lancet*, 378(9787), p.256‑268.

Protopopescu, C., Marcellin, F., Préau, M., Gabillard, D., Moh, R., Minga, A., Anzian, A., Carrieri, M.P., Danel, C. & Spire, B., 2010. Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Côte d'Ivoire: results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 15(6), p.706‑712.

Quinn, T.C., Wawer, M.J., Sewankambo, N., Serwadda, D., Li, C., Wabwire-Mangen, F., Meehan, M.O., Lutalo, T. & Gray, R.H., 2000. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 342(13), p.921‑929.

Remi, G.P., 1931. Ethnological observations of a young belgian reporter in a rural Congo community. *African Journal of Anthropology*, 2(1), p.1‑62.

Reynolds, S.J., Makumbi, F., Nakigozi, G., Kagaayi, J., Gray, R.H., Wawer, M., Quinn, T.C. & Serwadda, D., 2011. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS*, 25(4), p.473‑477.

Del Romero, J., Hernando, V., Castilla, J., Garcia, S., Gil, S. & Rodriquez, C., 2008. Lack of HIV heterosexual transmission attribuable to HAART in serodiscordant couples. In AIDS 2006 - 17th International AIDS Conference. Mexico City, Mexico.

Rosen, S. & Fox, M.P., 2011. Retention in HIV Care between Testing and Treatment in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *PLoS Med*, 8(7), p.e1001056.

Roura, M., Watson-Jones, D., Kahawita, T.M., Ferguson, L. & Ross, D.A., 2013. Provider-initiated testing and counselling programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review of their operational implementation. *AIDS*, 27(4), p.617‑626.

Rutstein, S.O. & Johnson, K., 2004. *DHS Comparative Reports. The DHS Wealth Index*, Calverton, Maryland, U.S.A: ORC Macro.

Sabapathy, K., Van den Bergh, R., Fidler, S., Hayes, R. & Ford, N., 2012. Uptake of Home-Based Voluntary HIV Testing in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*, 9(12), p.e1001351.

Sachs, J.D., 2012. Achieving universal health coverage in low-income settings. *The Lancet*, 380(9845), p.944‑947.

Sáez-Cirión, A., Bacchus, C., Hocqueloux, L., Avettand-Fenoel, V., Girault, I., Lecuroux, C., Potard, V., Versmisse, P., Melard, A., Prazuck, T., et al., 2013. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*, 9(3), p.e1003211.

Salomon, C., Lert, F., Enel, C. & Loubaki, G., 2013. Quatre jours de dépistage mobile à Base Agip, un quartier de Pointe-Noire. D'une recommandation de l'OMS à sa mise en œuvre dans une grande ville d'Afrique centrale. *Anthropologie et Santé*, (à paraître).

Sarna, A., Chersich, M., Okal, J., Luchters, S.M.F., Mandaliya, K.N., Rutenberg, N. & Temmerman, M., 2009. Changes in sexual risk taking with antiretroviral treatment: influence of context and gender norms in Mombasa, Kenya. *Culture, health & sexuality*, 11(8), p.783‑797.

Sarna, A., Luchters, S.M.F., Geibel, S., Kaai, S., Munyao, P., Shikely, K.S., Mandaliya, K., van Dam, J. & Temmerman, M., 2008. Sexual risk behaviour and HAART: a comparative study of HIV-infected persons on HAART and on preventive therapy in Kenya. *International journal of STD & AIDS*, 19(2), p.85‑89.

Severe, P., Juste, M.A.J., Ambroise, A., Eliacin, L., Marchand, C., Apollon, S., Edwards, A., Bang, H., Nicotera, J., Godfrey, C., et al., 2010. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *The New England Journal of Medicine*, 363(3), p.257‑265.

Sherr, L., Lopman, B., Kakowa, M., Dube, S., Chawira, G., Nyamukapa, C., Oberzaucher, N., Cremin, I. & Gregson, S., 2007. Voluntary counselling and testing: uptake, impact on sexual behaviour, and HIV incidence in a rural Zimbabwean cohort. *AIDS*, 21(7), p.851‑860.

Shuter, J., Sarlo, J.A., Kanmaz, T.J., Rode, R.A. & Zingman, B.S., 2007. HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 45(1), p.4‑8.

Siegel, K., Schrimshaw, E.W. & Lekas, H.-M., 2006. Diminished sexual activity, interest, and feelings of attractiveness among HIV-infected women in two eras of the AIDS epidemic. *Archives of sexual behavior*, 35(4), p.437‑449.

Smith, M.K., Powers, K.A., Muessig, K.E., Miller, W.C. & Cohen, M.S., 2012. HIV Treatment as Prevention: The Utility and Limitations of Ecological Observation. *PLoS Med*, 9(7), p.e1001260.

Stringer, E.M., Ekouevi, D.K., Coetzee, D., Tih, P.M., Creek, T.L., Stinson, K., Giganti, M.J., Welty, T.K., Chintu, N., Chi, B.H., et al., 2010. Coverage of nevirapine-based services to prevent mother-to-child HIV transmission in 4 African countries. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 304(3), p.293‑302.

Supervie, V., 2013. [Antiretroviral drugs-based HIV prevention methods: what impact on the HIV epidemic?]. *Médecine sciences: M/S*, 29(4), p.373‑382.

Suthar, A.B., Ford, N., Bachanas, P.J., Wong, V.J., Rajan, J.S., Saltzman, A.K., Ajose, O., Fakoya, A.O., Granich, R.M., Negussie, E.K., et al., 2013. Towards Universal Voluntary HIV Testing and Counselling: A Systematic Review and Meta-Analysis of Community-Based Approaches. *PLoS Med*, 10(8), p.e1001496.

Tanser, F., Bärnighausen, T., Grapsa, E., Zaidi, J. & Newell, M.-L., 2013. High Coverage of ART Associated with Decline in Risk of HIV Acquisition in Rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science*, 339(6122), p.966‑971.

Taverne, B., Desclaux, A., Delaporte, E., Ndoye, I., Coll Seck, A.M. & Barré-Sinoussi, F., 2013. Universal health coverage and HIV in resource-constrained countries : a critical juncture for research and action. *AIDS*, 27(14), p.2173-2175.

The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group, 2012. HIV Treatment as Prevention: Models, Data, and Questions—Towards Evidence-Based Decision-Making. *PLoS Med*, 9(7), p.e1001259.

The Voluntary HIV-1 Counseling and Testing Efficacy Study Group, 2000. Efficacy of voluntary HIV-1 counselling and testing in individuals and couples in Kenya, Tanzania, and Trinidad: a randomised trial. *The Lancet*, 356(9224), p.103‑112.

Tobian, A.A.R., Grabowski, M.K., Serwadda, D., Newell, K., Ssebbowa, P., Franco, V., Nalugoda, F., Wawer, M.J., Gray, R.H., Quinn, T.C., et al., 2013. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*, 208(5), p.839-846.

Tun, W., Gange, S.J., Vlahov, D., Strathdee, S.A. & Celentano, D.D., 2004. Increase in sexual risk behavior associated with immunologic response to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(8), p.1167-1174.

UNAIDS, 2012. *Global Report. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012*, Genève, Suisse: UNAIDS.

UNAIDS, 2010. *Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*, Geneva: UNAIDS.

UNAIDS, 2000. *National AIDS Programmes: a Guide to Monitoring and Evaluation*, Geneva.

UNAIDS, 2011. *UNAIDS terminology guidelines*, Geneva: UNAIDS.

UNAIDS & World Bank, 2010. *New infections by mode of transmission in West Africa: a multicountry analysis*, UNAIDS, World Bank.

Underhill, K., 2013. Study designs for identifying risk compensation behavior among users of biomedical HIV prevention technologies: Balancing methodological rigor and research ethics. *Social science & medicine*.

Velasco-Hernandez, J.X., Gershengorn, H.B. & Blower, S.M., 2002. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *The Lancet infectious diseases*, 2(8), p.487-493.

Van de Ven, P., Kippax, S., Knox, S., Prestage, G. & Crawford, J., 1999. HIV treatments optimism and sexual behaviour among gay men in Sydney and Melbourne. *AIDS*, 13(16), p.2289-2294.

Venkatesh, K.K., de Bruyn, G., Lurie, M.N., Mohapi, L., Pronyk, P., Moshabela, M., Marinda, E., Gray, G.E., Triche, E.W. & Martinson, N.A., 2010. Decreased sexual risk behavior in the era of HAART among HIV-infected urban and rural South Africans attending primary care clinics. *AIDS*, 24(17), p.2687-2696.

Venkatesh, K.K., Flanigan, T.P. & Mayer, K.H., 2011. Is expanded HIV treatment preventing new infections? Impact of antiretroviral therapy on sexual risk behaviors in the developing world. *AIDS*, 25(16), p.1939-1949.

Venkatesh, K.K., Madiba, P., De Bruyn, G., Lurie, M.N., Coates, T.J. & Gray, G.E., 2011. Who gets tested for HIV in a South African urban township? Implications for test and treat and gender-based prevention interventions. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 56(2), p.151-165.

Vermund, S.H., Fidler, S.J., Ayles, H., Beyers, N. & Hayes, R.J., 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. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 63, p.S221-S227.

Vernazza, P., Hirschel, B., Bernasconi, E. & Flepp, M., 2008. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Med Suisse*.

Vernazza, P.L., Gilliam, B.L., Dyer, J., Fiscus, S.A., Eron, J.J., Frank, A.C. & Cohen, M.S., 1997. Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status. *AIDS*, 11(8), p.987‑993.

Vernazza, P.L., Troiani, L., Flepp, M.J., Cone, R.W., Schock, J., Roth, F., Boggian, K., Cohen, M.S., Fiscus, S.A. & Eron, J.J., 2000. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*, 14(2), p.117‑121.

De Vincenzi, I., 1994. A Longitudinal Study of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Heterosexual Partners. *New England Journal of Medicine*, 331(6), p.341‑346.

Vu, L., Andrinopoulos, K., Mathews, C., Chopra, M., Kendall, C. & Eisele, T.P., 2012. Disclosure of HIV Status to Sex Partners Among HIV-Infected Men and Women in Cape Town, South Africa. *AIDS and Behavior*, 16(1), p.132‑138.

Wagner, B.G., Kahn, J.S. & Blower, S., 2010. Should we try to eliminate HIV epidemics by using a 'Test and Treat' strategy? *AIDS*, 24(5), p.775‑776.

Walensky, R.P. & Bassett, I.V., 2011. HIV Self-testing and the Missing Linkage. *PLoS Medicine*, 8(10), p.e1001101.

Wandera, B., Kamya, M.R., Castelnuovo, B., Kiragga, A., Kambugu, A., Wanyama, J.N., Easterbrook, P. & Sethi, A.K., 2011. Sexual behaviors over a 3-year period among individuals with advanced HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy in an urban HIV clinic in Kampala, Uganda. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 57(1), p.62‑68.

Ware, N.C., Idoko, J., Kaaya, S., Biraro, I.A., Wyatt, M.A., Agbaji, O., Chalamilla, G. & Bangsberg, D.R., 2009. Explaining Adherence Success in Sub-Saharan Africa: An Ethnographic Study. *PLoS Med*, 6(1), p.e1000011.

Ware, N.C., Wyatt, M.A., Geng, E.H., Kaaya, S.F., Agbaji, O.O., Muyindike, W.R., Chalamilla, G. & Agaba, P.A., 2013. Toward an Understanding of Disengagement from HIV Treatment and Care in Sub-Saharan Africa: A Qualitative Study. *PLoS Med*, 10(1), p.e1001369.

Weinhardt, L.S., Carey, M.P., Johnson, B.T. & Bickham, N.L., 1999. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *American journal of public health*, 89(9), p.1397‑1405.

Weiss, H.A., Quigley, M.A. & Hayes, R.J., 2000. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 14(15), p.2361‑2370.

White, R.G., Ben, S.C., Kedhar, A., Orroth, K.K., Biraro, S., Baggaley, R.F., Whitworth, J., Korenromp, E.L., Ghani, A., Boily, M.-C., et al., 2007. Quantifying HIV-1 transmission due to contaminated injections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(23), p.9794‑9799.

WHO, 2006. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2006 revision*, Geneva: World Health Organisation. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf.

WHO, 2010a. *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision*, Geneva: World Health Organisation. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html [Consulté le mars 6, 2013].

WHO, 2013a. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommandations for a Public Health approach.*, Geneva: World Health Organisation.

WHO, 2012. *Guidance on couples HIV testing and counseling including antiretroviral therapy for treatment as prevention in serodiscordant couples.*, Geneva: World Health Organisation.

WHO, 2013b. *Report on the first international symposium on self-testing for HIV: The legal, ethical, gender, human rights and public health implications of self-testing scale-up*, Genève, Suisse: World Health Organisation.

WHO, 2010b. *Toward universal access: Scaling up priority HIV/AIDS intervention in health sector. Progress report 2010*, Geneva.

WHO-UNAIDS, 2007. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*, Geneva.

WHO-UNAIDS, 2013. *Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic*, Genève, Suisse: WHO.

WHO-UNAIDS, 2008. *Operational guidance for scaling up male circumcision services for HIV prevention.*, Geneva: World Health Organisation.

WHO-UNAIDS-UNICEF, 2011. *Global HIV/AIDS Response. Epidemic update and health sector progress toward Universal Access. Progress report 2011*, Geneva: WHO.

Wilde, G.J.S., 1994. *Target Risk: Dealing with the Danger of Death, Disease and Damage in Everyday Decisions.*, Toronto, USA: PDE Publications.

Wilson, D.P., 2010. Evidence is still required for treatment as prevention for riskier routes of HIV transmission. *AIDS*, 24(18), p.2891‑2892; author reply 2892‑2893.

Wilson, D.P., 2012. HIV Treatment as Prevention: Natural Experiments Highlight Limits of Antiretroviral Treatment as HIV Prevention. *PLoS Med*, 9(7), p.e1001231.

Wilson, D.P., Law, M.G., Grulich, A.E., Cooper, D.A. & Kaldor, J.M., 2008. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *The Lancet*, 372(9635), p.314‑320.

Wolbers, M., Battegay, M., Hirschel, B., Furrer, H., Cavassini, M., Hasse, B., Vernazza, P.L., Bernasconi, E., Kaufmann, G. & Bucher, H.C., 2007. CD4+ T-cell count increase in HIV-1-infected patients with suppressed viral load within 1 year after start of antiretroviral therapy. *Antiviral therapy*, 12(6), p.889‑897.

Wood, E., Kerr, T., Marshall, B.D.L., Li, K., Zhang, R., Hogg, R.S., Harrigan, P.R. & Montaner, J.S.G., 2009. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, p.b1649.

Wringe, A., Isingo, R., Urassa, M., Maiseli, G., Manyalla, R., Changalucha, J., Mngara, J., Kalluvya, S. & Zaba, B., 2008. Uptake of HIV voluntary counselling and testing services in rural Tanzania: implications for effective HIV prevention and equitable access to treatment. *Tropical Medicine & International Health: TM & IH*, 13(3), p.319‑327.

Young, S.D., Hlavka, Z., Modiba, P., Gray, G., Van Rooyen, H., Richter, L., Szekeres, G. & Coates, T., 2010. HIV-Related Stigma, Social Norms, and HIV Testing in Soweto and Vulindlela, South Africa: National Institutes of Mental Health Project Accept (HPTN 043). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 55(5), p.620-624.

Zaidi, J., Grapsa, E., Tanser, F., Newell, M.-L. & Bärnighausen, T., 2013. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment: *AIDS*, 27(14), p.2301‑2305.

Zeger, S.L., Liang, K.Y. & Albert, P.S., 1988. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics*, 44(4), p.1049‑1060.

Annexes

A. Questionnaire de suivi de l'étude Temprano Social- ANRS 12239.

B. Liste des questions extraites du questionnaire de l'enquête EIS-CI 2005 pour la construction des scores de connaissances relatives au VIH et de stigmatisation envers les PVVIH.

C. *Note de synthèse sur le dépistage du VIH en Côte d'Ivoire*, adressée au Pr N'Dri-Yoman Thérèse, Ministre de la Santé et de la Lutte contre le SIDA (21 novembre 2011).

D. Article: *Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities* (2012) PLOS ONE 7: e41353

E. Article: *Effect of Early Antiretroviral Therapy on Sexual Behaviors and HIV-1 Transmission Risk Among Adults With Diverse Heterosexual Partnership Statuses in Cote d'Ivoire* (2013) *Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1093/infdis/jit470

Annexe A : Questionnaire de suivi de l'étude Temprano Social- ANRS 12239.

Numéro d'inclusion: |___||___| / |___||___||___| Timing : **M** |___||___||___| **TEMPRANO- ANRS 12136**

***Version du** 15/01/2010*

FICHE D'ENQUETE SOCIALE - *A REMPLIR PAR* - L'ASSISTANT SOCIAL

A M0A, M12, M12A, M24, M24A

Centre investigateur : SMIT ❒[1] CIRBA ❒[2] USAC ❒[3] CEPREF ❒[4] CNTS ❒[5] LPA ❒[6] HGA ❒[7] AKT ❒[8] |___|

Date du jour : |___||___| / |___||___| / |___||___| |___||___| / |___||___| / |___||___|

POUR TOUTES LES QUESTIONS CI-DESSOUS, SI LE SUJET NE SOUHAITE PAS REPONDRE, MARQUER NSPR [99]

SECTION I : CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

I.1. Statut matrimonial actuel : Célibataire ❒[1] Marié monogame ❒[2] Marié polygame ❒[3] Concubinage ❒[4] Divorcé ❒[5] Veuf ❒[6] Séparé ❒[7] |___|

I.2. Votre situation matrimoniale a-t-elle changé depuis l'an dernier ? Non ❒[1] Oui, mon conjoint est décédé ❒[2] Oui, je me suis séparée d'avec mon conjoint ❒[3] Oui, j'ai un nouveau conjoint ❒[4] Oui, je me suis mariée officiellement ❒[5] Oui, j'ai une nouvelle co-épouse ❒[6] |___|

I.3. Avec qui vivez-vous ? *Plusieurs réponses possibles*

Seul/e	Oui ❒[1] Non ❒[0]	
Si non :		
Conjoint/e	Oui ❒[1] Non ❒[0]	
Enfant/s	Oui ❒[1] Non ❒[0]	
Parents	Oui ❒[1] Non ❒[0]	
Parents du (de la) conjoint(e)	Oui ❒[1] Non ❒[0]	
Coépouse(s)	Oui ❒[1] Non ❒[0]	
Autre(s) (préciser)	Oui ❒[1] Non ❒[0]	

I.4. Au total, combien de personnes (y compris les enfants) vivent avec vous dans le même logement ? |___||___| |___||___|

I.5. Combien de personnes apportent des revenus pour faire vivre le ménage ? |___||___| |___||___|

I.6. Dans quel type de logement vivez-vous ? Habitat individuel ❒[1] Cour commune ❒[2] |___|

I.7. Comment pourriez-vous qualifier votre habitat ? *Suggérer les deux réponses* Habitat précaire (bidonville) ❒[1] Habitat non précaire ❒[2] |___|

I.8. Quelle est votre occupation actuelle ? _____ |___||___|

I.9. Quelle est votre statut dans cette occupation ? Indépendant ❒[1] Employé ❒[2] Employeur ❒[3] Apprenti/aide familiale ❒[4] Autre(s) (préciser) ❒[5] _____ |___|

I.10. Au cours des 6 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous exercé cette profession/ occupation ? Jamais ❒[1] Quelques fois ❒[2] La plupart du temps ❒[3] Tout le temps ❒[4] |___|

I.11. Dans quel secteur d'activité exercez-vous ? Public ❒[1] Privé ❒[2] Informel ❒[3] Sans objet ❒[4] |___|

I.12. Combien de repas prenez-vous habituellement par jour? |___| |___|

Si moins de 3/jour, pourquoi ? _____

SECTION II : Questionnaire vie affective et Sexuelle

II.1. Au cours des 12 derniers mois, avec combien de personnes avez-vous eu des rapports sexuels ? *Comptez le/la partenaire principal(e) ou la personne avec laquelle vous vivez* |___| |___|

Si 0, passez à la section III

FICHE D'ENQUETE SOCIALE - *A REMPLIR PAR* - L'ASSISTANT SOCIAL

A M0A, M12, M12A, M24, M24A

II.2. Depuis quand a eu lieu votre dernier rapport sexuel ? Moins d'un mois ❒[1] Entre un mois et un an ❒[2] |___|

II.3. Où ce rapport a-t-il eu lieu ? Abidjan ❒[1] Hors d'Abidjan ❒[2] |___|

II.4. A quelle occasion a eu lieu ce rapport sexuel ? Dans le lieu de résidence habituel ❒[1] Voyage❒[2] Sortie❒[3] |___|
Autre(s) (préciser) ❒[4] _____

II.5. La personne avec qui vous avez eu ce rapport vit-elle dans le même logement que vous ?
C'est votre conjoint et partenaire habituel et vous habitez ensemble ❒[1] |___|
C'est votre partenaire et vous ne vivez pas ensemble❒[2]
C'est un(e) partenaire occasionel(le) ❒[3]
C'est un nouveau partenaire ❒[4]

II.6. Avez-vous utilisé un préservatif lors de ce rapport ? Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

II.7. Diriez-vous que vous êtes amoureux (se) de ce partenaire ? Oui ❒[1] Non ❒[0] Ne sait pas ❒[8] |___|

II.8. Depuis combien de temps dure cette relation sexuelle ? Plus d'un an ❒[1] Entre 6 mois et un an ❒[2]
Moins de 6 mois ❒[3] C'était la première fois ❒[4] |___|

II.9. Cette personne est-elle dépendante de vous financièrement? Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

II.10. Pour avoir ce rapport, avez-vous donné de l'argent? Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

II.11. Pour avoir ce rapport, avez-vous reçu de l'argent? Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

II.12. Cette personne connaissait-elle votre statut VIH ? Oui ❒[1] Non ❒[0] Ne sait pas ❒[8] |___|

II.13. Connaissiez-vous son statut VIH ? Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

Si la réponse est non, passez à la question II.15

II.14. Quel était ce statut ? VIH+ ❒[1] VIH- ❒[0] |___|

II.15. Avez-vous déjà eu des rapports sexuels avec d'autres hommes (femmes) ? *(rapports homosexuels)* Oui ❒[1] Non❒[0] |___|

SECTION III : Stigmatisation et soutien

III.1. Quelqu'un de votre entourage connaît-il votre statut VIH ? Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

Si oui :

Partenaire(s) ---------- Oui ❒[1] Non ❒[0] Sans objet ❒[8] |___|

Autre(s) personne(s) vivant sous le même toit ---------- Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

Si oui : Enfants ❒[1] Père ❒[2] Mère ❒[3] Frère(s) ❒[4] Sœur(s) ❒[5] Autre(s) parent(s) ❒[6] coépouse ❒[7]

Autre(s) (préciser) ❒[8] _____ |___|

Autre(s) personne(s) ne vivant pas sous le même toit Oui ❒[1] Non ❒[0] |___|

Si oui : Enfants ❒[1] Père ❒[2] Mère ❒[3] Frère(s) ❒[4] Sœur(s) ❒[5] Autre(s) parent(s) ❒[6] Voisin(s) ❒[7]

Employeur(s) ❒[8] Ami(s) ❒[9] Autre(s) (préciser) ❒[10] _____ |___|

FICHE D'ENQUETE SOCIALE - *A REMPLIR PAR* - L'ASSISTANT SOCIAL
A M0A, M12, M12A, M24, M24A

III.2. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été traité de façon injuste à cause de votre infection VIH ? Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Si non, passez à la question III.4

III.3. Si oui, était ce une des situations suivantes? *Plusieurs réponses possibles*

III.3.a. Amis et famille

Des amis ou des membres de votre famille hésitent à vous embrasser ou à vous laisser embrasser leurs enfants ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

On ne veut pas manger dans le même plat que vous ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

On lave votre linge/votre vaisselle à part de celui des autres ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Votre partenaire/conjoint vous a quitté à cause de votre séropositivité au VIH ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Autres expériences de stigmatisation de la part des amis ou de la famille ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Si oui, préciser _____

III.3.b. Entourage social et professionnel

Certains collègues ne veulent pas travailler avec vous ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Vous avez dû quitter votre emploi à cause de votre séropositivité au VIH ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Certaines personnes vous évitent ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Vous avez dû changer de logement à cause de votre séropositivité au VIH ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Avez-vous dû quitter votre église/groupe religieux à cause de votre statut VIH ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Autres expériences de stigmatisation de l'entourage social ou professionnel ? ---------- Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Si oui, préciser _____

III.3.c. Milieu hospitalier

Des professionnels de la santé ont refusé de vous soigner à cause de votre statut VIH ? Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Certains professionnels de la santé ont eu des propos blessants envers vous (vous ont «mal parlé») à cause de votre statut VIH ? Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Autres expériences de stigmatisation dans le milieu hospitalier ? Oui ❐[1] Non❐[0] |___|

Si oui, préciser _____

III.4. Vous sentez-vous seul(e) ? Oui ❐[1] Non ❐[0] Ne sait pas ❐[5] |___|

FICHE D'ENQUETE SOCIALE - *A REMPLIR PAR* - L'ASSISTANT SOCIAL

A M0A, M12, M12A, M24, M24A

III.5. Avez-vous peur que quelqu'un en particulier connaisse votre statut VIH ? Oui ❐[1] Non ❐[0] |___|

Si oui, qui ? Plusieurs réponses possibles

Partenaire	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Père	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Mère	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Frère(s)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Sœur(s)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Autre(s) parent(s)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Amis	Oui ❐[1] Non ❐[0]	
Collègues	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Employeur	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Autre(s) (préciser)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	

III.6. Actuellement y a-t-il quelqu'un sur qui vous pouvez compter pour discuter de choses personnelles ou prendre une décision difficile ? Oui ❐[1] Non ❐[0] |___|

III.7. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous reçu le soutien moral dont vous aviez besoin ? Oui ❐[1] Oui mais pas assez ❐[2] Non ❐[3] Pas besoin de soutien❐[4] |___|

III.8. Au cours des 12 derniers mois, avez-vous reçu l'aide matérielle dont vous aviez besoin ? Oui ❐[1] Oui mais pas assez ❐[2] Non ❐[3] Pas besoin de soutien❐[4] |___|

III.9. si vous avez reçu un soutien moral ou matériel, de quelle personne(s)/groupe(s) avez-vous reçu un soutien ? (plusieurs réponses possibles)

Partenaire	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Père	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Mère	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Frère(s)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Sœur(s)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Autre(s) parent(s)	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Amis	Oui ❐[1] Non ❐[0]	
Collègues	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Employeur	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Religieux	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Association de quartier	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Association de village	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Association de région	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Association religieuse	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Tradipraticiens	Oui ❐[1] Non ❐[0] Sans objet ❐[8]	
Autre(s) (préciser)	Oui ❐[1] Non ❐[0]	

Nom de l'AS : _____ |___|

Annexe B : Liste des questions extraites du questionnaire de l'enquête EIS-CI 2005 pour la construction des scores de connaissances relatives au VIH et de stigmatisation envers les PVVIH.

Score de stigmatisation VIH (0-6)	Codage		% de réponses codant 1
Est-ce que vous achèteriez des légumes frais à un marchand ou à un vendeur si vous saviez que cette personne a le virus du SIDA ?	Non/NSP=1	Oui=0	52,3
Si un membre de votre famille contractait le virus du SIDA, souhaiteriez-vous que son état reste secret ?	Oui/NSP=1	Non=0	56,7
Si un de vos parents contractait le virus du SIDA, seriez-vous prêt à prendre soin de lui/elle dans votre propre ménage ?	Non/NSP =1	Oui=0	15,6
Si une enseignante a le virus du SIDA mais qu'elle n'est pas malade, est-ce qu'elle devrait être autorisée ou non à continuer d'enseigner à l'école?	Non/NSP =1	Oui=0	37,8
Les gens qui ont le SIDA devraient avoir honte d'eux-mêmes.	D'accord/NSP=1	Pas d'accord=0	29,3
On devrait reprocher aux gens qui ont le SIDA d'introduire le virus dans la communauté.	D'accord/NSP =1	Pas d'accord =0	35,9
Score moyen (écart-type)= 2,4 (1,5) /6	**Alpha de Cronbach= 0,51**		

Score de connaissance VIH (0-6)	Codage		% de réponses codant 1
Peut-on réduire le risque de contracter le virus du SIDA en ayant seulement un partenaire sexuel qui n'est pas infecté et qui n'a aucun autre partenaire?	Oui=1	Non/NSP =0	80,6
Peut-on contracter le virus du SIDA par des piqûres de moustiques ?	Non=1	Oui/NSP=0	47,9
Peut-on réduire le risque de contracter le virus du SIDA en utilisant un préservatif chaque fois qu'on a des rapports sexuels ?	Oui=1	Non/NSP =0	73,8
Peut-on contracter le virus du SIDA en partageant de la nourriture avec une personne atteinte du SIDA?	Non =1	Oui/NSP =0	68,4
Peut-on réduire le risque de contracter le virus du SIDA en s'abstenant de rapports sexuels?	Oui =1	Non/NSP =0	77,2
Peut-on contracter le virus du SIDA par sorcellerie ou par des moyens supranaturels?	Non =1	Oui/NSP=0	57,5
Score moyen (écart-type)= 3.9 (1.7) /6	**Alpha de Cronbach = 0,69**		

Annexe C : Note de synthèse sur le dépistage du VIH en Côte d'Ivoire

Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique (Côte d'Ivoire)
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Côte d'Ivoire)
Ministère de la lutte contre le VIH/SIDA (Côte d'Ivoire)
Ministère de l'Économie et des Finances (Côte d'Ivoire)
Ambassade de France en Côte d'Ivoire (France)
Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales – ANRS (France)
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale – Inserm (France)
Université Victor Segalen Bordeaux 2 (France)

Programme PAC-CI
Site ANRS de Côte d'Ivoire

Xavier Anglaret

Abidjan, 21 Novembre 2011

Professeur N'Dri-Yoman Thérèse
Ministre de la Santé et de la Lutte contre le SIDA

Objet : Note de synthèse sur le dépistage du VIH en Côte d'Ivoire

Madame le Ministre,

Comme discuté il y a quelques jours, je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint une note de synthèse concernant la fréquence et les freins sociaux au dépistage du VIH en Côte d'Ivoire.

Cette note a été rédigée par Kevin Jean, de l'équipe de France Lert (Inserm UMR-S 1018), suite à une analyse sur la base de données de la dernière Enquête sur les Indicateurs du SIDA en Côte d'Ivoire.

L'équipe Inserm UMR-S 1018 a récemment initié une collaboration avec l'ENSEA et PACCI pour des recherches sur les freins au dépistage : cette analyse en est la première étape.

Je vous prie d'agréer, Madame le Ministre, l'expression de mes respectueuses salutations.

Xavier Anglaret

Cc : Dr Virginie Ettiegne-Traore, directrice PNPEC, Pr S Eholie, Coordonateur adjoint PACCI

Programme Pac-ci – 18 BP 1954, Abidjan 18, Côte d'Ivoire
Tél : +225 21 75 59 60 ; Fax : +225 21 24 90 69 ; Courriel : Xavier.Anglaret@pacci.ci

Analyse des freins sociaux au dépistage VIH en Côte d'Ivoire :

Note de synthèse - 21 Novembre 2011

Proposée par l'équipe Inserm UMR-S 1018 (Villejuif, France)

Avec le soutien du programme PAC-CI (Abidjan), de l'Ecole Nationale Supérieure de Statistique et d'Economie Appliquée (ENSEA, Abidjan) et du Centre Population et Développement (CEPED, Paris).

Le dépistage précoce est un maillon clé de la nouvelle approche de lutte contre le VIH en augmentant le bénéfice individuel du traitement, en réduisant la transmission de la mère à l'enfant et en contribuant à la prévention grâce au potentiel préventif du traitement ARV des personnes infectées. Or, on observe encore à l'heure actuelle un retard au diagnostic pénalisant les patients et contribuant à la poursuite des transmissions. Pour guider les futures stratégies de dépistage en Côte d'Ivoire, nous avons étudié les déterminants du recours au dépistage.

Sur la base des données de l'Enquête sur les Indicateurs du SIDA en Côte d'Ivoire (EIS-CI) 2005 réalisée par l'Institut National de la Statistique (INS), nous avons mené une analyse afin, d'une part, de quantifier le recours au dépistage du VIH en Côte d'Ivoire, et d'autre part, à l'aide d'analyses par régression logistique, d'identifier dans quelle mesure les facteurs géographiques, économiques, sociaux ainsi que les comportements sexuels et les attitudes et connaissances vis-à-vis du VIH/SIDA étaient associés à un dépistage récent (dans les 24 derniers mois). Rappelons que dans cette enquête EIS-CI un dépistage anonyme et non corrélé était proposé aux personnes enquêtées.

Au sein de l'échantillon représentatif à l'échelle nationale de 5183 femmes et 4503 hommes interrogés en face-à-face d'octobre 2004 à octobre 2005, 87% des participants déclaraient n'avoir jamais été dépistés et seuls 7,9% (9,5% des femmes et 6,1% des hommes) déclaraient l'avoir été dans les 24 derniers mois. Parmi les femmes déjà testées au moins une fois auparavant, la moitié l'avaient été en prénatal. Enfin, 81% des personnes dépistées séropositives au cours de l'étude n'avaient jamais été dépistées auparavant donc ne connaissaient pas leur sérologie.

Il existait une hétérogénéité régionale du recours antérieur au dépistage VIH, avec notamment un taux de dépistage antérieur plus élevé à Abidjan que dans les autres régions du pays (8,5% vs. 5,3% chez les hommes ; 18,4% vs. 6,5% chez les femmes). Le taux de dépistage augmentait avec le niveau de bien-être économique (quintile le plus riche versus quintile le moins riche : 10,4% vs. 3,2% chez les hommes ; 14,3% vs. 3,4% chez les femmes), et de niveau d'éducation (éducation secondaire vs. aucune scolarisation : 8,9% vs. 4,1% chez les hommes ; 16,2% vs. 6,2% chez les femmes). Les comportements sexuels (mesurés en nombre de partenaires sexuels au cours de la vie) semblaient avoir une influence chez les femmes, chez qui le recours au dépistage était moins important pour celles déclarant un partenaire sexuel unique comparé à celles ayant eu au moins 2 partenaires (5,0% vs. 11,6%). Cette association n'était pas retrouvée chez les hommes. Les hommes rapportant une activité professionnelle présentaient un taux de dépistage récent significativement plus faible que les autres (4,9% vs. 9,9%).

Enfin, une mauvaise connaissance du VIH/SIDA, et notamment de ses modes de transmission, était significativement associée à un moindre recours au dépistage chez les hommes comme chez les femmes, (bas niveau de connaissance versus haut niveau : 3.1% vs. 8.9% chez les hommes, 3.6% vs. 14.2% chez les femmes). Toutes les différences de recours au dépistage mises à jour ici restaient observables même lorsque tous les facteurs étaient pris en compte simultanément.

De façon notable, chez les femmes, les soins prénataux jouaient un rôle majeur sur l'accès au dépistage. Les femmes s'étant vues proposer un test de dépistage lors de soins prénataux durant les 2 dernières années déclaraient à 62,7% avoir été testées, alors que ce taux n'était que de 5,3% parmi les autres, ce qui rend compte d'une bonne acceptabilité du test proposé par les agents de santé. En

Programme Pac-ci – 18 BP 1954, Abidjan 18, Côte d'Ivoire
Tél : +225 21 75 59 60 ; Fax : +225 21 24 90 69 ; Courriel : Xavier.Anglaret@pacci.ci

outre, les différences de recours au dépistage en fonction de la région, du niveau socio-économique, du nombre de partenaires sexuels et du niveau de connaissances sur le VIH étaient nettement moins marquées lorsque le test avait été effectué dans le cadre des soins prénataux.

Ces résultats obtenus en population générale soulèvent plusieurs pistes quant aux futures stratégies de dépistage :

- Ils indiquent une bonne acceptabilité du test prénatal proposé par les agents de santé chez les femmes alors que cette proposition n'existe pas pour les hommes actuellement et ne peut donc être évaluée. L'OMS recommande de développer le dépistage à l'initiative des soignants lors des recours aux services de santé.

- Ils montrent l'existence de déterminants individuels du recours au dépistage en termes de connaissances sur le VIH (pour les hommes et les femmes) et de comportements (pour les femmes) qui peuvent inciter à poursuivre les campagnes d'information pour soutenir le recours au dépistage en parallèle des autres stratégies plus axées sur les professionnels de santé.

- L'association chez les hommes comme chez les femmes avec le niveau d'éducation et la situation économique suggère de veiller à inclure dans les stratégies de communication une attention particulière pour les populations les moins favorisées et les moins éduquées.

- Le moindre recours aux tests des hommes qui travaillent, qui pourrait être expliqué par leur difficulté à se rendre dans un centre de dépistage sur leurs horaires de travail, suggère d'améliorer l'accessibilité du dépistage par des dispositifs adaptés.

- L'accessibilité du dépistage doit être améliorée dans les zones rurales et plus généralement hors d'Abidjan.

- Des méthodes innovantes, mises en place dans certains pays d'Afrique sub-saharienne pour favoriser le dépistage des populations, ont montré de très bons résultats. Il s'agit par exemple du dépistage mobile, du dépistage en porte-à-porte ou encore du dépistage en entreprise.

Malgré la recommandation pour le dépistage en *opt-out*, adoptée en Côte d'Ivoire en 2006, et les investissements substantiels dans la prévention VIH, différentes sources (ONUSIDA, Ministère de la Santé) ne font état que de progressions limitées en ce qui concerne le dépistage en population générale ou chez les femmes enceintes. Ces conclusions, obtenues à partir de données datant de 2004-2005, semblent donc toujours pertinentes.

Cette analyse a été conduite dans le cadre de la thèse de Kevin Jean, sous la direction de Rosemary Dray-Spira sur les déterminants et les conséquences du dépistage du VIH en Côte d'Ivoire.

Correspondance : Inserm UMR-S 1018 (Directrice : France Lert), Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France ; e-mail : kevin.jean@inserm.fr, rosemary.dray-spira@inserm.fr

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities

Kévin Jean[1,2]*, Xavier Anglaret[3,4], Raoul Moh[3], France Lert[1,2], Rosemary Dray-Spira[1,2]

1 Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health – Center for Research in Epidemiology and Population Health, INSERM U1018, Villejuif, France, **2** UMRS 1018, Université de Versailles Saint-Quentin, Villejuif, France, **3** PAC-CI Program, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, **4** INSERM U897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

Abstract

Background: Expanding HIV testing requires a better understanding of barriers to its uptake. We investigated barriers to HIV testing in Côte d'Ivoire, taking into account test circumstances (client vs. provider-initiated).

Methods: We used data from the 2005 nationally representative Demographic and Health Survey conducted in Côte d'Ivoire. Socio-demographic characteristics, sexual behaviour and knowledge and attitudes toward HIV/AIDS associated with recent (<2 years) HIV testing were identified using gender-specific univariate and multivariate logistic regressions. Among women, differential effects of barriers to testing according to test circumstance (whether they have been offered for a prenatal test or not) were assessed through interaction tests.

Results: Recent HIV testing was reported by 6.1% of men and 9.5% of women (including 4.6% as part of antenatal care). Among men, having a low socioeconomic status, having a low HIV-related knowledge level and being employed [compared to those inactive: adjusted Odds Ratio (aOR) 0.46; 95% confidence interval (CI) 0.25–0.87] were associated with lower proportions of recent HIV testing. Among women without a prenatal HIV testing offer, living outside the capital (aOR 0.38; CI 0.19–0.77) and reporting a unique lifetime sexual partner constituted additional barriers to HIV testing. By contrast, among women recently offered to be tested in prenatal care, none of these variables was found to be associated with recent HIV testing.

Conclusions: Various dimensions of individuals' characteristics constituted significant barriers to HIV testing in Côte d'Ivoire in 2005, with gender specificities. Such barriers are substantially reduced when testing was proposed in the framework of antenatal care. This suggests that provider-initiated testing strategies may help overcome individual barriers to HIV testing.

Citation: Jean K, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R (2012) Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities. PLoS ONE 7(7): e41353. doi:10.1371/journal.pone.0041353

Editor: Paula Braitstein, Indiana University and Moi University, United States of America

Received April 17, 2012; **Accepted** June 20, 2012; **Published** July 18, 2012

Copyright: © 2012 Jean et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Kévin Jean is the recipient of a PhD grant from the EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique)-School of Public Heath, Rennes, France. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: kevin.jean@inserm.fr

Introduction

As the gatekeeper of a large panel of HIV/AIDS services, timely HIV testing plays a central role in the fight against the HIV epidemic. Among HIV-negative people, pre- and post-test counselling is an opportunity of primary prevention [1,2]. Among HIV-positive people, it allows psychosocial support, linkage to care, treatment and prevention of the transmission, especially prevention of the mother-to-child transmission [3–6]. A recent study demonstrated the efficacy of early antiretroviral therapy for the prevention of HIV transmission [7], and studies based on mathematical models suggest that the *Test and Treat* strategy, consisting of treating every HIV-infected person as soon as diagnosis is made, might curb the epidemic [8]. For all these reasons, there is currently an international consensus to expand HIV testing in high-prevalence countries.

Improving HIV testing requires a better understanding of barriers and facilitators to its uptake on a voluntary basis in the general population. Indeed, although previous studies identified determinants of HIV testing in various contexts [9–19], some questions remain unanswered. Contextual factors, including coverage and accessibility of HIV testing facilities, play a key role [20]. Wealth and education have been consistently found to be positively associated with HIV testing across studies [9,12,14,16]; however, the association with other individual characteristics including sexual behaviour [14,18] or knowledge and attitudes toward HIV/AIDS [15,17] has been reported more inconsistently, suggesting that these associations may vary according to epidemiological and social context as well as according to gender [15,18]. In addition, determinants of HIV testing probably differ according to the test circumstances, either client-initiated (corresponding to the test generally referred to as Voluntary Counselling and Testing, VCT), or initiated by the health care provider either with opt-in or opt-out approaches [21]. However, most studies on determinants of HIV testing did not account for test circumstance [9,12–18].

In Côte d'Ivoire, a large West African country, HIV prevalence in adults is currently estimated at 3.4% [22]. HIV testing, which

relies principally on prenatal testing, VCT and diagnostic testing, has been announced free of charge by Côte d'Ivoire health authorities since 2004. However, the number of people aged 15 and older who received HIV counselling and testing in the past 12 months was estimated at 84.6 per 1000 in 2010 [22]. This is 3 times lower than that the HIV testing rate targeted by Côte d'Ivoire health authorities for 2010 (250/1000) [23], and 3 to 6 times lower than rates reported from East or South African countries (*e.g.* Ethiopia 236/1000, South Africa 240/1000, Rwanda 469/1000 [22]).

Using a nationally representative survey conducted in 2005, our objective was to identify socio-demographic characteristics, sexual behaviour and knowledge and attitudes toward HIV/AIDS that constitute barriers to HIV testing in Côte d'Ivoire, taking into account the circumstances of the test (client- or provider- initiated).

Methods

Study design

Data were collected in Côte d'Ivoire between August and October 2005, according to the Demographic and Health Survey (DHS) protocol [24]. To ensure national-scale representativeness, a two-stages sampling design was used and sampling weights were computed [25]. A randomized sample of household was drawn. In each randomized household, all members aged 15–49 years were proposed to participate. Those consenting were interviewed through face-to-face questionnaire. Participants were asked to provide a blood sample to assess HIV prevalence and its distribution. The results of the HIV test were not disclosed to participants, who were invited to use proximate VCT settings.

Data collected

Participants were asked if they had ever been tested for HIV, and if so, the time since their last test. Women reporting a birth in the 2 years prior the interview were asked whether they had been offered HIV test as part of prenatal care in the past 2 years.

Socio-demographic characteristics collected at the time of interview included age, educational level (none/primary/secondary or more), family status (single/living in union/separated or widowed), employment status (student/employed/unemployed/inactive including housewives and disabled or retired individuals) and region of residence (Abidjan/other regions). Wealth was assessed through the DHS' wealth index, which takes into account a set of home-scale variables reflecting economic status (*e.g.* type of toilets, of flooring) [26]. This wealth index was classified from *Poorest* to *Richest* according to the quintiles of its distribution.

Sexual behaviour was assessed through number of lifetime sexual partners (for men: 1–3/4–10/>10; for women: 1/2/>2), age at first intercourse (<18/≥18 for men, <16/≥16 for women) and condom use at last intercourse.

The DHS questionnaire includes a set of questions on knowledge and attitudes toward HIV and people living with HIV/AIDS (PLWHA) usually used by UNAIDS [27]. A score of HIV-related knowledge was obtained by combining six questions on HIV transmission, a higher score reflecting a higher level of knowledge (See Table S1). The level of HIV-related knowledge was categorized as low, medium or high based on gender-specific tertiles of the distribution (among men: ≤3/4–5/6; among women: ≤2/3-4/5-6). Similarly, six questions regarding opinions and attitudes toward PLWHA were combined to compute a score of internalized stigma, a higher score reflecting a higher level of negative attitudes toward PLWHA (See Table S1). The level of HIV stigma was dichotomized as low (≤2) vs. high (>2).

Statistical analysis

Analyses were restricted to participants with complete data for the variables of interest. We excluded participants reporting having never heard of AIDS, who were not asked about items related to HIV/AIDS including HIV testing, and those who had never had sexual intercourse, who were considered out of the field of the study. Because attitudes toward testing are highly susceptible to vary by gender [21], all analyses were stratified according to sex. Among women, analysis was stratified according to whether they reported having been offered an HIV test as part of antenatal care in the past two years or not. Women who had attended antenatal care in the past two years but who reported not having been proposed HIV testing as part of this care and those who did not attend antenatal care in the past two years were grouped together as a population having not been proposed for HIV test by a health provider.

Percentage of recent (<2 years) HIV testing was estimated overall and according to socio-demographic characteristics, sexual behaviour, and levels of HIV-related knowledge and stigma. Comparisons of the proportion of recent HIV testing across categories of each covariate of interest were performed using univariate and multivariate logistic regression models. Variables considered in the multivariate models included age, region of residence, and all other variables associated with recent HIV testing with a p-value <20% in univariate analysis.

To investigate differences according to the circumstances of testing among women, we also computed, for each covariate, a logistic model including the studied covariate, the stratification variable (*i.e.* whether the test had been proposed as part of antenatal care or not) and a term of interaction between these two variables. Significance of the interaction term was assessed through Wald Chi-Square test. All analyses were conducted using SAS statistical software version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) and accounted for the sampling design using weights provided by DHS [25].

Results

Characteristics of the study population

Of a total of 5183 women and 4503 men interviewed (interview response rate: 85.9% for women, 83.6% for men), 749 women and 420 men having never heard about HIV/AIDS were excluded. An additional 347 women and 474 men having never had sexual intercourse and 205 women and 171 men with missing data were excluded. Eventually, 3882 women and 3438 men were included in the present analysis. Distributions of socio-demographic, behavioural and HIV-related characteristics are presented in Table 1. As shown in Table S2, included individuals were older, more likely to live in Abidjan, to be wealthy, highly educated, and to live in union than individuals excluded from the analysis (for each variable: $p<0.001$ among men and women).

Among the included population, about a fourth of the population lived in the economic capital, Abidjan. Among women (51.5%), median age was 27; it was 29 among men. Almost two thirds (63.1%) of women and half (49.7%) of men lived in union, among whom 26.0% and 14.7%, respectively, reported living in polygamous union. In median, men reported 5 lifetime sexual partners (2 among women) and becoming sexually active at 17 (16 among women). Their mean score were 4.2 for HIV-related knowledge (3.7 among women) and 2.2 for HIV stigma score (2.6 among women).

Table 1. Weighted distribution of socio-demographic, behavioural and HIV-related characteristics among the included population (DHS Côte d'Ivoire, 2005).

		Men (N = 3438)	Women (N = 3882)
Age			
15–19		12.08	18.15
20–24		22.02	23.79
25–29		20.12	18.47
30–34		15.80	14.88
35–49		29.99	24.71
Region			
Abidjan		27.31	25.32
Other regions		72.69	74.68
Wealth index			
Poorest		15.88	15.06
Poorer		18.49	18.57
Middle		19.79	19.68
Richer		21.42	22.84
Richest		24.43	23.85
Educational level			
No education		32.35	51.50
Primary		24.86	28.89
Secondary		42.79	19.61
Employment status			
Working		74.63	65.12
Unemployed		10.54	4.96
Student		13.48	7.07
Other inactive		1.35	22.85
Family situation			
Single		43.42	27.00
Living in union		49.73	63.11
Separated/widowed		6.85	9.89
Number of lifetime sexual partners			
Men	**Women**		
1–3	1	33.65	32.49
4–9	2	35.82	26.19
10 or +	3 or +	30.53	41.32
Age at first sexual intercourse			
Men	**Women**		
<18	<16	55.94	47.09
18 or +	16 or +	44.06	52.91
Reported use of condom at last intercourse			
No/NA		72.92	86.56
Yes		27.08	13.44
HIV stigma score			
Men	**Women**		
≤2	≤2	63.44	55.20
>2	>2	36.56	44.80
HIV-related knowledge score			
Men	**Women**		
≤3	≤2	26.39	20.61
4–5	3–4	46.85	38.63
6	5–6	26.76	40.76
Recent HIV test			
No		93.86	90.53
Yes		6.14	9.47

doi:10.1371/journal.pone.0041353.t001

History of HIV testing

Among men, 11.1% reported having ever been tested for HIV, and 6.1% reported a test in the past two years. Among women, these proportions were 15.1% and 9.5%, respectively. Overall, 13.0% of the women had attended prenatal care in the past two years, among whom 29.9% reported having been proposed prenatal HIV testing. The percentage of recent HIV testing was 62.7% in women who reported a testing proposal as part of prenatal care in the past two years and 5.3% in women who did not ($p<0.001$). Overall, 48.4% of women reporting a recent HIV test had been proposed HIV testing as part of prenatal care in the past two years.

Among respondents identified as HIV-positive through the HIV prevalence survey, 80.4% (75.3% of men and 82.6% of women) reported having never been tested for HIV.

Factors associated with recent HIV testing among men

Among men, the proportions of recent HIV testing differed according to socio-demographic characteristics and levels of HIV-related knowledge and stigma (Table 2). Percentage of testing decreased with wealth (richest quintile vs. poorest: 10.4% vs. 3.2%, $p<0.001$). This percentage was also lower among men who had no or only primary education compared to those more educated, among those with a high HIV stigma score and those with a low HIV-related knowledge score. None of the sexual behaviour variables was associated with recent HIV testing in men.

In multivariate analysis, age, employment status, family status and level of HIV-related knowledge were independently associated with the likelihood of recent HIV testing (Table 2). Compared to the overall group of men who were out of employment (*i.e.* those unemployed, students or inactive), men who were employed were less likely to have been tested [adjusted Odds Ratio (aOR) 0.46, 95%; Confidence Interval (CI) 0.25–0.87]. Those living in union (compared to those separated or widowed) and those with a low level of HIV-related knowledge also had a lower odds of testing. In addition, the likelihood of recent HIV testing tended to decrease with material deprivation (per wealth index quintile decrease: aOR 0.75, 95%; CI 0.56–1.03).

Factors associated with recent HIV testing among women, according to whether they reported having been proposed HIV testing as part of antenatal care or not

As shown in Table 3, characteristics associated with recent HIV testing among women in univariate analysis differed according to whether they reported having been proposed HIV testing as part of antenatal care (N = 205) or not (N = 3677). Among women who did not report having received a prenatal testing proposal, recent testing percentage was lower among those living outside Abidjan

Table 2. Characteristics associated with recent HIV testing among men in univariate and multivariate analysis (N = 3438).

	% recently tested (N = 133)	Univariate		Multivariate	
		Unadjusted OR	95% CI	Adjusted OR[1]	95% CI
Age					
15–19	4.96	0.47	0.19; 1.17	0.33	0.12 ; 0.93
20–24	3.24	0.30	0.14; 0.63	0.24	0.12 ; 0.49
25–29	9.97	ref.	ref.	ref.	ref.
30–34	7.55	0.74	0.33; 1.67	0.77	0.31 ; 1.95
35–49	5.43	0.52	0.26; 1.03	0.65	0.34 ; 1.21
Region					
Abidjan	8.5	ref.	ref.	ref.	ref.
Other regions	5.25	0.60	0.32; 1.11	1.41	0.56 ; 3.52
Wealth index					
per quintile decrease		0.72	0.59; 0.86	0.76	0.55 ; 1.03
Educational level					
No education	4.14	0.44	0.29; 0.67	0.82	0.47 ; 1.46
Primary	4.01	0.43	0.20; 0.93	0.68	0.28 ; 1.65
Secondary	8.89	ref.	ref.	ref.	ref.
Employment status					
Working	4.87	0.42	0.22; 0.79	0.56	0.25 ; 1.26
Unemployed	10.95	ref.	ref.	ref.	ref.
Student	7.90	0.70	0.29; 1.69	1.00	0.34 ; 2.94
Other inactive	20.76	2.13	0.28;15.96	2.86	0.50 ;16.53
Family situation					
Single	6.20	0.38	0.15; 0.96	0.39	0.11 ; 1.37
Living in union	4.88	0.29	0.15; 0.58	0.34	0.13 ; 0.87
Separated/widowed	14.84	ref.	ref.	ref.	ref.
Number of lifetime sexual partners					
1–3	5.83	0.81	0.35; 1.85		
4–10	5.59	0.77	0.46; 1.30		
>10	7.12	ref.	ref.		
Age at first intercourse					
<18	6.39	1.10	0.68; 1.79		
18 or more	5.82	ref.	ref.		
Reported use of condom at last intercourse					
No/NA	5.43	ref.	ref.	ref.	ref.
Yes	8.04	0.66	0.36; 1.21	0.86	0.50 ; 1.48
HIV stigma score					
Low	7.18	ref.	ref.	ref.	ref.
High	4.33	0.58	0.37; 0.93	0.96	0.60 ; 1.53
HIV-related knowledge score					
Low	3.1	0.33	0.19; 0.56	0.54	0.32 ; 0.91
Medium	6.29	0.69	0.35; 1.36	0.83	0.42 ; 1.66
High	8.87	ref.	ref.	ref.	ref.

OR Odds Ratio; CI Confidence Interval.

[1]Adjusted for age, region of residence and all other variables associated with recent HIV testing with a *p*-value<20% in univariate analysis.

doi:10.1371/journal.pone.0041353.t002

compared to those living in the capital. Testing proportion decreased with wealth (richest quintile vs. poorest: 10.1% vs. 0.9%, $p<0.001$). This proportion was also lower among women who had no or only primary education compared to those more educated, among those with a high level of stigma and those with a low level of HIV-related knowledge. Compared to those unemployed, employed women and housewives reported lower testing percentages. Testing proportions were lower among those with a unique (vs. multiple) lifetime sexual partners (1.3% vs. 7.3%, $p<0.001$),

Table 3. Characteristics associated with recent HIV testing among women in univariate analysis (N = 3882), according to whether they reported having been proposed an HIV test as part of antenatal care in the past two years or not.

	HIV testing proposed as part of antenatal care						Interaction *P*-value[1]
	No (N = 3677)			Yes (N = 205)			
	% recently tested (N = 115)	Unadjusted OR	95% CI	% recently tested (N = 112)	Unadjusted OR	95% CI	
Age							**0.1223**
15–19	3.42	0.62	0.29; 1.29	53.86	0.50	0.14 ; 1.76	
20–24	5.21	0.96	0.49; 1.87	54.48	0.51	0.20 ; 1.30	
25–29	5.43	ref.	ref.	70.17	ref.	ref.	
30–34	5.88	1.09	0.55; 2.14	83.74	2.19	0.65 ; 7.42	
35–49	6.24	1.16	0.44; 3.03	34.89	0.23	0.06 ; 0.85	
Region							**0.0257**
Abidjan	12.33	ref.	ref.	59.32	ref.	ref.	
Other regions	3.01	0.22	0.11; 0.44	68.37	0.68	0.26 ; 1.73	
Wealth index							**0.0137**
per quintile decrease		0.53	0.45; 0.62		0.94	0.70 ; 1.27	
Educational level							**0.0028**
No education	2.24	0.18	0.10; 0.30	65.01	0.81	0.36 ; 1.84	
Primary	6.60	0.55	0.34; 0.88	55.32	0.54	0.20 ; 1.46	
Secondary	11.48	ref.	ref.	69.64	ref.	ref.	
Employment status							**0.0240**
Working	5.28	0.35	0.12; 0.99	61.41	0.77	0.12 ; 4.92	
Unemployed	13.85	ref.	ref.	67.53	ref.	ref.	
Student	8.78	0.60	0.20; 1.79	37.65	0.29	0.03 ; 2.45	
Other inactive	2.27	0.14	0.05; 0.39	67.62	1.00	0.15 ; 6.60	
Family situation							**0.2682**
Single	4.93	0.90	0.34; 2.36	43.86	0.57	0.06 ; 5.62	
Living in union	5.41	0.99	0.43; 2.28	66.04	1.41	0.19;10.50	
Separated/widowed	5.45	ref.	ref.	58.02	ref.	ref.	
Number of lifetime sexual partners							**0.0058**
1	1.27	0.15	0.07; 0.30	66.61	1.41	0.52 ; 3.82	
2	6.04	0.74	0.37; 1.47	63.84	1.25	0.60 ; 2.60	
3 or more	7.99	ref.	ref.	58.65	ref.	ref.	
Age at first sexual intercourse							**0.5692**
<16	3.52	0.50	0.27; 0.90	57.85	0.68	0.32 ; 1.46	
16 or more	6.85	ref.	ref.	66.77	ref.	ref.	
Reported use of condom at last intercourse							**0.6322**
No/NA	4.63	0.47	0.24; 0.93	61.95	0.70	0.19 ; 2.51	
Yes	9.35	ref.	ref.	70.05	ref.	ref.	
HIV stigma score							**0.4194**
Low	7.40	ref.	ref.	66.22	ref.	ref.	
High	2.79	0.36	0.17; 0.94	54.48	0.61	0.27 ; 1.36	
HIV-related knowledge score							**0.1330**
Low	1.02	0.11	0.03; 0.34	56.42	0.70	0.23 ; 2.15	
Medium	4.07	0.44	0.22; 0.89	61.64	0.87	0.34 ; 2.24	
High	8.75	ref.	ref.	64.86	ref.	ref.	

OR Odds Ratio; CI Confidence Interval.

[1]*P*-value of the interaction term of a logistic model including each covariate separately, the stratification variable and an interaction term between these two variables.

doi:10.1371/journal.pone.0041353.t003

among those who started their sexual life early and among those who did not report condom use at last intercourse.

Among women who had received an HIV testing offer as part of antenatal care, no difference was observed in the percentages of recent HIV testing across the categories of the various covariates, excepted age. Terms of interaction between HIV-testing proposal and region of residence (interaction $p = 0.0257$), household economic wealth ($p = 0.0137$), educational attainment ($p = 0.0028$), employment status ($p = 0.0240$) and number of sexual partners ($p = 0.0058$) were significant, suggesting a significantly reduced associations between those variables and recent testing for women who had been offered a prenatal test compared to women who did not.

Table 4. Characteristics associated with recent HIV testing among women in multivariate analysis (N = 3882), according to whether they reported having been proposed an HIV test as part of antenatal care in the past two years or not.

	HIV testing proposed as part of antenatal care			
	No (N = 3677)		**Yes (N = 205)**	
	Adjusted[1] OR	**[95% CI]**	**Adjusted[1] OR**	**[95% CI]**
Age				
15–19	0.77	0.30 ; 1.97	0.53	0.14 ; 1.94
20–24	0.85	0.43 ; 1.67	0.53	0.21 ; 1.32
25–29	ref.	ref.	ref.	ref.
30–34	0.86	0.34 ; 2.13	2.09	0.60 ; 7.21
35–49	2.01	0.73 ; 5.54	0.22	0.06 ; 0.84
Region				
Abidjan	ref.	ref.	ref.	ref.
Other regions	0.38	0.19 ; 0.77	0.79	0.31 ; 2.00
Wealth index				
per quintile decrease	0.83	0.69 ; 1.00		
Educational level				
No education	0.51	0.28 ; 0.92		
Primary	0.93	0.54 ; 1.60		
Secondary	ref.	ref.		
Employment status				
Working	0.49	0.21 ; 1.14		
Unemployed	ref.	ref.		
Student	0.49	0.15 ; 1.60		
Other inactive	0.30	0.11 ; 0.88		
Number of lifetime sexual partners				
1	0.31	0.14 ; 0.69		
2	1.06	0.52 ; 2.19		
3 or more	ref.	ref.		
Age at first sexual intercourse				
<16	0.69	0.37 ; 1.30		
16 or more	ref.	ref.		
Reported use of condom at last intercourse				
No/NA	0.81	0.37 ; 1.75		
Yes	ref.	ref.		
HIV stigma score				
Low	ref.	ref.		
High	0.77	0.36 ; 1.63		
HIV-related knowledge score				
Low	0.23	0.06 ; 0.83		
Medium	0.58	0.26 ; 1.28		
High	ref.	ref.		

OR Odds Ratio; CI Confidence Interval.

[1]Adjusted for age, region of residence and all other variables associated with recent HIV testing with a *p*-value<20% in univariate analysis.

doi:10.1371/journal.pone.0041353.t004

Results of the multivariate regression among women are presented in Table 4. Among women who were offered a prenatal test, none of the studied variables appeared to be independently associated with the likelihood of HIV testing. Among other women, controlling for other covariates, those living outside Abidjan were less likely to have been recently tested. Poverty, lack of education, reporting a unique (vs. multiple) lifetime sexual partners (aOR 0.30; CI 0.15–0.62) and low HIV-related knowledge level were independently associated with a decreased likelihood of recent testing.

Discussion

In this national-representative study, we observed a low HIV testing percentage overall. Barriers to HIV testing of various natures were identified, including region of residence, socioeconomic conditions (poverty, low education, employment status, stable partnership), sexual behaviour and level of HIV-related knowledge, with some gender differences. Among women, HIV testing offer as part of prenatal care was associated with reduced disparities in HIV testing across the various subgroups of the population.

We found that in 2005 in Côte d'Ivoire, recent HIV testing prevalence was 9.5% among women and 6.1% among men. These proportions appear to be low as regard to rates reported overall in low- and middle-income countries in 2007–2008 (in median: 12.3% of women and 7.2% of men tested yearly) [28]. In our study, we excluded persons having never had sexual intercourse and/or having never heard about HIV. The true percentage of testing in the whole population might be even lower. Moreover, among individuals found HIV positive in the prevalence survey, most (80.4%) reported no previous testing, underlining the need to strengthen HIV testing promotion.

As expected, proportion of recent HIV testing is much higher among women who received a prenatal testing proposal in the past two years than among those who did not (62.7% versus 5.3%, respectively). We assumed that the female population not reporting a recent prenatal testing proposal did not receive testing proposal elsewhere. To our knowledge, besides prenatal testing, no other program of provider-initiated counselling and testing were implemented in Côte d'Ivoire at the time of the study. Among women who attended prenatal care, the proportion reporting having been offered HIV testing in this context was low (29.9%), possibly resulting from a recall bias. Because characteristics associated with such a recall bias may be the same as those identified as barriers to testing, this could have led to underestimate the associations between individual characteristics and testing uptake in this group of women. However, if massive, such a recall bias would lead to a substantial overestimation of prenatal testing acceptance in our study, whereas the acceptance we observed (62.7%) was relatively low compared to those observed in other studies (79% to 95%) [29–31]. This suggests a limited recall bias. In Côte d'Ivoire, prenatal testing has been recommended through national guidelines since 1999; low proportion of women attending antenatal care who were offered an HIV test may be related to operational difficulties or failing in guidelines application coverage. A study conducted in 2007–2008 highlighted improvements in this coverage, with 60.3% of women attending prenatal care receiving HIV testing proposal [32].

Our study identified various kinds of factors acting as barriers to voluntary HIV testing. First, factors related to testing offer: among women, we observed an effect of the region of residence, women living in the capital, Abidjan, being more likely to have been recently tested. This could be related to the geography of the epidemic, since HIV prevalence survey showed a greater epidemic in Abidjan than elsewhere among women. Given the lack of a mapping of testing services, higher testing uptake may also reflect a higher prevention effort in the economic capital than in the rest of the country. This also appears in the proportion of pregnant women receiving a prenatal testing proposal: 44.1% in Abidjan vs. 18.4% elsewhere ($p<0.001$).

Second, socioeconomic trends in uptake of HIV testing were identified. Consistently with previous reports from other settings in sub-Saharan Africa, level of testing increased with wealth and education [9,12,14,16]. These associations were particularly marked among women in our study. Several hypotheses may explain this social gradient in uptake of client-initiated testing. First, HIV prevalence has been reported to be positively correlated with socioeconomic level and education in many sub-Saharan African countries [33,34]. In our study, the HIV prevalence was 5.2% for women with no educational attainment and 7.0% for those with a secondary or higher level (among men: 2.9% and 3.6% respectively). Thus, individuals with high education and wealth may perceive themselves more at risk, and therefore have a higher recourse to HIV testing compared to those less well-off. Second, this result might reflect the fact that testing promotion fails to reach the most deprived segments of the population [10]. Third, adverse living conditions associated with low socioeconomic level may constitute by themselves barriers to access to HIV testing. Further studies are needed to understand the process leading to social distribution of HIV testing uptake.

The lower testing level among employed men and women raises the issue of accessibility of testing services. Actually, in a previous study, impossibility to leave work was the second most frequently cited reason for never having tested [19]. An alternative hypothesis is an overrepresentation among those tested of men having interrupted job because of health reasons (and thus likely to have been tested late in the course of HIV infection). However, a sensitivity analysis conducted among men after excluding those reporting being too sick to work yielded a negative association between employment status and testing use (employed vs. not: aOR 0.53; CI 0.28–1.02), thus not supporting this hypothesis. Testing provision should meet the needs of the working population, for example by extending the opening hours of testing settings.

A poor level of HIV-related knowledge was identified as an additional predictor of not reporting recent HIV test among both men and women. A previous study conducted in Zimbabwe found a similar result among women but not men [11]; whereas another conducted in Uganda among men only found a significant relation [9]. As regard to stigma, we did find a negative association between HIV stigma and testing uptake in univariate analysis, but this association was not significant after multiadjustment. The association between stigma level and uptake of testing has been reported in other studies [15,17]. Although it was based on validated questions for the measure of HIV-related stigma in developing countries [27], our stigma scale exhibited a low internal consistency (Cronbach's alpha = 0.51), which may explain the absence of independent association between stigma and testing uptake.

Lastly, testing trends related to sexual behaviour were identified in our study, with gender differences. An increased number of lifetime sexual partners was associated with higher likelihood of having been tested among women, but not among men. Gender-specificity of this association had been already observed [18,19], and may reflect gendered norms related to sexual behaviour.

Women who received a prenatal testing proposal constitute a small sample (n = 205) and we may have failed to detect

associations between provider-initiated testing and the studied variables because of lack of power. For instance, an *a posteriori* power calculation shows that an acceptable power (>0.8) to detect a significant association between recent testing and region of residence would have necessitated a sample of more than 470 women proposed for a prenatal test. However, even with such a small sample, the significant interactions we report between circumstances of testing and studied variables suggest a reduced effect of obstacles to HIV testing in the case of a provider-initiated testing. To our knowledge, this study is the first one to document a reduction of existing barriers to HIV testing through a provider proposal. These results were observed among pregnant women, who may have accepted the test to protect the infant. So we have to be careful in generalizing those results to testing offered in other circumstances However, studies conducted in clinical settings [35] or in general population [36] observed high acceptance rates for provider-initiated testing.

This study relies on a large nationally representative sample, with a high response rate. To our knowledge, this is the first work on the topic in Côte d'Ivoire investigating the role of such a broad range of dimensions as barriers to HIV testing. We acknowledge some limitations to this study. Data were collected in 2005 and have not been updated due to the political situation in Côte d'Ivoire. Nevertheless, UNAIDS reported limited progress in overall testing percentage (7.3% of the general population tested for 2009 only [37]). Our observations are thus likely to still be valid. In addition, DHS questionnaire lacks some information well identified in some studies to be associated with HIV-testing, *e.g.* the perception of HIV testing services [19]. Excluding participants who claimed having never heard of HIV/AIDS may have biased some of the measured associations; however, a sensitivity analysis in which they were accounted for as having not recently been tested for HIV led to similar results. Among men, the absence of association between HIV testing and sexual behaviour could be due to social desirability, since sexual behaviour are self-reported in face-to-face interviews. However, the seroprevalence survey revealed a positive association between reported number of lifetime sexual partners and HIV infection among men (HIV prevalence among those reporting 0/1 to 3/4 to 10/ more than 10 sexual partners: 0.4%/2.2%/3.3%/4.3%; Chi-Square $p<10^{-3}$) which argue for an acceptable reliability of reported behaviours. Finally, the cross-sectional nature of the study impedes any causal interpretation of the measured associations.

Our findings suggest several perspectives for testing and prevention policies. HIV testing offer should be geographically expanded, particularly outside Abidjan, for instance with effective testing methods which has been experimented in recent years, such as mobile VCT [38] or home-based VCT [39]. Results of this study rely on information reported at individual-scale. Further studies are needed, especially on testing offer, in order to investigate how those results are articulated in the Ivorian testing landscape. Results on barriers to HIV testing, relative to social position, behaviour or HIV-related knowledge suggest setting up gender-specific communication campaigns, combining updated information on HIV and testing promotion. Such campaigns should make every attempt to reach disadvantaged populations, especially those with limited education and/or low income and the whole range of sexual partnerships. Last but not least, in addition to the improvement of services offering testing for pregnant women, our results support the expansion of provider-initiated testing in general. Opportunities for such a provider-initiated testing do not currently exist in Côte d'Ivoire for men, even though WHO recommends this strategy.

Supporting Information

Table S1 Assessment and coding rules for HIV stigma score and HIV-related knowledge score.
(DOCX)

Table S2 Weighted distribution of socio-demographic characteristics among the study population according to inclusion status (DHS Côte d'Ivoire, 2005).
(DOCX)

Acknowledgments

We would like to thank Measure DHS for access to Côte d'Ivoire AIDS Indicators Survey's data files, which are freely accessible on internet (http://www.measuredhs.com) for legitimate academic research. We also are thankful to Pascale Lissouba, Eléonore Herquelot, Rémy Sitta, Christine Danel and Patrick Coffie for assistance with analysis of the data and redaction of this article.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: KJ FL RDS. Analyzed the data: KJ. Wrote the paper: KJ FL RDS. Reviewed and edited the manuscript: XA RM.

References

1. Denison JA, O'Reilly KR, Schmid GP, Kennedy CE, Sweat MD (2008) HIV voluntary counseling and testing and behavioral risk reduction in developing countries: a meta-analysis, 1990–2005. AIDS Behav 12: 363–373. doi:10.1007/s10461-007-9349-x.
2. Cremin I, Nyamukapa C, Sherr L, Hallett TB, Chawira G, et al. (2010) Patterns of self-reported behaviour change associated with receiving voluntary counselling and testing in a longitudinal study from Manicaland, Zimbabwe. AIDS Behav 14: 708–715. doi:10.1007/s10461-009-9592-4.
3. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, et al. (2000) Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA 283: 1175–1182.
4. Grinstead OA, Gregorich SE, Choi KH, Coates T (2001) Positive and negative life events after counselling and testing: the Voluntary HIV-1 Counselling and Testing Efficacy Study. AIDS 15: 1045–1052.
5. De Cock KM, Marum E, Mbori-Ngacha D (2003) A serostatus-based approach to HIV/AIDS prevention and care in Africa. Lancet 362: 1847–1849. doi:10.1016/S0140-6736(03)14906-9.
6. Bendavid E, Brandeau ML, Wood R, Owens DK (2010) Comparative effectiveness of HIV testing and treatment in highly endemic regions. Arch Intern Med 170: 1347–1354. doi:10.1001/archinternmed.2010.249.
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, et al. (2011) Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 365: 493–505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
8. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG (2009) Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. Lancet 373: 48–57. doi:10.1016/S0140-6736(08)61697-9.
9. Gage AJ, Ali D (2005) Factors associated with self-reported HIV testing among men in Uganda. AIDS Care 17: 153–165. doi:10.1080/09540120512331325635.
10. Wringe A, Isingo R, Urassa M, Maiseli G, Manyalla R, et al. (2008) Uptake of HIV voluntary counselling and testing services in rural Tanzania: implications for effective HIV prevention and equitable access to treatment. Trop Med Int Health 13: 319–327. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02005.x.
11. Sherr L, Lopman B, Kakowa M, Dube S, Chawira G, et al. (2007) Voluntary counselling and testing: uptake, impact on sexual behaviour, and HIV incidence in a rural Zimbabwean cohort. AIDS 21: 851–860. doi:10.1097/QAD.0b013e32805e8711.
12. Cremin I, Cauchemez S, Garnett G, Gregson S (2009) Patterns of uptake of HIV testing in Sub-Saharan Africa: 2003–2005. A cross-country comparison of Demographic and Health Survey data Marrakech, Morocco,.
13. Hendriksen ES, Hlubinka D, Chariyalertsak S, Chingono A, Gray G, et al. (2009) Keep talking about it: HIV/AIDS-related communication and prior HIV testing in Tanzania, Zimbabwe, South Africa, and Thailand. AIDS Behav 13: 1213–1221. doi:10.1007/s10461-009-9608-0.
14. Peltzer K, Matseke G, Mzolo T, Majaja M (2009) Determinants of knowledge of HIV status in South Africa: results from a population-based HIV survey. BMC Public Health 9: 174–174. doi:10.1186/1471-2458-9-174.

15. Young SD, Hlavka Z, Modiba P, Gray G, Van Rooyen H, et al. (2010) HIV-Related Stigma, Social Norms, and HIV Testing in Soweto and Vulindlela, South Africa: National Institutes of Mental Health Project Accept (HPTN 043). J Acquir Immune Defic Syndr. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov.gate2.inist.fr/pubmed/20980913. Accessed 14 Mar 2011.
16. Mitchell S, Cockcroft A, Lamothe G, Andersson N (2010) Equity in HIV testing: evidence from a cross-sectional study in ten Southern African countries. BMC Int Health Hum Rights 10: 23. doi:10.1186/1472-698X-10-23.
17. Koku EF (2011) Desire for, and uptake of HIV tests by Ghanaian women: the relevance of community level stigma. J Community Health 36: 289–299. doi:10.1007/s10900-010-9310-1.
18. Venkatesh KK, Madiba P, De Bruyn G, Lurie MN, Coates TJ, et al. (2011) Who gets tested for HIV in a South African urban township? Implications for test and treat and gender-based prevention interventions. J Acquir Immune Defic Syndr 56: 151–165. doi:10.1097/QAI.0b013e318202c82c.
19. Ostermann J, Reddy EA, Shorter MM, Muiruri C, Mtalo A, et al. (2011) Who Tests, Who Doesn't, and Why? Uptake of Mobile HIV Counseling and Testing in the Kilimanjaro Region of Tanzania. PLoS ONE 6: e16488. doi:10.1371/journal.pone.0016488.
20. WHO-UNAIDS (2007) Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Available: http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/. Accessed 2011 Jan 12.
21. Obermeyer CM, Osborn M (2007) The Utilization of Testing and Counseling for HIV: A Review of the Social and Behavioral Evidence. Am J Public Health 97: 1762–1774. doi:10.2105/AJPH.2006.096263.
22. WHO-UNAIDS-UNICEF (2011) Global HIV/AIDS Response. Epidemic update and health sector progress toward Universal Access. Progress report 2011. Available: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/index.html. Accessed 2011 Dec 13.
23. Conseil National de Lutte contre le SIDA, République de Côte d'Ivoire (2011) Plan Stratégique National de Lutte contre l'infection au VIH, le SIDA et les IST 2011–2015.
24. Institut National de la Statistique (INS) & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro (2006) AIDS Indicators Survey, Côte d'IVoire 2005. Calverton: INS & ORC Macro.
25. Macro International Inc. (1996) Sampling Manual. Calverton: INS & ORC Macro.
26. Rutstein SO, Johnson K (2004) DHS Comparative Reports. The DHS Wealth Index. Calverton: ORC Macro.
27. UNAIDS (2000) National AIDS Programmes: a Guide to Monitoring and Evaluation. Available: http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/JC427-Mon_Ev-Full_en.pdf. Accessed 2011 Nov 13.
28. WHO (2010) Toward universal access: Scaling up priority HIV/AIDS intervention in health sector. Progress report 2010. Available: http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/. Accessed 2010 Dec 10.
29. Perez F, Zvandaziva C, Engelsmann B, Dabis F (2006) Acceptability of routine HIV testing ("opt-out") in antenatal services in two rural districts of Zimbabwe. J Acquir Immune Defic Syndr 41: 514–520. doi:10.1097/01.qai.0000191285.70331.a0.
30. Creek TL, Ntumy R, Seipone K, Smith M, Mogodi M, et al. (2007) Successful introduction of routine opt-out HIV testing in antenatal care in Botswana. J Acquir Immune Defic Syndr 45: 102–107. doi:10.1097/QAI.0b013e318047df88.
31. Peltzer K, Mlambo G, Phaweni K (2010) Factors determining prenatal HIV testing for prevention of mother to child transmission of HIV in Mpumalanga, South Africa. AIDS Behav 14: 1115–1123. doi:10.1007/s10461-009-9662-7.
32. Coffie PA, Kanhon SK, Touré H, Ettiegne-Traoré V, Stringer E, et al. (2011) Nevirapine for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: A Nation-Wide Coverage Survey in Côte d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr 57 Suppl 1: S3–8. doi:10.1097/QAI.0b013e31821ea539.
33. Forston JG (2008) The Gradient in Sub-Saharan Africa: Socioeconomic Status and HIV/AIDS. Demography 45: 303–322.
34. Fox AM (2010) The social determinants of HIV serostatus in sub-Saharan Africa: an inverse relationship between poverty and HIV? Public Health Rep 125 Suppl 4: 16–24.
35. Nakanjako D, Kamya M, Daniel K, Mayanja-Kizza H, Freers J, et al. (2007) Acceptance of routine testing for HIV among adult patients at the medical emergency unit at a national referral hospital in Kampala, Uganda. AIDS Behav 11: 753–758. doi:10.1007/s10461-006-9180-9.
36. Dalal S, Lee C, Farirai T, Schilsky A, Goldman T, et al. (2011) Provider-Initiated HIV Testing and Counseling: Increased Uptake in Two Public Community Health Centers in South Africa and Implications for Scale-Up. PLoS ONE 6: e27293. doi:10.1371/journal.pone.0027293.
37. UNAIDS (2010) Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Available: http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm. Accessed 2010 Nov 23.
38. Morin SF, Khumalo-Sakutukwa G, Charlebois ED, Routh J, Fritz K, et al. (2006) Removing barriers to knowing HIV status: same-day mobile HIV testing in Zimbabwe. J Acquir Immune Defic Syndr 41: 218–224.
39. Mutale W, Michelo C, Jürgensen M, Fylkesnes K (2010) Home-based voluntary HIV counselling and testing found highly acceptable and to reduce inequalities. BMC Public Health 10: 347. doi:10.1186/1471-2458-10-347.

Journal of Infectious Diseases Advance Access published September 24, 2013

MAJOR ARTICLE

Effect of Early Antiretroviral Therapy on Sexual Behaviors and HIV-1 Transmission Risk Among Adults With Diverse Heterosexual Partnership Statuses in Côte d'Ivoire

Kévin Jean,[1,2] Delphine Gabillard,[3,5] Raoul Moh,[5] Christine Danel,[5] Raïmi Fassassi,[6] Annabel Desgrées-du-Loû,[4] Serge Eholié,[5,7] France Lert,[1,2] Xavier Anglaret,[3,5] and Rosemary Dray-Spira[1,2]

[1]Epidemiology of Occupational and Social Determinants of Health, Center for Research in Epidemiology and Population Health, INSERM U1018, and [2]UMRS 1018, Université Versailles Saint-Quentin, Villejuif; [3]INSERM U897, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux; and [4]CEPED, UMR 196, Paris Descartes/INED/IRD, IRD, Paris, France; [5]PAC-CI Program, CHU de Treichville; [6]Department of Population Research and Development, National Institute of Statistics and Applied Economy; and [7]Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire, France

Background. The effect of early initiation of antiretroviral therapy (ART; ie, at $CD4^+$ T-cell counts >350 cells/mm^3) on sexual behaviors and human immunodeficiency virus type 1 (HIV) transmission risk has not been documented in populations other than HIV-serodiscordant couples in stable relationships.

Methods. On the basis of data from a behavioral study nested in a randomized, controlled trial (Temprano-ANRS12136) of early ART, we compared proportions of risky sex (ie, unprotected sex with a partner of negative/unknown HIV status) reported 12 months after inclusion between participants randomly assigned to initiate ART immediately (hereafter, "early ART") or according to ongoing World Health Organization criteria. Group-specific HIV transmission rates were estimated on the basis of sexual behaviors and viral load–specific per-act HIV transmission probabilities. The ratio of transmission rates was computed to estimate the protective effect of early ART.

Results. Among 957 participants (baseline median $CD4^+$ T-cell count, 478 cells/mm^3), 46.0% reported sexual activity in the past month; of these 46.0%, sexual activity for 41.5% involved noncohabiting partners. The proportion of subjects who engaged in risky sex was 10.0% in the early ART group, compared with 12.8% in the standard ART group ($P = .17$). After accounting for sexual behaviors and viral load, we estimated that the protective effect of early ART was 90% (95% confidence interval, 81%–95%).

Conclusion. Twelve months after inclusion, patients in the early and standard ART groups reported similar sexual behaviors. Early ART decreased the estimated risk of HIV transmission by 90%, suggesting a major prevention benefit among seronegative sex partners in stable or casual relationships with seropositive individuals.

Keywords. HIV prevention; antiretroviral treatment; sexual behaviors; HIV-1 sexual transmission; treatment as prevention; epidemiology; sub-Saharan Africa.

By controlling viral replication, antiretroviral therapy (ART) reduces the infectivity of human immunodeficiency virus type 1 (HIV)–positive patients, with some evidence that patients with an undetectable viral load have a negligible HIV transmission risk [1, 2]. In 2011, the HPTN052 trial demonstrated that initiating ART at a $CD4^+$ T-cell count of 350–550 cells/mm^3, which is greater than the $CD4^+$ T-cell count of <350 cells/mm^3 recommended in 2010 by World Health Organization (WHO) guidelines, had a 96% preventive effect against HIV transmission among HIV-serodiscordant couples in a stable relationship [3]. This evidence strengthened the treatment-as-prevention concept, under which

Received 29 May 2013; accepted 5 August 2013.

Presented in part: 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013. Abstract MOAC0201.

Correspondance: Kévin Jean, MSc, CESP Eq. 11, Hôp. Paul Brousse, Bât 15-16, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France (kevin.jean@inserm.fr).

The Journal of Infectious Diseases

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com.

DOI: 10.1093/infdis/jit470

Downloaded from http://jid.oxfordjournals.org/ at inserm149 on October 2, 2013

providing ART to all HIV-infected patients, regardless of their $CD4^+$ T-cell count, might decrease HIV transmission among the general population to such an extent that it would curtail the HIV pandemic [4, 5]. Results of randomized, controlled trials of treatment as prevention are not expected for several years [6]. Meanwhile, there are still questions regarding factors that might impact the effect of early ART in the general population and make this effect different from that observed in the very specific group of stable serodiscordant couples.

Among these factors, the influence of early ART on risky sexual behaviors is one of major concern. In the first years of the highly active ART era, increased risky sexual behaviors associated with ART were reported among high-risk groups [7, 8]. Risk compensation related to decrease in perception of HIV transmission risk and severity of HIV infection may potentially offset the protective effect of early ART [9, 10]. Nevertheless, a recent review of observational studies conducted in developing countries instead suggested a decrease in risky sexual behaviors after ART initiation [11]. However, such studies may be subject to confounding. In addition, only a few were prospective [12], and all were conducted in the context of standard ART initiation [11, 13]. Starting ART earlier, while patients are healthy, may influence sexual behaviors differently. Updating results about this issue, especially in the current context of early ART initiation, is thus needed [14].

Evidence obtained so far has resulted in WHO recommendations of early ART for prevention specifically for the population of serodiscordant couples [15]. Nevertheless, according to a recent estimation, only less than a third of new HIV transmissions in sub-Saharan Africa occur among these couples [16]. This suggests that programs solely targeting stable serodiscordant couples may lack the ability to prevent the majority of new infections. Estimating the preventive effect of early ART beyond the population of stable serodiscordant couples is thus of great interest for scaling up effective prevention strategies.

Relying on data from the ongoing Temprano-ANRS12136 randomized, controlled trial, we aimed to measure the impact of early ART initiation on sexual behaviors and to estimate its protective effect among a West African adult population reporting diverse heterosexual partnership statuses (ie, serodiscordant, seroconcordant, stable, or casual).

MATERIAL AND METHODS

Temprano-ANRS12136 Trial

Temprano is a multicenter, randomized, open-label superiority trial to assess the benefits and risks of initiating ART earlier than currently recommended by the WHO, concomitantly or not with 6-month isoniazid prophylaxis for tuberculosis. The trial was launched in March 2008 in Abidjan, Côte d'Ivoire, and is still ongoing. The trial protocol was approved by the ethics committee of the Ministry of Health of Côte d'Ivoire and by the institutional review board of the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS; Paris, France). The study has been registered on Clinicaltrials.gov (clinical trials identifier NCT00495651).

Between March 2008 and July 2012, patients attending 9 care centers in Abidjan were included in the trial whenever they provided signed, informed consent; were aged >18 years; had HIV-1 infection or HIV-1/HIV-2 dual infection; had no ongoing active tuberculosis; had no ongoing pregnancy and/or were not breast-feeding; and had a $CD4^+$ T-cell count <800 cells/mm^3 and satisfied no criteria for starting ART, according to the most recent WHO guidelines. Participants were randomly assigned to one of 4 arms: 2 "standard ART" arms (arms 1 and 2), in which ART was delayed until patients meet ongoing WHO starting criteria [17, 18]; and 2 "early ART" arms (arms 3 and 4), in which ART was initiated immediately on inclusion. In arm 2 and arm 4, participants received 6-month isoniazid prophylaxis for tuberculosis, starting at the 1-month visit and stopping at the 7-month visit. Once included, participants were asked to show up for trial scheduled visits every 3 months. $CD4^+$ T-cell count and plasma HIV-1 RNA load (real-time polymerase chain reaction, TaqMan technology; ABI Prism 7000, Applied Biosystems; lower limit of detection, 300 copies/mL) were measured every 6 months. Each participant was to be followed during 30 months. The main outcome of the trial is the occurrence of a new episode of severe morbidity and any event leading to death.

Sociobehavioral Study

The present sociobehavioral study was nested in the Temprano trial. All participants included in Temprano between 1 January 2009 and 1 September 2011 were eligible for the study. A standardized questionnaire was used to collect information on sexual behaviors. Participants completed this questionnaire face to face at the 12-month visit.

Study Outcomes

Sexual behaviors of interest included sexual activity and multiple partnerships in the past year, as well as characteristics of the last episode of sexual intercourse, including date (occurrence in the past month or the past year), type of partnership (cohabiting or not), and partner's HIV status (unknown, negative, or positive).

Risky sex at the last episode of sexual intercourse in the past month was defined as an episode of unprotected intercourse with a partner whose HIV status was negative or unknown. Partner's exposure to HIV infection was defined as risky sex at the last episode of sexual intercourse in the past month *plus* a viral load of >300 copies at the time of the intercourse, i.e. measured within a period ranging from 30 days before to 7 days after the date of completion of the sociobehavioral questionnaire.

For each sexually active participant, the risk of HIV transmission during the last episode of intercourse in the past month was calculated on the basis of the reported partner's HIV status, condom use, and viral load measured at the time of the intercourse. Per-coital-act viral load–specific probabilities of transmission were derived from a seroconversion study of HIV-discordant couples in eastern and southern Africa [19], using the following formula:

$$p = 1 - e^{-e(-7.257+1.070*(Log(\mathrm{VL})-4)-0.025*(\mathrm{age}-35))},$$

where p is the per-coital probability of HIV transmission (J. P. Hughes, personal communication).

Patients with an undetectable viral load were assigned a null transmission risk [2]. We attributed a 78% transmission risk reduction if condom use was reported, and for female participants we considered each last male sex partner as circumcised (96% of men actually are in Côte d'Ivoire [20]) and thus used a 53% transmission risk reduction [19]. Partners with an unknown HIV status were considered as HIV uninfected. For a partner reported as HIV positive, the transmission risk was set to 0.

We estimated HIV transmission rates at the last episode of sexual intercourse in the past month for both ART strategies by computing mean values of individual transmission risks, expressed as the number of transmissions per 10 000 sexually active individuals. To estimate transmission rates overall rather than among sexually active persons only, we computed an additional estimate that included participants who were sexually inactive in the past month, attributing to them a null individual transmission risk.

Statistical Analysis

Participants included in the Temprano trial between 1 January 2009 and 1 September 2011 were included in this analysis provided they completed the sociobehavioral questionnaire within 9–15 months after enrollment in the Temprano trial. Analyses were conducted on the basis of intention to treat. Sexual behaviors of interest were compared between early ART and standard ART strategies, using χ^2 tests. The protective effect of the early ART strategy on the HIV transmission risk was based on the ratio of transmission rates.

To assess the robustness of our estimates, we conducted a range of sensitivity analyses, considering (1) only participants with a baseline $CD4^+$ T-cell count of > 350 cells/mm^3, (2) only those engaged in a cohabiting serodiscordant relationship, (3) a nonnull transmission probability for those having a viral load of < 300 copies/mm^3 [21], (4) an alternative data set for viral load–specific transmissions probabilities [22], (5) an HIV-positivity probability of 0.4 for a sex partner with an unknown serostatus, (6) all participants as having had an HIV-negative partner during the last episode of unprotected sexual intercourse.

All analyses were conducted using SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC). We computed 95% confidence intervals (CIs) for expected transmission rates and the protective effect of early ART, using bootstrapping (10 000 resampling).

RESULTS

Study Population

Among the 1172 participants included in the Temprano trial between 1 January 2009 and 1 September 2011, 957 (81.7%) were included in the analyses (standard ART group, 467 patients; early ART group, 490 patients). Participants in the early and standard ART groups attended a similar mean number of trial medical visits between enrollment and 12 months (standard ART group, 5.9 visits; early ART group, 6.2 visits).

The remaining 215 patients (123 in the standard ART group vs 92 in the early ART group; $P = .03$) were excluded for the following reasons: death within the first 12 months (6 and 9, respectively; $P = .42$), not showing up for the 12-month visit (17 and 38, respectively; $P = .003$); 12-month sociobehavioral questionnaire not or untimely completed (93 [of whom 59 had initiated ART before the 12-month visit] and 30, respectively; $P = .02$).

Participants included in the study did not differ from those who were excluded with regard to sociodemographic characteristics, except for education level (47.1% of patients included, compared with 38.1% of those excluded, had at least a secondary level of education; $P = .02$).

Among the 957 participants, a large majority (80.4%) were women. At baseline, the median age was 35 years, and 442 participants (46.2%) were living in union. The median CD4+ T-cell count was 478 cells/mm^3. Neither baseline sociodemographic and clinical characteristics (Table 1) nor baseline viral load distributions (P=.53, by the Wilcoxon rank sum test; Figure 1*A*) significantly differed between participants in the early and standard ART groups.

At the 12-month visit, 70 patients (15.0%) in the standard ART group had initiated ART (median duration between inclusion and ART initiation, 9.5 months). Overall, viral load measured at 12-month was available for 427 patients (91.4%) receiving standard ART and 468 (95.5%) receiving early ART. As expected, because of the difference in ART coverage, the percentage of patients with an undetectable viral load was significantly lower among those receiving standard ART, compared with those receiving early ART ($P < 10^{-3}$, by the Wilcoxon rank sum test; Figure 1*B*).

Sexual Behaviors, Risky Sex, and Partner's Exposure to HIV at the 12-Month Visit

Sexual behaviors in the past 12 months are presented in Table 2. No significant difference was observed between patients receiving standard versus early ART in the proportions

Table 1. Baseline Characteristics, by Antiretroviral Therapy (ART) Strategy

Characteristic	Standard ART, Patients, No. (%) (n = 467)	Early ART, Patients, No. (%) (n = 490)	*P*
Sex			.78
Male	93 (19.9)	94 (19.2)	
Female	374 (80.1)	396 (80.8)	
Age, y			.30
<30	118 (25.3)	118 (24.1)	
30–40	217 (46.4)	211 (43.1)	
>40	132 (28.3)	161 (32.8)	
Education level			.10
None	94 (20.1)	131 (26.7)	
Primary	144 (30.9)	137 (28.0)	
Secondary	170 (36.4)	170 (34.7)	
>Secondary	59 (12.6)	52 (10.6)	
Personal source of income			.44
No	116 (26.1)	134 (28.3)	
Yes	329 (73.9)	339 (71.7)	
Family status			.52
Single	200 (42.8)	203 (41.4)	
Living in union	218 (46.7)	224 (45.7)	
Separated/widowed	49 (10.5)	63 (12.9)	
Perceived health			.12
Excellent/very good	100 (21.7)	99 (20.5)	
Good	298 (64.6)	295 (60.9)	
Poor/bad	63 (13.7)	90 (18.6)	
WHO clinical stage			.97
1	290 (62.1)	310 (63.3)	
2	125 (26.8)	124 (25.3)	
3	50 (10.7)	54 (11.0)	
4	2 (0.4)	2 (0.4)	
$CD4^+$ T-cell count, cells/mm^3			.44
<350	71 (15.2)	88 (17.9)	
350–499	176 (37.7)	187 (38.2)	
≥500	220 (47.1)	215 (43.9)	

Data are from 957 patients who participated in a sociobehavioral study nested in the Temprano trial and were recorded at the 12-month visit. Patients in the early arm initiated ART immediately on inclusion in the trial, whereas patients in the standard arm delayed ART initiation until ongoing WHO starting criteria were met.

Abbreviation: WHO, World Health Organization.

of sexual activity (71.7% in the standard ART group vs 69.8% in the early ART group; $P = .51$) and multiple partnerships (6.2% vs 9.0%, respectively; $P = .11$) in the past year. Among sexually active participants, 41.2% in the standard ART group and 41.8% in the early ART group reported they were not cohabiting with their last sex partner ($P = .87$). Overall, the last sex partner was reported to be HIV uninfected by 26.6% in the standard ART group, compared with 22.8% in the early ART group, and to have an unknown HIV-status by 43.9% and 47.7%, respectively ($P = .47$).

Characteristics of the last episode of intercourse in the past month are presented in Table 3. Overall, 46.0% reported sexual activity in the past month; of these 46.0%, sexual activity for 41.5% involved noncohabiting partners. Participants receiving standard versus early ART did not significantly differ as regard to sexual activity in the past month and condom use. Risky sex was reported by 12.8% of participants in the standard ART group, compared with 10.0% in the early ART group ($P = .54$). When taking into account the last available viral load, the proportions of participants exposing their partner to HIV infection were 10.7% in the standard ART group, compared with 2.4%, in the early ART group ($P < .001$).

Estimated HIV-Transmission Rates at the 12-Month Visit

Figure 2*A* shows the estimated HIV transmission rates per 10 000 sexually active persons at the last episode of sexual intercourse in the past month, based on risk behaviors and viral load data, for both ART strategies. The estimated transmission rate was 4.0 cases/10 000 (95% CI, 3.0–5.0) among those receiving standard ART and 0.5 cases/10 000 (95% CI, .2–.8) among those receiving early ART. The corresponding estimated protective effect of early ART against HIV transmission was 89% (95% CI, 79%–95%). When including all participants in the computations (Figure 2*B*), the estimated transmission rate was 1.9 cases/10 000 (95% CI, 1.4–2.4) among those receiving standard ART and 0.2 cases/10 000 (95% CI, .1–.3) among those receiving early ART, representing a protective effect of 90% (95% CI, 81%–95%).

Results of sensitivity analyses are presented in Table 4. Whereas estimates of transmission rates varied substantially across scenarios, the estimated protective effect of early ART remained robust (ranging from 84% to 90%).

Relying on the estimated distribution of coital frequency previously reported among serodiscordant couples [22], we assumed a monthly number of 8 episodes of sexual intercourse for those sexually active in the past month (0 episodes were assumed for those inactive) and extrapolated the characteristics reported for the last intercourse to all episodes of intercourse. Based on this assumption and on our estimate of transmission rates at last sexual intercourse calculated in the whole studied population, we estimated that early ART, compared with a standard ART strategy, could prevent 13.4 infections/10 000 patients (95% CI, 9.4–17.7) during the 12-month period following early ART initiation. By extrapolating this monthly number to the whole period (months 0–12), we estimated that early ART could prevent 161 infections/10 000 patients (95% CI, 113–212) in their first year of treatment (based on estimated incidence rate of 18.7 infections /10 000 persons-years in the early ART group and 179.0 infections/10 000 person-years in the standard ART group).

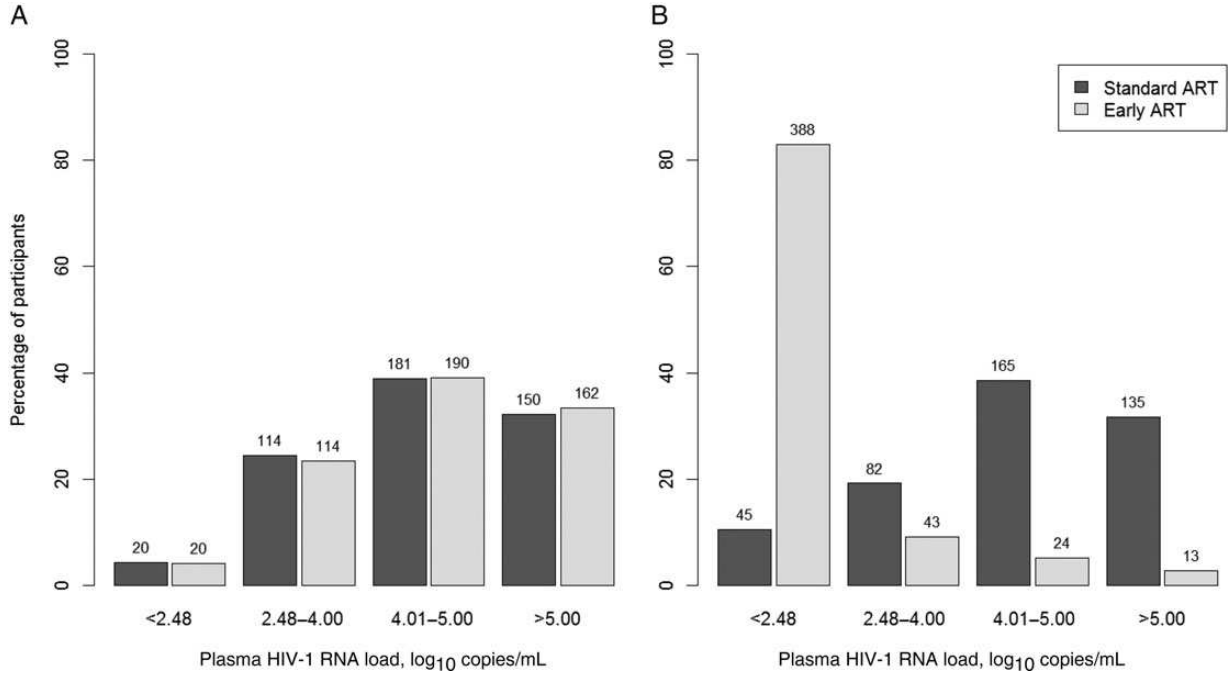

Figure 1. Distribution of plasma human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA, by antiretroviral (ART) strategy at baseline (*A*) and 12 months after inclusion (*B*). *A*, In the standard ART group, 4.3% had an undetectable viral load at baseline, and the mean viral load among individuals with a detectable viral load was 4.60 $\log_{10}$ copies/mL (95% confidence interval [CI], 4.52–4.68). In the early ART group, 4.1% had an undetectable viral load at baseline, and the mean viral load among individuals with a detectable viral load was 4.63 $\log_{10}$ copies/mL (95% CI, 4.55–4.71). *B*, In the standard ART group, 12.5% had an undetectable viral load 12 months after inclusion, and the mean viral load among individuals with a detectable viral load was 4.68 $\log_{10}$ copies/mL (95% CI, 4.60–4.76). In the early ART group, 82.9% had an undetectable viral load 12 months after inclusion, and the mean viral load among individuals with a detectable viral load was 3.88 $\log_{10}$ copies/mL (95% CI, 3.66–4.11). Patients in the early arm initiated ART immediately on inclusion in the trial, whereas patients in the standard arm delayed ART initiation until ongoing WHO starting criteria were met. A $\log_{10}$ HIV-1 RNA load of <2.48 $\log_{10}$ copies/mL corresponds to an HIV-1 RNA detectability threshold of <300 copies/mL.

DISCUSSION

In this study, which was nested in an ongoing randomized trial of early ART, patients who initiated ART at high $CD4^+$ T-cell counts and those who delayed ART initiation until WHO criteria were met declared similar sexual behaviors at 12 months. Early ART was estimated to decrease the risk of HIV transmission to partners by 90%. This estimated risk reduction, which accounted for well-identified determinants of HIV transmission, including viral load, sexual partnership, condom use, and circumcision [19], was mainly attributable to differences in viral loads between patients receiving early versus standard ART. In contrast with previous studies that demonstrated the protective effect of ART among serodiscordant stable couples, these estimates were derived from a diverse population with a wide range of partnerships and HIV statuses of partners. More than half of our patients were not in a cohabiting relationship, and about two-thirds of those who were sexually active reported that their last partner was HIV negative or had an unknown HIV status.

The first very original finding of this study involves sexual behaviors among patients receiving early ART, which were comparable to those reported by patients receiving standard ART 12 months after inclusion. The sample size was large enough to allow the detection of a 5% difference (from 5% to 10%) between both ART strategies, with a power of 0.95. Overall proportions of sexual activity in the past year (71%) and no use of protection during the last episode of intercourse (25.4%) were consistent with data previously reported in Côte d'Ivoire for patients treated at late stages of HIV infection [23–25]. To our knowledge, no data on sexual behaviors in the context of early ART have been published to date.

According to a recent review conducted in developing countries, a decrease in unprotected sex was observed in 16 of 17 observational studies among patients on standard initiated treatment [11]. Such a decline in unprotected sex associated with ART may be explained by the multiple medical encounters that treated patients have with the care system, which ensures a high level of prevention counseling and psychosocial support [25, 26]. Routine contact with the healthcare system is

Table 2. Sexual Behaviors in the Past 12 Months, by Antiretroviral Therapy (ART) Group

Characteristic	Standard ART, Patients, Proportion (%)	Early ART, Patients, Proportion (%)	*P*
All patients			
Sexually active in the past year	335/467 (71.7)	342/490 (69.8)	.51
Multiple partnerships	29/467 (6.2)	44/490 (9.0)	.11
Patients sexually active in the past year			
Last intercourse with a cohabiting partner			
Yes	197/335 (58.8)	199/342 (58.2)	.87
No	138/335 (41.2)	143/342 (41.8)	
Last partner's HIV status			
HIV negative	89/335 (26.6)	78/342 (22.8)	.47
HIV positive	99/335 (29.6)	101/342 (29.5)	
Unknown	147/335 (43.9)	163/342 (47.7)	

Data are from 957 patients who participated in a sociobehavioral study nested in the Temprano trial and were recorded at the 12-month visit. Patients in the early arm initiated ART immediately on inclusion in the trial, whereas patients in the standard arm delayed ART initiation until ongoing WHO starting criteria were met.

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus type 1.

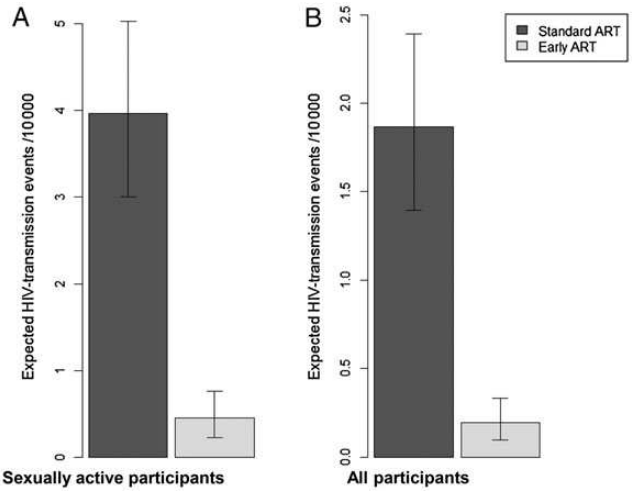

Figure 2. Estimated human immunodeficiency virus type 1 (HIV)–transmission rates at the last episode of sexual intercourse in the past month, by antiretroviral therapy (ART) strategy, per 10 000 sexually active participants (*A*; preventive effect, 89% [95% confidence interval {CI}, 79–95]) and per 10 000 participants (*B*; preventive effect, 90% [95% CI, 81–95]). Data are from 957 patients who participated in a sociobehavioral study nested in the Temprano trial and were recorded at the 12-month visit. Patients in the early arm initiated ART immediately on inclusion in the trial, whereas patients in the standard arm delayed ART initiation until ongoing WHO starting criteria were met. Per-act viral load–specific transmission probabilities are derived from Hughes et al [19]. Calculations accounted for sexual activity, condom use, circumcision, and partner's HIV infection status.

often rare for patients who are not eligible for ART [27]. In our study, participants in the early and standard ART groups had a high frequency of contact with medical care, which may explain comparability in self-reported sexual behaviors. Because data reported in the standard ART initiation context show that sexual behavior changes may occur over a long period [28], sexual behavior changes in relation to early ART initiation deserve to be further assessed over the long term.

Table 3. Characteristics of the Last Episode of Intercourse in the Past Month, by Antiretroviral Therapy (ART) Group

Characteristic	Standard ART, Patients, No. (%) (n = 467)	Early ART, Patients, No. (%) (n = 490)	*P*
Last intercourse in the past month	226 (48.4)	214 (43.7)	.14
Unprotected sex at last intercourse[a]	100 (21.4)	76 (15.5)	.06
Risky sex[b] at last intercourse[a]	60 (12.9)	49 (10.0)	.54
Partner's exposure to HIV[c] at last intercourse[a]	50 (10.7)	12 (2.45)	$<10^{-3}$

Data are from 957 patients who participated in a sociobehavioral study nested in the Temprano trial and were recorded at the 12-month visit. Patients in the early arm initiated ART immediately on inclusion in the trial, whereas patients in the standard arm delayed ART initiation until ongoing WHO starting criteria were met.

Abbreviation: HIV, human immunodeficiency virus type 1.

[a] Last intercourse in the past month.

[b] Unprotected sex with a partner of HIV-negative/unknown status.

[c] Unprotected sex with a partner of HIV-negative/unknown status and an HIV load of >300 copies/mL.

We used 3 different indicators to estimate HIV transmission risk and its reduction. The first indicator was the proportion of last episodes of sexual intercourse exposing the partner to HIV infection, based on the plasma viral load. This proportion was significantly lower among participants receiving early versus standard ART. Proportions of unprotected episodes of intercourse with serodiscordant partners regardless of viral load were not significantly different between both ART strategies. This suggests that the protective effect of early ART versus a standard strategy principally lies on the biological effect of the treatment on viral replication rather than on a combination of biological and behavioral effect, as suggested by others [11].

Our second estimate of HIV transmission risk was the expected number of transmissions at the last episode of intercourse in the past month, combining sexual behavior (condom use, partner's HIV status, and circumcision), exact viral loads, and HIV-1 transmission probabilities from the literature [19].

Table 4. Sensitivity Analyses of Estimated Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV)–Transmission Rates at the Last Episode of Intercourse in the Past Month, by Study Arm, and Estimated Protective Effect of the Early Antiretroviral Therapy Strategy

Population	Participants by Arm, No.	Specific Assumption	Expected HIV Transmissions by Arm, No./10 000 Persons (95% CI)[a]		Protective Effect, % (95% CI)
			Standard	Early	
Total sample	Standard, 467; early, 490	Main analysis	1.87 (1.39–2.39)	0.20 (.09–.33)	90 (81–95)
Baseline $CD4^+$ T-cell count >350 cells/mm^3	Standard, 396; early, 402	Same as in the main analysis	2.03 (1.47–2.66)	0.20 (.08–.36)	90 (81–96)
Cohabiting serodiscordant couples	Standard, 55; early, 54	Same as in the main analysis	3.36 (2.11–4.78)	0.37 (.14–.64)	89 (77–96)
Total sample	Standard, 467; early, 490	viral load = 300 copies/mL for patients with undetectable viral load	1.88 (1.40–2.40)	0.30 (.19–.43)	84 (75–90)
Total sample	Standard, 467; early, 490	Same as in the main analysis	1.72 (1.36–2.11)[b]	0.25 (.14–.4)[b]	85 (75–92)
Total sample	Standard, 467; early, 490	40% of partners with unknown HIV status considered as HIV-positive	1.34 (1.01–1.70)	0.13 (.07–.22)	90 (82–95)
Total sample	Standard, 467; early, 490	All participants considered as having had a last unprotected intercourse with a HIV-negative partner	18.4 (16.6–20.3)	2.1 (1.4–2.9)	89 (84–92)

Data are from 957 patients who participated in a sociobehavioral study nested in the Temprano trial and were recorded at the 12-month visit. Patients in the early arm initiated ART immediately on inclusion in the trial, whereas patients in the standard arm delayed ART initiation until ongoing WHO starting criteria were met.

[a] Data are expected no. of transmissions at the last episode of sexual intercourse in the past month. All data are from Hughes et al [19], unless otherwise indicated.

[b] Data for viral load–specific HIV transmission probabilities are from Gray et al [22].

This method has been recently used and showed consistent results as compared to a seroconversion study [29]. On the basis of this method, we estimated a protective effect of 90% for early ART. The magnitude of the protective effect we found was remarkably consistent across populations considered in the analysis, changes in our assumptions, and variations in the parameters (Table 4), arguing for the robustness of our estimate. Moreover, this protective effect was close to those estimated in the HPTN052 study (96%) [3] and in a systematic review of prospective studies among discordant couples (91%; 95% CI, 79%–96%) [30].

Third, we assessed the protective effect of early ART by computing the number of infections averted yearly for 10 000 persons after 1 year of treatment, which we estimated between 113 and 212. Those results rely on strong assumptions regarding the frequency of sexual intercourse and the stability over time of the ART preventive effect in the first year of treatment. Despite the uncertainty surrounding these assumptions, our results are quite consistent with those from previous studies. The sensitivity analysis we conducted on the subsample of stable serodiscordant couples allowed us to estimate HIV incidence rates, which were in the same range than those reported by the HPTN052 study [3]. Moreover, a previous model estimated that providing early ART (at CD4+ T-cell counts of 350–500 cells/mm^3) to serodiscordant couples might be expected to avert 210 infections per 10 000 person-years of ART [31]. Our estimate of 161 infections averted/10 000 is lower, which is consistent with the fact that our study included a broader population than serodiscordant couples, a substantial portion of whom (ie, those who are sexually inactive and/or engaged in seroconcordant partnerships) do not benefit from the preventive effect of ART.

Our results were obtained in a population with an early HIV diagnosis who were engaged in a 30-month trial. The sex ratio was unbalanced in favor of women, which reflects both the sex-specific prevalence of HIV infection (6.4% and 2.9%, respectively [20]) and delayed diagnosis among men, who have lower opportunities for early diagnoses than women in Côte d'Ivoire [32]. Even if participants of the present study potentially constitute a compliant population engaged in a trial offering good care conditions, the proportion of viral suppression achievement in participants receiving early ART 12 months after enrollment (83%) was not dramatically higher than that documented in population-based studies throughout sub-Saharan Africa [33]. This suggests that our results are likely to be in the range of figures observed more widely in West Africa.

Our study has some limitations. First, the present behavioral study was nested in a randomized, controlled clinical trial whose primary objective was to measure individual rather than collective benefits and risks of early ART. Thus, before the implementation of the 2012 WHO guidelines [15], our results were obtained in the absence of specific information about the

preventive effect of ART. The current study may therefore only partially address the issue of risk compensation. Further research questioning risk perception in the context of widely available information about the preventive effect of early ART is needed, both among HIV-infected and HIV-uninfected people.

Second, the results of this study largely rely on self-reported sexual behaviors, which are potentially subject to social desirability bias. Overreport of condom use could lead to an underestimation of the estimated HIV transmission risks. However, since counseling and follow-up were similar between both ART groups, such a bias is unlikely to be differential and, thus, to have affected our estimate of the preventive effect of early ART.

Third, estimates of HIV transmission risk were based on the characteristics of the last episode of sexual intercourse. This might have biased the analysis if the frequency of sexual intercourse differed between both groups and/or if there were differences between groups in the extent to which the last episode of sexual intercourse reflected overall sexual behaviors. Such differences are unlikely, though, given that both groups were comparable for various indicators, including sexual activity and multiple partnerships.

Fourth, differences between ART strategies in the proportion of nonresponses to the month 12 questionnaire might have biased estimations of HIV transmission risk. A lower proportion of participants receiving standard versus early ART completed the questionnaire during the considered window period (ie, between months 9 and 15). Patients who completed the questionnaire outside of this period were mostly individuals randomly assigned to the standard ART group who initiated ART during the first 12 months of follow-up, which rescheduled subsequent visits and questionnaire completions from the date of ART initiation. Compared with other patients receiving standard ART, patients who started treatment before the 12-month visit probably had a higher viral load and, therefore, higher infectiousness during their pre-ART period, followed by a lower viral load and infectiousness after initiating ART. When considering the whole period (ie, from months 0–12), excluding these patients may have led to limited bias in the estimates of the transmission risk among patients receiving standard ART and of the protective effect of early ART. In addition, missing the 12-month visit during the window period was more frequent among patients in the early ART group (38 vs 17). In 2011, because of the political crisis faced by Côte d'Ivoire, the Temprano staff anticipated violence in Abidjan and predictable disruption of health services by giving in advance a higher stock of drugs to patients [34]. Thus, treated patients might have delayed their 12-month visit without being necessarily out of treatment.

Expanding ART coverage has resulted in a decreased HIV infection incidence in South Africa [35], but other natural experiments showed limited effect on HIV transmission, especially when risk compensation was observed [36]. Community trials have started to formally assess the effect of early ART on HIV infection incidence, but their results will not be released for several years. Meanwhile, our results suggest a strong protective effect of early ART on HIV heterosexual transmission, without any detectable effect on sexual behaviors. This effect was estimated in a population that included substantial proportions of persons out of stable partnership or with a seroconcordant partner. This population was thus more similar to the whole HIV-infected population than in previous studies, restricted to stable serodiscordant couples. The WHO has recently recommended early ART initiation for serodiscordant couples [15]. The social acceptability and equity of prioritizing access to early ART to this population is questionable, though [37]. Recent modeling studies on the contribution of HIV transmissions occurring among stable serodiscordant couples to the global sub-Saharan HIV epidemics demonstrated that prevention interventions targeted solely those couples may have a limited public health impact [16, 38]. Our results provide evidence for the public health significance of early ART initiation among a wider segment of the HIV-infected population.

ANRS 12136 TEMPRANO TRIAL GROUP

Clinical care in Abidjan, Côte d'Ivoire: Emmanuel Bissagnene, Serge Eholie (principal investigator), Gustave Nzunetu, Cyprien Rabe, and Sidibé Baba (Service des Maladies Infectieuses et Tropicales); Olivier Ba-Gomis, Henri Chenal, Marcelle Daligou, and Denise Hawerlander (Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan); Lambert Dohoun, Seidou Konate, Albert Minga, and Abo Yao (Centre National de Transfusion Sanguine); Constance Kanga, Koulé Serge, Jonas Séri, Calixte Guéhi, and Fassiri Dembélé (Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil); Eugène Messou, Amani Anzian, Joachim Gnokoro, and Patrice Gouessé (Centre de Prise en Charge et de Formation); Madeleine Kadio-Morokro, Alain Kouadio, Séna Gountodji, Ediga Yédjédji, and Alexis Amian (La pierre angulaire); Emmanuel Kouamé, Dominique Koua, Solange Amon, Laurent Dja-Beugré, and Amadou Kouamé (Hôpital Général Abobo Nord); Oyéounlé Makaïla, Mounkaila Oyébi, Stanislas Sodenougbo, and Nathalie Mbakop (FSU Anonkoua kouté); and Babatundé Natanael, Babatundé Carolle, Gisèle Bléoué, and Mireille Tchoutchedjem (Centre de santé El Rapha). *Biology:* Matthieu Kabran (bacteriologist), Arlette Emieme (monitor), André Inwoley (immunologist), Hervé Menan (parasitologist), Timothée Ouassa (bacteriologist), Thomas-d'Aquin Toni (virologist), and Vincent Yapo (virologist; Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire); and Marie-Laure Chaix (virologist) and Christine Rouzioux (virologist; Service de Virologie, CHU Necker, Paris, France). *Trial coordination team:* Xavier

Anglaret (principal investigator), Christine Danel (coordinator), Raoul Moh (coordinator), Romuald Konan (pharmacist), Anani Badjé (monitor), Jean Baptiste N'takpé (monitor), Gérard Menan Kouamé (monitor), and Franck Bohoussou (data manager; Programme PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire); and Delphine Gabillard (statistician) and Jérôme Le Carrou (monitor; Centre Inserm 897, Bordeaux, France). *Trial steering committee:* Jean-Marie Massumbuko, Emmanuel Bissagnene, Géneviève Chêne, Kouao Domoua, Mireille Dosso, Pierre-Marie Girard, Vincent Jarlier, Christian Perronne, Christine Rouzioux, Papa Salif Sow, and Virginie Ettiegne-Traoré. *Trial independent data safety monitoring board:* François-Xavier Blanc, Dominique Costagliola, Brigitte Autran, Ogobara Doumbo, Sinata Koula-Shiro, Souleymane Mboup, and Yazdan Yazdanpanah. *ANRS representatives:* Jean-François Delfraissy, Brigitte Bazin, Claire Rekacewicz, and Géraldine Colin.

Notes

Acknowledgments. We thank all patients who participated in this trial; members of the SMIT, CeDReS, CEPREF, USAC, CIRBA, CNTS, La Pierre Angulaire, Hôpital Général Abobo, Formation Sanitaire Anonkoua Kouté, Centre de santé El Rapha, the Programme PACCI team, and INSERM U897 teams (Abanou Matthieu, Aman Adou,Anasthasie Yapo, Bombo Léontine, Célestin N'chot, Christian Kouadio, Djetouan Hugues, Djobi-Djo Edouard, Goly Jocelyn, Kassi Marie-Cécile, Koffi- N'Dri Aholi, Konan Sylvie, Konaté Mamadou, Kouadio Bertin, Kouamé Martin, Kouadio Victoire, Kouakou-Aboua Adrienne, Kouakou Yao, Kouamé Antoine, Kouamé Ferdinand, Kouamé Gérald, Labibi Georgette, Lokou Benjamin, Moh Jules, N'Dri Marie Julie, Nalourgou Tuo, N'Goran Brou, Nogbout Marie-Pascale, Orne-Gliemann Joanna, Kouadio Cheftin, Ouattara Minata, Oupoh Joséphine, Sidibé Abdelh, Siloué Bertine, Soro Adidiata, Tchehy Amah-Cécile, Yao Emile, and Yao Juliette), for their valuable contributions; Gilead Sciences, for the donation of Truvada; and Merck Sharp & Dohme, for the donation of Stocrin.

Disclaimer. The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Financial support. This work was supported by the French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (grants 12136 and 12239).

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

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, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. Bull Med Suisse **2008**; 89:5, pp165–169.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med **2011**; 365:493–505.
4. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. Lancet **2009**; 373:48–57.
5. 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.
6. Dabis F. Reality check: is the end of AIDS in sight? In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, Georgia, **2013**.
7. Dukers NH, Goudsmit J, de Wit JB, Prins M, Weverling GJ, Coutinho RA. Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. AIDS Lond Engl **2001**; 15:369–78.
8. Tun W, Gange SJ, Vlahov D, Strathdee SA, Celentano DD. Increase in sexual risk behavior associated with immunologic response to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am **2004**; 38:1167–74.
9. Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? BMJ **2006**; 332:605–7.
10. Eaton LA, Kalichman S. Risk compensation in HIV prevention: implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies. Curr HIV/AIDS Rep **2007**; 4:165–72.
11. Venkatesh KK, Flanigan TP, Mayer KH. Is expanded HIV treatment preventing new infections? Impact of antiretroviral therapy on sexual risk behaviors in the developing world. AIDS Lond Engl **2011**; 25:1939–49.
12. Cohen MS, Gay CL. Treatment to prevent transmission of HIV-1. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am **2010**; 50(Suppl 3):S85–95.
13. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. JAMA **2004**; 292: 224–36.
14. The HIV Modelling Consortium Treatment as Prevention Editorial Writing Group. HIV treatment as prevention: models, data, and questions—towards evidence-based decision-making. PLoS Med **2012**; 9: e1001259.
15. Guidance on couples HIV testing and counseling including antiretroviral therapy for treatment as prevention in serodiscordant couples. Geneva: World Health Organization, **2012**. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/. Accessed 11 September 2013.
16. Chemaitelly H, Shelton JD, Hallett TB, Abu-Raddad LJ. Only a fraction of new HIV infections occur within identifiable stable discordant couples in sub-Saharan Africa. AIDS **2013**; 27:251–60.
17. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2006 revision. Geneva: World Health Organization, **2006**. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf. Accessed 11 September 2013.
18. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Geneva: World Health Organization, **2010**. http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html. Accessed 11 September 2013.
19. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. J Infect Dis **2012**; 205:358–65.
20. Institut National de la Statistique (INS) & Ministère de la Lutte contre le Sida [Côte d'Ivoire] & ORC Macro. AIDS Indicators Survey, Côte d'Ivoire 2005. Calverton, MD: INS & ORC Macro, **2006**.
21. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet **2008**; 372:314–20.
22. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. Lancet **2001**; 357:1149–53.
23. Moatti J-P, Prudhomme J, Traore DC, Juillet-Amari A, Akribi HA-D, Msellati P. Access to antiretroviral treatment and sexual behaviours of HIV-infected patients aware of their serostatus in Côte d'Ivoire. AIDS Lond Engl **2003**; 17(Suppl 3):S69–77.
24. Diabaté S, Alary M, Koffi CK. Short-term increase in unsafe sexual behaviour after initiation of HAART in Côte d'Ivoire. AIDS Lond Engl **2008**; 22:154–6.

25. Protopopescu C, Marcellin F, Préau M, et al. Psychosocial correlates of inconsistent condom use among HIV-infected patients enrolled in a structured ART interruptions trial in Côte d'Ivoire: results from the TRIVACAN trial (ANRS 1269). Trop Med Int Heal TM IH **2010**; 15:706–712.
26. Sarna A, Luchters SMF, Geibel S, et al. Sexual risk behaviour and HAART: a comparative study of HIV-infected persons on HAART and on preventive therapy in Kenya. Int J STD AIDS **2008**; 19:85–9.
27. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. PLoS Med **2011**; 8:e1001056.
28. Wamoyi J, Mbonye M, Seeley J, Birungi J, Jaffar S. Changes in sexual desires and behaviours of people living with HIV after initiation of ART: Implications for HIV prevention and health promotion. BMC Public Health **2011**; 11:633.
29. Apondi R, Bunnell R, Ekwaru JP, et al. Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3 year follow-up. AIDS Lond Engl **2011**; 25:1317–27.
30. Baggaley RF, White RG, Hollingsworth TD, Boily M-C. Heterosexual HIV-1 infectiousness and antiretroviral use: systematic review of prospective studies of discordant couples. Epidemiology **2013**; 24:110–21.
31. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, et al. Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 Serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modelling study. PLoS Med **2011**; 8:e1001123.
32. Jean K, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R. Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities. PLoS ONE **2012**; 7:e41353.
33. Barth RE, van der Loeff MFS, Schuurman R, Hoepelman AIM, Wensing AMJ. Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. Lancet Infect Dis **2010**; 10:155–66.
34. Moh R, Danel C, Badje A, et al. Conséquences des conflits armés sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH: exemple de l'essai Temprano (ANRS 12136). In: AFRAVIH 2012–6ème Conférence Francophone VIH/SIDA, Geneva, Switzerland, 26 March 2012.
35. Tanser F, Bärnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell M-L. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in Rural KwaZulu-Natal, South Africa. Science **2013**; 339:966–71.
36. Wilson DP. HIV treatment as prevention: natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV prevention. PLoS Med **2012**; 9:e1001231.
37. Delva W, Eaton JW, Meng F, et al. HIV treatment as prevention: optimising the impact of expanded HIV treatment programmes. PLoS Med **2012**; 9:e1001258.
38. Bellan SE, Fiorella KJ, Melesse DY, Getz WM, Williams BG, Dushoff J. Extra-couple HIV transmission in sub-Saharan Africa: a mathematical modelling study of survey data. Lancet **2013**; 381:1561–9.

RÉSUMÉ

Depuis plusieurs années, les résultats d'études diverses convergent pour montrer que l'initiation précoce du traitement antirétroviral (ARV) chez les personnes infectées par le VIH pourrait présenter des bénéfices, tant au niveau individuel que populationnel. En conséquence, la stratégie de prévention *Tester et Traiter* suscite un vif espoir quant à son potentiel à infléchir l'épidémie de VIH, en particulier dans le contexte de l'Afrique subsaharienne. Cette stratégie repose sur un dépistage universel du VIH couplé à une initiation immédiate du traitement ARV pour les personnes diagnostiquées VIH-positives. Elle soulève différents enjeux, en particulier en ce qui concerne ses dimensions socio-comportementales.

A partir de deux études réalisées en Côte d'Ivoire, l'objectif de cette thèse est d'appréhender certains des enjeux socio-comportementaux de l'extension du dépistage VIH et du traitement ARV. Sur la base d'un essai d'intervention d'une part, nous avons étudié l'impact d'un traitement ARV précoce sur les comportements sexuels et le risque de transmission du VIH au sein d'une population d'adultes engagés dans divers types de partenariats sexuels. D'autre part, l'analyse des données d'une enquête représentative à l'échelle nationale nous a permis d'identifier les principales barrières socio-comportementales et contextuelles au dépistage VIH au sein de la population générale ivoirienne.

Les résultats de cette thèse mettent en évidence les bénéfices préventifs importants, à la fois comportementaux et biologiques, d'une entrée précoce dans les soins et d'une initiation précoce du traitement ARV. Les analyses conduites en population générale ont également permis de mesurer les efforts qu'il reste à fournir en termes de dépistage VIH pour potentialiser ces bénéfices. L'ensemble de ce travail permet de mieux appréhender les conditions de succès et l'efficacité en situation réelle de la stratégie *Tester et Traiter* dans le contexte ouest-africain.

SUMMARY

Increasing evidence suggests that early antiretroviral treatment (ART) of HIV-infected people is beneficial at individual level and may also present benefits at population level. Thus, the potential of the *Test and Treat* strategy to curtail the HIV epidemic seems promising, especially in the context of sub-Saharan Africa. This strategy relies on universal HIV testing combined with immediate initiation of ART among those diagnosed HIV-positive and raises many issues, especially regarding socio-behavioural aspects.

Relying on two studies conducted in Côte d'Ivoire, the objective of this thesis was to understand some of the socio-behavioural issues of expanding HIV testing and treatment. Based on an intervention trial, we studied the impact of an early ART initiation on sexual behaviours and on HIV transmission risk among adults engaged in various types of partnerships. Besides, the analysis of a nationally-representative survey identified the main socio-behavioural and contextual barriers to uptake of HIV testing among the general population of Côte d'Ivoire.

The results of this thesis highlight important preventive benefits, behavioural and biological, resulting from early entry into care and early initiation of ART. Analyses conducted on the uptake of HIV testing in the general population underlined the efforts still needed to allow the maximal public health impact of early ART. Overall, this work provides some insights on the conditions of success and the real world efficacy of the *Test and Treat* strategy in the context of West Africa.