



# Estimation de l'Incidence de l'Infection par le VIH et autres Indicateurs de Surveillance de l'Épidémie du VIH : le cas de la France et du Cameroun

Jacques Deval Armstrong Ndawinz

## ► To cite this version:

Jacques Deval Armstrong Ndawinz. Estimation de l'Incidence de l'Infection par le VIH et autres Indicateurs de Surveillance de l'Épidémie du VIH : le cas de la France et du Cameroun. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. <NNT : 2015PA066179>. <tel-01212486>

**HAL Id: tel-01212486**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01212486>**

Submitted on 6 Oct 2015

**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.

THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Ecole doctorale 393 Pierre Louis de santé publique à Paris : Epidémiologie et Sciences de  
l'Information Biomédicale

Spécialité

Biostatistique

Présentée par

M. Ndawinz Jacques Deval Armstrong

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

## **Estimation de l'Incidence de l'Infection par le VIH et autres Indicateurs de Surveillance de l'Épidémie du VIH : le cas de la France et du Cameroun**

soutenue le 07 juillet 2015

devant le jury composé de :

M. Alioum Ahmadou	Rapporteur
Mme. Carrieri Maria Patrizia	Rapporteur
M. Dabis François	Examineur
M. Eholie Serge	Examineur
M. Boelle Pierre-Yves	Examineur
Mme. Costagliola Dominique	Directrice de thèse
Mlle. Supervie Virginie	Co-directrice de thèse

à Kendra Camirelle et Herwan Jacques

## Remerciements

Ce travail de thèse a vu le jour grâce au concours de plusieurs personnes. Parmi lesquelles :

Mme. Costagliola Dominique. Vous m'avez fait confiance en acceptant de m'encadrer et de partager vos connaissances avec moi tout au long de cette thèse. Ce travail n'aurait jamais abouti sans vos multiples conseils méthodologiques. J'espère que notre collaboration continuera dans le futur.

Mlle. Supervie Virginie. J'ai initié le projet à l'origine de cette thèse avec toi. Tu as ensuite contribué à toutes les étapes de sa mise en œuvre. Je te remercie pour ton investissement total. Nos discussions et ton esprit critique n'ont fait que consolider la qualité de ce travail. J'espère que notre collaboration continuera dans le futur.

M. Alioum Ahmadou, Mme. Carrieri Maria Patrizia. Je vous remercie d'avoir accepté de rapporter mon travail de thèse. Connaissant votre implication et vos travaux dans le domaine de la recherche en santé des populations, c'est un réel honneur pour moi que ce travail ait été commenté et évalué par vous deux.

M. Eholie Serge, M. Boelle Pierre-Yves, M. Dabis François. Vous avez accepté d'examiner ce travail et je vous remercie pour votre disponibilité.

M. Delaporte Eric, Mme. Sinata Koulla-Shiro. Je vous remercie d'avoir accepté que l'enquête épidémiologique réalisée dans le cadre de cette thèse soit organisée dans les

locaux du site de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales du Cameroun. Merci aussi pour l'appui technique et logistique lors de mes différentes missions au Cameroun.

Aux collègues de l'ex U943 de l'Inserm. J'ai passé mes quatre premières années de thèse à vos côtés. Nous avons partagé des sourires et des moments de joie.

Aux collègues de l'ONG Solthis. Je vous remercie pour vos encouragements au cours de ces deux dernières années.

A l'équipe du Comité National de Lutte contre le SIDA du Cameroun. Vous avez mis à ma disposition, sans hésiter, la base de données des patients mis au traitement antirétroviral et avez toujours été très disponible pour répondre à toutes mes questions.

A Sidaction pour avoir accepté de financer ce travail de thèse au travers d'une bourse de thèse et d'une aide aux équipes.

Au Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche. Ce travail de recherche a bénéficié de votre soutien financier au travers d'un contrat doctoral de trois ans.

A M. et Mme Singa Ndawinz. Chers parents, je vous remercie infiniment pour votre soutien affectif.

Enfin, à mon épouse. Tu as partagé toutes mes émotions. Je t'ai parfois délaissée mais tu as toujours su être compréhensive et m'as accompagné jusqu'au bout de cette aventure.

# Sommaire

<b>Résumé</b>	<b>viii</b>
<b>Abstract</b>	<b>x</b>
<b>Production scientifique</b>	<b>xii</b>
<b>Glossaire</b>	<b>xv</b>
<b>Notation</b>	<b>xviii</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE I. De la découverte du VIH-1 à la surveillance actuelle de l'épidémie</b>	<b>5</b>
I.1. Découverte et origine du virus à l'origine du SIDA	6
I.2. Description du VIH	7
I.2.1. Classification du VIH	7
I.2.2. L'histoire naturelle du VIH	10
I.2.3. Diagnostic du VIH	12
I.2.4. Traitement antirétroviral et critère d'éligibilité au traitement	12
I.3. La surveillance de l'épidémie du VIH	14
I.3.1. La surveillance au niveau mondial	14
I.3.2. La surveillance en France	16
I.3.2.1. La déclaration obligatoire des diagnostics du VIH et l'activité de dépistage	16
I.3.2.2. La surveillance virologique	19
I.3.2.3. Les enquêtes de prévalence du VIH	19
I.3.3. La surveillance au Cameroun	20
I.3.3.1. La déclaration des diagnostics du VIH et des cas de SIDA	20
I.3.3.2. Les enquêtes de prévalence du VIH	20
<b>CHAPITRE II. Les méthodes d'estimation de la dynamique de la transmission du VIH</b>	<b>28</b>
II.1. Les études de cohorte	28

II.2.	L'approche basée sur le test d'infection récente .....	29
II.2.1.	L'application du RITA à partir des enquêtes de prévalence du VIH .....	32
II.2.2.	L'application du RITA à partir des données de surveillance des diagnostics du VIH .....	33
II.2.3.	Une autre approche basée sur la dynamique des marqueurs biologiques TM et V3 .....	35
II.2.4.	Les limites de l'approche basée sur le test d'infection récente .....	36
II.2.4.1.	Limites de l'application du RITA à partir des enquêtes de prévalence ..	36
II.2.4.2.	Limites de l'application du RITA à partir des données de déclaration obligatoire des diagnostics du VIH.....	36
II.2.4.3.	Limites liées au calibrage du RITA.....	37
II.3.	Les modèles mathématiques ou statistiques.....	37
II.3.1.	Les méthodes basées sur les enquêtes de prévalence répétées.....	37
II.3.1.1.	Estimation de la prévalence à partir du logiciel EPP.....	38
II.3.1.2.	Estimation du nombre de nouvelles infections par le VIH à partir du logiciel Spectrum .....	40
II.3.1.3.	Limites des modèles basées sur les enquêtes de prévalence.....	41
II.3.2.	La méthode du rétrocalcul.....	44
II.3.2.1.	La prise en compte des données sur les nouveaux diagnostics du VIH ..	45
II.3.2.2.	La prise en compte des taux de CD4 mesurés au diagnostic du VIH.....	47
II.3.2.3.	L'approche multi-états du rétrocalcul.....	49

**CHAPITRE III. Nouveau modèle de rétrocalcul pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH, la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH, et la taille de l'épidémie cachée dans les pays à revenu élevé : une application aux données françaises ..... 51**

III.1.	Introduction.....	51
III.2.	Article 1 : New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data.....	53
III.2.1.	Ajustement du modèle aux données.....	76
III.3.	Article 2 : The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies.....	78

**CHAPITRE IV. Le profil des personnes vivant avec le VIH ayant initié un traitement antirétroviral dans les pays à revenu faible ou intermédiaire : l'exemple du Cameroun..... 94**

IV.1. Introduction .....	94
IV.2. Article 3 : Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon : a representative multilevel analysis.....	96
IV.3. Article 4 : New indicators for delay in initiation of antiretroviral treatment : estimates for Cameroon.....	112
<b>CHAPITRE V. Nouveau modèle de rétrocalcul pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH à partir des données de surveillance des personnes vivant avec le VIH mises au TARV : une application aux données du Cameroun.....</b>	<b>129</b>
V.1. Introduction .....	129
V.2. Matériels et méthodes .....	131
V.2.1. Formulation du nouveau modèle de rétrocalcul.....	131
V.2.2. Estimation des paramètres de l'équation de convolution.....	132
V.2.2.1. Les données de surveillance disponibles.....	132
V.2.2.2. La probabilité d'initier un TARV après l'infection par le VIH.....	132
V.2.2.1. La probabilité de survivre après l'infection par le VIH.....	133
V.2.2.2. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH.....	133
V.2.3. Ajustements du modèle aux données .....	137
V.3. Application du modèle aux données camerounaises.....	137
V.3.1. Les nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV .....	137
V.3.2. Estimation de la probabilité d'initier un TARV après l'infection par le VIH	138
V.3.3. Estimation de la probabilité de survivre après l'infection.....	140
V.3.4. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH.....	140
V.3.5. Estimation de la période de reconstruction de la courbe d'incidence de l'infection par le VIH .....	141
V.4. Résultats .....	142
V.4.1. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH.....	142
V.4.2. Ajustements du modèle aux données .....	147
V.4.3. Comparaison des estimations : rétrocalcul et EPP/Spectrum.....	148
V.5. Discussion .....	150
<b>Discussion générale .....</b>	<b>154</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>164</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>190</b>



<b>Table des illustrations .....</b>	<b>226</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>229</b>

## Résumé

Une solution envisageable pour éliminer la propagation de l'épidémie du VIH est que les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ignorant leur statut sérologique (épidémie cachée) soient diagnostiquées et que les PVVIH aient accès rapidement au traitement antirétroviral (TARV). C'est pour cette raison qu'il est recommandé de mettre en place les interventions combinant notamment le dépistage précoce du VIH et l'initiation précoce du TARV. L'objectif de cette thèse est de développer des méthodes statistiques pour estimer les indicateurs permettant de désigner, de suivre et d'évaluer ces interventions dans différents contextes épidémiques. Ainsi, un premier modèle de rétrocalcul combinant les données de diagnostic du VIH et les changements dans l'accès au dépistage est développé, avec une application en France, pour estimer l'incidence de l'infection à VIH, la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH et la taille de l'épidémie cachée. Une analyse multiniveaux est mise en œuvre pour identifier les facteurs de risque d'accès tardif au TARV au Cameroun. Une méthode basée sur les modèles multiniveaux est proposée, avec une application au Cameroun, pour estimer deux nouveaux indicateurs, la durée entre la seroconversion et l'initiation du TARV et la durée entre l'éligibilité théorique au TARV et son initiation effective. Un second modèle de rétrocalcul plus adapté aux pays d'Afrique est développé à partir des données sur les PVVIH mises au TARV, avec une application au Cameroun, pour estimer l'incidence de l'infection à VIH. Cette thèse propose des méthodes statistiques

originales applicables à différents pays pour estimer l'incidence de l'infection à VIH et le délai entre l'infection et le diagnostic du VIH ou l'initiation du TARV.

**Mots clés :** Surveillance de l'infection par le VIH, modèle de rétrocalcul, analyse multiniveaux, incidence de l'infection à VIH, durée entre l'infection et le diagnostic du VIH, délai d'initiation au traitement antirétroviral.

## **Abstract**

A possible solution to eliminate the spread of the HIV epidemic is that people living with HIV (PLHIV) unaware of their HIV status (the hidden epidemic) are diagnosed and that all PLHIV have timely access to antiretroviral treatment (ART). That is why it is now recommended to put in place interventions combining early diagnosis of HIV and early initiation of ART. The objective of this thesis is to develop statistical methods to estimate indicators to identify, monitor and evaluate these interventions in different epidemic settings. Thus, a first back-calculation model combining HIV diagnosis data and changes in access to HIV screening is developed - with an application in France - to estimate the incidence of HIV infection, the duration between infection and HIV diagnosis and the size of the hidden epidemic. A multilevel analysis is implemented to identify risk factors associated with late ART initiation in Cameroon. A method based on multilevel models is proposed - with an application to Cameroon - to estimate two new indicators, the time between seroconversion and ART initiation and the delay between the theoretical time of ART eligibility and the effective time of ART initiation. A second back-calculation model more adapted to Africa countries is developed from data on PLHIV initiating ART - with an application in Cameroon - to estimate the incidence of HIV infection. This thesis proposes original statistical methods applicable to different countries to estimate the incidence of HIV infection and the time to HIV diagnosis or ART initiation.

**Keywords:** Surveillance of HIV infection, back-calculation model, multilevel analysis, HIV incidence, time between HIV infection and diagnosis, delay in antiretroviral therapy initiation.

## **Production scientifique**

### **Publications déjà publiées ou acceptées**

**Ndawinz JD**, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data. *AIDS*. 2011, 25(15) : 1905-13.

**Ndawinz JD**, Chaix B, Delaporte E, Koulla-Shiro S, Okouda B, Abanda A, Tchomthe S, Mboui E, Costagliola D, Supervie V. Factors associated with late initiation of antiretroviral therapy in Cameroun : a Representative Multilevel Analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013, 68(6) : 1388-1399.

Supervie V, **Ndawinz JD**, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS*. 2014, 28(12) : 1797-804.

**Ndawinz JD**, Anglaret X, Delaporte E, Koulla-Shiro S, Gabillard D, Minga A, Costagliola D, Supervie V. New indicators for delay in initiation of antiretroviral treatment : estimates for Cameroon. *Bull World Health Organ*. First publication version online 1 June 2015.

### **Publication en préparation**

**Ndawinz JD**, Billong S, Danel C, Delaporte E, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence in low- and middle-income countries using data on antiretroviral therapy initiation : results for Cameroon. Le manuscrit de l'article en langue française est déjà rédigé.

## **Communications orales**

**Ndawinz JD**, Bilong S, Danel C, Delaporte E, Costagliola D, Supervie V. Nouvelle méthode pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH dans les pays à ressources limitées à partir des données de surveillance sur les personnes initiant un traitement antirétroviral : une approche par rétrocalcul. 7<sup>e</sup> Conférence Francophone VIH et Hépatites, 27-30 avril 2014, Montpellier, France.

Supervie V., **Ndawinz JD**, Costagliola D. Quelle est la taille de l'épidémie cachée du VIH en France. 6<sup>e</sup> Conférence Francophone VIH/SIDA, 25-28 mars 2012, Genève, Suisse.

**Ndawinz JD**, Costagliola D, Supervie V. Évolution récente de l'incidence du VIH en France. 5<sup>e</sup> Conférence Francophone VIH/SIDA, 28-31 mars 2010, Casablanca, Maroc.

## **Posters**

**Ndawinz JD**, Billong S, Danel C, Delaporte E, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence in low- and middle-income countries using data on antiretroviral therapy initiation : results for Cameroon. 20<sup>th</sup> international AIDS conference, 20-25 July 2014, Melbourne, Australia. Abstract #WEPE115.

**Ndawinz JD**, Anglaret X, Delaporte E, Koulla Shiro S, Gabillard D, Costagliola D, Supervie V. New Epidemiological Indicator to Estimate the Gap Between WHO ART Guidelines and Reality. 21<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2014, Boston, USA. Abstract #996.

**Ndawinz JD**, Chaix B, Delaporte E, Koulla-Shiro S, Okouda B, Abanda A, Tchomthe S, Mboui E, Costagliola D, Supervie V. Facteurs associés à l'initiation tardive du traitement antirétroviral au Cameroun : une analyse multiniveau. 6<sup>e</sup> Conférence Francophone VIH/SIDA, 25-28 mars 2012, Genève, Suisse. Résumé n°323.

**Ndawinz JD**, Chaix B, Delaporte E, Koulla-Shiro S, Okouda B, Abanda A, Tchomthe S, Mboui E, Costagliola D, Supervie V. Factors associated with late initiation of antiretroviral therapy in Cameroun : a multilevel analysis. 19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle, USA. Abstract #651.

**Ndawinz JD**, Costagliola D, Supervie V. Recent increase in the incidence of HIV infection in France. 17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 16-19 February 2010, San Francisco, USA. Abstract #W-119.



## Glossaire

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique.
<b>AIC</b>	Akaiké Information Critérian.
<b>ANRS</b>	Agence National de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales.
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique.
<b>ARS</b>	Agence Régional de la Santé.
<b>ARV</b>	Antirétroviral.
<b>BED-CEIA</b>	BED-enzyme immunoassay.
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention.
<b>CNLS</b>	Comité National de Lutte contre le SIDA.
<b>CNR</b>	Centre National de Référence.
<b>CPN</b>	Consultation Périnatale.
<b>CRF</b>	Circulating Recombinant Forms.
<b>CROI</b>	Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections.
<b>CTA</b>	Centre de traitement Agréé.
<b>DO</b>	Déclaration Obligatoire.
<b>DREAM</b>	Drug Resources Enhancement against AIDS and Malnutrition. DREAM est un projet créé par la Communauté de Sant'Egidio pour combattre le SIDA en Afrique sub-saharienne. Le logiciel DREAM a été développé pour informatiser la gestion des dossiers cliniques des patients inclus dans le projet DREAM.
<b>EDS</b>	Enquête Démographique et de Santé.
<b>EIA-RI assay</b>	Enzyme Immuno Assay for Recent Infection. C'est un test d'infection récente développé par le centre national de référence du VIH. Il est aussi appelé IDE-V3.
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, dosage de concentration sérique d'anticorps utilisé pour le dépistage du VIH.
<b>EMS</b>	Expectation Maximization Smoothing.
<b>EPP</b>	Estimation and Projection Package.

<b>ESOPE</b>	Evaluation et Suivi Opérationnel des Programme d'Esther. C'est un dossier médical électronique qui permet d'enregistrer les informations sur le suivi individualisé des PVVIH, la production de rapports automatisés d'activité et de cohorte et l'exportation des bases pour des analyses statistiques complémentaires. Cet outil est développé par ESTHER pour les sites qu'il appui.
<b>FUCHIA</b>	Follow-Up and Care of HIV Infection and Aids. C'est un logiciel créé par Epicentre en 2001 en collaboration avec Médecin Sans Frontière. FUCHIA permet le suivi clinique, biologique et thérapeutique des PVVIH. Il permet aussi de produire des rapports automatisés d'activité et d'exporter des bases pour des analyses statistiques complémentaires.
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé.
<b>HSH</b>	Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes.
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance.
<b>IDE</b>	Immunodominant Epitope.
<b>INS</b>	Institut National de la Statistique du Cameroun.
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
<b>InVS</b>	Institut de Veille Sanitaire.
<b>LaboVIH</b>	Système de surveillance de l'activité de dépistage du VIH.
<b>LAV</b>	Lymphadenopathy Associated Virus.
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé (WHO en Anglais).
<b>ONUSIDA</b>	Programme commun des nations unies sur le VIH/SIDA (UNAIDS en anglais).
<b>OpenMRS</b>	Open Medical Record System. OpenMRS est une application open source pour la configuration de dossier médical électronique, développé et géré par un vaste réseau de développeurs. Cet outil est principalement utilisé pour le suivi des PVVIH en Afrique.
<b>PTME</b>	Prévention de la Transmission de la Mère à l'Enfant.
<b>PVVIH</b>	Personne Vivant avec le VIH.
<b>RITA</b>	Recent Infection Test Algorithm.
<b>SIDA</b>	Syndrome de l'Immunodéficience Acquisée (AIDS en anglais).
<b>TARV</b>	Traitement Antirétroviral.
<b>TIR</b>	Test d'Infection Récente.

<b>UDI</b>	Usagers de Drogues Injectables.
<b>UMRS</b>	Unité Mixte de Recherche en Santé.
<b>UPEC</b>	Unité de prise en Charge.
<b>UPMC</b>	Université Pierre et Marie Curie.
<b>USA</b>	United States of America.
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine (HIV en anglais).
<b>VIS</b>	Virus de l'Immunodéficience Simienne.

## Notation

### Symbole Définition

$\exp(x)$  : Exponentiel de  $x$ . Encore noté  $e^x$ .

$\sum_{i=0}^n X_i$  : Somme des  $X_i$ ,  $i$  allant de 0 à  $n$ .  $X_i$  est une variable aléatoire discrète.

$\int_a^b S(t)dt$  : Intégrale de  $a$  à  $b$  de  $S$ .  $S$  est une fonction définie sur l'intervalle  $[a ; b]$ .

$\ln(x)$  : Logarithme népérien de  $x$ .

$X^a$  :  $X$  à la puissance  $a$ .

$\prod_{i=a}^b Y_i$  : Produit des  $Y_i$ ,  $i$  allant de  $a$  à  $b$ .  $Y_i$  est une variable aléatoire.

$E(Y|x_i)$  : Espérance mathématique de  $Y$  sachant  $x_i$ .  $Y$  est une variable aléatoire et  $x_i$  une observation de  $X_i$ .

$f_{s|t}$  :  $f$  de  $s$  sachant  $t$ .

$|a|$  : Valeur absolue de  $a$ .

$\frac{df}{dt}$  : Dérivée de la fonction  $f$  par rapport à  $x$ .

## Introduction

---

D'après le dernier rapport du Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) intitulé « the GAP report », 35 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2013 (ONUSIDA 2014). Entre 1996, année correspondant à l'arrivée des premières combinaisons d'antirétroviraux, et 2013, le nombre estimé de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a augmenté de 67% (21 versus 35 millions). Cette augmentation significative est due au progrès dans l'accès aux traitements antirétroviraux (TARV), qui accroît l'espérance de vie des PVVIH, mais aussi au niveau élevé des nouvelles infections par le VIH, notamment en Afrique subsaharienne. Les facteurs tels que l'ignorance du statut sérologique et les comportements sexuels à risque d'infection sont à l'origine de la majorité des nouvelles infections (Marks et al. 2006 ; Hall et al. 2012). Dans la plupart des pays, la prise en charge des PVVIH pour le TARV, et plus généralement le diagnostic du VIH sont tardifs ; le taux de lymphocytes T CD4+ (ou taux de CD4) à l'initiation du TARV est très en dessous des seuils recommandés pour l'éligibilité du TARV (voir Figure O-1) (Avila et al. 2014). Le diagnostic tardif du VIH permet l'existence d'une épidémie cachée, c'est-à-dire du nombre de PVVIH qui ignorent leur statut sérologique durant un certain délai, au cours duquel elles peuvent transmettre le VIH car : i) n'adoptent pas nécessairement les moyens de prévention (Marks et al. 2006), et ii) n'ont pas accès au TARV pour réduire le risque de transmission du VIH (Cohen et al. 2011 ; Baggaley et al. 2013 ; Loufty et al. 2013 ; Supervie et al. 2014a). En outre, le diagnostic tardif

est une perte de chance pour la personne infectée par le VIH car ne permet pas de la mettre au TARV, et dont d'améliorer son état de santé (Cain et al. 2011 ; Severe et al. 2010).

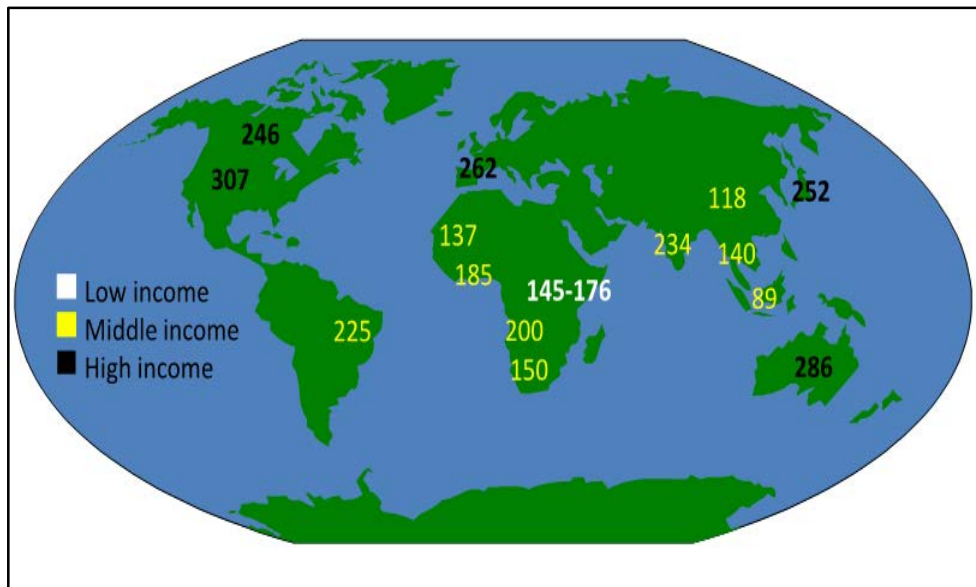


Figure O-1 : Distribution géographique de la valeur médiane des taux de CD4 des personnes vivant avec le VIH à l'initiation du TARV en 2009. Source : Mugglin et al. 2012.

Pour réduire les nouvelles infections par le VIH au niveau populationnel, il faut que les PVVIH qui ignorent leur statut sérologique soient diagnostiquées et que les PVVIH aient rapidement accès au TARV. C'est pour cette raison que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de mettre en place des stratégies de prévention combinant (OMS 2011) :

- la prévention comportementale pour éviter de nouvelles infections ;
- le dépistage précoce du VIH pour réduire le délai entre l'infection et le diagnostic du VIH ;
- et l'initiation précoce du TARV pour le contrôle de la charge virale.

Pour désigner, suivre et évaluer ces stratégies, il faut disposer d'indicateurs permettant de surveiller la dynamique de la transmission du VIH, de caractériser l'épidémie cachée, et de mesurer la durée entre l'infection par le VIH et le diagnostic ou bien l'initiation du TARV.

Les principaux indicateurs utilisés pour surveiller l'épidémie du VIH sont : la prévalence et l'incidence. La prévalence du VIH est le nombre de PVVIH à un moment donné dans une population donnée, sans aucune distinction entre les nouveaux et les anciens cas d'infection. Le taux de prévalence du VIH est le nombre de PVVIH à un moment donné dans une population donnée rapporté à la taille de la population considérée. L'incidence de l'infection par le VIH est le nombre de nouvelles infections survenues au cours d'une période donnée dans une entité géographique donnée. Le taux d'incidence de l'infection par le VIH est le nombre de nouvelles infections survenues au cours d'une période donnée rapporté à la population à risque d'infection de la même période. L'incidence de l'infection par le VIH est l'indicateur qui permet d'appréhender la dynamique de la transmission du VIH et de repérer les groupes à risque d'infection. L'incidence de l'infection par le VIH au niveau d'une population est difficile à observer car les symptômes cliniques de l'infection n'apparaissent qu'au bout de plusieurs années. C'est pour cette raison que des méthodes statistiques pour l'estimer sont développées.

Les méthodes statistiques actuelles permettant d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH dans les pays à revenu élevé sont basées sur les données de diagnostics du VIH. Dans ces méthodes, on fait l'hypothèse d'une stabilité dans l'accès au dépistage. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les méthodes statistiques pour estimer l'incidence sont basées sur les données des enquêtes de prévalence. Cependant, les

enquêtes de prévalence sont irrégulières dans le temps et dans l'espace et peuvent être biaisées. Les nouvelles stratégies de dépistage du VIH et la mise en place de système de suivi des PVVIH mises au TARV vont inexorablement créer un besoin de développer d'autres méthodes statistiques pour améliorer les estimations de l'incidence. Cependant, la connaissance de l'incidence ne permet pas de caractériser l'épidémie cachée et les performances des stratégies de dépistage et d'accès au TARV. Il faut l'associer à d'autres indicateurs pour évaluer l'impact des interventions permettant de dépister et de traiter plus tôt les PVVIH.

Dans cette thèse, après un chapitre présentant l'épidémie du VIH et son système de surveillance (Chapitre I) et un autre sur les différentes méthodes utilisées pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH (Chapitre II), nous proposons :

- pour les pays ayant un système de surveillance des nouveaux diagnostics du VIH, une nouvelle méthode pour estimer simultanément l'incidence de l'infection par le VIH et la « durée entre l'infection et le diagnostic du VIH », avec une application aux données françaises (section III.2). Nous avons aussi estimé la taille de l'épidémie cachée en France (section III.3).
- pour les pays ayant un système de surveillance des nouvelles PVVIH mises au TARV : i) une méthode pour estimer la « durée entre l'infection et l'initiation du TARV », et le « délai entre l'éligibilité théorique au TARV et l'initiation effective du TARV » (le retard dans l'initiation du TARV), avec une application au Cameroun (section IV.3), et ii) une méthode pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH, avec une application au Cameroun (Chapitre V). Dans ce contexte, nous avons aussi étudié les facteurs de risque d'initiation tardive du TARV au Cameroun (section IV.2).



# **CHAPITRE I. De la découverte du VIH-1 à la surveillance actuelle de l'épidémie**

---

Entre octobre 1980 et mai 1981, 5 hommes homosexuels sont traités dans trois hôpitaux de Los Angeles pour une maladie rare, la pneumocystose (CDC 1981a). Quelques mois plus tard, 26 cas d'une autre maladie rare, le sarcome de Kaposi, seront recensés parmi des hommes homosexuels (20 cas à New-York et 6 dans l'Etat de Californie) (CDC 1981b). Après des investigations, il va s'avérer que ces deux maladies rares sont associées à une carence fondamentale dans le système immunitaire qui se traduit par une diminution du taux de CD4 (Gottlieb et al. 1981). En 1982, le terme « syndrome immunodéficience acquise » (SIDA) va être proposé par les CDC pour définir :

« Une maladie caractérisée par une immunodéficience cellulaire grave, de cause non identifiée, qui laisse l'organisme sans défense contre des infections opportunistes inhabituelles. Ces maladies sont : le sarcome de Kaposi et la pneumocystose. » (CDC 1982).

Dans la première partie de ce chapitre, nous retraçons les principales étapes qui ont précédé la découverte du virus à l'origine du SIDA. Dans la deuxième partie nous décrivons les mécanismes immunopathologiques du VIH. Enfin, nous présentons les systèmes de surveillance de l'épidémie du VIH.

## I.1. Découverte et origine du virus à l'origine du SIDA

En janvier 1983, des chercheurs français décident de rechercher la cause du SIDA chez un patient présentant des signes précoces de l'infection. Ils vont prélever, à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, un ganglion de ce patient qui va être mis en culture à l'Unité d'oncologie virale de l'Institut Pasteur dirigée par Luc Montagnier (Costagliola 2008). Une activité de transcriptase inverse, signe de la présence d'un rétrovirus, va être détectée dans le prélèvement et les chercheurs montreront que ce nouveau virus est l'agent responsable du SIDA (Barre-Sinoussi et al. 1983). Ils vont l'appeler « Lymphadenopathy associated virus » (LAV). Quelques mois plus tard, l'équipe dépose une demande de brevet pour le test de dépistage du LAV (Brun-Vezinet et al. 1984). En mai 1986, la communauté scientifique adopte le nom « virus de l'immunodéficience humaine » ou VIH-1 à la place de LAV. La même année l'équipe de Luc Montagnier isole un deuxième virus, le VIH-2, de la même famille que le VIH-1 (Clavel et al. 1986).

Lorsque le VIH-1 est découvert en 1983, on commence à s'interroger sur les origines du VIH. La filiation du VIH-1 et 2 avec les « virus de l'immunodéficience simienne » (VIS) infectant les singes conduit à émettre l'hypothèse d'une origine simienne du VIH (Hirsch al. 1989 ; Gao et al. 1992 ; Gao et al. 1999 ; Hahn et al. 2000). Cette thèse va être confirmée par la mise en évidence de similitudes entre les souches de VIH-1 isolées chez des patients camerounais et les VIS circulant chez les chimpanzés de la même région (Corbet et al. 2000). La confirmation de l'origine simienne des souches humaines du VIH va par la suite soulever la question du passage du VIS du singe à l'homme. Le passage du VIS chez l'homme a probablement été causé par l'exposition à des sécrétions d'animaux infectés, les morsures de singes captifs ou la préparation

de la viande de brousse (Peeters et al. 2002 ; Peeters et al. 2008). Ce franchissement de la barrière des espèces se serait produit au cours de la période 1890-1941 (Korber et al. 2000 ; Lemey et al. 2004 ; Faria et al. 2014).

## I.2. Description du VIH

Les rétrovirus tiennent leur nom d'une caractéristique propre à leur cycle viral : la rétrotranscription de leur molécule d'ARN génomique en ADN double brin. Les rétrovirus humains se répartissent en trois sous-familles :

- **Les spumavirus** encore appelés « Human foamy virus » ne sont pas à l'heure actuelle associés à des pathologies connues chez l'homme (Hooks et al. 1975).
- **Les oncovirus** sont à l'origine de certaines tumeurs cancéreuses et à des leucémies dont le *Human T cell Leukemia/lymphoma Virus* (Poiesz et al. 1981 ; Kalyanaraman et al. 1982).
- **Les lentivirus** sont des virus qui provoquent des maladies à évolution lente et ont la particularité de détruire les cellules qu'ils infectent. Les VIH-1 et 2 appartiennent à cette sous-famille.

### I.2.1. Classification du VIH

Le VIH se caractérise par une grande diversité. Le type VIH-1 qui est le plus fréquent dans le monde est subdivisé en quatre groupes (M, O, N, P) (Charneau et al. 1994 ; Simon et al. 1998 ; Plantier et al. 2009) et le type VIH-2 localisé essentiellement en Afrique de l'Ouest est subdivisé en 8 groupes de A à H (Damond et al. 2004).

**Le groupe M** (majeur) ou groupe prédominant dans le monde est subdivisé en 9 sous-types (A, B, C, D, E, F, G, H, J, K) auxquels s'ajoutent une quarantaine de formes recombinantes (Korber et al. 1995). Le sous-type C est à l'origine de près de la moitié

du nombre global des infections (48,2%). Les formes recombinantes représentent 20,5% des infections, suivis des sous-types A (12,0%), B (11,3%), G (4,6%), D (2,5%) et des autres sous-types (0,9%) (Hemelaar et al. 2011). En France, le sous-type B est majoritaire (74,7%) suivi de la forme recombinante CRF02-AG (13,8%) et des autres formes (11,5%) (Figure I-1) (Chaix et al. 2013). Au Cameroun, la forme recombinante CRF02-AG est majoritaire (62,7%) suivi des sous types A (8,2%), F (7,0%), A\* (nouveau sous-groupe de A) (4,8%), CRF11\_cpx (4,8%), D (4,4%), G (3,1%), H (2,1%) et des autres formes (2,9%) (Figure I-2) (Vergne et al. 2003).

**Le groupe O** (ou outlier) qui a été identifié au Cameroun et au Gabon est beaucoup plus rare (Peeters et al. 1997). Il en est de même du **groupe N** (new, non M ou non O) identifié aussi au Cameroun (Simon et al. 1998). **Le groupe P** est le dernier récemment identifié au Cameroun (Plantier et al. 2009).

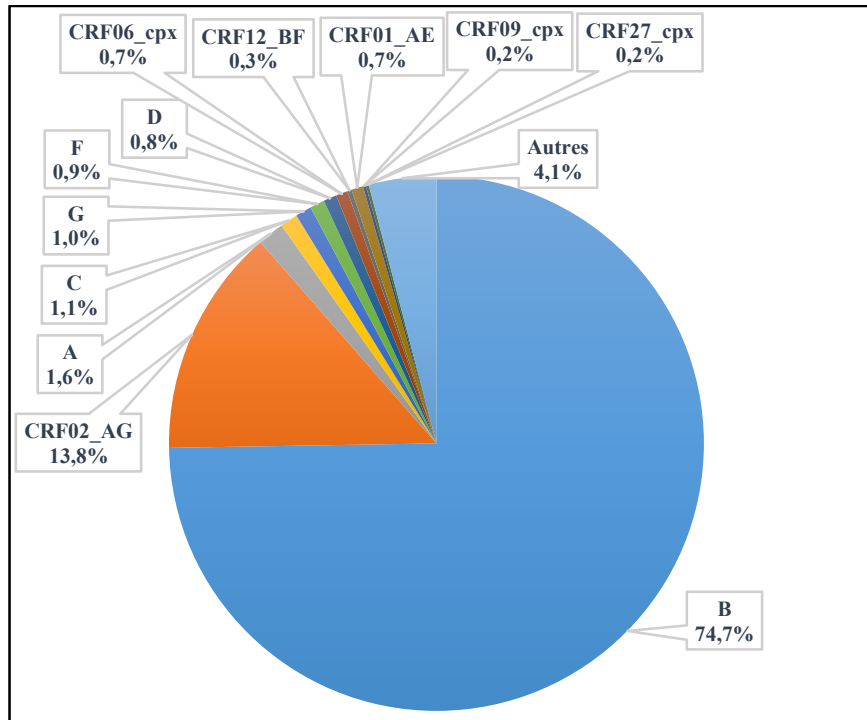


Figure I-1 : Répartition des sous-types du groupe M du VIH-1 et des formes recombinantes observés au cours de la période 1996-2010 chez 1128 patients en primo infection enrôlés dans la cohorte multicentrique française ANRS PRIMO. Cette figure a été produite à partir des résultats de l'étude réalisée par Chaix et al. (Chaix et al. 2013).

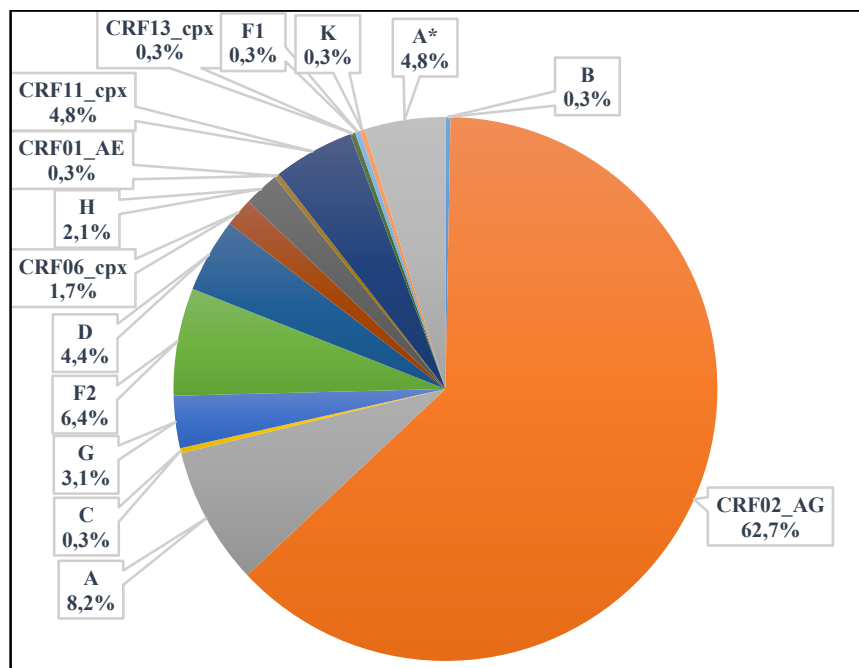


Figure I-2 : Répartition des sous-types du groupe M du VIH-1 et des formes recombinantes observés au cours de la période 1996-2001 chez 1469 patients infectés par le VIH résidant à Yaoundé, Cameroun. Cette figure a été produite à partir des résultats de l'étude réalisée par Vergne et al. (Vergne et al. 2003).

## I.2.2. L'histoire naturelle du VIH

L'infection par le VIH conduit à une déplétion, jusqu'à la destruction complète, des lymphocytes T CD4+ (Fauci et al. 1996). Cette déplétion est corrélée avec la réplication virale (nombre de copies de l'ARN du VIH) et la progression vers le SIDA (Figure I-3) (Fauci et al. 1996). La progression de l'infection par le VIH vers le SIDA est généralement divisée en trois phases :

- **La primo-infection** : c'est la phase qui suit la contamination au cours de laquelle les anticorps apparaissent suffisamment dans le sang pour qu'on puisse les détecter (phase de séroconversion). Très vite après l'infection, le VIH est produit en très grande quantité et en quelques jours une forte chute du taux de CD4 est le plus souvent observée (Daar et al. 1991). Après 2 à 4 semaines, l'organisme élimine une grande partie du virus grâce à son système de défense immunitaire composé des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ (Koup et al. 1994) mais sans réussir à le supprimer complètement. Pendant cette période, qui peut durer jusqu'à 9 semaines, des symptômes tels que fièvre, céphalées, et myalgies peuvent apparaître (Cooper et al. 1985).
- **La phase chronique** (ou asymptomatique) : après la phase de primo-infection, la phase chronique peut durer plusieurs années. Pendant longtemps, on a pensé que cette phase était sans activation virale et pourtant le virus continue de se répliquer dans l'organisme (Figure I-3). Au cours de cette phase, les lymphocytes T CD4+ vont décroître, et vont se régénérer jusqu'à l'épuisement des capacités de leurs organes producteurs (Clerici et al. 1989a ; Clerici et al. 1989b). À ce moment-là, la réplication virale va s'intensifier et l'organisme entre alors dans la phase d'immunodéficience.

- La phase SIDA** (ou symptomatique) : dans la phase SIDA ou phase d'immunodéficience, les individus infectés par le VIH vont développer des maladies opportunistes ou des tumeurs malignes associées au VIH. Un taux de CD4  $<200$  cellules/mm<sup>3</sup> augmente le risque de maladies opportunistes et de tumeurs définissant le stade SIDA. Selon l'OMS, un individu est atteint du SIDA si le test de recherche des anticorps anti-VIH est positif et s'il présente un ou plusieurs des symptômes suivants (OMS 1994) : perte de poids  $\geq 10\%$  accompagnée de diarrhée ou de fièvre, méningite à cryptocoques, tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire, sarcome de Kaposi, troubles neurologiques, candidose œsophagienne, pneumonie récidivante et cancer invasif du col de l'utérus. La durée entre l'infection par le VIH et le stade SIDA sans traitement est d'environ 10 ans en médiane (Brookmeyer et al. 1989 ; Chevret et al. 1992 ; Hessol et al. 1994).

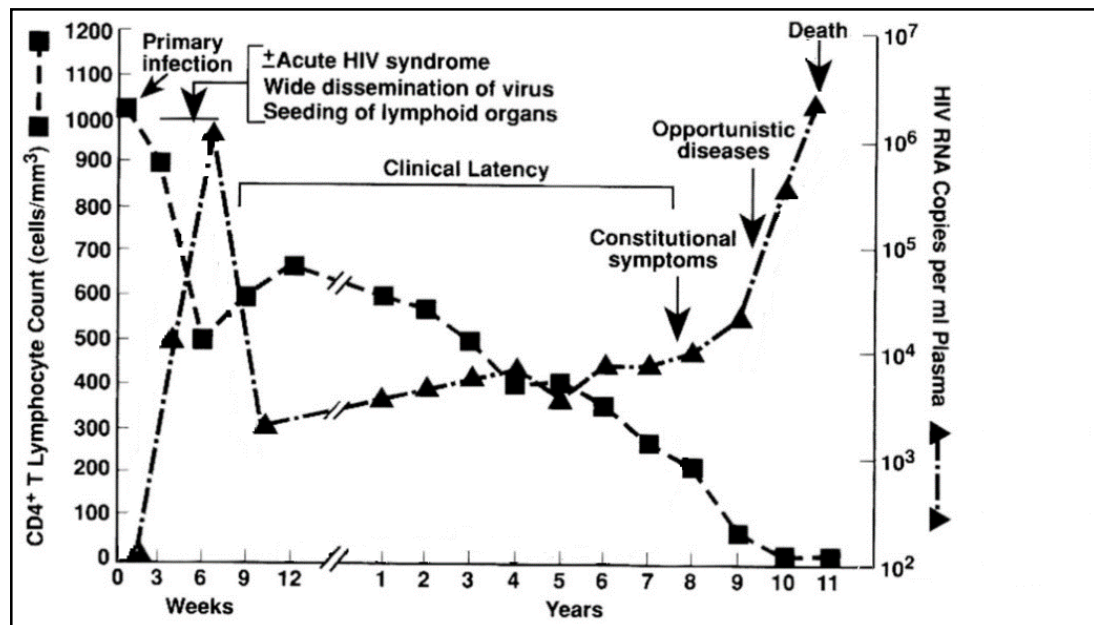


Figure I-3 : Évolution naturelle de l'infection par le VIH au cours du temps. Ce graphique montre la relation entre le nombre de copie de l'ARN du VIH (courbe en tirets avec triangle) et le taux de CD4 (courbe en tirets avec carré). Cette figure a été adaptée à partir de celle produite par Fauci et al. (Fauci et al. 1996).

### I.2.3. Diagnostic du VIH

Le diagnostic du VIH s'effectue par la recherche d'anticorps spécifiques au VIH dans un échantillon de sang. Les deux principaux types de tests d'anticorps anti-VIH sont le dosage immuno-enzymatique (ou ELISA) (Zaaijer et al. 1992 ; Weber et al. 1998) et le Western Blot. Cependant, ces tests peuvent ne pas détecter l'infection chez une personne qui a été récemment infectée par le VIH car les anticorps anti-VIH ne sont détectables qu'environ 3 semaines après l'infection. Des tests ELISA dits de 4<sup>ème</sup> génération ont été développés pour détecter simultanément la présence d'anticorps anti-VIH-1 ou 2 et l'antigène p24 (Delaugerre et al. 2009). La détection simultanée des anticorps anti-VIH et de l'antigène P24 du VIH permet de réduire la fenêtre silencieuse où le virus est présent mais on ne sait pas détecter sa présence (Gurtler et al. 1998 ; Weber et al. 1998).

Dès lors que le diagnostic positif du VIH est avéré, un premier bilan biologique et clinique de la personne infectée est nécessaire afin de déterminer le stade de son infection et de juger de son éligibilité au TARV.

### I.2.4. Traitement antirétroviral et critère d'éligibilité au traitement

La mise en route d'un TARV a pour objectif de bloquer la réplication virale (Autran et al. 1997) et de rendre la charge virale indétectable. Le contrôle de la charge virale a pour conséquence l'augmentation du taux de CD4 et la réduction du risque de transmission du VIH (Anglemyer et al. 2013). Les ARV actuellement disponibles agissent au niveau des enzymes et des protéines du virus. On note les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs d'intégrase et les inhibiteurs de fusion.



Les valeurs normales du taux de CD4 d'une personne non infectée par le VIH varient entre 500 et 1500 cellules/mm<sup>3</sup>. Chez une personne infectée, le taux de CD4 diminue au fil du temps. L'initiation du TARV est recommandée lorsque le taux de CD4 est inférieur à un certain seuil. Selon les pays, l'éligibilité au TARV est fondée sur les directives nationales ou internationales. Au cours de la dernière décennie, l'OMS a plusieurs fois changé ses recommandations d'éligibilité au TARV. C'est en 2002 que les premières lignes directrices sur les critères d'éligibilité au TARV chez l'adulte (personnes âgées de plus de 15 ans) et l'adolescent (personnes âgées de moins de 15 ans) ont été publiées par l'OMS. Le principal critère d'éligibilité au TARV était d'avoir un taux de CD4 en dessous de 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou d'être au stade 4 de l'OMS (Annexe 1, page 191). A partir de 2006, il était conseillé de mettre au TARV toutes les PVVIH ayant moins de 200 cellules/mm<sup>3</sup> ou au stade 4 de l'OMS, mais aussi les femmes enceintes infectées par le VIH et les PVVIH tuberculeuses ayant moins de 350 cellules/mm<sup>3</sup> (Annexe 2, page 192). A partir de 2010, il était recommandé d'initier au TARV les PVVIH ayant moins de 350 cellules/mm<sup>3</sup> quel que soit le stade clinique et les PVVIH tuberculeuses ou infectées par l'hépatite B quel que soit le nombre de CD4 (Annexe 3, page 193). Depuis juin 2013, il est recommandé de mettre au TARV toutes les PVVIH dont le niveau de CD4 est passé en dessous de 500 cellules/mm<sup>3</sup> et aussi de mettre au TARV, quel que soit le niveau des CD4, les PVVIH au sein de couples serodifférents, les PVVIH co-infectées par la tuberculose ou l'hépatite B et les femmes vivant avec le VIH enceintes ou allaitantes (Annexe 4, page 194).

### I.3. La surveillance de l'épidémie du VIH

#### I.3.1. La surveillance au niveau mondial

La plupart des pays disposent d'un système national de surveillance de l'épidémie du VIH et l'ONUSIDA conjointement avec l'OMS sont les organes responsables de la surveillance mondiale de l'épidémie. Cette surveillance mondiale est fondée sur les données déclarées par les systèmes nationaux de surveillance.

Lorsque les premiers cas de SIDA commencent à être diagnostiqués aux États-Unis, les médecins diagnostiquant les cas de SIDA sont priés de signaler ces cas aux CDC par le biais de leurs services de santé locaux ou d'état (CDC 1982). En août 1983, environ 1972 cas de SIDA sont signalés aux CDC d'Atlanta (CDC 1983).

A partir de mars 1983, le Bureau européen de l'OMS met en place un système volontaire de surveillance emprunté du concept de déclaration des CDC. Au 30 juin de la même année, 14 pays d'Europe vont notifier 153 cas de SIDA (dont 59 cas en France). La majorité de ces cas ont séjourné aux États-Unis, à Haïti et en Afrique (OMS 1983). Pendant cette période, aucune donnée chiffrée n'est disponible en Afrique.

En novembre 1986, l'OMS, via son Programme Mondial de Lutte contre le SIDA, publie que 34448 cas de SIDA ont été déclarés par les systèmes régionaux de surveillance de l'OMS, les comités nationaux ou des groupes spéciaux chargés de la lutte contre le SIDA et d'autres sources officielles d'information (OMS 1986). Au total 77 pays ont déclaré des cas de SIDA (dont 10 pays d'Afrique). On découvre ainsi dans ce document les premières déclarations des cas de SIDA en Afrique (1069 cas dont 1033 diagnostiqués au cours de l'année 1986). Cinq ans plus tard, l'OMS indique

qu'au 1<sup>er</sup> octobre 1991, 418404 cas de SIDA ont été déclarés dans le monde dont 120547 cas en Afrique, 237436 cas en Amérique, 56178 cas en Europe et 3047 cas en Océanie, et 1196 cas en Asie (OMS 1991). Ces chiffres montrent une augmentation importante du nombre de cas de SIDA déclarés sur tous les continents et en particulier en Afrique. On notera aussi une très forte participation des pays africains (53 pays en 1991 contre 10 en 1986). Cette forte participation étant en partie due à la volonté des pays de mettre en place des comités nationaux de lutte contre le SIDA et de généraliser l'utilisation des tests de dépistage du VIH.

Vers la fin des années 1980, les systèmes de surveillance nationaux de l'épidémie du VIH vont être renforcés par la mise en place des enquêtes de prévalence du VIH des sites sentinelles en plus de la déclaration des cas de SIDA. Le but de cette surveillance sentinelle est de suivre la prévalence du VIH dans les populations fréquentant des hôpitaux sentinelles. Ces hôpitaux sont généralement choisis en fonction des populations qui les fréquentent, ces populations présentant un intérêt particulier dans le cadre de l'épidémie. Les différentes populations sentinelles généralement étudiées sont : les personnes atteintes d'infections sexuellement transmissibles, les usagers de drogues injectables (UDI), les professionnel(le)s du sexe, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les femmes enceintes, et les donneurs de sang. En Afrique, les premières enquêtes de prévalence du VIH dans certaines sous-populations ont été réalisées à Bissau en Guinée-Bissau, à Bangui en République Centrafricaine, dans le district de Rakai en Ouganda et dans certaines zones au Cameroun (Mann et al. 1992).

C'est au milieu des années 2000 que les enquêtes de prévalence du VIH en population générale ont commencé à se généraliser via les enquêtes démographiques et de santé

(EDS) dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire. Dans les pays à revenu élevé, la mise en œuvre des enquêtes de prévalence du VIH s'est heurtée aux problèmes d'éthique et de logistique. La tendance dans ces pays a donc été de renforcer leur surveillance de l'épidémie du VIH par la mise en place de la déclaration obligatoire (DO) des nouveaux diagnostics du VIH/SIDA.

### I.3.2. La surveillance en France

Dès l'apparition des premiers cas de SIDA en 1982, c'est la Direction Générale de la Santé (DGS) qui sera chargée de la surveillance des cas de SIDA déclarés. Cette déclaration des cas de SIDA va devenir obligatoire en 1986. Lorsque, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) est créé en 1998, il est chargé de recueillir, analyser et diffuser les données sur l'épidémie du VIH. En 2003, la DO des cas de SIDA va être modifiée lors de l'instauration de la DO des diagnostics du VIH. L'InVS surveille les nouveaux cas de VIH déclarés, les infections récentes et les sous-types du VIH.

#### I.3.2.1. La déclaration obligatoire des diagnostics du VIH et l'activité de dépistage

L'objectif de la DO des diagnostics du VIH est d'appréhender le nombre et le profil des personnes découvrant leur séropositivité VIH. Le nombre de nouveaux diagnostics du VIH est l'ensemble des personnes qui ont découvert leur statut sérologique à un moment donné. Il dépend à la fois de l'incidence et de la pratique de dépistage et de diagnostic. La procédure de déclaration des diagnostics du VIH est illustrée sur la Figure I-4. Chaque biologiste déclare auprès du médecin de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) de son lieu d'exercice toute sérologie VIH confirmée positive pour la première fois dans leur laboratoire, même si une sérologie positive a pu être réalisée auparavant pour la même personne dans un autre laboratoire. Le médecin de l'ARS

transmet ensuite la déclaration à l'InVS. Le médecin prescripteur de la sérologie et/ou qui prend en charge la personne séropositive complète le volet médical de la déclaration, en indiquant notamment les antécédents de sérologie VIH. La fiche de la DO des diagnostics du VIH comprend les informations suivantes : le sexe, le pays de naissance, la nationalité, le mode de contamination, le mois et l'année de diagnostic du VIH, l'âge au diagnostic, la date de la première sérologie positive, le motif du dépistage, le stade clinique au moment du diagnostic du VIH et la date du diagnostic du SIDA.

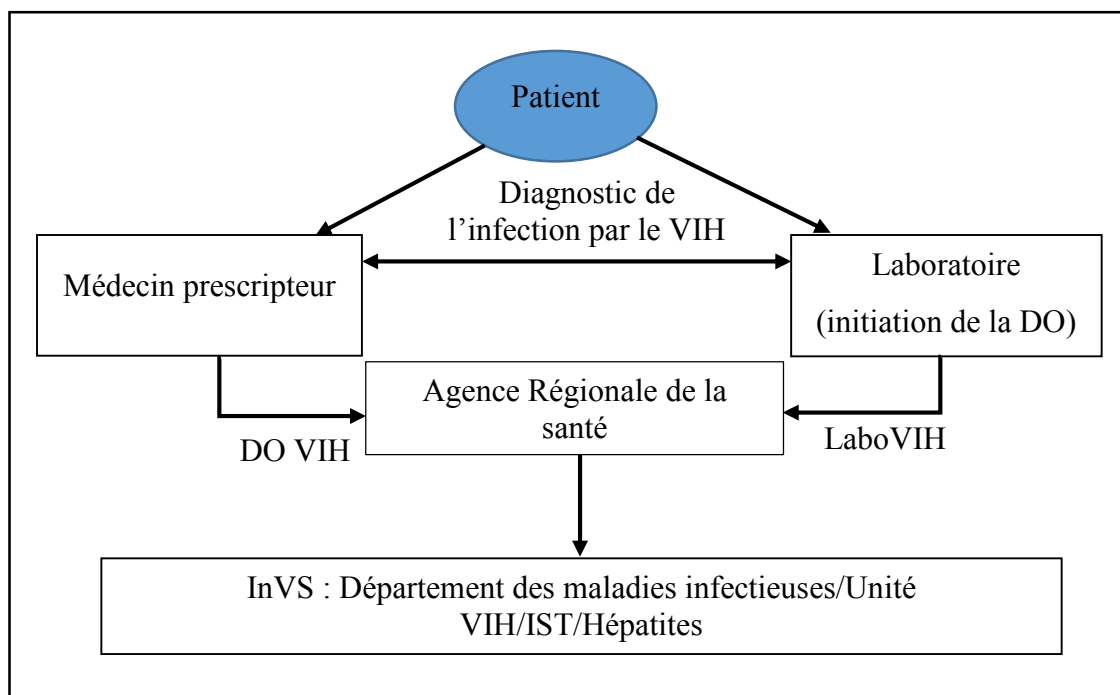


Figure I-4 : Circuit du recueil des diagnostics du VIH via le système de la déclaration obligatoire (DO) du VIH et la surveillance de l'activité de dépistage du VIH en France (LaboVIH). Source : InVS 2003.

Les données déclarées à l'InVS sont corrigées pour les doublons, les délais de déclaration et la sous-déclaration. Les données des deux années les plus récentes sont corrigées pour les délais de déclaration (Heisterkamp et al. 1989). La sous-déclaration

est estimée en comparant le nombre de diagnostics de l'infection par le VIH déclaré à l'InVS (y compris les doublons) au cours d'une année donnée avec le nombre de sérologies VIH confirmées positives (hormis les diagnostics effectués au centre de dépistage anonyme et gratuit) dénombré par le réseau LaboVIH au cours de la même période.

La Figure I-5 montre la différence entre les données de découvertes de séropositivité déclarées à l'InVS et les données après prise en compte des délais de déclaration et de la sous-déclaration. Le taux de déclaration des diagnostics du VIH a été estimé en 2012 à 72% (IC à 95% : 70-73) (Cazein et al. 2014). Par ailleurs, certaines informations sociodémographiques et cliniques peuvent être manquantes. Les données manquantes sont remplacées à partir d'une méthode d'imputation multiple.

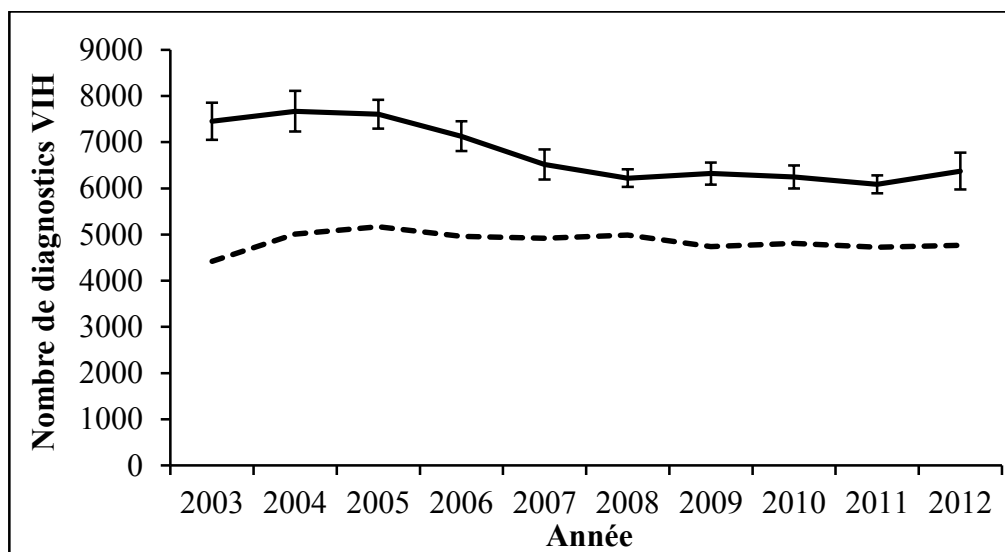


Figure I-5 : Découvertes de séropositivité de l'infection par le VIH en France au 31/12/2012. Données brutes (courbe en tirets) et corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration (courbe en trait plein). Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%. Source : InVS.

#### I.3.2.2. La surveillance virologique

La surveillance virologique permet la recherche d'infection récente (Barin al. 2005) et de sérotypage (Barin et al. 2006). Cette recherche est réalisée par le Centre National de Référence (CNR) à partir des échantillons de sérum envoyés par le biologiste qui a diagnostiqué l'infection. Le test d'infection récente permet de détecter si une infection est survenue dans les 6 derniers mois. Le sérotypage permet de suivre l'évolution des groupes et des sous-types des virus circulants (section I.2.1, page 7). Dès lors que le test d'infection récente et le sérotypage sont réalisés, le CNR transmet les résultats à l'InVS qui ensuite les combine avec la DO du VIH pour estimer la proportion d'infections récentes et le type de virus circulant parmi les découvertes de séropositivité.

#### I.3.2.3. Les enquêtes de prévalence du VIH

En France, les enquêtes de prévalence du VIH ont été réalisées dans certaines sous-populations. Avant 1997, les enquêtes de prévalence du VIH ont été réalisées chez les femmes enceintes et chez les patients consultant pour une suspicion d'infection sexuellement transmissible (Couturier et al. 1998 ; Couturier et al. 1993). Après 1997, 5 enquêtes de prévalence du VIH ont été réalisées : chez les HSH en 2004 (Bouyssou-Michel et al. 2004) et en 2009 (Velter et al. 2013) ; chez les personnes détenues en 2010 (DGS 2011) et chez les usagers de drogues en 2004 et 2011 (Jauffret-Roustide et al. 2009 ; Jauffret-Roustide et al. 2013).

### I.3.3. La surveillance au Cameroun

#### I.3.3.1. La déclaration des diagnostics du VIH et des cas de SIDA

La déclaration des diagnostics du VIH et des cas de SIDA a été intégrée dans le système de surveillance des maladies sexuellement transmissibles des hôpitaux et assimilés dès le début des années 1990 au Cameroun. Le dénombrement des cas de SIDA observés dans les hôpitaux a aidé à suivre les tendances des cas de SIDA au cours des premières années de l'épidémie du VIH. Cependant, lorsque le nombre de PVVIH a augmenté, la déclaration des diagnostics du VIH et des cas de SIDA est devenue très irrégulière et fragmentaire. L'utilisation de ces données pour suivre l'ampleur de l'épidémie ou ses tendances est ainsi restée très limitée.

#### I.3.3.2. Les enquêtes de prévalence du VIH

##### I.3.3.2.1. Les enquêtes de prévalence dans les sites sentinelles de femmes enceintes

La surveillance sentinelle des femmes enceintes consiste à la réalisation périodique d'enquêtes de prévalence du VIH chez les femmes enceintes fréquentant un ensemble de sites de consultation prénatale (CPN). Ces enquêtes de prévalence obéissent à un protocole bien défini comprenant entre autres : un plan d'échantillonnage et une méthodologie de collecte des données sociodémographiques et de recherche sérologique d'anticorps anti-VIH. Le test du VIH est réalisé dans un échantillon de sérums sanguin anonymisés et utilisés initialement à d'autres fins. Ce type de test est effectué sans le consentement de la personne concernée : c'est le test anonyme non corrélé.



Les enquêtes de prévalence du VIH chez les femmes enceintes ont été initiées au Cameroun en 1988 et sont réalisées par le Comité National de Lutte contre le SIDA (CNLS) en collaboration avec le Ministère de la santé publique. Au cours de la période 2000-2013, seulement 4 enquêtes ont été réalisées en 2000, 2002, 2007 et 2009. Dans la Figure I-6, nous avons représenté les moyennes pondérées des taux de prévalence estimés dans les sites sentinelles enquêtés selon la zone géographique (zones urbaines et non urbaines) et l'année de l'enquête. Dans cette figure, on note que les sites participants à l'enquête de prévalence sentinelle sont majoritairement localisés en zone urbaine et que le nombre de sites enquêtés est relativement faible, particulièrement au cours de la période 1988-1999.

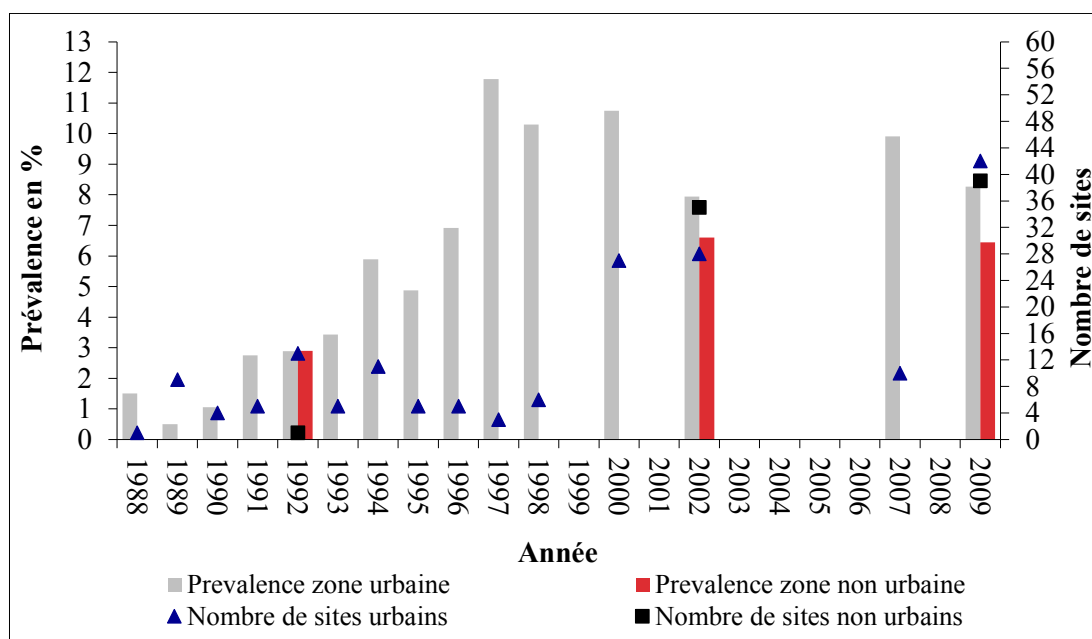


Figure I-6 : Taux de prévalence du VIH selon la zone géographique et l'année de l'enquête. Ce taux de prévalence est défini comme la moyenne pondérée des taux de prévalence estimés des sites sentinelles de consultation prénatale enquêtés. Le carré et le triangle représentent le nombre de sites sentinelles en zone urbaine et non urbaine. Source : CNLS 2009, Bureau américain de recensement.

En général, les sites de CPN enquêtés ne sont pas représentatifs de l'ensemble des sites d'un pays car ils sont souvent situés dans les zones urbaines, par conséquent les estimations de la prévalence à partir des données des sites sentinelles ne peuvent pas être extrapolées à la population générale (Schwartlander et al. 1999 ; Ghys et al. 2004). En outre, l'échantillon des femmes enquêtées ne représente que les femmes enceintes, qui par définition sont sexuellement actives et en âge de procréer, et exclut naturellement les femmes moins susceptibles de procréer. Les hommes sont bien évidemment exclus de l'enquête.

#### I.3.3.2.2. Les enquêtes de prévalence en population générale

Les enquêtes de prévalence en population générale mesurent le taux de prévalence du VIH en proposant le test de dépistage du VIH à un échantillon aléatoire de personnes, représentatif de la population générale, ayant donné leur consentement éclairé. Ce type d'enquête dans leur conception tente de contourner les biais de non représentativité associés aux enquêtes de prévalence des sites sentinelles, mais sont sujettes au biais de participation.

Le biais de participation survient lorsque les personnes ayant refusé d'effectuer le test du VIH ont des caractéristiques différentes de celles qui acceptent le test. Le taux de prévalence du VIH obtenu à partir de l'enquête en population générale peut être sous-estimée si le taux de prévalence du VIH est plus élevé chez les personnes ayant refusé le test. Ce biais n'existe pas dans les enquêtes de prévalence des sites sentinelles à cause du test anonyme non corrélé.

Dans le Tableau I-1, nous avons simulé trois scénarios pour quatre pays fictifs pour montrer la variation du taux de prévalence réel ( $P_c$ ) lorsque la proportion de personnes ayant refusé le test du VIH ( $P_r$ ) et  $R$ , le ratio du taux de prévalence du VIH chez les

personnes ayant refusé le test sur le taux de prévalence observé chez les personnes ne l'ayant pas refusé, sont pris en compte. Soit  $P_o$ , le taux de prévalence du VIH observé chez les personnes ayant accepté le test du VIH, le taux de prévalence réel du VIH s'écrit (Brookmeyer 2010) :  $P_c = P_o(1 + P_r \times (R - 1))$

Par exemple, dans une enquête de prévalence en population générale du Pays 2, on a observé un taux de prévalence du VIH chez les personnes ayant accepté le test de VIH de 4% et un taux de refus du test de 10%. Si l'on suppose, de plus, que le taux de prévalence du VIH est 5 fois plus élevé chez les personnes ayant refusé le test que chez celles l'ayant accepté, le taux de prévalence réel du VIH dans le pays 2 serait de 5,6%.

Tableau I-1 : Comparaison entre le taux de prévalence du VIH observé et le taux de prévalence du VIH réel pour quatre pays fictifs. Le taux de prévalence réel du VIH de chaque pays fictif est calculé à partir de trois scénarios. Chaque scénario est défini par le  $R$  qui est le ratio du taux de prévalence du VIH chez les personnes ayant refusé le test sur le taux de prévalence du VIH chez les personnes ne l'ayant pas refusé.

	Taux de prévalence observé ( $p_o$ )	Taux de refus ( $p_r$ )	Scenario 1		Scenario 2		Scenario 3	
			R	Taux de prévalence réel ( $p_c$ )	R	Taux de prévalence réel ( $p_c$ )	R	Taux de prévalence réel ( $p_c$ )
Pays 1	2,0%	3,0%	1,5	2,0%	3	2,1%	5	2,2%
		5,0%	1,5	2,1%	3	2,2%	5	2,4%
		10,0%	1,5	2,1%	3	2,4%	5	2,8%
Pays 2	4,0%	3,0%	1,5	4,1%	3	4,2%	5	4,5%
		5,0%	1,5	4,1%	3	4,4%	5	4,8%
		10,0%	1,5	4,2%	3	4,8%	5	5,6%
Pays 3	8,0%	3,0%	1,5	8,1%	3	8,5%	5	9,0%
		5,0%	1,5	8,2%	3	8,8%	5	9,6%
		10,0%	1,5	8,4%	3	9,6%	5	11,2%
Pays 4	12,0%	3,0%	1,5	12,2%	3	12,7%	5	13,4%
		5,0%	1,5	12,3%	3	13,2%	5	14,4%
		10,0%	1,5	12,6%	3	14,4%	5	16,8%

Au Cameroun, comme dans la majorité des pays à revenu faible ou intermédiaire, les enquêtes de prévalence en population générale sont réalisées à travers les EDS. Les EDS sont des enquêtes transversales en population générale dont le rôle est de produire

des indicateurs de suivi et d'évaluation d'impact dans les domaines de la démographie, la santé et la nutrition. Elles sont réalisées conjointement par l'Institut national de la statistique du Cameroun (INS) et par le consortium international ORC Macro. La première EDS a été réalisée en 1991 au Cameroun suivie des EDS de 1998, 2004 et 2011. Les EDS sont réalisées dans un échantillon de 5000 à 15000 ménages représentatifs de l'ensemble des ménages. Dans les EDS de 2004 et 2011, un module de dépistage du VIH a été introduit et environ 11000 personnes ont été sélectionnées pour le test de dépistage du VIH en 2004 et 15000 en 2011 (INS 2005 ; INS 2011). La Figure I-7 représente les taux de prévalence du VIH estimés lors des EDS réalisées en 2004 et 2011 en fonction de certaines caractéristiques sociodémographiques. Entre 2004 et 2011, le taux de prévalence observé du VIH au niveau national chez les 15-49 ans est passé de 5,5 à 4,3%. Le taux de refus du test du VIH chez les personnes sélectionnées pour le test était de 5,4% en 2004 et 4,4% en 2011.

Si l'on suppose qu'au Cameroun, le taux de prévalence du VIH était 5 fois plus élevé chez les personnes ayant refusé le test de dépistage du VIH lors de l'EDS 2011 que chez les personnes l'ayant accepté alors, le taux de prévalence réel du VIH serait de 5,1% au lieu de 4,3%. Ainsi, la baisse du taux de prévalence observé entre 2004 et 2011 pourrait s'expliquer par le biais de participation sous l'hypothèse que le taux de prévalence observé à l'enquête de 2004 n'ait pas été sous-estimé.

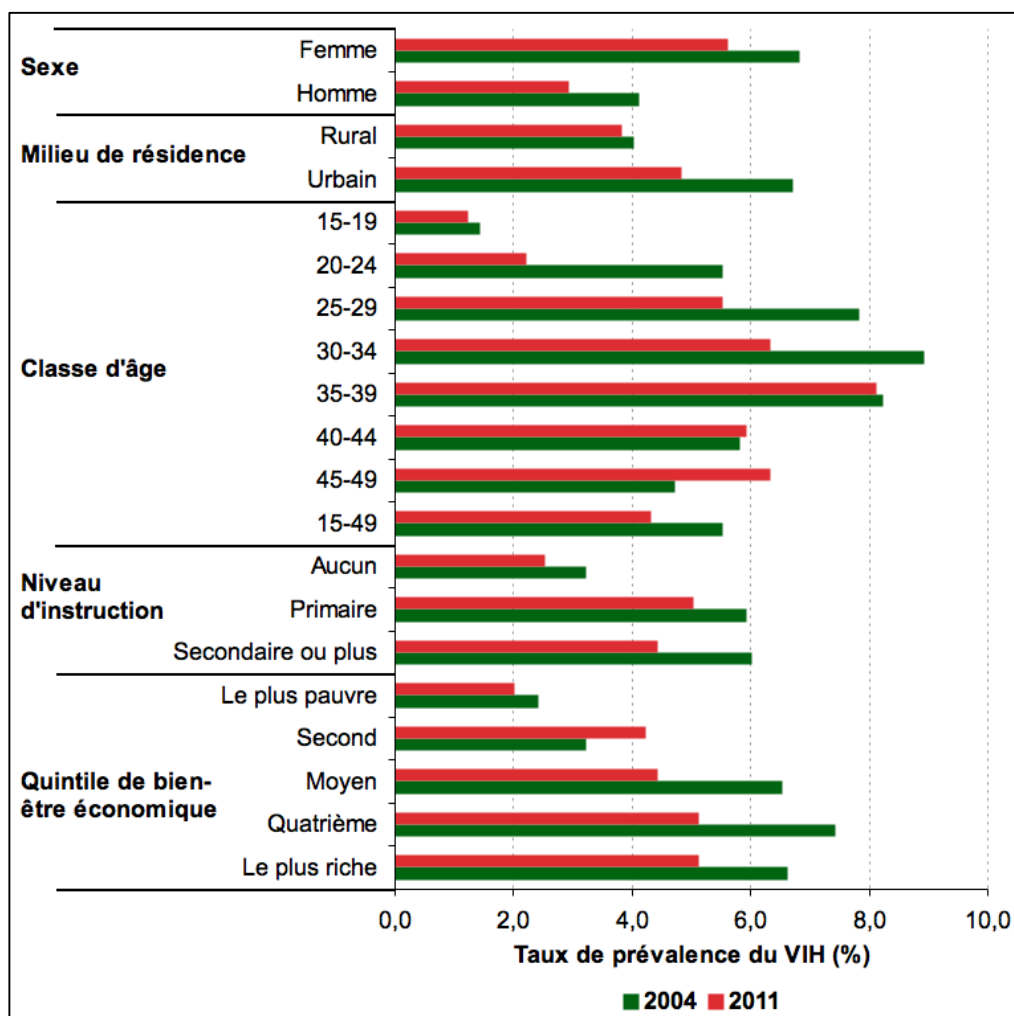


Figure I-7 : Variation du taux de prévalence du VIH dans la population âgée de 15-49 ans estimé à partir des enquêtes démographiques et de santé réalisées en 2004 et 2011 au Cameroun, selon certaines caractéristiques sociodémographiques. Source : INS 2005, INS 2011.

#### I.3.3.2.3. Les données des PVVIH mises au traitement antirétroviral

La généralisation des TARV à partir du milieu des années 2000, la décentralisation de la prise en charge des PVVIH et les moyens financiers mis en place pour assurer une meilleure prise en charge des PVVIH ont permis de renforcer, dans la foulée, la surveillance des PVVIH mises au TARV. Depuis 2007, les données de suivi des PVVIH mises au TARV sont produites de façon obligatoire et régulière par les hôpitaux spécialisés dans le suivi et le traitement des PVVIH au Cameroun. On

distingue deux niveaux hiérarchiques de la prise en charge des PVVIH à savoir, i) les centres de traitement agréé (CTA) intégrés dans les hôpitaux centraux et régionaux et ii) les unités de prise en charge (UPEC) intégrés dans les hôpitaux de district et assimilés. En décembre 2013, 163 CTA/UPEC étaient fonctionnels au Cameroun.

Les CTA/UPEC collectent principalement à travers des registres spéciaux, nommés registres TARV, les informations suivantes pour chaque patient suivi : le sexe, l'âge à l'inclusion dans le centre, l'adresse, la date d'initiation du TARV, le stade clinique à l'initiation du TARV, la valeur des CD4 à l'initiation du TARV et le type de TARV fourni à chaque visite. Ces informations sont exploitées au niveau des UPEC/CTA pour produire les indicateurs de suivi et d'évaluation des activités de prise en charge des PVVIH. Ces indicateurs sont ensuite déclarés mensuellement aux agences régionales du CNLS puis au bureau central du CNLS qui en assure la centralisation et la diffusion. La base de données de suivi et d'évaluation gérée par le CNLS comporte les indicateurs suivants stratifiés selon le sexe, le groupe d'âge, le nom de l'UPEC/CTA et la période : le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV, le nombre de PVVIH sous TARV régulièrement suivies (encore appelé file active), le nombre de décès, le nombre de perdus de vue, le nombre de PVVIH ayant effectué un examen de comptage CD4/CD8, le nombre de PVVIH par type de TARV.

Nous avons présenté, dans ce chapitre, les systèmes de surveillance de l'épidémie du VIH. Dans les pays à revenu élevé, cette surveillance est essentiellement axée sur l'exploitation des données issues de la déclaration obligatoire des nouveaux cas de VIH/SIDA. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, cette surveillance est basée sur les données des enquêtes de prévalence des sites sentinelles ou en population générale. La mise en place récente de nouvelles sources d'information telles que les

données concernant les PVVIH mises au TARV vont permettre de renforcer la surveillance de l'épidémie.

## **CHAPITRE II. Les méthodes d'estimation de la dynamique de la transmission du VIH**

---

Dans ce chapitre, nous présentons les principales méthodes permettant d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH.

### **II.1. Les études de cohorte**

L'étude de cohorte est, en théorie, la méthode qui permet de mesurer directement l'incidence de l'infection par le VIH au cours d'une période donnée dans une population bien définie. Dans cette approche, un groupe de personnes initialement non infectées et représentatif d'une population spécifique, est suivi sur une période déterminée et testé régulièrement dans le but d'identifier l'apparition de nouveaux cas d'infection (Brookmeyer et al. 1994). La difficulté de cette approche réside dans la constitution d'un échantillon représentatif et dans le maintien de cette représentativité au cours du temps. Un premier biais intervient lorsque les personnes refusant d'entrer dans l'étude ont des caractéristiques différentes de celles qui l'acceptent. Un deuxième biais survient lorsque les personnes incluses dans l'étude et celles qui reviennent pour des visites de suivi n'ont pas les mêmes caractéristiques, ou si l'exposition à des messages de prévention ou à la promotion de l'utilisation du préservatif lors des visites de suivi modifie le niveau de risque d'infection (Piwoz et al. 2005). D'autres biais interviennent lorsque la cohorte étudiée est fermée. Dans une cohorte fermée, les personnes les plus à risque d'infection auront une probabilité plus élevée d'être infectée au début de l'étude ; les personnes restant sont celles ayant un faible risque.



En plus, le vieillissement au cours du temps des participants peut aussi être associé au risque d'infection. Du fait de toutes ces limites, les études de cohortes auront tendance à sous-estimer ou surestimer l'incidence.

Bien que les études de cohorte aient été employées dans divers contextes épidémiques pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH dans des groupes spécifiques (Karon et al. 2001 ; Braunstein et al. 2009), cette approche n'a jamais été mise en œuvre pour estimer l'incidence au niveau national.

## II.2. L'approche basée sur le test d'infection récente

L'approche basée sur le test d'infection récente (TIR) vise à estimer le taux d'incidence de l'infection par le VIH en utilisant un test biologique qui permet de différencier si une infection est récente ou non récente. Concrètement, cette méthode repose sur l'idée qu'à partir d'un échantillon de sérum sanguin prélevé de façon transversale, on utilise un TIR pour mesurer la proportion de personnes récemment infectées puis on en déduit le taux d'incidence sur un intervalle de temps donné. Le TIR utilise la cinétique d'apparition des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH.

La dynamique des anticorps anti-VIH, de l'antigène p24 et de l'ARN viral, qui sont souvent utilisés pour la détection de l'infection récente, est représentée dans la Figure II-1. Une infection sera identifiée comme récente si l'ARN viral ou l'antigène p24 est déterminé avant l'apparition des anticorps anti-VIH (zones 1 et 2), ou si la quantité d'anticorps anti-VIH est inférieure à la valeur en dessous de laquelle le marqueur anticorps signe une infection récente (zone 3).

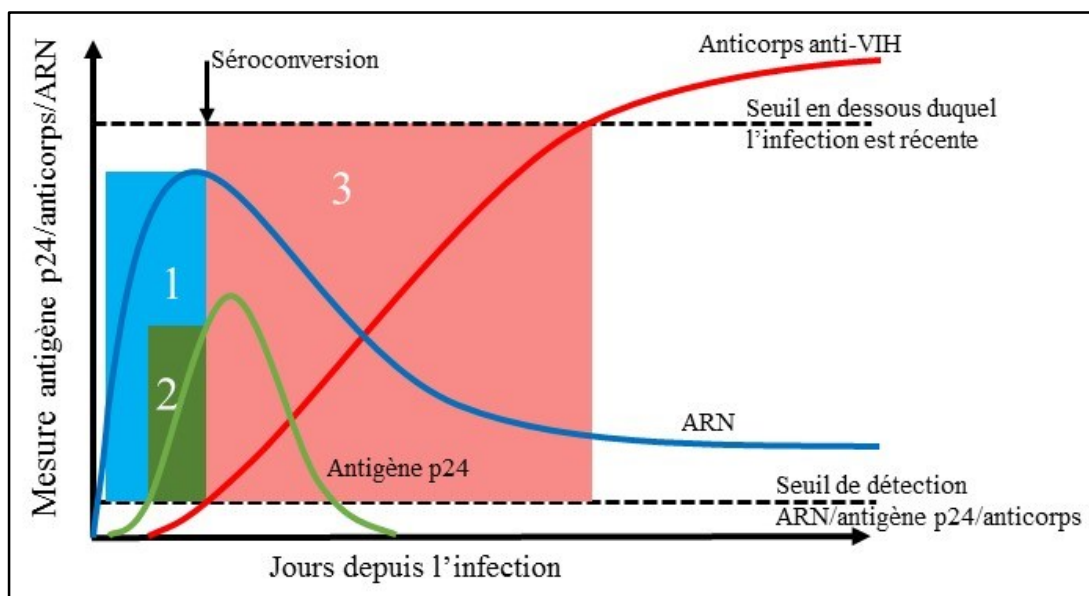


Figure II-1 : Dynamique de l'ARN viral, de l'antigène p24 et de l'anticorps anti-VIH. Période 1, durée entre la détection de l'ARN viral et la séroconversion ; période 2, durée entre la détection de l'antigène p24 et la séroconversion ; période 3, durée entre la séroconversion et le franchissement du seuil en dessous duquel le niveau des anticorps signe une infection récente (Le Vu et al. 2008).

Dès le milieu des années 1990, des TIR basés sur la recherche des antigènes p24 ont été développés pour estimer le taux d'incidence de l'infection par le VIH (Brookmeyer et al. 1995 ; Beyrer et al. 1996). Les TIR basés sur les antigènes p24 sont caractérisés par un court intervalle de temps durant lequel le biomarqueur virologique est détectable avant la séroconversion (voir période 2, Figure II-1). La période 2 dure environ 5 jours (Busch et al. 2005). La difficulté lorsque la période 2 est courte est que, pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH, il faut utiliser de grands échantillons de population (Busch et al. 2005) ou se placer dans une population à forte incidence pour identifier un nombre suffisant de personnes ayant une infection récente (Pilcher et al. 2005).

Pour pallier aux difficultés d'estimer l'incidence à partir des TIR basé sur l'antigène p24, des algorithmes dénommés « Recent infection test algorithm » (RITA) ont été

développés (Murphy et al. 2008). A l'exception du test d'avidité, le RITA se déroule en deux étapes : les personnes sont d'abord testées avec un test de détection d'anticorps anti-VIH et ensuite, une quantification d'anticorps anti-VIH est effectuée chez les personnes diagnostiquées séropositives. Ces personnes seront classées en infection récente si la quantité d'anticorps anti-VIH mesurée est comprise entre deux seuils : le seuil de détection de l'anticorps anti-VIH par un test VIH standard (encore appelé séroconversion) et le seuil en dessous duquel l'infection est définie comme récente (voir Figure II-1). Le temps écoulé entre la séroconversion et le franchissement du seuil de coupure définissant l'infection récente est appelé période fenêtre (voir période 3, Figure II-1). Comme la réponse des anticorps peut être variable selon les individus, la période fenêtre d'un RITA va dépendre des sous-types viraux et des caractéristiques immunologiques de la population utilisée pour calibrer le test. Ainsi, sa performance pourra varier d'une population à l'autre. En France, c'est le test EIA-RI développé par Barin et al. qui est utilisé pour détecter les infections récentes (Barin et al. 2005). Le test EIA-RI permet de classer les individus infectés depuis moins de 180 jours en infection récente. Ce test est également appelé IDE-V3 dans le contexte international. Aux Etats-Unis, le BED-CEIA est utilisé par les CDC pour détecter les infections récentes. La période fenêtre moyenne pour les sous-types B et E du BED assay est de 156 jours (Hall et al. 2008) et de 187 jours pour le sous-type C (Hargrove et al. 2008). Outre les tests EIA-RI et BED, un test d'avidité appelé Limiting-antigen (LAg) Avidity EIA a aussi été développé pour identifier les infections récentes (Duong et al. 2012). Le principe de ce test est de classer en infection récente les individus dont la part d'anticorps ayant une faible avidité est en dessous d'un certain seuil. Les tests d'avidité seraient moins sensibles aux différences de sous-type de virus que les tests quantifiant le nombre d'anticorps (Duong et al. 2012).

Le RITA est utilisé sur les données des enquêtes de prévalence du VIH et les données de surveillance des diagnostics du VIH pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH au niveau national.

### II.2.1. L'application du RITA à partir des enquêtes de prévalence du VIH

L'estimation du taux d'incidence proposée par Janssen et al. à partir des données d'enquêtes transversales repose sur la relation suivante (Janssen et al. 1998) :

$$\hat{I} = \frac{N_r}{N_- + N_r} \times \frac{365}{\bar{\mu}} \times 100 \text{ (équation II-1),}$$

où,  $\hat{I}$  est l'estimateur du taux d'incidence annuel  $I$ ,  $N_r$  est le nombre de personnes VIH positives avec une infection récente,  $N_-$  est le nombre de personnes testées négatives et  $\bar{\mu}$ , est la durée moyenne de la période fenêtre exprimée en jours. L'intervalle de confiance de  $\hat{I}$  est calculé à partir des variances de  $\mu$  et  $N_r$  en utilisant la méthode de Bonferonni ou de Monte-Carlo (Cole et al. 2006).

En prenant en compte la sensibilité ( $S_e$ ) et la spécificité ( $S_p$ ) du RITA utilisé,  $N_r$  de l'équation II-1 devient (Parekh et al. 2002) :

$$N_r = N_{obs} \times \frac{P_{obs} + S_p - 1}{P_{obs} \times (S_e + S_p - 1)}, \text{ où } N_{obs} \text{ est le nombre observé d'individus classés en}$$

infection récente par le test, et  $P_{obs}$  est la proportion de ces individus parmi les individus positifs pour le VIH.

Le RITA a été appliqué aux enquêtes nationales de prévalence du VIH en Afrique du Sud (Rehle et al. 2007), au Kenya (Kim et al. 2010) et en Ouganda (Mermin et al. 2008 ; Kim et al. 2011) pour estimer les taux d'incidence au niveau national. Dans les pays

à revenu élevé, le RITA a été utilisé pour estimer les taux d'incidence chez les HSH aux États-Unis (Schwarcz et al. 2001 ; Weinstock et al. 2002 ; Kellogg et al. 2005), en Hollande (Dukers et al. 2002), en France (Le Vu et al. 2012), en Angleterre (Murphy et al. 2004) et chez les femmes enceintes en CPN aux États-Unis (Nesheim et al. 2005).

## II.2.2. L'application du RITA à partir des données de surveillance des diagnostics du VIH

Pour estimer l'incidence au niveau national dans les pays à revenu élevé, le RITA a été appliqué aux données de DO des diagnostics du VIH. Les CDC ont été les premiers à développer ce type de méthode (Lee et al. 2007 ; Karon et al. 2008 ; Hall et al. 2008). Une telle approche est utilisée en France par l'InVS (Le Vu et al. 2010). Dans cette approche, le calcul du taux d'incidence n'est pas identique à celui de l'équation II.1 car le nombre de personnes à risque d'infection calculé au dénominateur n'est pas connu, le système de surveillance des diagnostics du VIH ne collectant que les informations sur les personnes testées séropositives. Dans ces conditions, on considère les cas détectés en infection récente comme un échantillon aléatoire de l'ensemble des cas incidents survenus au cours d'une année. Leur probabilité d'inclusion dépend de leur comportement vis-à-vis des tests de dépistage, de la disponibilité du résultat du RITA et de la distribution de la période fenêtrée. La formule de l'incidence adaptée aux données de surveillance des diagnostics du VIH est alors définie comme suit (Karon

et al. 2008) : 
$$N_I = \frac{N_R}{P_1 \times P_2 \times P_\mu}$$
 (équation II-2),

où,  $N_I$  est le nombre de nouvelles infections,  $N_R$  est le nombre de diagnostics VIH détecté en infection récente,  $P_1$  est la probabilité d'être diagnostiqué dans l'année suivant l'infection,  $P_2$  est la probabilité qu'une personne nouvellement diagnostiquée

ait un test d'infection récente et  $P_\mu$  est la probabilité d'être détecté durant l'infection récente sachant que le diagnostic est survenu dans l'année suivant l'infection.

Pour appliquer l'équation II-2, il faut faire l'hypothèse qu'il y a indépendance entre le temps de l'infection et le dépistage du VIH. Cependant, cette hypothèse est violée lorsque le recours fréquent au dépistage du VIH est associé au diagnostic de l'infection récente (Remis et al. 2009). Ce qui a pour conséquence, une augmentation du nombre des infections récentes détectées par rapport au niveau réel et une surestimation de l'incidence. Pour contourner cette limite, Prejean et al., dans leur méthode d'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH aux USA, ont calculé la probabilité d'être détecté en infection récente ( $P$ ), non plus comme le produit de  $P_I$  et  $P_\mu$  (voir équation II-1), mais directement à partir de la distribution de la fréquence des tests du VIH observée dans la population (Prejean et al. 2012). Ainsi, i) pour les personnes qui sont

régulièrement testées pour le VIH,  $P$  est égale à  $\frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \frac{1}{T_i} \int_0^{T_i} S_w(t) dt$ , où  $n$  est le nombre

de tests répétés avant le diagnostic du VIH,  $T_i$  est le temps écoulé entre le  $i$ -ième test négatif et le premier test positif,  $S_w(t)$  est la probabilité qu'une personne infectée par le VIH depuis  $t$  années soit détectée comme récemment infectée par le RITA ; ii) pour les personnes dont le premier test du VIH est positif,  $P$  est égale à

$P = \int_0^{\infty} S_w(t) \times S_A(t) \times \frac{1}{\beta} \times e^{-t/\beta} dt$ , où  $S_A(t)$  est la fonction de survie de la période

d'incubation du SIDA des personnes non traitées,  $\beta$  est le paramètre d'échelle de la distribution de la durée entre l'infection et le premier test du VIH positif.

### II.2.3. Une autre approche basée sur la dynamique des marqueurs biologiques TM et V3

Sommen et al. ont développé une autre méthode basée sur la dynamique des marqueurs biologiques TM et V3 pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH (Sommen et al. 2011). Barin et al. ont mis en évidence l'intérêt des deux anticorps, TM et V3 pour détecter les infections récentes (Barin et al. 2005). Sommen et al. n'utilisent pas de période fenêtre pour classer les individus en infection récente ou non récente mais plutôt les valeurs TM et V3 pour estimer une distribution des temps d'infection. Dans leur méthode, la dynamique des marqueurs TM et V3 est d'abord conjointement modélisée à partir d'une cohorte de PVVIH ayant des mesures répétées au cours du temps des marqueurs TM et V3. Ensuite, les paramètres estimés du modèle de la dynamique des marqueurs sont combinés avec les valeurs des marqueurs TM et V3, mesurés au premier diagnostic du VIH chez les individus déclarés dans le système de surveillance virologique du VIH, pour estimer la distribution à posteriori des temps d'infection. Enfin, pour estimer l'incidence, la distribution des temps d'infection est combinée avec la probabilité d'être diagnostiqué avec le VIH au cours de l'année de l'infection. Cette probabilité dépend du comportement des individus vis-à-vis du test de dépistage du VIH.

## II.2.4. Les limites de l'approche basée sur le test d'infection récente

L'utilisation du RITA pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH est sujette à des limites qui peuvent altérer les estimations.

### II.2.4.1. Limites de l'application du RITA à partir des enquêtes de prévalence

Une première limite concerne la population qui participe à l'enquête de prévalence du VIH. En effet, les personnes effectuant un test de dépistage du VIH lors d'une enquête de prévalence peuvent être différentes de la population cible si les personnes refusant de faire le test ont des caractéristiques différentes. La deuxième limite est que les résultats du RITA peuvent être faussés si les PVVIH sont sous TARV ou au stade SIDA car le TARV peut retarder l'apparition des anticorps (Killian et al. 2006) alors qu'au stade SIDA, le taux d'anticorps est plus faible. Pour corriger cette limite, il faut exclure de la mesure de l'incidence, les PVVIH sous TARV et celles au stade SIDA. Une façon de le faire est de rechercher la présence d'ARV dans les échantillons sanguins (Rehle et al. 2009) et aussi de collecter les données cliniques et le nombre de CD4 pour classer les patients en fonction du stade clinique de l'infection.

### II.2.4.2. Limites de l'application du RITA à partir des données de déclaration obligatoire des diagnostics du VIH

Une hypothèse utilisée pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH, en appliquant le RITA aux données de la DO des diagnostics du VIH, est que les comportements vis-à-vis du test de dépistage sont supposés stables au cours de la période d'estimation alors qu'ils pourraient évoluer au cours du temps. Outre cette limite, comme précédemment mentionné, le TARV ou le stade clinique pourrait affecter durablement la quantité d'anticorps et, de ce fait, fausser le résultat du RITA



(Killian et al. 2006). Une façon de corriger cette limite serait de ne prendre en compte que les nouveaux diagnostics du VIH.

#### II.2.4.3. Limites liées au calibrage du RITA

Un biais important survient si la période fenêtre utilisée dans les équations II.1 et II.2 est incorrecte. Des études ont montré que les RITA développés à partir des échantillons de personnes infectées par un virus de sous-type B étaient moins sensibles chez les personnes infectées par un virus de sous-type non-B (Sakarovitch et al. 2007 ; Karita et al. 2007 ; Westreich et al. 2007). C'est d'ailleurs pour cette raison que l'OMS a proposé des directives expliquant comment et dans quelles conditions le RITA peut être utilisé pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH (WHO 2011).

### II.3. Les modèles mathématiques ou statistiques

#### II.3.1. Les méthodes basées sur les enquêtes de prévalence répétées

Une autre approche pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH est la modélisation mathématique des données issues d'enquêtes de prévalence répétées. Cette approche est fondée sur l'idée que lorsque l'on a deux ou plusieurs estimations du taux de prévalence au cours du temps, la variation du nombre de PVVIH entre les deux périodes successives est égale à l'incidence augmentée du solde migratoire des PVVIH et diminuée des décès survenus chez les PVVIH entre les deux périodes.

Podgor et Leske ont été les premiers à proposer l'approche permettant d'estimer l'incidence en combinant les données de prévalence et de mortalité (Podgor et al. 1986). Cette approche a été utilisée pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH chez les femmes à partir des données de prévalence du VIH provenant des sites sentinelles de CPN (Ades et al. 1994 ; Batter et al. 1994 ; Goubar et al. 2001 ; Williams

et al. 2001). C'est sous l'égide de l'ONUSIDA que plusieurs variantes de la méthode ont été développées pour estimer l'incidence au niveau national à partir des données de prévalence des sites sentinelles de sous-populations spécifiques (par exemple, les travailleuses du sexe, les UDI, les HSH, les femmes enceintes, etc.) et des données de prévalence en population générale.

Le Groupe de Référence de l'ONUSIDA sur les Estimations, la Modélisation et les Projections, dont le rôle est d'améliorer les outils d'estimation des tendances de l'épidémie du VIH, développe depuis 2002 un outil de calcul appelé « Estimation and projection Package » (EPP) (UNAIDS Reference Group 2002 ; Ghys et al. 2004 ; Brown et al. 2006 ; Brown et al. 2008 ; Ghys et al. 2008 ; Brown et al. 2010 ; Brown et al. 2014). EPP est un logiciel reposant sur un modèle mathématique qui permet d'estimer l'évolution du taux de prévalence chez les 15-49 ans au niveau national à partir des données de prévalence des sites sentinelles et des enquêtes nationales. L'incidence est ensuite générée à partir de la série des données de prévalence estimées.

#### II.3.1.1. Estimation de la prévalence à partir du logiciel EPP

Le logiciel EPP est fondé sur un modèle de type « Susceptible-Infected-Recovered » formulé en un ensemble d'équations différentielles. La population adulte est divisée en six compartiments : les personnes pas à risque ( $X$ ), les personnes déjà infectées mais non traitées ( $Y$ ), les personnes à risque pas infectées ( $Z$ ), les personnes éligibles au TARV mais non traitées ( $U$ ), les personnes traitées en premières lignes ( $L_1$ ), les personnes en échec de première ligne et traitées en deuxième ligne ( $L_2$ ). Le modèle intégré dans EPP repose sur plusieurs paramètres : les paramètres de transition entre les différents compartiments du modèle qui sont issus des données de la littérature (Annexe 5, page 195), et d'autres paramètres tels que :

- $t_0$ , l'année de début de l'épidémie ;
- $r$ , le taux de croissance de l'épidémie. Ce paramètre mesure l'intensité de l'infection, c'est-à-dire la vitesse avec laquelle les personnes à risque deviennent infectées ;
- $f_0$ , le pourcentage de la population à risque d'infection au début de l'épidémie ;
- $\varphi$ , le paramètre qui permet de distribuer les nouvelles entrées dans les catégories à risque et non à risque.

La procédure d'implémentation du modèle intégré dans le logiciel EPP consiste à estimer la tendance du taux de prévalence à partir des données de prévalence des sites sentinelles mesurées au cours du temps puis à calibrer son niveau en utilisant les données des enquêtes de prévalence en population générale ou à l'aide d'un facteur correcteur lorsque ces données n'existent pas (Brown et al. 2006). Formellement, ce processus d'ajustement du modèle aux données des enquêtes de prévalence se déroule comme suit : un grand nombre de quadruplet  $(r, t_0, f_0, \varphi)$  est généré en faisant varier chacun de ces paramètres sur un intervalle de valeurs et pour chaque combinaison de valeurs, une série de taux de prévalence est estimée. Chaque série de taux de prévalence estimée est ensuite comparée à la série des données de prévalence des sites sentinelles en calculant la vraisemblance statistique. Au final, les séries de taux de prévalence sélectionnées sont celles ayant la plus grande vraisemblance (Figure II-2). Une moyenne et son intervalle de confiance sont alors calculés pour chaque année à partir des séries de taux de prévalence sélectionnées (Brown et al. 2008).

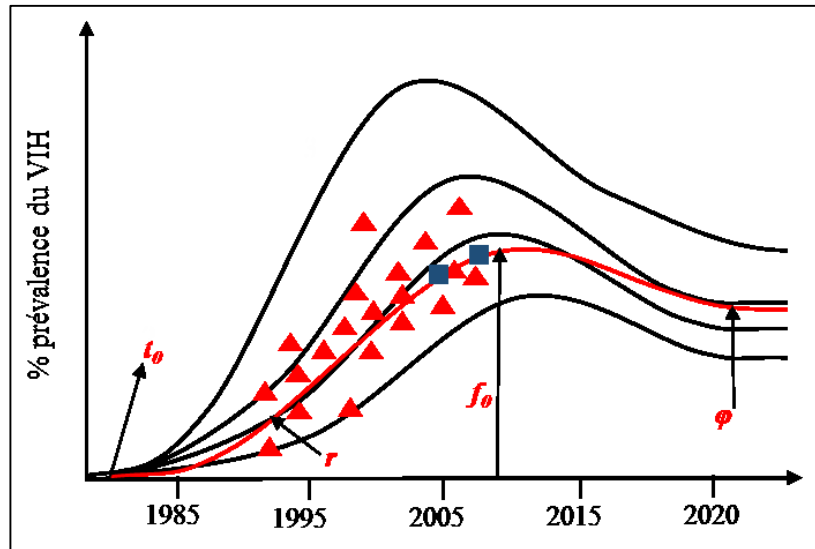


Figure II-2 : Courbes des taux de prévalence du VIH (couleur noire) ajustées dans le logiciel EPP à partir des taux de prévalence du VIH des sites sentinelles (points en triangle) et des taux de prévalences observés en population générale (points en carré bleu). La courbe de couleur rouge représente le meilleur ajustement aux données des enquêtes de prévalence. Le quadruplet  $(r, t_0, f_0, \varphi)$  est obtenu en calibrant le modèle aux données des enquêtes de prévalence.

### II.3.1.2. Estimation du nombre de nouvelles infections par le VIH à partir du logiciel Spectrum

Les taux de prévalence générés par le logiciel EPP sont exportés vers le logiciel Spectrum où ils sont combinés avec la structure par âge et par sexe de la population pour estimer le nombre de nouvelles infections par âge et par sexe. Spectrum est basé sur un modèle mathématique qui suppose que les individus d'âge  $i$  de l'année  $j$  deviendront les individus d'âge  $i+T$  de l'année  $j+T$ .  $T$  est l'intervalle de temps entre deux estimations successives du taux de prévalence. Ainsi, la variation entre les deux niveaux de prévalence par âge est attribuée au nombre de nouvelles infections et aux décès survenues dans l'intervalle  $T$  (Hallett et al. 2008 ; Stover et al. 2008 ; Hallett et al. 2010 ; Rehle et al. 2010 ; Stover et al. 2012 ; Stover et al. 2014).

Le nombre de nouvelles infections pour une cohorte donnée est calculé dans le logiciel Spectrum comme suit (Hallett et al. 2008) :

$$\lambda_i = \frac{2(Q_i p_{i,j+T} - \hat{\pi}_i p_{i,j})}{T(1 - p_{i,j} + Q_i(1 - p_{i,j+T}))} \text{ (équation II-3),}$$

où,

- $p_{i,j}$  et  $p_{i,j+T}$  sont, respectivement, la prévalence de la cohorte  $i$  à l'année  $j$  et la prévalence de la cohorte  $i$  à l'année  $j+T$  ;
- $\hat{\pi}_i$  est la fraction d'individus infectés dans le groupe d'âge  $i$  à l'année  $j$  qui sont toujours vivant à l'année  $j+T$  ;
- $Q_i = 1 - (1 - \hat{\pi}_i)p_{i,j} - (1 - \exp(-\hat{\mu}_i T))(1 - p_{i,j})$  est la variation proportionnelle de la taille de la cohorte  $i$  au cours de l'intervalle de temps  $T$  ;
- $\hat{\mu}_i$  est le taux de mortalité des personnes non infectées de la cohorte  $i$ .

### II.3.1.3. Limites des modèles basées sur les enquêtes de prévalence

Plusieurs limites inhérentes aux modèles intégrés dans les logiciels EPP/Spectrum peuvent avoir des conséquences sur les estimations de l'incidence :

- Ces modèles sont basés sur un grand nombre de paramètres, et les valeurs attribuées à certains de ces paramètres sont issues de quelques études dont les résultats ne sont pas toujours extrapolables au contexte du pays pour lequel les estimations sont générées. C'est le cas notamment des paramètres de transition.
- Ils ne prennent pas en compte les données sur la migration des PVVIH. La non prise en compte de ces données pourrait surestimer ou sous-estimer l'incidence dans les contextes où la mobilité des PVVIH est importante.

- Ils dépendent de la qualité des estimations du taux de mortalité. Une variation du taux de mortalité induit une forte variation des estimations générées par le modèle.
- D'autres limites sont celles liées aux données des enquêtes de prévalence. Ces limites ont déjà été décrites dans les sections I.3.3.2.1 et I.3.3.2.2 (pages 20 et 22).
- Dans la Figure II-3, nous comparons les séries temporelles de l'incidence de l'infection par le VIH publiées dans les rapports de l'ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de 2012 et 2013 (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013), et dans le rapport de l'ONUSIDA intitulé « the GAP report » de 2014 (ONUSIDA 2014). Les estimations de l'incidence publiées dans le rapport de l'ONUSIDA de 2012 ont été générées à partir de la version des logiciels EPP/Spectrum mise à jour en 2011 (Stover et al. 2012) alors que celles publiées dans les rapports de 2013 et 2014 ont été générées par la version des logiciels EPP/Spectrum mise à jour en 2013 (Stover et al. 2014 ; Brown et al. 2014). La comparaison des estimations de l'incidence montre que les données publiées par l'ONUSIDA, d'une année à l'autre, sont différentes au cours de certaines périodes. Par exemple, les estimations publiées dans les rapports de l'ONUSIDA de 2012 sont différentes de celles publiées dans le rapport de 2013 pour les périodes 1990-1991 et 1995-1997 ( $p < 0,05$ ). Les estimations publiées dans le rapport de l'ONUSIDA de 2013 sont différentes de celles publiées dans le rapport de 2014 pour les périodes 1990-1991 et 2003-2005 ( $p < 0,05$ ). Ces discordances entre les publications successives sont dues aux sources de données utilisées et aux évolutions des méthodes. En effet, les hypothèses utilisées dans les modèles EPP/Spectrum et l'inclusion de nouvelles données d'enquêtes de prévalence et

des programmes de prise en charge des PVVIH mises aux TARV ont pour effet de modifier les tendances de l'incidence. Cette variation des estimations montre la difficulté des logiciels EPP/Spectrum à estimer avec certitude l'incidence de l'infection par le VIH.

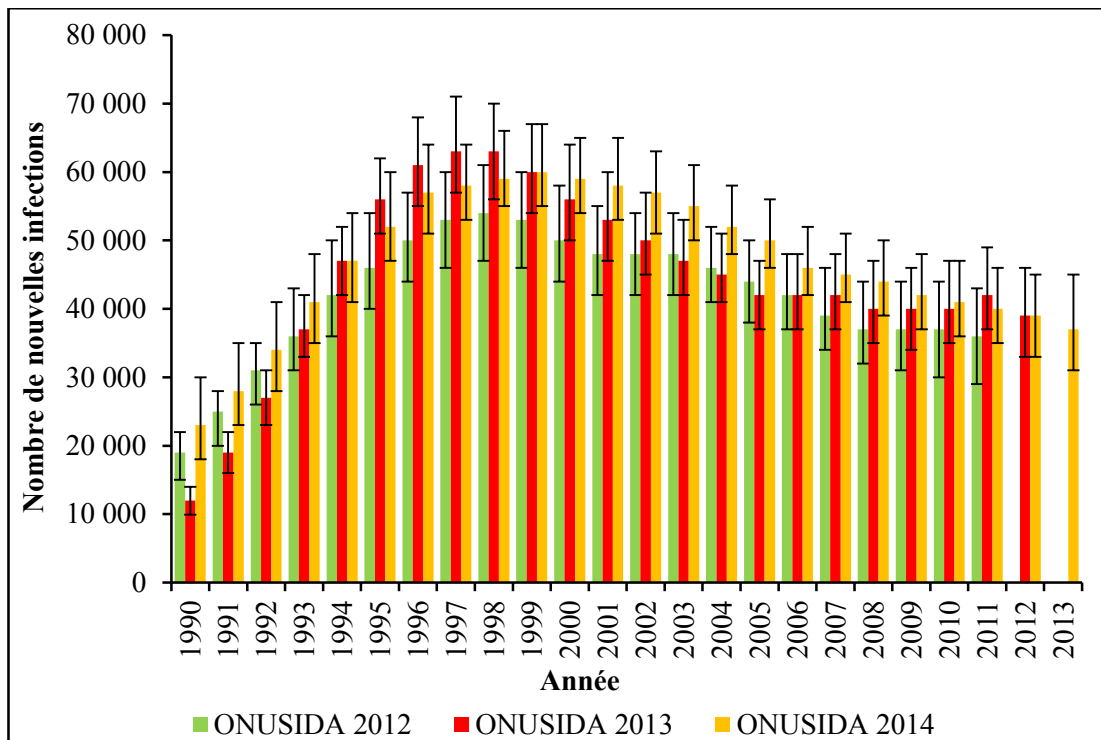


Figure II-3 : Comparaison des estimations de l'incidence de l'infection par le VIH estimées à partir des logiciels EPP/Spectrum et publiées par l'ONUSIDA en 2012, 2013 et 2014 (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013 ; ONUSIDA 2014). Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.

### II.3.2. La méthode du rétrocalcul

Initialement proposé par Brookmeyer et al. (Brookmeyer et al. 1986 ; Brookmeyer et al. 1988), le rétrocalcul est un modèle statistique qui vise à estimer l'incidence de l'infection par le VIH à partir des nouveaux diagnostics de cas de SIDA et de la durée d'incubation du SIDA. Le rétrocalcul développé par Brookmeyer et al., que nous appellerons dans la suite rétrocalcul « classique », est défini par l'équation de convolution suivante :

$$E(N_t) = \sum_{s=0}^t \lambda_s \times f_{t-s}, \forall t > 0 \text{ (équation II-4),}$$

où,  $E(N_t)$  représente l'espérance mathématique de la variable aléatoire  $N_t$ , représentant le nombre de nouveaux diagnostics de cas de SIDA au temps  $t$  ;  $\lambda_s$  est l'espérance mathématique du nombre de nouvelles infections survenues au temps  $s$  et  $f_{t-s}$  est la probabilité de développer un évènement SIDA ( $t-s$ ) unités de temps après l'infection.

Le rétrocalcul « classique » a permis de reconstruire la courbe de l'incidence de l'infection par le VIH dans les pays à revenu élevé au début de l'épidémie du VIH (Brookmeyer 1991 ; Rude et al. 1993a ; Rude et al. 1993b, Rosenberg et al. 1992 ; Rosenberg et al. 1994 ; Downs et al. 2000). L'introduction des TARV à partir de 1996 a eu pour effet de retarder la survenue d'évènements associés au SIDA. Aujourd'hui, la méthode du rétrocalcul « classique » n'est plus applicable car la plupart de PVVIH ont accès au TARV avant le stade SIDA. En 2002, la période d'incubation du SIDA chez les personnes traitées était en médiane de 20 ans (Tassie et al. 2002) et a certainement augmenté depuis cette période. Par conséquent, les cas diagnostiqués au stade SIDA, survenant longtemps après l'infection, ne contiennent pas d'information



sur les nouvelles infections survenues dans le passé récent. Ainsi, le rétrocalcul « classique » a été plusieurs fois modifié afin de prendre en compte des sources de données autres que les cas de SIDA (Becker et al. 2003 ; Hall et al. 2008 ; Birrell et al. 2012).

#### II.3.2.1. La prise en compte des données sur les nouveaux diagnostics du VIH

Le diagnostic du VIH intervenant avant le stade SIDA et la mise au TARV, la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH est plus courte que la période d'incubation du SIDA car elle n'est pas influée par l'effet des traitements et donc permet d'estimer l'incidence dans le passé récent.

L'extension du rétrocalcul aux données de nouveaux diagnostics du VIH est fondée sur l'idée que la date du diagnostic de l'infection par le VIH correspond à la date de l'infection augmentée de la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH. Ainsi, si l'on apporte de l'information sur la distribution de la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH, il est possible d'estimer le nombre d'infections survenues dans le passé à partir des nombres déclarés de nouveaux diagnostics du VIH.

Becker et al. ont développé cette approche en considérant que la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH dépend de paramètres inconnus à estimer simultanément avec les taux d'infection (Becker et al. 2003). Une application de cette approche a permis d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH aux Etats-Unis (Hall et al. 2008). La formulation de la méthode de Becker est décrite comme suit :

$$E(N_t) = \sum_{s=1}^t \theta_s \times \pi_{a-t+s} \times \beta_{a-t+s} \times f_{s,t-s}^d \quad (\text{équation II-5}),$$

où,

- $N_{a,t}^d$  est la variable aléatoire du nombre de personnes d'âge  $a$ , diagnostiquées VIH pour la première fois au temps  $t$  au stade clinique  $d$ .  $d$  étant le stade non-SIDA ( $d=H$ ) ou SIDA ( $d=A$ ) ;
- $\theta_s$  mesure l'intensité de l'infection au temps  $s$  ;
- $\pi_{a-t+s}$  est la proportion de la population d'âge  $a-t+s$  ;
- $\beta_{a-t+s}$  est le risque relatif d'être infecté à l'âge  $a-t+s$  ;
- $f_{s,t-s}^d$  est la probabilité d'avoir un premier test positif au stade  $d$  au temps  $t$  sachant que l'individu a été infecté au temps  $s$ . Pour définir  $f$ , Becker et al. ont considéré, pour chaque stade, deux événements supposés indépendants à savoir, la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH au stade SIDA (noté  $T_A$ ) et la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH au stade non-SIDA (noté  $T_H$ ).  $T_A$  est supposée suivre une loi de Weibull dont la fonction de répartition, noté  $F^A$ , est celle de la période d'incubation naturelle du SIDA (Brookmeyer et al. 1989) :  $F^A(x) = 1 - \exp[-(\alpha x)^\beta]$ .  $T_H$  est supposée suivre une loi dont la fonction de répartition est :

$$F^H(x|s) = \begin{cases} 1 - \exp[-\gamma \times (\alpha x)^\beta] & \text{si } s < \tau_H \text{ et } x < \tau_H - s \\ 1 - \exp[-v \times (x - \tau_H + s) - \gamma \times (\alpha x)^\beta] & \text{si } s < \tau_H \text{ et } x \geq \tau_H - s \\ 1 - \exp[-v \times (x - \tau_H + s) - \gamma \times (\alpha x)^\beta] & \text{si } s \geq \tau_H \end{cases}$$

où,  $\gamma, v$ , et  $\tau_H$  sont, respectivement, le paramètre qui reflète le recours au diagnostic du VIH à cause des symptômes cliniques, le paramètre qui reflète le

recours aléatoire au test de dépistage du VIH, et le temps calendaire où les tests de dépistage du VIH sont devenus disponibles.

Ainsi,  $f_{s,x}^H$ , la probabilité d'être diagnostiqué avec le VIH au stade non-SIDA,  $x$  unités de temps après l'infection au temps  $s$  et de n'avoir pas été diagnostiqué avec le VIH au stade SIDA avant le temps  $(s+x)$ , et  $f_{s,x}^A$ , la probabilité d'être diagnostiqué avec le VIH au stade SIDA,  $x$  unités de temps après l'infection au temps  $s$  et de n'avoir pas été diagnostiqué avec le VIH au stade non-SIDA jusqu'au temps  $(s+x)$ , sont définies comme suit :

$$\begin{cases} f_{s,x}^H = [F^H(x+0,5|s) - F^H(x-0,5|s)][1 - F^A(x+0,5)] \\ f_{s,x}^A = [1 - F^H(x-0,5|s)][F^A(x+0,5) - F^A(x-0,5)] \end{cases}$$

La méthode de rétrocalcul développée par Becker et al. présente quelques limites :

- $T_A$  et  $T_H$  sont supposées indépendantes alors qu'en réalité, il pourrait y avoir une dépendance entre les deux évènements.
- Une autre limite de cette méthode est que le paramètre  $\nu$  qui reflète le recours au test de dépistage du VIH est considéré stable au cours du temps alors qu'il peut varier du fait des changements au cours du temps des comportements vis-à-vis des tests de dépistage.

### II.3.2.2. La prise en compte des taux de CD4 mesurés au diagnostic du VIH

Pour prendre en compte les changements de comportement vis-à-vis des tests de dépistage, Birrell et al. ont développé un modèle bayésien multi-états de rétrocalcul (Lodwick et al. 2011 ; Birrell et al. 2012 ; Birrell et al. 2013). Ce modèle est fondé sur l'idée que, après l'infection par le VIH, chaque individu va progresser jusqu'au stade SIDA en transitant graduellement d'une classe  $k$  de CD4 à une classe inférieure  $(k-1)$ .

Les 5 classes de CD4 précédant le stade SIDA considérées sont :  $CD4 \geq 500$ ,  $350 \leq CD4 < 500$ ,  $200 \leq CD4 < 350$  et  $CD4 < 200$ .

L'incidence de l'infection par le VIH est alors estimée en combinant trois sources de données : i) le nombre de nouveaux diagnostics du VIH au stade non-SIDA ou SIDA, ii) les taux de CD4 mesurés au moment du diagnostic du VIH et iii) le taux de déclin naturel des CD4. Ce modèle est formulé comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} E(N_j^H) = \sum_{k=1}^5 \sum_{i=1}^{j-1} \lambda_i f_{i,j,k}^H \\ E(N_j^A) = \sum_{k=1}^5 \sum_{i=1}^{j-1} \lambda_i f_{i,j,k}^A \end{array} \right.$$

où,

- $N_j^H$  est le nombre de nouveaux cas de VIH diagnostiqués au stade non-SIDA au temps  $j$  ;
- $N_j^A$  est le nombre de nouveaux cas de VIH diagnostiqués au stade SIDA au temps  $j$  ;
- $\lambda_i$  est le nombre attendu de nouvelles infections survenues au temps  $i$  ;
- $f_{i,j,k}^H$  est la probabilité d'être diagnostiqué avec le VIH au stade non-SIDA dans la classe  $k$  de CD4,  $(j-i)$  unités de temps après l'infection au temps  $i$  et de n'avoir pas été diagnostiqué avec le VIH au stade SIDA jusqu'au temps  $j$  ;
- $f_{i,j,k}^A$  est la probabilité d'être diagnostiqué avec VIH au stade SIDA  $(j-i)$  unités de temps après l'infection au temps  $i$  et de n'avoir pas été diagnostiqué avec le VIH au stade non-SIDA dans la classe  $k$  avant le temps  $j$ .

### II.3.2.3. L'approche multi-états du rétrocalcul

Sommen et al. ont utilisé une formulation multi-états en modélisant la progression du VIH de l'infection jusqu'au SIDA par un modèle de markov (Sommen et al. 2009). Dans leur approche, ils considèrent que les personnes nouvellement infectées au temps  $t$ , définies par  $v(t)$ , progressent jusqu'au SIDA et au décès à travers 10 états (voir Figure II-4). Le passage d'un état à l'autre est gouverné par des probabilités de transition horizontale et verticale. Les probabilités de transition horizontale correspondent à l'évolution naturelle de la maladie. Ces probabilités définissent la progression à travers trois stades cliniques : le stade asymptomatique (états 1, 4, 7), le stade symptomatique non-SIDA (états 2, 5, 8) et le stade SIDA (états 3, 6 et 9). Les probabilités de transition verticale correspondent à la progression des états où les personnes ignorent leur séropositivité (états 1 et 2) vers le diagnostic du VIH (états 4 et 5) et le traitement (états 7 et 8). L'état 10 correspond aux individus des états 1, 2, 4, 5, 7 et 8 qui décèdent.

De ce processus, le but est d'estimer  $v(t)$  en combinant les probabilités de transitions avec les données de surveillance du VIH. Les probabilités de transition sont estimées à partir des données de la progression naturelle du SIDA, de l'effet des TARV et de la mortalité pré-SIDA. Cette méthode a été appliquée aux données françaises de la DO du VIH pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH chez les homo/bisexuels, les hétérosexuels et les UDI (Sommen et al. 2009).

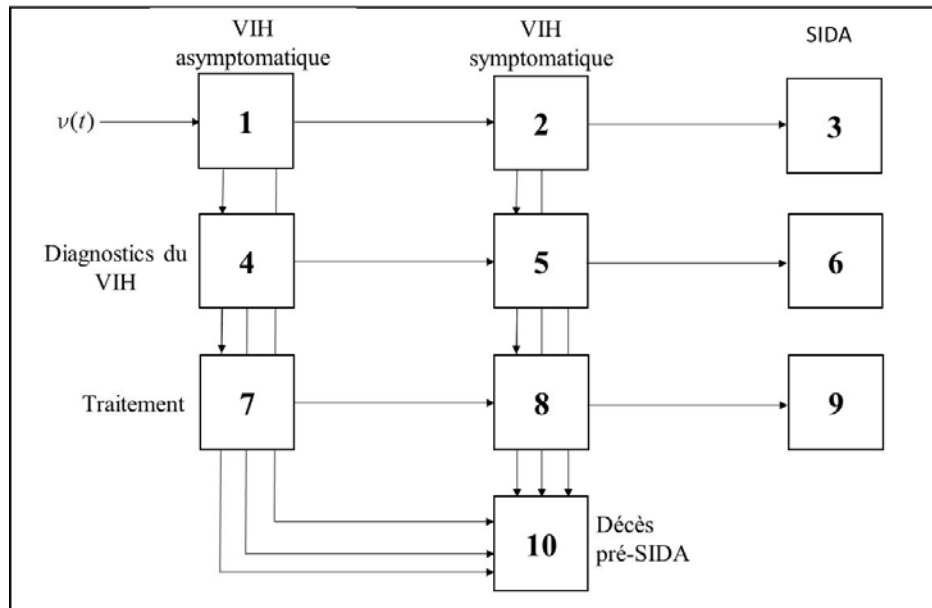


Figure II-4 : Modèle de Markov pour la progression de l'infection par le VIH et du décès, incluant les diagnostics du VIH, le traitement et la mortalité pré-SIDA. Source (Sommen et al. 2009).

Une autre méthode d'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH à partir des données provenant d'une étude de cohorte de personnes infectées par le VIH a été développée par Alioum et al. (Alioum et al. 2005). Dans leur méthode, Alioum et al. ont modélisé conjointement la probabilité d'être inclus dans la cohorte et les probabilités de progression à différents stades de la maladie à travers un processus de Markov. Cette méthode a été illustrée en utilisant les données de la cohorte de PVVIH suivies en milieu hospitalier dans la région Aquitaine en France.

# **CHAPITRE III. Nouveau modèle de rétrocalcul pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH, la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH, et la taille de l'épidémie cachée dans les pays à revenu élevé : une application aux données françaises**

---

## III.1. Introduction

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons développé un modèle de rétrocalcul basé sur l'approche proposée par Becker N.G. (Becker et al. 2003) pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH à partir des nombres de nouveaux diagnostics du VIH (section III.2, page 53). L'originalité de notre méthode est qu'elle prend en compte les changements temporels des comportements vis-à-vis du test de dépistage du VIH et permet d'estimer simultanément l'incidence et la distribution des durées entre l'infection et le diagnostic du VIH. Ce travail a donné lieu à un article, dont je suis le premier auteur, publié dans *AIDS* en 2011. En appliquant cette méthode aux données de la DO du VIH française de la période de avril 2003 à décembre 2008, nous avons estimé que l'incidence annuelle globale de l'infection par le VIH n'a pas baissé entre 2004 et 2007, passant de 7415 (IC à 95% : 5252-9501) en 2004 à 7851 (IC à 95% : 5400-9919) en 2007. Avec 2969 nouvelles infections en 2007, c'est chez les HSH que survient le plus grand nombre d'infections. Pour les personnes infectées en 2007, la durée médiane entre l'infection et le diagnostic du VIH a varié entre 26 mois

(intervalle interquartile (IIQ) : 6-56) chez les HSH et 48 mois (IIQ : 26-51) les femmes hétérosexuelles françaises.

Les algorithmes Expectation Maximization Smoothing (EMS) (Dempster et al. 1977) et Newton Raphon (Quinn 2001) utilisés pour estimer les paramètres du nouveau modèle de rétrocalcul sont détaillés à l'Annexe 6 (page 197). L'ajustement du modèle aux données est présenté à la section III.2.1, page 76.

Dans la deuxième partie du chapitre, nous avons utilisé la distribution des durées entre l'infection et le diagnostic du VIH pour estimer les probabilités de ne pas être diagnostiqué pour le VIH un certain temps après l'infection. Ces probabilités ont ensuite été combinées avec l'incidence de l'infection par le VIH pour estimer le nombre de PVVIH ignorant leur séropositivité en France. Un article sur ces résultats, où je suis le deuxième auteur, a été publié dans *AIDS* en 2014 (section III.3, page 78). Dans ce travail, nous avons estimé que parmi les PVVIH en France en 2010, 29000 (IC à 95% : 24200-33900) ignoraient leur statut sérologique. Parmi les PVVIH non-diagnostiquées en 2010 : 70% étaient des hommes, plus de 71% étaient infectées par le VIH depuis plus d'un an et 60% avaient un taux de CD4 <500 cellules/mm<sup>3</sup>.



III.2. Article 1 : New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data

# New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data

Jacques D.A. Ndawinz<sup>a,b</sup>, Dominique Costagliola<sup>a,b,c</sup>  
and Virginie Supervie<sup>a,b</sup>

**Objective:** To estimate HIV incidence and time between HIV infection and diagnosis of infection.

**Design:** We devised a new model for estimating the incidence of HIV infection and the time between infection and diagnosis from HIV surveillance data. Our approach takes into account temporal changes in HIV test-seeking behaviors and requires few data on individuals newly diagnosed with HIV (i.e. date of diagnosis and clinical status at diagnosis). Using our new approach, we analyzed data for patients newly diagnosed with HIV in France between April 2003 and December 2008.

**Results:** The estimated mean time between infection and diagnosis ranged from 37.0 months among men who have sex with men to approximately 53.0 months among heterosexual men. Intermediate values were obtained for injecting drug users and heterosexual women. We estimated that mean times changed very slightly ( $\leq 1.2$  months) during the period 2004–2007: it shortened among MSM, remained stable among non-French-national heterosexual men, and lengthened in all the other exposure categories. We estimated that the total number of new infections increased, but not significantly, between 2004 and 2007, reaching 7851 [95% confidence interval 5400–9919] in 2007. MSM accounted for the largest number of new infections (38%).

**Conclusion:** HIV continues to spread in France, and the average time between infection and HIV diagnosis remains excessively long. New policies to expand the offer and acceptance of voluntary HIV testing are thus urgently needed. Our method will also be very useful to monitor and evaluate the impact of future HIV testing policies.

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

*AIDS* 2011, **25**:1905–1913

**Keywords:** AIDS, epidemiology, France, incidence of HIV, mathematical model, surveillance, testing policy, time between HIV infection and diagnosis

## Introduction

Findings from several studies suggest that early anti-retroviral treatment of HIV-infected people may have both individual and public health benefits [1–4]. Providing treatment early in the course of the HIV infection has been associated with reduced HIV-related morbidity and mortality [2]. Furthermore, HIV-infected persons on effective HIV treatment are less likely to

transmit HIV to others [1,4]. On the basis of these evidences, new international treatment recommendations – urging clinicians to treat patients earlier – were recently released [5]. Knowledge of HIV status is the first necessary condition for accessing early treatment. However, as HIV infection can remain asymptomatic for a long period of time, many HIV-infected people remain undiagnosed until late in the course of infection. The estimated proportion of HIV-infected people who remain

<sup>a</sup>INSERM U943, <sup>b</sup>UPMC Univ-Paris 6, UMR S943, and <sup>c</sup>APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France.

Correspondence to Virginie Supervie, PhD, INSERM U943, 56 Bd. Vincent Auriol BP 335, 75625 Paris Cedex 13, France.

Tel: +33 142164269; fax: +33 142164261; e-mail: virginie.supervie@inserm.fr

Received: 28 February 2011; revised: 8 July 2011; accepted: 14 July 2011.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32834af619

undiagnosed varies from 90% in sub-Saharan Africa [6] to 20–30% in Europe [7] and in the United States [8]. Undiagnosed HIV is thus a major challenge for the implementation of new treatment guidelines in all countries.

To reduce undiagnosed HIV infection, many western countries plan to revise, or have recently revised, their HIV screening guidelines [9]. New guidelines recommend to routinely offer HIV tests to the whole sexually active population. This is a major shift in policy since currently most HIV screening is done at the patient's request [10,11]. It is too early to measure the impact of the new screening guidelines since they still have to be implemented in most countries. However, explicit metrics, and methods to measure them, need to be defined to monitor progress of the process and future outcomes of the new guidelines [9].

The objective of the new guidelines is earlier detection of HIV-infected patients to allow earlier access to care and treatment, and improved control of HIV transmission. Two metrics reflecting these objectives are time between infection and diagnosis and HIV incidence [9,12]. To the best of our knowledge, no method has ever been published that provides estimates of the length of time between infection and diagnosis over time. In comparison, statistical approaches for measuring HIV incidence have evolved as the underlying data sources have grown and become more sophisticated [13]. Recently, the US Centers of Disease Control and prevention used a new statistical method, the biomarker approach [13,14], to obtain nationwide estimates of HIV incidence [15]. The biomarker approach requires data on HIV biomarkers that distinguish between recent and long-standing infection [14,15] in addition to HIV surveillance data. HIV biomarker data are not available in most countries [16], impeding the application of the biomarker approach in these countries. Furthermore, as currently implemented, the biomarker approach makes one major assumption: test-seeking behaviors remain stable over time [14,15]. HIV test-seeking practices will inevitably change with the implementation of the new screening guidelines, making thus estimates of HIV incidence, derived using the biomarker approach, vulnerable to bias.

Back-calculation models [13] using incidence of AIDS and the AIDS incubation period have been widely used in the past to reconstruct the HIV incidence [13,17,18]. However, the advent of antiretroviral therapy has significantly slowed progression to AIDS, and trends in AIDS incidence no longer reliably reflect recent trends in HIV incidence. Mandatory reporting of new HIV diagnosis has provided new opportunities for estimating the HIV incidence using the back-calculation method [19,20]. Indeed, HIV infection is generally diagnosed before AIDS, thus HIV diagnosis counts can provide valuable information on recent trends in HIV incidence.

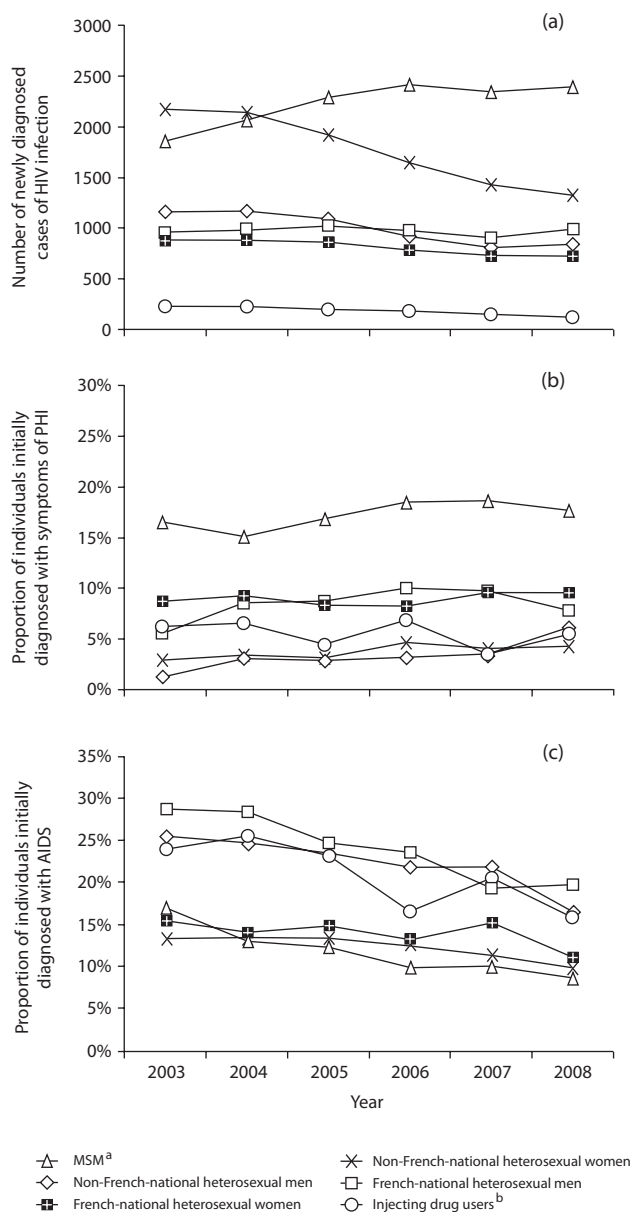
The difficulty of back-calculating HIV incidence from HIV diagnosis counts is that the length of time between infection and HIV diagnosis (i.e. HIV testing rates) is not known and can change over time. In principle it is possible to estimate HIV incidence as well as HIV testing rates on the basis of HIV diagnosis counts, as the data contain information on both components [20]. However, identifiability problems may occur in distinguishing changes in testing rates from changes in incidence [20]. Sweeting *et al.* [20] have resolved the lack of identifiability through the use of additional information on HIV diagnoses: CD4 cell counts around HIV diagnosis. However, all countries do not record CD4 cell counts at initial HIV diagnosis (<50% of European countries) [16,21] and when they do, data are often incomplete [16,21]. Consequently, there is a need for developing new statistical methods for estimating HIV incidence involving the use of data that are easy to collect at the national level.

Here we devised a new model for estimating, over time, HIV incidence and time between infection and diagnosis of HIV infection based on HIV surveillance data. Our approach takes into account temporal changes in HIV test-seeking behaviors and requires few data on individuals newly diagnosed with HIV: date of diagnosis, clinical status at diagnosis [primary HIV infection (PHI), AIDS, neither PHI nor AIDS] and HIV exposure category. In this study, we illustrate our approach by applying the model to French surveillance data.

## Methods

In France, mandatory nationwide reporting of new HIV diagnoses was implemented in March 2003. Data on new HIV diagnoses, including date of diagnosis, demographic information (sex, nationality, and HIV exposure category), and clinical status at diagnosis (PHI, asymptomatic, symptomatic without AIDS or AIDS) have since been recorded in a national database [22]. Between April 2003 and December 2008, a total of 28 175 new HIV diagnoses were recorded in the database. Missing data were estimated by using multiple imputation techniques [23]. Ten imputed datasets were generated by using the missing-at-random assumption. Numbers were then adjusted for under-reporting and reporting delay, based on previous studies [22] (see appendix for full details). Corrected data are shown in Fig. 1. We distinguished six HIV exposure categories, as follows: men who have sex with men (MSM), injecting drug users (IDUs), French-national heterosexual women, French-national heterosexual men, non-French-national heterosexual women and non-French-national heterosexual men. Most non-French-national heterosexuals originated from sub-Saharan Africa.

During the period 2003–2008, MSM accounted for most new diagnoses, followed by non-French-national



**Fig. 1. French HIV surveillance data**<sup>‡</sup>. (a) Annual number of newly diagnosed cases of HIV infection. (b) Proportion of individuals initially diagnosed during the primary stage of HIV infection (PHI). (c) Proportion of individuals initially diagnosed with AIDS. <sup>‡</sup>Data, collected by the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS), were corrected for missing entries, under-reporting, and the reporting delay. Ten datasets were generated to account for missing entries. Values are means of the 10 datasets. <sup>a</sup>All nationalities; <sup>b</sup>all nationalities, both sexes.

heterosexual women, non-French-national heterosexual men, French-national heterosexual men, French-national heterosexual women and IDUs (Fig. 1a). The proportions of individuals at the different stages of HIV infection at diagnosis varied over time and across exposure categories (Fig. 1b and c). In 2008, the proportion of individuals diagnosed with PHI was highest among MSM (18%) and lowest among non-French-national heterosexual women (5%) (Fig. 1b). The proportion of individuals initially diagnosed with AIDS was highest among French-national heterosexual men (20%) and lowest among MSM (9%)

(Fig. 1c). These data clearly showed that HIV testing practices in France varied within and across HIV exposure categories.

To estimate our two metrics (i.e. HIV incidence and time between infection and diagnosis) from data on new HIV diagnoses, we devised a novel back-calculation model based on the one designed by Becker *et al.* [19]. Our approach can be summarized as follows (see appendix for full details). The first step consisted of assigning specific test-seeking behaviors to newly diagnosed individuals

according to their clinical status at initial diagnosis. Newly diagnosed individuals had one of the three clinical statuses at initial diagnosis: PHI, AIDS or neither AIDS nor symptoms of PHI (individuals classified without AIDS nor symptoms of PHI at initial diagnosis could be asymptomatic or symptomatic patients without AIDS). By definition, individuals with symptoms of PHI were diagnosed very early in the course of HIV infection. We thus assumed that these individuals decided to be tested because they experienced, and recognized, symptoms of PHI, or because they had recently been exposed to HIV. Other individuals were more likely to be diagnosed later in the course of the disease. We thus assumed that individuals initially diagnosed without AIDS nor symptoms of PHI decided to be tested for other reasons than those of individuals with symptoms of PHI (e.g. routine medical examination or onset of HIV symptoms that occur towards the end of the incubation period), whereas individuals with AIDS at initial diagnosis were not tested for HIV before being diagnosed with AIDS. It is important to note that our approach does not require that all HIV-infected individuals diagnosed during PHI be notified as such, allowing the notification of PHI symptoms to vary over time and between transmission categories.

The next step consisted of linking the observed incidence of newly diagnosed cases to the unobserved incidence of HIV infection by specifying the distribution of the time between infection and diagnosis in each group of individuals. Individuals diagnosed with PHI were assigned a short time between infection and initial diagnosis (3 months in median) [24]. Individuals diagnosed with AIDS at initial diagnosis were assigned values derived from published estimates of the natural AIDS incubation time (10 years in median) [25]. Thus, the only remaining unknown was the distribution of the time between infection and initial diagnosis among individuals diagnosed before AIDS onset and without PHI symptoms. Following Becker *et al.* [19], we assumed that this distribution was dependent on two unknown parameters that represent uptake of routine testing and onset of HIV symptoms that occur towards the end of the incubation period.

The last step of our approach consisted in obtaining estimates, as well as their precision, of the unknown parameters of the model, namely the two unknown parameters of the pre-AIDS HIV testing distribution and the unobserved number of new infections. This was achieved using maximum-likelihood techniques. Using the group-specific estimates of the number of new HIV infections and the group-specific distribution of the time between infection and diagnosis, we were able to calculate the overall distribution of the time between infection and diagnosis. Finally, we calculated incidence rates as the number of new HIV infections divided by the number of individuals at risk of HIV infection. We

obtained the number of individuals at risk of HIV infection by subtracting the number of HIV-infected persons from the population size (see Table S1, <http://links.lww.com/QAD/A158>).

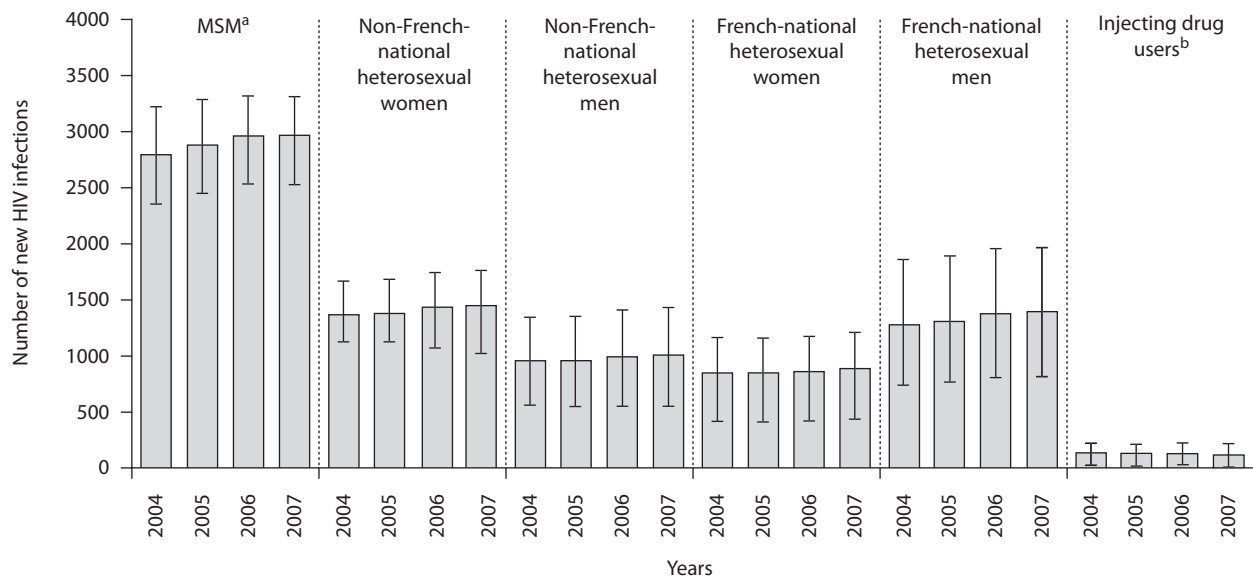
To validate our results, we used estimates of the two metrics to calculate the percentage of late diagnosis among newly diagnosed individuals, and compared our calculations with observed data. We defined late diagnosis as a diagnosis made more than 8 years after infection, which is the average period required for the CD4 cell count to fall below the critical threshold of 200 cells/ $\mu$ l [26].

## Results

We applied our new back-calculation model to French data on the reported number of newly diagnosed cases of HIV infection between April 2003 and December 2008 in order to estimate both the annual number of new HIV infections and the time between infection and diagnosis in six exposure categories (MSM, IDUs, French-national heterosexual women and men, non-French-national heterosexual women and men). We restricted our estimation period to 2004–2007 for two reasons. First, data on the clinical status of new HIV diagnoses were not available before April 2003. Second, recent trends in estimates of HIV incidence are highly dependent on the quality of surveillance data, and the data for 2008 are very sensitive to assumptions made about the reporting delays.

Our estimates show that the annual number of new infections tended to increase slightly among MSM and heterosexuals between 2004 and 2007, whereas it tended to fall slightly among IDUs (Fig. 2). These trends were not statistically significant, however. With 2969 new infections occurring in 2007 [95% confidence interval (CI) 2529–3310] MSM accounted for the largest number of new infections (38.0% in 2007), followed by non-French-national heterosexuals (31.5%), French-national heterosexuals (29.0%), and IDUs (1.5%) (Table 1). Among non-French-national heterosexuals, the incidence was higher among women than men, with, respectively, 1454 (95% CI 1029–1765) and 1015 (95% CI 559–1437) new infections in 2007. The reverse was true among French-national heterosexuals, with 1399 new infections among men (95% CI 817–1970) and 892 among women (95% CI 445–1213) in 2007. IDUs accounted for 123 (95% CI 21–224) new infections in 2007. This number may seem small compared to the other exposure categories, but the estimated incidence rate per 100 000 person-years was second highest among IDUs, after MSM (Table 1).

To calculate the total number of new infections that occurred in France, cases of exposure occurring outside France had to be excluded. Whereas it is reasonable to



**Fig. 2. Estimated annual number of new HIV infections and 95% bootstrap confidence intervals per exposure category (—) in France.** <sup>a</sup>All nationalities; <sup>b</sup>all nationalities, both sexes.

assume that the vast majority of infected IDUs, MSM and French-national heterosexuals contracted the virus in France, it is difficult to determine where non-French nationals were infected [27,28]. However, a lower (respectively upper) bound for the overall incidence in France can be obtained by adding together the numbers of new infections among MSM, IDUs and French-national heterosexuals (respectively, among all exposure categories). We thus estimated that between 5382 (95% CI 3812–6717) and 7851 (95% CI 5400–9919) new HIV infections occurred in France in 2007 (Table 1). These numbers are slightly but not significantly higher than those estimated for 2004 (Fig. S1, <http://links.lww.com/QAD/A158>).

We estimated the time between infection and diagnosis according to the year of infection in each exposure

category. Means, medians and interquartile ranges (IQRs) for individuals infected in 2007 are shown in Fig. 3. The mean time between infection and diagnosis was 37.0 months for MSM infected in 2007, 41.2 months for non-French-national heterosexual women, 44.6 months for IDUs, 50.5 months for French-national heterosexual women, 53.0 months for French-national heterosexual men and 53.5 months for non-French-national heterosexual men. Note that IQRs were narrower for women than for men (Fig. 3), suggesting that HIV testing behaviors were less heterogeneous among women. Our results also show that HIV testing practices changed very slightly during the period 2004–2007: the mean time between infection and diagnosis shortened among MSM, remained stable among non-French-national heterosexual men, and lengthened in all the other exposure categories (Table 2).

**Table 1. Estimated numbers of new HIV infections and HIV incidence rates for France in 2007, by exposure category.**

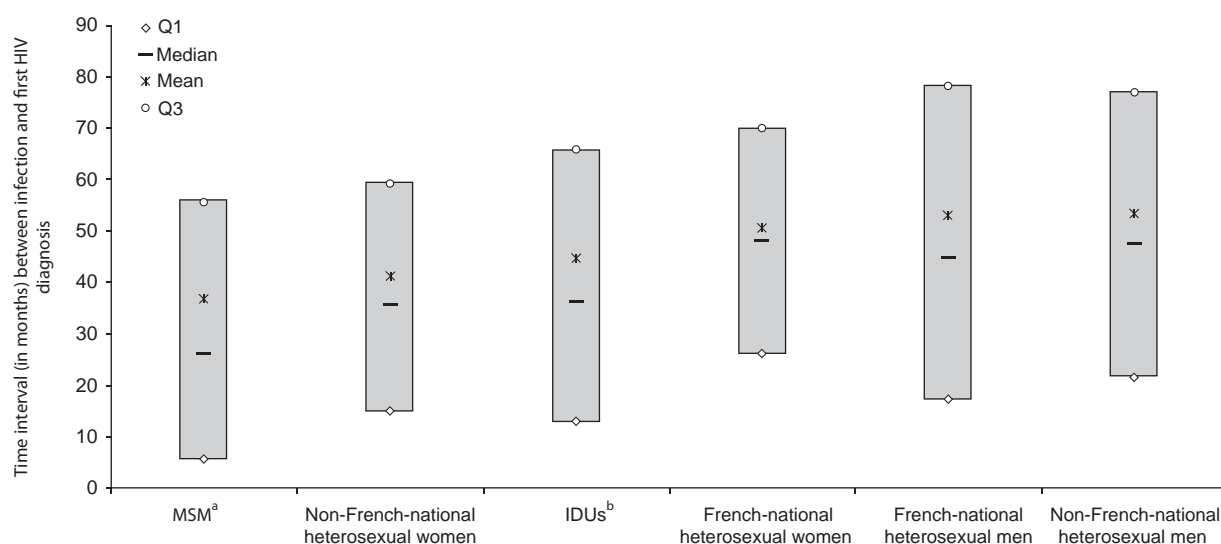
	Estimated numbers of new HIV infections		Estimated numbers of individuals at risk of HIV infection <sup>a</sup>	Incidence rates per 100 000 person-years	
	Mean	95% CI		Mean	95% CI
MSM <sup>b</sup>	2969	2529–3310	286 665	1036	882–1155
Non-French-national heterosexual women	1454	1029–1765	1 739 760	84	59–101
Non-French-national heterosexual men	1015	559–1437	1 884 740	54	27–76
French-national heterosexual women	892	445–1213	18 363 590	5	2–7
French-national heterosexual men	1399	817–1970	18 848 440	7	4–10
IDUs <sup>c</sup>	123	21–224	71 118	173	29–315
Overall	7851	5400–9919	41 194 313	19	13–24
MSM + IDUs + French-national heterosexuals	5382	3812–6717	37 569 813	14	10–17
Non-French-national heterosexuals	2469	1588–3202	3 624 500	68	44–88

CI, bootstrap confidence intervals.

<sup>a</sup>See Table S1 in appendix for more details, <http://links.lww.com/QAD/A158>.

<sup>b</sup>All nationalities.

<sup>c</sup>All nationalities, both sexes.



**Fig. 3. Estimated time between HIV infection and diagnosis of HIV infection (for individuals infected in 2007) per exposure category in France.** The intervals are presented in increasing order of the mean values. Q1 and Q3 are first and third quartiles, respectively. <sup>a</sup>All nationalities; <sup>b</sup>all nationalities, both sexes.

We used our estimates to calculate the percentage of late diagnosis among individuals diagnosed in 2008, and compared our calculations with observed data. The percentage of late diagnosis in 2008 was calculated to be 32% overall, 17% among MSM, 31% among French-national heterosexual women, 36% among non-French-national heterosexual women, 46% among non-French-national heterosexual men, 50% among IDUs, and 52% among French-national heterosexual men. The French National Institute for Public Health Surveillance (InVS) recently reported that, in 2008, the CD4 cell count at initial HIV diagnosis was below 200 cells/ $\mu$ l in 29% of cases overall, 18% among MSM, 34% among heterosexuals, and 48% among IDUs [29]. Among heterosexuals, late diagnosis was more frequent in men than in women, whereas the percentage did not differ between French nationals and non-French nationals. Our estimates are thus in excellent agreement with those reported by the InVS.

## Discussion

We have developed a new model for estimating two key metrics: HIV incidence and time between infection and diagnosis. Our model accounts for temporal changes in HIV test-seeking behaviors. Our approach can be applied to any country collecting the date of HIV diagnosis as well as the clinical status at diagnosis (PHI, AIDS, neither PHI nor AIDS), which includes most western countries [16,21]. Country-specific values of these two metrics will be very useful for monitoring the impact of new guidelines promoting early HIV diagnosis in western countries [10,11,30]. We illustrated our method by

applying it to French surveillance data. To the best of our knowledge, this is the first time that incidence of HIV infection (accounting for temporal changes in HIV test-seeking behaviors) and the length of time between infection and diagnosis are estimated for France.

Not surprisingly, we found that the time between infection and diagnosis varied markedly according to the exposure category, from 37.0 months among MSM to 53.5 months among non-French-national heterosexual men. To validate our estimates, we examined the main reasons for testing, as stated by newly diagnosed HIV-infected individuals. In 2009, the main reason was 'recent exposure to HIV' among MSM (35% of MSM), 'a routine medical check-up' (e.g. during pregnancy) among non-French-national heterosexual women (39%) and 'clinical symptoms' among French-national heterosexual women (33%; medical check-ups came second at 28%), non-French-national heterosexual men (43%) and French-national heterosexual men (46%) [29]. No data were available for IDUs. These data thus suggest that the time between infection and diagnosis should be shortest among MSM, longest among heterosexual men, and intermediate for heterosexual women, in keeping with our estimates. We also found that the length of time increased or decreased very slightly (by less than 1.2 months) during the period 2004–2007, depending on the exposure category. Absence of significant decrease in the length of time between infection and diagnosis during the period 2004–2007 was expected since French screening policies have not changed since the 1990s.

Apart from the annual number of new infections, our model provides estimates of the HIV incidence. With almost 3000 new infections in 2007, and 38.0% of all new

Table 2. Estimated changes in the length of time between HIV infection and diagnosis of HIV infection (in months) between 2004 and 2007 by exposure category.

	MSM <sup>a</sup>		Non-French-national heterosexual women		IDUs <sup>b</sup>		French-national heterosexual women		French-national heterosexual men		Non-French-national heterosexual men	
	2007 <sup>c</sup>	Δ <sup>c</sup>	2007 <sup>c</sup>	Δ <sup>c</sup>	2007 <sup>c</sup>	Δ <sup>c</sup>	2007 <sup>c</sup>	Δ <sup>c</sup>	2007 <sup>c</sup>	Δ <sup>c</sup>	2007 <sup>c</sup>	Δ <sup>c</sup>
Q1	5.6	-1.6	15.2	+0.7	13.1	+1.4	26.3	+1.1	17.4	+0.7	21.7	-0.2
Median	26.2	-1.6	35.6	+0.5	36.2	+1.2	48.2	+0.5	44.9	+0.5	47.6	-0.1
Mean	37.0	-1.2	41.2	+0.5	44.6	+1.0	50.5	+0.4	53.0	+0.4	53.5	-0.1
Q3	55.6	-1.2	59.2	+0.4	65.8	+0.8	70.0	+0.4	78.1	+0.4	76.8	+0.0

<sup>a</sup>All nationalities.

<sup>b</sup>All nationalities, both sexes.

<sup>c</sup>The column '2007' shows the estimated time between infection and initial diagnosis for individuals infected in 2007 and the column 'Δ' shows the difference (in months) in the length of time between individuals infected in 2007 and individuals infected in 2004.

infections, we found that MSM were the hardest hit by HIV in France, followed by non-French-national heterosexuals (31.5%), French-national heterosexuals (29.0%), and IDUs (1.5%). We also found that the number of new infections increased slightly, but not significantly, among MSM and heterosexuals between 2004 and 2007. Our results thus confirm recent behavioral studies suggesting an increase in at-risk behaviors among MSM [31], and surveillance data showing an increase in the number of sexually transmitted infections (gonorrhea, chlamydia and syphilis), not only among MSM but also among heterosexuals [32]. In contrast, the annual number of new infections among IDUs remained below 150 during the period 2004–2007. Nevertheless, the incidence rate (i.e. the number of newly infected persons as a percentage of all persons at risk) was second highest among IDUs, after MSM. By adding together the numbers of cases in each exposure category, we estimated that the number of new infections increased, but not significantly, between 2004 and 2007, reaching 7851 (95% CI 5400–9919) in 2007. This latter figure certainly overestimates the number of new infections that occurred in France in 2007, as a certain proportion of individuals, which no doubt differs across the exposure categories, were infected outside France [27,28]. However, it is not possible to single out individuals infected abroad from available data.

The InVS recently published estimates of the HIV incidence in France [33], based on the biomarker approach [14,15]. Our estimates broadly concur with those from the InVS for the period 2004–2007, with the exception of non-French-national heterosexuals. Indeed, we estimated that the number of new infections among non-French-national heterosexuals increased slightly between 2004 and 2007, whereas the InVS estimated that the number of new infections fell by 45% among non-French-national heterosexual men and by 25% among non-French-national heterosexual women [33]. For such a marked drop to have occurred, at least one of the following events must have taken place: a change in the immigration pattern, a decrease in the HIV prevalence in sub-Saharan Africa, and reduced at-risk sexual behaviors among non-French nationals living in France. None of these explanations is supported by available data [32,34,35]. These differences between the two studies may rather be due to two factors: the use of different methodologies and the fact that the method used by the InVS required data obtained with the French biomarker assay that has low sensitivity in identifying recent HIV infections in sub-Saharan Africans [36,37]. The second factor may have led the InVS to underestimate the incidence among non-French nationals. Further studies are now required to understand the reasons behind such differences and determine whether there are systematic differences in results from the two estimation approaches.



Several factors may affect the accuracy of our estimates. As the data were incomplete, they were adjusted for missing entries, under-reporting, and the reporting delay. Inaccurate adjustment of the reporting delay can have a considerable impact on very recent estimates of incidence. Therefore we did not attempt to estimate the incidence beyond 2007. The method further depends on accurate specification of the distribution of the time between infection and diagnosis, which is unknown. We succeeded in estimating the unknown parameters of this distribution as part of the back-calculation by integrating in our model individual data on the clinical status at initial diagnosis. It would not have been possible to estimate these parameters by using dates of initial diagnosis alone. In our model, times from infection to an AIDS diagnosis and from infection to an HIV diagnosis (i.e. non-AIDS diagnosis) were assumed to be independent. This assumption may be a simplification of reality; however, it has been made in previous studies [19]. Furthermore, we validated our model by comparing model predictions with observed data and found an excellent agreement. This suggests that the assumptions of our model are reasonable.

## Conclusion

In this study, we have shown that our novel back-calculation model can be used to obtain estimates of the HIV incidence and of the time between infection and diagnosis in different exposure categories, based on HIV surveillance data that are available in most western countries. When we applied our model to French surveillance data, we found that the HIV incidence in France did not fall between 2004 and 2007, and that the time between infection and diagnosis remains excessively long. New policies to expand the offer and acceptance of voluntary HIV testing are thus urgently needed. Monitoring and evaluation of new testing policies can be performed through the use of our method.

## Acknowledgements

N.J.D.A., D.C. and V.S. designed the research; N.J.D.A. and V.S. performed the research; N.J.D.A., D.C. and V.S. analyzed the data and wrote the paper. This study was done within the framework of ANRS Coordinated Action 23. The authors thank the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS), and especially Françoise Cazein, for providing data on newly diagnosed cases of HIV infection in France. V.S. thanks Romulus Breban for very fruitful discussions. V.S. is grateful for the financial support of the Sidaction, in the form of a postdoctoral research fellowship. N.J.D.A. is grateful for financial support from the French Ministry of Education, Research and Technology, in the form of a MENRT PhD fellowship. The authors thank both reviewers for their constructive comments and suggestions.

## Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References

1. Anglemeyer A, Rutherford GW, Egger M, Siegfried N. **Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples.** *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD009153.
2. Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, et al. **When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study.** *Ann Intern Med* 2011; **154**:509–515.
3. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, Morris BL, Scott CA, Rhode ER, et al. **Test and treat DC: forecasting the impact of a comprehensive HIV strategy in Washington DC.** *Clin Infect Dis* 2010; **51**:392–400.
4. Anonymous. *Initiation of antiretroviral treatment protects uninfected sexual partners from HIV infection (HPTN Study 052).* 2011.
5. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. **Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel.** *JAMA* 2010; **304**:321–333.
6. Archibald CP, Alexander P, Gatali M, Geduld J. **Undiagnosed HIV infections: the rate limiting step for the 3 by 5 initiative.** *International Conference on AIDS*; Bangkok, Thailand; 2004.
7. Hamers FF, Phillips AN. **Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe.** *HIV Med* 2008; **9** (Suppl 2): 6–12.
8. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. **Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**:619–624.
9. Bartlett JG, Branson BM, Fenton K, Hauschild BC, Miller V, Mayer KH. **Opt-out testing for human immunodeficiency virus in the United States: progress and challenges.** *JAMA* 2008; **300**:945–951.
10. Martin EG, Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR. **Expanded HIV screening in the United States: what will it cost government discretionary and entitlement programs? A budget impact analysis.** *Value Health* 2010; **13**:893–902.
11. Mounier-Jack S, Nielsen S, Coker RJ. **HIV testing strategies across European countries.** *HIV Med* 2008; **9** (Suppl 2): 13–19.
12. Dodds C, Weatherburn P. **Reducing the length of time between HIV infection and diagnosis.** *BMJ* 2007; **334**:1329–1330.
13. Brookmeyer R. **Measuring the HIV/AIDS epidemic: approaches and challenges.** *Epidemiol Rev* 2010; **32**:26–37.
14. Karon JM, Song R, Brookmeyer R, Kaplan EH, Hall HI. **Estimating HIV incidence in the United States from HIV/AIDS surveillance data and biomarker HIV test results.** *Stat Med* 2008; **27**:4617–4633.
15. Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, et al. **Estimation of HIV incidence in the United States.** *JAMA* 2008; **300**:520–529.
16. EuroHIV. *Report on the EuroHIV 2006 survey on HIV and AIDS surveillance in the WHO European Region.* Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2007.
17. Downs AM, Heisterkamp SH, Brunet JB, Hamers FF. **Reconstruction and prediction of the HIV/AIDS epidemic among adults in the European Union and in the low prevalence countries of central and eastern Europe.** *AIDS* 1997; **11**:649–662.
18. Rude N, Costagliola D, Valleron AJ. **Cumulative incidence of HIV infection and AIDS case prediction in France.** *Lancet* 1993; **342**:436–437.
19. Becker NG, Lewis JJ, Li Z, McDonald A. **Age-specific back-projection of HIV diagnosis data.** *Stat Med* 2003; **22**:2177–2190.
20. Sweeting MJ, De Angelis D, Aalen OO. **Bayesian back-calculation using a multistate model with application to HIV.** *Stat Med* 2005; **24**:3991–4007.

21. Devaux I, Alix J, Likatavicius G, Herida M, Nielsen SS, Hamers FF, Nardone A. **Human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) case reporting in the World Health Organization European Region in 2006.** *Euro Surveill* 2008; 13.
22. Semaille C, Cazein F, Pillonel J, Lot F, Le Vu S, Pinget R, *et al.* **Four years of surveillance of recent HIV infections at country level, France, mid 2003-2006: experience and perspectives.** *Euro Surveill* 2008; 13.
23. Berglund PA. *An introduction to multiple imputation of complex sample data using SAS® v9.2.* 2010.
24. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. **HIV-1 transmission, by stage of infection.** *J Infect Dis* 2008; 198:687–693.
25. Brookmeyer R, Goedert JJ. **Censoring in an epidemic with an application to hemophilia-associated AIDS.** *Biometrics* 1989; 45:325–335.
26. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R, *et al.* **Proportion of individuals likely to need treatment for CD4 thresholds <200, <350, and <500 cells/ $\mu$ L.** *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco*; 2010.
27. Hamers FF, Downs AM. **The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies?** *Lancet* 2004; 364:83–94.
28. Lot F, Larsen C, Valin N, Gouëzel P, Blanchon T, Laporte A. **Parcours sociomédical des personnes originaires d'Afrique subsaharienne atteintes par le VIH, prises en charges dans les hôpitaux d'Ile de France, 2002.** *Bull Epidemiol Hebd* 2004; 5:17–20.
29. Cazein F, Pillonel J, Bousquet V, Imounga L, Le Vu S, le Strat Y, *et al.* **Determinants of persons diagnosed with HIV or AIDS, France, 2008.** *BEH Web* 2009; 2:1–15.
30. Delpierre C, Cuzin L, Lert F. **Routine testing to reduce late HIV diagnosis in France.** *BMJ* 2007; 334:1354–1356.
31. Anonymous. *Premiers resultat de l'Enquête Presse Gay 2004.* Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2005.
32. Anonymous. *Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 - Rénago, Rénachla et RésIST.* Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2010.
33. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, *et al.* **Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis.** *Lancet Infect Dis* 2010; 10:682–687.
34. Regnard C. **Immigration et présence étrangère en France en 2006: Rapport annuel de la direction de la population et des migrations.** *La Documentation Française*; 2008.
35. UNAIDS. *Report on the global AIDS epidemic.* 2008.
36. Le Vu S, Meyer L, Cazein F, Pillonel J, Semaille C, Barin F, Desenclos JC. **Performance of an immunoassay at detecting recent infection among reported HIV diagnoses.** *AIDS* 2009; 23:1773–1779.
37. Sakarovitch C, Rouet F, Murphy G, Minga AK, Alioum A, Dabis F, *et al.* **Do tests devised to detect recent HIV-1 infection provide reliable estimates of incidence in Africa?** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:115–122.

## Appendix

### NEW METHOD FOR ESTIMATING HIV INCIDENCE AND TIME FROM INFECTION TO DIAGNOSIS USING HIV SURVEILLANCE DATA: RESULTS FOR FRANCE

Ndawinz JDA<sup>1,2</sup>, Costagliola D<sup>1,2,3</sup> and Supervie V<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>INSERM U943 Paris, F75013, France

<sup>2</sup>UPMC Univ-Paris 6, UMR S943, Paris, F75013, France

<sup>3</sup>APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales, Paris,  
F75013, France

\*Corresponding author: virginie.supervie@inserm.fr

This appendix includes a detailed description of our modeling approach as well as supplementary table and figure.

Description of the new back-calculation model

*Assigning specific test-seeking behaviors to newly diagnosed individuals according to their clinical status at initial diagnosis.* For this purpose we partitioned our quarterly data on newly diagnosed individuals according to the clinical status at diagnosis. We thus created two groups. Group 1 consisted of individuals diagnosed during the primary stage of HIV infection ( $N^P$ ). By definition, individuals belonging to group 1 were diagnosed very early in the course of the infection. We assumed that these individuals decided to be tested because they experienced, and recognized, symptoms of primary HIV infection (PHI), or because they had recently been exposed to HIV. Group 2 consisted of individuals who already had AIDS at initial diagnosis of HIV infection ( $N^A$ ) and individuals who had neither AIDS nor symptoms of PHI at initial diagnosis ( $N^H$ ). We assumed that some individuals belonging to group 2 were not tested for HIV before being diagnosed with AIDS while others decided to be tested for other reasons than those of individuals belonging to group 1 (e.g. routine medical examination or onset of symptoms that occur towards the end of the incubation period). Our method does not require that all HIV-infected individuals diagnosed during PHI be classified as such (i.e. in group 1). Indeed, some HIV-infected individuals diagnosed during PHI may not report symptoms of PHI and thus will not be classified in group 1. Furthermore, notification of PHI symptoms could vary over time and between transmission categories. Our method accounts for this by not constraining to zero the probability of testing within months after HIV infection for individuals supposedly diagnosed without AIDS nor symptoms of PHI (see equation (4) in the next section). This probability is determined independently for each transmission category through the estimation of the two unknown parameters of the pre-AIDS HIV testing distribution (see section “Estimating unknown parameters”)

*Specifying group-specific distributions of time interval between infection and initial diagnosis.*

The next step consisted of linking the observed incidence of newly diagnosed cases to the unobserved incidence of HIV infection by specifying the distribution of the interval between infection and initial diagnosis in each of the two groups. For group 2 (individuals diagnosed without symptoms of PHI), we adopted the same approach as Becker *et al.* [1]. Basically, each (unobserved) newly infected individual belonging to group 2 was allocated, independently, a duration  $T_A$  from infection to an AIDS diagnosis and a duration  $T_H$  from infection to a diagnosis of HIV infection. Thus, a newly infected individual belonging to group 2 could either have AIDS at initial diagnosis, meaning that he/she was not tested for HIV before being diagnosed with AIDS, or have a diagnosis of HIV infection at initial diagnosis, meaning that he/she did not develop AIDS before being tested. Assuming that each individual in group 2, infected during a quarter (3-month period)  $s$ , is independently assigned an interval between HIV infection and initial diagnosis, leads to:

$$E(N_t^A) = \sum_s E(I_s^{G2}) f_{t!s,A} \quad (1)$$

and

$$E(N_t^H) = \sum_s E(I_s^{G2}) f_{t!s,H} \quad (2)$$

where  $E(N_t^H)$  (respectively  $E(N_t^A)$ ) is the mean number of new diagnoses of HIV infection (resp. AIDS) in quarter  $t$ ,  $E(I_s^{G2})$  is the mean number of new HIV infections in quarter  $s$  among individuals belonging to group 2,  $f_{d,A} = P(T_A = d, T_H > d)$  is the probability that an infected individual has AIDS at initial diagnosis of HIV infection,  $d$  quarters after contracting the infection, and was not tested for HIV before developing AIDS, and  $f_{d,H} = P(T_H = d, T_A > d)$  is the probability that an infected individual is diagnosed with HIV infection,  $d$  quarters after contracting the infection, without first developing AIDS.

The time from infection to AIDS diagnosis,  $T_A$ , was assumed to follow a Weibull distribution with a median of 40 quarters (i.e. 10 years) [1, 2]:

$$F_A(t) = 1 - \exp\left[-(0.0215t)^{2.516}\right] \quad (3)$$

The distribution of the rate of pre-AIDS HIV testing was assumed to depend on two unknown parameters that represent uptake of routine testing ( $\beta$ ) and onset of symptoms that occur towards the end of the incubation period ( $\gamma$ ):

$$F_H(t) = 1 - \exp\left[-\beta t \gamma (0.0215t)^{2.516}\right] \quad (4)$$

It is important to realize from equation (4) that we did not constraint to zero the probability of HIV testing within months after HIV infection for individuals supposedly diagnosed without PHI nor AIDS. In consequence, our approach accommodates the situation where some HIV-infected individuals diagnosed during the primary stage of HIV infection do not report symptoms of PHI and thus be classified as not having PHI.

The probabilities in equations 1 and 2, defined with the discrete random variables  $T_A$  and  $T_H$ , were then specified by:

$$f_{t,H} = [F_H(t+0.5) - F_H(t-0.5)] [1 - F_A(t+0.5)] \quad (5)$$

and

$$f_{t,A} = [1 - F_H(t-0.5)] [F_A(t+0.5) - F_A(t-0.5)] \quad (6)$$

For individuals diagnosed during the primary stage of HIV infection (group 1), the distribution of the interval from infection to initial diagnosis was assumed to be uniform from 0 to 6 months (i.e. the average length of the primary stage of HIV infection was assumed to be 3 months). Thus:

$$E(N_t^P) = \sum_s E(I_s^{G1}) f_{t,s,P} \quad (7)$$

where  $E(N_t^P)$  is the mean number of individuals diagnosed with symptoms of the primary stage of HIV infection in quarter  $t$ ,  $E(I_s^{G1})$  is the mean number of new HIV infections in quarter  $s$  among individuals belonging to group 1, and  $f_{d,p}$  is the probability that an infected

individual is diagnosed during the primary stage of HIV infection,  $d$  quarters after contracting HIV.

*Estimating unknown parameters.* The next step consisted of estimating the unknown parameters of the model. As we split the population into two mutually exclusive groups, the mean number of new HIV infections (parameterized as a four-quarter (i.e., yearly) step-function) was estimated separately for each of the two groups. To estimate the number of new infections  $(I_s^{G1})$  among individuals belonging to group 1 (i.e. individuals diagnosed with symptoms of PHI), we first assumed that  $(I_s^{G1})$  are independent Poisson variables, then specified the likelihood of the model by using equation 7, and finally derived the estimates of the mean number of new HIV infections among individuals belonging to group 1  $(\hat{I}_s^{G1})$  using the expectation-maximization-smoothing (EMS) algorithm [1]. For group 2, we had to estimate both the unobserved number of new HIV infections  $(I_s^{G2})$  and the two unknown parameters of the distribution of the rate of pre-AIDS HIV testing (equation 4). As in group 1, we first assumed that  $(I_s^{G2})$  are independent Poisson variables, then specified the likelihood of the model by using equations 1 and 2, before finally deriving estimates of the two unknown parameters of the distribution of the pre-AIDS HIV testing rate (equation 4) and of the mean number of new HIV infections among individuals belonging to group 2 by using the Newton-Raphson method and the EMS algorithm (see [1] for more details). It was possible to estimate the HIV incidence as well as the two parameters of the distribution of pre-AIDS HIV testing rates without encountering identifiability problems because we used additional information on HIV diagnoses, namely data on the clinical status at initial diagnosis. Finally, by adding together the estimates of the mean number of new infections in each group,  $(\hat{I}_s^{G1})$  and  $(\hat{I}_s^{G2})$ , we obtained an estimate of the mean number of new HIV infections.

*Estimates of the overall (non-stationary) distribution of the time interval between infection and initial diagnosis.* Using the group-specific estimates of the number of new HIV infections and the group-specific distributions of the interval between infection and initial diagnosis, we calculated the overall distribution of the interval between infection and initial diagnosis as follows:

$$M_{s,d} = \hat{I}_s^{G1} f_{d,P} + \hat{I}_s^{G2} (f_{d,A} + f_{d,H}) \quad (8)$$

where  $M_{s,d}$  is the calculated number of individuals infected in quarter  $s$  who are initially diagnosed  $d$  quarters after being infected. It is important to note that, although the group-specific distributions are stationary, the overall distribution  $(M_{s,d})_d$  varies with time since two of its arguments ( $\hat{I}_s^{G1}$  and  $\hat{I}_s^{G2}$ ) vary with time. Changes in test-seeking behaviors over time will affect these two arguments and will thus be accounted in our model. For instance, if individuals test for HIV more often due to new guidelines promoting early HIV diagnosis, then more individuals will be diagnosed in early stages of the HIV infection. Hence, the number of people diagnosed with symptoms of PHI (i.e. group 1) will increase, while the size of group 2 (consisting of individuals diagnosed without symptoms of PHI) will decrease accordingly. As a result, the number of new infections among individuals belonging to group 1 ( $\hat{I}_s^{G1}$ ) will increase, the number of new infections among individuals belonging to group 2 ( $\hat{I}_s^{G2}$ ) will decrease, and the interval between infection and initial diagnosis will become shorter. Thus, our method allows for accounting and tracking for changes in test-seeking behaviors over calendar time without having to estimate time-calendar specific diagnosis probabilities as done in previous back-calculation models [3].

*Estimates and their precision.* Missing data were estimated by using multiple imputation techniques. Ten imputed datasets were generated by using the missing-at-random assumption. From each of the ten datasets we generated 200 bootstrap samples [4] and thus



obtained 2000 bootstraps samples. Numbers were then adjusted for under-reporting and the reporting delay. The under-reporting rate and reporting delay are estimated every year by the “Institut de Veille Sanitaire” (InVS), which manages the HIV and AIDS registries [5]. No variability deriving from the under-reporting and reporting delay was included in the model since we corrected the data using single point estimates (mean values). Figure S2 shows the contribution of each source of uncertainty (missing data versus under-reporting and reporting delay) in the dataset. We then run our model using these 2000 simulated datasets and calculated mean estimates and 95% confidence intervals (CI).

*Calculation of the percentage of late diagnosis among individuals diagnosed with HIV infection in year T.* We defined late diagnosis as a diagnosis occurring more than 8 years (32 quarters) after the infection, 8 years being the mean time required for the CD4 cell count to fall below the critical threshold of  $200/\text{mm}^3$  [6]. The number of individuals with a late HIV diagnosis in year  $T$  ( $\hat{L}_T$ ) was calculated as follows:

$$\hat{L}_T = \sum_{j=1}^4 \sum_{s=1}^{t_j!32} \hat{I}_s^{G2} (f_{t_j!s,A} + f_{t_j!s,H})$$

where  $t_1, t_2, t_3$  and  $t_4$  are the 4 quarters of year  $T$ ,  $\hat{I}_s^{G2}$  is the estimated number of new infections in quarter  $s$  among individuals belonging to group 2,  $f_{d,A}$  is the probability that an infected individual will have AIDS at initial diagnosis  $d$  quarters after contracting the infection (see equation 6), and  $f_{d,H}$  is the probability that an infected individual will be AIDS-free at initial diagnosis of HIV infection (see equation 5),  $d$  quarters after contracting the infection.

We then estimated the percentage of late diagnosis among individuals diagnosed in year  $T$  ( $\hat{p}_T$ ) by dividing  $\hat{L}_T$  by the estimated number of individuals newly diagnosed in year  $T$ :

$$\hat{p}_T = \frac{\hat{L}_T}{\sum_{j=1}^4 \hat{N}_{t_j}^A + \hat{N}_{t_j}^H + \hat{N}_{t_j}^P} \text{ where } \hat{N}_{t_j}^A, \hat{N}_{t_j}^H \text{ and } \hat{N}_{t_j}^P \text{ were calculated with equations 1, 2 and 7.}$$

We wrote a computer program to run the model.

*Implementation of the method.* Our method has been implemented in the C programming language, and is not currently available in a user-friendly format. In principle, we are willing to consider collaborations with individual countries to implement the method.

## References

1. Becker NG, Lewis JJ, Li Z, McDonald A. **Age-specific back-projection of HIV diagnosis data.** *Stat Med* 2003;**22**:2177-2190.
2. Brookmeyer R, Goedert JJ. **Censoring in an epidemic with an application to hemophilia-associated AIDS.** *Biometrics* 1989;**45**:325-335.
3. Sweeting MJ, De Angelis D, Aalen OO. **Bayesian back-calculation using a multi-state model with application to HIV.** *Stat Med* 2005;**24**:3991-4007.
4. Efron B, Tibshirani RJ. **An Introduction to the Bootstrap.** London: Chapman and Hall/CRC; 1994.
5. Semaille C, Cazein F, Pillonel J, Lot F, Le Vu S, Pinget R, *et al.* **Four years of surveillance of recent HIV infections at country level, France, mid 2003 - 2006: experience and perspectives.** *Euro Surveill* 2008;**13**.
6. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R, *et al.* **Proportion of Individuals Likely to Need Treatment for CD4 Thresholds <200, <350, and <500 cells/ $\mu$ L.** *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* San Francisco; 2010.
7. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, *et al.* **Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis.** *Lancet Infect Dis* 2010;**10**:682-687.
8. Anonymous. **Premiers resultat de l'Enquête Presse Gay 2004.** *Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire* 2005.
9. Wiessing L, Nardone A. **Ongoing HIV and viral hepatitis infections in IDUs across the EU, 2001-2005.** *Euro Surveill* 2006;**11**:E061123 061122.
10. UNAIDS. **Epidemiological Fact Sheet on HIV and AIDS for France.** 2008.
11. Desenclos J, Costagliola D, Commenges D, Lellouche J. **La prévalence de la séropositivité VIH en France.** *Bull Epidemiol Hebd* 2005;**11**:41-44.

**Table S1.** Estimated size of the populations at risk of HIV infection in France

	Estimated population size [7]	Estimated prevalence (%)	Estimated size of the population at risk of HIV infection
Men who have sex with men	329500	13.0 [8]	286665
Non French-national heterosexual women	1739760	Not available	~1739760 <sup>a</sup>
Non French-national heterosexual men	1884740	Not available	~1884740 <sup>a</sup>
French-national heterosexual women	18363590	Not available	~18363590 <sup>a</sup>
French-national heterosexual men	18848440	Not available	~18848440 <sup>a</sup>
Injecting drug users	81000	12.2 [9]	71118

<sup>a</sup>At the end of 2007, ~140000 persons were living with HIV in France [10], ~40% of whom (i.e. 56000) were non injecting drug user heterosexuals [11]. Since the size of the heterosexual population is very large compared to the estimated number of heterosexuals living with HIV, we assumed that the number of heterosexuals at risk of HIV infection is equal to the number of heterosexuals in the general population.

**Figure S1.** Estimated annual number of new infections and 95% bootstrap confidence intervals (-----) in France. <sup>a</sup>MSM: men who have sex with men (all nationalities); <sup>b</sup>IDUs: injecting drug users (all nationalities, both sexes).

**Figure S2.** Annual number of newly diagnosed cases of HIV infection per exposure category. Lines with circles represent raw data collected by the French National Institute for Public Health Surveillance (InVS), plain lines represent data corrected for missing entries and dashed lines represent data corrected for missing entries, underreporting, and the reporting delay. <sup>a</sup>all nationalities; <sup>b</sup>all nationalities, both sexes.

Figure S1

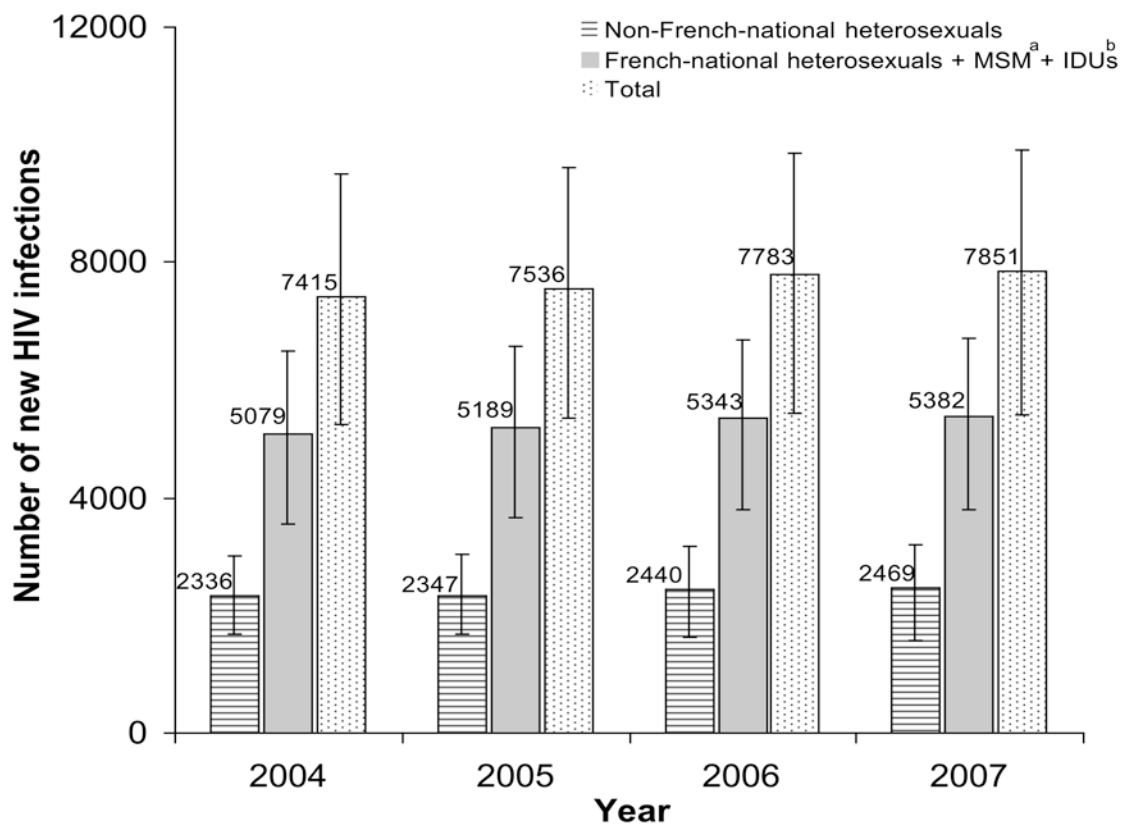
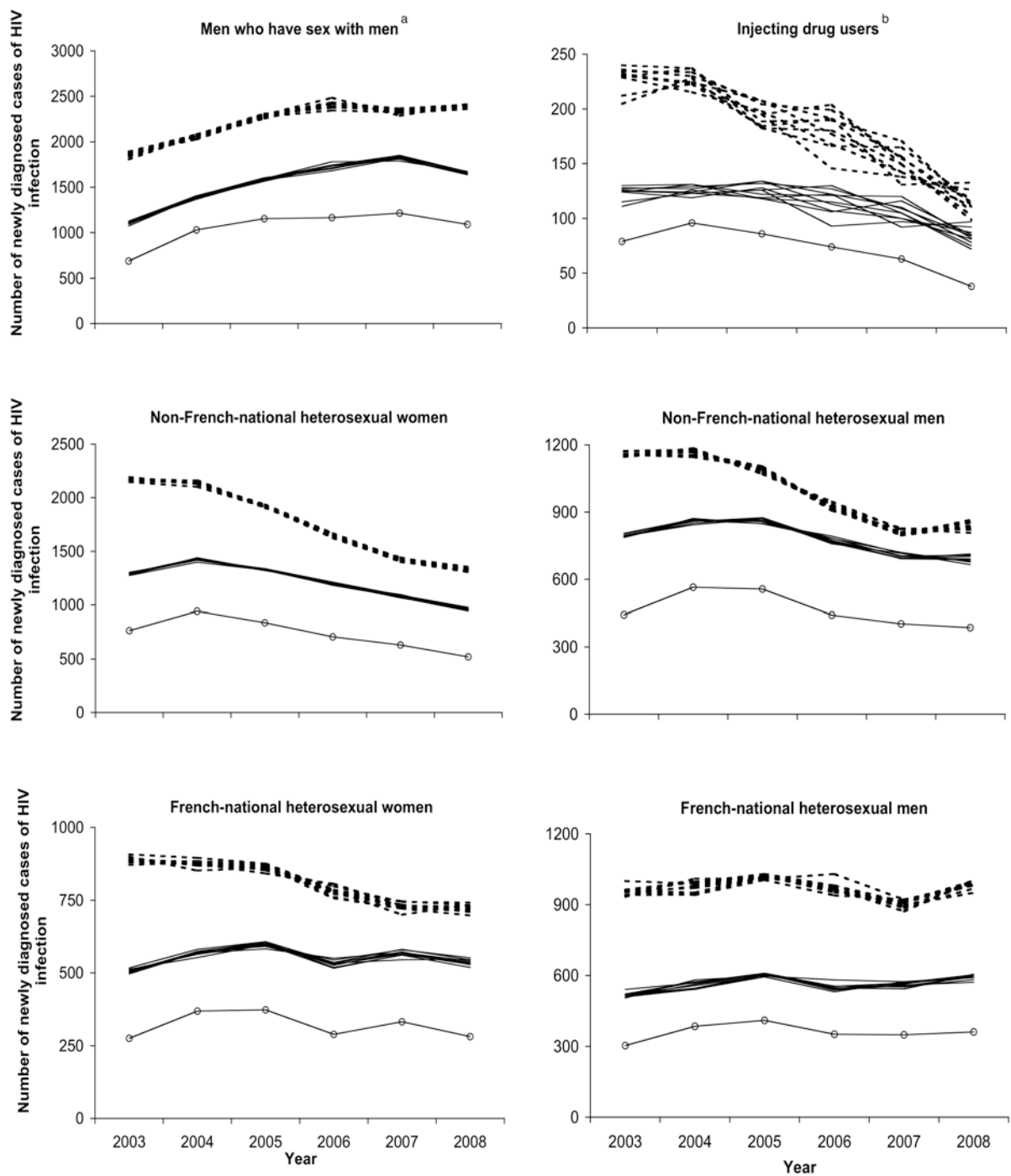


Figure S2



### III.2.1. Ajustement du modèle aux données

Dans la Figure III-1, les nombres de nouveaux diagnostics du VIH corrigés pour la sous déclaration, les délais de déclaration et les données manquantes (courbes en pointillés) sont comparés avec les nombres prédits à partir du modèle (courbes en trait plein). Les nombres prédits (notées  $\mu_i$ ) sont calculés en remplaçant les estimations  $\hat{I}_s^{G_1}$  et  $\hat{I}_s^{G_2}$  dans l'expression :

$$\mu_i = \sum_{s=1}^t I_s^{G_1} f_{d,P} + \sum_{s=1}^t I_s^{G_2} (f_{d,H} + f_{d,A}).$$

Les courbes en tirets représentent les intervalles de confiance estimés à partir de la méthode du bootstrap à 95%. Quelle que soit la catégorie de transmission, le modèle ajuste bien les données observées.



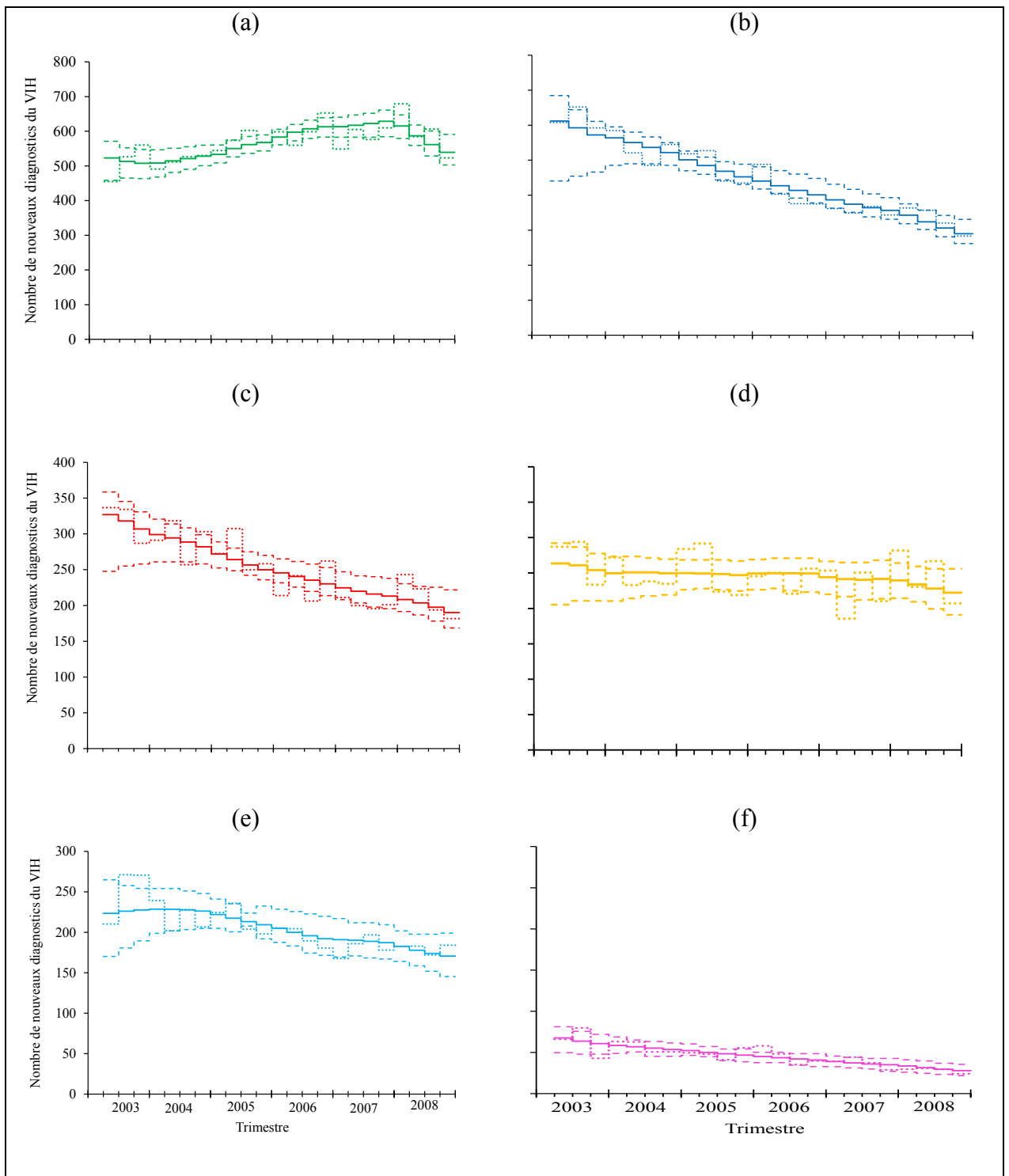


Figure III-1 : Nombres trimestriels de nouveaux diagnostics du VIH corrigés pour la sous-déclaration, les délais de déclaration et les données manquantes (courbes en pointillés), données prédites à partir du modèle (courbes en trait plein) et les intervalles de confiance à 95% associés aux données prédites (courbes en tirets) pour : (a) les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, (b) les femmes hétérosexuelles étrangères, (c) les hommes hétérosexuels étrangers, (d) les hommes hétérosexuels français, (e) les femmes hétérosexuelles françaises, (f) les usagers de drogues injectables.

### III.3. Article 2 : The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies

# The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies

Virginie Supervie<sup>a,b</sup>, Jacques D.A. Ndawinz<sup>a,b,d</sup>, Sara Lodi<sup>c,e</sup> and Dominique Costagliola<sup>a,b</sup>

**Background:** Describing the undiagnosed HIV-infected population is essential for guiding HIV screening policy, implementing interventions, and resource planning.

**Methods:** We used French national HIV surveillance data and a back-calculation approach to estimate the number of undiagnosed HIV-infected individuals in France and the distribution of time since HIV infection among undiagnosed individuals. We also used data on CD4<sup>+</sup> cell count decline to assess the CD4<sup>+</sup> cell count distribution among undiagnosed individuals.

**Results:** We estimated that 29 000 [95% confidence interval (CI): 24 200–33 900] individuals were living with undiagnosed HIV infection at the end of 2010. Of these, 28.7% (95% CI: 27.1–30.4) were infected less than a year ago, 16.4% (95% CI: 15.0–17.8) more than 5 years ago, and 59.6% (95% CI: 59.2–59.8) were eligible for antiretroviral treatment (CD4<sup>+</sup> cell count less than 500/ $\mu$ l) according to the 2010 French guidelines. Men represented 70.0% of the undiagnosed HIV-infected individuals and had lower CD4<sup>+</sup> cell counts than women. The numbers of undiagnosed infections in MSM, non-French national heterosexuals, and French national heterosexuals were similar (9200, 9300, 10 000, respectively). However, because of differences in group size, undiagnosed HIV prevalence varied significantly between these groups (2.95, 0.36, 0.03%, respectively; *P* less than 0.001).

**Conclusion:** Our findings suggest that many undiagnosed HIV-infected individuals were eligible for treatment and, thus, lack of HIV diagnosis is a lost chance for them; many more heterosexuals than MSM will need to be tested to find those undiagnosed; and universal screening of men may be cost-effective, especially in the areas most affected by the epidemic, such as the Paris region.

© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

*AIDS* 2013, **28**:000–000

**Keywords:** CD4<sup>+</sup> cell count, distribution of time since HIV infection, hidden epidemic, HIV, mathematical modeling, screening strategy, undiagnosed infection

## Introduction

Despite the advent of effective combination antiretroviral treatment (cART), the HIV epidemic continues to spread [1]. Studies have shown that the majority of new HIV transmissions may originate from individuals who are unaware of their HIV infection [2,3]. This may

be because of higher infectiousness, because of elevated viral load at the time of HIV seroconversion [4], and more frequent high-risk practices among undiagnosed than diagnosed HIV-infected individuals [5]. Undiagnosed individuals are also at risk of delayed diagnosis and, thus, might not benefit from timely initiation of cART and experience HIV-related morbidity and premature

<sup>a</sup>Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, <sup>b</sup>INSERM, UMR\_S 1136 Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Paris, France, <sup>c</sup>Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, <sup>d</sup>Solthis, International NGO, Paris, France, and <sup>e</sup>Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA.

Correspondence to Virginie Supervie, INSERM U1136, 56 Bd Vincent Auriol, 75013 Paris, France.

Tel: +33 142164289; fax: +33 142164267; e-mail: virginie.supervie@inserm.fr

Received: 08 November 2013; revised: 13 February 2014; accepted: 24 February 2014.

DOI:10.1097/QAD.0000000000000270

mortality [6,7]. Therefore, screening for the undiagnosed HIV-positive individuals is key to turning the tide on HIV transmission and reduce mortality [8].

Until recently, in most settings, including France, voluntary testing was the mainstay of HIV screening [9]. This involves individuals actively seeking HIV testing at a health or community-based facility; only pregnant women are systematically offered an HIV test during their initial prenatal medical visit. To reduce undiagnosed HIV infection, many countries have revised or considered revising their screening guidelines toward universal testing [10–12]. Particularly, the French National Authority for Health recommends [11] at least one HIV test in a lifetime for everyone aged 15–70, in addition to annual testing for MSM, IDUs, and heterosexuals from sub-Saharan Africa and the Caribbean who have multiple partners.

HIV testing tools and strategies are numerous. To choose the most appropriate and cost-effective strategy, health-care planners need to know the number and characteristics of individuals living with undiagnosed HIV. However, these data cannot be directly observed.

Mathematical modeling, such as back-calculation models, can be used to get insights into the undiagnosed HIV-infected population (also called hidden epidemic in the following) [13–15]. The back-calculation method uses surveillance data on new HIV diagnoses together with the distribution of time from infection to diagnosis, to work backwards and infer the number of HIV infections that occurred over time to reproduce the observed number of new HIV diagnoses [16]. The estimated number of HIV infections can then be projected forward to unravel the size of the hidden epidemic. Here we used this method to estimate the size of the hidden epidemic in France at the end of 2010 as well as the distribution of time since HIV infection among undiagnosed individuals. Then, we combined these estimates with data on the natural history of CD4<sup>+</sup> cell counts among HIV-infected patients [17] to estimate the distribution of CD4<sup>+</sup> cell counts among undiagnosed individuals.

## Methods

In France, mandatory nationwide reporting of new HIV diagnoses was implemented in 2003. Data on new HIV diagnoses, including date of diagnosis, demographic information (sex and nationality), HIV exposure group, and clinical status at diagnosis (primary infection, asymptomatic, or AIDS) have since been recorded in a national database [18]. In a previous study [19], we used data on new HIV diagnoses and a new back-calculation model to estimate both HIV incidence and distribution of time from infection to diagnosis among each HIV

exposure group in France over the 2004–2007 period. Specifically, we used the numbers of reported new HIV diagnoses, adjusted for both delay in reporting and underreporting, and data on the clinical status at HIV diagnosis to disentangle the contributions to observed new HIV diagnoses made by HIV incidence and time-varying rates of diagnosis.

## Estimation of the number of undiagnosed HIV-infected individuals

In this study, we projected forward the HIV incidence (shown in Figure S1 of the Supplementary Material, <http://links.lww.com/QAD/A507>) according to the distribution of time from infection to diagnosis to estimate the number of undiagnosed HIV-infected individuals at the end of 2010. Specifically, from the number of newly HIV-infected individuals at each point in time, we estimated those who were still undiagnosed at the end of 2010, using the cumulative probabilities of not being diagnosed with HIV over time; these probabilities were calculated from the distribution of time between infection and diagnosis (Figure S2, <http://links.lww.com/QAD/A507>).

To estimate the number of undiagnosed individuals at the end of 2010, we made the following assumptions. First, we only projected forward the incidence between 2000 and 2010, because the cumulative probabilities of not being diagnosed 11 years after being infected were small (less than 0.05) (Figure S2, <http://links.lww.com/QAD/A507>). Hence, we assumed that all individuals who acquired HIV before 2000 were already diagnosed by the end of 2010.

Second, the HIV incidence between 2000 and 2010 was determined by extrapolating our findings for the 2004–2007 period. In the baseline scenario, we assumed that yearly HIV incidence between 2000 and 2003 was equal to its level in 2004 and yearly HIV incidence between 2008 and 2010 was equal to its level in 2007 (Figure S1, <http://links.lww.com/QAD/A507>). We also assumed that the distribution of time from infection to diagnosis for individuals infected between 2000 and 2003 (respectively 2008 and 2010) was equal to that of individuals infected in 2004 (respectively 2007). These assumptions are plausible, as incidence and time from infection to diagnosis were shown to remain stable between 2004 and 2007 [19]. Nevertheless, we explored other scenarios in sensitivity analyses. We considered midpoint, best-case, and worst-case scenarios. In the midpoint scenario, values for the HIV incidence were extrapolated from a linear regression of the incidence data for the 2004–2007 period. In the best-case scenario, we assumed that yearly HIV incidence between 2008 and 2010 was 20% lower than its level in 2007, whereas in the worst-case scenario, we assumed it was 20% higher; in both scenarios, yearly HIV incidence between 2000 and 2003 was assumed to be equal to its level in 2004.

We considered these two last scenarios as extreme situations, because there are no data to support that, in France, HIV incidence has either decreased or increased after 2007. We also considered a fourth scenario to study the sensitivity of the results to assumptions made on incidence levels before 2004. In this scenario, we assumed that yearly HIV incidence between 2000 and 2003 was 20% higher than its level in 2004 and yearly HIV incidence between 2008 and 2010 was equal to its level in 2007.

Upper and lower bounds of the 95% confidence intervals (CIs) of the number of HIV-infected individuals still undiagnosed by the end of 2010 were obtained by projecting forward 2000 bootstrap estimates of the HIV incidence curve using the corresponding distributions of time from infection to diagnosis, obtained in our previous study [19].

All numbers were rounded to the nearest hundred. We then calculated HIV undiagnosed prevalence by gender and HIV exposure group at the end of 2010. The denominators used for prevalence calculations were based on population size (aged 18–64) estimates in 2010 from the National Institute of Statistics and Economic Studies [20], the latest national survey on sexual behavior in France [21], and a report on the prevalence of drug use in France [22].

### Distribution of time since HIV infection among undiagnosed individuals

From these projections, we obtained the numbers of undiagnosed individuals at the end of 2010 stratified by time since HIV infection. These numbers were then used to calculate the proportion of undiagnosed individuals infected for less than a year, 1–5 years, and more than 5 years; we defined recent infection as being infected for less than a year and old infection as being infected for more than 5 years. Ninety-five percentage CIs for these proportions were obtained from the 2000 projections.

### Distribution of CD4<sup>+</sup> cell counts among undiagnosed individuals

We then estimated the distribution of CD4<sup>+</sup> cell counts among undiagnosed individuals using the numbers of undiagnosed individuals stratified by time since HIV infection and data on CD4<sup>+</sup> cell count decline from cART-naïve HIV-infected individuals [17]. CD4<sup>+</sup> cell count distributions at 1, 2, and 5 years after seroconversion were previously estimated using CASCADE data from cART-naïve individuals with well estimated dates of HIV seroconversion from Europe, Australia, and Canada [17]. For the present study, proportions of individuals with CD4<sup>+</sup> cell count less than 200, 200–350, 350–500, and at least 500 cells/ $\mu$ l (and 95% corresponding CIs) at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 years after HIV seroconversion were estimated using the same

methodology and dataset (personal communication SL; Figure S3, <http://links.lww.com/QAD/A507>).

To estimate the distribution of CD4<sup>+</sup> cell counts among undiagnosed individuals, we proceeded as follows. First, for each stratum of time since HIV infection, we randomly sampled a set of proportions of individuals having CD4<sup>+</sup> cell counts less than 200, 200–350, 350–500, and at least 500 cells/ $\mu$ l, based on their mean estimates and 95% CIs (Figure S3, <http://links.lww.com/QAD/A507>). Second, we multiplied the random sample by the number of undiagnosed individuals in the corresponding stratum. Third, we aggregated the results over the time since infection and obtained the proportions of undiagnosed individuals with CD4<sup>+</sup> cell counts less than 200, 200–350, 350–500, and at least 500 cells/ $\mu$ l at the end of 2010. Ninety-five percentage CIs for these proportions were derived from the 2000 projections.

Chi-square tests were used to detect differences between proportions. Data analyses were performed using Matlab, R2010b.

## Results

Under the baseline scenario, we estimated that 83 800 (95% CI: 76 000–91 300) individuals were newly infected with HIV between 2000 and 2010 in France (Figure S1, <http://links.lww.com/QAD/A507>). Of these individuals, 29 000 (24 200–33 900) remained undiagnosed by the end of 2010 (Table 1); 70.0% were men. MSM made up 31.7% of all undiagnosed individuals, heterosexuals with French nationality 34.5%, non-French national heterosexuals 32.1%, and IDUs 1.7%. Undiagnosed HIV prevalence (Table 1) varied significantly by gender and exposure group ( $P$  less than 0.001). The prevalence among men was 10 per 10 000, more than twice the prevalence for women (4 per 10 000). Among exposure groups, MSM had the highest prevalence (295 per 10 000), followed by IDUs (62 per 10 000). Undiagnosed HIV prevalence among non-French national heterosexuals and French national heterosexuals were 36 per 10 000 and three per 10 000, respectively, eight and 98 times lower than that among MSM.

We estimated that 28.7% (27.1–30.4) of undiagnosed individuals had been infected for less than a year and 16.4% (15.0–17.8) for more than 5 years (Fig. 1). The distribution of time since HIV infection among undiagnosed individuals varied significantly by gender and exposure group ( $P < 0.001$ ). Compared with women, men had a higher proportion of individuals with old infections (i.e., acquired  $>5$  years ago), 18.2% (16.5–19.8) for men versus 12.2% (11.2–13.3) for women. Proportions of individuals with old infections

**Table 1. Estimated number and prevalence (per 10000 population) of persons living with undiagnosed HIV infection in France in 2010.**

	Number of persons living with undiagnosed HIV (95% CI) <sup>a</sup>	Estimated size of the population aged 18–64 years <sup>b</sup>	Undiagnosed HIV prevalence (95% CI)
Overall	29 000 (24 200–33 900)	39 566 800	7 (6–9)
Men <sup>c</sup>	20 300 (16 600–24 500)	19 517 600	10 (9–13)
Women	8700 (6100–11 000)	20 049 200	4 (3–5)
MSM	9200 (7800–11 200)	312 300 <sup>d</sup>	295 (250–359)
IDUs	500 (100–1100)	81 000	62 (12–136)
French national heterosexuals	10 000 (6400–13 900)	36 564 200	3 (2–4)
French national heterosexual women	3600 (1700–5300)	18 752 800	2 (1–3)
French national heterosexual men	6400 (3700–9800)	17 811 400	4 (2–6)
Non-French national heterosexuals	9300 (7000–11 900)	2 609 300	36 (27–46)
Non-French national heterosexual women	4900 (3600–6600)	1 296 400	38 (28–51)
Non-French national heterosexual men	4400 (2400–6600)	1 312 900	34 (18–50)

CI, confidence intervals.

<sup>a</sup>Assuming that HIV incidence between 2000 and 2003 (respectively 2008 and 2010) was equal to its level in 2004 (respectively 2007).

<sup>b</sup>Population size (aged 18–64) estimates were obtained from the National Institute of Statistics and Economic Studies [20], the latest national survey on sexual behavior in France [21], and a report on the prevalence of drug use in France [22].

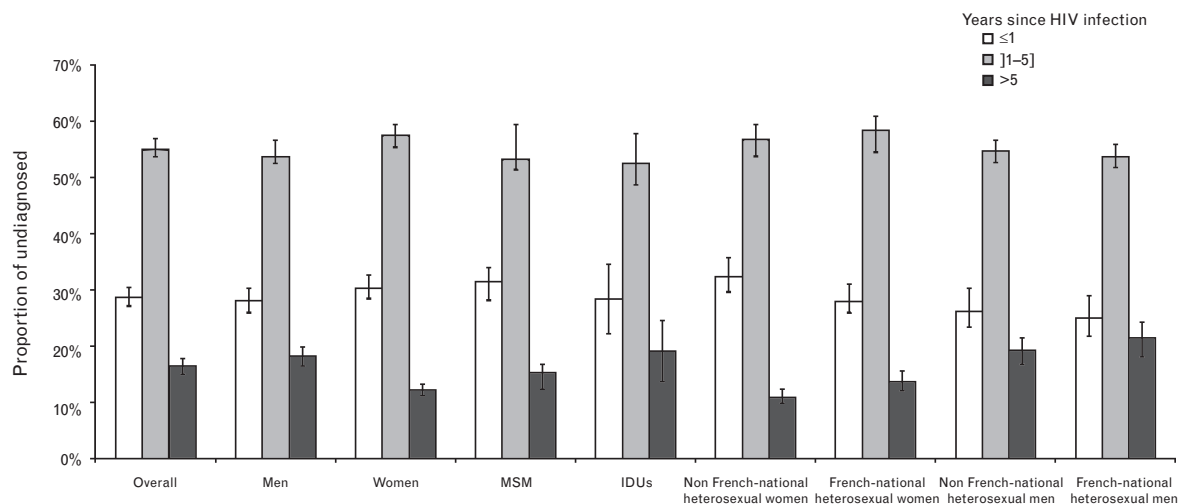
<sup>c</sup>We assumed that 2/3 of undiagnosed IDUs are men, as 2/3 of newly diagnosed IDUs are men.

<sup>d</sup>The number of MSM was evaluated using the proportion of men (1.6%) who reported having had sex with another man in the last 12 months in the survey on sexual behavior [21].

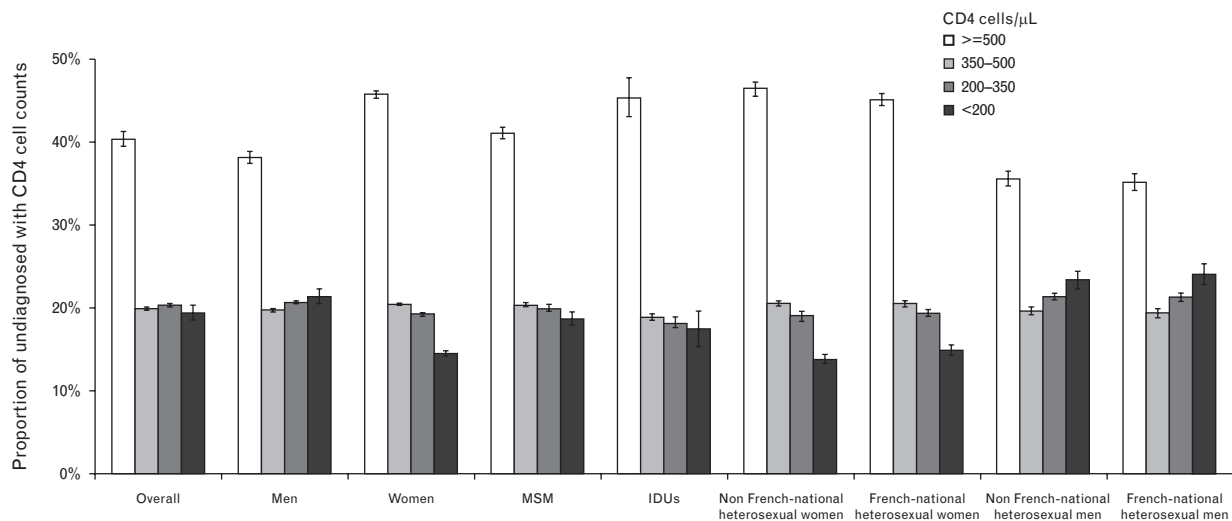
were 21.4% (18.1–24.4) among French national heterosexual men, 19.2% (16.8–21.4) among non-French national heterosexuals, 19.1% (13.7–24.6) among IDUs, 15.3% (12.3–16.8) among MSM, 13.7% (12.1–15.6) among French national heterosexual women, and 10.9% (9.8–12.4) among non-French national heterosexual women. Proportions of individuals infected for less than a year were higher for non-French national heterosexual women [32.4% (29.6–35.7)] and MSM [31.5% (28.1–33.9)] compared with heterosexual men [26.2% (23.3–30.2) among non-French nationals and 25.0% (21.7–29.0) among French-nationals].

The CD4<sup>+</sup> cell count distribution of undiagnosed individuals is depicted in Fig. 2. We estimated that 59.6% (59.2–59.8) of undiagnosed individuals had CD4<sup>+</sup> cell count less than 500 cells/ $\mu$ l. Among them, a third had CD4<sup>+</sup> cell counts between 350 and 500 cells/ $\mu$ l, another

third between 200 and 350, and the rest had CD4<sup>+</sup> cell count less than 200 cells/ $\mu$ l. Distributions of CD4<sup>+</sup> cell counts varied by gender and exposure group ( $P < 0.001$ ). The main differences were found in the proportion of individuals with high CD4<sup>+</sup> cell counts ( $\geq 500$  cells/ $\mu$ l) and low CD4<sup>+</sup> cell counts ( $< 200$  cells/ $\mu$ l). Compared with women, men had a lower proportion of individuals with high CD4<sup>+</sup> cell counts [38.2% (37.4–38.9) versus 45.8% (45.3–46.2)] and a higher proportion of individuals with low CD4<sup>+</sup> cell counts [21.4% (20.6–22.3) versus 14.5% (14.2–14.8)]. Among exposure groups, heterosexual men, whether French or non-French nationals, had the lowest proportion of individuals with high CD4<sup>+</sup> cell counts [35.2% (34.2–36.2) and 35.6% (34.7–36.5), respectively] and the highest proportion of individuals with low CD4<sup>+</sup> cell counts [24.1% (20.8–25.3) and 23.4% (22.3–24.4), respectively], whereas non-French national heterosexual women combined



**Fig. 1. Estimated distributions of time since HIV infection among undiagnosed HIV-infected individuals at the end of 2010 in France.** Vertical lines within bars represent 95% confidence intervals.



**Fig. 2. Estimated distributions of CD4<sup>+</sup> cell counts among undiagnosed HIV-infected individuals at the end of 2010 in France.** Vertical lines within bars represent 95% confidence intervals.

both the highest proportion of individuals with high CD4<sup>+</sup> cell counts [46.5% (45.6–47.2)] and the lowest proportion of individuals with low CD4<sup>+</sup> cell counts [13.8% (13.3–14.4)].

The results from our sensitivity analysis are reported in Table 2. Assuming a linear trend for HIV incidence outside the 2004–2007 period (midpoint scenario) or assuming that yearly HIV incidence between 2000 and 2003 was 20% higher than that in 2004 and constant

between 2007 and 2010 (scenario 4) led to very similar estimates of the size of the hidden epidemic (Table 2) than those obtained under the baseline scenario (Table 1). Assuming that HIV incidence was constant between 2000 and 2004 and either 20% lower or 20% higher between 2008 and 2010 than its level in 2007 (best-case and worst-case scenarios, respectively) changed the estimated number of undiagnosed individuals by 11% (Tables 1 and 2). The percentage of undiagnosed individuals infected for less than a year varied from

**Table 2. Sensitivity analyses – changes in the estimated number of persons living with undiagnosed HIV infection in France in 2010 resulting from changes in assumptions for incidence levels outside the 2004–2007 period.**

	Number of persons living with undiagnosed HIV (95% CI)			
	Midpoint scenario	Best-case scenario	Worst-case scenario	Scenario 4
Overall	29 700 (24 700–34 600)	25 700 (21 400–30 200)	32 600 (27 300–38 100)	29 400 (24 500–34 400)
Men <sup>a</sup>	20 800 (16 900–25 100)	18 200 (14 700–22 100)	22 900 (18 700–27 700)	20 600 (16 800–24 900)
Women	8800 (6200–11 300)	7500 (5300–9600)	9700 (6800–12 300)	8700 (6200–11 100)
MSM	9500 (8000–11 400)	8400 (7100–10 200)	10 700 (9100–13 000)	9300 (7900–11 300)
IDUs	500 (100–1100)	400 (100–900)	500 (100–1200)	500 (100–1100)
French national heterosexuals	10 200 (6500–14 100)	8800 (5600–12 400)	11 000 (7000–15 200)	10 100 (6500–14 100)
French national heterosexual women	3600 (1700–5300)	3100 (1500–4600)	4000 (1900–5800)	3600 (1700–5300)
French national heterosexual men	6500 (3700–10 000)	5700 (3300–8800)	7000 (4000–10 800)	6500 (3700–10 000)
Non-French national heterosexuals	9500 (7000–12 200)	8100 (6000–10 400)	10 400 (7800–13 200)	9400 (7000–12 100)
Non-French national heterosexual women	5100 (3500–6800)	4900 (3600–6700)	5500 (4000–7400)	4200 (3100–5700)
Non-French national heterosexual men	4500 (2300–6800)	4500 (2300–6700)	4900 (2600–7200)	3900 (2100–5800)

In the midpoint scenario, we extrapolated values of HIV incidence before 2004 and after 2007 from a linear regression of the incidence data for the 2004–2007 period; in the best-case scenario, we assumed that HIV incidence between 2000 and 2003 was equal to its level in 2004 and HIV incidence between 2008 and 2010 was 20% lower than its level in 2007; in the worst-case scenario, we assumed that HIV incidence between 2000 and 2003 was equal to its level in 2004 and HIV incidence between 2008 and 2010 was 20% higher than its level in 2007; in scenario 4, we assumed that HIV incidence between 2000 and 2003 was 20% higher than its level in 2004 and HIV incidence between 2008 and 2010 was equal to its level in 2007. CIs, confidence intervals.

<sup>a</sup>We assumed that 2/3 of undiagnosed IDUs are men, as 2/3 of newly diagnosed IDUs are men.

26.0% (24.5–27.7) (best-case scenario) to 30.8% (29.1–32.5) (worst-case scenario), whereas the percentage of undiagnosed individuals infected for more than 5 years varied from 14.6% (13.3–15.9) (worst-case scenario) to 18.5% (17.0–20.0) (best-case scenario). The percentage of undiagnosed individuals with CD4<sup>+</sup> cell counts less than 500 cells/ $\mu$ l varied from 58.8% (58.3–58.9) (worst-case scenario) to 60.6% (60.1–60.8) (best-case scenario).

## Discussion

Using mathematical modeling, we estimated that 29 000 (24 200–33 900) individuals were living with undiagnosed HIV infection at the end of 2010 in France. Of these, 70% were men. The numbers of MSM, non-French national heterosexuals, and French national heterosexuals with undiagnosed HIV infection were similar (9200, 9300, and 10 000, respectively). However, because of differences in the size of the HIV exposure groups, undiagnosed HIV prevalence varied significantly between exposure groups (295 per 10 000 for MSM, 36 per 10 000 for non-French national heterosexuals, and three per 10 000 for French national heterosexuals). This implies that many more heterosexuals than MSM will need to be tested to find those undiagnosed. IDUs made up only 1.7% of the estimated size of the hidden epidemic, but had the second highest HIV undiagnosed prevalence (62 per 10 000).

We found that more than 70% of individuals had lived with undiagnosed HIV infection for more than a year and 16% for more than 5 years. The proportion of old infections (>5 years) was remarkably high among heterosexual men and IDUs. We also found that almost 60% of undiagnosed HIV-infected individuals had CD4<sup>+</sup> cell counts below 500 cells/ $\mu$ l and were, thus, eligible for cART according to the 2010 French guidelines [23], and around 20% had advanced HIV disease (CD4<sup>+</sup> cell count <200 cells/ $\mu$ l) [24]. This latter proportion is alarming, as a recent study showed that, in France, patients presenting for care with CD4<sup>+</sup> cell counts below 200 cells/ $\mu$ l were 13 times more likely to die from HIV within the next 6 months after enrolment than patients presenting with CD4<sup>+</sup> cell counts above 200 cells/ $\mu$ l [7].

The strengths of our back-calculation approach are that it requires only routinely collected data from HIV/AIDS surveillance systems; it can be easily updated as new data become available; and it provides estimates of the size of the hidden epidemic, stratified by HIV exposure group, together with characteristics of individuals living with undiagnosed HIV infection, such as the time since infection. Furthermore, combining these estimates with data on the natural history of CD4<sup>+</sup> cell counts among HIV-infected patients allows estimating the distribution of CD4<sup>+</sup> cell counts among undiagnosed individuals.

Our approach makes several modeling assumptions subject to limitations. To estimate the number of undiagnosed HIV infections at the end of 2010, we assumed that all individuals who acquired HIV before 2000 were diagnosed by the end of 2010 and neglected the pre-HIV diagnosis mortality. These assumptions may have led to underestimating the size of the hidden epidemic, especially among IDUs for whom overdose remains a main cause of death. In addition, we assumed that HIV incidence and time from infection to diagnosis were stable over the periods 2000–2004 and 2007–2010. These assumptions were based on previous findings [19], showing that both incidence and time from infection to diagnosis were stable over the 2004–2007 period, and supported by HIV surveillance data and screening policies; both the number of newly diagnosed HIV cases and their clinical stage at diagnosis (i.e., the proportion of primary infection, asymptomatic, and AIDS cases among newly diagnosed HIV cases) remained stable between 2007 and 2010 [25] and French screening policies remained unchanged until November 2010, when the National HIV and STI plan for 2010–2014 was released [26]. Although these assumptions may be arguable, we showed that our estimates are quite robust to these assumptions via a sensitivity analysis. Furthermore, our overall estimate of the size of the hidden epidemic is in agreement with the estimates of 29 008 (95% CI: 11 603–70 958) undiagnosed HIV infections recently reported by Cazein *et al.* [27], who used different data and methodology. This also suggests that our hypotheses are reasonable.

To determine CD4<sup>+</sup> cell counts of undiagnosed HIV-infected individuals, we used longitudinal CD4<sup>+</sup> cell count data from a cohort of diagnosed HIV-infected patients with well estimated dates of HIV seroconversion [17]. This may have led to some bias as seroconverter cohorts may not be representative of the HIV-infected population due to the circumstances resulting in repeated testing and increased perception of their risk of HIV infection. Nevertheless, a recent study from CASCADE [28] has reported no evidence of a difference in CD4<sup>+</sup> cell count decline between seroconverters and seroprevalent HIV patients (i.e., patients with unknown date of seroconversion). Therefore, we believe that this potential bias is unlikely to invalidate our results. In addition, we assumed that CD4<sup>+</sup> cell count decline was similar for non-French national and French national heterosexuals. However, it has recently been shown [29] that African HIV-infected migrants reach CD4<sup>+</sup> cell count 350 cells/ $\mu$ l or less approximately 1.5 years earlier than non-African European. Therefore, we might have overestimated CD4<sup>+</sup> cell counts among non-French national heterosexuals.

Findings from our study may help in interpreting HIV screening surveys. For example, in a recent French survey evaluating the relevance of nontargeted screening in



emergency departments [30], all individuals newly diagnosed with HIV were found to belong to a high-risk group (i.e., MSM and non-French nationals heterosexuals) and no new HIV-positive cases were discovered among the 8430 French heterosexuals tested. The investigators of this survey found their results unexpected and concluded that there was no hidden epidemic among French heterosexuals and, thus, non-targeted screening had modest public health impact [30]. However, finding zero cases out of 8430 tested individuals results in a 95% CI for the undiagnosed HIV prevalence between zero and four per 10 000. This is in agreement with our estimated prevalence ranging from two to four per 10 000 for French heterosexuals and, thus, compatible with a number of undiagnosed HIV infections among French heterosexuals between zero and 13 900. Therefore, according to our estimates, the survey did not screen enough French heterosexuals to support the conclusion of the authors.

Our estimates may also help in guiding the implementation of new HIV screening strategies. We found that the overall undiagnosed HIV prevalence was 0.07% (0.06–0.09), which is below the 0.10% threshold for a HIV screening strategy to be cost-effective in France [31]. Therefore, according to current estimates, universal screening of the whole French population would not be cost-effective. This finding will, however, need to be re-evaluated in the future for two reasons. First, the threshold value of 10%, for a screening strategy to be cost-effective in France, was estimated before 2010 and under conservative assumptions (e.g., high cost of HIV screening) [31]. Second, the size of the hidden epidemic may have changed since 2010. Indeed, the estimated annual number of individuals newly infected with HIV [19,32] was always higher than the observed annual number of individuals newly diagnosed with HIV [25] by at least 500 between 2003 and 2008, the last time period in which HIV incidence was estimated. Therefore, if similar trends in HIV incidence and newly diagnosed HIV cases had occurred after 2010, the number of undiagnosed HIV-infected individuals could have increased since 2010.

As expected, we found that screening strategies targeted toward specific high-risk group would be cost-effective. Interestingly, universal screening of men, who represent 70% of the hidden epidemic, could also be cost-effective as undiagnosed HIV prevalence among men was estimated at 0.10% (0.09–0.13). Universal screening of men could have the additional benefit to reduce stigma associated with targeted screening and improve the acceptability of HIV testing of migrant men, as it was shown to be the case for migrant women in antenatal care [33]. Although targeted screening of MSM has shown promising results in France [34,35], targeted screening may be more difficult to implement toward migrants, who may be more difficult to reach, because of language and cultural barriers [33]. Finally, universal screening of

men is likely to be more cost-effective if implemented in high HIV prevalence settings such as the metropolitan area of Paris [30,36].

In summary, our study suggests that 29 000 individuals living with HIV remained undiagnosed in France in 2010 and the vast majority of them were eligible for treatment. New screening strategies to reach out undiagnosed individuals are needed in order to reduce HIV transmission [3] and ensure timely access to HIV care for these individuals [7]. Finally, universal screening of men could be cost-effective in the areas most affected by the epidemic, such as the metropolitan area of Paris, and thus should be further evaluated.

## Acknowledgements

V.S. thanks Romulus Breban for fruitful discussions. V.S. is grateful for the financial support of Sidaction and ANRS, in the form of postdoctoral research fellowships. J.D.A.N. is grateful for financial support from the French Ministry of Education, Research and Technology, in the form of a MENRT PhD fellowship. The sponsors had no role in the study.

V.S. and D.C. conceived and designed the study; V.S., J.D.A.N., and S.L. acquired the data; V.S. performed the statistical analysis; V.S., J.D.A.N., S.L., and D.C. analyzed and interpreted the data; V.S. drafted the article; V.S., J.D.A.N., S.L., and D.C. critically revised the article for important intellectual content.

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

- UNAIDS. **Report on the global AIDS epidemic**. [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese\\_depistage\\_vih\\_volet\\_2\\_vfv\\_2009-10-21\\_16-48-3\\_460.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf)
- Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. **HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection**. *AIDS* 2012; **26**:893–896.
- Marks G, Crepaz N, Janssen RS. **Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA**. *AIDS* 2006; **20**:1447–1450.
- Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. **HIV-1 transmission, by stage of infection**. *J Infect Dis* 2008; **198**:687–693.
- Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, Janssen RS. **Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **39**:446–453.
- Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1, seroconverters**. *Arch Intern Med* 2011; **171**:1560–1569.
- Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. **Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009)**. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **64**:197–203.

8. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, *et al.* **Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies.** *Lancet* 2009; **373**:1352–1363.
9. Mounier-Jack S, Nielsen S, Coker RJ. **HIV testing strategies across European countries.** *HIV Med* 2008; **9** (Suppl 2):13–19.
10. Centers for disease Control, Prevention. **Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings.** *MMWR* 2006; **55**.
11. Haute Autorité de Santé. **Recommandations de Santé Publique: Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage.** Synthèse et recommandations. October 2009. Available from [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese\\_depistage\\_vih\\_volet\\_2\\_vfv\\_2009-10-21\\_16-48-3\\_460.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf)
12. Health Protection Agency. **Time to test for HIV: expanding HIV testing in healthcare and community services in England.** 2011. [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1316424799217](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1316424799217)
13. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. **Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **53**:619–624.
14. **HIV in hiding: methods and data requirements for the estimation of the number of people living with undiagnosed HIV.** *AIDS* 2011; **25**:1017–1023.
15. Birrell PJ, Gill ON, Delpech VC, Brown AE, Desai S, Chadborn TR, *et al.* **HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001–10: a nationwide population study.** *Lancet Infect Dis* 2013; **13**:313–318.
16. Brookmeyer R. **Measuring the HIV/AIDS epidemic: approaches and challenges.** *Epidemiol Rev* 2010; **32**:26–37.
17. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Gekus R, Meyer L, Thiebaut R, *et al.* **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.** *Clin Infect Dis* 2011; **53**:817–825.
18. Semaille C, Cazein F, Pillonel J, Lot F, Le Vu S, Pinget R, *et al.* **Four years of surveillance of recent HIV infections at country level, France, mid 2003–2006: experience and perspectives.** *Euro Surveill* 2008; **13**.
19. Ndawinz JD, Costagliola D, Supervie V. **New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data: results for France.** *AIDS* 2011; **25**:1905–1913.
20. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE).
21. Bajos N, Bozon M. *Enquête sur la sexualité en France: pratiques, genre et santé.* Paris: Editions La Découverte; 2008.
22. Costes JM, Vaissade L, Colasante E, Palle C, Legleye S, Janssen E, *et al.* *Prévalence de l'usage problématique de drogues en France – estimations 2006.* Saint-Denis: Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2009.
23. Yeni P. **Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (Rapport 2010).** Available from [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf)
24. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, *et al.* **Late presentation of HIV infection: a consensus definition.** *HIV Med* 2011; **12**:61–64.
25. Cazein F, Pinget R, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, *et al.* **New HIV and AIDS diagnoses – France, 2003–2011.** *Bull Epidemiol Hebdomadaire* 2013; **28–29**:333–340.
26. Ministère de la santé et des Sports. **Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014.** November 2010. Available from [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_lutte\\_contre\\_le\\_VIH-SIDA\\_et\\_les\\_IST\\_2010-2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf)
27. Cazein F, Barin F, Le Strat Y, Pillonel J, Le Vu S, Lot F, *et al.* **Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France: evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **60**:e116–e118.
28. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Pantazis N, Bucher HC, Babiker A, *et al.* **CD4 decline in seroconverter and seroprevalent individuals in the precombination of antiretroviral therapy era.** *AIDS* 2010; **24**:2697–2704.
29. Pantazis N, Morrison C, Amornkul PN, Lewden C, Salata RA, Minga A, *et al.* **Differences in HIV natural history among African and non-African seroconverters in Europe and seroconverters in sub-Saharan Africa.** *PLoS One* 2012; **7**:e32369.
30. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B, *et al.* **Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments.** *Arch Intern Med* 2012; **172**:12–20.
31. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, Le Vu S, Semaille C, Costagliola D, *et al.* **Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness.** *PLoS One* 2010; **5**:e13132.
32. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, *et al.* **Population-based HIV-1 incidence in France, 2003–2008: a modelling analysis.** *Lancet Infect Dis* 2010; **10**:682–687.
33. Alvarez-Del Arco D, Monge S, Azcoaga A, Rio I, Hernando V, Gonzalez C, *et al.* **HIV testing and counselling for migrant populations living in high-income countries: a systematic review.** *Eur J Public Health* 2013; **23**:1039–1045.
34. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, *et al.* **ANRS-COMTEST: description of a community-based HIV testing intervention in nonmedical settings for men who have sex with men.** *BMJ Open* 2012; **2**:e000693.
35. Rouzioux C, Le Talec JY, Kreplak G, Tessier P, Sebbah G, Tellier G, *et al.* **Frequent HIV testing in a community setting improves detection of acute and recent infections, among MSM in Paris, France (Checkpoint study).** *International AIDS Conference.* Rome, Italy; 2011.
36. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, Alloui C, Choquet C, Bouvet E, *et al.* **Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area: results from the ANRS URDEP study.** *PLoS One* 2012; **7**:e46437.

**The undiagnosed HIV epidemic in France  
and its implications for HIV screening strategies**

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Virginie SUPERVIE<sup>1,2\*</sup>, Jacques D.A. NDAWINZ<sup>1,2#</sup>, Sara LODI<sup>3±</sup> and Dominique COSTAGLIOLA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR\_S 1136 Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, F-75013, Paris, France

<sup>2</sup>INSERM, UMR\_S 1136 Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, F-75013, Paris, France

<sup>3</sup>Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

#Current address: Solthis, International NGO, F-75013, Paris, France

±Current address: Harvard School of Public Health, Boston, USA

\*Corresponding author: virginie.supervie@inserm.fr

## Figure Legend

Figure S1: Incidence of HIV infection by HIV exposure group in France. (A) Men who have sex with men; (B) Injecting drug users; (C) Non French-national heterosexual women; (D) Non French-national heterosexual men; (E) French-national heterosexual women; (F) French-national heterosexual men. Values of incidence for the 2004-2007 period (dark colors) were estimated in a previous study [1] while values for the 2000-2003 and 2008-2010 periods (light colors) were extrapolated based on the values obtained for the 2004-2007 period; under the baseline scenario, we assumed that HIV incidence between 2000 and 2003 (resp. 2008 and 2010) was equal to its level in 2004 (resp. 2007). We then hypothesized that over the 2000-2010 period, 83,800 (95% confidence interval: 76,000-91,300) individuals were infected with HIV in France.

Figure S2: Distribution of time from infection to HIV diagnosis for individuals infected in 2007 in France, by HIV exposure group. (A) Men who have sex with men; (B) Injecting drug users; (C) Non French-national heterosexual women; (D) Non French-national heterosexual men; (E) French-national heterosexual women; (F) French-national heterosexual men. The probability of being diagnosed with HIV (left vertical axis) over time is represented by vertical bars and the cumulative probability of not being diagnosed with HIV over time (right vertical axis) is represented by the line. Yellow highlighted figures correspond to the probabilities of not being diagnosed with HIV eleven years after the infection. Distributions of time from infection to HIV diagnosis for individuals infected in 2004, 2005 and 2006 are not represented on the figure but did not vary significantly [1].

Figure S3: CD4 count distribution after seroconversion among treatment naïve patients by HIV exposure group. (A) Men who have sex with men; (B) Injecting drug users; (C) Heterosexual women; (D) Heterosexual men. Distributions at 1, 2, and 5 years after seroconversion were estimated in a previous study [2] while distributions for all other time points after

seroconversion were estimated for the present study. Vertical lines within bars represent 95% confidence intervals.

Figure S1

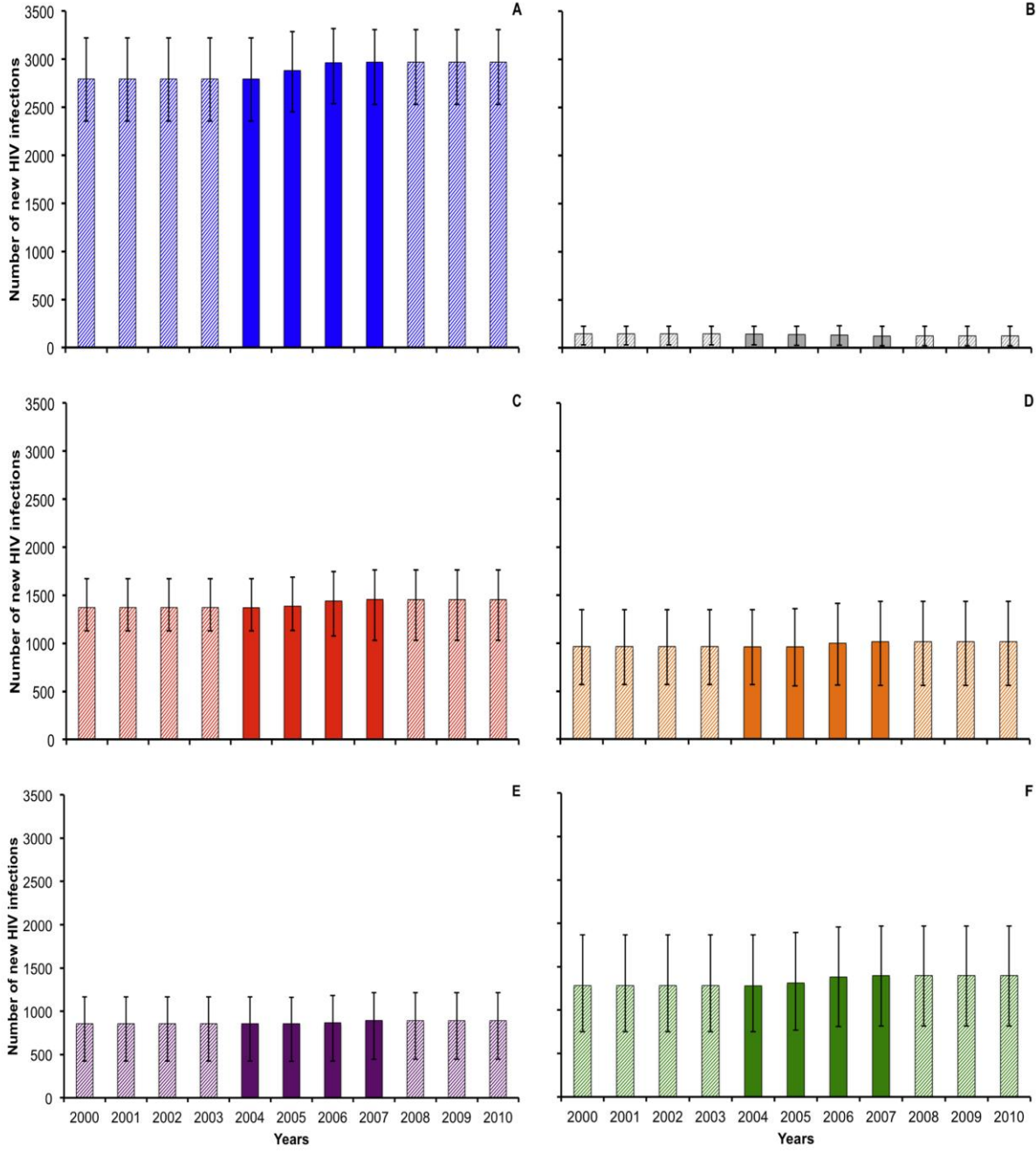


Figure S2

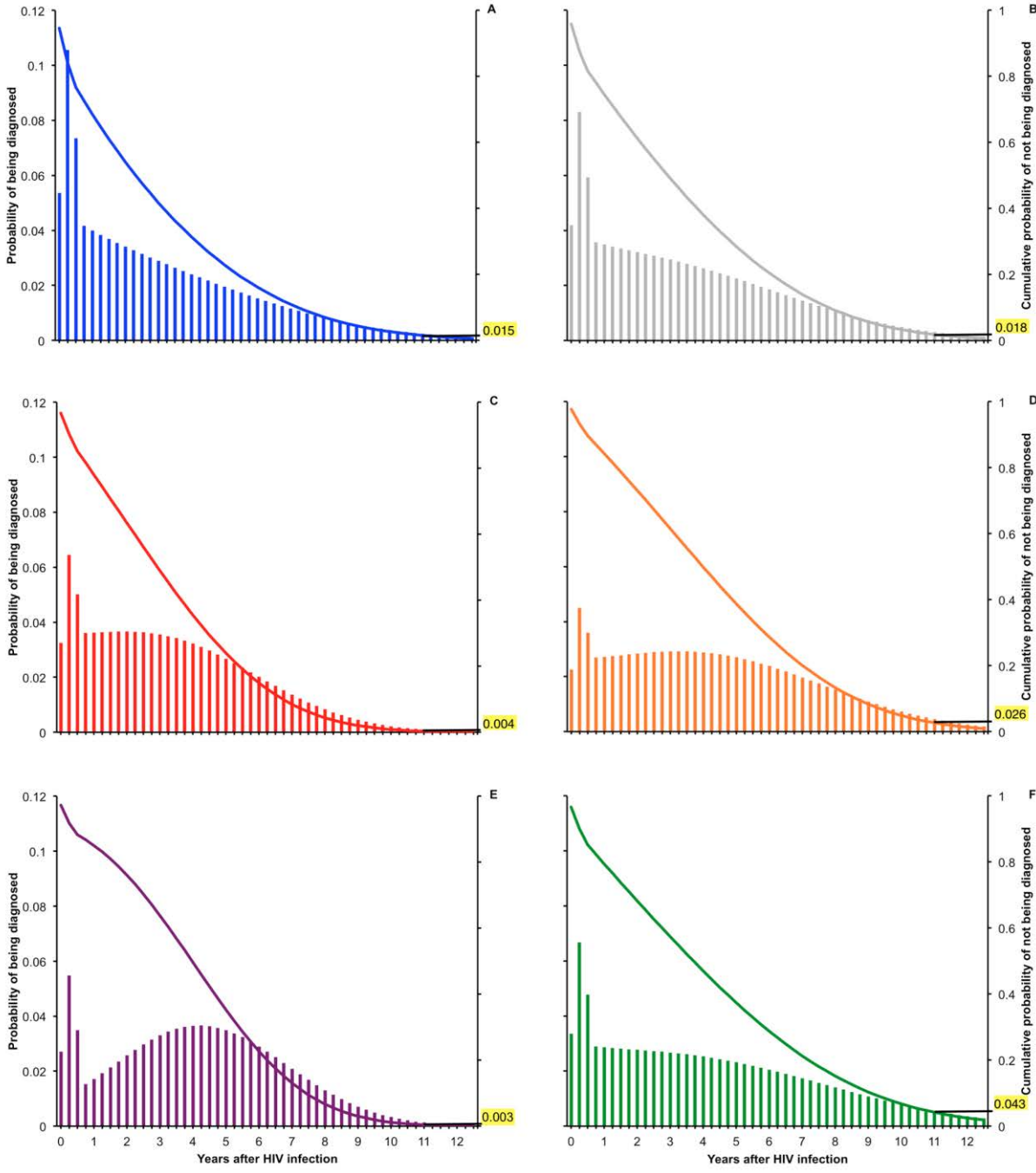
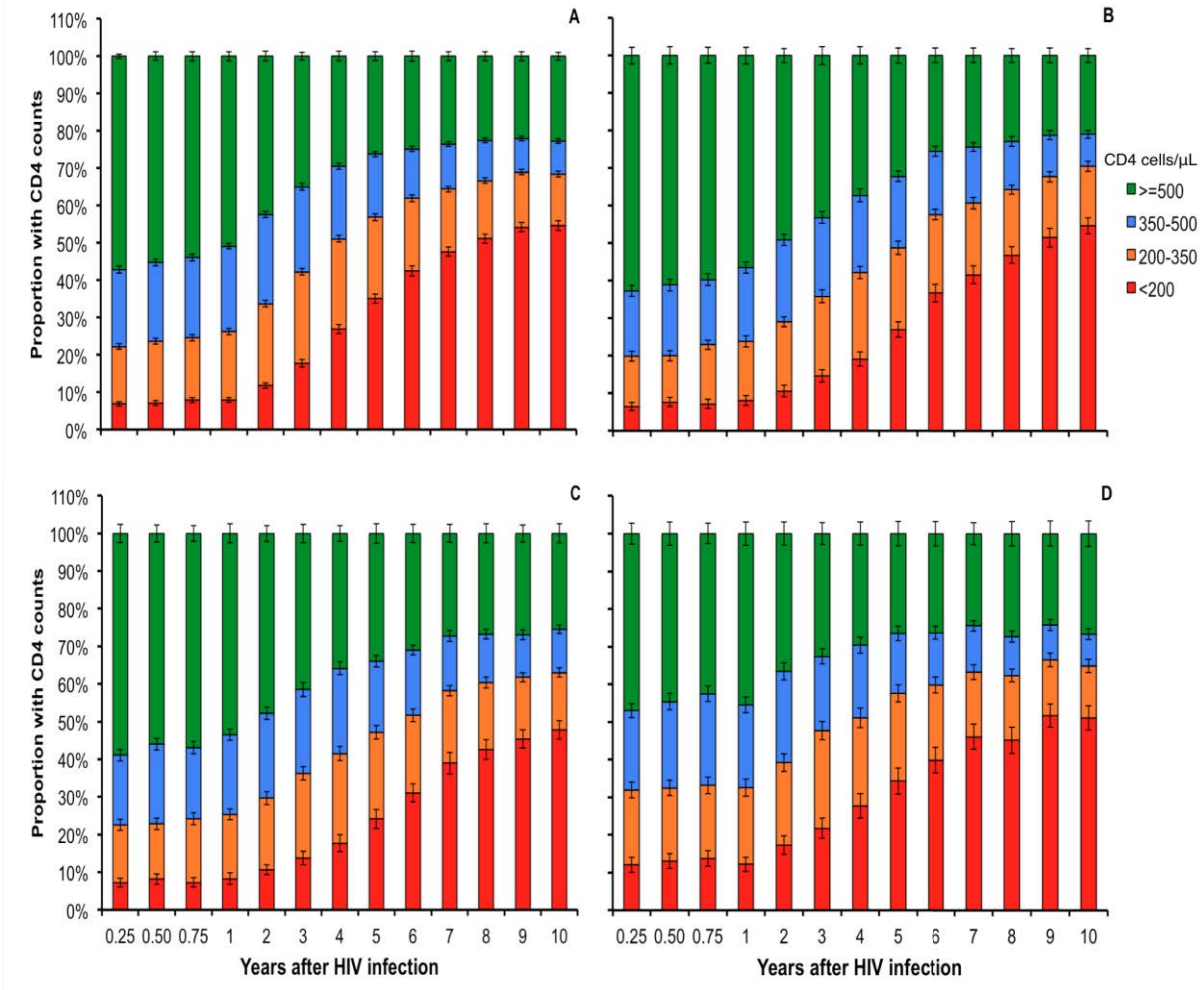


Figure S3





## References

1. Ndawinz JD, Costagliola D, Supervie V. New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data: results for France. *AIDS* 2011,**25**:1905-1913.
2. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiebaut R, *et al.* 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. *Clin Infect Dis* 2011,**53**:817-825.

## **CHAPITRE IV. Le profil des personnes vivant avec le VIH ayant initié un traitement antirétroviral dans les pays à revenu faible ou intermédiaire : l'exemple du Cameroun**

---

### IV.1. Introduction

En février 2011, j'ai conduit une étude sur un échantillon de 55 centres de prise en charge des PVVIH représentatif des 145 centres fonctionnels au moment de l'enquête au Cameroun. Cette enquête avait pour objectif premier d'évaluer l'exactitude et la complétude des données sur le nombre de PVVIH ayant initié un TARV déclarées par les centres de prises en charge et de décrire la distribution des taux de CD4 à l'initiation du TARV. Les données collectées à partir de cette enquête ont aussi permis d'identifier les facteurs de risque d'initier un TARV tardivement et de calculer deux nouveaux indicateurs d'accès aux soins : la durée entre l'infection et l'initiation au TARV, et le temps entre perdu pour initier un TARV. Cette enquête a été réalisée par l'UMRS 943 INSERM/UPMC, avec la collaboration de l'INS et le centre de coordination de l'ANRS du Cameroun. Nous avons obtenu l'appui financier de Sidaction (Annexe 7, page 200), une autorisation à la recherche du Ministre de la Santé publique du Cameroun (Annexe 8, page 207) et un avis favorable du Comité des protections des personnes du Cameroun (Annexe 9, page 208). Le rapport d'exécution de l'enquête est présenté à l'Annexe 10, page 209.

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons analysé conjointement l'impact des facteurs individuels, structurels et contextuels sur l'initiation tardive au TARV au Cameroun. Les résultats de ce travail ont donné lieu à un article, dont je suis le premier auteur, publié dans *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* en 2013 (section IV.2, page 96). Nous avons trouvé que les facteurs associés au recours tardif du TARV étaient : être un homme jeune versus une femme jeune, initier un TARV avant versus après le changement des critères d'éligibilité au TARV, être traité dans un centre de niveau central ou intermédiaire versus un centre décentralisé, être traité dans un centre n'offrant pas de programme de PTME versus un centre offrant la PTME, et résider dans une région où la connaissance du VIH/SIDA est faible versus une région où la connaissance du VIH/SIDA est élevé.

Dans la deuxième partie, nous présentons sous la forme d'un article, dont je suis le premier auteur, publié en ligne le 1<sup>er</sup> juin 2015 au *Bulletin of WHO*, la méthode de calcul de deux nouveaux indicateurs : la durée entre l'infection et l'initiation au TARV et le délai entre l'éligibilité théorique au TARV et l'initiation effective du TARV (section IV.3, page 112). Nous présentons aussi dans le même article une estimation de ces deux indicateurs au Cameroun. Au Cameroun, nous avons ainsi estimé que la durée entre l'infection et l'initiation du TARV était en moyenne de 10,4 ans (IC à 95% : 10,3-10,5) avant 2010 et de 9,8 ans (IC à 95% : 9,6-10,0) à partir de 2010. L'année 2010 correspond à la période où le seuil d'éligibilité au TARV a augmenté de 200 à 350 cellules/mm<sup>3</sup> au Cameroun. Le délai entre l'éligibilité théorique au TARV et l'initiation effective du TARV était de 3,4 ans (IC à 95% : 3,1-3,7) et 5,8 ans (IC à 95% : 5,6-6,2), respectivement, avant 2010 et à partir de 2010.

IV.2. Article 3 : Factors associated with late antiretroviral therapy  
initiation in Cameroon : a representative multilevel analysis

## Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon: a representative multilevel analysis

Jacques D.A. Ndawinz<sup>1,2\*</sup>, Basile Chaix<sup>3,4</sup>, Sinata Koulla-Shiro<sup>5</sup>, Eric Delaporte<sup>6,7</sup>, Barnabe Okouda<sup>8</sup>, Ambroise Abanda<sup>8</sup>, Severin Tchomthe<sup>8</sup>, Etienne Mboui<sup>9</sup>, Dominique Costagliola<sup>1,2,10</sup> and Virginie Supervie<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UPMC University Paris 06, UMR\_S 943, INSERM, F-75005, Paris, France; <sup>2</sup>INSERM U943, UMR\_S 943, F-75013 Paris, France; <sup>3</sup>UPMC University Paris 06, UMR\_S 707, INSERM, F-75005 Paris, France; <sup>4</sup>INSERM U707, F-75012 Paris, France; <sup>5</sup>Central Hospital, BP-16237 Yaoundé, Cameroon; <sup>6</sup>University Montpellier 01, UMR 145, IRD, F-34394 Montpellier, France; <sup>7</sup>IRD, F-34394 Montpellier, France; <sup>8</sup>National Institute of Statistics, BP-134 Yaoundé, Cameroon; <sup>9</sup>National AIDS Control Committee, Yaoundé, Cameroon; <sup>10</sup>AP-HP Hôpital Pitié Salpêtrière, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, F-75013 Paris, France

\*Corresponding author. University Pierre and Marie Curie, INSERM U943, F-75013, Paris, France. Tel: +33-142164269; Fax: +33-142164267; E-mail: jacques.ndawinz@ccde.chups.jussieu.fr

Received 27 September 2012; returned 28 October 2012; revised 6 December 2012; accepted 6 January 2013

**Objectives:** Many people living with HIV/AIDS in resource-limited settings begin antiretroviral therapy (ART) at low CD4 counts. Here, we investigated the simultaneous effect of individual-, facility- and regional-level factors on late ART initiation.

**Methods:** We conducted a survey in a nationally representative sample of 55 HIV treatment facilities in Cameroon. Medical records of 4935 patients >15 years of age who initiated ART in the month of October during the period 2007–10 were reviewed to gather individual characteristics. Late ART initiation was defined as CD4 count  $\leq 100$  cells/mm<sup>3</sup>. Facility- and regional-level characteristics were also collected. Two-level regression logistic models were used to identify factors associated with late ART initiation.

**Results:** Late ART initiation was associated with being a male younger than 45 years versus female younger than 45 years [adjusted OR (AOR)=1.5, 95% CI: 1.3–1.7] and initiating ART in the period 2007–09 versus 2010 (AOR=1.2, 95% CI: 1.0–1.4). Late initiation was more likely in central than in district hospitals (AOR=1.3, 95% CI: 1.1–1.6) and in hospitals without a mother-to-child transmission programme (AOR=1.9, 95% CI: 1.3–2.8). Living in a region with a higher comprehensive knowledge of HIV/AIDS was associated with not initiating ART late (AOR=0.8, 95% CI: 0.6–1.0).

**Conclusions:** This study shows that risk factors associated with late ART initiation operate at multiple levels and that multilevel interventions are therefore necessary to promote earlier HIV testing and treatment.

**Keywords:** sub-Saharan Africa, people living with HIV/AIDS, HIV treatment, risk factors, multivariate analysis

### Introduction

Sub-Saharan Africa remains the region most affected by the HIV pandemic, with an estimated 22.5 million people living with HIV/AIDS (PLWHA) in 2009, representing 68% of the global HIV-related disease burden.<sup>1</sup> Massive increases in global funding for HIV/AIDS over the past decade have enabled a rapid scale-up of antiretroviral therapy (ART) in settings most affected by HIV.<sup>2,3</sup> In sub-Saharan Africa, the number of PLWHA on ART increased from 800 000 in 2005 to ~5.1 million by the end of 2010.<sup>4</sup> However, a large proportion of adults begin ART at CD4 cell counts far below those recommended in national guidelines for resource-limited settings.<sup>5–7</sup> The timing of ART initiation is a

major determinant of the capacity for immune reconstitution. Late ART initiation is associated with poorer responses to treatment<sup>8–10</sup> and with higher morbidity and mortality.<sup>11,12</sup> Early ART initiation improves the survival and quality of life of HIV-infected individuals and also affords more rapid viral load suppression, which lowers the risk of HIV transmission.<sup>13–15</sup> It is crucial to understand the reasons for delays in medical care for HIV infection if the public health authorities are to overcome barriers to timely management.<sup>16–18</sup>

With an estimated HIV seroprevalence of 4.3%, Cameroon is among the most affected countries in central Africa.<sup>19</sup> The estimated number of PLWHA receiving ART rose from 17 000 in 2005 to 89 000 by the end of 2010,<sup>20</sup> when 38% of ART-eligible indivi-

duals were on treatment.<sup>4</sup> This rapid increase in ART access has been due to the availability of free ART in Cameroon since May 2007. However, ART is still generally started at low CD4 cell counts (median 124/mm<sup>3</sup>) in Cameroon.<sup>21</sup>

Various factors may play a role in late ART initiation, including not only individual characteristics and HIV-testing behaviours, but also healthcare access and the social environment.<sup>22–24</sup> Past studies have focused on risk factors for late ART initiation either at the individual level, at the individual level and facility level or at the facility level and regional level.<sup>7,25–28</sup> The objective of this study was to investigate the simultaneous effect of individual-, facility- and regional-level factors associated with late ART initiation in an HIV treatment programme in Cameroon.

## Methods

### HIV care and ART delivery

Before August 2010, Cameroonian national guidelines recommended ART initiation for all patients with CD4  $\leq$ 200 cells/mm<sup>3</sup> and/or advanced clinical disease.<sup>29</sup> In August 2010, Cameroon adopted the 2010 WHO guidelines, which recommend ART initiation at CD4  $\leq$ 350 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>30</sup> In late 2010, ART in Cameroon was delivered through 145 HIV treatment facilities, including 24 accredited treatment centres (ATCs) located in central and regional hospitals and also 121 district HIV management units (MUs) integrated in district-level hospitals located mainly in small towns and rural areas. Central and regional hospitals are larger and better equipped than district-level hospitals.<sup>31</sup> All ATCs, but only some MUs, are equipped with a CD4 machine to perform immunological tests and also carry out biological tests associated with HIV management. MUs provide only first-line ART regimens and normally refer complicated HIV cases and patients who require second-line regimens to their mentor ATCs, which are reference centres for ART.

### Study design

With the approval of the Cameroonian Ministry of Public Health and National Ethics Committee, we conducted a survey between January and February 2011 in a nationally representative sample of 55 HIV treatment facilities (14 ATCs and 41 MUs) out of the 145 functioning at the time of the study period. We used a two-stage cluster sampling method to select the sample. The clusters consisted of the 12 following study regions: the cities of Yaoundé and Douala and the 10 administrative regions [Centre (excluding Yaoundé), Littoral (excluding Douala), Adamawa, East, Far North, North, North West, West, South and South West]. Facilities were selected from each region. The number of facilities selected in each region was equal to the sample size (55 HIV treatment facilities) multiplied by the percentage of the country's facilities functioning in the region. Each facility was then randomly selected with a probability proportional to its size (i.e. the number of HIV-infected patients in care in the facility). Finally, in each selected facility, we included PLWHA initiating ART during the month of October during the period 2007–10; October was the month with the highest enrolment figures.

The medical records of all PLWHA >15 years of age who initiated ART in the month of October during the years 2007, 2008, 2009 and 2010 were used to gather sociodemographic, clinical and biological data. When the medical records were missing, we retrieved data from pharmacy registers or any other available files. Data were collected with a standardized questionnaire by trained abstractors, who were supervised by medical staff and statisticians of the National Institute of Statistics of Cameroon. The characteristics of the HIV treatment facilities participating in the survey were collected during interviews with site staff. In addition, data collected through population-based household interviews

during the Cameroon national demographic and health survey (DHS; 2004) were used to construct regional-level variables (i.e. HIV prevalence, HIV/AIDS knowledge, attitudes and behaviours).<sup>32</sup> DHSs are nationally representative household surveys that provide data for a wide range of monitoring and impact evaluation indicators in the areas of population, health and nutrition. In Cameroon, the 2004 DHS included about 15 000 individuals aged 15–59 years and was conducted by the Cameroonian national institute of statistics with the collaboration of the ministry of public health.<sup>33</sup>

### Data collection

We collected the following individual-level variables: gender, age at ART initiation, locality of residence, road distance to the closest HIV treatment facility, living area (urban/rural), last CD4 count before ART initiation, date of last CD4 count before ART initiation, date of ART initiation and WHO clinical stage at ART initiation.

At the facility level, we collected (i) site characteristics: whether the facility was an ATC or an MU, the number of beds in the facility and the availability of a CD4 cell counter (on site/off site); (ii) programme characteristics: research of missed visits (none, ART only or both ART and pre-ART), individual psychosocial support, voluntary counselling and testing (VCT), tuberculosis (TB) treatment, prevention of mother-to-child transmission (PMTCT), HIV awareness activities (on site/off site) and number of PLWHA associations affiliated with the facility; and (iii) programme burden data: number of providers (doctors, nurses, social workers and community health workers) and cumulative number of patients in care.

Regional-level variables included HIV prevalence rates and percentages of respondents (i) with comprehensive knowledge of HIV/AIDS; (ii) willing to take care of AIDS patients; (iii) knowing that condom use prevents HIV transmission; (iv) knowing that having only one uninfected faithful sexual partner prevents HIV transmission; (v) knowing that both condom use and having only one uninfected faithful sexual partner prevents HIV transmission; and (vi) having never been tested for HIV. In the DHS methodology, respondents were considered having comprehensive knowledge about HIV/AIDS if they (i) knew that consistent use of condoms during sexual intercourse and having only one uninfected faithful sexual partner can reduce the chance of getting HIV; (ii) knew that a healthy looking person can have HIV; and (iii) rejected misconceptions that AIDS can be transmitted by mosquito bites and/or supernatural means.

### Definition of late ART initiation

Multiple definitions of late ART initiation are used in the literature. In resource-limited settings, late ART initiators are variously defined as patients with CD4  $\leq$ 50 cells/mm<sup>3</sup> or CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup> and/or WHO HIV clinical stage 3 or 4 at ART initiation.<sup>7,25–28</sup> Here, we defined late ART initiation as having CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup> at ART initiation. We did not include the WHO clinical stage, because of possible misclassification in the medical records.<sup>34</sup> In the sensitivity analyses, we repeated the analysis using CD4  $\leq$ 50 cells/mm<sup>3</sup> as the criterion for late ART initiation.

### Statistical analysis

We used  $\chi^2$  tests (for categorical variables) and median tests (for continuous variables) to compare differences in sociodemographic and clinical characteristics according to the year of ART initiation.

We explored individual-, facility- and regional-level explanatory variables (factors) associated with late ART initiation (CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>) by using multilevel logistic regression models. To decide upon the number of levels to incorporate in the model, we performed an analysis of variance. We found that the between-facility variance (level 2) was

significantly different from zero while the between-region variance (level 3) was zero in the empty model. We thus conducted a two-level regression analysis, with individuals (level 1) nested within facilities (level 2); this model takes into account the correlation in the outcome between individuals within each facility-level unit.<sup>35-38</sup> The effects of regional (level 3) variables on the outcome variable were estimated within the two-level hierarchical model by assigning the same level 3 information to each patient living in the corresponding region.<sup>39,40</sup>

Continuous variables were categorized into tertiles or quartiles according to their distribution observed in the study. When independent variables had missing data, we added an additional category for the missing values and tested the effect of missing data on the outcome variable.

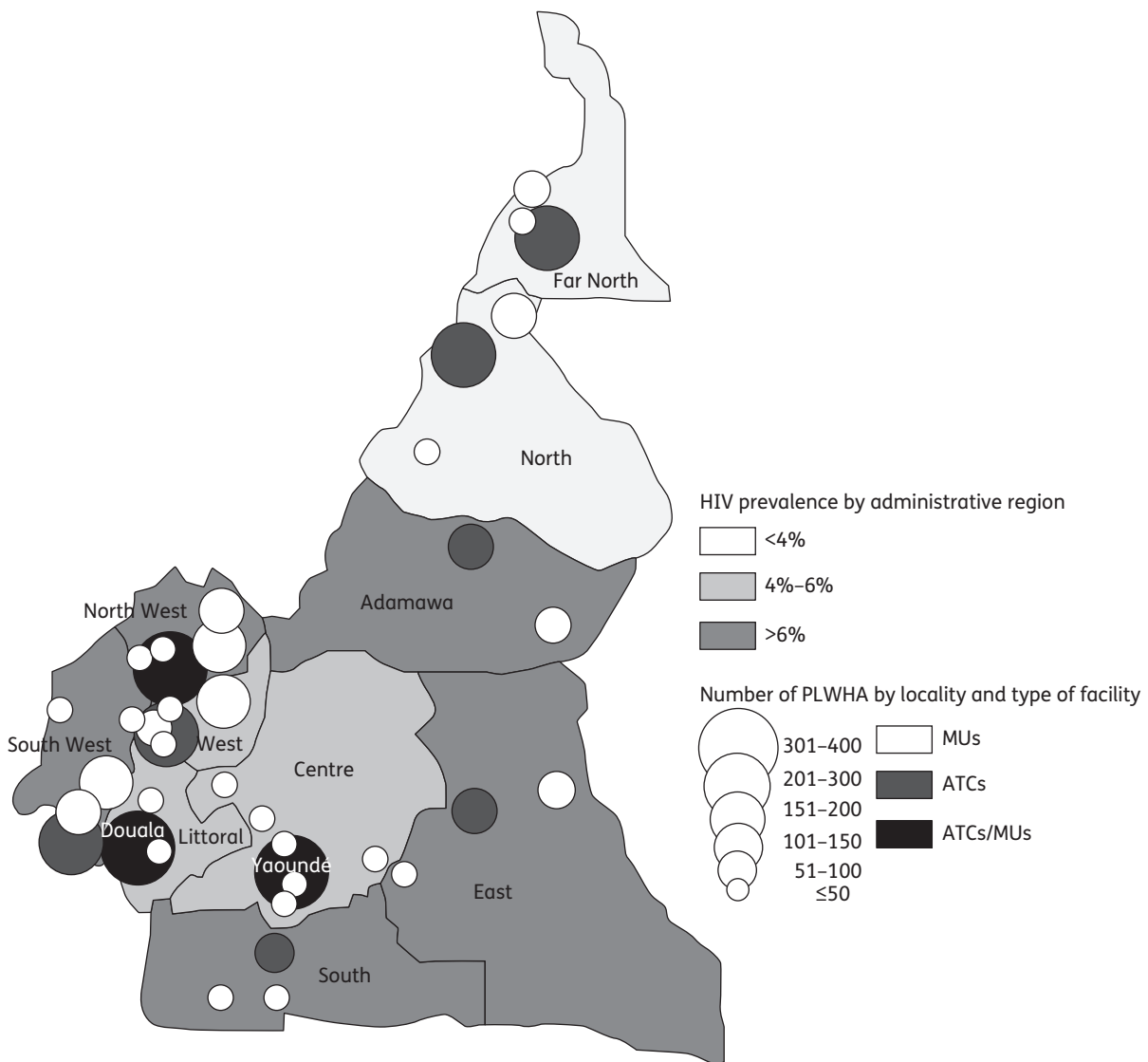
All factors with *P* values  $\leq 0.20$  in the bivariate regression analyses were included in the multivariate analyses. Interactions between variables were tested. Multicollinearity was assessed by calculating Cramer's V correlation coefficients. Two variables were considered collinear if the correlation coefficient was  $>0.70$ .<sup>41</sup> In this case, the least

significant variable (with the largest *P* value) of the collinear variables was removed from the multivariate analysis. We used the 'xtmelogit' command of Stata 11.0 software to perform backward stepwise selection procedures, retaining in the final models all factors with *P* values  $\leq 0.05$ .<sup>42</sup> The goodness of fit of the model was assessed by using the Hosmer-Lemeshow test.<sup>43</sup>

## Results

### Baseline characteristics

Regional HIV prevalence rates in Cameroon, the location of HIV treatment facilities participating in the survey and the number of PLWHA included in each locality are shown in Figure 1. We collected data on 4935 PLWHA (>15 years of age) who initiated ART in the month of October during the period 2007-10, in 55 HIV treatment facilities (Table 1). Among PLWHA who initiated ART



**Figure 1.** Regional HIV prevalence rates in Cameroon and numbers of PLWHA included in each locality. The circles represent the localities surveyed, the size of each circle indicates the number of PLWHA included in the locality and the shading specifies the type of facility.

**Table 1.** Sociodemographic and biological characteristics of PLWHA >15 years of age initiating ART, by calendar year of ART initiation

	Total	2007	2008	2009	2010	P value <sup>a</sup>
Overall, % (n)	100.0 (4935)	26.1 (1285)	24.1 (1189)	24.6 (1216)	25.2 (1245)	
Number of facilities <sup>b</sup>	55	39	50	55	55	
Female gender, % (n)	68.1 (3329)	68.6 (871)	65.8 (774)	67.6 (815)	70.1 (869)	0.148 <sup>c</sup>
Age (years), median (IQR)	35.0 (29.0–43.0)	35.0 (29.0–43.0)	35.0 (29.0–42.0)	35.0 (29.0–42.0)	35.0 (29.0–43.0)	0.888 <sup>d</sup>
Age of males (years), median (IQR)	38.0 (33.0–45.0)	38.0 (33.0–45.0)	39.0 (33.0–45.0)	39.0 (33.0–45.0)	38.0 (33.0–46.0)	0.511 <sup>d</sup>
Age of females (years), median (IQR)	33.0 (28.0–40.0)	33.0 (28.0–42.0)	33.0 (27.0–40.0)	33.0 (28.0–40.0)	33.0 (28.0–41.0)	0.634 <sup>d</sup>
Urban area, % (n)	76.9 (3705)	76.0 (943)	77.5 (901)	75.7 (896)	78.3 (965)	0.371 <sup>c</sup>
Distance travelled to urban HIV treatment facilities <sup>e</sup> (km), median (IQR) (n)	7.7 (2.2–17.0) (3579)	8.0 (2.2–17.0) (912)	8.0 (2.2–21.6) (869)	6.4 (2.2–16.6) (870)	6.4 (2.2–17.0) (928)	0.060 <sup>d</sup>
Distance travelled to rural HIV treatment facilities <sup>e</sup> (km), median (IQR) (n)	21.0 (9.6–35.5) (877)	23.5 (8.5–35.5) (233)	19.0 (6.5–35.0) (213)	19.5 (10.2–36.0) (222)	25.1 (9.7–39.0) (209)	0.172 <sup>d</sup>
CD4 cell count (cells/mm <sup>3</sup> ), median (IQR) (n)	144 (67–223) (4154)	137 (68–202) (1027)	141 (66–207) (1034)	143 (64–225) (993)	163 (73–260) (1100)	0.002 <sup>d</sup>
CD4 cell count in males (cells/mm <sup>3</sup> ), median (IQR) (n)	130 (55–207) (1313)	116 (53–190) (320)	123 (50–196) (355)	138 (53–228) (309)	147 (69–239) (329)	0.006 <sup>d</sup>
CD4 cell count in females (cells/mm <sup>3</sup> ), median (IQR) (n)	152 (73–230) (2804)	145 (73–212) (693)	151 (74–215) (670)	147 (70–224) (674)	170 (78–263) (767)	0.025 <sup>d</sup>
CD4 count categories, % (n)						0.001 <sup>c</sup>
≤100 cells/mm <sup>3</sup>	35.5 (1474)	34.8 (357)	37.8 (391)	37.7 (374)	32.1 (352)	
101–200 cells/mm <sup>3</sup>	33.9 (1408)	39.5 (406)	35.0 (362)	31.6 (314)	29.6 (326)	
>200 cells/mm <sup>3</sup>	30.6 (1272)	25.7 (264)	27.2 (281)	30.7 (305)	38.3 (422)	
Time between last CD4 cell count and ART initiation (week), median (IQR) (n)	1.7 (1.0–3.3) (3868)	1.7 (1.0–3.6) (965)	1.6 (0.9–3.1) (982)	1.6 (1.0–3.1) (948)	1.9 (1.0–3.9) (973)	0.019 <sup>d</sup>

n, number of PLWHA with available data for each characteristic.

<sup>a</sup>The P value measures the effect of year.

<sup>b</sup>Number of HIV treatment facilities contributing data.

<sup>c</sup> $\chi^2$  tests for categorical variables.

<sup>d</sup>Median tests for continuous variables.

<sup>e</sup>Road distance between the HIV treatment facility and patient's home was measured (in km) using Google maps tools (<http://maps.google.com>).



during the study period, 68.1% were female and the median age at ART initiation was 35.0 years (IQR: 29.0–43.0). More than three-quarters (76.9%) of PLWHA were living in urban areas. The median road distance between the patient's home and the HIV treatment facility was 7.7 km (IQR: 2.7–26.1). The median CD4 cell count at ART initiation was  $144/\text{mm}^3$  (IQR: 67–223). The proportions of PLWHA with  $\text{CD4} \leq 100 \text{ cells}/\text{mm}^3$  and  $\text{CD4} > 200 \text{ cells}/\text{mm}^3$  at ART initiation were 35.5% and 30.6%, respectively. The median interval between the last CD4 cell count before ART initiation and the date of ART initiation was 1.7 weeks (IQR: 1.0–3.3). Most PLWHA characteristics at ART initiation were similar over each year included, except for the median CD4 cell counts, which rose from  $137/\text{mm}^3$  in 2007 to  $163/\text{mm}^3$  in 2010 ( $P < 0.002$ ).

### Factors associated with late ART initiation

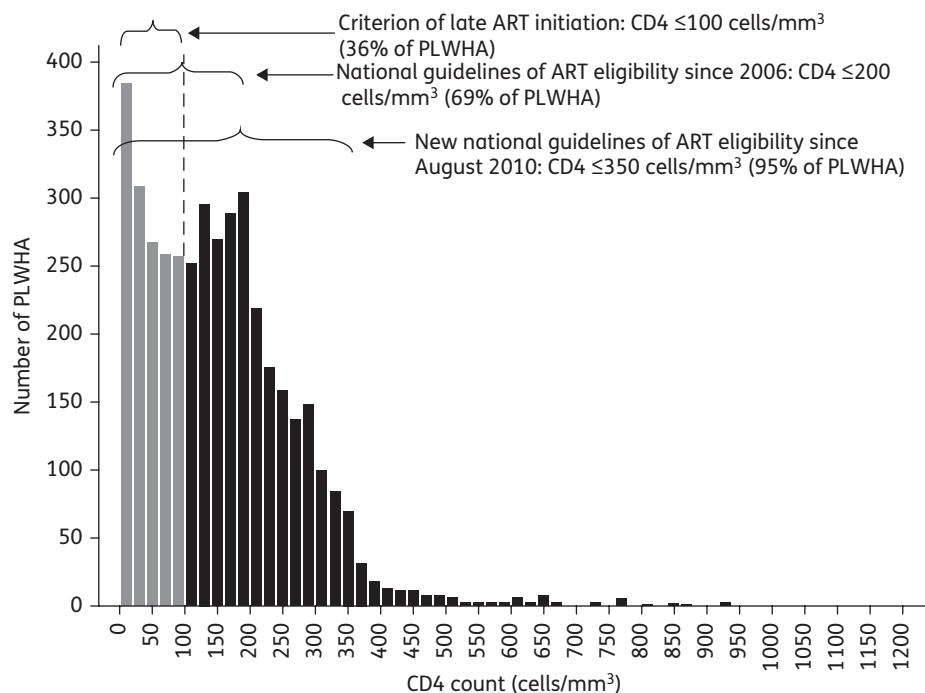
The distribution of CD4 cell counts at ART initiation among PLWHA initiating ART during the period 2007–10 is shown in Figure 2. Around 36% of PLWHA initiated ART with  $\text{CD4} \leq 100 \text{ cells}/\text{mm}^3$ .

The multivariate analysis included 4154 PLWHA (corresponding to those with available baseline CD4 cell counts) nested in 47 HIV treatment facilities located in 12 study regions; 8 out of the 55 HIV treatment facilities were excluded from the analysis because they only had patients without record of CD4 counts before ART initiation.

In bivariate analysis, individual-level factors associated with higher odds of late ART initiation included male versus female gender. Being younger than age 30 or older than age 45 was associated with lower odds of late ART initiation (Table 2).

Facility-level factors associated with higher odds of late ART initiation were enrolment in an ATC versus an MU, no PMTCT programme,  $>3$  doctors on site,  $>199$  hospital beds,  $>1700$  ART patients in care (cumulative number),  $\leq 10$  nurses per 1000 ART patients and  $\leq 20$  healthcare workers (doctors and nurses) per 1000 ART patients (Table 3). No regional-level factors were significantly associated with late ART initiation (Table 4).

We successively estimated two models in multivariate analyses. The first included individual-level factors only (level 1 model), while the second included individual-, facility- and regional-level factors (full model). We found an interaction between age and gender ( $P = 0.043$ ). In the level 1 model, after backward selection, we found that being a male younger than 45 years versus being a female younger than 45 years, living in an urban area versus a rural area and initiating ART in 2007–09 versus later were associated with higher odds of late ART initiation (Table 5). In the full model, individual-level factors independently associated with late ART initiation had ORs very close to those estimated in the level 1 model. In addition, late ART initiation was more likely in ATCs than in MUs and also in facilities without a PMTCT programme. Enrolment in a region where the proportion of individuals with comprehensive knowledge of HIV/AIDS was  $>22\%$  was associated with lower odds of late ART initiation. As shown in Figure S1 (available as Supplementary data at JAC Online), the between-facility variance in the log odds of late ART initiation estimated before controlling for explanatory variables (see Figure S1a, available as Supplementary data at JAC Online) was totally explained by the individual-, facility- and regional-level factors considered in the analyses (see Figure S1b, available as Supplementary data at JAC Online).



**Figure 2.** Distribution of CD4 cell counts at ART initiation in Cameroon, 2007–10 ( $n = 4154$ ).

**Table 2.** Crude ORs for individual-level factors associated with late ART initiation (CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>)

	Number of PLWHA (%)	CD4 $\leq$ 100 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	Crude OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
Overall	4154 (100.0)	1474 (35.5)		
Gender				
female	2804 (67.5)	932 (33.2)	1	
male	1313 (31.6)	531 (40.4)	1.34 (1.16–1.53)	<0.001
missing	37 (0.9)	11 (29.7)	0.78 (0.38–1.61)	0.501
Age at ART initiation				
16–29 years	1069 (25.7)	354 (33.1)	0.80 (0.67–0.96)	0.015
30–35 years	1081 (26.0)	404 (37.4)	0.98 (0.82–1.16)	0.784
36–44 years	1122 (27.0)	428 (38.2)	1	
$\geq$ 45 years	882 (21.3)	288 (32.7)	0.77 (0.64–0.93)	0.007
Living area				
rural	791 (19.0)	247 (31.2)	0.84 (0.70–1.01)	0.066
urban	3277 (79.0)	1195 (36.5)	1	
missing	86 (2.0)	32 (37.2)	1.07 (0.65–1.76)	0.790
Distance travelled to HIV treatment facility <sup>b</sup>				
$\leq$ 8 km	2161 (52.0)	747 (34.6)	1	
>8 km	1666 (40.1)	622 (37.3)	1.06 (0.91–1.23)	0.486
missing	327 (7.9)	105 (32.1)	0.86 (0.66–1.12)	0.268
Year of ART initiation				
2007	1027 (24.7)	357 (34.8)	1	
2008	1034 (24.9)	391 (37.8)	1.16 (0.96–1.39)	0.122
2009	993 (23.9)	374 (37.7)	1.16 (0.96–1.40)	0.124
2010	1100 (26.5)	352 (32.1)	0.92 (0.76–1.11)	0.363

n, number of PLWHA with CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>.

<sup>a</sup>Wald statistical tests.

<sup>b</sup>Road distance between the HIV treatment facility and patient's home was measured (in km) using Google maps tools (<http://maps.google.com>).

**Table 3.** Crude ORs for facility-level factors associated with late ART initiation (CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>)

	Number of HIV treatment facilities (%)	Number of PLWHA (%)	CD4 $\leq$ 100 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	Crude OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
Overall	47 (100.0)	4154 (100.0)	1474 (35.5)		
Level of decentralization healthcare delivery					
MUs	33 (70.2)	1970 (47.4)	608 (30.9)	1	
ATCs	14 (29.8)	2184 (52.6)	866 (39.7)	1.40 (1.14–1.71)	0.002
VCT programme					
yes	47 (100.0)	4154 (100.0)	1474 (35.5)	NA	NA
no	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
TB treatment programme					
no	2 (4.3)	40 (1.0)	9 (22.5)	0.58 (0.24–1.40)	0.223
yes	45 (95.7)	4114 (99.0)	1465 (35.6)	1	
PMTCT programme					
no	1 (2.1)	196 (4.7)	103 (52.6)	2.20 (1.27–3.80)	0.005
yes	46 (97.9)	3958 (95.3)	1371 (34.6)	1	
HIV awareness activities					
off site	18 (38.3)	1585 (38.2)	569 (35.9)	1.03 (0.80–1.32)	0.848
on site	25 (53.2)	2372 (57.1)	828 (34.9)	1	
missing	4 (8.5)	197 (4.7)	77 (39.1)	1.42 (0.84–2.40)	0.193

Continued

Table 3. Continued

	Number of HIV treatment facilities (%)	Number of PLWHA (%)	CD4 $\leq$ 100 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	Crude OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
Availability of CD4 cell counter					
off site	11 (23.4)	239 (5.8)	73 (30.5)	0.74 (0.50–1.11)	0.144
on site	34 (72.3)	3726 (89.7)	1330 (35.7)	1	
missing	2 (4.3)	189 (4.5)	71 (37.6)	1.13 (0.66–1.94)	0.660
Programme of research of missed visits					
none	2 (4.3)	35 (0.8)	12 (34.3)	0.84 (0.65–1.07)	0.158
ART only	29 (61.7)	2912 (70.1)	1066 (36.6)	1	
ART and pre-ART	16 (34.0)	1207 (29.1)	396 (32.8)	0.91 (0.38–2.17)	0.831
Psychosocial support					
no	8 (17.0)	811 (19.5)	309 (38.1)	1.19 (0.86–1.64)	0.297
yes	38 (80.9)	3310 (79.7)	1153 (34.8)	1	
missing	1 (2.1)	33 (0.8)	12 (36.4)	1.14 (0.46–2.81)	0.779
Number of CHWs					
$\leq$ 3	15 (31.9)	739 (17.8)	223 (30.2)	1	
4	13 (27.7)	1207 (29.0)	437 (36.2)	1.26 (0.91–1.75)	0.168
>4	16 (34.0)	2113 (50.9)	783 (37.1)	1.25 (0.93–1.68)	0.139
missing	3 (6.4)	95 (2.3)	31 (32.6)	1.14 (0.62–2.11)	0.678
Number of doctors					
1	13 (27.7)	712 (17.1)	229 (32.2)	1	
2–3	18 (38.3)	1358 (32.7)	423 (31.2)	1.05 (0.78–1.43)	0.742
>3	16 (34.0)	2084 (50.2)	822 (39.4)	1.41 (1.05–1.88)	0.022
Number of nurses					
$\leq$ 3	17 (36.2)	1196 (28.8)	459 (38.4)	1	
4–7	15 (31.9)	1390 (33.4)	492 (35.4)	0.88 (0.65–1.18)	0.383
>7	11 (23.4)	1404 (33.8)	472 (33.6)	0.86 (0.64–1.15)	0.310
missing	4 (8.5)	164 (4.0)	51 (31.1)	0.80 (0.49–1.32)	0.391
Number of social workers					
0	16 (34.0)	847 (20.4)	304 (35.9)	1	
1–2	17 (36.2)	1929 (46.4)	667 (34.6)	1.12 (0.81–1.55)	0.506
>2	11 (23.4)	1283 (30.9)	472 (36.8)	1.24 (0.88–1.75)	0.220
missing	3 (6.4)	95 (2.3)	31 (32.6)	1.09 (0.57–2.08)	0.800
Number of beds					
$\leq$ 50	12 (25.5)	771 (18.6)	226 (29.3)	1	
51–99	12 (25.5)	559 (13.5)	191 (34.2)	1.32 (0.93–1.89)	0.121
100–199	11 (23.5)	1129 (27.2)	382 (33.8)	1.32 (0.95–1.81)	0.096
>199	12 (25.5)	1695 (40.8)	675 (39.8)	1.60 (1.18–2.19)	0.003
Cumulative number of ART patients					
$\leq$ 200	12 (25.5)	102 (2.5)	27 (26.5)	1	
201–650	12 (25.5)	413 (9.9)	134 (32.5)	1.34 (0.77–2.32)	0.295
651–1700	11 (23.5)	1085 (26.1)	365 (33.6)	1.41 (0.84–2.38)	0.199
>1700	12 (25.5)	2554 (61.5)	948 (37.1)	1.67 (1.00–2.78)	0.050
Number of doctors per 1000 ART patients					
$\leq$ 3	19 (40.4)	2813 (67.7)	970 (34.5)	1	
3.1–8	14 (29.8)	1102 (26.5)	424 (38.5)	1.07 (0.82–1.40)	0.597
>8	14 (29.8)	239 (5.8)	80 (33.5)	0.91 (0.63–1.33)	0.636
Number of nurses per 1000 ART patients					
$\leq$ 5	15 (31.9)	2437 (58.7)	927 (38.0)	1	
5.1–10	12 (25.5)	1106 (26.6)	366 (33.1)	0.81 (0.63–1.05)	0.109

Continued

**Table 3.** *Continued*

	Number of HIV treatment facilities (%)	Number of PLWHA (%)	CD4 $\leq$ 100 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	Crude OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
>10	16 (34.1)	447 (10.7)	130 (29.1)	0.64 (0.47–0.88)	0.005
missing	4 (8.5)	164 (4.0)	51 (31.1)	0.76 (0.48–1.20)	0.238
Number of healthcare workers (doctors and nurses) per 1000 ART patients					
$\leq$ 7	14 (29.8)	2308 (55.5)	840 (36.4)	1	
7.1–20	15 (31.9)	1453 (35.0)	524 (36.1)	0.99 (0.77–1.27)	0.921
>20	14 (29.8)	229 (5.5)	59 (25.8)	0.61 (0.41–0.89)	0.011
missing	4 (8.5)	164 (4.0)	51 (31.1)	0.83 (0.51–1.33)	0.433

n, number of PLWHA with CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>; CHWs, community health workers; NA, not applicable.

<sup>a</sup>Wald statistical tests.

**Table 4.** Crude ORs for regional factors associated with late ART initiation (CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>)

	Number of subnational regions (%)	Number of PLWHA (%)	CD4 $\leq$ 100 cells/mm <sup>3</sup> , n (%)	Crude OR (95% CI)	P value <sup>a</sup>
Overall	12 (100.0)	4154 (100.0)	1474 (35.5)		
Percentage HIV prevalence					
tertile 1: 1.7–5.6	4 (33.3)	1865 (44.9)	667 (35.8)	1	
tertile 2: 6.4–9.5	4 (33.3)	266 (6.4)	76 (28.6)	0.71 (0.48–1.04)	0.082
tertile 3: 9.8–12.0	4 (33.3)	2023 (48.7)	731 (36.1)	0.98 (0.76–1.25)	0.852
Percentage with comprehensive knowledge of HIV/AIDS					
tertile 1: 9.9–22.0	4 (33.3)	1092 (26.3)	423 (38.7)	1	
tertile 2: 23.3–27.7	4 (33.3)	910 (21.9)	285 (31.3)	0.75 (0.54–1.03)	0.075
tertile 3: 27.8–38.9	4 (33.3)	2152 (51.8)	766 (35.6)	0.93 (0.71–1.21)	0.570
Percentage knowing that condom use prevents HIV transmission					
tertile 1: 52.9–67.0	4 (33.3)	722 (17.4)	263 (36.4)	1	
tertile 2: 74.5–80.0	4 (33.3)	1752 (42.2)	653 (37.3)	1.07 (0.77–1.49)	0.673
tertile 3: 80.6–85.8	4 (33.3)	1680 (40.4)	558 (33.2)	0.96 (0.69–1.34)	0.812
Percentage knowing that one uninfected faithful sexual partner prevents HIV transmission					
tertile 1: 61.5–82.5	4 (33.3)	913 (22.0)	347 (38.0)	1	
tertile 2: 83.0–85.4	4 (33.3)	1764 (42.5)	629 (35.7)	1.01 (0.76–1.36)	0.921
tertile 3: 85.6–94.6	4 (33.3)	1477 (35.5)	498 (33.7)	0.90 (0.66–1.23)	0.523
Percentage knowing that both condom use and one uninfected faithful sexual partner prevents HIV transmission					
tertile 1: 45.2–61.1	4 (33.3)	722 (17.4)	263 (36.4)	1	
tertile 2: 61.8–73.4	4 (33.3)	1187 (28.6)	472 (39.8)	1.13 (0.81–1.58)	0.450
tertile 3: 73.8–80.7	4 (33.3)	2245 (54.0)	739 (32.9)	0.93 (0.68–1.28)	0.668
Percentage able to care for AIDS patients					
tertile 1: 58.1–72.8	4 (33.3)	1097 (26.4)	426 (38.8)	1	
tertile 2: 74.3–83.7	4 (33.3)	745 (17.9)	257 (34.5)	0.79 (0.56–1.11)	0.172
tertile 3: 85.1–89.5	4 (33.3)	2312 (55.7)	791 (34.2)	0.86 (0.65–1.14)	0.291
Percentage never tested for HIV					
tertile 1: 64.7–74.9	4 (33.3)	2635 (63.4)	933 (35.4)	1	
tertile 2: 75.2–81.5	4 (33.3)	781 (18.8)	268 (34.3)	0.85 (0.63–1.16)	0.316
tertile 3: 82.9–92.7	4 (33.3)	738 (17.8)	273 (37.0)	1.02 (0.75–1.40)	0.878

n, number of PLWHA with CD4  $\leq$ 100 cells/mm<sup>3</sup>.

<sup>a</sup>Wald statistical tests.

**Table 5.** Multilevel logistic regression parameter estimates of individual-, facility- and regional-level factors associated with late ART initiation

	Late ART initiation: CD4 $\leq 100$ cells/mm <sup>3</sup>			Late ART initiation: CD4 $\leq 50$ cells/mm <sup>3</sup> full model, adjusted OR (95% CI)
	empty model <sup>a</sup>	level 1 model <sup>b</sup> , adjusted OR (95% CI)	full model <sup>c</sup> , adjusted OR (95% CI)	
<b>Fixed effect</b>				
Individual-level factors				
gender and age at ART initiation <sup>d,e</sup>				
females younger than 45 years		1	1	1
females older than 45 years		0.94 (0.76–1.16)	0.95 (0.77–1.17)	0.82 (0.63–1.06)
males younger than 45 years		1.49 (1.27–1.74)	1.47 (1.25–1.72)	1.46 (1.21–1.75)
males older than 45 years		0.98 (0.77–1.23)	0.98 (0.77–1.23)	0.78 (0.58–1.04)
living area <sup>d</sup>				
rural		1	1	1
urban		1.20 (1.00–1.44)	1.16 (0.97–1.39)	1.07 (0.86–1.33)
year of ART initiation				
2010		1	1	1
2007–09		1.19 (1.02–1.39)	1.19 (1.03–1.39)	0.95 (0.79–1.13)
Facility-level factors				
level of decentralization healthcare delivery				
MUs			1	1
ATCs			1.32 (1.12–1.56)	1.58 (1.28–1.94)
PMTCT programme				
yes			1	1
no			1.88 (1.27–2.77)	1.71 (1.07–2.73)
Regional-level factors				
percentage with comprehensive knowledge of HIV/AIDS				
tertile 1: 9.9–22.0			1	1
tertile 2: 23.3–27.7			0.78 (0.62–0.98)	0.73 (0.55–0.97)
tertile 3: 27.9–38.9			0.92 (0.76–1.11)	0.83 (0.66–1.05)
<b>Random effect</b>				
Level 3: regional-level intercept variance	0.00			
Level 2: facility-level intercept variance (95% CI)	0.08 (0.04–0.17)	0.07 (0.03–0.15)	0.01 (0.00–0.11)	0.02 (0.01–0.10)
Log likelihood	–2681	–2662	–2654	–2040
Hosmer–Lemeshow test, $\chi^2$ (P value)			9.30 (0.32)	13.43 (0.10)

<sup>a</sup>The empty model is the model without explanatory variables.

<sup>b</sup>In the level 1 model, we initially included all explanatory variables with  $P$  values  $\leq 0.20$ , namely gender, age at ART initiation, living area and year of ART initiation.

<sup>c</sup>In the full model, we initially included all explanatory variables with  $P$  values  $\leq 0.20$ , namely gender, age at ART initiation, living area, year of ART initiation, level of decentralization healthcare delivery, PMTCT programme, availability of a CD4 cell counter, programme of research of missed visits, number of doctors, number of CHWs, cumulative number of ART patients, number of healthcare workers per 1000 ART patients, HIV prevalence rates, percentage of people with comprehensive knowledge of HIV/AIDS and percentage of people able to care for AIDS patients. Number of beds and number of nurses per 1000 ART patients were excluded due to collinearity with other variables.

<sup>d</sup>Results regarding the ‘missing category’ are not shown because they were not significant.

<sup>e</sup>In the final model, only being older than age 45 was found to be associated with lower odds of late ART initiation. We then decided to group the age groups 16–29, 30–35 and 36–44 to have enough power to test the interaction between age and gender.

When late ART initiation was defined by a baseline CD4 cell count of  $\leq 50/\text{mm}^3$ , the same factors were associated with late ART initiation, except for the year of ART initiation (see the right-hand column in Table 5).

## Discussion

This study is the first to investigate the simultaneous effect of individual-, facility- and regional-level factors associated with late ART initiation, defined as CD4  $\leq 100$  cells/mm<sup>3</sup>. We found

that, in Cameroon, being a male younger than 45 years rather than a female younger than 45 years, initiating ART in 2007–09 rather than later, being enrolled in an ATC versus an MU, being treated in a facility without a PMTCT programme and living in a region with low comprehensive knowledge of HIV/AIDS were associated with higher odds of late ART initiation.

The strengths of this study include the random sampling method, the large number of patients included and the multi-level approach. Although we were able to control for a wider range of factors than in previous studies, we could not investigate the association between late ART initiation and other individual factors, such as marital and pregnancy status, household income, level of education, substance use or the point of entry into HIV care (PMTCT, VCT or TB), because these data were missing from medical records or not available. In addition, the DHS data used as a source of regional-level data were collected before the study period. The use of more recent DHS data might have given different results.

Other studies in sub-Saharan Africa have shown that male gender and/or younger age were associated with late ART initiation.<sup>25–28,44–48</sup> Later ART initiation among young males could be due to longer delays from ART eligibility to ART initiation and/or to later presentation for HIV care. A recent study in Cameroon showed that young males eligible for ART were less likely to begin treatment.<sup>49</sup> However, only a small minority of patients eligible for ART (7%) were not treated. This suggests that late ART initiation among young males in Cameroon is due to late presentation rather than to longer delays from ART eligibility to ART initiation. PLWHA who began ART in 2010 were less likely to be treated late than those who began ART in the period 2007–09. This encouraging trend, which has also been found in other sub-Saharan African countries,<sup>7,27</sup> probably reflects recent changes in national guidelines on ART eligibility. In August 2010, Cameroon adopted the revised 2010 WHO guidelines recommending ART initiation at  $CD4 \leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (compared with  $\leq 200$  cells/mm<sup>3</sup> previously).<sup>29,30</sup> Thus, the CD4 count at ART initiation might have risen because HIV-infected patients who were already in care and who had CD4 cell counts between 200 and 350/mm<sup>3</sup> became eligible for ART under the new guidelines. Another explanation for the rising CD4 count at ART initiation could be a result of increasing efforts to scale-up ART in Cameroon since 2007, the year when ART became free. The sickest pool of patients (i.e. the ones diagnosed before 2007 and waiting for free ART) could have been treated at the beginning of free drug availability. Nevertheless, when late treatment was defined as ART initiation at  $CD4 \leq 50$  cells/mm<sup>3</sup>, the year of ART initiation was no longer significantly associated with late treatment. Thus, despite the new guidelines on ART, some HIV-infected individuals still present very late.

At the facility level, we found that PLWHA initiating ART in central- and regional-level hospitals (ATCs) had higher odds of initiating ART late than those enrolled in district hospitals (MUs). Other studies in sub-Saharan Africa showed that PLWHA initiating ART in urban centres had lower CD4 counts at ART initiation than those initiating ART in rural centres.<sup>7,27,50</sup> The proximity of district hospitals could explain earlier access to treatment after HIV diagnosis and, thus, earlier ART initiation. A more 'mature' HIV epidemic in large cities than in small localities could also be a reason for later ART initiation among patients attending ATCs.<sup>51</sup> Other possible explanations are that severely immunocompromised patients diagnosed in MUs are referred

to ATCs and/or ATCs attract more patients with advanced HIV infection than MUs, because ATCs are associated with large hospitals where HIV infection could be diagnosed during inpatient management. However, limited data exist on the referral pattern of patients initiating ART in medical records; therefore, we could not study its impact on the timing of ART initiation. These findings show that decentralization of HIV care has allowed some patients to access and initiate treatment earlier: the ones enrolled in care at the district level. However, for the decentralization of HIV care to be completely successful in Cameroon,<sup>21</sup> some efforts now have to be made to understand and solve the issue of later ART initiation of patients enrolled in central- and regional-level hospitals.

We also found that presentation to facilities where PMTCT programmes are available was associated with earlier ART initiation. As shown in other studies,<sup>7,27</sup> this result suggests that stronger linkage with PMTCT programmes may enable earlier ART initiation. VCT and TB treatment programmes are also critical entry points for HIV care;<sup>52–54</sup> however, as these programmes are available in almost all HIV treatment centres in Cameroon,<sup>20</sup> we could not evaluate their impact on the timing of ART initiation. Additional individual data, such as the pregnancy status of females at ART initiation and the point of entry into HIV care (PMTCT, VCT or TB), are needed to further investigate the impact of PMTCT, TB and VCT programmes on the timing of ART initiation.

At the regional level, we found that living in a region where comprehensive knowledge of HIV/AIDS was high was associated with not initiating ART late. This result, which was also found in other sub-Saharan African countries,<sup>7</sup> demonstrates that HIV/AIDS education programmes at the population level can increase awareness and knowledge of serostatus in ways that may have an impact on population health.

In conclusion, the scale-up of free ART has drastically improved access to treatment in developing countries,<sup>55</sup> but too many patients continue to initiate ART late in the infection. Our study shows that risk factors associated with late ART initiation in Cameroon are multidimensional and operate at the individual, facility and regional levels, indicating a need for multilevel interventions to reduce late ART initiation. Such interventions should include (i) the promotion of HIV testing among young males; (ii) the strengthening of existing integrated PMTCT, VCT and TB programmes in HIV facility centres, to improve HIV testing and linkage to care; and (iii) increasing the level of knowledge about HIV/AIDS in the general population.

## Acknowledgements

We thank the trained interviewers and supervisors who participated in the survey, and the medical staff of the HIV treatment facilities, including MU Baptist Nkwen, MU Cameroon Baptist Church Mboppi Douala, MU St Luc Mbalmayo, MU Police Yaoundé, MU District Hospital (DH) Mbengwi, MU St Vincent Dschang, MU Baptist Muntengene, MU DH Ambam, ATC Bertoua, MU DH Poli, MU DH Ayos, MU DH Nylon, ATC General Hospital Yaoundé, MU Presbyterian Church Sakbayeme, MU DH Messamena, MU DH Batouri, ATC Gynaecology-Obstetrics-Pediatrics Hospital Yaoundé, MU St Albert-Le-Grand Douala, MU Mary Health Fontem, MU DH Foumban, MU DH Yabassi, ATC Ngaoundéré, ATC Ebolowa, MU DH Tombel, ATC Foundation Chantal Biya Yaoundé, MU Foundation Chantal Biya Meyomessala, MU Catholic Tokombéré, MU DH

Guider, MU DH Cité Palmiers Douala, MU DH Bangoua, MU Baptist Bansa-Kumbo, ATC Bamenda, MU DH Kumba, MU DH Nkambe, MU DH Mfou, ATC Laquintinie Douala, MU DH New-Bell Douala, MU Presbyterian Church Djoungolo Yaoundé, ATC Central Hospital Yaoundé, ATC Maroua, MU Ad Lucem Mbouda, MU DH Biyem-Assi Yaoundé, MU DH Ndikinimeki, ATC Limbe, ATC Garoua, ATC Bafoussam, ATC Jamot Yaoundé, MU DH Meiganga, MU DH Meyomessala, MU DH Kolofata, MU DH Bafut, MU DH Ebedda, MU Ad Lucem Efoke, MU DH Bogo and MU Centre Médico-Social University Ngaoundéré. We also thank the reviewers for their constructive comments and suggestions.

## Funding

This work was supported by Sidaction (AI-20-3/01649 and postdoctoral fellowship to V. S.) and the French Ministry of Education, Research and Technology (MENRT PhD fellowship to J. D. A. N.).

## Transparency declarations

None to declare.

## Author contributions

J. D. A. N., V. S., D. C., S. K.-S. and E. D. designed the research, J. D. A. N., E. M., S. T., A. A. and B. O. collected data, J. D. A. N., V. S., D. C. and B. C. analysed the data and J. D. A. N., V. S., D. C., B. C., S. K.-S. and E. D. wrote the paper.

## Supplementary data

Figure S1 is available as Supplementary data at JAC Online (<http://jac.oxfordjournals.org/>).

## References

- United Nations Programme on HIV/AIDS. *Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010*. [http://www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm) (28 November 2012, last date accessed).
- The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief. *Partnering in the Fight against HIV/AIDS*. <http://www.pepfar.gov/press/121652.htm> (28 November 2012, last date accessed).
- The Global Fund. *Making a Difference (sub-Saharan Africa): Regional Results Report 2011*. <http://www.theglobalfund.org/en/library/publications/regionaloverviews> (28 November 2012, last date accessed).
- WHO. *Global HIV/AIDS Response: Epidemic Update and Health Sector Progress Towards Universal Access: Progress Report 2011*. Geneva: WHO, 2011. [http://www.who.int/hiv/pub/progress\\_report2011/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/index.html) (28 November 2012, last date accessed).
- Keiser O, Anastos K, Schechter M et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health* 2008; **13**: 870–9.
- Nash D, Katyal M, Brinkhof MW et al. Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2008; **22**: 2291–302.
- Nash D, Wu Y, Elul B et al. 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* 2011; **25**: 1523–33.
- Huong DT, Bannister W, Phong PT et al. Factors associated with HIV-1 virological failure in an outpatient clinic for HIV-infected people in Haiphong, Vietnam. *Int J STD AIDS* 2011; **22**: 659–64.
- Khienprasit N, Chaiwarith R, Sirisanthana T et al. Incidence and risk factors of antiretroviral treatment failure in treatment-naïve HIV-infected patients at Chiang Mai University Hospital, Thailand. *AIDS Res Ther* 2011; **8**: 42.
- Perez-Molina JA, Diaz-Menendez M, Plana MN et al. Very late initiation of HAART impairs treatment response at 48 and 96 weeks: results from a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 312–21.
- Brinkhof MW, Boule A, Weigel R et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000066.
- Lawn SD, Harries AD, Anglaret X et al. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2008; **22**: 1897–908.
- Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; issue 8: CD009153.
- 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.
- Zinkernagel C, Ledergerber B, Battegay M et al. Quality of life in asymptomatic patients with early HIV infection initiating antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1999; **13**: 1587–9.
- Kranzer K, Zeinecker J, Ginsberg P et al. Linkage to HIV care and antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *PLoS ONE* 2010; **5**: e13801.
- Lawn SD, Harries AD, Wood R. Strategies to reduce early morbidity and mortality in adults receiving antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; **5**: 18–26.
- Marcellin F, Abe C, Loubiere S et al. Delayed first consultation after diagnosis of HIV infection in Cameroon. *AIDS* 2009; **23**: 1015–9.
- Cameroon National Institute of Statistics. *Cameroon: DHS/HIV 2011—Preliminary Report*. <http://www.measuredhs.com/what-we-do/survey/survey-display-337.cfm> (28 November 2012, last date accessed).
- Cameroon National AIDS Control Committee. *Activities of National Program against AIDS: Annual Report, 2010*. <http://www.cnls.org/public/web/spip.php?article74> (28 November 2012, last date accessed).
- Boyer S, Eboko F, Camara M et al. Scaling up access to antiretroviral treatment for HIV infection: the impact of decentralization of healthcare delivery in Cameroon. *AIDS* 2010; **24** Suppl 1: S5–15.
- Creel AH, Rimal RN. Factors related to HIV-testing behavior and interest in testing in Namibia. *AIDS Care* 2011; **23**: 901–7.
- Posse M, Meheus F, van Asten H et al. Barriers to access to antiretroviral treatment in developing countries: a review. *Trop Med Int Health* 2008; **13**: 904–13.
- WHO. *The Determinants of Health*. Geneva: WHO. <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en> (28 November 2012, last date accessed).
- Kigozi IM, Dobkin LM, Martin JN et al. Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **52**: 280–9.
- Lahuerta M, Hoffman S, Elul B et al. Change over time in CD4+ count and disease stage at entry into care and ART Initiation: 9 countries in sub-Saharan Africa. In: *Abstracts of the Nineteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, 2012*. Abstract 650. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA. <http://www.retroconference.org/2012b/Sessions/113.htm> (28 November 2012, last date accessed).

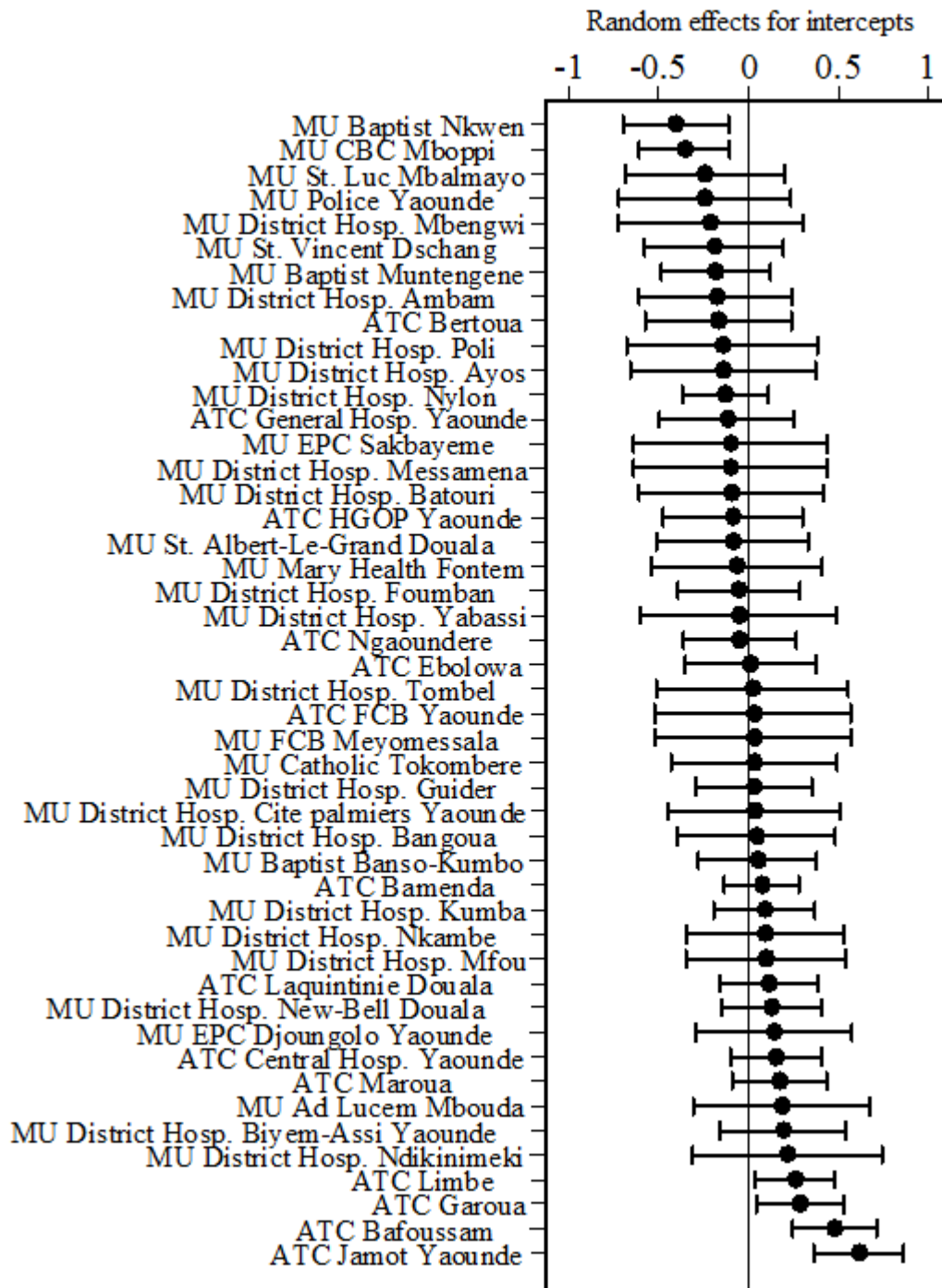
- 27 Lahuerta M, Lima J, Nuwagaba-Biribonwoha H *et al.* Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS ONE* 2012; **7**: e37125.
- 28 Muhamadi L, Tumwesigye NM, Kadobera D *et al.* Lack of pre-antiretroviral care and competition from traditional healers, crucial risk factors for very late initiation of antiretroviral therapy for HIV—a case-control study from eastern Uganda. *Pan Afr Med J* 2011; **8**: 40.
- 29 WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach (2006 Revision)*. Geneva: WHO. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/index.html> (28 November 2012, last date accessed).
- 30 WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents: Recommendations for a Public Health Approach (2010 Revision)*. Geneva: WHO. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html> (28 November 2012, last date accessed).
- 31 Gruénais ME. *Changing a Health System: The Cameroon Case*. Munster: Lit Verlag, 2002.
- 32 Cameroon National Institute of Statistics. *Cameroon Demographic and Health Survey, 2004: Final Report*. <http://www.measuredhs.com/what-we-do/survey/survey-display-232.cfm> (28 November 2012, last date accessed).
- 33 Measure DHS. *Demographic and Health Surveys. Calverton: Measure DHS, ICF International*. <http://www.measuredhs.com/What-We-Do/Survey-Types/DHS.cfm> (28 November 2012, last date accessed).
- 34 Kouanfack C, Laborde-Balen G, Aghokeng AF *et al.* WHO clinical criteria-based initiation of antiretroviral therapy: lessons from rural district hospitals in Cameroon with regard to 2009 revised WHO recommendations. *Trop Med Int Health* 2010; **15**: 580–3.
- 35 Diez Roux AV, Aiello AE. Multilevel analysis of infectious diseases. *J Infect Dis* 2005; **191** Suppl 1: S25–33.
- 36 Goldstein H. *Multilevel Statistical Models*, 4th edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2011.
- 37 Vellinga A, Bennett K, Murphy AW *et al.* Principles of multilevel analysis and its relevance to studies of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 2316–22.
- 38 Wong GY, Mason WM. The hierarchical logistic regression model for multilevel analysis. *J Am Stat Assoc* 1985; **80**: 12.
- 39 Centre for Multilevel Modeling. *Multilevel Structures and Classifications*. Bristol: Centre for Multilevel Modeling. <http://www.cmm.bris.ac.uk/lemma/file.php/13/module04c/Module4Concepts.pdf> (28 November 2012, last date accessed).
- 40 Merlo J, Chaix B, Yang M *et al.* A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: interpreting neighbourhood differences and the effect of neighbourhood characteristics on individual health. *J Epidemiol Community Health* 2005; **59**: 1022–9.
- 41 Bonate PL. The effect of collinearity on parameter estimates in nonlinear mixed effect models. *Pharm Res* 1999; **16**: 709–17.
- 42 Rabe-Hesketh S, Skrondal A. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata*, 3rd edn. College Station: Stata Press, 2012.
- 43 Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- 44 Faal M, Naidoo N, Glencross DK *et al.* Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **58**: e54–9.
- 45 Lessells RJ, Mutevedzi PC, Cooke GS *et al.* Retention in HIV care for individuals not yet eligible for antiretroviral therapy: rural KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **56**: e79–86.
- 46 Mukolo A, Villegas R, Aliyu M *et al.* Predictors of late presentation for HIV diagnosis: a literature review and suggested way forward. *AIDS Behav* 2013; **17**: 5–30.
- 47 Ochieng-Ooko V, Ochieng D, Sidle JE *et al.* Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. *Bull World Health Organ* 2010; **88**: 681–8.
- 48 Zachariah R, Tayler-Smith K, Manzi M *et al.* Retention and attrition during the preparation phase and after start of antiretroviral treatment in Thyolo, Malawi, and Kibera, Kenya: implications for programmes? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; **105**: 421–30.
- 49 Loubiere S, Boyer S, Protopopescu C *et al.* Decentralization of HIV care in Cameroon: increased access to antiretroviral treatment and associated persistent barriers. *Health Policy* 2009; **92**: 165–73.
- 50 Losina E, Bassett IV, Giddy J *et al.* The ‘ART’ of linkage: pre-treatment loss to care after HIV diagnosis at two PEPFAR sites in Durban, South Africa. *PLoS ONE* 2010; **5**: e9538.
- 51 Measure DHS. *HIV Prevalence Estimates from the Demographic and Health Surveys*. Calverton: Measure DHS, ICF International. <http://www.measuredhs.com/publications/publication-OD51-Other-Documents.cfm> (28 November 2012, last date accessed).
- 52 Achanta S, Kumar AM, Nagaraja SB *et al.* Feasibility and effectiveness of provider initiated HIV testing and counseling of TB suspects in Vizianagaram district, South India. *PLoS ONE* 2012; **7**: e41378.
- 53 Matovu JK, Makumbi FE. Expanding access to voluntary HIV counselling and testing in sub-Saharan Africa: alternative approaches for improving uptake, 2001–2007. *Trop Med Int Health* 2007; **12**: 1315–22.
- 54 Msuya SE, Mbitzo EM, Hussain A *et al.* Low male partner participation in antenatal HIV counselling and testing in northern Tanzania: implications for preventive programs. *AIDS Care* 2008; **20**: 700–9.
- 55 Cleary S. Equity and efficiency in scaling up access to HIV-related interventions in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; **5**: 210–4.



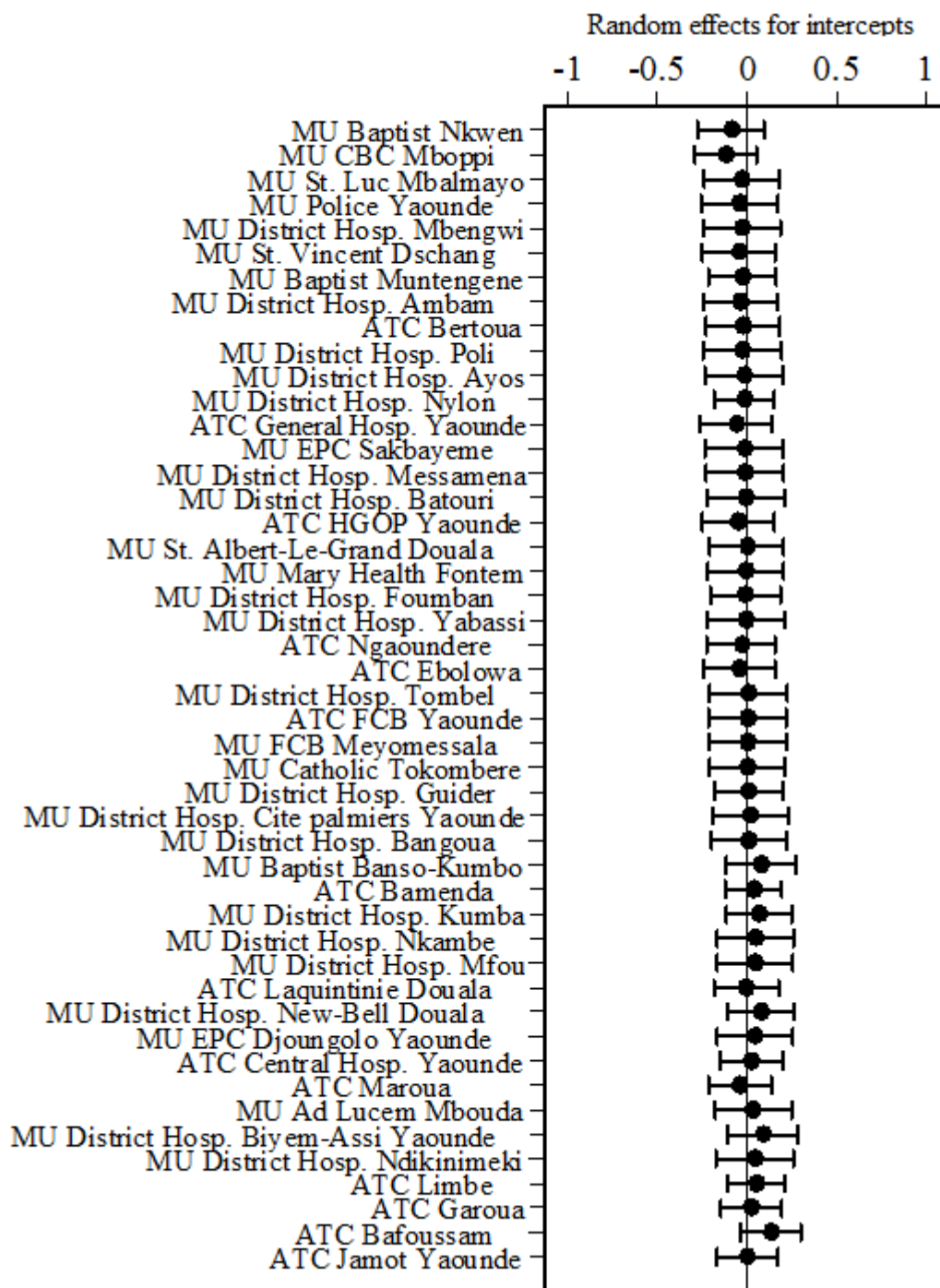
## Supplementary data

**Figure S1.** HIV treatment facility shrunken residuals variation with 95% CIs for the log odds of late ART initiation ( $CD4 \leq 100$  cells/mm<sup>3</sup>) from: (a) model without factors; and (b) model with all factors (full model 1).

(a)



(b)



IV.3. Article 4 : New indicators for delay in initiation of antiretroviral  
treatment : estimates for Cameroon

Jacques DA Ndawinz et al.

## Delay in starting antiretrovirals, Cameroon

This online first version has been peer-reviewed, accepted and edited,  
but not formatted and finalized with corrections from authors and proofreaders.

### New indicators for delay in initiation of antiretroviral treatment: estimates for Cameroon

Jacques DA Ndawinz,<sup>a</sup> Xavier Anglaret,<sup>b</sup> Eric Delaporte,<sup>c</sup> Sinata Koulla-Shiro,<sup>d</sup> Delphine Gabillard,<sup>b</sup> Albert Minga,<sup>e</sup> Dominique Costagliola<sup>a</sup> & Virginie Supervie<sup>a</sup>

<sup>a</sup> INSERM, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR\_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France.

<sup>b</sup> INSERM, Université Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie et Biostatistique, Bordeaux, France.

<sup>c</sup> IRD, Université de Montpellier 1, Montpellier, France.

<sup>d</sup> Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Yaoundé, Yaoundé, Cameroon.

<sup>e</sup> Programme PACCI, Site ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Correspondence to Virginie Supervie (email: virginie.supervie@inserm.fr).

(Submitted: 24 September 2014 – Revised version received: 9 April 2015 – Accepted: 10 April 2015 – Published online: 1 June 2015)

#### Abstract

**Objective** To propose two new indicators for monitoring access to antiretroviral treatment (ART) for human immunodeficiency virus (HIV); (i) the time from HIV seroconversion to ART initiation, and (ii) the time from ART eligibility to initiation, referred to as delay in ART initiation. To estimate values of these indicators in Cameroon.

**Methods** We used linear regression to model the natural decline in CD4+ T-lymphocyte (CD4+ cell) numbers in HIV-infected individuals over time. The model was fitted using data from a cohort of 351 people in Côte d'Ivoire. We used the model to estimate the time between seroconversion and ART initiation and the delay in ART initiation in a representative sample of 4154 HIV-infected people who started ART in Cameroon between 2007 and 2010.

**Findings** In Cameroon, the median CD4+ cell counts at ART initiation increased from 140 cells/ $\mu$ l (interquartile range, IQR: 66 to 210) in 2007–2009 to 163 cells/ $\mu$ l (IQR: 73 to 260) in 2010. The estimated average time from seroconversion to ART initiation decreased from 10.4 years (95% confidence interval, CI: 10.3 to 10.5) to 9.8 years (95% CI: 9.6 to 10.0). Delay in ART initiation increased from 3.4 years (95% CI: 3.1 to 3.7) to 5.8 years (95% CI: 5.6 to 6.2).

**Conclusion** The estimated time to initiate ART and the delay in ART initiation indicate that progress in Cameroon is insufficient. These indicators should help monitor whether public health interventions to accelerate ART initiation are successful.

## Introduction

Early initiation of antiretroviral treatment (ART) is needed to reduce morbidity and mortality from human immunodeficiency virus (HIV) infection and to reduce HIV transmission.<sup>1,2</sup> The CD4+ T-lymphocyte (CD4+ cell) threshold for ART eligibility in World Health Organization (WHO) guidelines have changed several times. In 2006, HIV-infected individuals with 200 CD4+ cells/ $\mu$ L or less were eligible for ART. In 2010, 350 cells/ $\mu$ L was the threshold. In 2013, the threshold was raised to 500 cells/ $\mu$ L, but the guidance was to prioritize individuals with advanced HIV disease or less than 350 cells/ $\mu$ L.<sup>3-5</sup>

These changes in ART eligibility coincided with rapid scaling-up of ART in low- and middle-income countries. In sub-Saharan Africa, the number of people receiving ART increased from 100 000 in 2003 to 9.0 million in 2013.<sup>6</sup> Between 2006 and 2011, the median CD4+ cell count increased from 238 to 286 cells/ $\mu$ L at enrolment into care and from 125 to 185 cells/ $\mu$ L at ART initiation.<sup>7,8</sup> Thus, many people living with HIV started ART below the WHO-recommended CD4+ cell count threshold, which indicates a gap between ART guidelines and reality.

Measuring this gap at the population level and its changes over time is important to effectively monitor and evaluate programmes aimed at reducing late ART initiation. Generally, the timeliness of ART initiation is assessed by analysing the distribution of CD4+ cell counts at ART initiation and access to ART is measured by ART coverage, defined as the number of individuals receiving ART among those eligible.<sup>9</sup> However, these indicators do not quantify the time between becoming HIV-infected and the actual ART initiation nor do they measure how much time is lost between the moment – usually unobserved – when HIV-infected people reach the ART eligibility threshold and when they actually start receiving ART. Here, we propose two new population-level indicators to measure these times among HIV-infected people initiating ART: (i) the time from HIV seroconversion – i.e. the time at which the body produces detectable antibodies to HIV – to ART initiation; and (ii) the delay in ART initiation, i.e. the time between eligibility for ART and initiation of ART. To give an example, we estimated these indicators for Cameroon, where ART became freely available in May 2007 and the number of people living with HIV receiving ART increased from 17 000 in 2005 to 132 000 by the end of 2013.<sup>6</sup>

## Methods

### Data sources

Our approach requires two data sets. First, data on CD4+ cell counts at ART initiation among individuals who are representative of the population of interest. Second, data on the natural history of the CD4+ cell count decline during HIV infection.

The first data set was obtained from a survey conducted in a representative sample of 55 HIV-care facilities in Cameroon. The design of this survey has been described elsewhere.<sup>10</sup> Briefly, the medical records of 4154 people older than 15 years, living with HIV and who started ART in the month of October in the years 2007–2010 were reviewed to obtain sociodemographic and CD4+ cell count data, including gender, age at ART initiation, date of ART initiation and CD4+ cell count before ART initiation. Most participants were women (2829, 68.1%), and median age at ART initiation was 35 years (Table 1).

The second data set can be obtained from an observational cohort including individuals with a known or reliably estimated date of HIV seroconversion and repeated measurements of the CD4 cell count over time. As there was no such cohort study in Cameroon, we used data from a cohort of blood donors who had documented seroconversion between donations in Côte d'Ivoire (ANRS 1220 Primo-CI study).<sup>11,12</sup> Blood donors had been invited to participate if they met the following criteria: diagnosed with HIV during a blood donation; HIV-seronegative at the preceding donation; less than 36 months had elapsed since seroconversion. The date of seroconversion was estimated as the midpoint between the last negative and the first positive HIV test. We used data on 351 cohort participants in our analyses, with 3037 CD4+ cell count measurements before ART initiation or death; CD4+ cell counts obtained more than 10 years after seroconversion were discarded to avoid a selection bias for slow progressors. Median age at seroconversion was 28.8 years and 60.7% (213) were men (Table 2). Blood samples from the participants were collected at inclusion into the cohort and every six months thereafter to measure the CD4+ cell count.

### Analyses

The analysis was completed in three steps. First, we modelled the natural decline in CD4+ cell counts in HIV-infected individuals who had not yet received ART, using data from the seroconversion cohort. Second, we used the model to estimate the average time from seroconversion to eligibility for ART in this cohort. Third, we used the model and data on CD4+ cell counts at ART initiation in Cameroon to estimate the average time between

seroconversion and ART initiation in Cameroon. Then, we calculated the delay in ART initiation in Cameroon by subtracting the average time between HIV seroconversion and ART eligibility from the average time between HIV seroconversion and ART initiation.

We first used a linear mixed model<sup>13</sup> to describe the natural decline in CD4+ cell numbers in ART-naïve HIV-infected individuals with estimated dates of HIV seroconversion and repeated measurements of the CD4+ cell count over time. To take into account the correlation of repeated measurements in a given individual, the parameters were allowed to vary from one individual to another through a random intercept and slope. CD4+ cell count data were square-root transformed to normalize their distribution.<sup>14</sup> The model equations are as follows:

$$\begin{cases} \sqrt{CD4_{ij}} = \sqrt{CD4_{i0}} + \beta_{i1}t_{ij} + \varepsilon_{ij} \\ \sqrt{CD4_{i0}} = \alpha_0 + \alpha_1x_{ij1} + \dots + \alpha_kx_{ijk} + b_{i0} \\ \beta_{i1} = \beta_0 + \beta_1x_{ij1} + \dots + \beta_kx_{ijk} + b_{i1} \end{cases} \quad (1)$$

where  $CD4_{ij}$  is the CD4+ cell count measured at the  $j$ th visit of the  $i$ th individual,  $CD4_{i0}$  is the estimated CD4+ cell count at HIV seroconversion, defined as time 0 in the model;  $\beta_{i1}$  is the CD4+ cell count slope;  $t_{ij}$  is the interval from the estimated date of seroconversion to the  $j$ th visit; and  $\varepsilon_{ij}$  is the residual error.

Both the CD4+ cell count at seroconversion and the CD4+ slope may be influenced by covariates.  $x_{ijk}$  represents the  $k$ th covariate;  $\alpha_k$  and  $\beta_k$  are respectively the fixed-effect intercept and slope for the  $k$ th covariate;  $\alpha_0$  and  $\beta_0$  are respectively the baseline intercept and slope; and  $b_{i0}$  and  $b_{i1}$  are respectively the random intercept and slope for the  $i$ th individual.

$\varepsilon_{ij}$ ,  $b_{i0}$  and  $b_{i1}$  were assumed to be normally distributed. The correlation between individual CD4+ cell counts at seroconversion and subsequent individual slopes was handled through an unstructured covariance matrix of random effects.

From Equation (1), we derived the time from seroconversion to any given CD4+ cell count:

$$t_i = \frac{\sqrt{CD4_x} - E(\sqrt{CD4_{i0}})}{E(\beta_{i1})} \quad (2)$$

where  $CD4_x$  is a given CD4+ cell count,  $E(\sqrt{CD4_{i0}})$  and  $E(\beta_{i1})$  are expected values of  $\sqrt{CD4_{i0}}$  (the square root of the CD4+ cell counts at seroconversion) and  $\beta_{i1}$ , (rate of CD4+ cell count decline) obtained by fitting Equation (1) to data from seroconverters.



Second, we used Equation (2), to calculate, for each seroconverter, the time from seroconversion to specified CD4+ count thresholds. From these individual times we calculated the average time from seroconversion to ART eligibility.

Third, we calculated the time from seroconversion to ART initiation, using Equation (2), we need to know the CD4+ cell count at ART initiation, the CD4+ cell count at HIV seroconversion and the average rate of CD4+ cell count decline. Many HIV-infected individuals starting ART have only one available CD4+ cell count before ART initiation, because they are already eligible for ART when HIV infection is diagnosed. Thus, the CD4+ cell count at seroconversion and the rate of CD4+ cell count decline are both unknown. We generated the values of these two parameters for each HIV-infected individual starting ART by using data from seroconverters.<sup>11,12</sup> Specifically, for each individual included in the survey conducted in Cameroon, we simulated 200 sets of CD4+ cell count values at seroconversion and rates of CD4+ cell count decline, as follows. Square-root transformed values of the CD4+ cell count at HIV seroconversion and CD4+ cell count slopes in ANRS 1220 Primo-CI cohort participants were fitted with a joint bivariate normal distribution.<sup>15</sup> This distribution was used to simulate the 200 sets of values for each surveyed individual. Using each set of values, along with CD4+ cell counts measured at ART initiation and Equation (2), we calculated, for each surveyed individual, 200 time intervals between seroconversion and ART initiation. We estimated the average time from seroconversion to ART initiation by averaging the results for each surveyed individual. Finally, we calculated the delay in ART initiation.

The eligibility for ART initiation in Cameroon was raised from 200 to 350 cells/ $\mu$ L in August 2010. We therefore calculated the average time of seroconversion to ART initiation and delay in ART initiation using the estimated average time from seroconversion to 200 cells/ $\mu$ L for individuals who initiated ART before August 2010. For individuals who initiated ART after August 2010, we used the estimated average time from seroconversion to 350 cells/ $\mu$ L.

To assess the robustness of our results, we performed sensitivity analyses which considered two scenarios of HIV virulence. First we assumed higher virulence leading to 5% lower CD4+ cell count at HIV seroconversion and 5% higher CD4+ cell count slope. Second we assumed lower virulence leading to 5% higher CD4+ count at HIV seroconversion and 5% lower CD4+ cell count slope. The scenarios were motivated by findings that showed a 25% decrease in the CD4+ count at seroconversion over more than 20 years,<sup>16</sup> while our study only considered individuals who initiated ART between 2007 and 2010. We compared the results

from the sensitivity analyses with the main estimates using the Z-test. All analyses were performed using Stata version 11.1 (StataCorp. LP, College Station, United States of America).

## Results

### Model fitting

The median time between the last negative and first positive HIV test was 8.5 months and the median time from seroconversion to inclusion into the cohort was 9.0 months. The median CD4+ cell count at cohort inclusion was 450 cells/ $\mu$ L and the median number of CD4+ cell measurements per individual was eight.

By fitting the mixed model to the seroconverter data, we estimated that the mean CD4+ cell count at seroconversion was 539 cells/ $\mu$ L (95% confidence intervals, CI: 516 to 562) and that the mean CD4+ cell decline in the first year after seroconversion was 53 cells/ $\mu$ L (95% CI: 51 to 56). Higher CD4+ cell counts at cohort inclusion and longer intervals from seroconversion to cohort inclusion were associated with higher CD4+ cell counts at seroconversion ( $P < 0.001$ ; Table 3). In addition, higher CD4+ cell counts at cohort inclusion were associated with a more rapid CD4+ cell decline ( $P = 0.009$ ; Table 3). None of the other covariates was significantly associated with the intercept or slope.

### Time to ART eligibility

We replaced the parameters in Equation (2) with their estimates from the previous step to calculate the time from HIV seroconversion to ART eligibility:

$$t_i = \left( \sqrt{CD4_x} - (12.035 + 0.973t_{i1} + 0.02CD4_{i1}) \right) / (-0.676 - 0.001CD4_{i1})$$

where:  $CD4_x$  is the CD4+ cell count ART eligibility threshold,  $t_{i1}$  is the estimated number of years from seroconversion to cohort inclusion, and  $CD4_{i1}$  is the CD4+ cell count at cohort inclusion.

The average times from seroconversion to CD4+ cell counts of less than 350 and 200 cells/ $\mu$ L were 4.0 and 7.0 years, respectively. The corresponding median times were 3.8 and 7.1 years (Table 4).

### Cameroon indicators

Women had higher CD4+ cell count at ART initiation than men ( $P < 0.001$ ). The median CD4+ cell count at ART initiation increased significantly from 123 cells/ $\mu$ L in 2007–2009 to

147 cells/ $\mu\text{L}$  in 2010 among men, and from 147 cells/ $\mu\text{L}$  in 2007–2009 to 170 cells/ $\mu\text{L}$  in 2010 among women.

### ***Time to ART initiation***

The estimated average time from seroconversion to ART initiation fell from 10.4 years (95% CI: 10.3 to 10.5) in 2007–2009 to 9.8 years (95% CI: 9.6 to 10.0) in 2010 (Table 5); the corresponding median times were 9.9 and 9.2 years. The time was significantly shorter for women than men in 2007–2009 (10.2 versus 10.9 years,  $P < 0.01$ ), while the difference was no longer significant in 2010 (9.7 versus 10.0 years,  $P = 0.36$ ).

### ***Delay in ART initiation***

The estimated delay in ART initiation is shown in Table 5. Overall, the delay increased from 3.4 years (95% CI: 3.1 to 3.7) in 2007–2009 to 5.8 years (95% CI: 5.6 to 6.2) in 2010. Women had shorter delays than men (3.2 versus 3.9 years in 2007–2009, and 5.6 versus 6.0 years in 2010).

### **Sensitivity analyses**

The results from our sensitivity analysis are shown in Table 6. Assuming a 5% increase in HIV virulence led to 1.1–1.3 year shorter average time from seroconversion to ART initiation, corresponding to an 11–12% decrease ( $P < 0.0001$ ). While assuming a 5% decrease in HIV virulence led to 1.3–1.4 year longer average time, corresponding to an 11–14% increase ( $P < 0.0001$ ). In contrast, the delay in ART initiation was not significantly changed under the two sensitivity analysis scenarios except for the overall value in 2010 ( $P = 0.002$ ) and the value among women in 2010 ( $P < 0.05$ ), where we found a 9–10 % decrease when assuming a 5% increase in HIV virulence and a 12–13% increase when assuming a 5% decrease in HIV virulence.

### **Discussion**

Delays in starting ART are lost opportunities for both the individual and the community. Therefore expanding ART programmes and accelerating ART initiation will be important to control the HIV epidemic. Here, we propose a method to estimate two new population-level indicators. Delay in ART initiation quantifies the loss of opportunity for people living with HIV. The time from HIV seroconversion to ART initiation quantifies the number of years that HIV-infected individuals were able to transmit HIV.

Our approach requires two data sets. First, data on the natural history of the CD4+ cell count decline during HIV infection. Second, data on CD4+ cell counts at ART initiation

among individuals who are representative of the population of interest. The first data set can be obtained from cohort of seroconverters in a nearby country if not available in the country of interest. Such cohorts exist in low-, middle- and high-income countries.<sup>17,18</sup> The second data set is collected in most countries, as CD4+ cell count is an important parameter for the decisions of ART initiation and clinical management,<sup>19</sup> even in countries implementing ART initiation regardless of CD4+ count levels. Thus, our approach can be used to estimate the delay in ART initiation in most settings.

Our approach is based on two main assumptions. First, we converted CD4+ cell counts into time since HIV seroconversion. We assumed that individuals with low CD4+ cell counts had been infected with HIV longer than individuals with high CD4+ cell counts. This is a reasonable assumption at the population level. Other studies have used a similar approach to estimate the time from seroconversion to ART eligibility at the population level.<sup>17,18</sup> Second, we assumed that all HIV-infected individuals are eligible for ART only when the CD4+ threshold is reached. In reality, some individuals with symptomatic HIV disease are eligible for ART regardless of CD4+ cell-count.<sup>3–5</sup> Therefore, we may have overestimated the average time from seroconversion to ART eligibility and thus underestimated the delay in ART initiation. We did not account for people that have not yet initiated ART or those who die before ART initiation. Furthermore, our approach does not account for what happens after ART initiation, such as treatment adherence.

In Cameroon, we found that the time between HIV seroconversion and ART initiation fell between 2007–2009 and 2010. However, the delay in ART initiation increased during the same period because the ART eligibility threshold was lowered. We also found that women who started ART in 2007–2009 had shorter delays than men, whereas no significant sex difference was found in 2010. This reflects a small sex difference in the CD4+ cell counts at ART initiation in 2010.

## **Limitations**

As there was no available cohort of seroconverters in Cameroon, we used data from a cohort in Côte d'Ivoire. HIV type 1 (HIV-1) genetic diversity is high in Cameroon, while in Côte d'Ivoire, the HIV-1 CRF 02\_AG variant predominates.<sup>20,21</sup> However, a study conducted in Cameroon and Senegal showed no difference in clinical progression between patients infected with CRF 02\_AG and patients infected with other variants.<sup>22</sup> In addition, our estimates of the CD4+ cell count at seroconversion and the CD4+ cell count decline are similar to those obtained in other sub-Saharan countries,<sup>23</sup> suggesting that any differences in

disease progression at the population level would be small. Finally, it is conceivable that HIV has become more or less virulent over the course of the pandemic.<sup>16,24,25</sup> Our sensitivity analyses showed that changes HIV virulence affected the average time between HIV seroconversion and ART initiation, while the delay in ART initiation was less sensitive to assumptions about such changes.

The results from Cameroon show that some progress has been made in reducing ART initiation. Changes in ART guidelines and decentralization of HIV care could have affected this decrease. In particular, as new guidelines were introduced, patients in care with CD4+ cell counts above 200 cells/ $\mu$ L could have become eligible for ART and thus received ART earlier. Likewise, decentralization of HIV care could have made ART available earlier at the district level.<sup>10</sup> However, the estimated time of approximately 10 years to initiate ART and approximately 6 years for the delay in ART initiation indicate that the progress is insufficient and calls for intervention that accelerate ART initiation in Cameroon.

In conclusion, to optimize the control of HIV infection both at individual and community level, ART initiation will need to accelerate to close the gap between the WHO-recommended and actual timing of ART initiation. The proposed indicators should help monitor whether public health interventions are successful in achieving these goals.

## **Acknowledgements**

We thank the ANRS 120 Primo-CI Group, the trained interviewers and supervisors and the medical staff from the following HIV treatment facilities: MU Baptist Nkwen, MU Cameroon Baptist Church Mboppi Douala, MU St Luc Mbalmayo, MU Police Yaoundé, MU District Hospital Mbengwi, MU St Vincent Dschang, MU Baptist Muntengene, MU DH Ambam, ATC Bertoua, MU DH Poli, MU DH Ayos, MU DH Nylon, ATC General Hospital Yaoundé, MU Presbyterian Church Sakbayeme, MU DH Messamena, MU DH Batouri, ATC Gynaecology-Obstetrics-Pediatrics Hospital Yaoundé, MU St Albert-Le-Grand Douala, MU Mary Health Fontem, MU DH Foumban, MU DH Yabassi, ATC Ngaoundéré, ATC Ebolowa, MU DH Tombel, ATC Foundation Chantal Biya Yaoundé, MU Foundation Chantal Biya Meyomessala, MU Catholic Tokombéré, and MU DH Guider, MU DH Cité Palmiers Douala, MU DH Bangoua, MU Baptist Banso-Kumbo, ATC Bamenda, MU DH Kumba, MU DH Nkambe, MU DH Mfou, ATC Laquintinie Douala, MU DH New-Bell Douala, MU Presbyterian Church Djoungolo Yaoundé, ATC Central Hospital Yaoundé, ATC Maroua, MU Ad Lucem Mbouda, MU DH Biyem-Assi Yaoundé, MU DH Ndikinimeki, ATC Limbe, ATC Garoua, ATC Bafoussam, ATC Jamot Yaoundé, MU DH Meiganga, MU DH Meyomessala, MU DH Kolofata, MU DH Bafut, MU DH Ebebda, MU Ad Lucem Efofok, MU DH Bogo and MU Centre Médico-Social University Ngaoundéré.

Authors are also affiliated as follow XA, Programme PACCI, Site ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire; ED, Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital, F-34000, Montpellier, France; SKS, Infectious Disease Unit, Yaoundé Central Hospital, Yaoundé, Cameroon; DG, Programme PACCI, Site ANRS, Abidjan, Côte d'Ivoire; AM Centre Médical de Suivi de Donneurs de Sang (CMSDS), Abidjan, Côte d'Ivoire.

### **Funding:**

This work was supported by Sidaction (AI-20-3/01649 and postdoctoral fellowship to VS), ANRS (postdoctoral fellowship to VS) and the French Ministry of Education, Research and Technology (MENRT PhD fellowship to JDAN).

### **Competing interests:**

None declared.

### **References**

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al.; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493–505. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105243> PMID:21767103
2. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):257–65. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910370> PMID:20647201
3. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach, 2006 revision. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf> [cited 2015 March 22].
4. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach, 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/> [cited 2015 March 22].
5. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf) [cited 2015 March 22].
6. The GAP report. Geneva: UNAIDS; 2014. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/gapreport/> [cited 2015 March 22].
7. Lahuerta M, Ue F, Hoffman S, Elul B, Kulkarni SG, Wu Y, et al. The problem of late ART initiation in Sub-Saharan Africa: a transient aspect of scale-up or a long-term phenomenon? *J Health Care Poor Underserved*. 2013 Feb;24(1):359–83. <http://dx.doi.org/10.1353/hpu.2013.0014> PMID:23377739
8. Lahuerta M, Wu Y, Hoffman S, Elul B, Kulkarni SG, Remien RH, et al.; Multi-level determinants of late ART initiation in sub-Saharan Africa Team and; Identifying Optimal Models of HIV Care in sub-Saharan Africa Collaboration. Advanced HIV disease at entry into HIV care and initiation of antiretroviral therapy during 2006–2011: findings from four sub-saharan African countries. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):432–41. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit724> PMID:24198226

9. Johnson LF, Boule A. How should access to antiretroviral treatment be measured? *Bull World Health Organ.* 2011 Feb 1;89(2):157–60. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.10.080911> PMID:21346928
10. Ndawinz JD, Chaix B, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Okouda B, Abanda A, et al. Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon: a representative multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun;68(6):1388–99. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt011> PMID:23391713
11. Minga A, Danel C, Abo Y, Dohoun L, Bonard D, Coulibaly A, et al. ANRS 1220 Study Group. Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull World Health Organ.* 2007 Feb;85(2):116–23. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.06.032292> PMID:17308732
12. Minga AK, Lewden C, Gabillard D, Bomisso GI, Toni TD, Emième AA, et al.; Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) 1220 Primo-CI Study Group. CD4 cell eligibility thresholds: an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters. *AIDS.* 2011 Mar 27;25(6):819–23. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834625d3> PMID:21412060
13. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics.* 1982 Dec;38(4):963–74. <http://dx.doi.org/10.2307/2529876> PMID:7168798
14. Taylor JM, Law N. Does the covariance structure matter in longitudinal modelling for the prediction of future CD4 counts? *Stat Med.* 1998 Oct 30;17(20):2381–94. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19981030\)17:20<2381::AID-SIM926>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19981030)17:20<2381::AID-SIM926>3.0.CO;2-S) PMID:9819834
15. Balakrishna N, Lai C. Chapter 11: Bivariate normal distribution. In: Balakrishna N, Lai C, editors. *Continuous bivariate distributions.* 2nd ed. New York: Springer; 2009. pp. 478–561.
16. Pantazis N, Porter K, Costagliola D, De Luca A, Ghosn J, Guiguet M, et al. Temporal trends in prognostic markers of HIV-1 virulence and transmissibility: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2014;1(3):e119–26. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)00002-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(14)00002-2)
17. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R, et al.; CASCADE Collaboration in EuroCoord. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm<sup>3</sup>: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(8):817–25. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir494> PMID:21921225
18. Wandel S, Egger M, Rangsri R, Nelson KE, Costello C, Lewden C, et al.; eligibility for ART in lower income countries (eART-linc) collaboration. Duration from seroconversion to eligibility for antiretroviral therapy and from ART eligibility to death in adult HIV-infected patients from low and middle-income countries: collaborative analysis of prospective studies. *Sex Transm Infect.* 2008 Aug;84 Suppl 1:i31–6. <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2008.029793> PMID:18647863
19. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T, et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2015

Feb;15(2):241–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70896-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70896-5)  
PMID:25467647

20. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*. 2011 Mar 13;25(5):679–89. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328342ff93> PMID:21297424
21. Lihana RW, Ssemwanga D, Abimiku A, Ndemi N. Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review. *AIDS Rev*. 2012 Apr-Jun;14(2):83–100. PMID:22627605
22. Laurent C, Bourgeois A, Faye MA, Mougnotou R, Seydi M, Gueye M, et al. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02\_AG strain and patients not infected with CRF02\_AG, in Western and West-Central Africa: a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis*. 2002 Aug 15;186(4):486–92. <http://dx.doi.org/10.1086/341833> PMID:12195375
23. Pantazis N, Morrison C, Amornkul PN, Lewden C, Salata RA, Minga A, et al.; CASCADE Collaboration in EuroCoord and ANRS 1220 Primo-CI Study Group. Differences in HIV natural history among African and non-African seroconverters in Europe and seroconverters in sub-Saharan Africa. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32369. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0032369> PMID:22412867
24. Herbeck JT, Müller V, Maust BS, Ledergerber B, Torti C, Di Giambenedetto S, et al. Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission. *AIDS*. 2012 Jan 14;26(2):193–205. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834db418> PMID:22089381
25. Payne R, Muenchhoff M, Mann J, Roberts HE, Matthews P, Adland E, et al. Impact of HLA-driven HIV adaptation on virulence in populations of high HIV seroprevalence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Dec 16;111(50):E5393–400. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1413339111> PMID:25453107



**Table 1. Characteristics of people living with HIV who started antiretroviral treatment, and had a measure of CD4+ cell count at treatment initiation, Cameroon 2007–2010**

<b>Characteristic</b>	<b>People who started ART <i>n</i> = 4154</b>
<b>Number of women (%)</b>	2829 (68.1)
<b>Median age at ART initiation, years (IQR)</b>	35.0 (29.0 to 43.0)
<b>Median CD4+ cell count at ART initiation, cells/<math>\mu</math>L (IQR)</b>	
2007–2009	
All	140 (66 to 210)
Women	147 (73 to 215)
Men	123 (53 to 198)
2010	
All	163 (73 to 260)
Women	170 (78 to 263)
Men	147 (69 to 239)

ART: antiretroviral therapy; IQR: interquartile range; HIV: human immunodeficiency virus.

Notes: People included in the study were older than 15 years and started ART in the month of October each year. The ART eligibility threshold was 200 cells/ $\mu$ L in 2007–2009 and 350 cells/ $\mu$ L in 2010.

**Table 2. Characteristics of ANRS 1220 Primo-CI cohort participants in Côte d'Ivoire**

<b>Characteristic</b>	<b>Cohort participants <i>n</i> = 351</b>
Number of women (%)	138 (39.3)
Median age at seroconversion, years (IQR)	28.8 (24.5 to 34.4)
Median time between last negative and first positive HIV test, months (IQR)	8.5 (3.4 to 20.3)
Median time between estimated date of seroconversion and cohort inclusion, months (IQR)	9.0 (4.9 to 18.9)
Median CD4+ cell count at cohort inclusion, cell/ $\mu$ L (IQR)	450 (313 to 612)
Median number of CD4+ cell count measurements (IQR)	8.0 (3.0 to 13.0)
Median time between two consecutive CD4+ cell count measurements, months (IQR)	6.0 (5.9 to 6.1)
Median cohort follow-up, years (IQR)	5.6 (3.6 to 8.2)

HIV: human immunodeficiency virus; IQR: interquartile range.

Data sources: ANRS 1220 Primo-CI.<sup>11,12</sup>

**Table 3. Influence of selected characteristics of ANRS 1220 Primo-CI cohort participants on the CD4+ cell count at seroconversion and its slope, as estimated from the linear mixed model**

<b>Effect</b>	<b>Coefficient (95% CI)</b>	<b>P</b>
<b>Fixed effect</b>		
Square-root CD4+ cell count intercept		
Baseline	12.035 (11.358 to 12.712)	< 0.001 <sup>a</sup>
CD4+ cell count at cohort inclusion (per 1 cell/ $\mu$ L increase)	0.020 (0.019 to 0.021)	< 0.001 <sup>a</sup>
Time from HIV seroconversion to cohort inclusion (per one-year increase)	0.973 (0.672 to 1.273)	< 0.001 <sup>a</sup>
Square-root CD4+ cell count slope (cells/ $\mu$ L decrease per year)		
Baseline	-0.676 (-0.972 to -0.379)	< 0.001 <sup>a</sup>
CD4+ cell count at cohort inclusion (per 1 cell/ $\mu$ L increase)	-0.001 (-0.001 to -0.000)	0.009 <sup>a</sup>
Time from HIV seroconversion to cohort inclusion (per one-year increase)	-0.065 (-0.186 to 0.056)	0.292 <sup>a</sup>
<b>Random effect</b>		
Intercept variance	2.007 (1.390 to 2.898)	< 0.001 <sup>b</sup>
Slope variance	0.525 (0.394 to 0.701)	
Covariance between intercept and slope	-0.165 (-0.430 to 0.101)	

CI: confidence intervals; HIV: human immunodeficiency virus.

<sup>a</sup> Wald test.

<sup>b</sup> The Likelihood Ratio test rejected the null hypothesis that all coefficients were simultaneously equal to 0.

Note: The following variables: age at seroconversion, gender, CD4+ cell count at cohort inclusion and time from seroconversion to cohort inclusion, were initially included in the multivariable analysis. We used a backward stepwise selection procedure to retain in the final model only those covariates significantly associated ( $P < 0.05$ ) with the intercept and slope.

**Table 4. Estimated time from HIV seroconversion to ART eligibility**

HIV seroconverters	2010 WHO ART eligibility threshold <sup>a</sup>		2006 WHO ART eligibility threshold <sup>b</sup>	
	Mean years (95% CI)	Median years (IQR)	Mean years (95% CI)	Median years (IQR)
All	4.0 (3.7 to 4.3)	3.8 (2.0 to 5.7)	7.0 (6.8 to 7.3)	7.1 (5.2 to 8.8)
Women	4.1 (3.6 to 4.5)	3.9 (2.2 to 5.9)	7.0 (6.6 to 7.4)	7.2 (5.3 to 8.7)
Men	4.0 (3.6 to 4.3)	3.7 (1.9 to 5.7)	7.0 (6.7 to 7.4)	7.1 (5.2 to 8.9)

ART: antiretroviral therapy; CI: confidence interval; HIV: human immunodeficiency virus; IQR: interquartile range.

<sup>a</sup> The threshold is a CD4+ cell count less than 350 cells/ $\mu$ L.

<sup>b</sup> The threshold is a CD4+ cell count less than 200 cells/ $\mu$ L.

**Table 5. Estimated time from HIV seroconversion to antiretroviral treatment initiation and delay in antiretroviral treatment initiation, Cameroon, 2007–2010**

Year of ART initiation	Time from HIV seroconversion to ART initiation		Delay in ART initiation <sup>a</sup> (95% CI)
	Mean years (95% CI)	Median years (IQR)	
<b>2007–2009</b>			
All	10.4 (10.3 to 10.5)	9.9 (7.6 to 13.1)	3.4 (3.1 to 3.7)
Women	10.2 (10.0 to 10.3)	9.7 (7.5 to 12.7)	3.2 (2.8 to 3.7)
Men	10.9 (10.6 to 11.1)	10.6 (7.9 to 13.8)	3.9 (3.5 to 4.3)
<b>2010</b>			
All	9.8 (9.6 to 10.0)	9.2 (6.6 to 12.7)	5.8 (5.6 to 6.2)
Women	9.7 (9.4 to 10.0)	9.1 (6.6 to 12.6)	5.6 (5.2 to 6.0)
Men	10.0 (9.6 to 10.5)	9.4 (6.8 to 12.9)	6.0 (5.4 to 6.6)

ART: antiretroviral therapy; CI: confidence interval; HIV: human immunodeficiency virus; IQR: interquartile range.

<sup>a</sup> The delay in ART initiation was calculated by subtracting the average time from seroconversion to ART eligibility from the average time between HIV seroconversion and ART initiation.

Note: The ART eligibility threshold was 200 cells/ $\mu$ L in 2007–2009 and 350 cells/ $\mu$ L in 2010.

Table 6. **Sensitivity analyses of estimated time from HIV seroconversion to antiretroviral treatment initiation and delay in antiretroviral treatment initiation, Cameroon, 2007–2010**

Year of ART initiation	Time from HIV seroconversion to ART initiation		Delay in ART initiation (95% CI)
	Mean years (95% CI)	Median years (IQR)	
<b>Scenario with increase in HIV virulence<sup>a</sup></b>			
2007–2009			
All	9.2 (9.0 to 9.3)***	8.6 (6.5 to 11.6)	3.2 (3.0 to 3.4)
Women	9.0 (8.8 to 9.1)***	8.4 (6.5 to 11.3)	3.0 (2.8 to 3.2)
Men	9.6 (9.4 to 9.8)***	9.2 (6.8 to 12.3)	3.6 (3.4 to 3.8)
2010			
All	8.6 (8.4 to 8.9)***	7.9 (5.6 to 11.3)	5.2 (4.9 to 5.5)*
Women	8.5 (8.2 to 8.7)***	7.8 (5.5 to 11.2)	5.1 (4.8 to 5.4)*
Men	8.9 (8.5 to 9.3)***	8.3 (5.8 to 11.6)	5.5 (5.0 to 6.0)
<b>Scenario with decrease in HIV virulence<sup>b</sup></b>			
2007–2009			
All	11.8 (11.6 to 11.9)***	11.2 (8.7 to 14.8)	3.7 (3.5 to 3.9)
Women	11.6 (11.4 to 11.7)***	10.9 (8.6 to 14.4)	3.5 (3.3 to 3.7)
Men	12.3 (12.0 to 12.6)***	11.9 (9.0 to 15.6)	4.2 (3.9 to 4.5)
2010			
All	11.1 (10.9 to 11.4)***	10.4 (7.5 to 14.4)	6.5 (6.2 to 6.8)**
Women	11.0 (10.7 to 11.3)***	10.2 (7.4 to 14.3)	6.3 (5.9 to 6.7)*
Men	11.4 (10.9 to 11.9)***	10.8 (7.8 to 14.7)	6.8 (6.2 to 7.4)

ART: antiretroviral treatment; CI: confidence interval; HIV: human immunodeficiency virus; IQR: interquartile range; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.02$ ; \*\*\* $P < 0.0001$ .

<sup>a</sup> We assumed 5% lower CD4+ count at HIV seroconversion and 5% higher CD4+ cell count slope.

<sup>b</sup> We assumed 5% higher CD4+ count at HIV seroconversion and 5% lower CD4+ cell count slope.

# **CHAPITRE V. Nouveau modèle de rétrocalcul pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH à partir des données de surveillance des personnes vivant avec le VIH mises au TARV : une application aux données du Cameroun**

---

## V.1. Introduction

L'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH au niveau national dans la majorité des pays à revenu faible ou intermédiaire repose essentiellement sur les modèles des logiciels EPP/Spectrum développés par l'ONUSIDA (Brown et al. 2006 ; Brown et al. 2008 ; Brown et al. 2010 ; Brown et al. 2014 ; Stover et al. 2008 ; Stover et al. 2012 ; Stover et al. 2013). Au cours de la dernière décennie, les estimations de l'ONUSIDA basées sur ces logiciels ont été sujettes à de nombreuses modifications. En 2007 par exemple, l'ONUSIDA a évalué la prévalence du VIH à 22,5 millions en Afrique subsaharienne (ONUSIDA/OMS 2007), soit une réduction de 9% comparativement à l'estimation de 2006 qui s'élevait à 24,7 millions (ONUSIDA/OMS 2006). L'estimation du nombre de nouvelles infections en Afrique subsaharienne a aussi été réduite de 39% au cours de la même période, passant de 2,8 millions en 2006 à 1,7 millions en 2007 (ONUSIDA/OMS 2006 ; ONUSIDA/OMS 2007). Selon le Groupe de référence de l'ONUSIDA sur les Estimations, la Modélisation et les Projections, ces fluctuations importantes entre 2006 et 2007 ne sont pas dues aux tendances de l'épidémie mais plutôt aux progrès méthodologiques des

logiciels EPP/Spectrum et aux sources de données. En effet, l'actualisation des hypothèses sur la mortalité à partir d'études récentes (Todd et al, 2007 ; Marston et al. 2007) et l'utilisation des données de prévalence des enquêtes nationales en plus des données de prévalence des sites sentinelles (Gouws et al. 2008) ont permis de mettre à jour les estimations générées dans les logiciels EPP/Spectrum en 2007. Dans ce contexte, il est essentiel de disposer d'autres méthodes basées sur des sources de données et des hypothèses différentes pour améliorer les estimations de l'incidence qui sont produites pour les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire et en particulier dans les pays d'Afrique subsaharienne, les données sur le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV sont collectées de façon obligatoire et régulière car ces données permettent de quantifier les besoins en ARV (Geng al. 2006 ; Egger et al. 2012) et d'estimer le montant des subventions des programmes de lutte contre le VIH fournies par les bailleurs de fonds. La déclaration des nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au cours du temps peut être une alternative à la DO des diagnostics du VIH qui n'existe pas dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle de rétrocalcul permettant d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH à partir des nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV. Cette approche est ensuite illustrée par une application aux données camerounaises.

## V.2. Matériels et méthodes

### V.2.1. Formulation du nouveau modèle de rétrocalcul

Le nouveau modèle de rétrocalcul est fondé sur l'idée que le nombre de PVVIH ayant initié un TARV sont le reflet des nombres de nouvelles infections survenues dans le passé. Pour connaître à quel moment les PVVIH initiant un TARV ont été infectées, il faut apporter de l'information sur la distribution des durées entre l'infection et l'initiation du TARV. En outre, il faut également inclure la probabilité de survivre jusqu'à l'initiation du TARV dans le modèle de rétrocalcul car dans beaucoup de pays, le diagnostic de l'infection par le VIH intervient tardivement dans l'histoire de la maladie. Ainsi, les personnes infectées par le VIH sont exposées à la fois aux risques de décéder d'une cause liée au VIH et d'une cause autre que le VIH. A partir de ces éléments, l'équation de convolution sur laquelle repose le nouveau modèle s'écrit de la façon suivante :

$$E(N_t) = \sum_{s=1}^t \lambda_s \times f_{t-s|t} \times S_{t-s}, \quad 1 < s \leq t \quad (\text{équation V-1}),$$

où,  $N_t$  est la variable aléatoire représentant le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au cours du temps  $t$ ,  $E(N_t)$  étant son espérance mathématique ;  $\lambda_s$  est l'espérance mathématique du nombre de nouvelles infections survenues au temps  $s$  ;  $f_{t-s|t}$  est la probabilité d'initier un TARV  $(t-s)$  unités de temps après l'infection sachant que le TARV a été initié au temps  $t$  ;  $S_{t-s}$  est la probabilité pour une PVVIH non traitée de survivre  $(t-s)$  unités de temps après l'infection. Ce modèle peut être utilisé pour faire des estimations pour différents groupes de la population.

## V.2.2. Estimation des paramètres de l'équation de convolution

Pour mettre en œuvre le modèle formulé à l'équation V-1, il faut renseigner ses différents paramètres.

### V.2.2.1. Les données de surveillance disponibles

Pour mettre en œuvre le nouveau modèle, il faut disposer d'une série temporelle des nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV. Ces nombres peuvent être catégorisés selon le sexe, l'âge ou la région de résidence. Dans la suite de ce chapitre, nous considérerons que  $N_t^{(G)}$  est le nombre de nouvelles PVVIH du groupe  $G$  ayant initié un TARV au temps  $t$ .  $G$  peut être le sexe, l'âge ou la région de résidence.  $t$  appartient à l'intervalle  $\{1, 2, \dots, T\}$ , où  $t=1$  correspond au premier temps de la série des données déclarées et  $t=T$  correspond au dernier temps.

### V.2.2.2. La probabilité d'initier un TARV après l'infection par le VIH

Dans la section IV.3, page 112, nous avons proposé une méthode pour estimer la distribution des durées entre l'infection (ou séroconversion) par le VIH et l'initiation du TARV. Il s'est agi de combiner la distribution des CD4 mesurés à l'initiation du TARV et un modèle de déclin naturel des CD4 pour estimer une distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV. Cette durée, que nous appellerons  $X$  dans la suite de ce chapitre, peut varier en fonction du groupe  $G$  et du moment (calendaire) où a été initié le TARV.

Pour faciliter les calculs, nous considérons que  $X$  est une variable aléatoire qui suit une loi de Weibull dont la fonction de répartition est :

$$F^{(G)}(X = t - s; k; \theta|t) = 1 - \exp\left[-\frac{(t-s)}{\theta_t}\right]^{k_t} \quad (\text{équation V-2}),$$



où,  $k_t$  et  $\theta_t$  sont, respectivement, les paramètres d'échelle et de forme estimés en ajustant la distribution des durées entre l'infection et l'initiation du TARV du groupe  $G$ . Ainsi, la probabilité d'initier le TARV au temps  $t$ ,  $(t-s)$  unités de temps après l'infection pour le groupe  $G$ , est définie comme suit :

$$f_{t-s|t}^{(G)} = F^{(G)}(t-s+0,5;k;\theta|t) - F^{(G)}(t-s-0,5;k;\theta|t) \quad (\text{équation V-3}).$$

#### V.2.2.1. La probabilité de survivre après l'infection par le VIH

La probabilité de survivre  $(t-s)$  unités de temps après l'infection dans le groupe  $G$  peut

être définie par la fonction de Weibull suivante :  $S_{t-s}^{(G)} = \exp\left[-\frac{(t-s)}{\theta'}\right]^{k'}$ , où  $\theta'$  et  $k'$  sont

les paramètres de forme et d'échelle pouvant être estimés si les durées médiane et moyenne de survie sont connues. Les durées médiane et moyenne de survie après l'infection par le VIH peuvent provenir des données de cohorte de PVVIH non traitées à contagé daté disponibles dans le pays ou provenant de la littérature. Lorsqu'il s'agit des données de la littérature, il est préférable d'utiliser les données provenant des méta-analyses car celles-ci sont basées sur des échantillons de grande taille.

#### V.2.2.2. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH

Supposons que  $Y_{s,t}^{(G)}$  le nombre de personnes du groupe  $G$  infectées par le VIH au temps  $s$  et ayant initié un TARV au temps  $t$  suit une loi de poisson d'espérance mathématique  $E(Y_{s,t}^{(G)}) = \lambda_s^{(G)} \times f_{t-s|t}^{(G)} \times S_{t-s}^{(G)}$  (équation V-4). Sous cette hypothèse,  $N_t^{(G)}$

est une variable aléatoire indépendante qui suit une loi de poisson d'espérance mathématique  $E(N_t^{(G)}) = \sum_{s=1}^t E(Y_{s,t}^{(G)})$ . Les  $\{n_{s,t}^{(G)}\}$  et  $\{y_t^{(G)}\}$  sont, respectivement, les réalisations de  $N_{s,t}^{(G)}$  et  $Y_t^{(G)}$ .

La fonction de la vraisemblance de  $N_t^{(G)}$  s'écrit :

$$L(\{\lambda_s^{(G)}\} | \{n_t^{(G)}\}) = \prod_{t=1}^T \frac{E(N_t^{(G)})^{n_t^{(G)}}}{n_t^{(G)}!} \times e^{-E(N_t^{(G)})} \quad (\text{équation V-5}),$$

et sa log-vraisemblance est :

$$\ln L(\{\lambda_s^{(G)}\} | \{n_t^{(G)}\}) = \sum_{t=1}^T (n_t^{(G)} \times \ln E(N_t^{(G)}) - E(N_t^{(G)}) - \ln(n_t^{(G)}!)) \quad (\text{équation V-6}),$$

$$\text{où, } E(N_t^{(G)}) = \sum_{s=1}^t \lambda_s^{(G)} \times f_{t-s|t}^{(G)} \times S_{t-s}^{(G)} \quad (\text{équation V-7}).$$

#### V.2.2.2.1. La procédure de calcul de l'incidence de l'infection par le VIH

L'algorithme **EMS** est utilisé pour obtenir les estimateurs du maximum de vraisemblance des nombres de nouvelles infections  $(\hat{\lambda}_1^{(G)}, \hat{\lambda}_2^{(G)}, \dots, \hat{\lambda}_t^{(G)})$ . La mise en œuvre de l'algorithme EMS consiste dans un premier temps (**étape E**) à estimer par une procédure itérative l'espérance mathématique des données complètes (observées ou non observées) conditionnellement au paramètre du modèle. Dans notre cas, les

$y_{s,t}^{(G)}$  sont des données complètes mais non observées telles que  $n_t^{(G)} = \sum_{s=1}^t y_{s,t}^{(G)}$ . Ainsi,

la loi conditionnelle de  $Y_{s,t}^{(G)}$  sachant  $\{n_t^{(G)}\}$  et  $\{\lambda_s^{(G)}\}$  est une loi binomiale d'espérance mathématique :

$$E(Y_{s,t}^{(G)} | n_t^{(G)}, \lambda_s^{(G)}) = n_t^{(G)} \times \frac{E(Y_{s,t}^{(G)})}{E(N_t^{(G)})} \quad (\text{équation V-8}).$$

Par analogie à l'équation V-7, une estimation de  $y_{s,t}^{(G)}$  à l'itération  $p$  est :

$$\hat{y}_{s,t}^{(G)p} = n_t^{(G)} \frac{\lambda_s^{(G)p} \times f_{t-s|t}^{(G)} \times S_{t-s}^{(G)}}{\sum_{j=1}^t \lambda_j^{(G)p} \times f_{t-j|t}^{(G)} \times S_{t-j}^{(G)}} \quad (\text{équation V-9}).$$

La log-vraisemblance correspondant aux données complètes est :

$$\ln L(\{\lambda_s^{(G)}\} | \{y_{s,t}^{(G)}\}) = \sum_{t=1}^T \sum_{s=1}^t (y_{s,t}^{(G)} \times \ln E(Y_{s,t}^{(G)}) - E(Y_{s,t}^{(G)}) - \ln(y_{s,t}^{(G)}!)) \quad (\text{équation V-10}).$$

Dans un deuxième temps l'algorithme EMS permet de maximiser l'équation V-10

(**étape M**) pour estimer les  $\lambda_s^{(G)p+1}$  à l'itération  $p+1$  sachant la valeur de  $\lambda_s^{(G)p}$  obtenu

$$\text{à l'itération } p : \hat{\lambda}_s^{(G)p+1} = \frac{\sum_{t=s}^T \hat{y}_{s,t}^{(G)p}}{\sum_{t=s}^T f_{t-s|t}^{(G)} \times S_{t-s}^{(G)}} \quad (\text{équation V-11}).$$

Les valeurs  $\hat{\lambda}_s^{(G)}$  estimées à l'itération  $p+1$  sont ensuite lissées (**étape S**) à partir de la formule des moyennes mobiles suivantes (Silverman et al. 1990) :

$$\lambda_s^{*(G)p+1} = \sum_{r=0}^l w_r \times \hat{\lambda}_{s+r-\frac{l}{2}}^{(G)p+1}, \quad \text{où } w_r = C_r^l \times 2^{-l} \text{ correspond au poids attribué aux valeurs}$$

de  $\lambda_s^{(G)p+1}$ ,  $l$  est la fenêtre de lissage et  $C_r^l$  est la combinaison de  $r$  dans  $l$ .

Le processus itératif de l'algorithme EMS est stoppé lorsque le critère de convergence ci-après est satisfait :

$$\frac{\left| \sum_{s=1}^T \lambda_s^{*(G)p+1} - \sum_{s=1}^T \lambda_s^{*(G)p} \right|}{\sum_{s=1}^T \lambda_s^{*(G)p}} < 0,00001.$$

#### V.2.2.2.2. La période de reconstruction de la courbe d'incidence de l'infection par le VIH

Le critère d'information d'Akaike (AIC) est utilisé pour définir la période de reconstruction de la courbe d'incidence (Burnham et al. 1998). L'AIC est calculé en fonction de la valeur de la vraisemblance du modèle (voir équation V-5) et du nombre de paramètres à estimer dans le modèle :

$$AIC = 2M - 2\log \left[ L(\{\lambda_s^{(G)}\} | \{n_t^{(G)}\}) \right].$$

$M$  désigne le nombre de paramètres estimés dans le modèle à savoir, les estimateurs du maximum de vraisemblance des nombres de nouvelles infections  $(\hat{\lambda}_1^{(G)}, \hat{\lambda}_2^{(G)}, \dots, \hat{\lambda}_T^{(G)})$ . Le temps de l'infection noté  $s$  appartient à l'intervalle  $\{1, 2, \dots, T\}$ , où  $s=1$  correspond à l'année calendaire du début de la période de reconstruction de l'incidence noté  $T_0$ , et  $s=T$  correspond à l'année calendaire de la fin de la période de reconstruction. Par définition,  $T_0=T-(D-1)$ ,  $D$  est le nombre d'année d'estimation de l'incidence. En faisant varier  $D$ , on définit plusieurs périodes de reconstruction et la période sélectionnée sera celle du modèle ayant le plus petit  $AIC$ .

#### V.2.2.2.3. La variance des estimations du nombre de nouvelles infections

Pour estimer la variance des estimations du nombre de nouvelles infections, la technique de rééchantillonnage du bootstrap a été utilisée (Efron 1992). Cette technique consiste à générer un grand nombre  $B$  d'échantillons de données notés  $\{N_t^{*(G)}\}_B$ , en supposant que les  $N_t^{*(G)}$  sont des variables aléatoires indépendantes de poisson de moyenne et de variance  $E(N_t^{*(G)})$ .  $E(N_t^{*(G)})$  est obtenue en remplaçant  $\lambda_s^{(G)}$  par  $\lambda_s^{*(G)}$  dans l'équation V-7. Pour chaque échantillon généré, une estimation des paramètres  $\lambda_s^{*(G)}$  est obtenue. La variance des  $\{\lambda_s^{*(G)}\}$  est ensuite estimée.

### V.2.3. Ajustements du modèle aux données

Pour valider le modèle développé, les données observées sont comparées aux données prédites par le modèle. Les données prédites par le modèle, notées  $E(N_t^{(G)})$ , sont calculées en remplaçant les estimations  $\hat{\lambda}_s^{(G)}$  dans l'expression :

$$E(N_t^{(G)}) = \sum_{s=1}^t \lambda_s^{(G)} \times f_{t-s|t}^{(G)} \times S_{t-s}^{(G)}.$$

## V.3. Application du modèle aux données camerounaises

Pour appliquer le modèle décrit dans la section V.2 au contexte épidémique camerounais, nous avons estimé l'incidence de l'infection par le VIH selon le sexe. En conséquence, chaque paramètre du modèle a été défini en fonction du sexe.

### V.3.1. Les nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV

Les nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au Cameroun sont collectées à partir des registres manuels ou électroniques disponibles dans les CTA/UPEC. La base de données des nouvelles PVVIH ayant initié un TARV disponible au CNLS provient des rapports mensuels fournis par les CTA/UPEC (section I.3.3.2.3, page 25). Nous avons obtenu du CNLS, les données sur les nouvelles PVVIH adultes ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2011.

Au cours de la période 2007-2011, 7782 rapports mensuels, dont 532 contenant des valeurs manquantes du nombre de PVVIH ayant initié un TARV, ont été transmis par les CTA/UPEC fonctionnels. Une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour corriger les données manquantes (Royston 2004 ; Royston 2005). Une enquête auprès d'un échantillon de 55 centres de prise en charge a été réalisée pour évaluer si les

données déclarées au CNLS étaient sous-déclarées ou sur-déclarées. Cette enquête est décrite à la section IV.1, page 94 et à l'Annexe 10, page 209. Un taux de déclaration des données a été calculé en rapportant le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV déclaré au CNLS au nombre calculé lors de l'enquête (Annexe 11, page 221). Dans la suite nous noterons  $N_t^{(W)}$  et  $N_t^{(M)}$  les nombres, corrigés pour les données manquantes et les erreurs de déclaration, de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au cours du trimestre  $t$  chez les femmes ( $W$ ) et chez les hommes ( $M$ ).  $t$  appartient à l'intervalle  $\{1, \dots, 20\}$ , où  $t=1$  est le premier trimestre de l'année 2007 et  $t=20$  est le dernier trimestre de l'année 2011.

### V.3.2. Estimation de la probabilité d'initier un TARV après l'infection par le VIH

Pour estimer la distribution des durées entre l'infection et l'initiation du TARV, nous avons collecté, à partir de l'enquête décrite la section IV.1, page 94 et à l'Annexe 10, page 209, les données sur le nombre de CD4 à l'initiation du TARV chez les PVVIH adultes ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2010. La distribution des taux de CD4 à l'initiation du TARV a ensuite été convertie en distribution des durées entre la séroconversion et l'initiation du TARV à l'aide du modèle décrit au chapitre 4 (section IV.3, page 112).

Quatre distributions des temps ont été estimées en fonction du sexe et de la période d'initiation du TARV (avant 2010 ou à partir de 2010) (Annexe 12, page 223). L'année 2010 correspond à la période au cours de laquelle les critères d'éligibilité au TARV de l'OMS de 2010 ( $CD4 \leq 350$  cellules/mm<sup>3</sup>) (OMS 2010) ont été adoptés au Cameroun. Pour estimer plus facilement le nombre de nouvelles infections, chacune de ces distributions a été ajustée par une loi de Weibull (Annexe 12, page 223). Le processus

de calcul étant le même quel que soit le sexe, nous présentons dans la suite, l'implémentation de la méthode chez les femmes. La fonction de répartition de Weibull ajustée sur la distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV estimée chez les femmes est formulée de la façon suivante :

$$F^{(W)}(t-s; k; \theta | t) = \begin{cases} 1 - \exp \left[ - \left( \frac{t-s}{\theta_1} \right)^{k_1} \right] & t < \tau \\ 1 - \exp \left[ - \left( \frac{t-s}{\theta_2} \right)^{k_2} \right] & t \geq \tau \end{cases} \quad (\text{équation V-12}),$$

Où,  $\tau=16$  est le trimestre de la mise en vigueur des critères d'éligibilité au TARV de l'OMS de 2010 au Cameroun ;  $k_1$  et  $k_2$  sont, respectivement, les paramètres d'échelle des lois de Weibull des durées entre l'infection et l'initiation du TARV des femmes ayant initié le TARV avant  $\tau=16$  et à partir de  $\tau=16$  ;  $\theta_1$  et  $\theta_2$  sont, respectivement, les paramètres de forme des lois de Weibull des durées des femmes ayant initié le TARV avant  $\tau=16$  et à partir de  $\tau=16$ .

La probabilité d'initier un TARV au trimestre  $t$ ,  $(t-s)$  trimestres après l'infection chez les femmes, notée  $f_{t-s|t}^{(W)}$ , est définie comme suit :

$$f_{t-s|t}^{(W)} = \begin{cases} \exp \left[ - \left( \frac{t-s-0,5}{\theta_1} \right)^{k_1} \right] - \exp \left[ - \left( \frac{t-s+0,5}{\theta_1} \right)^{k_1} \right] & \text{si } t < \tau \\ \exp \left[ - \left( \frac{t-s-0,5}{\theta_2} \right)^{k_2} \right] - \exp \left[ - \left( \frac{t-s+0,5}{\theta_2} \right)^{k_2} \right] & \text{si } t \geq \tau \end{cases} \quad (\text{équation V-13}).$$

### V.3.3. Estimation de la probabilité de survivre après l'infection

Quelques cohortes de PVVIH non traitées à contagé daté existent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le nombre de participants inclus dans ces cohortes est relativement faible. Des collaborations entre plusieurs cohortes établies dans plusieurs pays ont été réalisées pour faire des analyses de survie à partir d'un nombre de participants plus important (Todd et al. 2007 ; Wandel et al. 2008).

A travers la collaboration eART-linc, Wandel et al. ont réalisé une étude multicentrique incluant cinq cohortes, trois en Afrique subsaharienne (Côte d'Ivoire et Ouganda) et deux en Thaïlande (Wandel et al. 2008). Nous avons fait l'hypothèse que la durée de survie des PVVIH naïves de TARV au Cameroun suit la fonction de survie de Weibull estimée dans leur étude. Les paramètres de cette fonction nous ont été fournis par les auteurs de l'étude. Cette distribution a ensuite été transformée pour avoir l'échelle du temps de survie en trimestre :  $S_{t-s} = e^{-0,0043(t-s)^{1,36}}$ , où  $\theta'=55,13$  ;  $k'=1,36$  ; et la durée médiane de survie égale à 42 trimestres (soit 10,5 ans). Nous avons utilisé la même probabilité de survie globale pour les deux sexes, les probabilités par sexe n'étant pas disponibles au moment de l'analyse.

### V.3.4. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH

Les différents paramètres du modèle à savoir, les  $N_t^{(G)}$ ,  $f_{t-s|t}^{(G)}$  et  $S_{t-s}$  étant connus, l'algorithme EMS, défini à la section V.2.2.2.1, page 134, a été mis en œuvre pour calculer, chez les hommes et chez les femmes, les estimateurs  $(\hat{\lambda}_1^{(G)}, \hat{\lambda}_2^{(G)}, \dots, \hat{\lambda}_T^{(G)})$  du maximum de vraisemblance des nombres de nouvelles infections. Puis, 1000 simulations ont été générées à partir de la méthode du bootstrap pour obtenir les intervalles de confiance à 95% des estimations de l'incidence.



### V.3.5. Estimation de la période de reconstruction de la courbe d'incidence de l'infection par le VIH

L'intervalle interquartile de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV est de 7-14 ans. La majorité des personnes ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2011 ont donc été infectées à partir 1993 (1993=2007-14 ans). Par ailleurs, à cause de la longue durée entre l'infection et l'initiation du TARV, les nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV apportent peu d'information sur les infections survenues dans les années récentes. En effet, seulement une très faible proportion de ces infections a pu être diagnostiquée puis initiée un TARV au cours de la période 2009-2011 (Annexe 12, page 223). Pour estimer la période de reconstruction de l'incidence, nous avons donc fait varier  $T$  dans l'intervalle [2009 ; 2011] et  $D$  dans l'intervalle [10,19]. Par exemple, pour  $T=2011$  et  $D=19$ , la période de reconstruction de l'incidence est 1999-2011, et pour  $T=2009$  et  $D=13$ , la période est 1997-2009. L'AIC a ensuite été calculé pour chaque période de reconstruction ainsi défini. Pour la période correspondant à la plus petite valeur de l'AIC, un deuxième critère de sélection

$$\delta = \frac{\hat{\lambda}_t^{(G)\max} - \hat{\lambda}_t^{(G)\min}}{2 \times \hat{\lambda}_t^{(G)}} < 0,25$$
 a été utilisé pour ne sélectionner que la période où les

estimations annuelles de l'incidence ont une incertitude relative ne dépassant pas 25%.

$[\hat{\lambda}_t^{(G)\min}, \hat{\lambda}_t^{(G)\max}]$  est l'intervalle de confiance à 95% de  $\hat{\lambda}_t^{(G)}$ .

## V.4. Résultats

### V.4.1. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2011, environ 146300 PVVIH adultes ayant initié un TARV ont été déclarées par les centres de prise en charge au CNLS. Ces données ont été corrigées pour les données manquantes et la sur-déclaration (voir Figure V-1). Les taux de sur-déclaration estimés variaient entre 7% et 25% au cours de la période 2007-2010 (Annexe 11, page 221). Le taux de sur-déclaration appliqué pour l'année 2011 est celui estimé en 2010. Après correction des données manquantes et de la sur-déclaration, nous avons estimé que 141900 PVVIH adultes, dont 67% de femmes, ont initié un TARV au Cameroun au cours de la période 2007-2011.

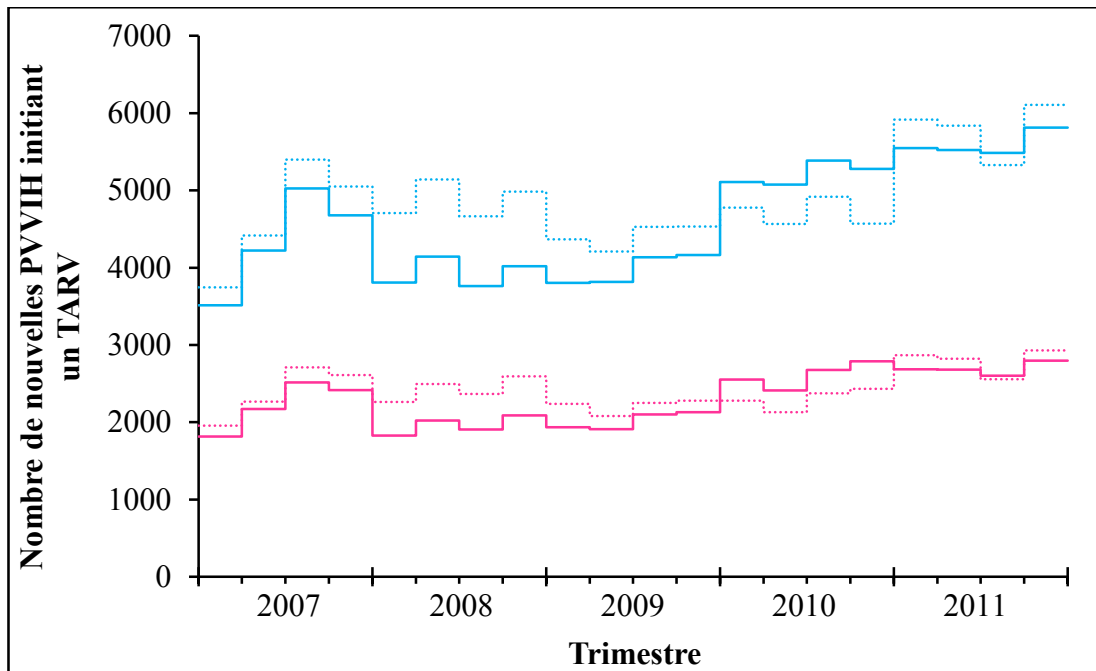


Figure V-1 : Evolution trimestrielle du nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2011 corrigé pour les données manquantes et les erreurs de déclarations (courbes en trait plein) selon le sexe (les femmes en couleur rose et les hommes en couleur bleu claire). Les courbes en pointillés représentent les données telles que déclarées au CNLS.

Dans le Tableau V-1, nous présentons les estimations des paramètres de la loi de Weibull ajustée sur la distribution des durées entre l'infection et l'initiation du TARV.

Tableau V-1 : Valeurs estimées des paramètres de la loi de Weibull de la distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV, selon le sexe et la période d'initiation du TARV.

	$k_t$	$\theta_t$	Durée médiane (en année) entre l'infection et l'initiation du TARV (intervalle interquartile)
Femme ayant initié un TARV en 2007-2009	2,91	46,16	10,25 (7,50-13,00)
Homme ayant initié un TARV en 2007-2009	2,97	49,29	10,80 (8,00-13,75)
Femme ayant initié un TARV en 2010	2,53	44,11	9,50 (6,75-12,50)
Homme ayant initié un TARV en 2010	2,60	45,95	9,80 (7,00-13,00)

Nous avons reconstruit la courbe de l'incidence de l'infection par le VIH au Cameroun pour la période 1995-2007 car c'est au cours de cette période que l'AIC a la plus petite valeur (Tableau A- 10, Annexe 13, page 224) et que l'incertitude relative est inférieure à 25% quel que soit le sexe (Figure A-2, Annexe 14, page 225).

Au cours de la période 1995-2007, le nombre annuel de nouvelles infections survenues au Cameroun a baissé de 68500 nouvelles infections (intervalle de confiance (IC) à 95% : 61600-74500) à 58500 (IC à 95% : 57600-59600) entre 1997 et 2000 ( $p=0,008$ ), puis s'est stabilisé au cours de la période 2000-2007 (Figure V-2). En 2007, le nombre de nouvelles infections était de 57700 (IC à 95% : 48400-67100).

Chez les femmes, le nombre annuel de nouvelles infections est passé de 42700 (IC à 95% : 38500-46300) en 1995 à 37500 (IC à 95% : 37000-38000) en 2000 ( $p=0,032$ ) puis s'est stabilisé au cours de la période 2000-2007 autour de 36000-37000 (Figure V-3). En 2007, le nombre de femmes nouvellement infectées était de 37800 (IC à 95% : 32100-43600). Chez les hommes, le nombre de nouvelles infections a diminué de 25800 (IC à 95% : 23100-28200) en 1995 à 20400 (IC à 95% : 19500-21400) en 2001

( $p < 0,001$ ) (Figure V-3) puis est resté stable autour de 20000 au cours de la période 2001-2007. Avec 8,1 nouvelles infections pour 1000 personnes, le taux d'incidence était deux fois plus élevé chez les femmes comparé aux hommes (4,3 nouvelles infections pour 1000) au cours de l'année 2007 (Tableau V-2). Le taux d'incidence global a été estimé à 6,2 pour 1000 personnes au cours de la même année. A partir de 2004, les intervalles de confiance associés aux estimations de l'incidence sont de plus en plus larges.

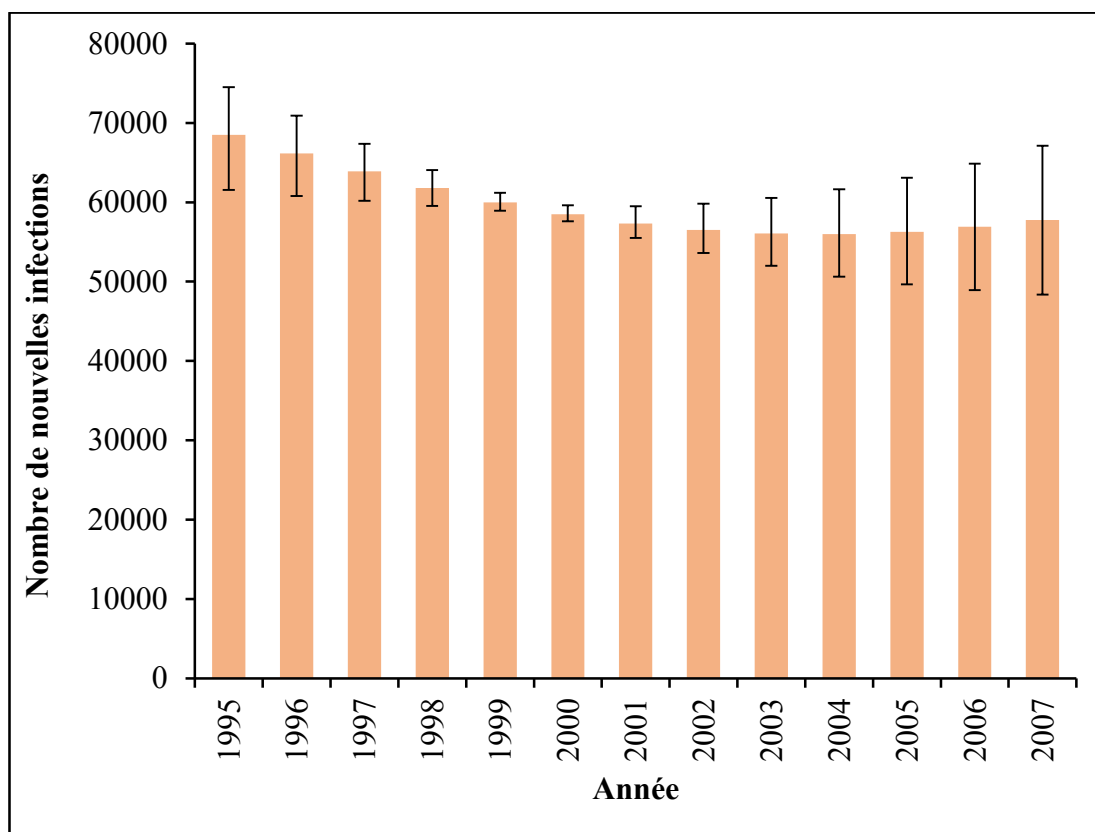


Figure V-2 : Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le VIH chez les adultes (15 ans et plus) au Cameroun au cours de la période 1995-2007. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance générés à partir de la méthode du bootstrap à 95%.

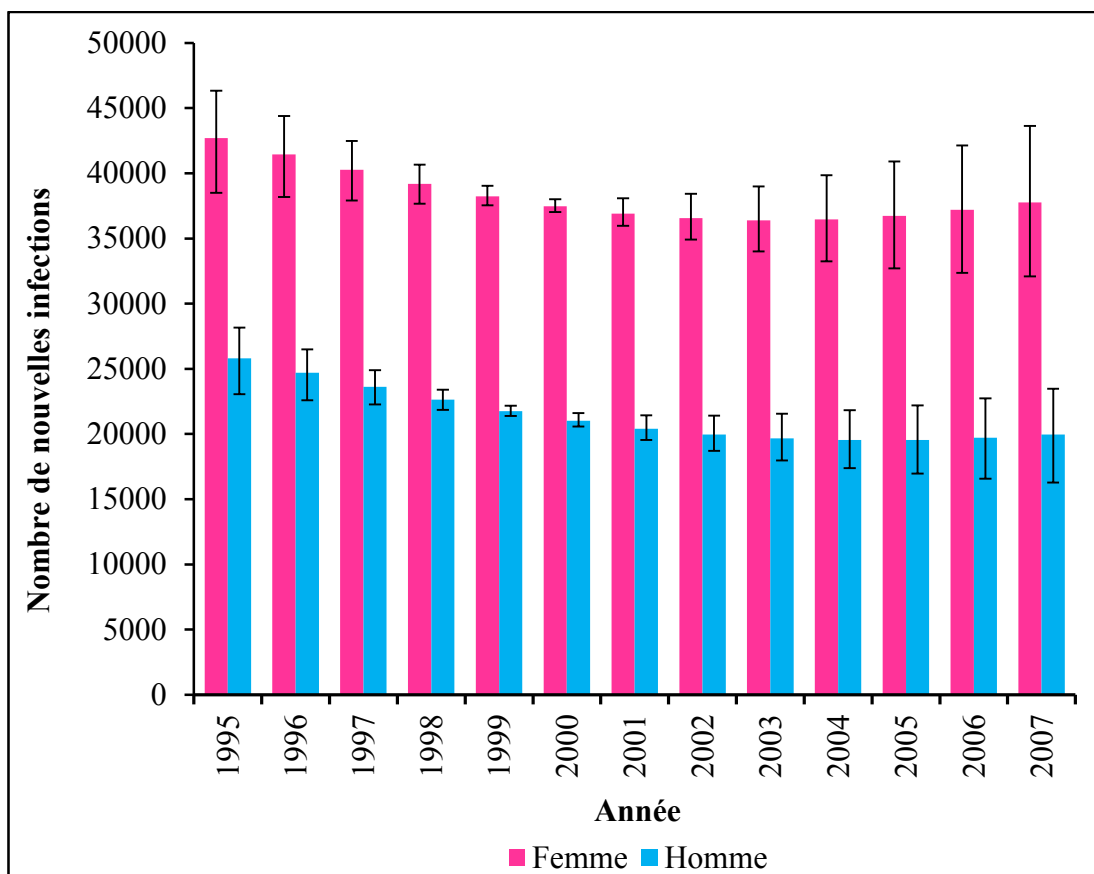


Figure V-3 : Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le VIH chez les adultes (15 ans et plus) au Cameroun au cours de la période 1995-2007 selon le sexe. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance générés à partir de la méthode du bootstrap à 95%.

Tableau V-2 : Nombre estimé de nouvelles infections, nombre de personnes à risque d'infection par le VIH et taux estimés d'incidence de l'infection par le VIH chez les adultes (15 ans et +) en 2007 au Cameroun selon le sexe.

	Nombre de nouvelles infections		Taille de la population adulte (15 ans et +) <sup>a</sup>	Nombre de PVVIH adultes <sup>b</sup>	Nombre de personnes adultes à risque d'infection par le VIH	Taux d'incidence pour 1000 personnes années	
	Moyenne	IC à 95%				Moyenne	IC à 95%
Homme	19974	16285-23476	4868468	199607	4 668 861	4,3	3,5-5,0
Femme	37774	32091-43640	4981135	338717	4 642 418	8,1	6,9-9,4
Ensemble	57748	48376-67116	9849603	541728	9 307 875	6,2	5,2-7,2

IC, intervalle de confiance ; PVVIH, personnes vivant avec le VIH ; <sup>a</sup>données issues du recensement de la population de 2005 (Bureau central du recensement et des études de population 2010) ; <sup>b</sup>le nombre de PVVIH adultes est estimé à partir du taux de prévalence du VIH de 2004 (INS 2005).

#### V.4.2. Ajustements du modèle aux données

Dans la Figure V-4, nous comparons, les nombres trimestriels observés de PVVIH ayant initié un TARV (courbes en trait plein) avec les valeurs prédites de PVVIH ayant initié un TARV estimées à partir du modèle (courbes en tirets). On remarque que quel que soit le sexe, les valeurs prédites sont proches des valeurs observées.

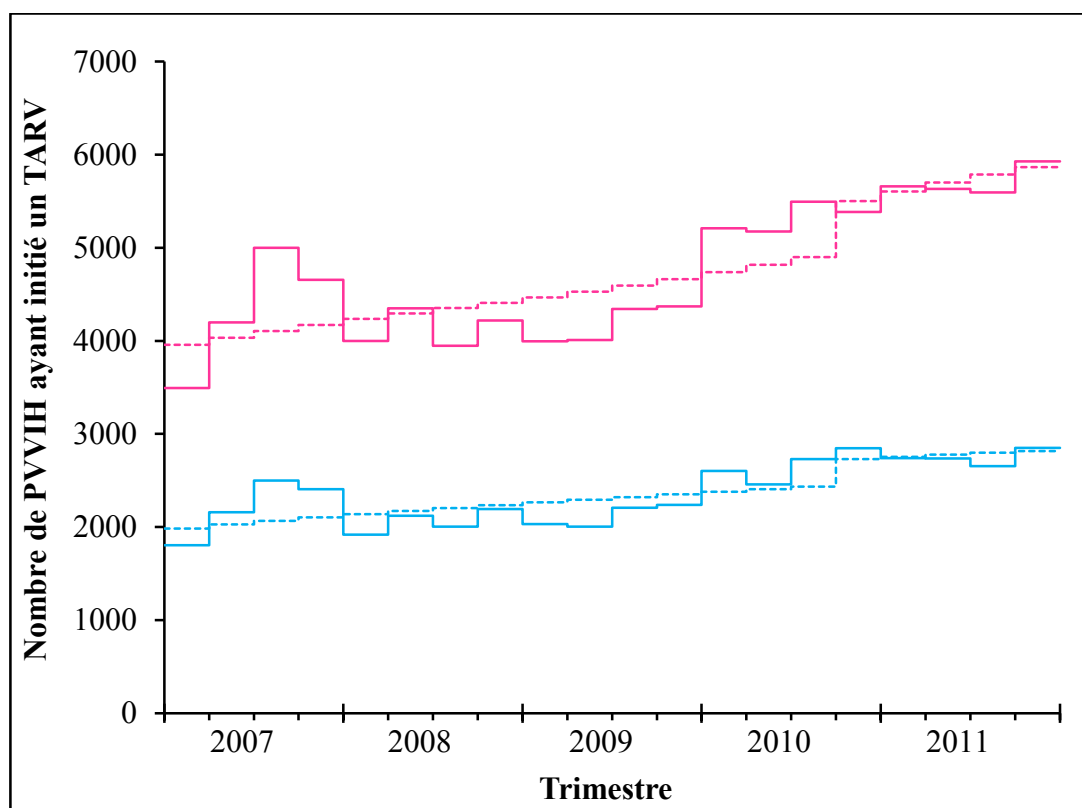


Figure V-4 : Evolution trimestrielle du nombre corrigé de nouvelles personnes ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2011 (courbes en trait plein) et les valeurs prédites à partir du modèle de rétrocalcul (courbes en tirets), selon le sexe (les femmes en couleur rose et les hommes en couleur bleu clair).

### V.4.3. Comparaison des estimations : rétrocalcul et EPP/Spectrum

Dans la Figure V-5, sont représentées quatre séries de données : les estimations de l'incidence de l'infection par le VIH obtenues à partir du modèle de rétrocalcul que nous avons développé ; les estimations de l'incidence basées sur la version des logiciels EPP/Spectrum de 2011 et publiées par l'ONUSIDA en 2012 ; et les estimations de l'incidence générées à partir de la version la plus récente des logiciels EPP/Spectrum et publiées par l'ONUSIDA en 2013 et 2014. Pour des raisons de comparaison, nous présentons les estimations de l'ONUSIDA de la période 1995-2007. Dans la Figure V-5, les estimations de l'incidence générées par le rétrocalcul sont différentes de celles publiées par l'ONUSIDA en 2012 sur toute la période 1995-2007 ( $p < 0,05$ ). On observe une différence entre les estimations issues du rétrocalcul et celles de l'ONUSIDA de 2013 sur l'année 1995 ( $p = 0,006$ ) et la période 2003-2007 ( $p < 0,02$ ). Enfin, lors de la comparaison de nos estimations avec celles de l'ONUSIDA de 2014, il n'y a de différence entre les deux méthodes que sur les périodes 1995-1996 et 2006-2007 ( $p < 0,04$ ).



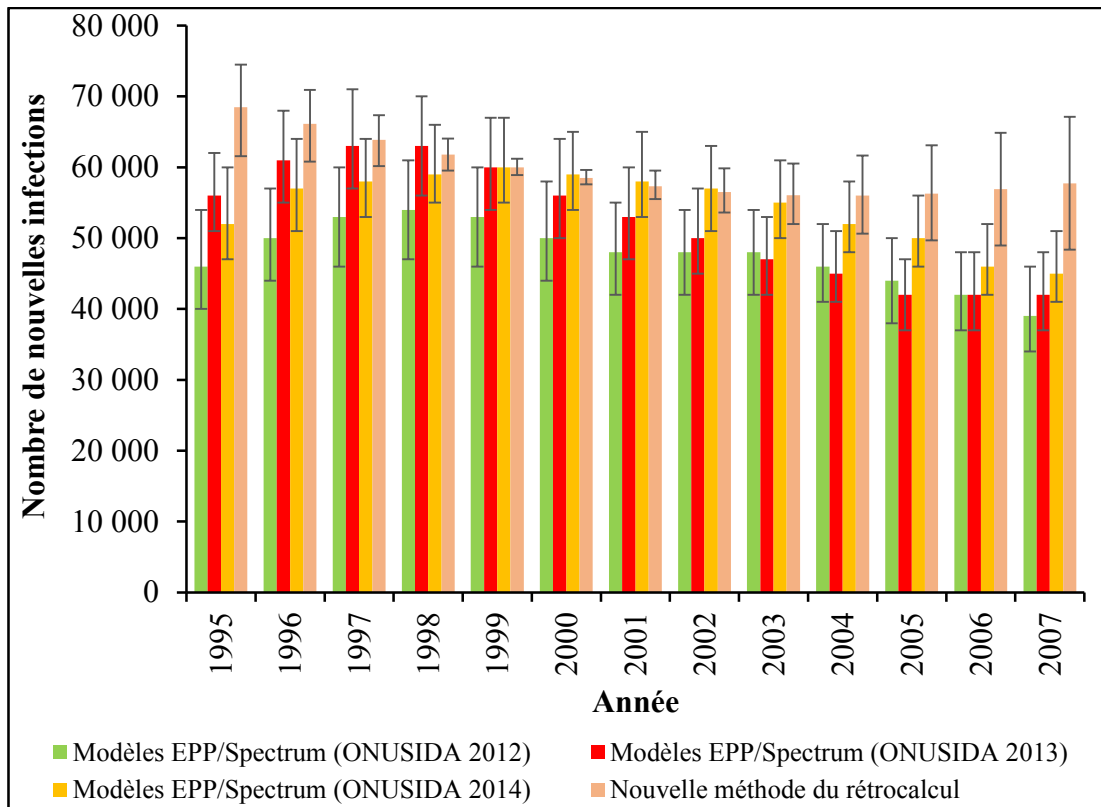


Figure V-5 : Comparaison des estimations de l'incidence de l'infection par le VIH estimées, au Cameroun, à partir de la nouvelle méthode du rétrocalcul et celles estimées par l'ONUSIDA à partir des logiciels EPP/Spectrum en 2012, 2013, et 2014 (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013 ; ONUSIDA 2014). Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.

## V.5. Discussion

Nous avons développé une méthode de rétrocalcul pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH à partir : i) du nombre de PVVIH ayant initié un TARV par période ; ii) de la distribution des CD4 à l'initiation du TARV ; et iii) de la survie des PVVIH avant l'initiation du TARV.

Notre nouvelle méthode de rétrocalcul présente des forces et des limites que nous discutons dans ce paragraphe. Les forces de notre méthode sont les suivantes :

- Le nombre de nouvelle PVVIH ayant initié un TARV est régulièrement collecté et est en général exhaustif dans la majorité des pays car ces données permettent de calculer la subvention dédiée à l'achat des traitements antirétroviraux (Geng et al. 2006 ; Egger et al. 2012). Comme la plupart des pays collecte l'information sur le nombre de PVVIH ayant initié un TARV, la méthode développée peut facilement être mise en œuvre dans d'autres pays.
- Nous avons réalisé une estimation non-paramétrique de la courbe d'infection. L'avantage du non-paramétrique est que la forme de la courbe d'infection découle des données et non de la forme à priori de la courbe (Becker et al. 1991).
- Notre méthode prend en compte, implicitement, l'effet des changements de comportement vis-à-vis des tests de dépistage du VIH car la distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV utilisée dans le modèle dépend des données de CD4 à l'initiation du TARV et permet leur variation au cours du temps. En effet, les CD4 à l'initiation du TARV varie en fonction du recours au dépistage et des critères d'éligibilité au TARV. Par exemple, les personnes qui effectuent régulièrement un test de dépistage du VIH et qui sont prises en

charge rapidement en cas de diagnostic VIH, auront des taux de CD4 élevés à la mise au TARV et par conséquent un délai court entre l'infection et l'initiation du TARV.

Notre méthode présente aussi des limites :

- Nous avons supposé dans notre méthode que le nombre de nouvelles personnes infectées au temps  $s$  ayant initié un TARV au temps  $t$  et le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au temps  $t$  surviennent selon un processus de Poisson. Cette hypothèse suppose que les temps d'infection sont indépendants pour les personnes infectées. Or, dans le contexte de l'épidémie du VIH, le processus de transmission interindividuelle du VIH peut être dépendant du temps de l'infection. Toutefois, il a été montré que supposer que les temps d'infection sont indépendants, alors qu'ils ne le sont pas, ne modifiait pas l'estimation moyenne de l'incidence mais sous-estimait la variance (Bachetti et al. 1993 ; Becker et al. 1994).
- La durée entre l'infection et l'initiation du TARV a été estimée en utilisant les données sur l'évolution des taux de CD4 au cours du temps des PVVIH non-traitées. Nous avons supposé que les PVVIH ayant un taux de CD4 bas ont une durée d'infection plus longue que les personnes ayant un taux de CD4 élevé. Cette hypothèse est discutable sur le plan individuel puisque l'évolution naturelle des CD4 varie beaucoup d'un individu à l'autre mais raisonnable au niveau populationnel. Nous avons aussi supposé que le taux de déclin moyen des CD4 était stable au cours du temps alors que la virulence du VIH pourrait l'affecter (Pantazis et al. 2014). Cependant, le taux de déclin moyen des CD4 ayant été estimé à partir des données d'une cohorte de personnes suivies depuis

plus de 15 années, un changement dans la virulence a été pris en compte indirectement.

Appliquée aux données camerounaises, la méthode du rétrocalcul que nous avons développé a permis de reconstruire la courbe de l'incidence de l'infection par le VIH au niveau national dans la population adulte. Nous avons estimé que l'incidence de l'infection par le VIH chez l'adulte a varié entre 56000 et 68500 cas. Avec près de 36000-43000 nouvelles infections chaque année, les femmes sont de loin la population la plus à risque d'être infectées par le VIH comparées aux hommes, 20000-26000 cas chaque année. En 2007, le taux d'incidence était de 8 pour 1000 personnes années chez les femmes et de 4 pour 1000 chez les hommes.

En comparant l'incidence estimée au Cameroun à partir du modèle de rétrocalcul et les estimations de l'ONUSIDA de 2014 générées par les logiciels EPP/Spectrum (ONUSIDA 2014), nous observons une différence moindre alors que cette différence est importante lorsque la comparaison est faite avec les estimations précédentes de l'ONUSIDA (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013). Cette variabilité des estimations de l'ONUSIDA d'une publication à l'autre, liée à la modification du modèle et aux données prises en compte, pose le problème de la fiabilité des estimations générées par les modèles EPP/Spectrum. D'où l'importance de disposer de méthodes alternatives pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH.

L'application de notre méthode aux données camerounaises présente quelques limites :

- Pour estimer l'incidence du VIH au Cameroun, les données issues du système de surveillance de routine du CNLS de la période 2007-2011 ont été corrigées en appliquant les taux de sur-déclaration estimés entre 2007 et 2010. Nous

avons fait l'hypothèse que le taux de sur-déclaration appliqué pour l'année 2011 était identique à celui estimé pour l'année 2010. Une valeur erronée de ce taux pourrait fausser les estimations de l'incidence.

- En raison du long délai entre l'infection et l'initiation du TARV, les nombre de PVVIH initiant un TARV ne contiennent pas assez d'information pour estimer l'incidence dans le passé récent. Ce manque d'information pourrait être minimisé si la durée entre l'infection et l'initiation du TARV était plus courte.
- Nous avons utilisé une fonction de survie globale et non stratifiée sur le sexe alors que la probabilité de survivre est certainement différente entre les hommes et les femmes. Il a été montré que la probabilité de survivre diminue avec l'âge chez les PVVIH non traitées (Zaba et al. 2007). Les femmes infectées par le VIH étant, généralement, moins âgées que les hommes, la probabilité de survivre après l'infection peut être plus élevée chez les femmes comparée aux hommes. Par conséquent, l'incidence de l'infection par le VIH pourrait être : i) surestimée chez les femmes, si leur probabilité de survivre est plus élevée que celle utilisée dans notre modèle ; et ii) sous-estimée chez les hommes, si leur probabilité de survivre est moins élevée.

En conclusion, la nouvelle méthode de rétrocalcul offre l'opportunité de disposer d'une méthode supplémentaire pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH dans les pays où les nombres de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV et les taux de CD4 à l'initiation du TARV sont disponibles. Appliquée aux données camerounaises, cette méthode a permis de reconstruire l'incidence de l'infection par le VIH au Cameroun, de montrer que le nombre de nouvelles infections ne baisse pas depuis l'année 2000 et que les deux-tiers des infections surviennent chez les femmes.

## **Discussion générale**

---

Dans ce travail de thèse, deux méthodes originales d'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH ont été développées : une première méthode de rétrocalcul basée sur les données de la déclaration obligatoire des diagnostics du VIH ; et une deuxième méthode de rétrocalcul basée sur les données des personnes ayant initié un traitement antirétroviral. La première méthode de rétrocalcul a permis d'estimer non seulement l'incidence de l'infection par le VIH en France mais aussi un nouvel indicateur, la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH, et d'en déduire la taille de l'épidémie cachée. La deuxième méthode de rétrocalcul a permis d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH au Cameroun et de proposer deux nouveaux indicateurs : la durée entre l'infection et l'initiation du traitement antirétroviral, et le délai entre l'éligibilité théorique au traitement antirétroviral et l'initiation effective du traitement antirétroviral (le retard dans l'initiation du TARV).

Les résultats obtenus à partir de ces deux nouvelles méthodes reposent sur la qualité des données provenant des systèmes de surveillance de l'épidémie du VIH et la connaissance de paramètres épidémiologiques.

### **Les données de surveillance utilisées**

Comme nous l'avons décrit aux sections I.3.2.1, page 16, et V.3.1, page 137, les données déclarées dans un système de surveillance sont sujettes aux limites suivantes : les délais de déclaration, la sous-déclaration ou la surdéclaration des cas, et les erreurs d'enregistrement. Un travail de correction des données déclarées est donc nécessaire

pour corriger ces limites. En France par exemple, le taux de sous-déclaration des données est régulièrement estimé pour corriger les données de la déclaration obligatoire des diagnostics du VIH. Ce taux est passé de 46% en 2003 pour se stabiliser à 28% depuis 2010 (InVS 2014). Aux USA, le taux de sous-déclaration des cas de VIH a été estimé à 17% en 2006 (Hall et al. 2008). Au Cameroun, nous avons estimé, dans le cadre de cette thèse, que le taux de surdéclaration du nombre de personnes ayant initié un traitement antirétroviral a varié entre 7% et 25% au cours de la période 2007-2010 (Annexe 11, page 221). Dans une étude réalisée au Malawi, le taux de sous-déclaration de la file active a été estimé entre 5% et 12% (Makombe et al. 2008). Une autre étude réalisée en Afrique du sud a montré que la surdéclaration de la file active était de 37% (Kaposhi et al. 2014). Ces résultats montrent que les données issues des systèmes de surveillance actuels doivent toujours être reconstruites. Il y a donc un vrai enjeu à améliorer la qualité et la complétude des données sanitaires déclarées. Dans les pays à revenu élevé, une solution serait de mettre en place la « e-déclaration » pour permettre que la déclaration obligatoire des diagnostics du VIH se fasse via un système en ligne. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les systèmes de collecte des données sont basés sur les outils papiers. L'extraction de l'information sanitaire à partir de ces outils est de plus en plus complexe et sujette à de nombreuses erreurs au fur et à mesure que la taille et la durée de suivi des cohortes de patients augmentent dans les programmes VIH (Douglas et al. 2010). Une solution serait de remplacer les outils papiers actuels par le registre ou le dossier médical électronique. L'informatisation du système de collecte des données permet de contrôler la saisie des données, de faire un calcul automatisé des indicateurs et de transférer plus rapidement l'information (Castelnuovo et al. 2012 ; Chaplin et al. 2014). Les registres et les dossiers médicaux électroniques tels que OpenMRS (Manders et al. 2010 ; Seebregts

et al. 2009), Esope (Esther 2014), FUCHIA (Epicentre 2013), Dream (Nucita et al. 2009) et Tier.net (Osler et al. 2014) sont de plus en plus utilisés dans les pays d'Afrique subsaharienne pour collecter les informations individuelles du suivi médical et calculer les indicateurs de suivi et d'évaluation des programmes VIH. Cependant, la mise en place de ces outils se heurte à de nombreuses difficultés qui peuvent impacter la qualité et la complétude des données collectées : la fourniture irrégulière de l'énergie électrique, le manque de maintenance du matériel informatique, la trop grande quantité d'informations individuelles collectées et le manque de personnel pour la saisie et l'audit des données collectées.

### **La connaissance des autres paramètres du modèle**

Pour le modèle basé sur les données de déclaration obligatoire des diagnostics du VIH : la distribution de la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH a été estimée en fonction de la distribution de la période d'incubation du SIDA, de la distribution de la durée entre l'infection et la primo-infection, et de la distribution de la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH chez les PVVIH asymptomatiques (ni au stade SIDA, ni en primo-infection). La distribution de la période d'incubation du SIDA et la distribution de la durée entre l'infection et la primo-infection sont connues (Brookmeyer et al. 1989 ; Cooper et al. 1985) alors que la distribution de la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH chez les PVVIH asymptomatiques est inconnue. La distribution de la durée entre l'infection et le diagnostic du VIH chez les PVVIH asymptomatiques a été estimée simultanément avec l'incidence à partir du modèle développé. Un avantage de cette approche est que cette distribution est estimée à partir des données de la déclaration obligatoire disponibles et non à partir d'études de cohorte potentiellement sujettes à des biais de sélection. Dans le modèle de rétrocalcul basé



sur les données de la déclaration obligatoire des diagnostics du VIH, nous avons supposé que la survenue du décès chez les PVVIH était négligeable avant le diagnostic du VIH car le temps d'exposition au risque de mourir après l'infection est court. Cependant, cette hypothèse est probablement discutable chez les usagers de drogue injectable et les personnes âgées où la mortalité compétitive est élevée.

Pour le modèle basé sur les données de PVVIH ayant initié un traitement antirétroviral : la distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du traitement antirétroviral a été estimée en attribuant aléatoirement à chaque PVVIH ayant une mesure des CD4 à l'initiation du traitement antirétroviral, un taux de déclin naturel des CD4 et une valeur des CD4 à l'infection. Ces deux paramètres ont été estimés à partir des mesures répétées, au cours du temps, des taux de CD4 d'une cohorte de PVVIH non-traitées qui pourrait ne pas être représentative de l'ensemble des PVVIH. La généralisation des résultats obtenus à partir de cette cohorte sur une population plus large pourrait être une limite de notre étude à cause de la variabilité des taux de CD4 d'une population à l'autre. Cependant, il est probable que cette limite soit modérée dans la mesure où le taux moyen de CD4 à la séroconversion ainsi que le taux de déclin moyen annuel des CD4 que nous avons estimé sont similaires à ceux estimés à partir d'une étude de cohorte multicentrique (539 cellules/mm<sup>3</sup> (95% CI : 516-562) versus entre 518 et 570/mm<sup>3</sup> ; et 53 cellules/mm<sup>3</sup> (IC à 95% : 51-56) versus 51/mm<sup>3</sup>) (Pantazis et al 2012). Outre la distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV, la prise en compte de la mortalité dans le modèle de rétrocalcul est nécessaire lorsque le diagnostic du VIH et l'initiation du TARV sont tardifs. Dans notre modèle, nous avons considéré que la mortalité est similaire entre les hommes et les femmes. Les femmes étant en général plus jeunes que les hommes et la mortalité augmentant avec l'âge (Zaba et al. 2007), il serait préférable de distinguer la mortalité suivant le sexe.

## **Application des méthodes développées aux données françaises et camerounaises**

En France, le nombre de nouvelles infections par le VIH ne baisse pas sur la période étudiée, 2004-2007. Malgré le grand nombre de dépistages réalisés, nous avons estimé que 29000 PVVIH (IC à 95% : 24200-33900) ignoraient leur statut sérologique en 2010 (Supervie et al. 2014b), soit 20% des PVVIH en France en 2010 (Supervie et al. 2013). Les raisons de l'ignorance du statut sérologique sont le recours tardif au diagnostic du VIH (Montlahuc et al. 2013) et la forte proportion d'occasions manquées de dépistage du VIH chez les personnes à risque qui recourent aux soins ou présentent des signes cliniques d'infections opportunistes liées au VIH (Champenois et al. 2013). La durée médiane entre l'infection et le diagnostic du VIH, en 2007, était estimée entre 26 mois (IIQ : 6-57) chez les HSH et 48 mois (IIQ : 26-70) chez les femmes hétérosexuelles françaises. Avec près de 40% de nouvelles infections chez les HSH, l'épidémie du VIH en France est concentrée dans ce groupe. D'autres études réalisées aux USA et en Angleterre ont aussi montré que le nombre de nouvelles infections surviennent majoritairement chez les HSH. Bien que la proportion de HSH ayant une charge virale contrôlée soit élevée (Supervie et al. 2013), le nombre de nouvelles infections ne baisse pas pour autant dans ce groupe. L'explication de l'absence de contrôle de la transmission du VIH pourrait être la résurgence des comportements sexuels à risque (Velter et al. 2013) et la forte prévalence du VIH non diagnostiqué chez les HSH, environ 3% en 2010 (Supervie et al. 2014b).

Au Cameroun, l'incidence globale de l'infection par le VIH est restée stable au cours de la période 1997-2007. En 2007, le taux d'incidence annuel de l'infection par le VIH était de 6 pour 1000 personnes (IC à 95% : 5-7). Les femmes ont un taux d'incidence deux fois plus élevé que les hommes. Cette disparité du taux d'incidence entre les

femmes et les hommes pourrait s'expliquer par des déterminants sociaux et économiques mais aussi par des facteurs biologiques et physiologiques qui ne permettent pas toujours aux femmes d'assurer leur prévention (Madkan et al. 2006).

Nous avons estimé que la durée entre l'infection et l'initiation du traitement antirétroviral était d'environ 10 ans en médiane. Cette durée permet de connaître le nombre d'années pendant lesquelles les personnes infectées par le VIH étaient à risque de transmettre le VIH avant d'être mises au traitement antirétroviral. De cette durée, nous avons déduit que le retard dans l'initiation du TARV était en moyenne de 6 ans en 2010. Cet autre indicateur permet d'estimer le nombre d'années pendant lesquelles une personne infectée par le VIH aurait pu être sous traitement antirétroviral si elle avait été diagnostiquée plus tôt et régulièrement suivie. Nous avons ainsi montré que les facteurs associés au recours tardif du traitement antirétroviral étaient (Ndawinz et al. 2013) : être un homme jeune versus une femme jeune, initier un TARV avant versus après le changement des critères d'éligibilité au TARV, être traité dans un centre de niveau central ou intermédiaire versus un centre décentralisé, être traité dans un centre n'offrant pas de programme de PTME versus un centre offrant la PTME et résider dans une région où la connaissance du VIH/SIDA est faible versus une région où la connaissance du VIH/SIDA est élevée. La prise en compte de ces facteurs dans les stratégies de prise en charge des PVVIH pourrait contribuer à réduire le retard dans l'initiation du TARV.

### **La comparaison des modèles de rétrocalcul développés avec d'autres modèles d'estimation de l'incidence**

Dans le but d'avoir des estimations plus proches de la réalité, les modèles utilisés pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH dans les populations ont beaucoup évolué

au cours des deux dernières décennies (Lodwick et al. 2011). Plusieurs pays à revenu élevé utilisent plus d'une méthode pour estimer l'incidence. L'intérêt d'avoir plusieurs méthodes différentes est qu'elles offrent la possibilité de faire la comparaison des estimations générées et de pouvoir discuter de leur différence lorsqu'elles sont discordantes et de leur robustesse lorsqu'elles sont concordantes (Mallit et al 2012).

En France par exemple, outre la méthode du rétrocalcul (Ndawinz et al. 2011), la méthode basée sur le test d'infection récente a été développée par l'InVS pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH au niveau national (Le Vu et al. 2010). Les estimations de l'incidence obtenues à partir de ces deux méthodes sont similaires excepté chez les hétérosexuels étrangers où l'incidence estimée à partir du rétrocalcul est plus élevée. Une raison qui pourrait expliquer cette différence est que le test d'infection récente utilisé par l'InVS est moins sensible pour détecter le caractère récent de l'infection dans les populations africaines (Le Vu et al 2009 ; Sakarovitch et al 2007). Une autre raison pourrait provenir d'une limite du rétrocalcul. En effet, l'incidence, dans le modèle de rétrocalcul, est définie comme le nombre de contaminations se produisant à un temps donnée qui permettent d'expliquer le nombre de nouveaux diagnostics du VIH. Elle inclut donc les personnes contaminées à l'étranger mais diagnostiquées en France. Ainsi, le nombre de nouvelles infections est certainement surestimé chez les hétérosexuels étrangers si la durée médiane de séjour des PVVIH en France est plus courte que la durée médiane entre l'infection et le diagnostic du VIH. Nous avons estimé que la durée médiane entre l'infection et le diagnostic du VIH était de 36 mois (IIQ : 15-59) chez les femmes hétérosexuelles étrangères et de 48 mois (IIQ : 22-77) chez les hommes hétérosexuels étrangers en 2007 (Ndawinz et al. 2011). Ces durées pourraient être comparées à la durée depuis

l'arrivée en France des PVVIH pour savoir si la majorité d'étrangers est contaminée en France. La distribution de la durée entre l'arrivée en France et le diagnostic du VIH estimée dans l'enquête VESPA2 (Dray-Spira et al. 2013) pourrait être exploitée pour estimer la part de nouvelles contaminations survenue à l'extérieur de la France.

Dans la majorité des pays à revenu faible ou intermédiaire, les seules estimations de l'incidence de l'infection par le VIH disponibles au niveau national proviennent des logiciels EPP/Spectrum (section II.3.1 et page 37). L'application de la méthode du rétrocalcul au contexte épidémique camerounais a permis de comparer les estimations obtenues avec celles générées à partir des logiciels EPP/Spectrum. Cette comparaison montre une moindre différence de nos estimations avec les estimations récentes de l'ONUSIDA (ONUSIDA 2014) et d'importantes divergences avec les estimations plus anciennes (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013). En outre, les estimations de l'ONUSIDA sont variables d'une publication à l'autre. Cette variabilité est en partie liée à la mise à jour des données de surveillance de l'épidémie du VIH. Les données de surveillance de l'épidémie du VIH étant continuellement mise à jour du fait des nouvelles enquêtes de prévalence, les estimations publiées par l'ONUSIDA seront toujours sujettes à des variations, au risque de tirer de conclusions erronées. La principale limite de la méthode du rétrocalcul que nous avons développé est qu'elle ne permet pas d'avoir des estimations précises dans le passé récent à cause de la longue durée entre l'infection et l'initiation du TARV. Cette limite pourrait être corrigée si la durée entre l'infection et l'initiation du TARV était plus courte.

### **Les évolutions possibles des méthodes de rétrocalcul développés**

Une évolution future des méthodes développées serait de prendre en compte la covariable « âge ». Inclure la covariable « âge » dans le modèle de rétrocalcul permet

d'avoir des estimations de l'incidence et de l'épidémie cachée en fonction de l'âge afin de mettre en place des interventions ciblées. Pour obtenir les données sur l'âge, il faut disposer des données individuelles des patients VIH, ce qui est le cas de la déclaration obligatoire des diagnostics du VIH des pays à revenu élevé. Par contre, dans la majorité des pays à revenu faible ou intermédiaire, les données des PVVIH mises au traitement antirétroviral, déclarées dans le système de surveillance, sont déjà agrégées. Il n'est donc pas possible en l'état, de passer des données agrégées aux données individuelles. Une solution pour avoir les données désagrégées en fonction de l'âge serait d'intégrer la covariable « âge » dans le système de collecte des données de routine.

Une autre évolution de la méthode du rétrocalcul serait de prendre en compte la mobilité des personnes diagnostiquées pour le VIH (ou ayant initié un traitement antirétroviral) et de faire des estimations régionales de l'incidence. Cela est possible en intégrant dans le modèle de rétrocalcul, la distribution de la durée entre l'arrivée dans la région de résidence et le diagnostic du VIH (ou l'initiation du traitement antirétroviral). Cette distribution peut être estimée si l'information sur la date d'arrivée dans la région de résidence des PVVIH est connue.

Une extension du rétrocalcul appliquée aux données de PVVIH mises aux TARV pourrait aussi être de prendre en compte une possible variation de la virulence du VIH en considérant le taux moyen des CD4 à la séroconversion et le taux de déclin moyen des CD4 comme une fonction du temps dans la formulation de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV.

Les modèles de rétrocalcul que nous avons développés pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH dans les pays à revenu élevé ou à revenu faible ou intermédiaire sont basés sur les systèmes de surveillance existants et donc sont applicables dans la

plupart de ces pays. Le développement de ces deux méthodes offre ainsi l'opportunité d'avoir, d'une part des estimations de l'incidence pour caractériser la dynamique de l'épidémie du VIH, et d'autre part deux nouveaux indicateurs permettant de suivre et d'évaluer les performances des stratégies de prévention telles que le dépistage du VIH et l'initiation au traitement antirétroviral. Pour poursuivre ce travail, nous prévoyons à court terme de : i) faire une analyse comparative du modèle de rétrocalcul avec le modèle intégré dans EPP/Spectrum, et ii) d'appliquer la méthode à d'autres pays d'Afrique subsaharienne.

## Références bibliographiques

Achanta S., Kumar A.M., et al. (2012). Feasibility and effectiveness of provider initiated HIV testing and counseling of TB suspects in Vizianagaram district, South India. *PLoS ONE* 7: e41378.

Archibald C.P., Alexander P. et al. (2004). Undiagnosed HIV infections: the rate limiting step for the 3 by 5 initiative. 15<sup>th</sup> International Conference on AIDS, 11-16 July 2004, Bangkok, Thailand.

Ades, A. E. and G. F. Medley (1994). Estimates of disease incidence in women based on antenatal or neonatal seroprevalence data : HIV in New York City. *Stat Med* 13(18) : 1881-1894.

Alioum A., Commenges D., et al. (2005). A multistate approach for estimating the incidence of human immunodeficiency virus by using data from a prevalent cohort study. *J R Stat Soc: Series C* 54(4) 739-752.

Alvarez-Del Arco, Monge S., et al. (2012). HIV testing and counselling for migrant populations living in high-income countries : a systematic review. *Eur J Public Health* 23(6) : 1039-45.

Alves, K., Shafer K. P., et al. (2003). Risk factors for incident HIV infection among anonymous HIV testing site clients in Santos, Brazil : 1996-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32(5) : 551-559.

Anglaret, X., Minga A., et al. (2012). AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 54(5) : 714-723.

Anglemyer A., Rutherford G.W. et al. (2013). Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD009153.

Anonymous (2005). Premiers résultat de l'Enquête Presse Gay 2004. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire.

Anonymous (2010). Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 - Rénago, Rénachla et RésIST. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire.

Anonymous (2011). Initiation of antiretroviral treatment protects uninfected sexual partners from HIV infection (HPTN Study 052).

Antinori A., Coenen T., et al. (2011). Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 12 : 61-64.

Autran B., Carcelain G., et al. (1997). Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 277(5322) : 112-116.



- Avila D., Althoff K.N., et al. (2014). Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 65 : e8-16.
- Baggaley R. F., White R.G., et al. (2013). Heterosexual HIV-1 infectiousness and antiretroviral use : systematic review of prospective studies of discordant couples. *Epidemiology* 24 : 110-21.
- Bajos N. et Bozon M. (2008). Enquête sur la sexualité en France : pratiques, genre et santé. Paris, Editions La Découverte.
- Balakrishna N. et Lai C. (2009). Continuous Bivariate Distributions. Chap 11 : Bivariate Normal Distribution New York : Springer, 2009 : 477-461.
- Bao L., Salomon J. A., et al. (2012). Modelling national HIV/AIDS epidemics : revised approach in the UNAIDS Estimation and Projection Package 2011. *Sex Transm Infect* 88 (Suppl 2) : i3-10.
- Barin, F., Meyer L., et al. (2005). Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. *J Clin Microbiol* 43(9) : 4441-4447.
- Barin, F., Plantier J. C., et al. (2006). Human immunodeficiency virus serotyping on dried serum spots as a screening tool for the surveillance of the AIDS epidemic. *J Med Virol* 78 (Suppl 1) : S13-18.
- Barnighausen, T., Wallrauch C., et al. (2008). HIV incidence in rural South Africa : comparison of estimates from longitudinal surveillance and cross-sectional BED assay testing. *PLoS One* 3(11) : e3640.
- Barre-Sinoussi, F., Chermann J. C., et al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220(4599) : 868-871.
- Bartlett J.G., Branson B.M., et al. (2008). Opt-out testing for human immunodeficiency virus in the United States: progress and challenges. *JAMA* 300:945-951.
- Batter, V., Matela B., et al. (1994). High HIV-1 incidence in young women masked by stable overall seroprevalence among childbearing women in Kinshasa, Zaire : estimating incidence from serial seroprevalence data. *AIDS* 8(6) : 811-817.
- Becker N. G., Watson L. F., et al. (1991). A method of non-parametric back-projection and its application to AIDS data. *Stat Med* 10(10) : 1527-42.
- Becker N. G. et Chao X. (1994). Dependent HIV incidences in back-projection of AIDS incidence data. *Stat Med* 13(19-20) : 1945-58.
- Becker N. G., Lewis J. J., et al. (2003). Age-specific back-projection of HIV diagnosis data. *Stat Med* 22(13) : 2177-2190.
- Behets F. M., Edidi B., et al. (1991). Detection of salivary HIV-1-specific IgG antibodies in high-risk populations in Zaire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4(2) : 5.
- Bernillon P., Lièvre L., et al. (1997). Estimation de la sous-déclaration des cas de SIDA en France par la méthode capture-recapture. *Bull Epidemiol Hebd* (5) : 3.

- Berglund PA (2010). An introduction to multiple imputation of complex sample data using SAS v9.2.
- Beyrer C. et Brookmeyer R., et al. (1996). Measuring HIV-1 incidence in northern Thailand : prospective cohort results and estimates based on early diagnostic tests. *J Acquir Immune Defic Syndr* 12(5) : 495–9.
- Biggar R. J. (1990). AIDS incubation in 1891 HIV seroconverters from different exposure groups. International Registry of Seroconverters. *AIDS* 4(11) : 1059-1066.
- Birrell P. J., Chadborn T. R., et al. (2012). Estimating Trends in Incidence, Time-to-Diagnosis and Undiagnosed Prevalence using a CD4-based Bayesian Back-calculation. *Stat Commun Infect Dis*.
- Birrell P. J., O. N. Gill, et al. (2013). HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001-10 : a nationwide population study. *Lancet Infect Dis* 13(4) : 313-318.
- Bonate P.L. (1999). The effect of collinearity on parameter estimates in nonlinear mixed effect models. *Pharm Res* 16 : 709–17.
- Boulle A., Schomaker M., et al (2013). Mortality after Starting ART in Treatment-naïve Adults in 3 Continents : Collaborative Analysis of International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS in Southern Africa and ART Cohort Collaboration Cohorts. 20<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013, Atlanta, Georgia. Abstract #650.
- Bouyssou-Michel A., De Busscher P. O., et al. (2007). Enquête Presse Gay 2004. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire.
- Bouyssou-Michel A., Gallay A., et al. (2008). Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 5-6 : 4.
- Braitstein P., Brinkhof M. W., et al. (2006). Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy : comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 367(9513) : 817-824.
- Braunstein S. L., van de Wijgert J. H., et al. (2009). HIV incidence in sub-Saharan Africa : a review of available data with implications for surveillance and prevention planning. *AIDS Rev* 11(3) : 140-156.
- Brinkhof M. W., Boulle A., et al. (2009). Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa : comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med* 6(4) : e1000066.
- Brookmeyer R., Day N. E., et al. (1986). Case-control studies for estimation of the natural history of preclinical disease from screening data. *Stat Med* 5(2) : 127-138.
- Brookmeyer R. et Gail M. H. (1988). A method for obtaining short-term projections and lower bounds on the size of the AIDS epidemic. *Journal of the American Statistical Association* 83 : 8.
- Brookmeyer R. et Goedert J. J. (1989). Censoring in an epidemic with an application to hemophilia-associated AIDS. *Biometrics* 45(1) : 325-335.
- Brookmeyer R. (1991). Reconstruction and future trends of the AIDS epidemic in the United States. *Science* 253(5015) : 37-42.

- Brookmeyer R. et Gail M. H. (1994). *AIDS Epidemiology : A Quantitative Approach*. New-york : Oxford University Press.
- Brookmeyer R. et Quinn T. C. (1995). Estimation of current human immunodeficiency virus incidence rates from a cross-sectional survey using early diagnostic tests. *Am J Epidemiol* 141(2) : 166-172.
- Brookmeyer R. (2009). Should biomarker estimates of HIV incidence be adjusted? *AIDS* 23(4) : 485-491.
- Brookmeyer R. (2010). Measuring the HIV/AIDS epidemic : approaches and challenges. *Epidemiol Rev* 32(1) : 26-37.
- Brown T., Grassly N. C., et al. (2006). Improving projections at the country level : the UNAIDS Estimation and Projection Package 2005. *Sex Transm Infect* 82 (Suppl 3) : iii34-40.
- Brown T., Salomon J. A., et al. (2008). Progress and challenges in modelling country-level HIV/AIDS epidemics : the UNAIDS Estimation and Projection Package 2007. *Sex Transm Infect* 84 (Suppl 1) : i5-i10.
- Brown T., Bao L., et al. (2010). Modelling HIV epidemics in the antiretroviral era : the UNAIDS Estimation and Projection package 2009. *Sex Transm Infect* 86 (Suppl 2) : ii3-10.
- Brown T., Bao L., al. (2014). Improvements in prevalence trend fitting and incidence estimation in EPP 2013. *AIDS* 28 (Suppl 4) : S415–S425.
- Brun-Vezinet F., Rouzioux C., et al. (1984). Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. *Lancet* 1(8389) : 1253-1256.
- Bureau américain de recensement. HIV/AIDS Surveillance Data Base. <http://www.census.gov/population/international/data/hiv/interactive/> (dernier accès le 20 mars 2015).
- Bureau central du recensement et des études de population (2010). Rapport de présentation des résultats définitifs. [http://www.statistics-cameroon.org/downloads/Rapport\\_de\\_presentation\\_3\\_RGPH.pdf](http://www.statistics-cameroon.org/downloads/Rapport_de_presentation_3_RGPH.pdf) (dernier accès le 20 mars 2015).
- Burnham K., Anderson D. (1998). *Model Selection and Inference: A Practical Information – Theoretical Approach*. New-York: Springer-Verlag.
- Busch M.P., Glynn S.A., et al. (2005). A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 45(2) : 254–64.
- Byers R.H., Hu D.J., Janssen R.S. (2005). Estimating HIV incidence from a cross-sectional survey with the less sensitive assay. In : Tan W, Wu H, editors. *Deterministic and Stochastic Models for AIDS Epidemics*. 4. Hackensack, NJ : World Scientific Publishers. p. 513–525.
- Cain L.E., Logan R., et al (2011). When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 154(8):509-15.

- Cameroonian National AIDS Control Committee (2010). Activities of National Program against AIDS: Annual Report, 2010. <http://www.cnls.org/public/web/spip.php?article74> (last accessed 28 November 2012).
- Cameroon National Institute of Statistics (2004). Cameroon Demographic and Health Survey, 2004: Final Report. <http://www.measuredhs.com/what-we-do/survey/survey-display-232.cfm> (last accessed 20 march 2015,).
- Cameroon National Institute of Statistics (2011). Cameroon: DHS/HIV 2011-Preliminary Report. <http://www.measuredhs.com/what-we-do/survey/survey-display-337.cfm> (last accessed 28 November 2012).
- Campsmith M. L., Rhodes P. H., et al. (2010). Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 53(5) : 619-624.
- Casalino E., Bernot B., 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) : e46437.
- CASCADE Collaborative Group (2000). Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy : a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 355(9210) : 1131-1137.
- Castelnuovo B., Kiragga A. et al. (2012). Implementation of Provider-Based Electronic Medical Records and Improvement of the Quality of Data in a Large HIV Program in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* 7(12) : e51631.
- Cazein F., Pillonel J., et al. (2009). Determinants of persons diagnosed with HIV or AIDS, France, 2008. *Bull Epidémiol Hebd Web* 2 : 15.
- Cazein F., Le Strat Y., et al. (2011). HIV testing and new HIV diagnoses, France, 2003-2010. *Bull Epidémiol Hebd* (43-44).
- Cazein F., Barin F., et al. (2012). Prevalence and Characteristics of Individuals With Undiagnosed HIV Infection in France : Evidence From a Survey on Hepatitis B and C Seroprevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 60(4) : e116-118.
- Cazein F, Pinget R, et al. (2013). New HIV and AIDS diagnoses – France, 2003–2011. *Bull Epidémiol Hebd* 28–29:333–340.
- Cazein F, Lot F, et al. (2014). Découvertes de séropositivité VIH et sida - France, 2003-2012. *Bull Epidémiol Hebd* (9-10) : 154-62.
- CDC (1981a). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30 : 2.
- CDC (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30(25) : 305-308.
- CDC (1982). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 31(37) : 507-508, 513-504.
- CDC (1983). Update : acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 32(30) : 389-391.

CDC (2006). Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 55.

Centre for Multilevel Modeling (2012). Multilevel Structures and Classifications. Bristol: Centre for Multilevel Modeling.

<http://www.cmm.bris.ac.uk/lemma/file.php/13/module04c/Module4Concepts.pdf> (last accessed 20 March 2015).

Chaix M. L., Seng R., et al. (2013). Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in patients in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 56(6) : 880-887.

Champenois K., Le Gall J. M., et al. (2012). ANRS-COM'EST : description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2(2) : e000693.

Champenois K., Cousien A., et al. (2013) Missed opportunities for HIV testing in newly-HIV-diagnosed patients, a cross sectional study. *BMC Infectious Diseases* 13 : 200.

Chaplin B., Meloni S., et al. (2014). Scale-up of networked HIV treatment in Nigeria: Creation of an integrated electronic medical records system. *Int J Med Inform* 84(1) : 58-68.

Charneau P., Borman A. M., et al. (1994). Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate : definition of a new HIV-1 group. *Virology* 205(1) : 247-253.

Chevret S., Costagliola D., et al. (1992). A new approach to estimating AIDS incubation times : results in homosexual infected men. *J Epidemiol Community Health* 46(6) : 582-586.

Chin J. (1990). Public health surveillance of AIDS and HIV infections. *Bull World Health Organ* 68(5) : 529-536.

Chin J. et Lwanga S. K. (1991). Estimation and projection of adult AIDS cases : a simple epidemiological model. *Bull World Health Organ* 69(4) : 399-406.

Clavel F., Guetard D., et al. (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233(4761) : 343-346.

Cleary S. (2005). Equity and efficiency in scaling up access to HIV-related interventions in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 5 : 210-4.

Clerici M., Stocks N. I., et al. (1989a). Interleukin-2 production used to detect antigenic peptide recognition by T-helper lymphocytes from asymptomatic HIV-seropositive individuals. *Nature* 339(6223) : 383-385.

Clerici M., Stocks N. I., et al. (1989b). Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest* 84(6) : 1892-1899.

Cohen M.S., Chen Y.Q., et al. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365(6) : 493-505.

Cohen M.H., Hellmann N., et al. (2008). The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest* 118(4) : 1244-1254.

Cole S.R., Chu H., Brookmeyer R. (2006). Confidence intervals for biomarker-based human immunodeficiency virus incidence estimates and differences using prevalent data. *Am J Epidemiol* 165(1) : 94–100.

CNLS (2009). Rapport d'enquête de surveillance sentinelle du VIH et de la Syphilis chez les femmes enceintes fréquentant la consultation prénatale en 2009 au Cameroun. Ministère de la santé publique. <http://minsante-cdnss.cm/sites/minsante-cdnss.cm/files/biblio/fr/2011/doc32rapportsurveillancesentinellesyphillis-2009.pdf> (dernier accès le 20 mars 2015).

Cooper D. A., Gold J., et al. (1985). Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1(8428) : 537-540.

Corbet S., Muller-Trutwin M. C., et al. (2000). env sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those of human immunodeficiency virus group N from the same geographic area. *J Virol* 74(1) : 529-534.

Costagliola D. (2008). [A fighting life against AIDS]. *Med Sci (Paris)* 24(11) : 979-980.

Costes J. M., Vaissade L., et al. (2009). Prévalence de l'usage problématique de drogues en France-estimations 2006. Saint-Denis : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies.

Couturier E., Brossard Y., et al. (1993). Prevalence de l'infection VIH chez les patients consultant pour suspicion MST. *Bull Epidémiol Hebd* 27.

Couturier E., Brossard Y., et al. (1998). Prevalence de l'infection VIH chez les femmes enceintes de la région parisienne. Une enquête anonyme non corrélée PREVAGEST 1991-1993-1995-1997. *Bull Epidémiol Hebd* 18.

Creel A.H. et Rimal R.N. (2011). Factors related to HIV-testing behavior and interest in testing in Namibia. *AIDS Care* 23 : 901–7.

Daar E. S., Moudgil T., et al. (1991). Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 324(14) : 961-964.

d'Almeida K. W., Kierzek G., et al. (2012). Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med* 172(1) : 12-20.

Damond F., Worobey M., et al. (2004). Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20(6) : 666-672.

Darby S. C., Rizza C. R., et al. (1989). Incidence of AIDS and excess of mortality associated with HIV in haemophiliacs in the United Kingdom : report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. *BMJ* 298(6680) : 1064-1068.

De Freitas Oliveira C. A., Ueda M., et al. (2005). Rate and incidence estimates of recent human immunodeficiency virus type 1 infections among pregnant women in Sao Paulo, Brazil, from 1991 to 2002. *J Clin Microbiol* 43(3) : 1439-1442.

Delaugerre C. et Simon F. (2009). Tout sur les tests de dépistage rapide. *Transcriptase* 141 : 8.

Delpierre C., Cuzin L., et al. (2007). Routine testing to reduce late HIV diagnosis in France. *BMJ* 334 : 1354–1356.

Dempster A. P., Laird N. M., et al. (1977). Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *J R Stat Soc. Series B (Methodological)* 29(1) : 39.

Desenclos J., Costagliola D., et al. (2005). La prévalence de la séropositivité VIH en France. *Bull Epidemiol Hebd* 11 : 41-44.

Deuffic-Burban S. et Costagliola D. (2006). Including pre-AIDS mortality in back-calculation model to estimate HIV prevalence in France, 2000. *Eur J Epidemiol* 21(5) : 389-396.

Devaux I., Alix J., et al. (2008). Human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) case reporting in the World Health Organization European Region in 2006. *Euro Surveill* 13.

Diez Roux A.V. et Aiello A.E. (2005). Multilevel analysis of infectious diseases. *J Infect Dis* 191 (Suppl 1) : S25–33.

DGS (2011). Enquête Prévacar : volet offre de soins VIH, hépatites et traitements de substitution en milieu carcéral. Paris : DGS.

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete\\_PREVACAR\\_-\\_Volet\\_offre\\_de\\_soins\\_-\\_VIH\\_hepatites\\_et\\_traitements\\_de\\_substitution\\_en\\_milieu\\_carceral\\_octobre\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Enquete_PREVACAR_-_Volet_offre_de_soins_-_VIH_hepatites_et_traitements_de_substitution_en_milieu_carceral_octobre_2011.pdf) (dernier accès le 20 mars 2015).

Dodds C. et Weatherburn P. (2007). Reducing the length of time between HIV infection and diagnosis. *BMJ* 334 : 1329–1330.

Donnell D., Baeten J.M., et al. (2010). Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet* 375 : 2092-8.

Douglas G.P., Gadabu O.J., et al. (2010). Using touchscreen electronic medical record systems to support and monitor national scale-up of antiretroviral therapy in Malawi. *PLoS Med* 7(8) : e1000319.

Downs A. M., Heisterkamp S. H., et al. (2000). Back-calculation by birth cohort, incorporating age- specific disease progression, pre-AIDS mortality and change in European AIDS case definition. European Union Concerted Action on Multinational AIDS Scenarios. *AIDS* 14(14) : 2179-2189.

Dray-Spira R., D'Almeida K.W., et al. (2013). Etat de santé de la population vivant avec le VIH en France métropolitaine en 2011 et caractéristiques des personnes récemment diagnostiquées. Premiers résultats de l'enquête ANRS-VESPA2. *Bull Epidemiol Hebd* (26-27).

Dukers N. H., Spaargaren J., et al. (2002). HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic : using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 16(10) : F19-24.

Duong Y.T., Qiu M., et al. (2012). Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting-antigen avidity assay : potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One* 7(3) : e33328.

Eboko F., Abé C., et al. (2010). Accès décentralisé au traitement du VIH/SIDA : évaluation de l'expérience camerounaise. ANRS : Paris.

- Efron B. (1992). *The Jackknife, the Bootstrap and Other Resampling Plans*. Philadelphia : Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Egger M., Ekouevi D. K., et al. (2012). Cohort Profile : The international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *International Journal of Epidemiology* 41 : 1256–1264.
- Ekouevi D.K., Balestre E., et al. (2010). Low retention of HIV-infected patients on antiretroviral therapy in 11 clinical centers. *Trop Med Int Health* 15 (Suppl 1) : 34–42.
- Epicentre (2013). <http://www.epicentre.msf.org/logiciel-fuchia> (dernier accès le 20 mars 2015).
- ESTHER. (2014). <http://www.esther.fr/esope> (dernier accès le 20 mars 2015).
- EuroHIV (2007). Report on the EuroHIV 2006 survey on HIV and AIDS surveillance in the WHO European Region. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire.
- Faal M., Naidoo N., et al. (2011). Providing immediate CD4 count results at HIV testing improves ART initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 58 : e54–9.
- Farewall V. T., Aalen O. O., et al. (1994). Estimation of the rate of diagnosis of HIV infection in HIV infected individuals. *Biometrika* 81 : 8.
- Faria N.R., Rambaut A. et al. (2014). The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 346(6205) : 56-61.
- Fauci A. S., Pantaleo G., et al. (1996). Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 124(7) : 654-663.
- Fenton K. A., Breban R., et al. (2008). Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis* 8(4) : 244-253.
- Fishel, Joy D., Ladys Ortiz, et al. (2012). Measuring Concurrent Sexual Partnerships: Experience of the MEASURE DHS Project to Date. DHS Methodological Reports No. 7. Calverton, Maryland, USA: ICF International.
- Fonds des Nations Unies pour la population (2011). Etat de la population mondiale 2011, 7 milliards de personnes : leur monde, leurs possibilités. New-York : FNUAP. <http://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2011/FR-SWOP2011.pdf> (dernier accès le 20 mars 2015).
- Ford N., Meintjes G., et al. (2015). The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *The Lancet Infectious diseases* 15(2):241-7.
- Gao F., Yue L., et al. (1992). Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature* 358(6386) : 495-499.
- Gao F., Bailes E., et al. (1999). Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature* 397(6718) : 436-441.
- García-Calleja J.M., Gouws E. et al. (2006). National population based HIV prevalence surveys in sub-Saharan Africa : results and implications for HIV and AIDS estimates. *Sex Transm Infect* 82 (Suppl 3) : iii64-70.
- Gardner E.M., McLees M.P., et al. (2011). The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 52 : 793–800.



- Geng E. H., Peter W. H., et al. (2006). Trends in the clinical characteristics of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. *J Int AIDS Soc* 14 : 46.
- Ghys P. D., Brown T., et al. (2004). The UNAIDS Estimation and Projection Package : a software package to estimate and project national HIV epidemics. *Sex Transm Infect* 80 (Suppl 1) : i5-9.
- Ghys P. D., Kufa E., et al. (2006). Measuring trends in prevalence and incidence of HIV infection in countries with generalised epidemics. *Sex Transm Infect* 82 (Suppl 1) : i52-56.
- Ghys P. D., Walker N., et al. (2008). Improved data, methods and tools for the 2007 HIV and AIDS estimates and projections. *Sex Transm Infect* 84 (Suppl 1) : i1-4.
- Goldstein H. (2011). *Multilevel Statistical Models*, 4th edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2011.
- Goodreau S. M. et Golden M. R. (2007). Biological and demographic causes of high HIV and sexually transmitted disease prevalence in men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 83(6) : 458-462.
- Gottlieb M. S., Schroff R., et al. (1981). Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men : evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305(24) : 1425-1431.
- Goubar A. et Costagliola D. (2001). HIV incidence estimates among women of childbearing age in the area around Paris, France : no evidence for any effect of age or time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27(5) : 492-498.
- Gouws E., Williams B. G., et al. (2002). High incidence of HIV-1 in South Africa using a standardized algorithm for recent HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(5) : 531-535.
- Gouws E., Mishra V., et al. (2008). Comparison of adult HIV prevalence from national population-based surveys and antenatal clinic surveillance in countries with generalised epidemics : implications for calibrating surveillance data. *Sex Transm Infect* 84 (Suppl 1) : i17-i23.
- Grinsztejn B., Hosseinipour M.C., et al. (2014). Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection : results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 14(4) : 281-90.
- Gruénais M.E. (2002). *Changing a Health System : The Cameroon Case*. Munster : Lit Verlag, 2002.
- Gurtler L., Muhlbacher A., et al. (1998). Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Methods* 75(1) : 27-38.
- Hahn B. H., Shaw G. M., et al. (2000). AIDS as a zoonosis : scientific and public health implications. *Science* 287(5453) : 607-614.
- Hall H. I., Song R., et al. (2008). Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA* 300(5) : 520-529.

- Hall H. I., Holtgrave D. R., et al. (2012). HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS* 26(7) : 893-896.
- Hallett T. B., Zaba B., et al. (2008). Estimating incidence from prevalence in generalised HIV epidemics : methods and validation. *PLoS Med* 5(4) : e80.
- Hallett T. B., Stover J., et al. (2010). Estimates of HIV incidence from household-based prevalence surveys. *AIDS* 24(1) : 147-152.
- Hamers F.F., Phillips A.N., et al. (2008). Diagnosed and undiagnosed HIVinfected populations in Europe. *HIV Med* 9 (Suppl 2) : 6–12.
- Hardee (2008). Data quality audit tool : guidelines for implementation. CPC : University of North Carolina. <http://www.cpc.unc.edu/measure/publications/ms-08-29> (dernière accès le 20 mars 2015).
- Hargrove J.W., Humphrey J.H., et al (2008). Improved HIV-1 incidence estimates using the BED capture enzyme immunoassay. *AIDS* 22(4) : 511–518.
- Haute Autorité de Santé (2009). Recommandations de Santé Publique : Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Synthèse et recommandations. Octobre 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese\\_depistage\\_vih\\_volet\\_2\\_vfv\\_2009-10-21\\_16-48-3\\_460.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.pdf) (last accessed March 20, 2015).
- Health Protection Agency (2011). Time to test for HIV : Expanding HIV testing in healthcare and community services in England. [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1316424799217](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1316424799217) (last accessed 30 July 2012).
- Heisterkamp S. H., Jager J. C., et al. (1989). Correcting reported AIDS incidence : a statistical approach. *Stat Med* 8(8) : 963-976.
- Hemelaar J., Gouws E., et al. (2011). Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. *AIDS* 25(5) : 679-689.
- Herbeck J.T., Müller V., et al. (2012). Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission. *AIDS* 26 : 193-205.
- Herida M., de Barbeyrac B., et al. (2006). Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005. *Euro Surveill* 11(9) : 155-156.
- Hessol N. A., Koblin B. A., et al. (1994). Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* 139(11) : 1077-1087.
- Hill A., Pozniak A., et al. (2014). Higher antiretroviral treatment coverage is associated with lower adult HIV infection rates : analysis of 51 low and middle-income countries. 20th International Conference on AIDS, 20-25 July, Melbourne, Australia. Abstract #LBPE29.
- Hirsch V. M., Olmsted R. A., et al. (1989). An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature* 339(6223) : 389-392.

- Hollingsworth T. D., Anderson R. M., et al. (2008). HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* 198(5) : 687-693.
- Hooks J. J. et Gibbs C. J. (1975). The foamy viruses. *Bacteriol Rev* 39(3) : 169-185.
- Horton R. et Das P. (2008). Putting prevention at the forefront of HIV/AIDS. *Lancet* 372(9637) : 421-422.
- Hosmer D. et Lemeshow S. (2000). Applied Logistic Regression, 2nd edn. New York: John Wiley & Sons.
- Huong D.T., Bannister W., et al. (2011). Factors associated with HIV-1 virological failure in an outpatient clinic for HIV-infected people in Haiphong, Vietnam. *Int J STD AIDS* 22 : 659-64.
- Humphrey J. H., Hargrove J. W., et al. (2006). HIV incidence among post-partum women in Zimbabwe : risk factors and the effect of vitamin A supplementation. *AIDS* 20(10) : 1437-1446.
- InVS (2003). Guide déclarer, agir, prévenir, le nouveau dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire : 64.
- InVS (2014). <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Declaration-obligatoire-de-l-infection-a-VIH-et-du-sida/Donnees-epidemiologiques> (dernier accès le 20 mars 2015).
- INS (2005). Cameroon Demographic and Health Survey, 2004 : final report. Calverton : Measure DHS, ICF International Inc. <http://www.measuredhs.com/what-we-do/survey/survey-display-232.cfm> (last accessed 20 March 2015)
- INS (2012). Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples, 2011. <http://www.measuredhs.com/publications/publication-FR260-DHS-Final-Reports.cfm> (dernier accès le 20 mars 2015).
- INSEE (2012). Fiches thématiques-Population immigrées-Édition 2012. INSEE : Paris.
- Janssen R. S., Satten G. A., et al. (1998). New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 280(1) : 42-48.
- Jewell N. P. (1990). Some statistical issues in studies of the epidemiology of AIDS. *Stat Med* 9(12) : 1387-1416 ; discussion 1433-1387.
- Jauffret-Roustide M., Le Strat Y., et al. (2009). A national cross-sectional study among drug-users in France : epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infect Dis* 9 : 113.
- Jauffret-Roustide M., Pillonel J. et al. (2013). Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France-premiers résultats de l'enquêtes ANRS-COQUELICOT 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 39-40.
- Johnson LF, Boule A. (2011). How should access to antiretroviral treatment be measured? *Bulletin of the World Health Organization*. 2011;89(2) : 157-60.
- Kalyanaraman V. S., Sarngadharan M. G., et al. (1982). A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218(4572) : 571-573.

- Kapiga S. H., Sam N. E., et al. (2007). The role of herpes simplex virus type 2 and other genital infections in the acquisition of HIV-1 among high-risk women in northern Tanzania. *J Infect Dis* 195(9) : 1260-1269.
- Kaposhi B.M, Mqopi N., et al. (2014). Evaluation of antiretroviral treatment programme monitoring in Eastern Cape, South Africa. *Health Policy Plan* [Epub ahead of print]
- Karita E., Price M., et al. (2007). Investigating the utility of the HIV-1 BED capture enzyme immunoassay using cross-sectional and longitudinal seroconverter specimens from Africa. *AIDS* 21(4) : 403–8.
- Karon J. M., Fleming P. L., et al. (2001). HIV in the United States at the turn of the century : an epidemic in transition. *Am J Public Health* 91(7) : 1060-1068.
- Karon J. M., Song R., et al. (2008). Estimating HIV incidence in the United States from HIV/AIDS surveillance data and biomarker HIV test results. *Stat Med* 27(23) : 4617-4633.
- Keiser O., Anastos K., et al. (2008). Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health* 13 : 870–9.
- Kellogg T. A., Loeb L., et al. (2005). Comparison of three methods to measure HIV incidence among persons seeking voluntary, anonymous counseling and testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(1) : 112-120.
- Khienprasit N., Chaiwarith R., et al. (2011). Incidence and risk factors of antiretroviral treatment failure in treatment-naïve HIV-infected patients at Chiang Mai University Hospital, Thailand. *AIDS Res Ther* 8 : 42.
- Kigozi I. M., Dobkin L. M., et al. (2009). Late-disease stage at presentation to an HIV clinic in the era of free antiretroviral therapy in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52(2) : 280-289.
- Killian M., Norris P.J., et al. (2006). The effects of early antiretroviral therapy and its discontinuation on the HIV-specific antibody response. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22(7) : 640–7.
- Kim A. A., McDougal J. S., et al. (2010). Evaluating the BED capture enzyme immunoassay to estimate HIV incidence among adults in three countries in sub-Saharan Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 26(10) : 1051-1061.
- Kim A.A., Hallett T., et al. (2011). Estimating HIV incidence among adults in Kenya and Uganda : a systematic comparison of multiple methods. *PLoS One* 6(3) : e17535.
- Kjetland, E. F., Ndhlovu P. D., et al. (2006). Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women. *AIDS* 20(4) : 593-600.
- Korber B. T., Allen E. E., et al. (1995). Heterogeneity of HIV-1 and HIV-2. *AIDS* 9 (Suppl A) : S5-18.
- Korber B., Muldoon M., et al. (2000). Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 288(5472) : 1789 -1796.
- Kouanfack C., Laborde-Balen G., et al. (2010). WHO clinical criteria-based initiation of antiretroviral therapy : lessons from rural district hospitals in Cameroon with regard to 2009 revised WHO recommendations. *Trop Med Int Health* 15 : 580–3.

- Koup R. A., Safrit J. T., et al. (1994). Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 68(7) : 4650-4655.
- Kranzer K., Zeinecker J., et al. (2010). Linkage to HIV care and antiretroviral therapy in Cape Town, South Africa. *PLoS ONE* 5 : e13801.
- Kshatriya R., Cachafeiro A. A., et al. (2008). Comparison of two rapid human immunodeficiency virus (HIV) assays, Determine HIV-1/2 and OraQuick Advance Rapid HIV-1/2, for detection of recent HIV seroconversion. *J Clin Microbiol* 46(10) : 3482-3483.
- Kumwenda N., Hoffman I., et al. (2006). HIV incidence among women of reproductive age in Malawi and Zimbabwe. *Sex Transm Dis* 33(11) : 646-651.
- Lahuerta M., Hoffman S., et al. (2012). Change over time in CD4+ count and disease stage at entry into care and ART Initiation : 9 countries in sub-Saharan Africa. 19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5-8 March 2012, Seattle, WA. Abstract #650.
- Lahuerta M., Lima J., et al. (2012). Factors associated with late antiretroviral therapy initiation among adults in Mozambique. *PLoS One* 7(5) : e37125.
- Lahuerta M., Ue F., et al. (2013). The problem of late ART initiation in Sub-Saharan Africa : a transient aspect of scale-up or a long-term phenomenon? *J Health Care Poor Underserved* 24(1) : 359-383.
- Lahuerta M, Wu Y, et al. (2014). Advanced HIV disease at entry into HIV care and initiation of antiretroviral therapy during 2006-2011: findings from four sub-saharan African countries. *Clin Infect Dis* 58(3) : 432-41.
- Laird N. M. et Ware J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 38(4) : 963-974.
- Lagakos S.W. et Gable A.R. (2008). Estimating HIV incidence. In : Methodological challenges in biomedical HIV prevention trials. Chapter 8. Washington, D.C. : National Academies Press ; 2008. p. 175-185.
- Laperche, S., Servant-Delmas A., et al. (2012). La surveillance de la diversité des virus VIH, VHB et VHC chez les donneurs de sang français entre 2000 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd* (39-40) : 6.
- Lattimore S., Thornton A., et al. (2011). Changing patterns of sexual risk behavior among London gay men : 1998-2008. *Sex Transm Dis* 38(3) : 221-229.
- Laurent C., Bourgeois A., et al. (2002). No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02\_AG strain and patients not infected with CRF02\_AG, in Western and West-Central Africa : a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis* 186(4) : 486-492.
- Lawn S. D., Myer L., et al. (2005). Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa : implications for programme design. *AIDS* 19(18) : 2141-2148.
- Lawn S. D., Harries A. D., et al. (2008). Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 22(15) : 1897-1908.

- Lawn S.D., Harries A.D., et al. (2010). Strategies to reduce early morbidity and mortality in adults receiving antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 5 : 18–26.
- Lee L. et McKenna M. (2007). Monitoring the incidence of HIV infection in the United States. *Public health reports* 122, 72–77.
- Lessells R.J., Mutevedzi P.C., et al. (2011). Retention in HIV care for individuals not yet eligible for antiretroviral therapy: rural KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 56 : e79–86.
- Le Vu S., Pillonel J., et al. (2008). Principles and uses of HIV incidence estimation from recent infection testing—a review. *Euro Surveill* 13(36).
- Le Vu S., Meyer L., et al. (2009). Performance of an immunoassay at detecting recent infection among reported HIV diagnoses. *AIDS* 23(13) : 1773-1779.
- Le Vu S., Le Strat Y., et al. (2010). Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08 : a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 10(10) : 682-687.
- Le Vu S., Velter A., et al. (2012). Biomarker-based HIV incidence in a community sample of men who have sex with men in Paris, France. *PLoS One* 7(6) : e39872.
- Lemey P., Pybus O. G., et al. (2004). The molecular population genetics of HIV-1 group O. *Genetics* 167(3) : 1059-1068.
- Lewden C., Chene G. et al. (2007). HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46(1) : 72-7.
- Lewden C., Thiebaut R., et al. (2010). Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Cote d'Ivoire and France : the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 53(2) : 260-265.
- Lihana R.W., Ssemwanga D., et al. (2012). Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review. *AIDS Rev* 14 : 83-100.
- Lima V.D., Fink V., et al. (2009). Association Between HIV-1 RNA Level and CD4 Cell Count Among Untreated HIV-Infected Individuals. *Am J Public Health* 99 (Suppl 1) : S193–S196.
- Lodi S., Phillips A., et al. (2010). CD4 decline in seroconverter and seroprevalent individuals in the precombination of antiretroviral therapy era. *AIDS* 24(17) : 2697-2704.
- Lodi S., Phillips A., et al. (2010). Proportion of individuals likely to need treatment for CD4 thresholds <200, <350, and <500 cells/mL. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 16-19 February 2010, San Francisco, USA.
- Lodi S., Phillips A., et al. (2011). Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm<sup>3</sup> : assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 53(8) : 817-825.
- Lodwick R., Alioum A., et al. (2011). HIV in hiding : methods and data requirements for the estimation of the number of people living with undiagnosed HIV. *AIDS* 25(8) : 1017-1023.

- Losina E., Bassett I.V., et al. (2010). The ‘ART’ of linkage : pre-treatment loss to care after HIV diagnosis at two PEPFAR sites in Durban, South Africa. *PLoS ONE* 5 : e9538.
- Lot F., Larsen C., et al. (2004). Parcours sociomédical des personnes originaires d’Afrique subsaharienne atteintes par le VIH, prises en charges dans les hôpitaux d’Ile de France, 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 5 : 17–20.
- Loubiere S., Boyer S., et al. (2009). Decentralization of HIV care in Cameroon: increased access to antiretroviral treatment and associated persistent barriers. *Health Policy* 92 : 165–73.
- Loutfy M.R., Wu W., 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 : e55747.
- Madkan VK, Giancola A.A., et al. (2006). Sex differences in the transmission, prevention, and disease manifestations of sexually transmitted diseases. *Arch Dermatol* 142(3) : 365-70.
- Makombe S.D., Hochgesang M., et al. (2008). Assessing the quality of data aggregated by antiretroviral treatment clinics in Malawi. *Bull World Health Organ* 86 : 310–314.
- Mallitt K., William D. P., et al (2012). Is Back-Projection Methodology Still Relevant for Estimating HIV Incidence from National Surveillance Data?. *Open AIDS J* 6 : 108–111.
- Manders E.J., José E., et al. (2010). Implementing OpenMRS for patient monitoring in an HIV/AIDS care and treatment program in rural Mozambique. *Stud Health Technol Inform* 160(Pt 1) : 411-5.
- Mann J. M., Tarantola D. J. M., et al. (1992). AIDS in the world. USA : Haward university press.
- Marcellin F., Abe C., et al. (2009). Delayed first consultation after diagnosis of HIV infection in Cameroon. *AIDS* 23 : 1015–9.
- Marks G., Crepaz N., et al. (2005). Meta-analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39 : 446–453.
- Marks G., Crepaz N., et al. (2006). Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 20(10) : 1447-1450.
- Marston M., Todd J., et al. (2007). Estimating ‘net’ HIV-related mortality and the importance of background mortality rates. *AIDS* 2007, 21 (Suppl 6) : S65–S71.
- Martin E.G., Paltiel A.D., et al. (2010). Expanded HIV screening in the United States: what will it cost government discretionary and entitlement programs? A budget impact analysis. *Value Health* 13 : 893–902.
- Matovu J.K. et Makumbi F.E. (2007). Expanding access to voluntary HIV counselling and testing in sub-Saharan Africa: alternative approaches for improving uptake, 2001–2007. *Trop Med Int Health* 12 : 1315–22.

- McCullagh P. et Nelder J. A. (1989). *Generalized Linear Models*, 2d ed London : Chapman and Hall.
- Measure DHS (2012a). *Demographic and Health Surveys*. Calverton : Measure DHS, ICF International. <http://www.measuredhs.com/What-We-Do/Survey-Types/DHS.cfm> (last accessed 20 March 2015).
- Measure DHS (2012b). *HIV Prevalence Estimates from the Demographic and Health Surveys*. Calverton : Measure DHS, ICF International. <http://www.measuredhs.com/publications/publication-OD51-Other-Documents.cfm> (last accessed 20 March 2015).
- Measure Evaluation (2008). *Data quality audit tool*. CPC : University of North Carolina. <http://www.cpc.unc.edu/measure/tools/monitoring-evaluation-systems/data-quality-assurance-tools> (last accessed 20 March 2013).
- Merlo J., Chaix B., et al. (2005). A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: interpreting neighbourhood differences and the effect of neighbourhood characteristics on individual health. *J Epidemiol Community Health* 59 : 1022–9.
- Mermin J., Musinguzi J., et al. (2008). Risk factors for recent HIV infection in Uganda. *JAMA* 300(5) : 540-549.
- Ministère de la santé et des Sports (2010). *Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014*. November 2010. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_national\\_lutte\\_contre\\_le\\_VIH-SIDA\\_et\\_les\\_IST\\_2010-2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf) (last accessed March 2015).
- Minga A., Danel C., et al. (2007). Progression to WHO criteria for antiretroviral therapy in a 7-year cohort of adult HIV-1 seroconverters in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Bull World Health Organ* 85(2) : 116-123.
- Minga, A. K., Lewden C., et al. (2011). CD4 cell eligibility thresholds : an analysis of the time to antiretroviral treatment in HIV-1 seroconverters. *AIDS* 25(6) : 819-823.
- Mugglin C., Estill J., et al. (2012) Meta-analysis of linkage to care from HIV diagnosis to start of ART : sub-Saharan Africa. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013, Seattle, WA. Abstract #1143.
- Mukolo A., Villegas R., et al. (2013). Predictors of late presentation for HIV diagnosis: a literature review and suggested way forward. *AIDS Behav* 17 : 5–30.
- Montana L. S., Mishra V., et al. (2008). Comparison of HIV prevalence estimates from antenatal care surveillance and population-based surveys in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Infect* 84 (Suppl 1) : i78-i84.
- Montlahuc C., Guiguet M., et al. (2013). Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 64(2) : 197-203.
- Morlat P. (2013). *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013*. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Paris : documentation française,
- Morrison C. S., Richardson B. A., et al. (2007a). Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition. *AIDS* 21(1) : 85-95.



- Morrison C. S., Wang J., et al. (2007b). Pregnancy and the risk of HIV-1 acquisition among women in Uganda and Zimbabwe. *AIDS* 21(8) : 1027-1034.
- Mounier-Jack S., Nielsen S., et al. (2008). HIV testing strategies across European countries. *HIV medicine* 9 (Suppl 2) : 13-19.
- Msuya S.E., Mbizvo E.M., et al. (2008). Low male partner participation in antenatal HIV counselling and testing in northern Tanzania : implications for preventive programs. *AIDS Care* 20: 700–9.
- Muhamadi L., Tumwesigye N.M., et al. (2011). Lack of pre-antiretroviral care and competition from traditional healers, crucial risk factors for very late initiation of antiretroviral therapy for HIV-a case–control study from eastern Uganda. *Pan Afr Med J* 8: 40.
- Munoz A., Wang M. C., et al. (1989). Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol* 130(3) : 530-539.
- Murphy G., Charlett A., et al. (2004). HIV incidence appears constant in men who have sex with men despite widespread use of effective antiretroviral therapy. *AIDS* 18(2) : 265-272.
- Murphy G. et Parry J. V. (2008). Assays for the detection of recent infections with human immunodeficiency virus type 1. *Euro Surveill* 13(36).
- Myer L., Denny L., et al. (2006). Distinguishing the temporal association between women's intravaginal practices and risk of human immunodeficiency virus infection : a prospective study of South African women. *Am J Epidemiol* 163(6) : 552-560.
- Nash D., Katyal M., et al. (2008). Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries : a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 22(17) : 2291-2302.
- Nash D., Wu Y., et al. (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) : 1523-1533.
- National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE).
- Ndawinz J. D., Costagliola D., et al. (2011). New method for estimating HIV incidence and time from infection to diagnosis using HIV surveillance data : results for France. *AIDS* 25(15) : 1905-1913.
- Ndawinz J. D., Chaix B., et al. (2013). Factors associated with late antiretroviral therapy initiation in Cameroon : a representative multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother* 68(6) : 1388-1399.
- Nesheim S., Parekh B., et al. (2005). Temporal trends in HIV Type 1 incidence among inner-city childbearing women in Atlanta : use of the IgG-capture BED-enzyme immunoassay. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21(6) : 537-544.
- Nucita A., Bernava G. M., et al. (2009). A global approach to the management of EMR (Electronic Medical Records) of patients with HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa: the experience of DREAM Software. *BMC Med Inform Decis Mak* 9 : 42.

Ochieng-Ooko V., Ochieng D., et al. (2010). Influence of gender on loss to follow-up in a large HIV treatment programme in western Kenya. *Bull World Health Organ* 88 : 681–8.

ONUSIDA (2012). Rapport mondial : rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2012. Geneva : ONUSIDA.

[http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr.pdf) (last accessed 20 March 2015).

ONUSIDA (2013). Rapport mondial : rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2013. Geneva : ONUSIDA.

[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_fr.pdf) (dernier accès 20 mars 2015).

ONUSIDA (2014). The GAP report. Geneva : UNAIDS.

<http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/2014/2014gapreport/gapreport/> (last accessed 20 March 2015).

ONUSIDA/OMS (2006). Le point sur l'épidémie de sida : décembre 2006. ONUSIDA : Genève.

ONUSIDA/OMS (2007). Le point sur l'épidémie de sida : décembre 2007. ONUSIDA : Genève.

OMS (1983). Syndrome Immunodéficientaire Acquis (SIDA). Relevé épidémiologique hebdomadaire 58(29) : 221-228.

OMS (1986). Syndrome Immunodéficientaire Acquis (SIDA) - Données mondiales. Relevé épidémiologique hebdomadaire 61(47) : 361-368.

OMS (1991). Syndrome Immunodéficientaire Acquis (SIDA) - Données mondiales. Relevé épidémiologique hebdomadaire 66(40) : 289-296.

OMS (1994). Définition OMS du cas de sida aux fins de surveillance, pour les adultes et les adolescents. Relevé épidémiologique hebdomadaire 69(37) : 273-280.

OMS (2002). Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : recommandations pour une approche de santé publique. Genève: OMS. [http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/ScalingUP\\_FR.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/ScalingUP_FR.pdf) (dernier accès le 14 mars 2015).

OMS (2006). Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel : recommandations pour une approche de santé publique-version 2006. Genève: OMS. [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines\\_fr.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf) (dernier accès le 14 mars 2015).

OMS (2010). Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent : recommandations pour une approche de santé publique – mise à jour 2010. Genève : OMS.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242599763\\_fre.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242599763_fre.pdf?ua=1) (dernier accès le 14 mars 2015).

OMS (2011). La stratégie mondiale du secteur de la santé sur le : vih/sida 2011-2015. Genève : OMS.

- OMS (2013). Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : recommandations pour une approche de santé publique - mise à jour 2013. Genève : OMS.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/101196/1/9789242505726\\_fre.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/101196/1/9789242505726_fre.pdf?ua=1)  
 (dernier accès le 14 mars 2015).
- Osler, Meg et al. (2014). A Three-Tier Framework for Monitoring Antiretroviral Therapy in High HIV Burden Settings. *J Int AIDS Soc* 17(1) : 18908.
- Paltiel A., Weinstein M., et al. (2005). Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med* 352(6) : 586-595.
- Pantazis N., Morrison C., et al. (2012). Differences in HIV Natural History among African and Non-African Seroconverters in Europe and Seroconverters in Sub-Saharan Africa. *PLoS ONE* 7(3) : e32369.
- Pantazis N., Porter K., et al. (2014). Temporal trends in prognostic markers of HIV-1 virulence and transmissibility : an observational cohort study. *Lancet* 1(3) : e119–e126.
- Parekh B. S., Kennedy M. S., et al. (2002). Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion : a simple assay for detecting recent HIV infection and estimating incidence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 18(4) : 295-307.
- Payne R., Muenchhoff M., et al. (2014). Impact of HLA-driven HIV adaptation on virulence in populations of high HIV seroprevalence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111(50) : E5393-400.
- Peeters M., Gueye A., et al. (1997). Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *AIDS* 11(4) : 493-498.
- Peeters M., Courgnaud V., et al. (2002). Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 8(5) : 451-457.
- Peeters M., Chaix M. L., et al. (2008). [Genetic diversity and phylogeographic distribution of SIV : how to understand the origin of HIV]. *Med Sci (Paris)* 24(6-7) : 621-628.
- Perez-Molina J.A., Diaz-Menendez M., et al. (2010). Very late initiation of HAART impairs treatment response at 48 and 96 weeks : results from a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 67 : 312–21.
- Pilcher C.D., Fiscus S.A., et al. (2005). Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med* 352(18) : 1873–83.
- Pillonel J. et Cazein F. (2007). Lutte contre le VIH/SIDA et les infections sexuellement transmissibles en France 10 ans de surveillance 1996-2005 - Nombre de personnes touchées par le VIH (prévalence du VIH). Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire : 4.
- Pillonel J., Legrand D., et al. (2012). Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidemiol Hebd* (39-40) : 5.

- Piwoz E. G., Iliff P. J., et al. (2005). An education and counseling program for preventing breast-feeding-associated HIV transmission in Zimbabwe : design and impact on maternal knowledge and behavior. *J Nutr* 135(4) : 950-955.
- Plantier J. C., Leoz M., et al. (2009). A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 15(8) : 871-872.
- Podgor M. J. et Leske M. C. (1986). Estimating incidence from age-specific prevalence for irreversible diseases with differential mortality. *Stat Med* 5(6) : 573-578.
- Poiesz B. J., Ruscetti F. W., et al. (1981). Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature* 294(5838) : 268-271.
- Prejean J., Song R., et al. (2011). Estimated HIV incidence in the United States, 2006-2009. *PLoS One* 6(8) : e17502.
- Posse M., Meheus F., et al. (2008). Barriers to access to antiretroviral treatment in developing countries : a review. *Trop Med Int Health* 13 : 904-13.
- Quinn K. (2001). The Newton Raphson Algorithm for Function Optimization. Seattle : The Center for Statistics and the Social Sciences, University of Washington : 6.
- Rabe-Hesketh S. et Skrondal A. (2012). Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata, 3rd edn. College Station : Stata Press.
- Ramjee G., Kapiga S., et al. (2008). The value of site preparedness studies for future implementation of phase 2/IIb/III HIV prevention trials : experience from the HPTN 055 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47(1) : 93-100.
- Regnard C. (2008). Immigration et présence étrangère en France en 2006 : Rapport annuel de la direction de la population et des migrations. La Documentation Française.
- Rehle T., Shisana O., et al. (2007). National HIV incidence measures-new insights into the South African epidemic. *S Afr Med J* 97(3) : 194-199.
- Rehle T.M. (2009). HIV incidence estimation South Africa ; 2009. Cape Town. WHO Working Group on HIV Incidence Assays, Cape Town, July 16-17, 2009.
- Rehle T. M., Hallett T. B., et al. (2010). A decline in new HIV infections in South Africa : estimating HIV incidence from three national HIV surveys in 2002, 2005 and 2008. *PLoS One* 5(6) : e11094.
- Remis R.S., Palmer R.W. (2009). Testing bias in calculating HIV incidence from the serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion. *AIDS* 23(4) :493-503.
- Rosenberg P. S., Gail M. H., et al. (1992). Estimating HIV prevalence and projecting AIDS incidence in the United States : a model that accounts for therapy and changes in the surveillance definition of AIDS. *Stat Med* 11(13) : 1633-1655.
- Rosenberg P. S. (1994). Backcalculation models of age-specific HIV incidence rates. *Stat Med* 13(19-20) : 1975-1990.
- Rothman K. et Greenland S. (1998). Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers.
- Rouzioux C., Le Talec J. Y., et al. (2011). Frequent HIV testing in a community setting improves detection of acute and recent infections, among MSM in Paris, France

(Checkpoint study). 6<sup>th</sup> International AIDS Conference, 17-20 July, 2011. Rome, Italy. Abstract MOPE 363.

Royston P. (2004). Multiple imputation of missing values. *The Stata Journal* 4(3) : 15.

Royston P. (2005). Multiple imputation of missing values : updated of ice. *The Stata Journal* 5(4) : 10.

Rude N., Costagliola D., et al. (1993a). Cumulative incidence of HIV infection and AIDS case prediction in France. *Lancet* 342(8868) : 436-7.

Rude N., Costagliola D., et al. (1993b). Prevalence of HIV infection in France before the introduction of early treatment : estimation by back-calculation. *Rev Epidemiol Sante Publique* 41(6) : 437-46.

Sakarovitch C., Rouet F., et al. (2007). Do tests devised to detect recent HIV-1 infection provide reliable estimates of incidence in Africa? *J Acquir Immune Defic Syndr* 45(1) : 115-122.

Schwarzc S., Kellogg T., et al. (2001). Differences in the temporal trends of HIV seroincidence and seroprevalence among sexually transmitted disease clinic patients, 1989-1998 : application of the serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion. *Am J Epidemiol* 153(10) : 925-934.

Schwartzlander B., Stanecki K. A., et al. (1999). Country-specific estimates and models of HIV and AIDS : methods and limitations. *AIDS* 13(17) : 2445-2458.

Seebregts C.J., Mamlin B.W., et al. (2009). The OpenMRS Implementers Network. *Int J Med Inform* 78(11) : 711-20.

Semaille C., Cazein F., et al. (2008). Four years of surveillance of recent HIV infections at country level, France, mid 2003-2006 : experience and perspectives. *Euro Surveill* 13(36).

Severe P., Juste M. A., et al. (2010). Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 363(3) : 257-265.

Simon F., Mauclore P., et al. (1998). Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med* 4(9) : 1032-1037.

Silverman B. W., Jones M. C., et al. (1990). A smoothed EM approach to indirect estimation problems, with particular reference to stereology and emission tomography. *J R Stat Soc, Series B*, 52 : 271-324.

Sommen C., Alioum A. et al. (2009). A multistate approach for estimating the incidence of human immunodeficiency virus by using HIV and AIDS French surveillance data. *Stat Med* 28(11) : 1554-68

Sommen C., Commenges D., et al. (2011). Estimation of the distribution of infection times using longitudinal serological markers of HIV : implications for the estimation of HIV incidence. *Biometrics* 67(2) : 467-75.

Spaccaferri G., Cazein F., et al. (2010). Estimation de l'exhaustivité de la surveillance du SIDA par la méthode capture-recapture, France, 2004-2006. *Bull Epidemiol Hebd* 30 : 4.

StataCorp (2009). Stata : Release 11 College Station, TX : StataCorp LP.

- Sterne J. A., May M., et al. (2009). Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 373(9672) : 1352-1363.
- Stover J. (2004). Projecting the demographic consequences of adult HIV prevalence trends : the Spectrum Projection Package. *Sex Transm Infect* 80 (Suppl 1) : i14-18.
- Stover J., Johnson P., et al. (2008). The Spectrum projection package : improvements in estimating mortality, ART needs, PMTCT impact and uncertainty bounds. *Sex Transm Infect* 84 (Suppl 1) : i24-i30.
- Stover J., Brown T., et al. (2012). Updates to the Spectrum/Estimation and Projection Package (EPP) model to estimate HIV trends for adults and children. *Sex Transm Infect* 88 (Suppl 2) : i11-16.
- Stover J., Andreev K., et al. (2014). Updates to the Spectrum model to estimate key HIV indicators for adults and children. *AIDS* 2014, 28 (Suppl 4) : S427–S434.
- Sullivan P. S., Hamouda O., et al. (2009). Reemergence of the HIV epidemic among men who have sex with men in North America, Western Europe, and Australia, 1996-2005. *Ann Epidemiol* 19(6) : 423-431.
- Supervie V. et Costagliola D. (2013). The spectrum of engagement in HIV care in France : strengths and gaps. 20<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 March 2013, Atlanta, USA. Abstract #1030.
- Supervie V., Viard J.P, et al. (2014a). Heterosexual Risk of HIV Transmission per Sexual Act Under Combined Antiretroviral Therapy : Systematic Review and Bayesian Modeling. *Clin Infect Dis* 59 : 115-122.
- Supervie V., Ndawinz J.D.A, et al. (2014b). The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 28(12) : 1797-804.
- Sweeting M. J., De Angelis D., et al. (2005). Bayesian back-calculation using a multi-state model with application to HIV. *Stat Med* 24(24) : 3991-4007.
- Tassie J.M., Grabar S., et al. (2002). Time to AIDS from 1992 to 1999 in HIV-1-infected subjects with known date of infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30(1) : 81-7.
- Taylor J. M. et Law N. (1998). Does the covariance structure matter in longitudinal modelling for the prediction of future CD4 counts? *Stat Med* 17(20) : 2381-2394.
- Tim A. (2007). HIV Status and Age at First Marriage among Women in Cameroon. *DHS Working Paper* 33. Calverton, Maryland, USA: Macro International Inc.
- Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1, seroconverters. *Arch Intern Med* 2011; 171:1560–1569.
- The Global Fund (2011). Making a Difference (sub-Saharan Africa) : Regional Results Report 2011. [http://www.theglobalfund.org/documents/publications/progress\\_reports/Publication\\_2011Results\\_Report\\_en/](http://www.theglobalfund.org/documents/publications/progress_reports/Publication_2011Results_Report_en/) (last accessed 20 March 2015).
- The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief (2009). Partnering in the Fight against HIV/AIDS. <http://www.pepfar.gov/press/121652.htm> (last accessed 20 March 2015).

- Thompson M.A., Aberg J.A., et al. (2010). Antiretroviral treatment of adult HIV infection : 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 304 : 321–333.
- Todd J., Glynn J. R., et al. (2007). Time from HIV seroconversion to death : a collaborative analysis of eight studies in six low and middle-income countries before highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 21 (Suppl 6) : S55-63.
- UNAIDS Reference Group (2002). Improved methods and assumptions for estimation of the HIV/AIDS epidemic and its impact : Recommendations of the UNAIDS Reference Group on Estimates, Modelling and Projections. *AIDS* 16(9) : W1-14.
- UNAIDS (2008). Report on the global AIDS epidemic. 2008.  
[http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511\\_GR08\\_ExecutiveSummary\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511_GR08_ExecutiveSummary_en.pdf) (last accessed 20 March 2015).
- UNAIDS (2010). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010.  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20101123\\_globalreport\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20101123_globalreport_en_1.pdf) (last accessed 20 March 2015).
- UNAIDS (2013). Access to antiretroviral therapy in Africa : status report on progress towards the 2015 targets. Geneva : UNAIDS 2013.  
<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/name,89920,en.asp> (last accessed 20 March 2015).
- UNAIDS. Global report : UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva : UNAIDS 2013.  
<http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalreport2013/globalreport/>. (last accessed 20 March 2015).
- Vellinga A., Bennett K., et al. (2012). Principles of multilevel analysis and its relevance to studies of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 67 : 2316–22.
- Velter A., Barin F., et al. (2013). HIV prevalence and sexual risk behaviors associated with awareness of HIV status among men who have sex with men in Paris, France. *AIDS Behav* 17(4) : 1266-1278.
- Verdecchia A., Mariotto A., et al. (1994). An age and period reconstruction of the HIV epidemic in Italy. *Int J Epidemiol* 23(5) : 1027-1039.
- Vergne L., Bourgeois A., et al. (2003). Biological and genetic characteristics of HIV infections in Cameroon reveals dual group M and O infections and a correlation between SI-inducing phenotype of the predominant CRF02\_AG variant and disease stage. *Virology* 310(2) : 254-266.
- Walensky R. P., Wolf L. L., et al. (2009). When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. *Ann Intern Med* 151(3) : 157-166.
- Wand H., Yan P., et al. Increasing HIV transmission through male homosexual and heterosexual contact in Australia : results from an extended back-projection approach. *HIV Med* 11(6) : 395-403.
- Wandel S., Egger M., et al. (2008). Duration from seroconversion to eligibility for antiretroviral therapy and from ART eligibility to death in adult HIV-infected patients from low and middle-income countries : collaborative analysis of prospective studies. *Sex Transm Infect* 84 (Suppl 1) : i31-i36.

- Wawer M. J., Sewankambo N. K., et al. (1994). Incidence of HIV-1 infection in a rural region of Uganda. *BMJ* 308(6922) : 171-173.
- Weber B., Fall E. H., et al. (1998). Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J Clin Microbiol* 36(8) : 2235-2239.
- Weinstock H., Dale M., et al. (2002). HIV seroincidence among patients at clinics for sexually transmitted diseases in nine cities in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(5) : 478-483.
- Westreich D., Pettifor A., et al. (2007). Overestimation of the South African HIV incidence using the BED IgG assay ? *S Afr Med J* 97(7) :476.
- WHO (2008). Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents : recommendations for a public health approach (2006 revision). Geneva : WHO : 134. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adult/en/> (last accessed 20 March 2015).
- WHO (2010). Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents : recommendations for a public health approach (2010 revision). Geneva : WHO : 156. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/> (last accessed 20 March 2015).
- WHO (2011). When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level. Geneva : WHO. [http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/hiv\\_incidence\\_may13\\_final.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/hiv_incidence_may13_final.pdf) (last accessed 20 March 2015).
- WHO (2012). The Determinants of Health. Geneva : WHO. <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en> (last accessed 20 March 2015).
- WHO (2013). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection : recommendations for a public health approach. Geneva : WHO. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf) (last accessed 20 March 2015).
- WHO/UNAIDS/UNICEF (2011). Global HIV/AIDS Response : Epidemic update and health sector progress towards Universal Access, Progress Report 2011. From [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf) (last accessed 20 March 2015).
- WHO/UNAIDS (2013). WHO/UNAIDS Technical Update on HIV incidence assays for surveillance and epidemic monitoring. Geneva : UNAIDS. [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/2013\\_TechnicalUpdate\\_WHO\\_UNAIDS\\_HIVincidenceAssays.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/2013_TechnicalUpdate_WHO_UNAIDS_HIVincidenceAssays.pdf). (last accessed 20 March 2015).
- Wiessing L. et Nardone A. (2006). Ongoing HIV and viral hepatitis infections in IDUs across the EU, 2001-2005. *Euro Surveill* 11: E061123 061122.
- Williams B., Gouws E., et al. (2001). Estimating HIV incidence rates from age prevalence data in epidemic situations. *Stat Med* 20(13) : 2003-2016.
- Winkelstein W., Lyman D. M., et al. (1987). Sexual practices and risk of infection by the human immunodeficiency virus. The San Francisco Men's Health Study. *JAMA* 257(3) : 321-325.



- Wong G.Y. et Mason W.M. (1985). The hierarchical logistic regression model for multilevel analysis. *J Am Stat Assoc* 80 : 12.
- Yang Q., Boulos D., et al. (2008). Estimates of the number of prevalent and incident human immunodeficiency virus (HIV) infections in Canada. *Can J Public Health* 101(6) : 486-490.
- Yazdanpanah Y., Sloan C. E., et al. (2010). Routine HIV screening in France : clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 5(10) : e13132.
- Yazdan Yazdanpanah Y., Champenois K. (2014). Assessing characteristics of hidden epidemics to design the most efficient HIV testing strategies. *AIDS* 28 : 1831–1833
- Yeni P. (2010). Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (Rapport 2010).
- Zaaijer H. L., v Exel-Oehlers P., et al. (1992). Early detection of antibodies to HIV-1 by third-generation assays. *Lancet* 340(8822) : 770-772.
- Zaba B., Marston M., et al. (2007). Age-specific mortality patterns of HIV infected persons: a comparative analysis of community study data from five African countries. *AIDS* 21 : S87–S96.
- Zachariah R., Tayler-Smith K., et al. (2011). Retention and attrition during the preparation phase and after start of antiretroviral treatment in Thyolo, Malawi, and Kibera, Kenya: implications for programmes? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 105 : 421–30.
- Zinkernagel C., Ledergerber B., et al. (1999). Quality of life in asymptomatic patients with early HIV infection initiating antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 13: 1587–9.

## **Annexes**

## Annexe 1

Tableau A-1 : Recommandation de l’OMS de 2002 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l’adulte et l’adolescent atteints d’infection à VIH. Source : OMS 2002.

<b>Si la numération des CD4 est possible :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de stade IV (stade OMS), quel que soit le nombre de CD4<sup>a</sup></li> <li>• Maladie de stade I, II ou III<sup>a</sup> (stade OMS) avec un nombre de CD4 &lt; 200/mm<sup>3b</sup></li> </ul>
<b>Si la numération des CD4 est impossible :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de stade IV (stade OMS), quel que soit le nombre total de lymphocytes</li> <li>• Maladie de stade II ou III<sup>c</sup> (stade OMS) avec un nombre total de lymphocytes &lt; 1200/mm<sup>3c</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Le traitement est également recommandé chez les patients ayant une maladie de stade III avancé (stade OMS) et notamment des épisodes récurrents ou persistants de candidose buccale et des épisodes infectieux invasifs récurrents, quel que soit le nombre de CD4 ou le nombre total de lymphocytes.

<sup>b</sup> Au-dessus de 200/mm<sup>3</sup>, le nombre exact de CD4 à partir duquel il faut mettre en route un traitement antirétroviral n’est pas fixé, mais la présence de symptômes et la vitesse à laquelle les CD4 diminuent (si la mesure est possible) doivent intervenir dans la décision. Un nombre de CD4 de 200/mm<sup>3</sup> est l’équivalent d’un pourcentage de CD4 voisin de 15 %.

<sup>c</sup> Un nombre total de lymphocytes <1200/mm<sup>3</sup> peut être utilisé comme seuil à la place de la numération des CD4 quand celle-ci n’est pas réalisable et qu’il existe des symptômes liés au VIH. Cet indicateur est moins utile chez le patient asymptomatique. Par conséquent, en l’absence de numération des CD4, le patient infecté par le VIH et asymptomatique (stade I de l’OMS) ne doit pas être traité dans la mesure où il n’existe pas actuellement d’autre marqueur fiable applicable en situation de ressources très limitées.

## Annexe 2

Tableau A- 2 : Recommandations de l'OMS de 2006 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH. Source : OMS 2006.

Stade clinique de l'OMS	Numération des CD4 non disponible	Numération des CD4 disponible
1	Ne pas traiter <b>[A-III]</b>	Traiter si les CD4 sont en dessous de 200 cellules/mm <sup>3</sup> <b><sup>a</sup> [A-III]</b>
2	Ne pas traiter <b><sup>b</sup> [B-III]</b>	
3	Traiter <b>[A-III]</b>	Envisager un traitement si le nombre de CD4 est en dessous de 350 cellules/mm <sup>3</sup> <b><sup>a,c,d</sup></b> et commencer le traitement avant que le nombre de CD4 ne passe en dessous de 200 cellules/mm <sup>3</sup> <b>[B-III]</b>
4	Traiter <b>[A-III]</b>	Traiter quel que soit le nombre de CD4 <b><sup>a</sup> [A-III]</b>

- a** La numération des CD4 est conseillée pour aider à déterminer s'il y a besoin de commencer le traitement immédiatement en cas de tuberculose pulmonaire ou d'infection bactérienne sévère (types de pathologie pouvant survenir quel que soit le nombre de CD4).
- b** En cas de maladie VIH modérée, le nombre des lymphocytes totaux inférieur ou égal à 1 200 cellules/mm<sup>3</sup> peut être utilisé à la place du nombre de CD4 quand ce test n'est pas disponible. Il n'a aucune utilité quand le patient est symptomatique. En l'absence de numération des CD4 et de numération des lymphocytes totaux, un patient avec un stade 2 (stade clinique de l'OMS pour l'adulte) ne doit donc pas être traité.
- c** Il est recommandé de commencer un TAR chez toute femme enceinte présentant un stade 3 (stade clinique de l'OMS) et avec un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> (voir chapitre 11.2).
- d** Il est recommandé de commencer un TAR chez tout patient infecté par le VIH présentant un nombre de CD4 inférieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> et une tuberculose pulmonaire ou une infection bactérienne sévère.
- e** Au dessus du seuil de 200 cellules/mm<sup>3</sup>, on ne connaît pas le nombre exact de CD4 à partir duquel un traitement ARV doit être commencé.

### Annexe 3

Tableau A- 3 : Recommandations de l’OMS de 2010 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l’adulte et l’adolescent atteints d’infection à VIH. Source : OMS 2010.

Population cible	État clinique	Recommandation
Personnes asymptomatiques (y compris les femmes enceintes)	Stade clinique de l’OMS 1	Commencer le TAR si CD4 $\leq$ 350
Personnes symptomatiques (y compris les femmes enceintes)	Stade clinique de l’OMS 2	Commencer le TAR si CD4 $\leq$ 350
	Stade clinique de l’OMS 3 et 4	Commencer le TAR quel que soit le nombre de CD4
Co-infections VIH/tuberculose et VIH/hépatite B	Tuberculose évolutive active	Commencer le TAR quel que soit le nombre de CD4
	Hépatite B qui nécessite un traitement*	Commencer le TAR quel que soit le nombre de CD4

\* Dans les pays industrialisés, le diagnostic actuel d’hépatite chronique active est fondé sur des paramètres histologiques obtenus par une biopsie hépatique, procédure qui n’est habituellement pas disponible en situation de ressources limitées. Une définition générale de l’hépatite chronique active en situation de ressources limitées, fondée sur des signes cliniques et des paramètres biologiques plus simples, est en cours de discussion.

## Annexe 4

Tableau A- 4 : Recommandations de l'OMS de 2013 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH. Source : OMS 2013.

Quand commencer un TAR chez l'adulte et chez l'adolescent	
Population cible	Recommandation
Infection à VIH sévère ou à un stade avancé (stade clinique de l'OMS 3 ou 4)	Mettre en route un TAR chez toute personne, quel que soit le nombre de CD4
Infection à VIH (stade clinique de l'OMS 1 ou 2)	Mettre en route un TAR si le nombre de CD4 est $\leq 500$ cellules/mm <sup>3</sup> (en priorité si le nombre de CD4 est $\leq 350$ cellules/mm <sup>3</sup> )
Tuberculose active	Mettre en route un TAR chez toute personne présentant une tuberculose active quel que soit le nombre de CD4a <i>[Pas de changement par rapport aux recommandations de 2010 (2)]</i>
Co-infection par le VHB	Mettre en route un TAR chez toute personne dont le nombre de CD4 est $\leq 500$ cellules/mm <sup>3</sup> et quel que soit le nombre de CD4 en cas de pathologie hépatique chronique sévère <sup>b</sup>
Couple sérodiscordant	Proposer un TAR à tout partenaire infecté par le VIH quel que soit le nombre de CD4 (afin de réduire le risque de transmission du VIH au partenaire non infecté) <i>[Recommandation existante de 2012 (49)]</i>

<sup>a</sup> Le traitement antituberculeux doit être mis en route en premier, suivi par le TAR mis en route dès que possible par la suite (et au cours des huit premières semaines du traitement antituberculeux). Si le nombre de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm<sup>3</sup>, le TAR doit être mis en route dans les deux semaines suivant le début du traitement antituberculeux (sous-chapitre 8.1.2).

<sup>b</sup> Les pathologies hépatiques chroniques sévères comprennent la cirrhose et les pathologies hépatiques en phase terminale ; elles sont classifiées en stade compensé et en stade décompensé. La cirrhose décompensée est définie comme la survenue de complications cliniques manifestes d'hypertension portale (ascite, varices hémorragiques ou encéphalopathie hépatique) ou d'insuffisance hépatique (ictère).

## Annexe 5

### Formulation du modèle intégré dans le logiciel EPP

Les paramètres de transition à renseigner dans le modèle sont :

- $\mu$ , le taux brut de décès ;
- $R_{\text{inf}}$ , le taux d'infectiosité des PVVIH sous TARV par rapport aux PVVIH non sous TARV ;
- $v$ , est la probabilité de la transmission verticale ;
- $\varepsilon$ , le taux de réduction de la fertilité chez les femmes infectées par le VIH;
- $l$ , le taux de survie à 15 ans ;
- $b$ , le taux de fécondité chez les adultes ;
- $t_x$ , la vitesse avec laquelle l'épidémie se déclenche ;
- $g_1$ , la densité de probabilité qui décrit la distribution du temps écoulé entre l'infection et l'éligibilité au TARV ;
- $g_2$ , la densité de probabilité qui décrit la distribution du temps écoulé entre l'éligibilité au TARV et le décès chez les PVVIH non traitées ;
- $g_3$ , la densité de probabilité de la progression vers l'échec de première ligne après l'initiation du TARV ;
- $s_{2+}$ , la survie à partir de la deuxième année sous TARV quel que soit la ligne thérapeutique.

La formulation de la dynamique de la population dans chaque compartiment s'écrit de la manière suivante (Brown et al. 2010) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dZ}{dt} = f\left(\frac{X}{N}\right) \times E_t - \left(\mu + r \times \frac{Y + U + R_{\text{inf}}(L_1 + L_2)}{N} + \iota\right) \times Z \\ \frac{dX}{dt} = \left(1 - f\left(\frac{X}{N}\right)\right) \times E_t - \mu \times X \\ \frac{dY}{dt} = \left(r \times \frac{Y + U + R_{\text{inf}}(L_1 + L_2)}{N} + \iota\right) \times Z - \int_0^t Y_x^{\text{new}} \times g_1(t-x) dx - \mu \times Y, \\ \frac{dU}{dt} = \Delta E - L_1^{\text{new}} - \mu \times U + \int_0^t U_x^{\text{newadj}} \times g_2(t-x) dx \\ L_1^{\text{new}}(t) = [L_1(t + \Delta t) - L_1(t)] + \int_0^t L_1^{\text{new}}(x) \times g_3(t-x) dx \\ L_2^{\text{new}}(t) = [L_2(t + \Delta t) - L_2(t)] + (1 - s_{2+}) \times L_2(t) \Delta t \end{array} \right.$$

où,

- $N = X + Y + Z + U + L_1 + L_2$  est la population totale ;

- $f(X/N) = \frac{\exp\left[\varphi\left(\frac{X}{N} - (1 - f_0)\right)\right]}{\exp\left[\varphi\left(\frac{X}{N} - (1 - f_0)\right)\right] + \frac{1}{f_0} - 1}$  est la proportion des adultes qui intègre la population à risque ;

- $E_t = l \times b \times [X_{t-15} + Z_{t-15} + (1 - \nu) \times \varepsilon \times [Y_{t-15} + U_{t-15} + L_1(t-15) + L_2(t-15)]]$

est le nombre de nouvelles personnes nées 15 ans plus tôt qui entre dans la population adulte au temps  $t$  ;

- $Y_x^{\text{new}} = \frac{r \times Z_x [Y_x + U_x + R_{\text{inf}} [L_1(x) + L_2(x)]]}{N_x} + \iota$  est la distribution de la

vitesse à laquelle se produisent des infections au temps  $x$ .  $Y_x^{\text{new}}$  permet de calculer le taux d'incidence ;

- $L_1^{\text{new}}(t)$  et  $L_2^{\text{new}}(t)$  sont, respectivement, le nombre de PVVIH qui intègre la première et la deuxième ligne de traitement au temps  $t$  ;

- $U_x^{\text{newadj}}$  est la distribution du nombre de PVVIH non traitées qui deviennent éligibles au TARV au temps  $x$  ;

- $\Delta E = \int_0^t L_1^{\text{new}}(x) g_3(t-x) dx$  est le nombre de nouvelles PVVIH éligibles au

TARV à un temps donné.



## Annexe 6

### Estimation des nombres de nouvelles infections par les algorithmes Expectation Maximization Smoothing et Newton-Raphson

- L'algorithme Expectation Maximization Smoothing

On a utilisé l'algorithme EMS pour calculer indépendamment les nombres de nouvelles infections  $\hat{I}_s^{G_1}$  et  $\hat{I}_s^{G_2}$ . Leur processus de calcul étant identique, nous présentons ici les étapes de l'algorithme EMS ayant permis d'estimer  $\hat{I}_s^{G_2}$ .

Soient  $Y_{s,t}^A$  le nombre de personnes infectées au temps  $s$  et qui sont au stade SIDA au diagnostic au temps  $t$  et  $Y_{s,t}^H$  le nombre de personnes infectées au temps  $s$  et qui ne sont ni au stade SIDA ni en primo-infection (dans la suite nous les appellerons stade VIH) au diagnostic au temps  $t$ . Supposons que  $Y_{s,t}^A$  et  $Y_{s,t}^H$  soient des variables indépendantes de poisson dont  $y_{s,t}^A$  et  $y_{s,t}^H$  sont des réalisations.  $Y_t = Y_{s,t}^A + Y_{s,t}^H$  est une variable aléatoire dont  $y_t$  est une réalisation.

Soient  $N_t^A$  le nombre de personnes qui sont au stade SIDA au diagnostic au temps  $t$  et  $N_t^H$  le nombre de personnes qui sont au stade VIH au diagnostic au temps  $t$ . Supposons aussi que  $N_t^A$  et  $N_t^H$  soient des variables indépendantes de poisson dont  $n_t^A$  et  $n_t^H$  sont des réalisations.  $N_t = N_t^A + N_t^H$  est une variable aléatoire dont  $n_t$  est une réalisation.

Le principe de l'algorithme EMS consiste d'abord à identifier un ensemble de données complètes (mais pas nécessairement observées). Considérons que  $\{y_{s,t}^A\}$  et  $\{y_{s,t}^H\}$  sont des ensembles de données complètes non observées. Le nombre de nouveaux cas de

VIH peut s'écrire  $n_t^H = \sum_{s=1}^t y_{s,t}^H$  et le nombre de nouveaux cas de SIDA peut s'écrire

$$n_t^A = \sum_{s=1}^t y_{s,t}^A \cdot n_t \text{ se décompose comme suit : } n_t = \sum_{s=1}^t y_{s,t}^A + y_{s,t}^H.$$

La vraisemblance pour les données complètes non observées s'écrit :

$$\ln L(\hat{\gamma}, \hat{\nu}, I_s^{G_2} | \{y_{s,t}^A, y_{s,t}^H\}) = \sum_{t=1}^T \sum_{s=1}^t [y_{s,t}^A \times \ln E(Y_{s,t}^A) - E(Y_{s,t}^A) - \ln(y_{s,t}^A!)] + \sum_{t=1}^T \sum_{s=1}^t [y_{s,t}^H \times \ln E(Y_{s,t}^H) - E(Y_{s,t}^H) - \ln(y_{s,t}^H!)]$$

où,  $E(Y_{s,t}^A) = E(I_s^{G_2}) \times f_{t-s,A}$  et  $E(Y_{s,t}^H) = E(I_s^{G_2}) \times f_{t-s,H}$  sont les espérances mathématiques des variables aléatoires,  $Y_{s,t}^A$  et  $Y_{s,t}^H$ , respectivement.

Nous utilisons maintenant l'algorithme EMS, en supposant que  $I_s^{G_{2p}}$  est la valeur de  $I_s^{G_2}$  après  $p$  cycles de l'algorithme et que  $\hat{\nu}$  et  $\hat{\gamma}$  sont les estimateurs du maximum de vraisemblance obtenus à partir de la méthode de Newton Raphson (décrit ci-dessous).

**L'étape E** de l'algorithme EMS consiste à estimer  $y_{s,t}^A$  et  $y_{s,t}^H$ . La loi conditionnelle de  $Y_{s,t}$  sachant  $N_t = n_t$  et les paramètres  $\{I_s^{G_{2p}}, \hat{\nu}, \hat{\gamma}\}$  est une loi binomiale d'espérance :

$$E(Y_{s,t} | n_t, I_s^{G_{2p}}, \hat{\nu}, \hat{\gamma}) = n_t \times \frac{E(Y_{s,t})}{E(N_t)}. \text{ Par analogie, une estimation de } y_{s,t}^A \text{ est}$$

$$\hat{y}_{s,t}^A = n_t^A \times \frac{I_s^{G_{2p}} \times f_{t-s,A}}{\sum_{j=1}^t I_j^{G_{2p}} \times f_{t-j,A}} \text{ et celle de } y_{s,t}^H \text{ est } \hat{y}_{s,t}^H = n_t^H \times \frac{I_s^{G_{2p}} \times f_{t-s,H}}{\sum_{j=1}^t I_j^{G_{2p}} \times f_{t-j,H}}.$$

**L'étape M** consiste alors à maximiser la fonction  $\ln L(\hat{\gamma}, \hat{\nu}, I_s^{G_2} | \{\hat{y}_{s,t}^A, \hat{y}_{s,t}^H\})$  en fonction

$$\text{de } I_s^{G_2}. \text{ La solution est : } \hat{I}_s^{G_{2p}} = \frac{\sum_{t=s}^T \hat{y}_{s,t}^A + \hat{y}_{s,t}^H}{\sum_{t=s}^T f_{t-s,A} + f_{t-s,H}}.$$

**L'étape S** de l'algorithme EMS consiste à lisser ces estimations par la méthode des

$$\text{moyennes mobiles pondérées : } \hat{I}_s^{G_2} = \sum_{l=0}^k w_l \times \hat{I}_{i+l-k/2}^{G_2(p+1)} \text{ où } w_l = C_j^k \times 2^{-k} \text{ (} j=0,1,\dots,k), k$$

est la fenêtre de lissage et  $\{\hat{I}_s^{G_2(p+1)}\}$  est l'ensemble des valeurs de  $I_s^{G_2}$  à l'itération  $(p+1)$  obtenu après les étapes E, M et S.

On utilise ensuite **un critère de convergence** pour stopper les itérations quand

$$\text{l'inégalité suivante est respectée : } \frac{\left| \sum_{s=1}^T I_s^{G_2(p+1)} - \sum_{s=1}^T I_s^{G_{2p}} \right|}{\sum_{s=1}^T I_s^{G_{2p}}} < \varepsilon, \varepsilon=0,00001.$$

- La méthode de Newton-Raphson

$N_i^A$  et  $N_i^H$  étant supposés deux variables aléatoires suivant une loi de poisson, la log-vraisemblance de la loi correspondante aux données observées est :

$$\ln L(\gamma, \nu, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\}) = \sum_{i=1}^T n_i^A \times \ln E(N_i^A) - E(N_i^A) - \ln(n_i^A!) + \sum_{i=1}^T n_i^H \times \ln E(N_i^H) - E(N_i^H) - \ln(n_i^H!) \quad .$$

Nous pouvons donc estimer les paramètres  $(\gamma, \nu)$  qui maximisent cette log vraisemblance. Pour cela, il faut résoudre le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{d \ln L(\gamma, \nu, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d \nu} = 0 \\ \frac{d \ln L(\gamma, \nu, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d \gamma} = 0 \end{cases} .$$

Ce système d'équations est complexe à résoudre analytiquement. Nous l'avons résolu numériquement en utilisant la méthode de Newton-Raphson. Le préalable pour formaliser cette méthode est d'approximer la fonction de log-vraisemblance  $L(\gamma, \nu, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})$  par une fonction linéaire de second degré donc le vecteur qui maximise cette fonction linéaire est :

$$(\gamma_{i+1}, \nu_{i+1}) = (\gamma_i, \nu_i) - [f''(\gamma_i, \nu_i)]^{-1} f'(\gamma_i, \nu_i), \text{ où } i \text{ est la } i\text{ème itération alors que}$$

$$f'(\gamma_i, \nu_i) = \begin{bmatrix} \frac{d \ln L(\gamma_i, \nu_i, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d \nu} \\ \frac{d \ln L(\gamma_i, \nu_i, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d \gamma} \end{bmatrix}$$

et

$$f''(\gamma_i, \nu_i) = \begin{bmatrix} \frac{d^2 \ln L(\gamma_i, \nu_i, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d^2 \nu} & \frac{d^2 \ln L(\gamma_i, \nu_i, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d \gamma d \nu} \\ \frac{d^2 \ln L(\gamma_i, \nu_i, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d \nu d \gamma} & \frac{d^2 \ln L(\gamma_i, \nu_i, \hat{I}_s^{G_2} | \{n_i^A, n_i^H\})}{d^2 \gamma} \end{bmatrix}$$

sont, respectivement, le gradient et la matrice hessienne de la fonction de log-vraisemblance au point  $(\gamma_i, \nu_i)$ . Afin de trouver les estimateurs du maximum de vraisemblance des paramètres  $\gamma_i$  et  $\nu_i$ , il suffit alors d'initialiser ces paramètres par les valeurs  $(\gamma_0, \nu_0)$  et d'itérer jusqu'à ce que les critères de convergence suivants soient respectés :

$$\frac{|\gamma_{i+1} - \gamma_i|}{\gamma_i} < 0,00001 \text{ et } \frac{|\nu_{i+1} - \nu_i|}{\nu_i} < 0,00001 .$$

## Annexe 7

référence Sidaction AI20-3-01649



ORIGINAL

### Convention d'Aide aux Equipes Réf. : AI20-3-01649

#### Entre

Sidaction – Ensemble contre le Sida (ci-après Sidaction), association reconnue d'utilité publique par décret du 10 mars 1998, ayant son siège social 228 rue du Faubourg Saint-Martin, 75010 Paris, représentée par Monsieur Bertrand AUDOIN, son Directeur Général, en délégation de Monsieur Pierre BERGE, son Président,

D'une part,

#### Et

L'Institut Bouisson Bertrand ayant son siège Parc Euromédecine - 778 rue de la Croix Verte - 34196 MONTPELLIER CEDEX 5, représenté(e) par Pr. Eric DELAPORTE, son Directeur agissant sur proposition et pour le compte du Dr Dominique COSTAGLIOLA, (ci après le Responsable Scientifique),

D'autre part.

#### Après avoir préalablement exposé que :

Sidaction organise des campagnes d'appel à la générosité publique destinées notamment au financement de projets de recherche scientifique, d'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées par l'infection à VIH ainsi que des formations réservées aux Pays En Développement.

Sidaction rappelle qu'elle attache une importance déterminante au choix des projets qu'elle décide de soutenir et souscrit aux principes et droits fondamentaux garantis dans :

- La Déclaration Universelle des Droits de l'Homme du 10 décembre 1948
- La Convention Européenne de Sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés Fondamentales du 4 novembre 1950
- Le Préambule de la Constitution du 4 octobre 1958
- Le Pacte International relatif aux Droits Civils et Politiques du 16 décembre 1966
- Le Pacte International relatif aux Droits Economiques, Sociaux et Culturels du 16 décembre 1966


Sidaction rappelle qu'elle ne soutiendra aucun projet qui apparaîtrait contraire à ces droits et principes. Ces principes garantissent le respect des opinions et des convictions de chacun ainsi que la confidentialité des informations de caractère privé ou relatives aux personnes dont le Responsable Scientifique pourrait avoir connaissance, en veillant notamment à la stricte application du secret professionnel tel que défini par l'article 226-13 du Nouveau Code Pénal.

Au vu de ces principes et dans le cadre de Appel d'offres 2009, Sidaction, sur proposition du Comité Scientifique et Médical, a décidé de soutenir financièrement le projet « **Reconstruire l'incidence de l'infection à VIH en Afrique subsaharienne par l'approche du rétrocalcul généralisé, à partir des diagnostics des personnes vivant avec le VIH/SIDA éligibles aux traitements antirétroviraux: le cas du Cameroun** » (ci-après le Projet) présenté par le **Dr. Dominique COSTAGLIOLA (le Responsable Scientifique)**, INSERM U 943 (Directeur : Dr. Dominique COSTAGLIOLA), Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 55 Bd Vincent Auriol BP 335, 75625 PARIS CEDEX 13. Le descriptif du Projet sera annexé à la présente et considéré comme en faisant partie intégrante.

B

DC ES

FICHE SCIENTIFIQUE – AIDES AUX EQUIPES			
<b>Demandeur</b> (prénom, NOM) : Dominique Costagliola		Statut : DR	
<b>Equipe de recherche</b> : Equipe d'épidémiologie clinique de l'infection à VIH, de ses complications et de ses traitements <b>Laboratoire</b> : U943 INSERM <b>Structure</b> : INSERM U943 & UPMC université Paris 6 <b>Ville</b> : PARIS <b>Lieu de déroulement du projet</b> (si différent) :			
<b>Responsable scientifique</b> <i>impérativement titulaire</i> : Dominique Costagliola			
<b>Directeur du Laboratoire</b> : Dominique Costagliola		<b>Directeur de la structure</b> : Dominique Costagliola	
<b>Demande d'Aide</b>	durée (en mois) :24	pour un montant total de : 85508 €	
fonctionnement : 76 680€	équipement : 1560 €	personnel : 0 €	gestion : 7268€
<b>Le projet de recherche fait-il l'objet d'autres demandes d'aide aux équipes et/ou de Financement Jeune Chercheur auprès de Sidaction en parallèle ?</b> Non			
<b>Le projet de recherche -tout ou partie- est-il en cours de financement par Sidaction ?</b> Non <span style="float: right;">Nom du demandeur et n° Appel d'Offres le cas échéant</span>			
<b>Intitulé du projet</b> : Reconstruire l'incidence de l'infection à VIH en Afrique subsaharienne par l'approche du rétrocalcul généralisé, à partir des diagnostics des personnes vivant avec le VIH/SIDA éligibles aux traitements antirétroviraux: le cas du Cameroun			
<b>Résumé</b> (limité à 2500 caractères espaces compris) : L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée par l'épidémie du VIH avec environ 67% de personnes vivant avec le VIH/SIDA (PVVS) dans le monde en 2007. Pour optimiser la surveillance de l'épidémie du VIH dans cette région, l'ONUSIDA a développé un logiciel permettant d'estimer la prévalence du VIH. Toutefois, à ce jour il n'y a pas d'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH au niveau national dans les pays d'Afrique subsaharienne. Dans la plupart des pays du nord, la méthode du rétrocalcul s'est révélée utile pour estimer l'incidence de l'infection à VIH avant l'ère des traitements antirétroviraux (ARV). Cette méthode permet d'estimer le nombre de nouvelles infections par le VIH à partir du nombre de cas de SIDA diagnostiqués en supposant connue la durée entre l'infection et le diagnostic du SIDA. La notification des cas de SIDA n'étant pas obligatoire dans les pays du sud, l'utilisation du rétrocalcul n'est pas possible. Toutefois, les efforts entrepris au Cameroun sur la prise en charge des malades de SIDA ont consolidé le système de surveillance des PVVS éligibles aux traitements ARV. Les données issues de ce système de surveillance bien qu'incomplètes, vont nous permettre d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH en utilisant une généralisation de la méthode du rétrocalcul. La méthode du rétrocalcul que l'on généralisera, reposera sur quatre éléments: 1) le nombre annuel de cas de PVVS éligibles aux ARV (connue), 2) la probabilité qu'une PVVS éligible aux traitements ARV soit notifiée au système de surveillance (estimée à partir de la méthode capture-recapture), 3) la distribution des temps entre la date de l'infection et la date d'éligibilité aux traitements ARV (connue de la littérature), 4) les estimateurs du maximum de vraisemblance des taux annuels de nouvelles infections par le VIH seront estimés par l'algorithme EMS. Par ailleurs, cette approche sera originale car c'est la première fois que l'incidence de l'infection par le VIH sera estimée au niveau national au Cameroun. À partir de l'estimation de l'incidence, on pourra en déduire une estimation de la prévalence et du nombre de personnes qui ont besoin d'un traitement ARV. Ces estimations sont indispensables à la surveillance de l'épidémie et la mise en place des mesures de prévention.			
<b>Nécessité d'un avis du CPP (ou Comité d'Ethique)</b> : oui			
<b>Principales publications et brevets du demandeur des 3 dernières années</b> : (inscrire dans les références le nom du demandeur en gras) 1) Deuffic-Burban S, Costagliola D. Including pre-AIDS mortality in back-calculation model to estimate HIV prevalence in France, 2000. Eur J Epidemiol 2006; 21(5): 389-96. 2) May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006;368:451-458. 3) Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizat-Martin I, Dupont C, Costagliola D. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. Antivir Ther 2007;12:89-96. 4) Supervie V, Costagliola D. Estimating incidence of the French BSE infection using a joint analysis of both asymptomatic and clinical BSE surveillance data. Math Biosci 2007; 209(1):90-107.			
<b>Recherche/ Domaine</b>	Appliquée	Epidémiologie	Biostatistique
<b>Comité des</b> : 9 et 10 novembre 2009	<input checked="" type="checkbox"/> Favorable	<input type="checkbox"/> Non Favorable	<b>Cadre réservé à Sidaction</b>
<b>CA du</b> : 14 décembre 2009	<b>Montant total Attribué</b> : 85 508 € - <b>Durée Attribué</b> : 24 mois Fonctionnement : 76 680 € - Equipement : 1 560 € - Personnel : 0 € - Gestion (8,5%) : 7 268 €		


 DC GD

**Il est arrêté et convenu ce qui suit :**

**Article 1 – Définitions préalables**

**« Date de mise à disposition des fonds » :**

Date d'ouverture par L'Institut Bouisson Bertrand d'un compte d'emploi spécifique des crédits correspondants à l'Aide aux Equipes versée par Sidaction pour la réalisation du Projet. A compter de cette date, le Responsable Scientifique du Projet dispose des crédits pour les utiliser selon les postes déterminés au préalable et pendant l'intégralité de la période définie initialement.

**« Date d'échéance d'utilisation des fonds » :**

Date jusqu'à laquelle le Responsable Scientifique du Projet peut utiliser les crédits correspondant à l'Aide aux Equipes, versés sur le compte d'emploi spécifique pour la réalisation du Projet. Cette date est calculée à compter de la date de signature de la présente Convention par Sidaction, selon la durée de financement du Projet validée par le Conseil d'Administration de Sidaction.

**Article 2 - Définition des parties**

Sidaction attribue l'Aide aux Equipes pour soutenir le Projet retenu pour son intérêt scientifique et médical.

Le Responsable Scientifique assure la conduite scientifique et technique du Projet et déclare disposer des qualifications et compétences nécessaires à sa réalisation.

L'Institut Bouisson Bertrand désigné(e) par le Responsable Scientifique est chargé(e) de la gestion de l'Aide financière.

**Article 3 – Durée et Montant**

L'Institut Bouisson Bertrand déclare accepter l'Aide aux Equipes accordée par Sidaction de **85 508 €** (ci-après l'Aide aux équipes) sous forme d'une libéralité, pour une période de **24 mois** à compter de la date de signature de la présente Convention par Sidaction.

**Article 4 - Affectation**

L'Aide aux Equipes doit être exclusivement consacrée au financement du Projet dans la période définie en préalable et utilisée selon les modalités ci-dessous. Le Projet peut-être cofinancé par d'autres organismes.

**L'Aide aux Equipes est affectée selon les modalités ci-après :**

Fonctionnement :		76 680 €
<i>petit matériel et produits de laboratoire :</i>	1 500 €	
<i>traitement des échantillons cliniques et des données :</i>	0 €	
<i>missions :</i>	39 970 €	
<i>frais administratifs :</i>	6 300 €	
<i>honoraires assistants Santé Publique</i>	28 910 €	
Equipement : Ordinateur portable		1 560 €
Personnel :		0 €
Frais de gestion – 8.5% :		7 268 €
<b>Total Attribué :</b>		<b>85 508 €</b>

DC ED

**Première Année :**

Fonctionnement :		65 380 €
<i>petit matériel et produits de laboratoire :</i>	1 500 €	
<i>traitement des échantillons cliniques et des données :</i>	0 €	
<i>missions :</i>	30 770 €	
<i>frais administratifs :</i>	4 200 €	
<i>honoraires assistants Santé Publique</i>	28 910 €	
Equipement : Ordinateur portable		1 560 €
Personnel :		0 €
Frais de gestion – 8.5% :		6 218 €
<b>Total 1<sup>er</sup> Versement :</b>		<b>73 158 €</b>

**Seconde Année :**

Fonctionnement :		11 300 €
<i>petit matériel et produits de laboratoire :</i>	0 €	
<i>traitement des échantillons cliniques et des données :</i>	0 €	
<i>missions :</i>	9 200 €	
<i>frais administratifs :</i>	2 100 €	
<i>honoraires assistants Santé Publique</i>	0 €	
Equipement :		0 €
Personnel :		0 €
Frais de gestion – 8.5% :		1 050 €
<b>Total 2<sup>ème</sup> Versement :</b>		<b>12 350 €</b>

**Cette aide aux équipes sera versée par virement sur le compte de l'Institut Bouisson Bertrand, n°13485 00800 08913642723 59 du Caisse d'Epargne La nguedoc-Roussillon.**

L'Aide aux Equipes ne constituant pas la contrepartie d'une opération individualisée effectuée au profit de Sidaction, son montant n'est pas assujéti à la taxe sur la valeur ajoutée (TVA).

L'Aide aux Equipes ne saurait être amputée de frais de gestion, de fonctionnement ou d'hébergement de la structure. Seuls pourront éventuellement être pris en charge, après accord préalable et écrit de Sidaction, les frais de gestion concernant la tenue du compte d'emploi de l'Aide financière telle que définie au présent article.

Dans le cas où l'Aide aux Equipes est utilisée pour rémunérer du personnel, la durée du contrat de travail qui sera conclu devra s'inscrire dans la durée de financement du Projet par Sidaction.

Cas particulier : dans l'hypothèse où un remplacement de personnel devrait être mis en œuvre en cours de financement du Projet, le Responsable Scientifique est tenu d'en avvertir Sidaction et de lui transmettre le curriculum vitae de la personne qui aura été choisie. Après accord de Sidaction, un avenant à la présente Convention sera dressé en tenant compte de cette modification.

B

PC ED

#### **Article 5 – Report de la date d'échéance d'utilisation des fonds**

Un report de la date d'échéance d'utilisation des fonds est possible après accord préalable et écrit de Sidaction.

La demande de report doit être formulée par le Responsable Scientifique du Projet à Sidaction au moins un mois avant la date d'échéance d'utilisation des fonds fixée initialement.

Le report demandé ne peut excéder la moitié de la durée totale du financement fixée initialement.

#### **Article 6 - Gestion**

En cas de financement sur plus de douze mois, le versement de l'Aide aux Equipes est réparti en deux versements.

Le versement correspondant à la première année de l'Aide financière sera effectué à signature de la Convention. Le versement de la deuxième année de l'Aide aux Equipes sera effectué dans l'année civile suivant celle du premier versement et sera conditionné par l'envoi de la part de l'organisme gestionnaire, d'un justificatif de mise à disposition des fonds de la première année à l'équipe de recherche (cf. Article 10).

L'Institut Bouisson Bertrand ouvre immédiatement un compte d'emploi spécifique figurant au crédit, le montant de l'Aide aux Equipes et au débit, les débours effectués par le Responsable Scientifique selon les modalités décrites aux articles 1 et 4.

L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à permettre au Responsable Scientifique d'utiliser les crédits versés selon les postes déterminés au préalable et pendant l'intégralité de la période définie initialement (cf. Article 4).

Toute somme restante de l'Aide aux Equipes, non utilisée par le Responsable Scientifique à la date d'échéance d'utilisation des fonds, devra être restituée à Sidaction.

#### **Article 7 – Modifications du Projet ou de la Convention**

L'Institut Bouisson Bertrand et le Responsable Scientifique s'engagent à tenir immédiatement informé Sidaction de tout événement pouvant modifier la présente Convention, le contenu du Projet ou affecter la réalisation de ce dernier.

Toute modification touchant au Projet devra faire l'objet d'une demande auprès de Sidaction et d'un accord écrit et préalable de Sidaction.

Notamment, toute modification portant sur l'affectation de l'Aide aux Equipes (cf. article 4) constitue une modification substantielle de la présente Convention devant faire l'objet d'un accord préalable et écrit de Sidaction.

#### **Article 8 - Propriété industrielle**

Sidaction renonce à toute prétention et tout droit sur les résultats issus du Projet, notamment tout savoir-faire et logiciel, ainsi que dans le cas où le Projet permettrait une exploitation industrielle et commerciale susceptible d'être brevetée.

#### **Article 9 – Communication au public sur le Projet**

L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à veiller à ce que soit mentionné le soutien financier de Sidaction dans toutes les communications et publications scientifiques faisant référence au Projet, ainsi que dans les informations au grand public ; le Responsable Scientifique s'y engage également.



#### Article 10 – Pièces justificatives

- En cas de financement sur plus de douze mois, L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à transmettre à Sidaction **une attestation** stipulant la date de la **mise à disposition des fonds** du premier versement à l'équipe de recherche. La transmission de cette attestation conditionne le second versement.

En cas de **financement d'équipement** d'un montant supérieur ou égal à 800 euros, l'achat doit être réalisé dans les six mois à compter de la signature de la présente Convention, et L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à transmettre à Sidaction la (les) **copie(s) de la (les) facture(s)** correspondante(s) dès leur réception. L'équipement ainsi financé devra figurer dans l'inventaire du matériel dont L'Institut Bouisson Bertrand est propriétaire.

S'agissant de l'achat d'équipement nécessitant pour L'Institut Bouisson Bertrand l'engagement d'une procédure de marché, ladite procédure devra être lancée la première année de financement.

- Dans les deux mois qui suivent la date d'échéance d'utilisation des fonds, L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à transmettre à Sidaction un **rapport financier provisoire** du Projet, visé par le Responsable Scientifique et par l'agent comptable de L'Institut Bouisson Bertrand en attente de la clôture des comptes annuels de L'Institut Bouisson Bertrand.
- L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à transmettre à Sidaction, un mois à compter de la clôture annuelle de ses comptes, le **bilan financier** relatif à l'utilisation des fonds attribués au Projet. Ce bilan devra être **certifié conforme aux comptes clos** de L'Institut Bouisson Bertrand, comptes qui seront également transmis à Sidaction.
- L'Institut Bouisson Bertrand s'engage à veiller à ce que le Responsable Scientifique transmette à Sidaction, dans les six mois qui suivent la date d'échéance d'utilisation des fonds, un **rapport scientifique** sur le Projet, les **communications et publications** intégrales sur le Projet et le **formulaire d'évaluation** mis à disposition par Sidaction.
- L'Institut Bouisson Bertrand et le Responsable Scientifique s'engagent à accepter un contrôle portant sur l'utilisation de l'Aide aux Equipes, qui pourra intervenir en cours de réalisation du Projet ou postérieurement, dans les trois ans suivant la date d'échéance d'utilisation des fonds. Ce contrôle sera effectué par Sidaction et/ou par tout mandataire indépendant missionné pour le faire.

#### Article 11 – Réserves

Les conditions énoncées dans l'exposé préalable et les articles de la présente Convention déterminent l'engagement de Sidaction à verser l'Aide aux Equipes.

Une mise en demeure de se mettre en conformité avec la Convention sera adressée par lettre recommandée avec accusé de réception à L'Institut Bouisson Bertrand et au Responsable Scientifique, dans les cas suivants :

- Dans l'hypothèse où Sidaction constaterait que les principes éthiques et déontologiques énoncés au préalable ne sont pas respectés dans l'exécution du Projet,
- Dans l'hypothèse où Sidaction constaterait que des éléments ne lui ont pas été présentés avant ou au cours de l'instruction de la demande de financement de L'Institut Bouisson Bertrand et le Responsable Scientifique,
- Dans l'hypothèse où L'Institut Bouisson Bertrand et le Responsable Scientifique ne respecteraient pas la destination initiale du Projet,
- En cas de manquement à l'une des obligations prévues dans la présente Convention.

DC ED

A défaut de réponse à cette mise en demeure dans un délai de quinze jours à compter de sa réception, la présente Convention sera résolue de plein droit.

Dans cette hypothèse, Sidaction se réservera le droit de demander par lettre recommandée avec accusé de réception, le remboursement total ou partiel des sommes versées auquel L'Institut Bouisson Bertrand devra procéder dans un délai de deux mois à compter de la date de réception de cette lettre.

L'Aide aux Equipes ne sera définitivement acquise qu'à la complète et parfaite réalisation de l'ensemble des obligations fixées dans la présente Convention.

**Article 12 - Confidentialité**

L'ensemble des parties à la présente Convention s'engage à respecter la confidentialité habituelle en ce domaine, conformément aux dispositions de l'article R 5120 du Code de la Santé Publique, et à faire respecter ladite obligation par l'ensemble de leurs préposés et partenaires.

**Article 13 - Loi applicable et juridiction**

La présente Convention est régie par les règles de droit commun français que les parties signataires déclarent connaître et accepter.

Tout litige survenant entre les parties signataires doit faire préalablement l'objet d'une tentative de règlement à l'amiable. En cas d'échec, le différend sera porté devant le Tribunal compétent.

Fait en deux exemplaires,

à Paris, le 17 octobre 2016

Pour L'Institut Bouisson Bertrand,  
Pr. Eric DELAPORTE  
Directeur  
(Cachet, nom et signature)



Pour information :

Le Directeur Scientifique,  
Dr. Dominique COSTAGLIOLA

Pour Sidaction,  
Monsieur Bertrand AUDOIN  
Directeur Général

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Bertrand Audoin', written over a faint circular stamp.

**U943 - INSERM UPMC**  
56, boulevard Vincent Auriol  
BP 335  
75625 PARIS CEDEX 13  
Tél. : 01 42 16 42 60  
Fax : 01 42 16 42 61

## Annexe 8

REPUBLIQUE DU CAMEROUN  
Paix – Travail – Patrie  
-----  
MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE  
-----  
SECRETARIAT GENERAL

DIVISION DE LA RECHERCHE  
OPERATIONNELLE EN SANTE

N° D30-1108 /AAR/MINSANTE/SG/DRDS/CRC/CEA1

REPUBLIC OF CAMEROON  
Peace – Work Fatherland  
-----

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
-----  
SECRETARIAT GENERAL

DIVISION OF HEALTH  
OPERATIONS RESEARCH

Yaoundé, le 28 SEPT 2010

### Le MINISTRE

A

M. Jacques Deval Armstrong NDAWINZ,  
Doctorant contractuel  
Université Pierre et Marie Curie (UPMC)  
Email : [jndawinz@ccde.chups.iussieu.fr](mailto:jndawinz@ccde.chups.iussieu.fr)  
BP: 335, 75625 Paris cedex - France.

**Objet :** Autorisation Administrative de Recherche

N° 63A-22-10

Après examen du projet de recherche intitulé « Reconstruction de l'incidence de l'infection par le VIH en Afrique subsaharienne par l'Approche du retrocalcul généralisé, à partir des diagnostics des personnes vivant avec le VIH éligibles aux traitements antirétroviraux : le cas du Cameroun », que vous avez introduit aux noms des Drs Dominique COSTAGLIOLA de l'INSERM- U943, Virginie SUPERVIE, Post doctorante de l'INSERM tous de l'Université Pierre et Marie Curie en France et en votre nom en qualité d'investigateur principal,

J'ai l'honneur de vous signifier l'Autorisation Administrative à démarrer cette recherche. En tant qu'investigateur principal, vous devez assurer la conduite de cette recherche comme stipulée dans le présent protocole. Vous voudrez bien noter que la Division de la Recherche Opérationnelle en Santé est chargée du suivi de la conformité aux principes de bioéthique de ce projet et devra être tenue informée de vos activités, ainsi que des conclusions de cette recherche. Le Ministère de la Santé publique se réserve par ailleurs le droit d'arrêter celui-ci en cas de non respect du protocole approuvé et auquel cette Autorisation est donnée.

Toute nouvelle découverte au cours de cette recherche devra être signalée à l'Administration avant publication et les deux parties, UPMC et l'Administration détiendront les droits de propriété intellectuelle.

Toute modification du présent protocole devra être signalée à l'Administration après une nouvelle approbation par le comité d'éthique. Le numéro de votre autorisation Administrative sus référencée devra être citée dans vos courriers ultérieurs.

#### Copies :

- MINRESI
- CAB/MSP/SESP
- SG/MINSANTE
- DRDS
- DLM
- SP/CNLS
- Archives / chrono



Site web: [www.minsante.cm](http://www.minsante.cm) / [www.minsante.gov.cm](http://www.minsante.gov.cm)  
Tel: +237 22 23 45 18- Fax: + 237-22-23-45-79 - Email: [minsanterecherche@yahoo.fr](mailto:minsanterecherche@yahoo.fr)

## Annexe 9



### COMITÉ NATIONAL D'ETHIQUE NATIONAL ETHICS COMMITTEE



- N° d'enregistrement : FWA IRB00001954 BP 1937, Yaoundé, Tel: (237) 22 21 12 84  
- Arrêté N° 079/A/MSP/DS du 22 octobre 1987 portant création et organisation d'un Comité d'Ethique de la Recherche (CER) impliquant les êtres humains  
[cnecprot@yahoo.fr](mailto:cnecprot@yahoo.fr)

Yaoundé, le 26 mai 2010

AUTORISATION N° 104/CNE/SE/2010

### CLAIRANCE ETHIQUE

Le Comité National d'Ethique a examiné ce jour, le projet de recherche intitulé : *"ESTIMATION NATIONALE DE L'EXHAUSTIVITE DE LA NOTIFICATION DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH ELIGIBLES AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX AU CAMEROUN PAR CAPTURE-RECAPTURE"* soumis par M. Jacques NDAWINZ, Coordinateur Principal du projet.

Le projet a une valeur sociale certaine et une excellente validité scientifique. Sa mise en œuvre permettra d'estimer le nombre réel des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) éligibles aux traitements antirétroviraux au Cameroun. La procédure de recherche présentée prévoit la collecte des données sociodémographiques et cliniques à partir des registres hospitaliers et/ou des dossiers médicaux disponibles auprès des cliniciens et des laborantins des formations sanitaires accueillant les PVVIH. Ce qui n'implique pas directement les participants.

Par ailleurs, les procédures décrites pour la préservation de la confidentialité des données collectées présument le respect de la sphère privée des participants. Le projet est ainsi en ligne avec les principes éthiques protégeant les droits et la dignité des potentiels participants à la recherche. Les CVs des investigateurs les décrivent capables de mettre en œuvre le protocole. Pour toutes ces raisons, le comité a approuvé pour une période d'un an la présente version du protocole.

L'investigateur principal est responsable du respect scrupuleux du protocole approuvé et ne devra y apporter aucun amendement aussi mineur qu'il soit sans avis favorable du comité d'éthique. Il est appelé à collaborer pour toutes descentes du Comité National d'Ethique pour suivi de la mise en œuvre dudit protocole. Les rapports annuels et le rapport final du projet devront être soumis au comité d'éthique et aux autorités sanitaires du Cameroun à la fin de l'étude.

La présente clairance peut être retirée en cas de non respect de la réglementation en vigueur et des recommandations sus-évoquées.

En foi de quoi la présente Clairance Ethique est délivrée pour servir et valoir ce que de droit.



LE PRESIDENT

Pr. Latare KAPTUE

## Annexe 10

### **Enquête nationale pour l'estimation de l'exhaustivité de la déclaration des nouvelles personnes vivant avec le VIH mises au traitement antiretroviral**

#### **Rapport de la collecte des données, Mars 2011**

##### **Introduction**

« L'enquête nationale pour l'estimation de l'exhaustivité des nouvelles personnes vivant avec le VIH (PVVIH) mises au traitement antirétroviral (TARV) au Cameroun » a pour objectif : i) d'estimer l'exhaustivité de la déclaration des nouvelles PVVIH mises au TARV au CNLS ; ii) de décrire les caractéristiques sociodémographiques et biologiques des PVVIH à l'initiation du TARV.

Pour atteindre ces objectifs, une collecte des données à partir des sources hospitalières (registres hospitaliers et dossiers des patients) s'est déroulée pour un échantillon représentatif des centres de traitement agréés (CTA) et d'unités de prise en charge (UPEC) du Cameroun. Le CTA est le centre de référence de la prise en charge des PVVIH. Il sert de référent aux UPEC.

Le présent rapport, qui est une description des travaux de terrain, mettra l'accent sur le rôle des différents acteurs, les données collectées et les difficultés rencontrées. Nous décrirons aussi dans ce rapport, la méthodologie de la saisie et de l'analyse des données qui seront réalisées.

##### **Recrutement et formation du personnel de collecte**

L'avis de recrutement des agents enquêteurs a largement été diffusé via affichage dans différentes structures publiques et via le courrier électronique.

Une cinquantaine de candidatures parmi les 150 réceptionnées a été présélectionnée pour les auditions. Ces auditions se sont déroulées les 03 et 04 janvier 2011 à l'Institut National de la Statistique du Cameroun (INS) sous la supervision d'un comité de sélection composé de six membres. Chaque candidat était évalué à partir d'une grille d'évaluation. À l'issue de ces auditions, 41 personnes ont été sélectionnées pour prendre part aux trois demi-journées de formation qui ont eu lieu les 07, 10 et 11 janvier 2011 au site de l'Agence Nationale de la Recherche sur le SIDA (ANRS) du Cameroun.

## Enquête pilote

Pour tester la méthode et les outils de collecte, une enquête test s'est déroulée les 10, 11 et 12 janvier 2011.

Après chaque séance de formation, les agents enquêteurs, par groupe de six et sous la responsabilité d'un superviseur, se sont rendus dans six CTA/UPEC de Yaoundé pour recueillir les informations sur certaines PVVIH ayant initié un TARV au cours du mois d'octobre de la période 2007-2010. Cette enquête pilote nous a ainsi permis d'évaluer la charge de travail par patient, d'améliorer la méthode de recueil et de déceler les possibles difficultés à rencontrer sur le terrain.

## Échantillonnage

Nous avons retenu un échantillon de 56 centres de prise en charge dont 15 CTA et 41 UPEC. Afin de nous assurer de sa représentativité, cet échantillon a été généré de façon aléatoire, à partir de la nomenclature des CTA/UPEC du Cameroun (Tableaux A-5, A-8).

Tableau A- 5 : Répartition du nombre total de CTA/UPEC et du nombre de CTA/UPEC retenus dans l'échantillon selon la région d'enquête et le type de structure de prise en charge

Région d'enquête	CTA			UPEC		
	Total (N)	Échantillon (n)	% (n/N)	Total (N)	Échantillon (n)	% (n/N)
Adamaoua	1	1	100%	6	2	33%
Centre	8	6	75%	31	9	29%
Est	1	1	100%	8	2	25%
Extrême-nord	1	1	100%	9	3	33%
Littoral	2	1	50%	20	7	35%
Nord	1	1	100%	7	2	29%
Nord-ouest	1	1	100%	15	5	33%
Ouest	1	1	100%	12	4	33%
Sud	1	1	100%	9	3	33%
Sud-ouest	1	1	100%	13	4	31%
Total	18	15	83%	130	41	32%

## Phase de collecte des données

Pour réaliser cette enquête, nous avons recruté 41 agents enquêteurs, majoritairement des étudiants en master de sociologie ainsi que 5 ingénieurs statisticiens pour assurer la supervision de la collecte des données dans les différentes régions d'enquête.

## Déploiement du personnel de l'enquête

Chaque agent enquêteur était affecté dans un ou plusieurs centres de prise en charge. La répartition de la charge de travail par agent était fonction du nombre mensuel de nouvelles PVVIH mises au TARV dans le centre et de la bonne connaissance du district de santé du centre.

Le territoire national a été divisé en 4 zones de supervision (Tableau A-6) :

- Le grand Sud, regroupant les régions du Centre, du Sud et de l'Est ;
- Le grand Littoral, regroupant les régions du Littoral et du Sud-ouest ;
- Le grand Ouest, regroupant les régions de l'Ouest et du Nord-ouest ;
- Le grand Nord, regroupant les régions du Nord, de l'Adamaoua et de l'Extrême-nord.

Chaque zone de supervision était sous la responsabilité d'un superviseur excepté le grand Sud qui était supervisé par deux superviseurs.

Tableau A- 6 : Répartition des superviseurs et des agents enquêteurs par région d'enquête

Zone de supervision	Région d'enquête	Nombre d'agents	Nombre de superviseurs
Grand Nord	Adamaoua	2	1
	Extrême-nord	3	
	Nord	3	
Grand Sud	Centre	10	2
	Est	2	
	Sud	2	
Grand Littoral	Littoral	7	1
	Sud-ouest	3	
Grand Ouest	Nord-ouest	5	1
	Ouest	4	

## Déroulement de la collecte

Le recueil des données a débuté le 14 janvier 2011 pour les agents enquêteurs affectés dans le grand Sud et le grand Littoral, le 17 janvier 2011 dans les autres régions et a pris fin le 04 février 2011. Par ailleurs, les superviseurs des zones ont démarré leur travail de supervision le lundi 24 janvier, soit une semaine après le début de la collecte.

Avant de se rendre dans le CTA/UPEC de la formation sanitaire dans laquelle il était affecté, l'agent enquêteur prenait contact avec le responsable régional du CNLS, le responsable du district de santé et le directeur de la formation sanitaire afin de se faire délivrer les autorisations d'accès aux registres hospitaliers et aux dossiers des patients.

Dès l'arrivée de l'agent enquêteur dans le CTA/UPEC, une séance de travail était organisée par le responsable du CTA/UPEC et ses assistants (le surveillant général et le statisticien du centre). L'objectif de cette réunion était de définir un plan de travail avec l'agent enquêteur.

La méthode de collecte globalement adoptée était de remplir dans un premier temps la liste de correspondance à partir des anciens et nouveaux registres ARV disponibles à la pharmacie du CTA/UPEC. Cette liste permettait, dans un deuxième temps, de repérer les dossiers des patients éligibles à l'enquête afin de remplir le cahier d'observation. Le repérage des dossiers était plus ou moins fastidieux d'un centre à l'autre. Plus l'archivage des dossiers respectait une certaine chronologie plus vite étaient repérés les dossiers des patients. L'accès aux différentes sources de données a été possible dans 55 CTA/UPEC, soit un taux de couverture de 98%.

La supervision des agents a débuté une semaine après le début de la collecte. Ce décalage a été dû au retard de la mise à disposition des fonds destinés à la rémunération des superviseurs. Le superviseur avait pour tâche de s'assurer que les agents travaillaient dans les bonnes conditions et qu'ils respectaient le protocole de collecte défini par l'investigateur du projet. Pour valider la collecte des données dans un centre, le superviseur procédait postérieurement à un contrôle de qualité de l'information collectée.

### **Données collectées**

La collecte des données a consisté à recueillir les informations sociodémographiques, biologiques et cliniques des PVVIH nouvellement mises au TARV aux mois d'octobre de la période 2007-2010, à partir des anciens et nouveaux registres ARV de la pharmacie et des dossiers des patients disponibles dans les CTA/UPEC. Au total 4935 dossiers patients ont été examinés. Les informations recueillies étaient retranscrites dans deux outils de collecte, à savoir : la liste de correspondance et le cahier d'observation.

**La liste de correspondance** : dans tous les centres, chaque patient enrôlé pour le TARV était identifié par un numéro d'identification unique. La liste de correspondance a permis de recueillir de façon chronologique et exhaustive, les identifiants uniques, les noms et prénoms des PVVIH inventoriées dans les registres de la pharmacie comme ayant initié leur TARV au cours des mois d'octobre de la période 2007-2010. Cette liste de correspondance a ensuite servi de guide de travail à l'agent enquêteur pour le remplissage du cahier d'observation.

**Le cahier d'observation** : les informations telles que le mois de naissance, l'année de naissance ou l'âge, le lieu de résidence, la zone de résidence (urbain ou rural), la date des derniers CD4 avant la mise au TARV, la valeur des derniers CD4 avant la mise au TARV, le



stade clinique avant la mise au TARV étaient retranscrites dans le cahier d'observation. Bien que toutes ces informations soient consignées dans les dossiers des patients, certains dossiers étaient incomplets ou introuvables. Dans la plupart des dossiers incomplets, les informations relatives à la date des derniers CD4, à la valeur des derniers CD4 et/ou au stade clinique avant la mise au TARV étaient manquantes. Dans les cas où le dossier du patient était inexistant, l'agent enquêteur se referait au registre ARV de la pharmacie ou à toutes autres sources d'information (registres des malades ou fichiers électroniques) disponibles dans le centre pour recueillir le sexe, le lieu de résidence, le stade clinique et/ou les derniers CD4 du patient avant la mise au TARV.

### **Méthodologie de calcul de la sur ou sous-déclaration**

Au Cameroun, le circuit de transmission des rapports mensuels des indicateurs de suivi des activités de prise en charge des PVVIH est de type pyramidale : élaboration des rapports au niveau des CTA/UPEC puis envoi des rapports aux agences régionales du CNLS qui ensuite se chargent de la compilation au niveau régional et du transfert des rapports au bureau central du CNLS. Ce processus de traitement de l'information à chaque niveau de la pyramide sanitaire conduit à des erreurs d'enregistrement telles que, les erreurs d'observation, d'omission, de comptage voire même de transcription. Les données des nouvelles PVVIH ayant initié un TARV telles que déclarées par les CTA/UPEC doivent donc être corrigées pour ces différentes erreurs. Une solution pour les corriger est de vérifier les données reportées par les CTA/UPEC par des personnes indépendantes du système de collecte. L'audit de la qualité des données consiste donc à recalculer, par des personnes indépendantes, les indicateurs issus du système de collecte précédemment notifiés par ledit système (Measure Evaluation 2008). Un taux de sur ou sous-déclaration des données déclarées est alors calculé en rapportant le nombre notifié au nombre recalculé lors de l'audit.

Pour corriger les données déclarées par les CTA/UPEC au CNLS, nous avons réalisé une vérification des données au cours de cette enquête. Cette vérification a consisté à dénombrer de façon chronologique, à partir du registre TARV de la pharmacie, toutes les PVVIH ayant initié le TARV au cours des mois d'octobre de la période 2007-2010. Pour valider le dénombrement effectué dans un centre, le superviseur procédait postérieurement à la vérification des valeurs calculées. Lorsque le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV dénombré par l'agent d'enquête était différent des chiffres notifiés par le CTA/UPEC enquêté au CNLS, le superviseur effectuait un nouveau comptage du registre TARV.

## **Difficultés rencontrées lors de la collecte**

Lors de la phase de collecte des données, nous avons rencontré les difficultés ci-après :

- La collecte des données dans certains centres a débuté avec un retard à cause des procédures administratives longues. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle nous n'avons pas collecté les données dans le CTA de l'hôpital de la caisse de Yaoundé ;
- Certains centres situés en zone enclavée étaient difficiles d'accès. Un à deux jours de voyage étaient parfois à prévoir pour y accéder ;
- L'absence de classement des dossiers des patients dans certains centres a engendré un surcroît de travail aux agents enquêteurs.

## **Préparation de la phase de saisie**

Après la phase de collecte des données qui s'est achevée le 04 février 2011, les cahiers d'observation remplis dans les différents centres ont été conservés au centre de coordination de l'ANRS-Cameroun et sont en attente de saisie. Avant la saisie des données, une étape d'élaboration du masque de saisie, de vérification et de codification des fiches d'observation sera faite au cours de la période du 07 février au 01 avril 2011.

## **Vérification et codification des cahiers d'observation**

La codification et la vérification s'effectueront par deux agents. Leur travail consistera à vérifier que les informations contenues dans chaque fiche d'observation sont bien retranscrites et lisibles. Un possible retour au dossier par contact téléphonique sera envisagé avant et après la saisie afin de corriger les éventuelles erreurs de transcription et de saisie. La variable « lieu de résidence » sera codifiée avant le début de la saisie.

## **Masque de saisie**

Un masque de saisie sera élaboré à l'aide du logiciel ACCESS avec la collaboration de Serge Rodrigues, Data Manager de l'U943 INSERM.

## **Plan de saisie**

La saisie des données se fera au centre de calculs du centre de coordination de l'ANRS-Cameroun. Afin de limiter les erreurs de saisie, nous ferons une double saisie simultanée par deux groupes composés chacun de deux opératrices de saisie différentes.

En évaluant à 01 minute, la durée de saisie d'une fiche d'observation, nous estimons que 02 opératrices de saisie pourront saisir environ 7000 fiches en 15 jours ouvrés (à raison de 4 heures de saisie par jour).

### Plan d'analyse

Variables	Analyse statistique	Mesures statistiques
Sexe, Age à la mise au TARV Zone de résidence Région d'enquête	Statistique descriptive	Médiane, moyenne, IIQ, proportion, etc.
Type de structure de prise en charge, Année de mise en œuvre des recommandations de mise au TARV de l'OMS Année de mise en place du système d'information des PVVIH mises au TARV	Comparaison des variables	Test paramétrique et non-paramétrique
Année de la mise au TARV Derniers CD4 avant la mise au TARV Délai d'attente avant la mise au TARV	Mesures d'association	Régression logistique, modèle multiniveau

### Calendrier des opérations

	2010				2011																															
	Novembre				Décembre				Janvier				Février				Mars				Avril				Mai				Juin				Juillet			
Opérations	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Recrutement et formation du personnel de l'enquête																																				
Enquête test																																				
Collecte des données																																				
Recrutement opératrices de saisie, élaboration masque de saisie, vérification et codification des fiches de collecte																																				
Saisie des données																																				
Vérification des données saisies																																				
Analyse des données																																				
Publication des résultats																																				

## Bilan financier

Tableau A- 7 : Récapitulatif des dépenses par rubrique au 28 février 2011

Budget	Année 1	Dépenses 14/01/11	Solde
Équipement	1560	1527,47	+23,53
Petit matériel	1500	1501,63	-1,63
Frais administratif	4200	3102,72	+1097,28
Honoraires assistants santé publique	28910	26976,39	+1933,61
Missions	30770	25236,93	+5533,07
Total	66940	58345,14	+8585,86

## Conclusion

En définitive, la collecte des données s'est déroulée dans de bonnes conditions dans toutes les régions d'enquête. La bonne gestion du temps et des ressources humaines nous a permis de boucler l'opération de collecte dans les meilleurs délais. La réussite de cette opération est en partie due à l'enthousiasme du personnel de collecte ainsi qu'à la disponibilité et la générosité du personnel administratif et soignant du CNLS, des districts de santé et des CTA/UPEC.

Tableau A- 8 : Liste des CTA et UPEC de l'échantillon de l'enquête

Région d'enquête	Unité de prise en charge (UPEC) ou Centre de traitement agréé (CTA)	
	Code centre	Nom du centre
Adamaoua	1	CTA hôpital régional de Ngaoundéré
	2	UPEC du CMS de l'université de Ngaoundéré
	3	UPEC de l'hôpital de district de Meiganga
Centre	4	CTA hôpital de la caisse
	5	CTA hôpital Jamot
	6	CTA hôpital central
	7	CTA hôpital général
	8	CTA Fondation Chantal Biya (FCB)
	9	CTA hôpital gynéco-obstétrique et pédiatrique de Ngousso
	10	UPEC de la prison centrale de Yaoundé
	11	UPEC hôpital de Djoungolo
	12	UPEC hôpital de la police
	13	UPEC de l'hôpital de district de Mfou
	14	UPEC de l'hôpital de district d'EBEBDA
	15	UPEC de l'hôpital St Luc de Mbalmayo
	16	UPEC de l'hôpital de district d'Ayos
	17	UPEC de l'hôpital de district de Ndikinimeki
	18	UPEC de l'hôpital Ad Lucem d'Efok
Est	19	CTA de l'hôpital régional de Bertoua
	20	UPEC de l'hôpital adventiste de Batouri
	21	UPEC de l'hôpital de district de Messamena
Extrême-nord	22	CTA de l'hôpital régional de Maroua
	23	UPEC de l'hôpital catholique de Tokombéré
	24	UPEC de l'hôpital de district de Kolofata
Littoral	25	UPEC de l'hôpital protestant de Bogo
	26	CTA de l'hôpital Laquintinie
	27	UPEC de l'hôpital de district de New Bell
	28	UPEC de l'hôpital de district de Nylon
	29	UPEC du CBC de Mboppi
	30	UPEC de l'hôpital de district de la cité des palmiers
	31	UPEC de l'hôpital Saint Albert Legrand
	32	UPEC de l'hôpital EPC de Sakbayeme
	33	UPEC de l'hôpital de district de Yabassi
Nord	34	CTA de l'hôpital régional de Garoua
	35	UPEC de l'hôpital de district de Guider
	36	UPEC de l'hôpital de district de Poli
Nord-ouest	37	CTA de l'hôpital régional de Bamenda
	38	UPEC de l'hôpital de district de Bafut
	39	UPEC de l'hôpital Batiste de Bansa-Kumbo
	40	UPEC de l'hôpital de district de Nkambe
	41	UPEC de l'hôpital Batiste de Nkwen-Bamenda
	42	UPEC de l'hôpital de district de Mbengwi
Ouest	43	CTA de l'hôpital régional de Bafoussam
	44	UPEC de l'hôpital St Vincent Dschang
	45	UPEC de l'hôpital de district de Bangoua
	46	UPEC de l'hôpital de district de Foumban
	47	UPEC hôpital Ad Lucem Mbouda
Sud	48	CTA de l'hôpital régional d'Ebolowa
	49	UPEC de l'hôpital de district d'Ambam
	50	UPEC de l'hôpital de district de Meyomessala
	51	UPEC de la FCB de Meyomessala
Sud-ouest	52	CTA de l'hôpital régional de Limbé
	53	UPEC de l'hôpital batiste de Muntengene
	54	UPEC de l'hôpital de district de Kumba
	55	UPEC de l'hôpital de district de Tombel
	56	UPEC de l'hôpital Mary of health africa de Fontem

**Liste de Correspondance (à conserver dans l'UPEC/CTA)**

Région d'enquête : -----

Nom de l'UPEC/CTA (en majuscule) :

Nom de l'Agent enquêteur (en majuscule) : -----

Date de début de recueil des données (jour/mois/année) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

N° Patient	Code d'anonymat du PVVIH (créé par l'investigateur de l'étude)	Identifiant unique du PVVIH (disponible dans le registre ARV)	Date de la mise au traitement ARV (jour/mois/année)	Nom et prénom
1		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
2		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
3		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
4		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
5		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
6		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
7		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	
8		_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _1_ _0_  /  _ _ _ _	

## Cahier d'Observation

Région d'enquête : -----|\_|\_|

Nom de l'UPEC/CTA (en majuscule) : ----- |\_|\_|

Nom de l'Agent enquêteur (en majuscule) : -----|\_|\_|

Date de début de recueil des données (jour/mois/année) : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|

Cocher les périodes de référence (mois/année) :     |\_|\_|\_0\_| / |\_|\_2\_|\_0\_|\_0\_|\_7\_|

|\_|\_|\_0\_| / |\_|\_2\_|\_0\_|\_0\_|\_8\_|

|\_|\_|\_0\_| / |\_|\_2\_|\_0\_|\_0\_|\_9\_|

|\_|\_|\_0\_| / |\_|\_2\_|\_0\_|\_1\_|\_0\_|

Signature du médecin du centre :

Q <sub>00</sub> - n° centre :  _ _	Q <sub>01</sub> - n° patient :  _ _ _	Q <sub>02</sub> -code lettre :  _ _ _ _
1-Caractéristiques socio-démographiques du patient (se référer au dossier du patient ou au registre ARV)		
Q <sub>11</sub> -Sexe (cocher) : 1- <input type="checkbox"/> M 2- <input type="checkbox"/> F		
Q <sub>12</sub> -Date de naissance (mois/année) :  _ _  /  _ _ _ _		
Q <sub>13</sub> - Adresse (ville ou quartier de résidence) : _____		
Q <sub>14</sub> - Milieu de résidence : 1- <input type="checkbox"/> Urbain 2- <input type="checkbox"/> Rural		
2- Informations biologiques et cliniques (se référer au dossier du patient ou au registre ARV)		
Q <sub>21</sub> -Date de la mise au traitement antirétroviraux (TARV) (jour/mois/année) :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _		
Q <sub>22</sub> -Date des derniers CD4 avant la mise au TARV (jour/mois/année) :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _		
Q <sub>23</sub> -Valeur des derniers CD4 avant la mise au TARV :  _ _ _ _  mm <sup>3</sup>		
Q <sub>24</sub> -Stade clinique OMS avant la mise au TARV (cocher une seule case) : A1- <input type="checkbox"/> A2- <input type="checkbox"/> A3- <input type="checkbox"/> B1- <input type="checkbox"/> B2- <input type="checkbox"/> B3- <input type="checkbox"/> C1- <input type="checkbox"/> C2- <input type="checkbox"/> C3- <input type="checkbox"/>		



## Annexe 11

Tableau A- 9 : Taux de déclaration selon le site et la période d'initiation du traitement ARV

CTA/UPEC audités	2007			2008			2009			2010		
	y <sub>it</sub>	x <sub>it</sub>	T <sub>it</sub>	y <sub>it</sub>	x <sub>it</sub>	T <sub>it</sub>	y <sub>it</sub>	x <sub>it</sub>	T <sub>it</sub>	y <sub>it</sub>	x <sub>it</sub>	T <sub>it</sub>
CTA hôpital régional de Ngaoundéré	39	51	131%	57	120	211%	13	29	223%	36	46	128%
UPEC de l'hôpital de district de Meiganga	14	13	93%	9	8	89%	26	21	81%	3	7	233%
CMS Université de Ngaoundéré	NF	NF	NA	0	0	NA	0	0	NA	0	0	NA
CTA Fondation Chantal Biya (FCB)	15	9	60%	7	7	100%	17	17	100%	6	7	117%
CTA hôpital central	28	59	211%	36	143	397%	56	147	263%	89	VM	NA
CTA hôpital général	10	9	90%	25	43	172%	30	44	147%	14	45	321%
CTA hôpital gynéco-obstétrique et pédiatrique de Ngoussou	9	4	44%	17	23	135%	15	29	193%	33	40	121%
CTA hôpital Jamot	75	34	45%	67	72	107%	46	59	128%	74	VM	NA
UPEC de l'hôpital Ad Lucem d'Efok	NF	NF	NA	2	1	50%	0	1	NA	1	1	100%
UPEC de l'hôpital de district d'Ayos	10	2	20%	2	2	100%	17	10	59%	8	VM	NA
UPEC de l'hôpital de district d'EBEBDA	NF	NF	NA	0	0	NA	4	4	100%	1	3	300%
UPEC de l'hôpital de district de Mfou	7	9	129%	4	12	300%	13	22	169%	15	VM	NA
UPEC de l'hôpital de district de Ndikinimeki	3	1	33%	4	5	125%	3	3	100%	6	2	33%
UPEC de l'hôpital St Luc de Mbalmayo	NF	NF	NA	5	5	100%	13	18	138%	19	9	47%
UPEC de l'hôpital de Biyem-Assi	NF	NF	NA	20	22	110%	37	41	111%	30	23	77%
UPEC hôpital de Djoungolo	12	2	17%	11	13	118%	13	10	77%	5	VM	NA
UPEC hôpital de la police	2	1	50%	11	11	100%	1	0	0%	9	1	11%
CTA de l'hôpital Laquintinie	106	110	104%	32	64	200%	59	67	114%	47	24	51%
UPEC de l'hôpital de district de la cité des palmiers	NF	NF	NA	NF	NF	NA	8	8	100%	12	14	117%
UPEC de l'hôpital de district de New Bell	46	45	98%	61	72	118%	36	42	117%	31	27	87%
UPEC de l'hôpital de district de Nylon	121	129	107%	62	35	56%	51	65	127%	36	23	64%
UPEC de l'hôpital de district de Yabassi	NF	NF	NA	1	1	100%	0	VM	NA	2	12	600%
UPEC de l'hôpital EPC de Sakbayeme	0	3	NA	2	3	150%	2	3	150%	0	6	NA
UPEC de l'hôpital Saint Albert Legrand	NF	NF	NA	NF	NF	NA	23	44	191%	22	14	64%
UPEC du CBC de Mboppi	49	94	192%	61	74	121%	58	81	140%	83	36	43%
CTA de l'hôpital régional de Bertoua	25	51	204%	17	40	235%	39	47	121%	64	86	134%
UPEC de l'hôpital de district de Batouri	15	14	93%	12	15	125%	9	25	278%	22	26	118%
UPEC de l'hôpital de district de Messamena	NF	NF	NA	0	0	NA	3	VM	NA	3	3	100%
CTA de l'hôpital régional de Maroua	87	88	101%	80	93	116%	64	58	91%	56	65	116%
UPEC de l'hôpital catholique de Tokombéré	9	9	100%	7	8	114%	18	18	100%	9	8	89%
UPEC de l'hôpital de district de Kolofata	15	10	67%	20	13	65%	15	14	93%	10	11	110%
UPEC de l'hôpital protestant de Bogo	0	VM	NA	0	0	NA	0	0	NA	0	0	NA
CTA de l'hôpital régional de Garoua	46	46	100%	55	54	98%	73	75	103%	50	50	100%
UPEC de l'hôpital de district de Guider	31	36	116%	36	37	103%	43	49	114%	25	29	116%
UPEC de l'hôpital de district de Poli	NF	NF	NA	3	2	67%	3	3	100%	1	1	100%
CTA de l'hôpital régional de Bamenda	129	116	90%	98	103	105%	84	95	113%	88	98	111%
UPEC de l'hôpital Batiste de Bango-Kumbo	71	75	106%	53	55	104%	16	27	169%	47	64	136%
UPEC de l'hôpital Batiste de Nkwen-Bamenda	56	85	152%	55	67	122%	45	53	118%	25	30	120%
UPEC de l'hôpital de district de Bafut	11	9	82%	13	5	38%	23	7	30%	3	2	67%
UPEC de l'hôpital de district de Mbengwi	NF	NF	NA	6	VM	NA	1	3	300%	3	VM	NA

CTA/UPEC audités	2007			2008			2009			2010		
	$y_{it}$	$x_{it}$	$T_{it}$	$y_{it}$	$x_{it}$	$T_{it}$	$y_{it}$	$x_{it}$	$T_{it}$	$y_{it}$	$x_{it}$	$T_{it}$
UPEC de l'hôpital de district de Nkambe	47	48	102%	31	33	106%	34	36	106%	26	29	112%
CTA de l'hôpital régional de Bafoussam	70	90	129%	61	74	121%	73	99	136%	41	49	120%
UPEC de l'hôpital de district de Bangoua	3	6	200%	9	18	200%	12	9	75%	11	10	91%
UPEC de l'hôpital de district de Foumban	40	40	100%	34	34	100%	42	44	105%	46	46	100%
UPEC de l'hôpital St Vincent Dschang	NF	NF	NA	16	18	113%	31	42	135%	24	28	117%
UPEC hôpital Ad Lucem Mbouda	NF	NF	NA	10	10	100%	5	6	120%	4	4	100%
CTA de l'hôpital régional d'Ebolowa	21	30	143%	8	17	213%	24	30	125%	23	31	135%
UPEC de l'hôpital de district d'Ambam	13	13	100%	3	3	100%	12	17	142%	21	17	81%
UPEC de l'hôpital de district de Meyomessala	12	12	100%	2	2	100%	7	6	86%	2	0	0%
UPEC de la FCB de Meyomessala	NF	NF	NA	NF	NF	NA	1	1	100%	1	1	100%
CTA de l'hôpital régional de Limbé	93	93	100%	98	98	100%	60	60	100%	33	34	103%
UPEC de l'hôpital batiste de Muntengene	18	VM	NA	28	28	100%	37	37	100%	56	75	134%
UPEC de l'hôpital de district de Kumba	42	41	98%	44	44	100%	46	46	100%	42	51	121%
UPEC de l'hôpital de district de Tombel	NF	NF	NA	3	3	100%	4	4	100%	1	8	800%
UPEC de l'hôpital Mary of health africa de Fontem	7	13	186%	5	5	100%	3	4	133%	6	11	183%
Ensemble des sites	1389	1500	108%	1297	1615	125%	1365	1680	123%	1131	1207	107%

*Notation* :  $x_{it}$  est le nombre de nouvelles PVVIH ayant initié le TARV, déclaré par le centre de TARV  $i$ , au cours de la période  $t$  ;  $y_{it}$  est le nombre de nouvelles PVVIH calculé à partir de l'enquête pour le centre de TARV  $i$  au cours de la période  $t$  ;  $T_{it} = x_{it}/y_{it}$ , est le taux de déclaration du centre de TARV  $i$  pour la période  $t$  ; VM, valeur manquante ; NA, non applicable ; NF, centre non fonctionnel.

## Annexe 12

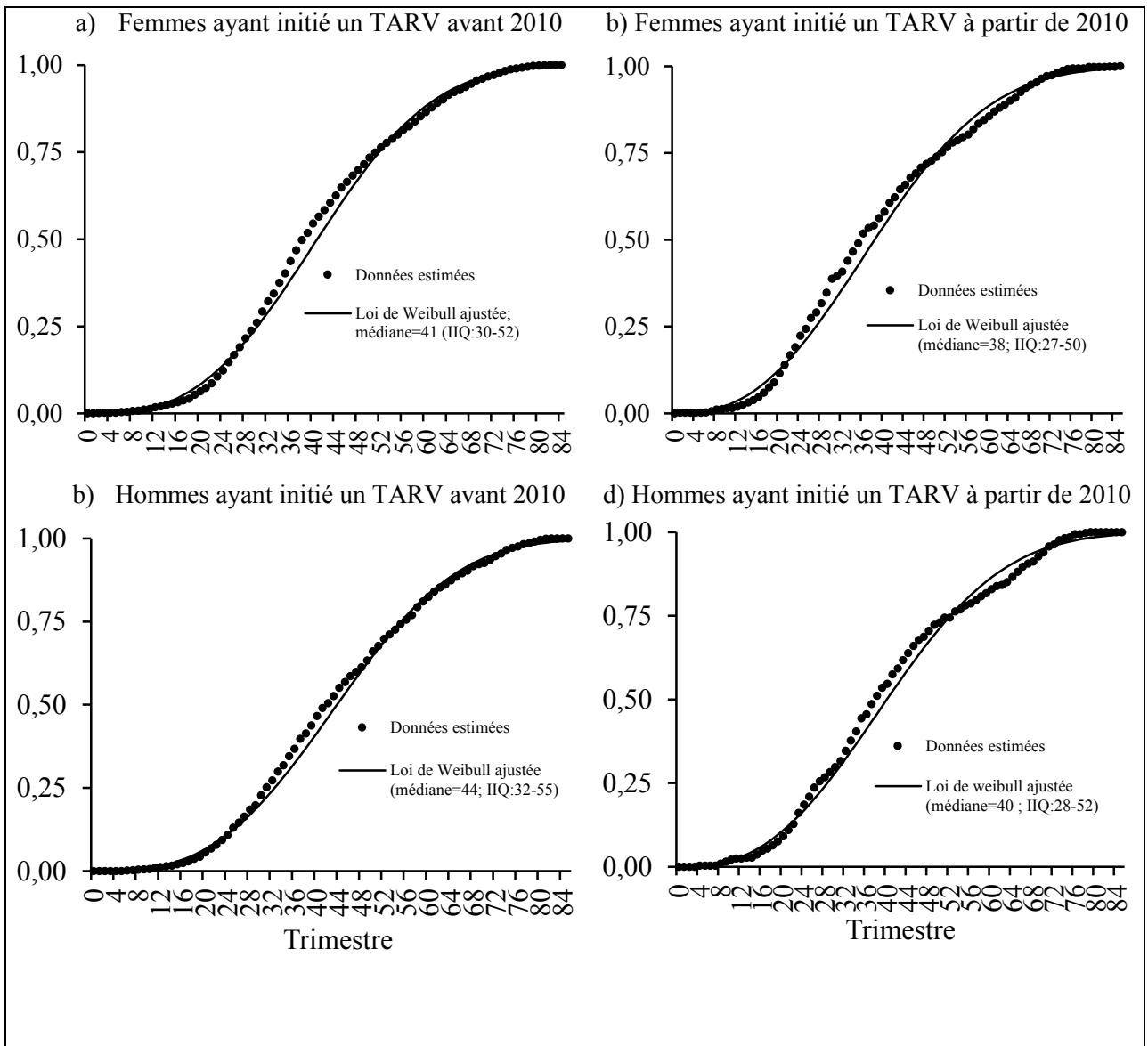


Figure A- 1: Distribution cumulée du temps écoulé entre l'infection et l'initiation du TARV (courbes en pointillés) et la fonction de répartition de la loi de Weibull ajustée (courbes en trait plein), selon le sexe et l'année d'initiation du TARV. IIQ, intervalle interquartile.

### Annexe 13

Tableau A- 10 : Critère d'information d'Akaiké selon le sexe et la période de reconstruction de l'incidence de l'infection par le VIH.

Période de reconstruction	Femme	Homme
2000-2011	-1413671	-639212
1999-2011	-1414126	-639283
1998-2011	-1413985	-639339
1997-2011	-1414203	-639428
1996-2011	-1414218	-639405
1995-2011	-1414224	-639435
1994-2011	-1414237	-639430
1993-2011	-1414247	-639434
2000-2010	-1413702	-639223
1999-2010	-1413874	-639291
1998-2010	-1414208	-639344
1997-2010	-1414227	-639382
1996-2010	-1414237	-639407
1995-2010	-1414240	-639455
1994-2010	-1414248	-639453
1993-2010	-1414254	-639451
2000-2009	-1413712	-639231
1999-2009	-1414248	-639294
1998-2009	-1413982	-639344
1997-2009	-1414264	-639380
1996-2009	-1414265	-639405
1995-2009	-1414265	-639458
1994-2009	-1414264	-639457
1993-2009	-1414262	-639456

## Annexe 14

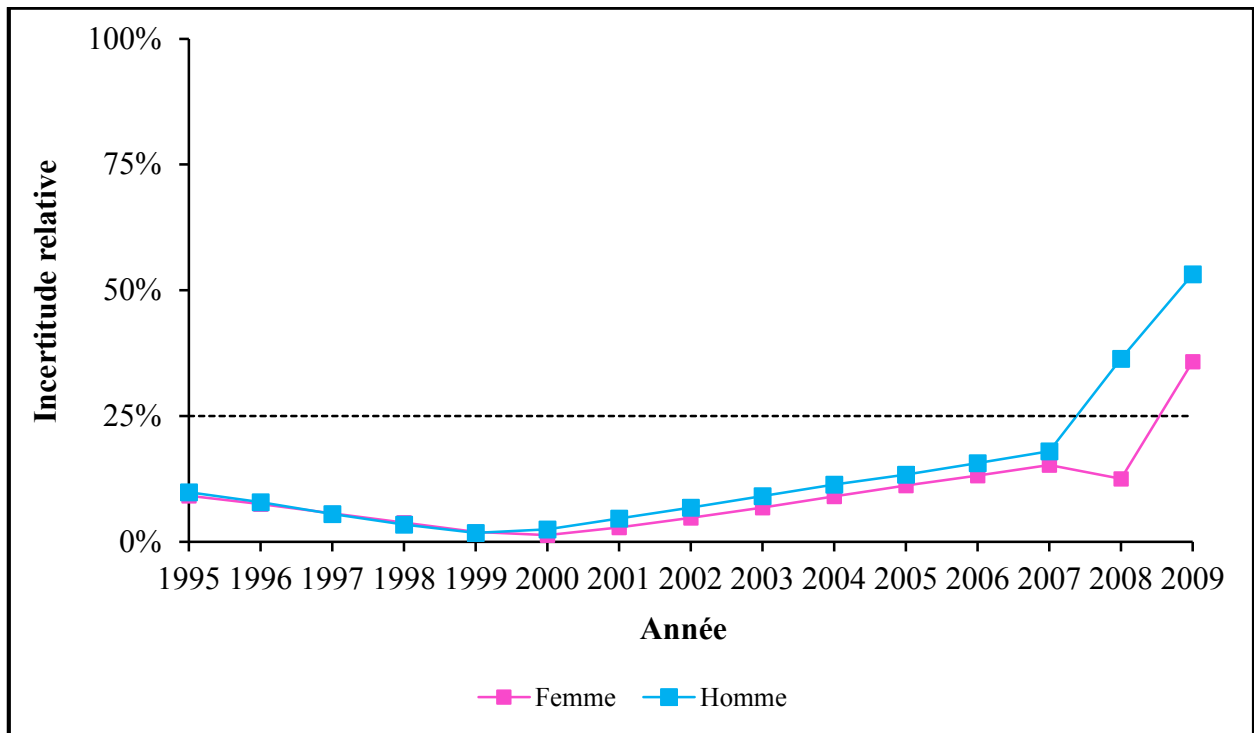


Figure A- 2 : Incertitude relative de l'incidence annuelle de chaque année de la période de reconstruction qui correspond à la plus petite valeur de l'AIC quel que soit le sexe. La période de reconstruction sélectionnée est l'ensemble des estimations annuelles de l'incidence ayant une incertitude relative inférieure à 25% (droite horizontale en tiret) quel que soit le sexe.

## Table des illustrations

Figure O-1 : Distribution géographique de la valeur médiane des taux de CD4 des personnes vivant avec le VIH à l'initiation du TARV en 2009. Source : Mugglin et al. 2012.....	2
Figure I-1 : Répartition des sous-types du groupe M du VIH-1 et des formes recombinantes observés au cours de la période 1996-2010 chez 1128 patients en primo infection enrôlés dans la cohorte multicentrique française ANRS PRIMO. Cette figure a été produite à partir des résultats de l'étude réalisée par Chaix et al. (Chaix et al. 2013).	9
Figure I-2 : Répartition des sous-types du groupe M du VIH-1 et des formes recombinantes observés au cours de la période 1996-2001 chez 1469 patients infectés par le VIH résidant à Yaoundé, Cameroun. Cette figure a été produite à partir des résultats de l'étude réalisée par Vergne et al. (Vergne et al. 2003).....	9
Figure I-3 : Évolution naturelle de l'infection par le VIH au cours du temps. Ce graphique montre la relation entre le nombre de copie de l'ARN du VIH (courbe en tirets avec triangle) et le taux de CD4 (courbe en tirets avec carré). Cette figure a été adaptée à partir de celle produite par Fauci et al. (Fauci et al. 1996).....	11
Figure I-4 : Circuit du recueil des diagnostics du VIH via le système de la déclaration obligatoire (DO) du VIH et la surveillance de l'activité de dépistage du VIH en France (LaboVIH). Source : InVS 2003. ....	17
Figure I-5 : Découvertes de séropositivité de l'infection par le VIH en France au 31/12/2012. Données brutes (courbe en tirets) et corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration (courbe en trait plein). Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%. Source : InVS.....	18
Figure I-6 : Taux de prévalence du VIH selon la zone géographique et l'année de l'enquête. Ce taux de prévalence est défini comme la moyenne pondérée des taux de prévalence estimés des sites sentinelles de consultation prénatale enquêtés. Le carré et le triangle représentent le nombre de sites sentinelles en zone urbaine et non urbaine. Source : CNLS 2009, Bureau américain de recensement. ....	21
Figure I-7 : Variation du taux de prévalence du VIH dans la population âgée de 15-49 ans estimé à partir des enquêtes démographiques et de santé réalisées en 2004 et 2011 au Cameroun, selon certaines caractéristiques sociodémographiques. Source : INS 2005, INS 2011. ....	25
Figure II-1 : Dynamique de l'ARN viral, de l'antigène p24 et de l'anticorps anti-VIH. Période 1, durée entre la détection de l'ARN viral et la séroconversion ; période 2, durée entre la détection de l'antigène p24 et la séroconversion ; période 3, durée entre la séroconversion et le franchissement du seuil en dessous duquel le niveau des anticorps signe une infection récente (Le Vu et al. 2008). ....	30

Figure II-2 : Courbes des taux de prévalence du VIH (couleur noire) ajustées dans le logiciel EPP à partir des taux de prévalence du VIH des sites sentinelles (points en triangle) et des taux de prévalences observés en population générale (points en carré bleu). La courbe de couleur rouge représente le meilleur ajustement aux données des enquêtes de prévalence. Le quadruplet $(r, t_0, f_0, \varphi)$ est obtenu en calibrant le modèle aux données des enquêtes de prévalence. ....	40
Figure II-3 : Comparaison des estimations de l'incidence de l'infection par le VIH estimées à partir des logiciels EPP/Spectrum et publiées par l'ONUSIDA en 2012, 2013 et 2014 (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013 ; ONUSIDA 2014). Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.....	43
Figure II-4 : Modèle de Markov pour la progression de l'infection par le VIH et du décès, incluant les diagnostics du VIH, le traitement et la mortalité pré-SIDA. Source (Sommen et al. 2009).....	50
Figure III-1 : Nombres trimestriels de nouveaux diagnostics du VIH corrigés pour la sous-déclaration, les délais de déclaration et les données manquantes (courbes en pointillés), données prédites à partir du modèle (courbes en trait plein) et les intervalles de confiance à 95% associés aux données prédites (courbes en tirets) pour : (a) les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, (b) les femmes hétérosexuelles étrangères, (c) les hommes hétérosexuels étrangers, (d) les hommes hétérosexuels français, (e) les femmes hétérosexuelles françaises, (f) les usagers de drogues injectables. ....	77
Figure V-1 : Evolution trimestrielle du nombre de nouvelles PVVIH ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2011 corrigé pour les données manquantes et les erreurs de déclarations (courbes en trait plein) selon le sexe (les femmes en couleur rose et les hommes en couleur bleue claire). Les courbes en pointillés représentent les données telles que déclarées au CNLS.....	142
Figure V-2 : Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le VIH chez les adultes (15 ans et plus) au Cameroun au cours de la période 1995-2007. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance générés à partir de la méthode du bootstrap à 95%.....	144
Figure V-3 : Estimation du nombre annuel de nouvelles infections par le VIH chez les adultes (15 ans et plus) au Cameroun au cours de la période 1995-2007 selon le sexe. Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance générés à partir de la méthode du bootstrap à 95%.....	145
Figure V-4 : Evolution trimestrielle du nombre corrigé de nouvelles personnes ayant initié un TARV au cours de la période 2007-2011 (courbes en trait plein) et les valeurs prédites à partir du modèle de rétrocalcul (courbes en tirets), selon le sexe (les femmes en couleur rose et les hommes en couleur bleue claire).....	147
Figure V-5 : Comparaison des estimations de l'incidence de l'infection par le VIH estimées, au Cameroun, à partir de la nouvelle méthode du rétrocalcul et celles estimées par l'ONUSIDA à partir des logiciels EPP/Spectrum en 2012, 2013, et 2014 (ONUSIDA 2012 ; ONUSIDA 2013 ; ONUSIDA 2014). Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.....	149

Figure A- 1: Distribution cumulée du temps écoulé entre l'infection et l'initiation du TARV (courbes en pointillés) et la fonction de répartition de la loi de Weibull ajustée (courbes en trait plein), selon le sexe et l'année d'initiation du TARV. IIQ, intervalle interquartile. ....223

Figure A- 2 : Incertitude relative de l'incidence annuelle de chaque année de la période de reconstruction qui correspond à la plus petite valeur de l'AIC quel que soit le sexe. La période de reconstruction sélectionnée est l'ensemble des estimations annuelles de l'incidence ayant une incertitude relative inférieure à 25% (droite horizontale en tiret) quel que soit le sexe. ....225



## Table des tableaux

Tableau I-1 : Comparaison entre le taux de prévalence du VIH observé et le taux de prévalence du VIH réel pour quatre pays fictifs. Le taux de prévalence réel du VIH de chaque pays fictif est calculé à partir de trois scénarios. Chaque scénario est défini par le $R$ qui est le ratio du taux de prévalence du VIH chez les personnes ayant refusé le test sur le taux de prévalence du VIH chez les personnes ne l'ayant pas refusé. ....	23
Tableau V-1 : Valeurs estimées des paramètres de la loi de Weibull de la distribution de la durée entre l'infection et l'initiation du TARV, selon le sexe et la période d'initiation du TARV. ....	143
Tableau V-2 : Nombre estimé de nouvelles infections, nombre de personnes à risque d'infection par le VIH et taux estimés d'incidence de l'infection par le VIH chez les adultes (15 ans et +) en 2007 au Cameroun selon le sexe. ....	146
Tableau A-1 : Recommandation de l'OMS de 2002 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH. Source : OMS 2002. ....	191
Tableau A- 2 : Recommandations de l'OMS de 2006 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH. Source : OMS 2006. ....	192
Tableau A- 3 : Recommandations de l'OMS de 2010 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH. Source : OMS 2010. ....	193
Tableau A- 4 : Recommandations de l'OMS de 2013 pour la mise en route du traitement antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent atteints d'infection à VIH. Source : OMS 2013. ....	194
Tableau A- 5 : Répartition du nombre total de CTA/UPEC et du nombre de CTA/UPEC retenus dans l'échantillon selon la région d'enquête et le type de structure de prise en charge .....	210
Tableau A- 6 : Répartition des superviseurs et des agents enquêteurs par région d'enquête .....	211
Tableau A- 7 : Récapitulatif des dépenses par rubrique au 28 février 2011 .....	217
Tableau A- 8 : Liste des CTA et UPEC de l'échantillon de l'enquête .....	218
Tableau A- 9 : Taux de déclaration selon le site et la période d'initiation du traitement ARV .....	221
Tableau A- 10 : Critère d'information d'Akaike selon le sexe et la période de reconstruction de l'incidence de l'infection par le VIH. ....	224