

VIH : comment la recherche en épidémiologie s'est orientée de l'évaluation thérapeutique au dépistage et à la prévention

Karen Champenois

▶ **To cite this version:**

Karen Champenois. VIH : comment la recherche en épidémiologie s'est orientée de l'évaluation thérapeutique au dépistage et à la prévention. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français. NNT : 2011LIL2S043 . tel-00689884

HAL Id: tel-00689884

https://theses.hal.science/tel-00689884

Submitted on 20 Apr 2012

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.

UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE

Ecole doctorale Biologie Santé, Lille

Année 2011 **Thèse n°**

THESE DE DOCTORAT

Discipline **: Santé publique**

Spécialité **: Epidémiologie**

Présentée par Karen Champenois

Pour obtenir de grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE

Sujet de la thèse :

VIH : comment la recherche en épidémiologie s'est orientée de l'évaluation thérapeutique au dépistage et à la prévention

Soutenue publiquement le 19 décembre 2011 devant le jury composé de :

Professeur Dominique Costagliola	Rapporteur
Professeur Vincent Le Moing	Rapporteur
Madame France Lert	Examinateur
Professeur Alain Duhamel	Examinateur
Professeur Yazdan Yazdanpanah	Directeur de thèse
Docteur Francis Vasseur	Directeur de thèse

Je tiens à remercier tout particulièrement,

Monsieur le Professeur Yazdan Yazdanpanah. Vous m'avez accueilli toute débutante dans la recherche pour mon stage de master. Vous m'avez permis de participer activement à des travaux de recherche, et de développer mes compétences professionnelles et scientifiques. Vous m'avez fait bénéficier de vos connaissances en épidémiologie et sur l'infection sur le VIH. Vous avez été un directeur de thèse rigoureux, attentif, parfois même paternel. Vous m'avez permis de rencontrer des scientifiques émérites dans nos domaines de recherche et d'entreprendre des collaborations riches. Pour tout cela et bien d'autres choses encore, je vous suis très sincèrement reconnaissante.

Monsieur le Docteur Francis Vasseur, pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse. Tout au long de ce travail, j'ai pu apprécier vos qualités scientifiques et pédagogiques.

Madame le Professeur Dominique Costagliola, dont j'ai pu apprécier l'expérience scientifique, pour m'avoir incitée, par vos questions, à affiner ce travail. Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ma thèse.

Monsieur le Professeur Vincent Le Moing, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail en acceptant d'être rapporteur de ma thèse.

Madame France Lert, pour votre soutien scientifique et vos conseils pertinents qui m'ont guidé tout au long de ce travail. Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Monsieur le Professeur Alain Duhamel, pour vos précieux conseils statistiques, et pour m'avoir souvent incitée à approfondir mes réflexions méthodologiques. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Madame Sylvie Deuffic-Burban, pour tout, ta rigueur de travail, ta patience et surtout ta gentillesse. Tu m'as appris une bonne partie de ce que je sais maintenant. Je te suis sincèrement reconnaissante pour les maintes relectures de la thèse.

L'ANRS, pour m'avoir soutenue financièrement durant la thèse ; Madame Véronique Doré, entre autres, pour son soutien scientifique.

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui ont collaboré de près ou de loin à ce travail.
Et plus particulièrement, Jean-Marie Le Gall, Anthony Cousien, Philippe Choisy, Caroline Sloan
Mais aussi, Laurence Bocket, Monique Capron, Pascal Chaud, Lise Cuzin, Benoit Dervaux, Anne Gallay, Stéphane Le Vu, Caroline Semaille, Annie Velter
Et l'association AIDES (et l'ensemble des Com'Testeurs)

J'ai une pensée toute particulière pour Mathilde, Ben, mes parents, mes amis, ma famille. Merci à vous tous.

Table des matières

Résumé 5
Abstract 7
Publications issues des travaux de la thèse 9
Glossaire 12

Introduction 13
Contexte et problématique 13
Recherche clinique et épidémiologie clinique : efficacité, toxicité des traitements antirétroviraux et gestion de virus résistants 14
Constats et limites du dépistage du VIH en France 17
Orientation de la recherche en épidémiologie vers le dépistage et la prévention du VIH 20
Objectifs 22

Polymorphisme naturel de la protéase du VIH-1 : impact sur l'efficacité d'une première ligne thérapeutique basée sur le Lopinavir/r. 25

Impact des nouvelles thérapies et pratiques médicales sur le coût de prise en charge d'un patient infecté par le VIH 27

Opportunités de dépistage du VIH 30

Approche communautaire du dépistage du VIH 62
L'étude ANRS – COM'TEST 62
ANRS – COM'TEST, première expérience de recherche communautaire en France 63

Prévention des infections sexuellement transmissibles 91

Discussion générale 124
Les limites actuelles des stratégies de dépistage 124
Le dépistage généralisé de la population générale 125
Dépistage répété pour les populations à risque, intérêt du dépistage communautaire 128
Dépistage comme moyen de prévention 129
Dépistage du VIH mais aussi des autres IST 133
Conclusion et perspectives 135

Bibliographie 137

Résumé

Dans les années qui ont suivi l'apparition de l'infection par le VIH, la priorité était donnée à la recherche thérapeutique. Depuis l'introduction des trithérapies antirétrovirales en 1996, la mortalité et la morbidité liées du VIH ont fortement chuté. Cependant, l'épidémie reste très active, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), signifiant la nécessité d'un changement de paradigmes en termes de dépistage et de prévention.

Cette thèse suit l'évolution d'une partie de la recherche en épidémiologie du VIH dans les pays du Nord, en s'intéressant d'abord à l'efficacité des traitements pour ensuite s'orienter vers les limites et les nouvelles stratégies de dépistage du VIH et enfin aborder le thème de la prévention. Elle regroupe cinq études épidémiologiques conduites en France.

La première étude, conduite chez 175 patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, a montré que le lopinavir/ritonavir était efficace quelques soient les polymorphismes portés par la protéase virale.

La seconde étude, basée sur un modèle économique prenant en compte l'évolution des pratiques médicales et l'impact des nouveaux traitements a montré que le coût des soins relatifs au VIH est 535000€ par patient (coût actualisé : 320700€) pour une espérance de vie de 26,5 ans dans les conditions actuelles de prise en charge. Elle met en évidence que le coût annuel d'un patient est d'autant plus élevé qu'il débute la prise en charge à un stade avancé de la maladie (21600€/an s'il accède aux soins en stade sida ou avec un taux de CD4<200/mm^3 vs. 19400€ avec un taux de CD4>500/mm^3, coûts non actualisés).

La troisième étude portant sur 1008 patients VIH nouvellement diagnostiqués, a montré que 93% des patients avaient consulté un médecin généraliste dans les trois années qui précèdent le diagnostic de VIH et que 82% des patients inclus qui consultaient pour des symptômes associés au VIH durant cette période avaient une opportunité manquée de proposition de

dépistage du VIH. De même, 55% des HSH qui mentionnaient à une structure de soins leur appartenance à ce groupe à risque, avaient une opportunité manquée de dépistage.

La quatrième étude a évalué un dépistage communautaire du VIH auprès des HSH (532 HSH ont été testés dans le cadre de l'étude). Ce dépistage a atteint des personnes à risque d'acquisition du VIH dont un tiers se dépistait peu dans les autres structures de dépistage. Parmi les 15 hommes testés positif (2,8%), 12 (80%) ont reçu la confirmation de leur séropositivité pour le VIH et ont été liés aux soins (médiane des CD4 =550/mm^3).

La cinquième étude, basée sur un design cas-témoins et menée chez les HSH dans le Nord (53 cas de syphilis précoce et 90 témoins) a mis en évidence la fellation réceptive sans préservatif et l'utilisation de jouets sexuels anaux comme principaux facteurs de risque de la syphilis.

Nos résultats montrent les limites des stratégies actuelles de dépistage et sont en faveur d'un dépistage systématique du VIH en routine dans les structures de soins primaires, d'une extension de l'offre de dépistage pour les populations à risque spécifique et d'une prévention renforcée axée sur les mesures de réduction des risques du VIH mais aussi des IST. A l'ère des traitements antirétroviraux efficaces, bien tolérés, mais coûteux, le dépistage et la prévention sont des enjeux de poids dans la maitrise de l'épidémie.

Mots clés: VIH, Sida, Syphilis, Epidémiologie, Efficacité thérapeutique, Evaluation médico-économique, Dépistage du VIH, Prévention, Hommes qui ont des rapports sexuels avec les hommes / HSH, Polymorphisme viral

Abstract

Title: HIV: how research in epidemiology have moved from therapeutic to testing and prevention evaluation

In years following the onset of HIV infection, priority was given to therapeutic research. Since the introduction of highly active antiretroviral therapy in 1996, mortality and morbidity related to HIV have decreased dramatically. However, the epidemic remains active, especially among men who have sex with men (MSM), highlighting the need for changes in testing and prevention policies.

This thesis presents the evolution of a part of research in epidemiology of HIV in Northern countries, focusing first on HIV treatments effectiveness then moving toward to limitations of current HIV testing strategies, new strategies of HIV testing, and finally addressing prevention. This Ph.D thesis contains five epidemiological studies conducted in France.

The first study, conducted in 175 HIV-1 infected antiretroviral-naive patients, showed that lopinavir/ritonavir was efficient regardless to polymorphisms carried by the viral protease.

The second study, based on an economic model accounting changes in medical practices and the impact of new drugs, showed that lifetime cost associated with HIV care is €535,000/patient (€320,700 discounted) for a life expectancy of 26.5 years under current conditions. Moreover, it highlighted that annual cost of care increases with late access to care (€21,600/year if AIDS or CD4 count <200 cells/mm^3 at HIV care initiation, vs. €19,400 if CD4 count >500 cells/mm^3, undiscounted costs).

The third study conducted in 1,008 HIV-infected patients newly diagnosed, showed that 93% of patients had seen a general practitioner within 3-year period prior to HIV diagnosis. Of patients enrolled, 82 who sought care for HIV-related symptoms within this period had a missed opportunity for HIV testing proposition. Similarly, 55% of MSM who notified to a

healthcare setting that they belonged to this risk group had a missed opportunity for HIV testing proposition.

The fourth study assessed a community-based HIV testing strategy targeting MSM (532 MSM tested into the program studied). This HIV testing reached people at high risk of HIV, on third of these was little or not tested in other testing facilities. Among the 15 patients who tested positive (2.8%), 12 (80%) received confirmation and linked to care (median CD4 count =550 cells/mm^3).

The fifth study, a case-control study conducted in MSM in northern France (53 cases of early syphilis and 90 controls) showed receptive oral sex without a condom and anal sex toy use as the main risk factors for syphilis acquisition.

Our results highlight limitations of current HIV testing strategies. They show the importance of promoting routine HIV testing in primary care settings, and extension of testing facilities that target populations with specific risk. In addition, they enhanced prevention for risk reduction measures for HIV and STIs.

In the era of effective and well tolerated but expensive antiretroviral therapy, testing and prevention are significant issues in the control of the HIV epidemic.

Key words: HIV, AIDS, Syphilis, Epidemiology, Drug effectiveness, Cost, HIV testing, Prevention, Men who avec sex with men / MSM, viral polymorphism

Publications issues des travaux de cette thèse

Articles originaux publiés

Champenois K, Deuffic-Burban S, Cotte L, André P, Choisy P, Ajana F, Bocket L, Yazdanpanah Y. Natural polymorphisms in HIV-1 protease: impact on effectiveness of a first-line lopinavir-containing antiretroviral therapy regimen. J Med Virol. 2008 Nov; 80(11):1871-9.

Sloan CE, Champenois K, Choisy P, Losina E, Walensky RP, Schackman BR, Ajana F, Melliez H, Paltiel AD, Freedberg KA, Yazdanpanah Y. Newer drugs and earlier treatment: Impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2011, 25.

Articles soumis

Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, Benoit O, Vermoesen S, Lert F, Spire B, Yazdanpanah Y. ANRS–COM'TEST: Community-based HIV testing in non-medical settings for men who have sex with men

Champenois K, Cousien A, Ndiaye B, Soukouna Y, Baclet V, Alcaraz I, Choisy P, Chaud P, Velter A, Gallay A, Yazdanpanah Y. Risk Factors for Syphilis Infection: Results of a Case-Control Study in Lille, France

Communication orale

Le Gall JM, Champenois K, Jacquemin C, Jean S, Martin C, Rios L, Benoit O, Vermoesen S, Spire B, Yazdanpanah Y. ANRS–COM'TEST: a Community-Based HIV Testing to Increase HIV Screening Frequency in Men Who Have Sex with Men (MSM). 10th International Conference of AIDS Impact, Santa Fe, New Mexico USA, September 12-15 2011

Communications affichées

Champenois K, Bocket L, Deuffic-Burban S, Cotte L, André P, Choisy P, Yazdanpanah Y. Polymorphismes de la protéase du VIH-1 : impact sur l'efficacité d'un premier traitement antirétroviral comportant le lopinavir. Journées Nationales d'Infectiologies, Marseille, Juin 2008

Sloan CE, Champenois K, Choisy P, Losina E, Walensky RP, Schackman BR, Ajana F, Melliez H, Paltiel AD, Freedberg KA, Yazdanpanah Y. Lifetime cost of care for HIV-infected adults in France. XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria, July 18-23 2010

Sloan CE, Champenois K, Choisy P, Losina E, Walensky RP, Schackman BR, Ajana F, Melliez H, Paltiel AD, Freedberg KA, Yazdanpanah Y. Coût de la prise en charge médicale des patients infectés par le VIH en France. Journées Nationales d'Infectiologies, Montpellier, 9-11 juin 2010

Champenois K, Le Gall JM, Vermoesen S, Rojas Castro D, Jean S, Martin C, Rios L, Benoit O, Jacquemin C, Spire B, Yazdanpanah Y. Community-based HIV testing in a non-medical setting for men who have sex with men (MSM), results of a pilot project: ANRS–COM'TEST. XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria, July 18-23 2010

Le Gall JM, Cook E, Stranz R, Monvoisin D, Bourgeois-Fisson E, Berthiaume P, Champenois K, Yazdanpanah Y. Peer prevention and HIV testing: The ANRS-COM'TEST project, France. Training AIDES's non-medical community actors (CA) to do rapid HIV testing and

strengthen HIV prevention intervention with men who have sex with men (MSM). XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria, July 18-23 2010

Champenois K, Cousien A, Ndiaye B, Soukouna Y, Baclet V, Choisy P, Chaud P, Velter A, Gallay A, Yazdanpanah Y. Risk Factors of Syphilis Infection: Results of a Case-Control Study in Lille, France. 51th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapies, Chicago, Illinois USA, September 17-20 2011

Champenois K, Cousien A, Ndiaye B, Soukouna Y, Baclet V, Velter A, Yazdanpanah Y. Facteurs de risque de transmission de la syphilis, une étude cas-témoins. Journées Nationales d'Infectiologies, Toulouse, 8-10 juin 2011

Autres publications écrites

Champenois K, Yazdanpanah Y. VIH : faut-il repenser le dépistage ? Concours médical, mars 2011

Champenois K, Le Gall JM, Yazdanpanah Y. ANRS - Com'Test : évaluation d'un dépistage communautaire auprès des HSH. Transcriptase n°141, juin 2009

Glossaire

AZT Zidovudine, inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse

ANRS Agence nationale de recherché sur le sida et les hépatites virales

CDC Center for disease control and prevention, Etats-Unis

CNS Conseil national du sida

HAS Haute autorité de santé

HSH Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes

IP Inhibiteur de protéase

IST Infection sexuellement transmissible

LPV/r Lopinavir/ritonavir aussi écrit lopinavir/r

MST Maladie sexuellement transmissible

TROD Test rapide d'orientation diagnostique

sida Syndrome d'immunodéficience acquise

VIH Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Contexte et problématique

Lors de la commercialisation des premiers tests de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en France en 1985, la quasi absence de bénéfices pour le patient et la stigmatisation autour de cette maladie ont contribué à concevoir le dépistage du VIH/sida différemment des autres maladies transmissibles. En effet, le virus était encore mal connu, aucun traitement n'était disponible, excepté quelques traitements des maladies induites. Pour les patients, le diagnostic de VIH signifiait décès à court ou moyen terme ; le seul aspect positif du dépistage était la protection des partenaires. De plus, il régnait une forte stigmatisation autour de cette maladie - il s'agissait d'une maladie des homosexuels, d'ailleurs appelée « gay related immune deficiency » au départ [1-2] - et les personnes infectées étaient reléguées aux marges de la société. L'éviction des groupes sociaux auxquels les patients appartenaient, et même de la famille, était fréquente [3-6]. Ce contexte a induit un certain activisme ; des hommes homosexuels, rejoints par des militants pour les droits de l'homme, des médecins et des acteurs de santé publique ont soutenu les principes qui font « l'exceptionnalisme du VIH » pour le soin mais surtout pour le dépistage [7-8]. L'exceptionnalisme s'est alors traduit par un renforcement de la confidentialité, la nécessité de recueillir le consentement éclairé pour réaliser un dépistage, et la création de centres de dépistage anonyme, entre autres.

Une fois le virus identifié [9], la recherche clinique s'est mise en place pour tenter de combler le vide thérapeutique ; la première molécule antirétrovirale active - AZT, zidovudine - a été commercialisée en 1986 [10-11]; coûteuse et finalement peu efficace seule, elle n'offre pas de véritable solution thérapeutique [12-13]. Puis les bithérapies ont été expérimentées à partir de 1994 (zidovudine et lamivudine) [14], et enfin les trithérapies, avec la mise sur le marché des

premiers inhibiteurs de protéase (IP) en 1996, transforment peu à peu le sida mortel en infection par le VIH chronique [15-22]. La recherche thérapeutique s'intensifie pour identifier des molécules toujours plus efficaces et mieux tolérées.

Recherche clinique et épidémiologie clinique : efficacité, toxicité des traitements antirétroviraux et gestion de virus résistants

Quelques mois après l'introduction des IP dans le paysage thérapeutique du VIH/sida, l'efficacité des combinaisons antirétrovirales associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse à un IP est établie [20] ; la mortalité liée au sida et l'incidence des maladies opportunistes ont chuté de façon remarquable [23-26]. Cependant les premiers traitements sont lourds pour les patients en termes de posologie, et présentent de nombreux effets indésirables immédiats (digestifs, cutanés) et pour la plupart, une toxicité à moyen-long terme, notamment atteintes rénales, lipodystrophies, risque cardio-vasculaire, anomalies lipidiques, syndrome métabolique, et anomalies osseuses [27-34]. Ces inconvénients ont un impact sur la qualité de vie des patients et par conséquent sur l'adhésion aux traitements et l'observance [35-37]. Ces deux qualités sont pourtant indispensables pour une efficacité optimale et durable des médicaments et pour limiter l'apparition de mutations de résistance sur le virus [38-39]. La recherche s'est alors intéressée au développement de combinaisons d'antirétroviraux plus simples à prendre, avec un nombre moindre de prises, et mieux tolérées. La mise sur le marché de nouvelles molécules et d'associations médicamenteuses bien tolérées telles que Kivexa®, associant abacavir et lamivudine, Truvada®, associant tenofovir et emtricitabine, ou Atripla®, associant efavirenz au Truvada®, ont permis une simplification du schéma thérapeutique, améliorant ainsi le confort du patient et l'observance mais aussi l'efficacité [40-45]. Grâce à ces nouvelles molécules non seulement le nombre de cas de sida diminue au cours des années [46-47], mais également la mortalité. CASCADE

(Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death) est une collaboration de 23 cohortes de patients infectés par le VIH en Europe, Australie et Canada, qui étudie le devenir des patients de la séroconversion, dont la date est connue, jusqu'à la mort [48]. A partir de ces données, Bhaskaran *et al.* [49] ont montré que la mortalité des patients dans les cinq premières années de l'infection est proche de la mortalité de la population générale. Ensuite, ils observent une surmortalité chez les patients infectés par le VIH liée aux effets indésirables des thérapies antirétrovirales, et l'apparition des résistances aux traitements.

La résistance aux antirétroviraux est la résultante de la sélection des lignées virales qui portent des mutations sur les gènes des cibles thérapeutiques (transcriptase inverse, protéase, intégrase, ...) lorsque la réplication virale persiste en présence d'antirétroviraux. Elle est la principale cause d'échec virologique et est associée à une plus forte incidence de maladies opportunistes ainsi qu'à une mortalité plus élevée [50]. La gestion des résistances aux antirétroviraux est délicate pour les cliniciens d'autant plus si le patient a déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques [51]. Les tests génotypiques de résistance qui ont commencé à être utilisé en pratique clinique à partir du début des années 2000 [52], apportent une cartographie de ces protéines rendant compte des mutations et permettent aux cliniciens de choisir les molécules en fonction de l'histoire du patient et de la sensibilité des virus aux antirétroviraux. L'épidémiologie clinique sur les résistances a permis d'isoler les mutations responsables de résistance et de déterminer le niveau de résistance induit par ces mutations en fonction des antirétroviraux. Ceci a conduit à la construction d'algorithmes de résistance utilisables dans l'activité médicale courante [53-55].

La recherche clinique s'est surtout consacrée à évaluer l'efficacité de nouvelles molécules et combinaisons sur les souches résistantes. Fin des années 2000, de nouvelles classes thérapeutiques telles que les inhibiteurs d'intégrase ou les anti-CCR5, sont venues élargir

l'arsenal thérapeutique, améliorant l'efficacité à long terme de la thérapie, même chez les patients avec des virus résistants qui ont reçus plusieurs lignes thérapeutiques [44-45, 56].

Parmi les autres problématiques du développement thérapeutique, il y avait l'impact des polymorphismes naturels des divers sous-types de virus VIH sur l'efficacité des traitements. Les polymorphismes sont le reflet de la diversité génétique des lignées virales et sont fonction des sous-types viraux [57-60]. Les études cliniques d'efficacité et de tolérance des antirétroviraux sont réalisées dans les pays du Nord où le sous-type B du VIH-1 est majoritaire ; la plus grande partie des patients se trouve dans les pays du Sud où les sous-types non-B et autres groupe du VIH, notamment O, prédominent [61]. La question de l'efficacité des traitements développés dans le Nord sur les virus du Sud s'est posée. Ceci surtout qu'en raison des mouvements migratoires, la proportion des sous-types non-B est croissante dans les pays industrialisés et leur incidence a fortement augmenté en France ces dernières années pour se stabiliser autour de 40% des patients diagnostiqués [47, 62].

A l'heure actuelle, l'éradication du virus n'est pas envisageable mais la recherche clinique a permis de développer un éventail thérapeutique large, efficace, simple et le plus souvent bien toléré, et des options efficaces sont disponibles pour des patients en échec. Des nouvelles données montrent une fréquence plus élevée des évènements sida et non-sida, aussi bien chez les patients non traités que chez les patients traités et ce, quelque soit le taux de lymphocytes-T CD4+ [63-65]. Elles conduisent les experts à recommander de débuter le traitement antirétroviral chez les nouveaux patients de plus en plus tôt [66-68]. Chez les patients symptomatiques le traitement doit être initié quelque soit le taux de CD4 ; chez les patients asymptomatiques, le traitement doit être initié à un taux de CD4 compris entre 350 et 500/mm^3, et peut être envisagé à un taux de CD4 >500/mm^3 [67]. Pour note, en 2002, étant données les options thérapeutiques limitées et la toxicité des antirétroviraux, l'initiation du

traitement était recommandée à un taux de CD4 <200/mm^3 [69]. Une prise en charge thérapeutique précoce permet à un niveau individuel, de ralentir la progression vers le sida et de maintenir les fonctions immunitaires [70-72], et à un niveau collectif, une limitation des transmissions secondaires du virus. Chez les patients dont le traitement est efficace, la charge virale basse (<1500 copies/mL) réduirait considérablement la transmissibilité du virus [73-75].

Cependant pour pouvoir initier le traitement antirétroviral plus tôt dans l'évolution de la maladie, il faut que les patients accèdent aux soins plus tôt et par conséquent soient diagnostiqués plus tôt.

Constats et limites du dépistage du VIH en France

Un diagnostic précoce du VIH rejoint les objectifs individuels et collectifs d'un traitement précoce exposés plus haut, à condition que la personne détectée positive soit prise charge rapidement après le diagnostic [76]. Concernant la limitation des transmissions secondaires du VIH, les patients connaissant leur statut virologique limiteraient leurs comportements à risque de transmission [77]. Il a également été montré que 70% des contaminations sont attribuables à des patients source qui ignorent leur statut virologique ; le risque de transmission est d'autant plus important qu'ils sont en période de primo-infection, donc avec une charge virale très haute [78-79].

En France, l'offre de dépistage, fondée sur une démarche individuelle et volontaire, est large (médecine de ville, hôpital, structures dédiées) mais exclusivement médicalisée. Cinq millions de tests sont réalisés par an, ce chiffre est stable depuis quelques années [80]. L'activité de dépistage est donc élevée mais le dispositif sous sa forme actuelle montre des limites pour diagnostiquer suffisamment tôt les personnes infectées par le VIH. En effet, on estime que fin

2008, 135 000 à 170 000 personnes vivent avec le VIH en France dont 50 000 [32 000–68 000] ignorent leur séropositivité ou ne sont pas suivies médicalement [67]. Cependant en France, plus de 30% des patients accèdent aux soins [76, 81] et 29% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie [82], c'est-à-dire au stade sida ou avec un taux de CD4 <200/mm^3. Lanoy *et al.* [81] ont montré qu'il existe un sur-risque de mortalité chez les patients diagnostiqués et pris en charge à un stade avancé (risque de décès à six mois multiplié par 13) qui perdure jusqu'à quatre ans après le diagnostic. Le nombre de nouvelles contaminations est estimé entre 7 000 et 8 000 par an, soit une incidence annuelle de 17 à 19 pour 100 000 selon les études [83-84], preuve que l'épidémie est toujours active. La comparaison de ces chiffres au nombre annuel de nouveaux diagnostics – 6 500 nouveaux diagnostics [85] - rend compte de l'insuffisance du dépistage actuel pour diminuer le nombre de sujets infectés ignorant leur statut sérologique.

Certaines communautés sont plus touchées par l'épidémie de VIH. C'est le cas des personnes, et plus particulièrement des femmes, originaires d'Afrique Subsaharienne avec une incidence de 54 / 100 000, et des usagers de drogues par voie intraveineuse avec une incidence de 86 / 100 000 ; cependant ces derniers ne représentent qu'1% des nouvelles contaminations [83]. L'épidémie reste surtout très active chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Près de la moitié des nouvelles contaminations sont recensées dans ce groupe, dans lequel l'incidence est 60 fois supérieure à celle de la population générale (1 006 / 100 000 [83]). Au sein de la population HSH, le nombre des découvertes de séropositivité ne diminue pas et l'âge moyen au diagnostic est stable, suggérant une augmentation régulière des séropositifs. De plus, on observe une recrudescence des cas de syphilis depuis 2000 et de lymphogranulomatose vénérienne rectale depuis 2003, dont 80% et 93% des cas respectivement sont diagnostiqués parmi les HSH et la majorité d'entre eux est infectée par le VIH [86]. D'une part, les infections sexuellement transmissibles (IST)

ulcératives comme la syphilis jouent un rôle important dans l'épidémiologie du VIH car elles multiplient par deux à trois le risque de transmission et d'acquisition du VIH [87]. D'autre part, ces épidémies marquent la persistance des prises de risque sexuel dans cette population.
Les enquêtes comportementales réalisées au sein du milieu gay relèvent également une fréquence élevée des pratiques sexuelles à risque : multi partenariat, fellations sans préservatif (90% des répondants concernés) et pénétrations anales non protégées avec un partenaire occasionnel (un tiers des répondants concernés) [88]. Les premiers résultats de l'enquête Prevagay 2009 [89] confirment cette tendance avec une prévalence du VIH de 17,7% parmi les HSH qui fréquentent les établissements de convivialité gay parisiens, et parmi les hommes séropositifs, 20% ignoraient leur statut sérologique (se déclaraient négatif ou interrogatif sur leur statut). Comme dans l'enquête réalisée en 2004, plus d'un tiers des répondants notifiait au moins une pénétration anale non protégée avec un partenaire occasionnel au cours des 12 mois passés ; cette proportion est de 58% parmi les hommes dont la séropositivité pour le VIH était connue. De même, 18% des répondants déclaraient avoir eu une IST dans l'année précédente, cette proportion s'élève à 31% parmi les HSH séropositifs pour le VIH.

Des freins au dépistage du VIH ont été identifiés, aussi bien au niveau du patient qu'au niveau du soignant [90-93]. Pour le client ou le patient, la principale cause de refus du dépistage est la perception de ne pas être à risque, peut-être par déni des risques sexuels pris ou par manque d'information notamment pour les migrants. Les autres barrières sont la peur de la maladie et la peur de mourir, la crainte d'une rupture de confidentialité ou de la divulgation du statut sérologique, et de leurs conséquences : stigmatisation, rejet social, crainte d'annulation des procédures de légalisation pour les migrants et enfin, les difficultés d'accès aux services de dépistage. A noter que des HSH ne se font pas dépister ou évitent de fréquenter certaines structures de dépistage par peur de jugement et d'attitudes moralisatrices de la part des

soignants [94]. Au niveau du soignant, les freins au dépistage sont principalement le manque de temps dans leur activité quotidienne, le manque de formation et d'entrainement au counseling, et l'anxiété de rendre le résultat d'un test. Cependant, ces freins dépendent fortement de l'attitude des soignants face à la prévention et de leurs propres représentations.

Orientation de la recherche en épidémiologie vers le dépistage et la prévention du VIH

Ces constats ont amené les pouvoirs publics et les instances spécialisées à un ensemble de réflexions autour du dépistage. Le conseil national du sida (CNS), la haute autorité de santé (HAS) et l'agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) notamment, ont réuni des groupes de travail et ont initié des recherches observationnelles et interventionnelles[1] pour répondre au « changement de paradigme » nécessaire dans ce contexte.

Le contexte de changement bénéficie également d'avancées technologiques, notamment la disponibilité des tests de dépistage du VIH de 4ème génération et des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). Les tests de 4ème génération, en combinant un test Elisa à la détection de l'antigène AgP24 raccourcissent le délai de détection de l'infection à VIH à six semaines après la séroconversion [95]. Les TROD, unitaires, fiables, simples d'utilisation et conçus pour donner un résultat dans un temps court (<30 minutes) permettent d'envisager le dépistage autrement, notamment « hors les murs » ou par des acteurs de terrains pas

[1] Le groupe de travail Dépistage de l'ANRS a contribué à des recherches observationnelles sur la connaissance et l'utilisation des home-tests, les opportunités de dépistage plus précoce du VIH, les déterminants sociaux du dépistage du VIH en population générale ; et des recherches interventionnelles sur la faisabilité d'une approche communautaire du VIH auprès des HSH ou encore de l'utilisation des TROD (tests rapides d'orientation diagnostique) pour un dépistage de routine du VIH dans les services d'urgences de la région parisienne.

uniquement issus du milieu médical, afin d'atteindre des populations qui n'accèdent pas ou peu au dépistage d'ordinaire.

Identifier rapidement les personnes infectées et cibler les personnes à risque non diagnostiquées sont les deux principales pistes d'amélioration du dépistage. Mais le dépistage n'est pas seulement un outil permettant d'identifier les malades pour fin de les soigner. C'est également un élément indissociable de la prévention. Le moment du dépistage est un moment propice pour parler de la maladie et faire de la prévention, mais aussi le dépistage est un moyen de prévention individuelle et sociétale (diminution la transmissibilité du virus). Il s'agit de repenser le dépistage du VIH pour que la connaissance de son statut virologique devienne un acte banal.

Objectifs

Cette thèse suit l'évolution d'une partie de la recherche en épidémiologie du VIH dans les pays du Nord, en s'intéressant d'abord à l'efficacité des traitements pour ensuite s'orienter vers les limites et les nouvelles stratégies de dépistage du VIH et enfin aborder le thème de la prévention. Elle regroupe cinq études épidémiologiques, descriptives et étiologiques, conduites en France. La partie dépistage de cette thèse a été réalisée avec le soutien du groupe de travail Dépistage de l'ANRS et a été conçue pour étayer les réflexions sur les changements à apporter au dispositif de dépistage du VIH.

La recherche clinique a fourni un éventail thérapeutique efficace. Mais cette efficacité est-elle identique pour tous les patients ? Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'impact des polymorphismes naturels de la protéase du VIH-1 sur l'efficacité d'une première ligne thérapeutique basée sur le lopinavir/ritonavir (lopinavir/r ou LPV/r) chez des patients naïfs de traitement antirétroviral. Le lopinavir/r était l'IP le plus prescrit en première intention au moment de l'étude. Les résultats de cette étude d'observation publiée dans *Journal of Medical Virology* [96] sont exposés dans la partie intitulée **Polymorphisme naturel de la protéase du VIH-1 : impact sur l'efficacité d'une première ligne thérapeutique basée sur le lopinavir/r**.

Les traitements antirétroviraux sont efficaces, mais très coûteux, le suivi de l'infection et la prévention des effets indésirables et des maladies opportunistes également. Afin d'améliorer la prise en charge des patients vivant avec le VIH, il est important d'évaluer le coût de la prise charge de la maladie et d'en informer les pouvoirs publics pour adapter les budgets alloués à l'infection par le VIH. Il faut en particulier estimer les coûts associés à l'évolution de la prise en charge de la maladie (par exemple, traiter plus tôt). Dans cette thèse, dans une deuxième

étude, sur la base d'un modèle médico-économique, nous avons estimé le coût de prise en charge d'un patient sur toute sa vie en prenant en compte l'évolution des pratiques médicales et l'impact des nouveaux traitements. Nous avons en particulier évalué si le stade de la maladie à l'initiation du soin avait un impact sur le coût de prise en charge. Les résultats ont été publiés dans *AIDS* [97] et sont présentés dans la partie intitulée **Impact des nouvelles thérapies et pratiques médicales sur le coût de prise en charge d'un patient infecté par le VIH**.

Les constats établis à propos du diagnostic du VIH et de l'accès aux soins à un stade avancé de la maladie ont posé la question d'opportunités de diagnostic plus précoce. Les patients, durant la période d'infection probable, ont-ils eu des signes qui suggéraient de réaliser un test de dépistage du VIH ? La troisième étude épidémiologique a exploré les antécédents médicaux et le parcours de soins de patients nouvellement diagnostiqués avec le VIH durant les trois années qui précèdent le diagnostic. L'objectif était d'évaluer la fréquence des opportunités manquées de dépistage du VIH, c'est-à-dire la fréquence des contacts avec le système de soins où un dépistage n'est pas proposé par le soignant alors que le patient mentionne son appartenance à un groupe à risque ou se présente avec des symptômes pouvant être associés au VIH. Les résultats de cette étude descriptive sont présentés dans la partie intitulée **Opportunités de dépistage du VIH**.

Parallèlement, en s'appuyant sur la nécessité d'étendre le dispositif de dépistage et d'évaluer de nouvelles stratégies de dépistage du VIH, et sur le constat qu'au moins une partie des HSH ne se sentent pas à l'aise dans le système de dépistage conventionnel, nous avons mis en place avec l'association AIDES une recherche biomédicale afin d'évaluer un dépistage communautaire du VIH auprès des HSH. Non médicalisé, il était réalisé avec des tests rapides

à orientation diagnostique (TROD) par des acteurs associatifs impliqués dans la lutte contre le VIH/sida et dans les locaux des associations. Cette étude est la première expérience de recherche communautaire en France et nous reviendrons sur ce point en préambule de l'étude présentée dans la partie intitulée **Approche communautaire du dépistage du VIH**.

Enfin, outre le dépistage précoce, la prévention du VIH passe également par la prévention des IST et notamment de la syphilis qui favorise la transmission et l'acquisition du VIH. Pour diffuser un message préventif efficace, il est important de connaitre les facteurs de risque associés à l'acquisition de ces infections. La cinquième étude, basée sur un design cas-témoins, avait pour objectif de déterminer les facteurs de risque de la syphilis chez les HSH dans le Nord de la France. Les résultats sont exposés dans la partie intitulée **Prévention des infections sexuellement transmissibles**.

La dernière partie discute l'ensemble des résultats et leurs perspectives en termes d'extension du système de dépistage en France et de prévention de l'infection par le VIH.

Polymorphisme naturel de la protéase du VIH-1 : impact sur l'efficacité d'une première ligne thérapeutique basée sur le lopinavir/r.

Une plus grande proportion de virus de sous-type non-B du VIH-1 est observée dans les pays du Nord et notamment en France alors qu'ils prédominent dans les pays du Sud. D'un point de vue génétique, ils sont légèrement différents du sous-type B prévalent dans les pays du Nord et nous avons évalué si le polymorphisme naturel de la protéase du VIH-1 avait un impact sur l'efficacité des IP prescrits en première intention aux patients infectés par le VIH. Le lopinavir/r était l'IP le plus prescrit dans les traitements de première ligne au moment de la réalisation de l'étude.

L'étude rétrospective a été conduite chez 175 patients infectés par le VIH-1 groupe M, naïfs de traitement antirétroviral et ayant débuté une première combinaison antirétrovirale basée sur le lopinavir/r entre juin 2004 et août 2006. Pour chacun d'eux, un génotype était disponible avant l'initiation du traitement. L'association entre les mutations, présentes avec une prévalence ≥10% dans l'échantillon, et l'efficacité du traitement a été testée selon deux critères de jugement : 1) la pente de diminution de la charge virale à M1, à l'aide d'une méthode basée sur la construction d'un score de mutations et d'un modèle de régression linéaire multivarié ; 2) le temps nécessaire pour atteindre l'indétectabilité virale par un modèle de Cox multivarié. Afin de prendre en compte la multiplicité des tests réalisés, nous avons appliqué la méthode de Benjamini et Liu, basée sur le contrôle du FDR (False Discovery Rate).

L'étude a montré qu'aucune mutation n'était significativement liée à ces deux critères de jugement. Seule la charge virale initiale est associée à la pente de diminution de la charge virale à M1 et au temps à l'indétectabilité. Les trois méthodes utilisées donnent des résultats

concordants. Cependant, on ne peut pas exclure qu'un manque de puissance statistique ne permette pas de mettre en évidence des associations entre polymorphismes et réponse virologique.

L'étude n'a pas mis en évidence d'impact des mutations naturelles de la protéase sur la réponse virologique au traitement. Certes, le contexte thérapeutique était favorable - patients naïfs et premier traitement basé sur le lopinavir/r, puissant IP associé à une barrière génétique élevée - cependant c'est un point en faveur d'une efficacité comparable des IP quelque soit le sous-type viral et le polymorphisme qu'il porte.

Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2008 dans la revue *Journal of Medical Virology*

Champenois K, Deuffic-Burban S, Cotte L, André P, Choisy P, Ajana F, Bocket L, Yazdanpanah Y. Natural polymorphisms in HIV-1 protease: impact on effectiveness of a first-line lopinavir-containing antiretroviral therapy regimen. *Journal of Medical Virology*. 2008 Nov; 80(11):1871-9.

Impact des nouvelles thérapies et pratiques médicales sur le coût de prise en charge d'un patient infecté par le VIH

Dans un contexte économique où les ressources sont limitées, il est important d'estimer les différents postes de dépense liés aux soins d'une maladie. L'objectif de l'étude était d'estimer le coût de prise en charge d'un patient infecté par le VIH afin d'optimiser le soin et le traitement.

Nous avons utilisé le modèle CEPAC (Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complications) d'histoire naturelle et de traitement de l'infection par le VIH pour estimer l'espérance de vie et le coût sur toute la vie d'une cohorte fictive de patients infectés par le VIH. Nous avons d'abord déterminé l'utilisation de chaque ressource médicale chez les patients suivis dans le service de maladies infectieuses de Tourcoing entre 1998 et 2005, puis valorisé ces ressources (€2010). Les coûts des mesures de CD4 et de la charge virale, des tests génotypiques de résistance et du traitement antirétroviral sont issus de la littérature. Les données injectées dans le modèle sont représentatives des données nationales : un âge de 38 ans et l'accès aux soins à un taux de CD4 de 372/mm^3, l'initiation du traitement antirétroviral à un taux de CD4 <350/mm^3 et le coût des traitements antirétroviraux allant de 760€ à 2 570€ par mois selon les différentes lignes de traitement.

Pour chaque patient infecté par le VIH, à partir du moment où il est pris en charge, le modèle a estimé une espérance de vie de 26,5 ans pour un coût de 535 000€ (coût actualisé : 320 700€) dans les conditions de prise en charge actuelle. Le plus gros poste de dépenses est le traitement antirétroviral (73% du coût total). Quand les patients accèdent aux soins avec un taux de CD4 de 510/mm^3 et débutent le traitement dès que les CD4 sont <500/mm^3 ou la charge virale >100 000 copies/mL, l'espérance de vie est de 27,4 ans et le coût augmente de 1

à 2% (546 700€). Le coût annuel d'un patient est d'autant plus élevé qu'il débute la prise en charge à un stade avancé de la maladie (21 600€/an s'il accède aux soins en stade sida ou avec un taux de CD4<200/mm^3 versus 19 400€ avec un taux de CD4>500/mm^3, données non actualisées). Par contre, en supposant que l'introduction de médicaments génériques d'antirétroviraux diminue de 50% le coût des traitements, le coût total diminue de 4 à 6% (514 200€).

Cette étude a mis en évidence que si le traitement est initié tôt avec des molécules très actives, la survie et donc le coût total de prise en charge augmentent. La disponibilité dans les pays industrialisés de génériques est susceptible de réduire les coûts.

Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2011 dans la revue *AIDS*

Sloan CE, Champenois K, Choisy P, Losina E, Walensky RP, Schackman BR, Ajana F, Melliez H, Paltiel AD, Freedberg KA, Yazdanpanah Y. Newer drugs and earlier treatment: Impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2011, 25.

En temps que deuxième auteur, ma contribution à cette étude a été de calculer le coût de prise en charge des patients inclus dans la cohorte de Tourcoing en fonction du stade de la maladie. Plus spécifiquement, j'ai estimé les ressources utilisées pendant la période de l'étude, valorisé ces ressources (micro- ou macro- costing selon les ressources) et calculer les coûts moyens mensuels par patient en fonction du stade de maladie et des autres variables prises en compte. Ce travail a permis d'alimenter en données le modèle CEPAC.

Les coûts estimés à partir de la cohorte de Tourcoing sont généralisables à l'ensemble des services français prenant en charge les patients vivant avec le VIH. D'une part, ces patients

sont pris en charge en fonction des standards de prise en charge et des recommandations de traitement. D'autre part, les antirétroviraux, principal poste de dépenses, ainsi que la fréquence des mesures de CD4 et de la charge virale et de réalisation des tests génotypiques de résistance ont été introduits séparément dans le modèle CEPAC pour tenir compte des dernières recommandations d'experts et des nouvelles molécules. Enfin, les analyses de sensibilité réalisées au cours de ce travail montrent un impact faible des variations des différents postes de dépenses sur les résultats hormis celles liées au traitement antirétroviral.

Opportunités de dépistage du VIH

Dans le contexte où un tiers des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, cette étude décrit les opportunités manquées pour un patient infecté par le VIH d'être dépisté plus tôt.

L'étude a été conduite entre juin 2009 et octobre 2010 chez des patients adultes vivant en France depuis plus d'un an et dont l'infection par le VIH a été diagnostiquée depuis moins de 6 mois. Un questionnaire administré en face à face a permis de collecter les caractéristiques du patient au moment du diagnostic, et durant les trois années qui précèdent le diagnostic : les antécédents de dépistage du VIH, le parcours dans le système de soins, l'apparition de signes pouvant être reliés au VIH et la proposition d'un test de dépistage par le soignant si le patient notifie un facteur de risque ou un symptôme pouvant être relié au VIH. Les patients étaient considérés comme probablement infectés par le VIH au moment du contact avec le système de soins s'ils ne déclaraient pas de test VIH postérieur à ce contact et s'ils n'avaient pas été diagnostiqués en primo-infection.

Mille huit patients issus de 69 services prenant en charge des patients vivant avec le VIH en France métropolitaine et dans les départements français d'Amérique ont été inclus dans l'étude ; 79% étaient des hommes, 53% des HSH. Au moment du diagnostic, l'âge moyen était de 39 ans et 16% était en stade sida. La quasi-totalité des patients ont eu recours au système de soins durant les trois années précédant le diagnostic (994/1 008) et 84% ont consulté un médecin généraliste au moins annuellement. Parmi les 191 HSH asymptomatiques inclus, 91 avaient mentionné à une structure de soins leur appartenance à un groupe à risque et 50/91 (55%) avaient une opportunité manquée de proposition de test dès le premier contact. Parmi les HSH avec une opportunité manquée, 22 (44%) étaient probablement infectés lors de ce contact.

De la même façon, 299 des 364 patients (82%) qui consultent pour un signe clinique susceptible d'être associé au VIH durant les trois années avant le diagnostic, avaient une opportunité manquée de proposition de dépistage et 233/299 (78%) étaient probablement infectés lors de ce contact (taux de CD4 au diagnostic : 210 versus 432/mm^3 chez les patients avec une proposition de test; $p<0.0001$).

Cette étude a mis en évidence un taux d'opportunités manquées de dépistage du VIH très élevé qu'il s'agisse du dépistage ciblé sur le groupe à risque ou sur les signes cliniques. Les résultats sont en faveur d'un dépistage systématique dans les structures de soins consultées en première intention, notamment les médecins généralistes.

Missed Opportunity for HIV Testing in Newly HIV Diagnosed Patients in France

Karen Champenois[1,2], Anthony Cousien[2], Lise Cuzin[3], Stéphane Le Vu[4], Sylvie Deuffic-Burban[1,2], Emilie Lanoy[5], Karine Lacombe[6,7,8], Laurent Cotte[9,10], Olivier Patey[11], Marcel Calvez[12,13], Caroline Semaille[4], Yazdan Yazdanpanah[1,14,15]

[1]ATIP-Avenir Inserm: "Modélisation, Aide à la Décision, et Coût-Efficacité en Maladies Infectieuses", France; [2]Université Lille Nord de France, EA2694, Lille, France; [3]Service des maladies infectieuses, CHU de Toulouse, Toulouse, France; [4]Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France; [5]Institut Gustave Roussy, Service de biostatistique et épidémiologie, Villejuif, France; [6]AP-HP Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; [7]Inserm, UMR-S707, Paris, France; [8]Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; [9]Hospices civils de Lyon, Lyon, France; [10]Inserm, U871, Lyon, France; [11]Service des maladies infectieuses et tropicales, CHI Villeneuve-Saint-Georges, Villeneuve-Saint-Georges, France; [12]Université européenne de Bretagne, Rennes, France; [13]CNRS UMR6590, Rennes, France; [14]Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat Claude Bernard, Paris; [15]Université Denis Diderot, Paris, France

Corresponding author

Karen Champenois

ATIP Avenir – Inserm U995

152 rue du professeur Yersin

59120 Loos

France

karen.champenois@gmail.com

Running title: Missed Opportunity for HIV Testing

Key words: HIV/AIDS, HIV testing, late diagnosis, risk assessment, access to care

Financial support

The study was funded by the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS, http://www.anrs.fr).

Abstract

Background: In France, around 1/3 of HIV-infected patients are diagnosed at advanced stages of the disease. We describe missed opportunities for earlier HIV testing in patients newly HIV diagnosed.

Methods: Adults living in France for ≥1 year, diagnosed for HIV-infection for ≤6 months were included prospectively from 06/2009 to 10/2010. We collected information on patients' characteristics at diagnosis, history of HIV-testing, contacts with healthcare settings, and HIV-related events occurrence within the 3-year period prior to HIV diagnosis. HIV-testing proposition at the first contact with healthcare settings within the 3 years was assessed when patients notified their HIV-risk group or HIV-related symptoms. Patients were considered probably HIV-infected at the contact if no HIV-test was performed after this contact and they were not diagnosed at acute HIV-infection stage.

Results: 69 HIV-care centers over France enrolled 1,008 newly HIV-infected patients: mean age 39 years, 79% male, 53% MSM, 16% with an AIDS-defining event. At their first contact with a healthcare setting, most often a general practitioner, 91/191 MSM (48%) who had not HIV-related symptoms mentioned they belonged to this risk group. Out of these 91 MSM, 50 (55%) had a missed opportunity for HIV-testing proposition, and 22/50 patients (44%) with a missed opportunity were probably HIV-infected. Likewise, 299/364 patients (82%) who sought care for HIV-related symptoms in the 3-year period prior to HIV diagnosis had a missed opportunity for HIV testing proposition; 233/299 (78%) were probably HIV-infected (CD4 at diagnosis=210 vs. 432 cells/mm^3 in patients with a test proposition; $p<0.0001$).

Conclusion: Missed opportunities for HIV testing remain unacceptably high in HIV-infected patients with the current practiced screening policies. This argues in favor of routine HIV testing strategies.

Introduction

In the past decade in developed countries, active antiretroviral therapies (ART) more effective, better-tolerated, and more convenient have dramatically decreased HIV infection morbidity and mortality [1-2]. When HIV care is initiated early, patients' life expectancy is expected to be similar to the overall population [3-4]. More recently, compelling evidence demonstrated benefits of an earlier treatment not only for the individual but also the population as a whole. A meta-analysis [5] and clinical trials [6] examining the correlation between ART and HIV transmission have found that administering ART to HIV-infected patients results in a reduction in HIV transmission. Consequently, treatment guidelines have moved toward initiating earlier HIV therapy and beginning with CD4 cell counts <500/mm^3 [7-8]. However, the majority of patients are diagnosed long after from the optimal timing of treatment initiation. Recent studies estimated that approximately 30% of people living with HIV in the World Health Organization European Region are unaware of their infection [9]. Other studies, mostly from Western Europe, estimated that 24-39% of HIV-infected patients present for care at advanced stages of disease (AIDS and/or CD4 cell count <200/mm^3) [10-16]. Late diagnosis impedes the implementation of new antiretroviral therapy guidelines.

The current HIV testing strategy in most European countries is a risk factor-based testing strategy: HIV tests are offered to identify high-risk patients, such as men who have sex with men (MSM) and injection drug users (IDUs) [17]. However, because of the growing body of literature on the barriers to HIV screening [18] and missed opportunities to test for HIV among high-risk candidates [15, 19], in line with the United-States CDC recommendations [20-21], several prominent European voices suggest that routine HIV testing should be offered in all healthcare settings. In 2008, new United-Kingdom HIV screening guidelines stated that HIV screening should be considered in general practice and all general medical

admissions in regions where the HIV prevalence exceeds two per 1000 [22]. In 2009, new French HIV screening guidelines recommended that one-time, routine, voluntary HIV screening should be implemented population-wide in France [23-24]. However, two years after being launched, these recommendations are not applied. Further researches are needed to understand how to identify patients with undiagnosed HIV infection.

Few studies have evaluated medical encounters of patients during the possibly HIV infected period [25-28] and the bulk of them are from the United-States or the United-Kingdom. Such studies are interesting because they illustrate: 1) whether patients do visit health care centers before HIV infection is diagnosed, during the period they are possibly HIV infected; 2) the proportion of missed HIV testing opportunities with the current risk factor or symptom based HIV testing strategy; 3) variables associated with missed opportunities of HIV testing. The objective of the current study is to describe encounters with healthcare system before diagnosis, and opportunities to test and diagnose HIV earlier in newly diagnosed HIV infected patients and particularly, in at risk populations and those with HIV-related symptoms.

Methods

Study design and population

A cross sectional study was conducted between June 2009 and October 2010 in 69 centers that provide care to patients living with HIV over France (metropolitan France and French overseas departments).

Patients were eligible for this study if they aged 18 years or older, had an initial HIV positive test (diagnosis) in France, and sought care in a participating center within the 6-month period following the HIV diagnosis. Patients with an HIV diagnosis in a foreign countries or living for less than one year in France were excluded because opportunities for testing and diagnosis did not occur in France. Eligible patients who signed consent form were enrolled consecutively during the study period. They were asked about their encounters with healthcare system and HIV testing history during the three years prior to HIV diagnosis.

We defined situations that should lead the care provider to suggest an HIV testing during past encounters with healthcare system: belonging to a high-risk group for HIV acquisition and presenting HIV-related symptoms. For patients belonging to a high-risk group, we determined whether in the 3-year period prior to HIV diagnosis, they had seen a healthcare provider and if so, mentioned that they belonged to a risk group. For patients presenting HIV-related symptoms, we determined if they had seen a healthcare provider. Among those patients who had seen a healthcare provider, we assessed whether an HIV test was proposed during the first visit.

The study received ethical approval from two French data protection authorities (CCTIRS and CNIL).

Definitions

Risk groups for acquiring HIV infection were the following [29]: injection drug user (IDU), man who has sex with men (MSM), heterosexual with at-risk behaviors (≥2 sexual partners and/or unprotected sex with casual partners within the 3-year period prior to HIV diagnosis), and immigrant from an HIV endemic country of Sub-Saharan Africa. HIV related symptoms considered [28-31] were grouped into four classes:

1) General symptoms: unexplained fever and/or fever lasting ≥1 month; recurrent diarrhea and/or diarrhea lasting for ≥1 month; weight loss ≥10%;
2) Cutaneous or mucous symptoms: seborrheic dermatitis; oral herpes; oral hairy leukoplakia; oral candidiasis; varicella zoster; onychomycosis; unexplained prurigo. This class contains also generalized lymphadenopathy;
3) Bacterial infections: community acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis, recurrent bacterial infections;
4) Viral hepatitis and sexually transmitted infections (STIs): viral hepatitis A, B or C; syphilis; gonorrhea; chlamydia; genital herpes; genital condyloma / human papilloma virus (HPV); lymphogranuloma venereum proctitis infection; genital mycoplasma; trichomoniasis.

AIDS defining opportunistic infections were not considered in this analysis because we hypothesized that HIV test will be performed under these events.

When evaluating patient medical history in the past three years, we considered that a patient to whom a test was not proposed was not HIV infected at the time of this contact if: (i) he reported an HIV-negative test after this contact; (ii) he was diagnosed at acute HIV infection stage.

Data collection

The face-to-face survey used a standardized questionnaire that collected information on patient's sociodemographic, clinical and immunological characteristics at HIV diagnosis, risk factors for HIV acquisition, initial HIV test that revealed HIV-infection (diagnosis test), history of HIV testing, contacts with healthcare settings, and clinical events that occurred during the three years prior to HIV diagnosis particularly HIV-related symptoms. Moreover, to patients belonging to high-risk groups and/or presenting HIV-related symptoms, and who had seen a health care provider, interviewers asked which healthcare facility they visited and if an HIV test was suggested.

Statistical analysis

Descriptive statistical methods were used to describe study population and opportunities for HIV testing. We used medians and interquartile ranges (IQR) to describe continuous data, and numbers and proportions to describe categorical data. Continuous data were compared using Wilcoxon rank test and categorical data using the Fisher exact test. P-values ≤ 0.05 (two-tailed) were considered significant. Statistical analyses were performed with SAS 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Patients belonging to risk groups were classified by descending risk: IDU, MSM, Sub-Saharan Africa immigrants and heterosexual with at-risk behaviors. For patients belonging to several risk groups, the group with the higher risk was retained for the analysis. To limit confusion bias between "belonging to high risk group" and "presenting HIV-related symptoms", we only considered those without a past history of HIV-related symptoms when we evaluated opportunities for HIV testing in patients belonging to risk group.

HIV-related symptoms that occurred within the 3-month period prior to HIV diagnosis were considered to be directly related to the diagnosis. Testing opportunities were therefore only

evaluated in patients who had presented HIV-related symptoms between 3 years and 3 months prior to HIV diagnosis. When multiple HIV-related symptoms had occurred during this period, we included in the analysis only the first (older) HIV-related symptoms.

Results

During the study period, 2,009 newly diagnosed HIV infected patients sought care in 69 participating centers in Metropolitan France and French overseas departments. The study was not proposed to 227 patients (11%) mainly because of time pressure and lack of availability for care providers. One hundred fifty patients (6%) refused to participate in the study, and 659 (33%) were excluded because they did not fulfill study criteria: 288 did not live in France for ≥1 year, 95 had their initial HIV-positive test out of France, 148 sought care ≥6 months after HIV diagnosis, 18 aged ≤18 years, and 110 for other reasons (mainly because they did not speak French). Finally, 1,008 patients were enrolled. The overall 2,009 patients who sought care in study centers were not different from newly diagnosed HIV infected patients in France at the same period (2009 French surveillance system data [32], Table 1) in terms of sex, age, clinical and immunological characteristics at HIV diagnosis. However, the 1,008 patients enrolled in the study were more frequently men, older, born in France, diagnosed in acute HIV infection stage (vs. newly diagnosed HIV infected patients in France, and non enrolled patients). This is related to the study inclusion criteria, and in particular to the fact that patients who live in France for <1 year and who had an initial HIV-positive test out of France were excluded from the study.

Patients' sociodemographic characteristics at HIV diagnosis (Table 2)

Patients median age was 39.5 years and 793 (79%) were male. More than 80% belonged to a risk group, 12 (1%) were IDU, 530 (53%) were MSM, 155 (15%) were heterosexuals with at-risk behaviors, and 124 (12%) immigrants from Sub-Saharan Africa. Most had a low educational attainment (high school level or below=61%). Patients were well insured at the time of HIV diagnosis, 772 (77%) had a complete health insurance (i.e. basis plus

supplementary health insurances or universal medical coverage) and only 54 (5%) were not insured before HIV diagnosis.

Patients' history of HIV testing and sexual behavior

Except the test that led to the HIV diagnosis, 325 (32%) participants were never tested for HIV and 273 (27%) had a history of HIV testing but older than three years. Among MSM, 94 (18%) men were never tested. In contrast, 45% of Sub-Saharan immigrants, 44% of heterosexuals with at-risk behaviors and 57% of patients who did not belong to a risk group, were never tested ($p<0.0001$ versus MSM).

Patients reported a median number of four sexual partners (IQR, 1-15) in the previous three years; this number was 10 (IQR, 4-35) if they were MSM. Fifty percent of patients stated not using condoms systematically with casual partners. Considering other risk factors for HIV acquisition within the 3-year period prior to HIV diagnosis, 294 (29%) used recreational drugs before or during sex, among whom 80% were MSM; 139 (14%) drank alcohol daily; 45 (4%) were homeless; 16 (2%) were incarcerated.

Patients' clinical and immunological characteristics at HIV diagnosis

HIV was diagnosed at acute infection stage in 153 (15%) patients (Table 1). At diagnosis, 162 (16%) had an AIDS-defining event and 308 (31%) a CD4 cell count <200 cells/mm^3. The main circumstances that led to HIV diagnosis were: 1) presence of clinical signs for 564 patients (56%); 2) voluntary testing for 264 patients (26%); and 3) health check-up including systematic pre-natal testing for 176 patients (17%). Patients with clinical signs were diagnosed at advanced stage of the disease with a median CD4 count of 254 cells/mm^3 (IQR, 81-490).

Patients' contacts with the healthcare system in the three years prior to HIV diagnosis (Table 3)

Among the 1,008 patients enrolled in the study, 994 patients (99%) had at least one medical encounter, 922 (93%) visited a general practitioner, 649 a medical specialist, and 329 an emergency department. Up to 90% of patients visited a general practitioner at least annually. The last contact with the healthcare setting was ≤3 months prior to HIV diagnosed for 522 (53%) patients but 496 (95%) of those visited a general practitioner at least annually.

Opportunity for HIV testing in high risk groups for HIV acquisition

Opportunities for HIV testing in patients belonging to high-risk groups were studied in patients with no HIV-related symptoms during the 3-year period to HIV diagnosis. Among 530 MSM enrolled in the study (Figure 1a), 191 reported no HIV-related symptoms. Of these, 91 (48%) notified to a healthcare provider they belonged to this risk group. An HIV test was proposed by the care provider at the first contact to 41 out these 91 MSM (45%). Twenty-two of 50 (44%) MSM with a missed opportunity for HIV testing proposition were probably HIV-infected at the time of this contact.

At HIV diagnosis, median CD4 count was lower in patients who did not notify to the healthcare provider that they were MSM when compared to those that notified (468 cells/mm^3 vs. 400 cells/mm^3, p=0.08). In those who notified, median CD4 cell count at diagnosis was not different in MSM to whom a test was proposed or not, but it tended to be lower when we only considered MSM without a test proposition who were probably HIV infected (360 vs. 449 cells/mm^3 in patients with a test proposition; p=0.07).

Sixty two heterosexuals with at-risk behaviors reported no HIV-related clinical symptoms. Among them, only 13 (20%) notified to a care provider that they belonged to a high risk

group. An HIV test was proposed by the care provider at the first contact to five out these 13 people (38%). Five out of eight (63%) patients with a missed opportunity for HIV testing were probably HIV-infected at the time of this contact.

At HIV diagnosis, median CD4 count in patients who did not notify to the healthcare provider that they were heterosexuals with at-risk behaviors was 334 cells/mm^3 (IQR, 132-508) and 460 cells/mm^3 (IQR, 306-493) those that notified. In those who notified, median CD4 cell count at diagnosis was 373 cells/mm^3 (IQR, 286-519) when a test was not proposed and 474 cells/mm^3 when a test was proposed (IQR, 460-484).

Access to care of immigrants from Sub-Saharan Africa

Information on notifying to a care provider they came from an HIV endemic country were available for only four immigrants, so they were too few to study missed opportunity for HIV testing. One hundred twenty four immigrants from Sub-Saharan Africa were enrolled in this study. During the 3-year period prior to HIV diagnosis, 120 (97%) of these had a contact with a healthcare setting, 101 (84%) visited at least annually a general practitioner, 94 (78%) had the last contact in the last 12 months. Forty three patients (35%) had history of HIV testing in France.

Opportunity for HIV testing proposition in patients with HIV-related symptoms

Overall, 364 out of 588 patients who presented HIV related symptoms during the 3-year to 3-month period prior to HIV diagnosis sought care (Figure 1b). An HIV test was proposed by the healthcare provider at the first contact to 65 (18%) of these patients. Among the 299 patients with a missed opportunity for HIV testing, 233 (78%) were probably infected at the time of this contact.

At HIV diagnosis, median CD4 count was 274 cells/mm^3 (IQR, 111-507) in the patients with a missed opportunity for HIV testing vs. 432 cells/mm^3 (IQR, 308-621) in those with a test proposition ($p<0.0001$). Furthermore, patients with a missed opportunity who were probably infected with HIV had a lower CD4 count at diagnosis than those with a test proposition (210 vs. 432 cells/mm^3; $p<0.0001$)

Results were similar when we focused on different HIV related symptom groups (Table 4). Except for the viral hepatitis and STIs group, an HIV test was not proposed by the healthcare provider at the first visit to more than three quarter of patients who sought care for a HIV-related symptom: 79% of patients with general symptoms, 95% of patients with cutaneous or mucous symptoms, or lymphadenopathy, and 98% of patients with bacterial infections had a missed opportunity for HIV testing proposition.

More than half (193/364) of patients with any HIV-related symptoms sought care for this symptom at the first time to a general practitioner, 24% to a medical specialist, 4% to an inpatient service and 3% to an emergency department.

Discussion

In this study, that enrolled more than one thousand newly HIV diagnosed patients in France, we demonstrated that 99% of HIV diagnosed patients have had a medical encounter in the 3-year period prior to their HIV diagnosis and 89% had visited at least annually a general practitioner during this period. Moreover, we showed the high proportion of missed opportunities to test for HIV among people from high-risk groups and those seeking care for HIV-related symptoms. We found that only 21% of MSM (i.e. 48% notified that they are MSM, 45% of whom had a test proposition) and 8% of heterosexuals with high-risk behavior (i.e. 20% notified that they are at risk, 38% of whom had a test proposition) who visited a healthcare provider, mostly a general practitioner, had an HIV test proposition, respectively. Likewise, only 18% of patients who sought care for HIV-related symptoms had an HIV test proposition by the healthcare provider.

Comparing our results with studies on the missed opportunities of HIV testing is difficult. Most of these studies [25-28, 33] were conducted in United States in large urban medical centers. Their design based on retrospective medical chart review is different from ours. Moreover, definitions of missed opportunity in these studies were quite different from ours. Some authors defined a missed opportunity for testing in patients newly HIV diagnosed as a medical encounter in the years before HIV diagnosis [34], others added to this definition the notification of HIV-related risks and/or clinical events (events included varied from a study to another) [26-27, 35], and finally, few authors coupled the presence of HIV-related risks and/or clinical events with the absence of a test suggestion by the care provider [28]. We followed the last definition that is the most comprehensive. Furthermore, most of these studies were limited to a single health center and opportunities for testing that might occur in other facilities could not be collected [26-28], which underestimates the missed opportunities of

HIV testing in those studies compared to ours. The population enrolled varies also from one study to the other. Some studies have focused on missed opportunities of HIV testing only in late presenters [25] or specific risk groups such as patients attending STI clinics [35] or immigrants [34]. As a result, the proportions of missed opportunities of HIV testing in the medical literature range from 20 to 80%. Our study is unique because first, it investigated the overall patient trajectory in the healthcare system and second, it evaluated the HIV testing strategy currently applied in most developed countries based on risk-factor and symptoms. Our results are worrisome and in agreement with those reported in the medical literature that overall estimated high proportions of missed opportunities for HIV testing.

This study illustrates failures by healthcare providers to identify those at risk of HIV-infection. In the three years prior to HIV diagnosis, a large proportion of the 191 MSM and the 62 heterosexuals with at-risk behavior and no HIV-related symptoms had seen a healthcare provider (>80%), and of them only 48% and 20% notified to a healthcare provider that they belonged to a risk group, either spontaneously or after healthcare provider request. In one hand, patients might not be confident in the healthcare settings that they attended and afraid of moralistic attitudes and therefore do not disclose their sexuality to care providers [36]. They may also not consider themselves at risk of HIV infection. A recent systematic literature review has summarized the barriers that have been identified to HIV testing in Europe [18]. The most common reason why people do not test for HIV was the fact that they do not consider themselves to be at-risk for HIV infection although they are. On another hand, healthcare providers might have difficulties to address sexuality [37-38]. They may also lack time and expertise to conduct risk assessment.

In addition, even in patients who were identified at high risk of HIV infection, this study illustrates failures by healthcare providers to propose an HIV test. Barriers identified to HIV

testing at the healthcare provider level include lack of knowledge and training about HIV testing, and lack of self-confidence when proposing HIV testing [18]. The consent process and counseling requirement have been also reported to be burdensome, particularly for general practitioner [39]. General practitioners have also revealed that raising the issue of HIV testing was associated with a high level of anxiety, and that as a result they preferred to avoid rather than address HIV testing.

We also found that in patients who sought care with HIV-related symptoms, frequencies of missed opportunities were high, 79%, 95% and 98% of patients with general symptoms, cutaneous or mucous symptoms, and bacterial infections, respectively. One may postulate that these patients have had another HIV test at subsequent visits for these symptoms. However, most patients did not report any other test later in the time; beside the one which diagnosed the HIV infection. The proportions of patients without a subsequent test and/or who were not diagnosed with acute HIV infection ranged from 81 to 84%. Moreover, we found that patients without a test proposition were diagnosed with a significantly lower CD4 cell count than patients with a test proposition. This observation confirms that patients without a test proposition were probably HIV infected when they consulted the healthcare provider and they have had missed opportunity for HIV testing.

To overcome barriers regarding HIV testing and to diagnose HIV infected patients earlier, the United-States and France recommended that physicians perform one-time routine voluntary HIV tests in the general population, and annually in population groups at high risk of infection such as MSM [20-21, 23-24]. In France, it was emphasize that these recommendations should be carried by general practitioners. Our study illustrated the large proportion of patients who visits general practitioners annually (89%). However, there is a

need to increase their acceptability for this strategy's application. The current study may have an impact on this issue.

This study has several limitations. First, patients enrolled in this study were not representative of the newly HIV diagnosed patients in France because of eligibility criteria. Patients diagnosed overseas or living in France for <1 year were excluded; therefore immigrants (and women) were under- and MSM were over-represented. However, characteristics of patients were close to French surveillance data, and our study sample may be representative of patients who acquired HIV in France. Second, results of our study could not be extrapolated to the overall population, because the study focused exclusively on patients infected with HIV. Third, this study evaluate patient's trajectory in the health care system in the years before HIV diagnosis and may be therefore subject to recall bias that may underestimate the number of missed opportunities. To limit this bias occurrence patients diagnosed for >6 months were excluded. Moreover, patients who have late access to care from diagnosis have characteristics different from patients who sought care within six months of HIV diagnosis [40]. Others conditions were taken to limit recall bias: the period during which retrospective data were collected was restricted to three years, and the questionnaire was administered to patients in face-to-face by a research assistant or physician to encourage patients to remember the events. Of note, the design of the study allowed collecting medical encounters with any care facilities that could have been visited by the patients and the study was not limited to a single care center like in some studies stated above [26-28, 35]. Fourth, in patients belonging to a risk group or presenting HIV-related symptoms, we determined whether an HIV test was proposed at the first contact with the healthcare setting. This may underestimate the HIV testing proposition rate because HIV infection may be addressed at the second or a later visit. However, as it was stated above, a high proportion of patients with missed opportunities for

HIV testing did not have any other HIV tests before the test diagnosing the HIV infection. Considering that these patients had an HIV test ultimately (i.e., the one diagnosing the HIV infection), we however decrease the risk of this bias onset by accounting only visits that had occurred >3 months before HIV diagnosis.

The burden of late HIV diagnosis and late access to care on care, therapeutic options and onward HIV transmissions led to consider diagnosis and prevention with an increasing interest. The rates of missed opportunity for HIV testing proposition remain unacceptable and highlight the relative inefficiency of risk-factor and symptom-based HIV testing policies. These results are in favor of a systematic HIV testing expanded in numerous care settings to reach also all the people who have less chances to be HIV tested [41]. Almost everyone had contacts with healthcare facilities and roughly 90% of them visited annually a general practitioner. Therefore general practitioners will take up an important place in the future HIV testing. Most barriers have to be overcome at the patient level and at the physician level to scale-up systematic HIV test proposition and further studies are needed to help healthcare providers to apply HIV testing recommendations.

References

1. Mocroft A, Sabin CA, Youle M, *et al.* Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic, 1987-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:401-407.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
3. Holmberg SD, Palella FJ, Jr., Lichtenstein KA, *et al.* The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1699-1704.
4. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; 300:51-59.
5. Attia S, Egger M, Muller M, *et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23:1397-1404.
6. 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.
7. Cain LE, Logan R, Robins JM, *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.
8. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2011. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
9. Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med* 2008; 9 Suppl 2:6-12.
10. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, *et al.* Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:282-286.
11. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 Suppl 1:S3-8.
12. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, *et al.* Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007; 12:89-96.
13. Manavi K, McMillan A, Ogilvie M, *et al.* Heterosexual men and women with HIV test positive at a later stage of infection than homo- or bisexual men. *Int J STD AIDS* 2004; 15:811-814.
14. Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA, *et al.* Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010; 24:723-727.
15. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, *et al.* Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BMJ* 2005; 330:1301-1302.
16. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008; 9:397-405.
17. Mounier-Jack S, Nielsen S, Coker RJ. HIV testing strategies across European countries. *HIV Med* 2008; 9 Suppl 2:13-19.
18. Deblonde J, De Koker P, Hamers FF, *et al.* Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health* 2010; 20:422-432.

19. Lyons MS, Lindsell CJ, Wayne DB, *et al.* Comparison of missed opportunities for earlier HIV diagnosis in 3 geographically proximate emergency departments. *Ann Emerg Med* 2011; 58:S17-22 e11.
20. Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:329-332.
21. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, *et al.* Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-17; quiz CE11-14.
22. British HIV Association. UK National Guidelines for HIV Testing 2008. 2008. Available at http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Testing/GlinesHIVTest08.pdf.
23. Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique - Dépistage de l'infection par le VIH en France - Stratégies et dispositif de dépistage. 2009. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_704257/depistage-de-linfection-par-le-vih-en-france-modalites-de-realisation-des-tests-de-depistage.
24. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, *et al.* Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2010; 5:e13132.
25. Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV infection--South Carolina, 1997-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:1269-1272.
26. Jenkins TC, Gardner EM, Thrun MW, *et al.* Risk-based human immunodeficiency virus (HIV) testing fails to detect the majority of HIV-infected persons in medical care Settings. *Sex Transm Dis* 2006; 33:329-333.
27. Klein D, Hurley LB, Merrill D, *et al.* Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:143-152.
28. Liddicoat RV, Horton NJ, Urban R, *et al.* Assessing missed opportunities for HIV testing in medical settings. *J Gen Intern Med* 2004; 19:349-356.
29. Freedberg KA, Samet JH. Think HIV: why physicians should lower their threshold for HIV testing. *Arch Intern Med* 1999; 159:1994-2000.
30. Girard P, Katlama C, Pialoux G. *VIH*. 7ème édition ed: Doin; 2007.
31. Klein D, Hurley LB, Merrill D, *et al.* Early Detection of HIV: The HEDS UP Study. 8th Conference on Retoviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001.
32. Cazein F, Lot F, Pillonel J, *et al.* Surveillance of HIV/AIDS infection in France, 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2010; 45-46:467-472.
33. Lyons MS, Lindsell CJ, Ledyard HK, *et al.* Emergency department HIV testing and counseling: an ongoing experience in a low-prevalence area. *Ann Emerg Med* 2005; 46:22-28.
34. Burns FM, Johnson AM, Nazroo J, *et al.* Missed opportunities for earlier HIV diagnosis within primary and secondary healthcare settings in the UK. *Aids* 2008; 22:115-122.
35. McDonald EA, Currie MJ, Bowden FJ. Delayed diagnosis of HIV: missed opportunities and triggers for testing in the Australian Capital Territory. *Sex Health* 2006; 3:291-295.
36. Spire B, de Zoysa I, Himmich H. HIV prevention: What have we learned from community experiences in concentrated epidemics? *J Int AIDS Soc* 2008; 11:5.
37. Epstein RM, Morse DS, Frankel RM, *et al.* Awkward moments in patient-physician communication about HIV risk. *Ann Intern Med* 1998; 128:435-442.

38. Petroll AE, Mosack KE. Physician awareness of sexual orientation and preventive health recommendations to men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011; 38:63-67.
39. Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, *et al.* Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS* 2007; 21:1617-1624.
40. Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, *et al.* Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997-2007. *BMC Infect Dis* 2011; 11:11.
41. Yazdanpanah Y, Lange J, Gerstoft J, *et al.* Earlier testing for HIV--how do we prevent late presentation? *Antivir Ther* 2010; 15 Suppl 1:17-24.

Table 1: Characteristics at HIV diagnosis of patients included and not included in the study from June 2009 to October 2010 versus characteristics of patients newly HIV diagnosed in 2009 in France (data issued from French HIV/AIDS surveillance system [32])

	Patients included N=1,008	Patients not included N=1,001	p	Total N=2,009	2009 French surveillance data
Sex, number of men (%)	793 (79%)	599 (60%)	<0.0001	1392 (69%)	67%
Born out of France, n (%)	267 (27%)	418 (52%)	<0.0001	785 (39%)	47%
HIV stage at HIV diagnosis, n (%)					
CD4 <200/mm3	308 (31%)	254 (25%)	0.72	562 (28%)	28%
AIDS	162 (16%)	133 (13%)	0.18	295 (15%)	14%
Acute infection	153 (15%)	87 (9%)	0.0002	240 (12%)	10%
Age at HIV diagnosis, mean (SD)	39.5 (11.6)	35.7 (11.7)	<0.0001	37.6 (11.8)	38.2

SD: standard deviation

Table 2: Sociodemographic characteristics and HIV testing history of newly HIV diagnosed patients at HIV diagnosis (n=1,008)

	n[a]	%
Sex, men	793	79
Age, years		
18-29	225	22%
30-49	595	59%
≥ 50	188	19%
Risk factor for HIV[e]		
Injection drug user	12	1%
Man who have sex with men	530	53%
Sub-Saharan Africa immigrant	124	12%
Heterosexual with sexual risk	155	15%
No risk group	187	19%
Educational attainment		
High school or below	611	61%
College or university	382	38%
Occupational class		
Farmers, manual workers	85	8%
Shopkeepers, crafts workers and offices, sales and services employees	479	48%
Professionals, managers and intermediate white-collar workers	242	24%
Unemployed, including retirees and students[b]	191	19%

Table 2 continued

	n[a]	%
Marital status		
Single	520	52%
Living in couple	358	36%
Divorced or widowed	125	12%
Children, ≥1	401	40%
Health insurance at the time of diagnosis		
Basis health insurance	828	83%
Universal medical coverage[c]	89	9%
Medical aid from State[d]	32	3%
Uninsured or under affiliation	54	5%
Supplementary health insurance	725	72%
History of HIV testing		
Never tested	325	32%
HIV test >3 years	273	27%
HIV test ≤3 years	407	41%

[a]Depending on variables, missing data were from 0 to 1.5% and accounted in the percentages

[b]32 (3%) retirees; 38 (4%) students

[c]Complete and supplementary health insurance for all poor legal residents

[d]Complete health insurance for refugies

[e]Exclusive classes by descending risk: IDU, MSM, Sub-Saharan Africa migrants, heterosexual with sexual risk and belonging to no risk group.

Table 3: Contacts of patients enrolled in the study with the healthcare system in the three years prior to HIV diagnosis

	n	%
Contacts with a healthcare setting	994	
General practitioner	922	93%
Medical specialists	649	65%
Hospital	324	33%
Emergency department	329	33%
Other medical department or practitioner	377	38%
Annual frequency of encounters with general practitioner		
Never or did not know	106	11%
Once a year	286	29%
Two to six times a year	511	51%
At least once a month	91	9%
Time between the last medical encounter and HIV diagnosed		
≤3 months	522	53%
3-6 months	199	20%
6 months to 1 year	105	11%
>1 year	93	9%
Did not know	75	7%

Table 4: Opportunities for HIV testing proposition based on different HIV-related symptom groups in patients who had a contact with the healthcare system in the three years prior to HIV diagnosis

	General symptoms		Cutaneous or mucous symptoms	
	n (%)	CD4 at HIV diagnosis median (IQR)	n (%)	CD4 at HIV diagnosis median (IQR)
N	144		278	
Did not seek care for HIV-related symptoms	81/144 (56%)	131 (32-436)	114/278 (41%)	374 (190-540)
Sought care for HIV-related symptoms	63/144 (44%)	240 (98-469)	164/278 (59%)	236 (101-455)
HIV test proposed at the first contact	13/63 (21%)	361 (312-440)	9/164 (5%)	178 (101-318)
HIV test not proposed at the first contact*	50/63 (79%)	187 (76-469)	155/164 (95%)	238 (102-455)
Not HIV infected at the time of this contact	8/50 (16%)	409 (194-668)	30/155 (19%)	557 (339-651)
Possibly infected at the time of this contact	42/50 (84%)	166 (49-370)	125/155 (81%)	191 (9-346)

General symptoms: fever, unexplained or ≥1 month of duration; diarrhea very recurrent or ≥1 month of duration; unexplained weight loss ≥10%.

Cutaneous or mucous symptoms: generalized lymphadenopathy; seborrheic dermatitis; oral herpes; oral hairy leukoplakia; oral candidiasis; varicella zoster; onychomycosis; unexplained prurigo.

* Missed opportunity for HIV testing proposition

Table 4 continued

	Bacterial infections		Viral hepatitis and STIs	
	n (%)	CD4 at HIV diagnosis median (IQR)	n (%)	CD4 at HIV diagnosis median (IQR)
N	68		98	
Did not seek care for HIV-related symptoms	11/68 (16%)	318 (136-700)	18/98 (18%)	435 (332-531)
Sought care for HIV-related symptoms	57/68 (84%)	341 (153-540)	80/98 (82%)	462 (339-629)
HIV test proposed at the first contact	1/57 (2%)	288 (NA)	42/80 (53%)	502 (360-735)
HIV test not proposed at the first contact*	56/57 (98%)	342 (127-547)	38/80 (47%)	436 (287-583)
Not HIV infected at the time of this contact	10/56 (18%)	621 (507-776)	18/38 (47%)	498 (405-611)
Possibly infected at the time of this contact	46/56 (82%)	300 (122-458)	20/38 (53%)	331 (148-465)

Bacterial infections: community acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis, very recurrent bacterial infections

Viral hepatitis and sexually transmitted infections (STIs): hepatitis A, B or C virus; syphilis; gonorrhea; chlamydia; genital herpes; genital condyloma / human papilloma virus (HPV); lymphogranuloma venereum proctitis infection; genital mycoplasma; trichomoniasis.

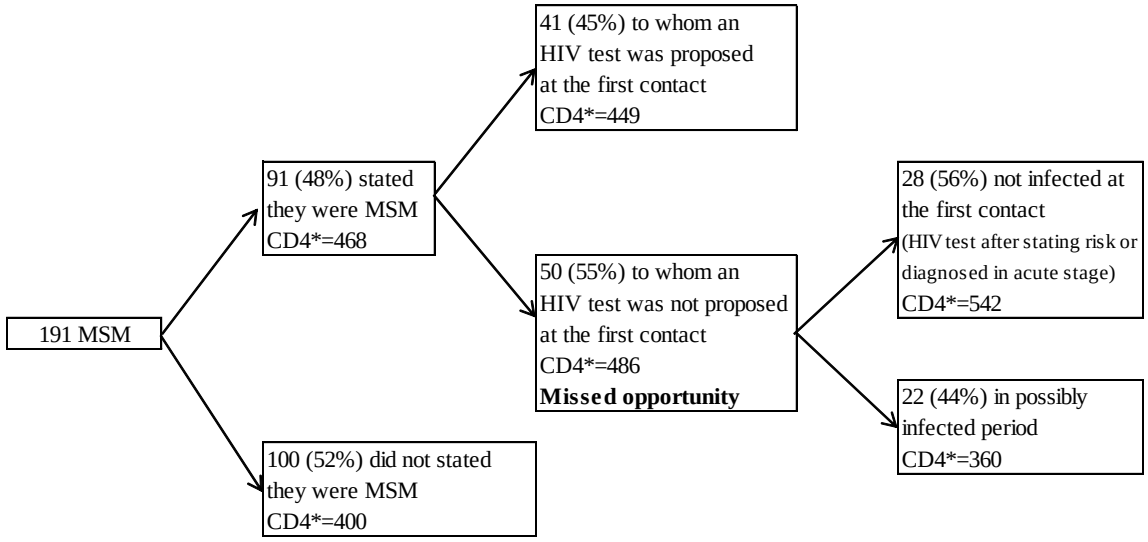
NA: not available

* Missed opportunity for HIV testing proposition

Figure 1: Opportunity for HIV testing proposition based on (a) risk indicator (men who have sex with men) and (b) any clinical indicator in the 994 patients who had contact with the healthcare system in the three years prior to HIV diagnosis. Considering opportunity for HIV testing based on risk indicator, only patients with no HIV-related symptom in the three years prior to HIV diagnosis were included in the analysis. Considering opportunity for HIV testing based on clinical indicator, the first (older) clinical indicator reported in the 3-years to 3-months period prior to HIV diagnosis were included in the analysis.

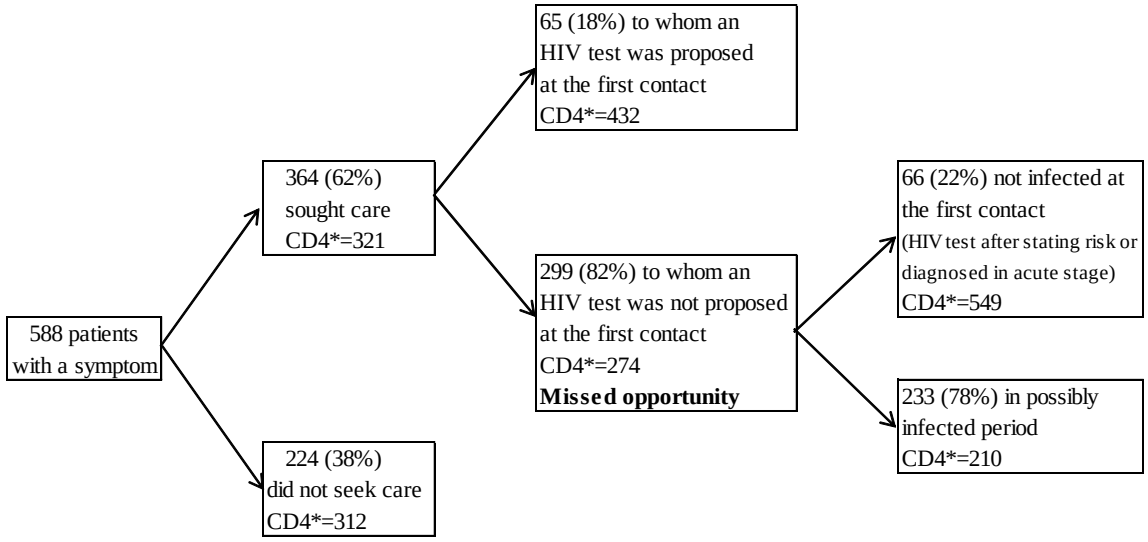
a) Opportunity for HIV testing proposition based on risk indicator

What happened in MSM at the first contact with a healthcare setting within the 3-year period prior to being diagnosed with HIV?



b) Opportunity for HIV testing proposition based on clinical indicator

What happened in patients seeking care for HIV-related symptoms at the first contact with a healthcare setting within the 3-year period prior to being diagnosed with HIV?



*Median CD4 count at diagnosis, cells/µL

Approche communautaire du dépistage du VIH

L'étude ANRS – COM'TEST

L'étude ANRS-COM'TEST s'inscrit dans le cadre des évaluations de nouvelles stratégies de dépistage du VIH afin de diversifier l'offre et toucher un public plus large. Cette étude interventionnelle décrit un dépistage communautaire du VIH en termes de population rejointe, de qualité du dépistage proposé et de satisfaction des participants.

Un dépistage du VIH basé sur les TROD assorti d'un counseling adapté était proposé à des HSH. Il était réalisé par des acteurs communautaires de l'association AIDES dans des locaux de l'association. Les hommes testés positifs étaient accompagnés pour un test conventionnel de confirmation et pour l'accès aux soins spécialisés le cas échéant. Des questionnaires standardisés collectaient des données à propos des caractéristiques sociodémographiques, des habitudes de dépistage, des pratiques sexuelles des participants, ainsi que leur satisfaction et la qualité de l'offre de dépistage.

Entre février 2009 et juin 2010, 532 HSH ont été testés et parmi eux, 49 (9%) ont renouvelé leur participation. Dans les six mois qui précédent le dépistage, 468 MSM (88%) avaient un ou des partenaires occasionnels masculins et 152 (35%) rapportaient des rapports anaux sans préservatif avec des partenaires occasionnels à risque (séropositif pour le VIH ou de statut sérologique inconnu). Parmi les 532 HSH inclus, 159 (30%) n'avaient pas été testés depuis au moins deux ans, et parmi eux, 50 (31%) rapportaient des rapports anaux sans préservatif avec des partenaires occasionnels à risque. Les étapes du counseling et de la réalisation du test ont étaient bien respectées par les testeurs et des difficultés dans la manipulation des TROD étaient très peu fréquentes. Parmi les 15 patients qui ont reçu un résultat positif (2,8% ; $IC_{95\%}$=1,4-4,2), 12 (80%) ont réalisé le test de confirmation qui s'est avéré positif dans tous les cas et ont eu un premier contact avec un service de soins spécialisé (taux de CD4 médian

au diagnostic : 550/mm^3). La satisfaction était très élevée : 92% des participants rapportaient être « très satisfaits » de leur expérience.

Cette étude a montré que le dépistage communautaire a atteint des HSH qui prennent beaucoup de risque et parmi eux, une proportion importante d'hommes qui n'avaient pas été testés avant, ou au moins récemment. Cette nouvelle offre se positionne en complément du dispositif existant, elle facilite l'accès au dépistage d'au moins une partie des personnes à risque de VIH, et plus que les autres offres, s'inscrit dans une démarche globale de prévention.

ANRS – COM'TEST, première expérience de recherche communautaire en France

Au début de l'épidémie, les patients et les communautés, notamment la communauté gay, se sont regroupés en associations. Avec force et détermination ils ont toujours interpelé les pouvoirs publics et influencé les décideurs dans leur choix pour la prise en charge de la maladie [8].

Pour ce qui est de la recherche, l'implication du monde communautaire s'est organisée depuis le milieu des années 90, à travers la constitution d'un collectif inter associatif - le TRT-5 - qui porte une attention reconnue aux dimensions éthiques des protocoles de recherche. L'ANRS entretient des liens étroits avec les associations communautaires. Cependant, pour la première fois en France l'étude ANRS - COM'TEST est l'occasion d'une collaboration active du milieu communautaire dans la recherche.

La recherche communautaire existe dans d'autre pays et est bien développée au Québec notamment, cependant elle n'a pas de définition formalisée. Une tentative de définition pourrait être une recherche participative, le plus souvent interventionnelle mais pas obligatoirement, dont la question de recherche émerge de la communauté et/ou a un intérêt pour la communauté et qui s'appuie sur des méthodes scientifiques. Il s'agit d'une approche

collaborative de la recherche impliquant de façon équitable tous les partenaires en fonction de l'expérience et l'expertise de chacun. (Réseau francophone de recherche communautaire sur le VIH/sida, Colloque sur la recherche communautaire, des savoirs engagés, Paris : octobre 2009, http://www.aides.org/node/71).

L'idée d'un dépistage communautaire du VIH réalisé par des pairs pour une action continue entre la prévention et la connaissance du statut sérologique émane de l'association AIDES. Le dépistage étant un acte exclusivement médical, l'évaluation d'un tel dépistage du VIH, nécessitait un cadre réglementaire strict, un appui scientifique et une implication opérationnelle des acteurs communautaires. Les chercheurs et les acteurs communautaires se sont engagés conjointement dans l'étude ANRS – COM'TEST qui répondait aux critères réglementaires de la recherche biomédicale. Les acteurs communautaires se sont impliqués à tous les niveaux de la recherche, de l'initiation de la recherche à la publication des résultats en passant par l'écriture du protocole, la réalisation de la recherche sur le terrain et l'interprétation des résultats. Il a fallu faire face à de nombreux défis conceptuels et pratiques, d'ordre réglementaire d'abord, puis savoir mettre en parallèle la rigueur scientifique du chercheur et l'intérêt de l'association, temporalité, objectifs et méthodes étant assez différents. La recherche communautaire offre une approche complémentaire d'un même sujet et une vision excellente du terrain. Elle permet de combler un vide qui peut parfois exister entre les connaissances (la recherche académique), et leurs applications.

La collaboration autour de l'étude ANRS - COM'TEST a été enrichissante pour les deux parties et a permis de faire évoluer les points de vue et les pratiques de chacun. De nouvelles collaborations actives entre acteurs communautaires et chercheurs se sont créées à son issue (Hypergay par exemple, pour évaluer la faisabilité d'une prophylaxie antirétrovirale pré-exposition chez les HSH). De plus, cette recherche a montré que le dépistage communautaire

était réalisable et avait sa place dans le dispositif français. Le dépistage communautaire du VIH a été autorisé auprès de populations spécifiques par arrêté ministériel en 2010 [98].

ANRS–COM'TEST: Community-based HIV testing in non-medical settings for men who have sex with men

Karen Champenois[1], Jean-Marie Le Gall[2], Cédric Jacquemin[3,4], Sophie Jean[2], Cyril Martin[2], Laura Rios[2], Olivier Benoit[2], Stéphanie Vermoesen[3,4], France Lert[5], Bruno Spire[2,6,7], Yazdan Yazdanpanah[1,8,9]

[1]ATIP-Avenir Inserm U995, Lille, France ; [2]AIDES, Pantin, France; [3]Inserm CIC9301, Lille, France ; [4]CHRU de Lille, Lille, France; [5]Inserm U1018, Villejuif, France; [6]Inserm U912 (SE4S), Marseille, France; [7]Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France; [8]CH de Tourcoing, Tourcoing, France ; [9]Université Lille – Nord de France, Lille, France.

Corresponding author

Karen Champenois

ATIP-Avenir, Inserm U995

Parc Eurasanté

152 rue du professeur Yersin

59120 Loos

France

Tel: +33 3 20 44 59 62 (Ask 35128); Fax: +33 3 20 96 86 62

karen.champenois@gmail.fr

Short title: Community-based HIV testing for MSM

Key words: MSM, community, rapid HIV testing.

Word counts: abstract 241 words; text 2,996 words

Abstract

Objective: To describe a community-based HIV testing program: the population reached, the quality of the program, and the satisfaction of participants.

Methods: The program offered to men who have sex with men (MSM) counseling and rapid HIV testing in non-medical settings in four French cities. It staffed by trained personnel from a HIV/AIDS community-based organization. Men tested positive were referred to HIV clinics for confirmatory test and linkage to care. Data were collected on demographics, HIV testing history, sexual practices, quality and satisfaction with the testing program.

Results: 532 MSM were tested between 2009/02 and 2010/06, of whom 49 (9%) were tested $\geq$2 times. 468 MSM (88%) had casual male partners in the previous six months, and 152 (35%) reported having unprotected anal intercourse with risky casual partners (HIV-infected or HIV-serostatus unknown). 159 men (30%) had not been tested in the previous two years, 50 (31%) of whom had unprotected anal intercourse with risky casual partners. Steps of counseling and testing procedure were respected by testers and difficulties in handling tests were rare. Among the 15 patients who tested positive (2.8%), 12 (80%) received confirmation and were linked to care (median CD4 cell count=550/mm^3). Satisfaction was high: 92% reported being "very satisfied" with their experience.

Conclusion: This community-based HIV testing program reached high-risk MSM, of whom a substantial proportion had never been tested before. This novel service supplements pre-existing HIV testing services and increases access to HIV testing in high-risk groups.

Introduction

Until very recently in France, only physicians could prescribe, perform, and provide the results of HIV tests. Although current HIV testing rates in France rank second in Europe, [1] roughly 50,000 of an estimated 135,000–170,000 people infected with HIV remain unaware of their infection or did not access to care.[2] Among people the most concerned by HIV, men who have sex with men (MSM) account for half of new HIV infections approximately.[3-4] The HIV incidence in MSM is 60-fold higher than in the overall population.[3] Moreover, a recent study demonstrated that 32% of MSM were diagnosed at advanced stages of disease.[5]

The most significant barrier to early HIV testing is the absence of perception of risk for HIV.[6-8] In an effort to overcome this barrier, the French ministry of health recently recommended that physicians perform one-time routine voluntary HIV tests in the general population, and annually in population groups at high risk of infection such as MSM.[9-10] However, barriers to HIV testing remain at the individual level: fear of the disease, its disclosure and subsequent social stigma, as well as poor access to HIV testing.[6-8] In addition, the gay community highlight moralistic attitudes face to their sexual practices and testing habits in conventional testing services as barriers to regular HIV testing.[11]

The recent availability and acceptability of rapid HIV tests [12-13] offer an opportunity to implement new HIV testing strategies. A community-based HIV screening program, for instance, may increase access in some populations by offering a more attractive and convenient location than doctor's offices. The presence of peers and non-clinical staff members who address sexuality more openly and avoid medical jargon during counseling sessions could also offset cultural barriers and reduce fears of HIV and associated stigma. Furthermore, some community-based organizations (CBOs) have been engaged in outreach

prevention in which sexual practices, HIV exposures and testing are addressed. Continuing the prevention counseling with the awareness of the HIV serostatus could include testing in a comprehensive strategy of HIV exposure reduction.

Several European countries [14-17] have begun implementing community-based HIV testing with rapid tests in recent years. However, all of these programs involve medical staff, with HIV tests performed by healthcare workers. To our knowledge in Europe, the only ongoing community-based HIV testing programs that do not involve medical staff is Checkpoint in Barcelona, Spain [18] and LASS in Leicester, England (http://www.lass.org.uk). Data on these programs have not yet been published.

The ANRS–COM'TEST study describes a community-based HIV testing and counseling program performed by peers in non-medical settings that targeted MSM. The purposes were to describe characteristics of the population reached by this program, the quality of the testing and counseling performed by non-healthcare workers, and the satisfaction of participating MSM.

Methods

Ethics statement

ANRS–COM'TEST study was approved by the French Comité de protection des personnes Nord-Ouest III and the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). All participants were informed of the study and had to sign a consent form to be included. The survey was anonymous.

Intervention (Figure 1)

The community-based HIV testing was managed by *AIDES*, a French community-based organization (CBO) that focuses on outreach and prevention among exposed population and notably MSM. Although not being healthcare workers, trained *AIDES* CBO staff members performed the whole testing procedure including pre- and post-test counseling, rapid HIV tests, as well as delivery of test result. Prior to HIV testing, testers spoke with participants about their sexuality, risk perceptions, and sexual safety. Once the results were available, participants learned their HIV status, as well as strategies to reduce sexual risk-taking.

AIDES CBO staff members were trained specifically in risk assessments, risk-reduction strategies, counseling using published motivational interview methods.[19] They were also trained in performing the rapid HIV test, reading the test and delivering the result, and referral for confirmatory test or other services if needed.

The VIKIA® HIV1/2 BioMérieux rapid HIV test kit (sensitivity: 99.8%; specificity: 99.9% [20]) was used to analyze a self-drawn whole blood sample from the participant's fingertip. Results were available within 30 minutes. Participants who tested positive were referred to HIV clinics for confirmatory blood tests and linkage to care.

The intervention offered HIV tests during three-hour sessions once or twice a week in the evening and/or on the weekend in the *AIDES* CBO locations in the French cities of Montpellier, Lille, Bordeaux and Paris. No appointment was required, and HIV tests were

performed on a first-come first-served basis. We informed the MSM community of the study through campaigns at commercial and non-commercial gay venues, as well as in gay websites, magazines and organizations. The study began on February 2009 in Montpellier, March in Lille, May in Bordeaux, and July in Paris, and ended in all cities on June 2010.

Study population

ANRS–COM'TEST exclusively targeted MSM. Eligibility for the study included age ≥18 years and pursuit of HIV testing at one of the four participating *AIDES* CBO locations. MSM who reported potential exposure ≤48 hours prior to enrollment were not included. Rather, they were immediately referred to medical settings for HIV testing and post-exposure prophylaxis.

Study outcomes

The population reached through the program was described, in particular its demographic characteristics, HIV testing habits, and sexual practices.

The quality of the HIV testing program performed by peers was described by checking whether every step of counseling and testing procedures was respected, but also by assessing difficulties occurred in handling rapid tests, and the proportion of participants tested positive who were linked to care.

The satisfaction of the participants with the program was collected just after the testing.

Data collection

Participants completed one questionnaire before and one after the test. The pre-test questionnaire assessed demographic characteristics, previous HIV testing history, STIs diagnosis in the previous six months, and sexual practices in the previous six months. Using a

four-point Likert scale, the post-test questionnaire assessed satisfaction with the testing experience, i.e. satisfaction globally and with each step of counseling and testing procedure. It also assessed satisfaction during the interviews with counselors, satisfaction with words used, items addressed, and information learned. Finally, it addressed stress and comfort of an HIV testing performed by peers in non-medical settings.

Staff members used a form that outlined every step of the intervention: welcome and description of the study, participant's signature of the consent form, major concerns to address during pre- and post-test interviews, and difficulties faced at each step of HIV testing procedure. For every participant, staff members marked the completion of each step (done or addressed: yes/no/partially) and mentioned any comments. This form was in particular used to identify problems faced during testing and counseling procedures to evaluate the quality of testing by non-healthcare community peers.

AIDES CBO staff members conducted face-to-face interviews with patients who were tested positive three months later to evaluate their linkage to care.

Data analysis

The main analysis was descriptive: medians and interquartile ranges (IQR) were used to describe continuous data, and numbers and proportions were used to describe categorical data. Some comparisons were performed between participants tested negative and positive, and participants retested during the study period at study sites and those were not retested. For this purpose, the Fisher exact test was used to compare proportions.

Statistical analyses were performed with SAS 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Overall, 598 men sought voluntary HIV testing at *AIDES* CBO involving locations. We excluded 66 participants, mainly because they reported sex exclusively with women (n=25), were women (n=14), or refused to participate due to the amount of time they should have spend for testing and research procedures (around two hours, n=10). One man reported a potential HIV exposure in the previous 48 hours and was referred to a post-exposure prophylaxis service. We enrolled 532 MSM in the study and performed 592 tests; 49 participants (9%) were tested $\geq$2 times throughout the study period. More than half of the tests were performed in Paris (285/592, 54%).

Median age was 31 years (IQR, 25-38; Table 1). Most men were single (69%), educated (71% above high school level), and employed (64%). Although 432 participants (82%) defined themselves as homosexual and 66 (12%) as bisexual, 128 of these (25%) stated that their sexual identity was not known to their family, and 64 (13%) said that they had not revealed it to anyone.

Of the 527 MSM who answered questions regarding their HIV testing habits, 368 (70%) reported having been tested in the previous two years. Among these men, the median number of tests in the previous two years was two (IQR, 1-4) and the last test was performed a median of eight months (IQR, 4-14) prior to enrollment (Table 2). Among the 159 MSM (30%) who had not been tested in the previous two years, the last test was conducted a median of 46 months (IQR, 34-62) before enrollment.

Nearly all participants (96%) reported having had at least one male partner in the previous six months; 92% said these were casual partners. The median number of casual partners within

the last six months was 12 (IQR, 6-25). Among MSM who were tested in the previous two years, 100 (27%) had unprotected anal intercourse with casual male partners who were HIV-infected or whose serostatus was unknown (Table 2). This proportion was 31% among participants who had not been tested in the last two years. During the prior six months, 415 men (78%) stated using at least once recreational drugs before or during sex, and 205 men (39%) reported regular use of them (Table 2).

The most frequent reasons for participating in ANRS-COM'TEST and seeking HIV testing were: 1) reassurance (86%), 2) routine testing (42%), and 3) recent risky sexual exposures (41%). Forty-nine men (9%) returned to ANRS-COM'TEST study sites to be retested. Of these, seven (14%) returned more than twice. The median time between two tests among these participants was four months (IQR, 2.5-6.7). MSM who returned did not differ demographically from those who came only once, but a larger proportion of returners had tested for HIV within the previous two years (94% vs. 68%; $p<0.0001$).

The quality of the 592 community-based HIV tests performed was assessed. The different steps of testing and counseling procedures were respected (more than 90% of completion for every step). Difficulties in handling tests were rarely reported by testers. The highest difficulty rates concerned self-drawn blood samples (19%), and blood collection by testers (14%). A second test had to be performed for eight of the 592 tests (1.5%), most often because an insufficient amount of blood had been collected. The results of each of these second tests were negative. No other adverse or unexpected events were reported. During pre-test counseling, major concerns were not addressed rarely: risk perception in 4% of interviews, information about HIV transmission routes in 7% and the anticipation of test results in 8%. During post-test counseling, the test result was not explained in 6% of cases,

strategies for a better prevention was not discussed in 8% and information about STIs testing was not given in 10% of cases.

Of the 532 participants, 15 (2.8%; 95% CI, 1.4-4.2) were tested positive. Among these, 12 (80%) received confirmatory test results and linked to care, and three (20%) lost to follow-up. Their median CD4 count at diagnosis was 550/mm^3 (IQR, 484-571). Among the 15 men with positive results, eight (57%) had not been tested for HIV in the previous two years (vs. 30% among HIV-negative men; p=0.03).

We collected 514 post-test satisfaction questionnaires; 92% of participants who tested negative (464/504) and 70% of those who tested positive (7/10) reported being "very satisfied" with the intervention. Three-quarter would recommend "certainly" community-based HIV testing and counseling to a friend and 54% of those who tested negative stated that they would choose "certainly" the same venue in the future. The main reasons for which some patients were not "very satisfied" (43; 8%) were the amount of time spent at the testing facility (median, two hours, including a 45-minute explanation of the study and questionnaires completion) and the hours during which testing was available. Among the 440 MSM who had reported to have performed HIV tests in the past, 55% found community-based HIV testing less stressful than traditional HIV testing, while only 5% found it more stressful. 88% found that testing in non medical settings offers a best welfare.

Discussion

ANRS–COM'TEST was a HIV testing program that targeted MSM and studied community-based HIV testing using rapid HIV tests. Counseling and testing were performed by community members who were not healthcare workers. The program reached MSM who reported high rates of risky sexual behavior known to be risk factors of seroconversion for HIV.[21-23] Sexual behaviors in this population is similar to that of MSM who attend commercial gay venues in Paris in whom HIV prevalence was estimated recently at 18%.[24]

A substantial proportion of men enrolled in this study had not been tested for HIV recently even though they were at high risk of HIV infection. These results may suggest that community-based HIV testing programs may be attractive and convenient for population groups that have not been reachable with traditional HIV testing methods as it has been shown recently by a community-based HIV testing program in the United Kingdom.[17] The authors demonstrated that MSM at the community-based program were less likely to have been tested previously, compared to people who were seen at genitourinary medicine clinics.
The program also reached MSM regularly tested. Moreover, although our study lasted only 12-17 months, almost 10% of participating men were tested twice or more. A community-based voluntary counseling and testing program for MSM in Geneva has shown that the proportion of MSM who return for testing is likely to increase over time.[15] Increased availability and selection of HIV testing services may therefore encourage even those who already test regularly in traditional programs to test more often, thereby moving HIV diagnoses to earlier in infection.

Counseling and testing were performed by community members who are considered as peers. Although they were not healthcare workers, they were able to handle tests correctly, deliver

test results, refer men according to their test result, and respect counseling and testing procedures along the whole study period. They added testing and awareness of HIV serostatus to comprehensive prevention counseling in line with participants' lives that is one of the added values in comparison with HIV testing in the health care system. The high rate of satisfaction in MSM who participated in this study also shows that community-based HIV testing and counseling was largely acceptable. The Barcelona Checkpoint in Spain that is completely staffed by peers as ANRS-COM'TEST, drawn the same conclusions.[18]

In France, the HIV prevalence among MSM who attended voluntary counseling and testing clinics run by medical staff was 1.6%.[25] In our study, 2.8% of men tested positive for HIV, and all of those who underwent confirmatory testing were found to be HIV-infected. The HIV prevalence was high, and consistent with rates seen in other recent community-based HIV testing programs in Europe. During the first year of implementation, these programs found MSM prevalence rates of 2.4% in Geneva, Switzerland,[15] 3.2% in Brighton, United Kingdom,[17] 3.2% in Barcelona, Spain,[18] and 5.2% in Amsterdam, Netherlands.[14] These results suggest again that community-based HIV testing programs like ANRS–COM'TEST could reach MSM who are at high risk of HIV infection.

A large proportion of those men who tested positive for HIV at *AIDES* CBO were referred and linked to care. They were diagnosed at early stages of the disease, with median CD4 counts of 550/mm^3 – higher than previously seen in traditional testing programs. Data from the French HIV surveillance system in 2009 demonstrate that 20% of MSM were diagnosed with CD4 counts <200/mm^3 and 62% had CD4 counts <500/mm^3.[2, 4] These results are consistent with the British study, which found a median CD4 count of 431/mm^3 among MSM who were diagnosed in community-based programs compared to 311/mm^3 among those who

were diagnosed in genitourinary medicine clinics.[17] When HIV testing is performed by peers at CBOs, MSM who show evidence of repeated risky sexual behavior may feel less judged than in a traditional HIV testing program run by healthcare workers. This difference in attitude may lead MSM to check their serostatus more frequently and sooner after exposure, resulting in earlier diagnoses.

This study has several limitations. First, ANRS-COM'TEST was conducted in four French cities, but more than half of the participants enrolled in Paris. Community-based HIV testing programs may be attractive and efficient in large urban areas, but perhaps less so in smaller cities, where an outreach approach may work better. Second, we certainly underestimated the proportion of MSM who would return for regular testing at CBOs, since the study duration was short and many participants found the time spent completing questionnaires too lengthy. Third, the quality was assessed with a form completed by the community staff. The completion rates of different steps of the testing and counseling procedure may be overestimated. Finally, the number of HIV diagnoses was small. The prevalence and median CD4 count among the few HIV-infected participants should therefore be interpreted with caution.

The ANRS-COM'TEST study was an HIV testing and counseling program exclusively based on MSM community. It showed first, that this type of program could reach high-risk MSM, of whom a substantial proportion had not been tested recently; second, peers testers involved in such programs may have the capacity to perform the test into a comprehensive prevention approach; third, participants tested positive are at early stages of disease and that a high proportion of them are linked to care. The program demonstrated that community-based HIV testing delivered by non-medical staff could increase access to and choice of HIV testing

facilities, supplementing existing HIV testing programs. Based on this study results, French ministry of health recently authorized community-based HIV testing by non-healthcare CBO workers [26] as a complementary HIV testing service in France. Community-based HIV testing programs should also be assessed in other populations at high risk for HIV infection and late presentation to care, such as sub-Saharan African immigrants.[27-28]

Key messages box

- This community-based HIV testing and counseling program reaches MSM with high-risk sexual behavior, a substantial proportion of whom has not tested for HIV recently.
- Community testers are able to perform rapid HIV test into a comprehensive prevention approach in line with participant's life.
- 2.8% of participants tested positive. Infection was confirmed in all cases, 80% were linked to care. Cases were diagnosed at early stages of disease.

Table 1: Participant characteristics

Participant characteristics	median	IQR
Age	31	25-38

Participant characteristics	n	%[a]
Sexual identity		
Homosexual	432	82
Bisexual	66	12
Heterosexual or did not want to define themselves	32	6
Homo/bisexual identity is		
Accepted by everyone	140	28
Unknown to everyone	64	13
Unknown to family[b]	128	25
Ever insulted because of sexuality	106	20
Matrimonial status		
Single	367	69
In a free union with a man	124	23
Married or in a free union with a woman	26	5
Other[c]	13	3
Educational level		
Above high school	372	71
High school or below	155	29

Table 1 (continued)

Participant characteristics	n	%[a]
Professional status		
Employed	337	64
Unemployed	92	17
Student	99	19
Sex worker	16	3

IQR: interquartile range

[a] The study enrolled 532 men who have sex with men (MSM). Percentages are calculated based on the number of respondents to each question. There were 527-532 respondents to each question, except for questions regarding acceptance of homosexuality and bisexuality, to which 497-510 participants responded.

[b] Parents and/or siblings

[c] Divorced or separated from partner

Table 2: Risk profile of the 532 ANRS–COM'TEST participants

	Value
History of HIV testing in the previous two years [a]	
No test in the previous two years, n (%)	159 (30%)
Months since previous test, median (IQR)	46 (34-62)
At least one test in the previous two years, n (%)	368 (70%)
Months since previous test, median (IQR)	8 (4-14)
Number of tests in the previous two years, median (IQR)	2 (1-4)
Casual male partners and sexual behavior six months prior to testing	
No test in the previous two years (n=159), n (%)	132 (83%)
Number of casual partners, median (IQR)	11 (5-20)
Partners were HIV-infected or serostatus was unknown, n (%)	123 (77%)
Number of casual partners who were HIV-infected or whose serostatus was unknown, median (IQR)	8 (3-13)
Unprotected anal intercourse with partners who were HIV-infected or whose serostatus was unknown, n (%)	50 (31%)
At least one test in the previous two years (n=368), n (%)	333 (90%)
Number of casual partners, median (IQR)	14 (6-30)
Partners were HIV-infected or serostatus was unknown, n (%)	307 (83%)
Number of casual partners who were HIV-infected or whose serostatus was unknown, median (IQR)	10 (4-20)
Unprotected anal intercourse with partners who were HIV-infected or whose serostatus was unknown, n (%)	100 (27%)

Table 2 (continued)

	Value
History of STIs in the previous two years, n (%) [b]	54 (10%)
No test in the previous two years (n=159)	8 (5%)
At least one test in the previous two years (n=368)	44 (12%)
Occasional or regular consumption of recreational drugs before or during sex, n (%) [c]	
Alcohol	336 (65%)
Poppers	236 (46%)
Cannabis	140 (27%)
Crack or cocaine	48 (9%)
Erectile dysfunction drugs	25 (5%)

IQR: interquartile range; STI: sexually transmitted infection

[a] 5 missing data points (<1%)

[b] 1 missing data point (<0.2%)

[c] 17-26 missing data points (3-5%)

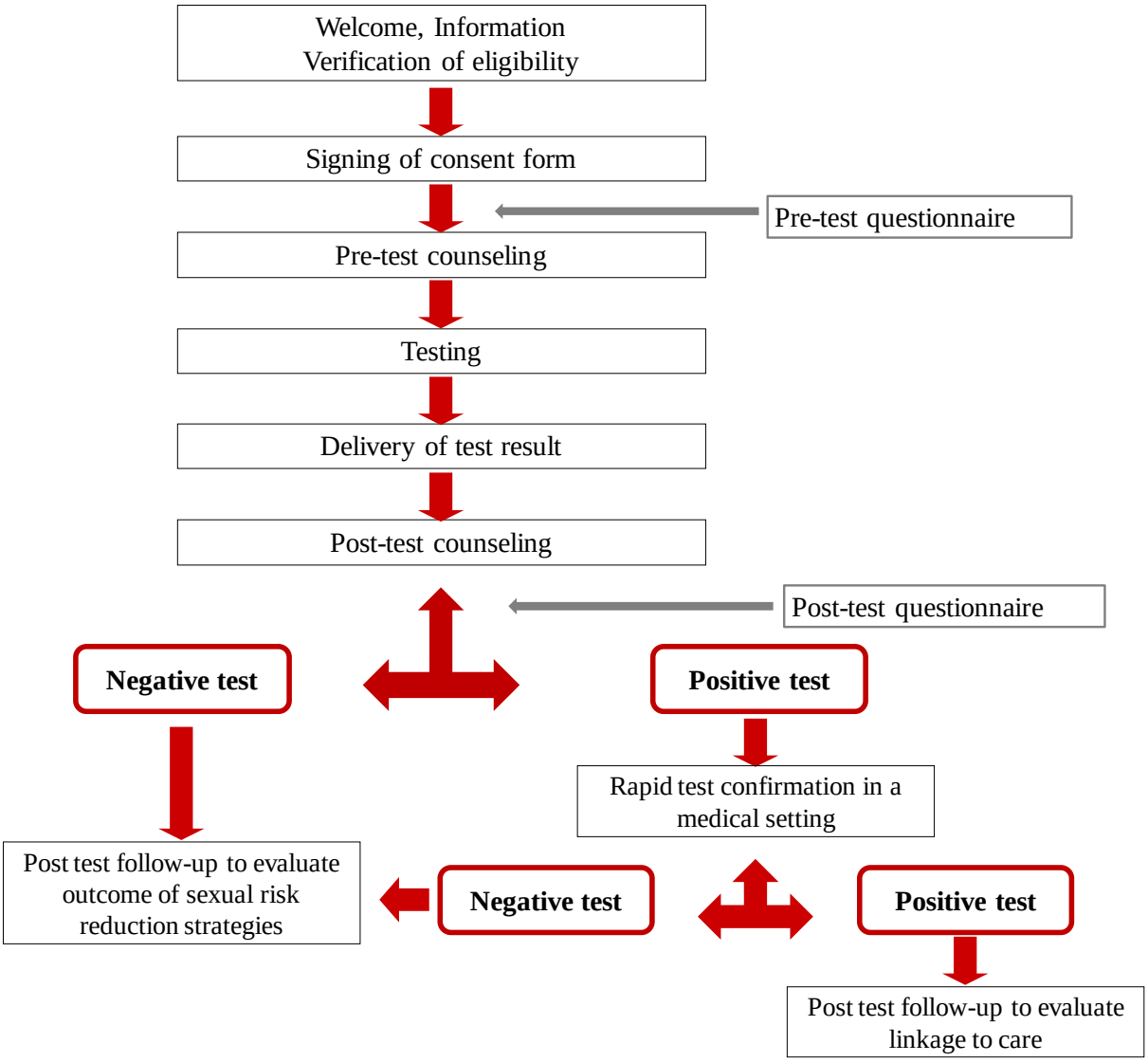
Table 3: Clinical characteristics of men who have sex with men who tested positive for HIV

Positive rapid HIV test, n (%)	15 (2.8%)
Loss to follow-up, n (%)	3 (20%)
Confirmation of positive rapid HIV test, n (%)	12 (80%)
Linkage to care, n (%)	12 (80%)
CD4 count at diagnosis (cells/mm^3), median (IQR)	550 (484-571)

IQR: interquartile range

Figure 1: ANRS–COM'TEST study diagram

Figure 1


Welcome, Information
Verification of eligibility
Signing of consent form
Pre-test questionnaire
Pre-test counseling
Testing
Delivery of test result
Post-test counseling
Post-test questionnaire
Negative test
Positive test
Rapid test confirmation in a medical setting
Post test follow-up to evaluate outcome of sexual risk reduction strategies
Negative test
Positive test
Post test follow-up to evaluate linkage to care

Acknowledgment

We gratefully acknowledge all of the community counselors who participated in ANRS-COM'TEST. Neither the intervention nor the study would have been possible without them. We also thank Véronique Doré for her support in all stages of the study.

Financial support

The study was funded by the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS, http://www.anrs.fr). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Potential conflicts of interest

With the exception of Yazdan Yazdanpanah, none of the authors report any association that might pose a conflict of interest (e.g. pharmaceutical stock ownership, consultancy, advisory board membership, relevant patents, or research funding). Pr. Yazdanpanah has received travel grants, honoraria for presentation at workshops and consultancy honoraria from Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo-SmithKline, Merck, Pfizer, Roche and Tibotec.

Authorship

KC, JMLG, SJ, CM, LR, OB, FL, BS and YY contributed substantially to conception, design and feasibility of the study. KC and JMLG wrote the protocol of the study and coordinated the study. SJ, CM, LR, OB contributed to acquisition of data, and CJ and SV were responsible of the management of the data. KC performed the statistical analysis, and presented results. All authors participated to interpretation of results. KC and YY draft the article. All authors revised the manuscript critically for important intellectual content and approved the final version to be published.

References

1. Cazein F, Le Vu S, Pillonel J, *et al.* HIV testing activity in France, 2003-2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2010,**45-46**:451-454.
2. Yéni P. *Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommendations du groupe d'experts*. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion; 2010.
3. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, *et al.* Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010,**10**:682-687.
4. Cazein F, Lot F, Pillonel J, *et al.* Surveillance of HIV/AIDS infection in France, 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2010,**45-46**:467-472.
5. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, *et al.* High-Risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. *AIDS Patient Care STDS* 2006,**20**:838-847.
6. de Wit JB, Adam PC. To test or not to test: psychosocial barriers to HIV testing in high-income countries. *HIV Med* 2008,**9 Suppl 2**:20-22.
7. Deblonde J, De Koker P, Hamers FF, *et al.* Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health* 2010,**20**:422-432.
8. Kellerman SE, Lehman JS, Lansky A, *et al.* HIV testing within at-risk populations in the United States and the reasons for seeking or avoiding HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**31**:202-210.
9. Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique - Dépistage de l'infection par le VIH en France - Stratégies et dispositif de dépistage. 2009. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_704257/depistage-de-linfection-par-le-vih-en-france-modalites-de-realisation-des-tests-de-depistage.
10. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, *et al.* Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2010,**5**:e13132.
11. Spire B, de Zoysa I, Himmich H. HIV prevention: What have we learned from community experiences in concentrated epidemics? *J Int AIDS Soc* 2008,**11**:5.
12. Spielberg F, Branson BM, Goldbaum GM, *et al.* Choosing HIV Counseling and Testing Strategies for Outreach Settings: A Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**38**:348-355.
13. Wurcel A, Zaman T, Zhen S, *et al.* Acceptance of HIV antibody testing among inpatients and outpatients at a public health hospital: a study of rapid versus standard testing. *AIDS Patient Care STDS* 2005,**19**:499-505.
14. Van Loon S, Koevoets W. More results on your topic Rapid HIV testing in a one-hour procedure motivates MSM in the Netherlands to take the test. In: *XV International AIDS Conference*. Bangkok, Thailand; 2004.
15. Gumy C, Huissoud T, Balthasar H, *et al.* Community-based voluntary counselling and testing (VTC) for men who have sex with men (MSM) in Geneva, Switzerland: 2005 - 2009 monitoring. In: *International AIDS Conference*. Vienna, Austria; 2010.
16. Schwappach DL, Bruggmann P. An integrated model of care to counter high incidence of HIV and sexually transmitted diseases in men who have sex with men - initial analysis of service utilizers in Zurich. *BMC Public Health* 2008,**8**:180.
17. Bailey AC, Roberts J, Weatherburn P, *et al.* Community HIV testing for men who have sex with men: results of a pilot project and comparison of service users with those testing in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect* 2009,**85**:145-147.
18. Pujol F, Meulbroek M, Saz J, *et al.* BCN checkpoint: three-year experience (2007-2009) of a Community Based Centre for MSM in Barcelona (Spain) shows high effectiveness in HIV detection. In: *International AIDS Conference*. Vienna, Austria; 2010.

19. Miller W, Rollnick S. *L'entretien motivationnel. Aider la personne à engager le changement*: Inter Editions-Dunod; 2006.
20. Plantier J, Maniez M, Barin F, *et al.* Evaluation of a new rapid test: VIKIA HIV 1/2. In: *AIDS 2008 - XVII International AIDS Conference*. Mexico; 2008.
21. Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, *et al.* Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**51**:349-355.
22. Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, *et al.* Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS* 2006,**20**:731-739.
23. Schwarcz S, Scheer S, McFarland W, *et al.* Prevalence of HIV infection and predictors of high-transmission sexual risk behaviors among men who have sex with men. *Am J Public Health* 2007,**97**:1067-1075.
24. Velter A, Barin F, Bouyssou A, *et al.* HIV prevalence and HIV testing behaviour among men who attend commercial gay venues in Paris (France), PREVAGAY 2009 survey. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2010,**45-46**:464-467.
25. Le Vu S, Semaille C. *Dépistage anonyme et gratuit du VIH. Profil des consultants de CDAG en 2004*: InVS; 2006.
26. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2). JORF n°0266 du 17 novembre 2010 page 20499, texte n° 19. Available at http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023093746&dateTexte=&categorieLien=id.
27. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, *et al.* Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007,**12**:89-96.
28. Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, *et al.* Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997-2007. *BMC Infect Dis* 2011,**11**:11.

Prévention des infections sexuellement transmissibles

La prévention des IST est indissociable de la prévention du VIH. Depuis le début des années 2000, des recrudescences de cas de syphilis ont été observées dans les pays du Nord, principalement chez les HSH. Cette étude a pour but d'identifier les facteurs de risque de syphilis précoce chez les hommes de la métropole Lilloise.

Une étude cas-témoins a été conduite chez les hommes adultes. Il s'agissait de cas de syphilis précoce (primaire, secondaire, latente de moins d'un an) qui consultaient entre avril 2008 et juin 2010. Les témoins consultaient pour des signes d'IST, un dépistage du VIH après une prise de risque sexuelle ou pour le suivi de leur infection à VIH le cas échéant. Ils avaient une sérologie négative pour la syphilis (pas d'antécédent). Cas et témoins étaient appariés sur l'âge, l'orientation sexuelle et le statut VIH. Un modèle multivarié de régression logistique conditionnelle est utilisé pour identifier les facteurs de risque de syphilis précoce.

Cinquante-neuf cas de syphilis précoce ont été inclus dans l'étude. Ils avaient 37 ans en moyenne, 97% étaient HSH et 47% étaient infectés par le VIH. L'analyse a été conduite sur 53 cas et 90 témoins. Les facteurs de risque associés à la syphilis étaient : un bas niveau d'éducation (bac et inférieur, OR=5,38 [1,94-14,94], p=0,001), la fellation réceptive sans préservatif avec des partenaires occasionnels masculins (OR=8,36 [1,92-36,36], p=0,005) et l'utilisation de jouets sexuels anaux avec des partenaires occasionnels masculins (OR=19,43 [3,52-107,26], p=0,0007). Recruter des partenaires sexuels par internet et consommer des poppers ou des substances érectiles avant ou durant les rapports sexuels étaient associés aux pratiques sexuelles plutôt qu'à la syphilis.

Cette étude a mis en évidence des modes de transmission très à risque pour la syphilis précoce (fellation réceptive et jouets sexuels anaux) qui étaient connus pour être à faible risque pour le

VIH. Des campagnes de prévention sont nécessaires pour informer les populations cibles des différents modes de transmission des IST et pas uniquement du VIH.

Risk Factors for Syphilis Infection: Results of a Case-Control Study in Lille, France

Karen Champenois[1], Anthony Cousien[2], Bakhao Ndiaye[3], Yougoudou Soukouna[3], Véronique Baclet[4], Isabelle Alcaraz[4], Philippe Choisy[4], Pascal Chaud[3], Annie Velter[5], Anne Gallay[5], Yazdan Yazdanpanah[1,4,6,7]

[1]ATIP-Avenir Inserm : "Modélisation, Aide à la Décision, et Coût-Efficacité en Maladies Infectieuses", France

[2]EA2694, Faculté Lille-Nord de France, Lille, France

[3]Institut de Veille Sanitaire, Lille, France

[4]Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Tourcoing, France

[5]Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France

[6]Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

[7]Université Denis Diderot, Paris, France

Corresponding author

Karen Champenois

ATIP-Avenir, Inserm U995

Parc Eurasanté

152 rue du Professeur Yersin

59120 Loos

FRANCE

karen.champenois@gmail.com

Running title: Risk factors for syphilis in men

Key words: Syphilis, STI, MSM, Case-control study, HIV

Funding: This work was supported by the GRSP (Groupe Régional de Santé Publique), Nord-Pas de Calais

Abstract

Background: Substantial increases in syphilis have been reported since the early 2000s in northern countries, particularly among MSM. We aimed to identify risk factors for early syphilis in men in a large urban area of northern France.

Methods: A matched case-control study was conducted in men aged ≥18 years. Cases were diagnosed with primary, secondary or early latent syphilis between 04/2008 and 06/2010. Controls sought care in an STIs clinic or were followed in an HIV clinic. Controls had no history of and tested negative for syphilis. They were matched to cases for age, sexual orientation and HIV status. Multivariate conditional logistic regression models were used to identify risk factors for early syphilis.

Results: 59 patients with early syphilis were enrolled. Average age was 37; 97% were MSM and 47% were HIV-infected. For analysis, 53 cases and 90 controls were included. Factors associated with syphilis were: low educational attainment (OR=5.38 [1.94-14.94], p=0.001), receptive oral sex with casual male partners without a condom (OR=8.36 [1.92-36.36], p=0.005) and anal sex toy use with casual male partners (OR=19.43 [3.52-107.26], p=0.0007). Seeking of sex partners online (5.17 [1.33-20.11]) and use of poppers (OR=2.2 [1.1-4.3]) and erectile dysfunction drugs (OR=1.9 [1.0-13.2]) were associated with syphilis only in univariate analysis.

Conclusion: Receptive oral sex without a condom and use of anal sex toys were identified as presenting a major risk of syphilis infection. Although these practices have been shown to present low risk of HIV transmission, the general public is unaware of their impact on transmission of other STIs.

Introduction

Resurgence of sexually transmitted infections (STIs), particularly syphilis, has been observed in North America [1-5] and Western Europe [6-9] since the late 1990s. It is concentrated mainly in urban areas and affects men who have sex with men (MSM). In France, a syphilis outbreak has been observed since 2000; MSM account for 80% of syphilis cases and half of them are infected with HIV [10]. This trend in northern France has followed the national pattern, with a steady increase in cases despite information and prevention campaigns. In 2007, the year of our study initiation, the French STI sentinel surveillance system recorded 570 cases of syphilis in France, with 86 (15%) of them in northern France, i.e. a 7-fold increase since 2001 [11].

There is concern that the HIV incidence may accompany escalating STI rates. The resurgence of STIs and syphilis is related to an increase in sexual risk-taking in MSM that may also increase the HIV incidence [1, 9, 12]. Furthermore, like other ulcerative STIs, syphilis increases the risk of transmission and acquisition of HIV by 2- to 3-fold each [13]. Similarly, syphilis also increases the risk of acquiring hepatitis C virus [14-15].

Since the recent outbreaks, several studies have identified risk factors for syphilis infection, involving sexual behavior and venues frequented for meeting sex partners [3-5, 9, 16-23]. However, only a few of them used a case-control design [5, 18, 20, 22-23] to assess the impact of these risk factors on syphilis infection. In France, little is known about the role of venues for meeting sex partners in the spread of syphilis infection, and no case-control study has been conducted to measure the risk of sexual behavior in syphilis infection. With the aim of better understanding the high incidence of syphilis, and informing populations and taking preventive measures, the purpose of this study was to assess risk factors for early syphilis infection, including venues and sexual behavior, in men of a large urban area in northern France.

Methods

Study population

A case-control study was conducted from April 2008 to June 2010. Eligible participants were men aged ≥18 years living and/or working during the previous six months within a 20 km radius from the city of Lille, the largest urban area in northern France (around 1 million of inhabitants). A case was defined as a male with a diagnosis of early syphilis (primary, secondary or latent syphilis that can be dated ≤1 year [24]) based on clinical examination and serological evaluation (*Treponema pallidum* hemagglutinations assay, TPHA and venereal disease research laboratory, VDRL). History of clinical signs consistent with primary or secondary syphilis, or negative results of syphilis testing documented in the previous 12 months attested to early latent syphilis. A control was a man not infected with syphilis at enrollment (VDRL=0) and with no history of syphilis infection. Persons with a history or current diagnosis of other STIs were accepted. Controls were recruited in the study when they sought care for three situations: 1) clinical signs suggesting STIs; 2) HIV testing after taking sexual risks; and 3) HIV disease follow-up if they were HIV-infected. HIV serostatus was checked for all the non HIV-positive participants.

Cases were recruited at the time of syphilis diagnosis from an STIs clinic, an HIV/infectious diseases outpatient clinic, and dermatology departments of urban area hospitals, as well as from two general practitioners engaged in HIV care in the Lille metropolitan area and in the Lille voluntary counseling and testing center. For each case, two controls were consecutively selected among eligible patients who sought care within six months of the corresponding case enrollment, with a maximum of three controls for certain cases.

Since sexual behavior may differ according to sexual orientation and age, and in light of the known association between HIV and syphilis [3, 13, 22, 25-27], controls were matched to

cases for sexual orientation (MSM; men who were strictly heterosexual), age (18-29; 30-49; ≥50-years-old) and HIV status (positive; negative).

Assuming an exposure rate of 50% among controls (i.e. for sperm exposure after oral sex in MSM, as reported in a French study on MSM [28]), a two-tailed significance level of 5% and a power level of 80%, enrollment of 49 cases and 98 controls was expected to detect a minimal odds ratio (OR) of 3.

Written informed consent was obtained from all eligible participants and the study received ethical approval from two French data protection authorities (CCTIRS and CNIL).

Data collection

Data were collected using two standardized questionnaires. The first was completed by the practitioner and included clinical and serological data on syphilis, HIV and other STIs (histories and co-infections). The second was completed by participants (i.e. self-questionnaire) and included socio-demographic characteristics, venues frequented for meeting sex partners, sexual behavior and information on sexual partners during the six months prior to inclusion.

Venues for meeting sex partners were classified as: (i) internet venues, i.e. websites and chat rooms, and phone sex lines; (ii) venues with sex, i.e. sex clubs, bathhouses, commercial venues with backrooms and public cruising areas; (iii) venues without sex, i.e. bars, dance clubs without place to have sex and private parties. Geographic location of frequented venues was requested and classified as follows for analysis: France only, Belgium (a foreign country very close to Lille) and other countries.

Data on sexual behavior in the last six months included information on sexual partners, sexual practices with casual partners, i.e. oral sex (receptive, insertive, protected or not), anal sex (receptive, insertive, protected or not), and use of sex toys.

Statistical analysis

First, cases of syphilis were described using medians and interquartile ranges (IQR) for continuous data, and numbers and proportions for categorical data. Next, univariate conditional logistic regression was used to determine crude disease-"exposure" associations by estimating the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) based on the matched design. Variables with p-values <0.20 were submitted to a multivariate conditional logistic regression model. Backward stepwise regression procedures were used to identify the final multivariate model with factors associated significantly and independently with syphilis diagnosis. P-values ≤0.05 (two-tailed) were considered significant. Analyses were performed with SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

As anticipated, many men regularly engaged in several types of sexual behavior. Over 80% of MSM participating in the study had casual sex partners and reported having oral sex with them. Furthermore, 67 of 69 (97%) MSM who practiced anal intercourse without a condom had unprotected insertive oral sex (data not shown). Figure 1 confirms the association between having casual partners and practicing oral and anal sex without a condom. We therefore created two unique categorical variables for sexual practices. The first variable targeted oral sex and anal sex toy use and was constructed as follows: no casual sex partners (CP); at least one CP but no oral sex, or oral sex exclusively using a condom; at least one CP and only insertive oral sex without a condom; at least one CP and receptive oral sex without a condom (regardless of insertive oral sex); at least one CP, oral sex without a condom and anal sex toy use. The second variable targeted anal intercourse and was constructed as follows: no CP; at least one CP but no oral sex or oral sex exclusively with a condom; at least one CP and only insertive oral sex without a condom; at least one CP, receptive oral sex without a condom (regardless of insertive oral sex) and no anal intercourse or anal intercourse but

always using a condom; at least one CP, oral sex without a condom and anal intercourse without a condom. Results of multivariate models with sexual practices grouped under these two variables were compared with results of the model that included each sexual practice separately.

Initially, regression analysis was performed only for patients without missing data (complete case analysis). Here, missing data for each variable ranged from 1 to 10%. This may decrease the precision of confidence intervals around OR point estimates. Therefore, a second analysis was performed in which missing data were estimated from observed data using the multiple imputation technique [29-30]. Five complete data sets were created and OR were the means of five distinct analyses. Multiple imputations were performed with R software version 2.8, MICE package (http://cran.r-project.org/web/packages/mice/index.html).

Results

Description of syphilis cases (Table 1)

During the study period, 74 patients with syphilis were enrolled by practitioners working at the study sites. Fifteen cases were excluded because they did not fulfill study criteria: eight men had late latent syphilis (>1 year duration) or the date of onset of syphilis could not be determined, one had tertiary syphilis and six were living or working beyond the 20 km radius around the city of Lille.

Overall, 59 men with early syphilis were included: 59% of them were between 30- and 49-years-old; most of them (97%) defined themselves as MSM and only two (3%) stated they were exclusively heterosexual. Eleven (19%) were diagnosed at the primary stage of syphilis, 32 (54%) at the secondary stage, and 16 (27%) at the early latent stage. One-third of patients had a history of syphilis, 40% had another STI, especially gonorrhea or chlamydia, and 48% were infected with HIV.

Identification of risk factors in the univariate analysis

Etiologic analysis was conducted in 53 cases and 90 controls (Table 2). Two cases did not complete the self-questionnaire. For four cases over 50 years of age, we found no matched controls (i.e. three HIV-infected patients and the two heterosexuals).

Distributions of matched variables did not differ between cases and controls (Table 2). Controls had no history of syphilis; however, 19 (21%) had a history of other STIs (vs. 45% of cases, p=0.0005).

In univariate analysis, compared to controls, cases had a lower educational attainment (51% had a high school level or below vs. 28% of controls, OR=2.63 [1.26-5.56], p=0.009; Table 3). Cases used internet venues more often than controls for meeting sex partners (62% vs. 43% of controls, OR=5.17 [1.33-20.11], p=0.02). We found a trend toward greater risk of

syphilis in cases who had used more non-French venues, especially Belgian, than controls, but the association was not significant (22% vs. 15% in controls, p=0.37). A large proportion of patients used recreational drugs before or during sex. Compared to controls, cases consumed more poppers and erectile dysfunction drugs than controls (poppers: 53% vs. 30% of controls, OR=2.17 [1.11-4.26], p=0.02; erectile dysfunction drugs: 21% vs. 6% of controls, OR=1.94 [0.96-13.18], p=0.06). However, cases less often drank alcohol before or during sex (51% vs. 66% of controls, OR=0.36 [0.25-0.53], p<0.0001).

Overall, 81% of MSM who participated in this study stated that they had had at least one casual male partner in the six months prior to enrollment, and the median number of casual partners was estimated at 5 (interquartile range, 2-10). Compared to controls, cases had more often casual partners (92% vs. 74% of controls, OR=5.06 [1.47-17.37], p=0.01). They also had more frequent receptive oral sex without a condom (85% vs. 62% of controls, OR=3.32 [1.35-8.17], p=0.009), anal sex without a condom (60% vs. 41% of controls, OR=3.04 [1.21-7.64], p=0.02), and more often used anal sex toys (38% vs. 18% of controls, OR=2.88 [1.26-6.61], p=0.01).

Identification of risk factors in the multivariate analysis (Table 4)

Regardless of how sexual practices were introduced into the model, a low educational attainment was associated with higher risk of syphilis, with ORs ranging from 4.81 to 5.38, ($p \leq 0.002$). Alcohol consumption before or during sex was lower in syphilis cases; ORs ranged from 0.29 to 0.32 ($p \leq 0.03$). When sexual practices were introduced into the model one by one (Model 1), we observed a trend toward higher risk of syphilis for receptive oral sex with casual partners without a condom (OR=4.86; [1.63-14.48]) and with anal sex toy use (OR=2.72; [1.01-7.32]) in the preceding six months. When the categorical variable for sexual behavior targeting oral sex and anal sex toys was used (Model 2), receptive oral sex with

casual partners and without a condom was found to be associated with syphilis without anal sex toy use (OR=8.36 [1.92-36.36], p=0.005), and with anal sex toy use (OR=19.43 [3.52-107.26], p=0.0007) compared to no casual partners. When the categorical variable targeting oral sex and anal intercourse was used (Model 3), we again found that receptive oral sex with casual partners without a condom was associated with syphilis without anal intercourse without a condom (OR=10.74 [2.14-53.86], p=0.003), and with anal intercourse without a condom (OR=10.07 [2.28-44.53], p=0.002) compared to no casual partner.

It is noteworthy that internet venues, and poppers and erectile dysfunction drug consumption were not found to be associated with syphilis in multivariate analysis. These variables are associated with high-risk sexual practices. For example, 89% of men who recruited sex partners by internet websites in the prior six months reported oral sex without a condom, versus 71% of men who did not go on such websites (p=0.01). Likewise, 93% and 100% of men using poppers or erectile dysfunction drugs before or during sex reported oral sex without a condom, versus 67% (p=0.0004) and 73% (p=0.03) of men who did not use such drugs, respectively.

Discussion

In this case-control study, we found that, in the Lille metropolitan area of northern France, independent risk factors for early syphilis infection in MSM include low educational attainment and receptive oral sex without a condom, along with anal sex toy use with casual partners.

A low educational attainment as a risk factor for syphilis is consistent with the literature [20]. Several studies identified unprotected oral sex as a risk factor for syphilis infection [16, 19, 31]. Others found that syphilis infection is associated with the number of oral sex partners [18, 20]. Because the risk of HIV transmission is lower with oral sex than anal sex [32], MSM wrongly consider oral sex as safe. Nevertheless, syphilis transmission was attributed to oral sex in 20% and 46% of cases in MSM in studies conducted in Chicago [16] and Northern Ireland [9], respectively. We found unprotected receptive oral sex, but not insertive oral sex, to be associated with syphilis infection. This may be related to the lack of statistical power of our study and the small number of men who had exclusively insertive sex (n=9). Nevertheless, the difference in the force of association between unprotected insertive and receptive oral sex is of interest.

In the present study, when sexual behavior variables were singly introduced into the model (Model 1), anal sex toy use was independently associated with syphilis infection. When sexual behavior was introduced as a categorical variable into the model (Model 2), the force of the association of "receptive oral sex without a condom and anal sex toy use with casual partners" was consequently higher than the force of the association of "receptive oral sex without a condom and no anal sex toy use". Sex toys are often used by MSM during solo and partnered sexual activities to enhance the sexual experience [33]. Seen as a way to reduce HIV risk acquisition by many MSM [34], sex toy use has been described in the past as a risk

factor for hepatitis C infection [35], lymphogranuloma venereum proctitis infection [36] and HIV infection [37]. To our knowledge, this is the first study identifying use of anal sex toys as a risk factor in syphilis infection.

Studies on syphilis in MSM reported unprotected anal sex at high frequency [5, 20, 38-41]. Imrie et al. [20] showed an association between syphilis infection and inconsistent condom use during receptive anal sex. Paz-Bailey et al. [5] found an association between early syphilis infection and unprotected anal sex at venues with sex (bathhouses, private sex parties, public cruising sites) only in univariate analysis. In our study, practice of anal sex, with or without a condom, in addition to unprotected receptive oral sex with casual partners was found to be an independent risk factor for syphilis infection. However, only two MSM reported unprotected anal sex but protected oral sex; consequently, we were unable to assess the specific association between unprotected anal intercourse and syphilis infection.

In the present study, poppers and erectile dysfunction drugs were associated with syphilis in univariate analysis. However, these factors were associated with high-risk sexual behavior and increased syphilis infection risk through such behavior; as a result they were not independent risk factors of syphilis infection. Several studies reported the use of these recreational drugs as risk factors for unsafe sex, and in particular unprotected anal intercourse in MSM, HIV and STIs [42-46]. Likewise, use of the internet to meet sex partners was associated with syphilis transmission only in univariate analysis, since it is more likely to be associated with high-risk sexual behavior. The association between internet use and syphilis infection has been demonstrated in the past [4, 17-18, 20, 47]; contact with sex partners online is associated with anonymous encounters, substance use and unprotected sex [48-49]. The internet respects anonymity, with no discrimination or stigma concerning HIV status and sexual identity. Some HIV-positive men use it to filter sex partners via seropositivity status so

as to have sex without a condom [50]. Consequently, ad websites and chat rooms, gay or not, are relevant settings for diffusing and expanding prevention-related messages.

Surprisingly, alcohol use before and during sex was found to be significantly lower in syphilis cases. Such an association has been described, though not in detail, in few studies [4-5, 43]. On the contrary, other studies found an association between excessive alcohol use and syphilis infection [3, 51]. In our study, this association was not related to a negative association between alcohol and consumption of other recreational drugs (i.e. alcohol and recreational drugs were not associated; data not shown). Heavy drinking remained protective (data not shown). This association should be further evaluated.

Our study had several limitations. First, heterosexual men diagnosed with syphilis were too few (n=2) and thus the analysis was restricted to MSM. Second, the challenge in case-control studies is to select the appropriate control group. Recruiting controls from same medical settings is the most feasible method for finding sexually active MSM. However, in this population, the prevalence of at-risk sexual behavior may be high, thus leading to an underestimate of the association between risk factors and syphilis infection. Nevertheless, most risk factors identified in our study were consistent with those reported in the literature [4-5, 16, 20]. Third, a lack of contrast in the sexual behaviors of participating men creates feasibility issues when attempting to evaluate the impact of specific variables such as anal sex in syphilis transmission. Fourth, sample size of the reference groups of categorical variables targeting sexual behavior was small. This may lead to a lack of precision in the estimate points and confidence intervals. Fifth, in this study, data were collected within a retrospective period of six months to account for the duration of early syphilis (≤1 year duration), while limiting recall bias. However, recall bias cannot be excluded. A self-questionnaire was used to

collect data on sexual practices and venues to reduce the proportion of socially desirable responses and underreporting of stigmatized behaviors [52]. Finally, to deal with missing data, to retain all cases in analysis and improve statistical power and precision, multiple imputations were used [29]. Associations found in complete case analysis were the same as those using multiple imputations (data not shown), indicating that our results are robust. Furthermore, the proportion of missing data was no different between cases and controls for each variable, and the non-response bias may be negligible.

In MSM in northern France, risk factors for early syphilis infection include a low educational attainment, practice of receptive oral sex without a condom and use of anal sex toys with casual partners. In light of the relatively high proportion of men reporting previous syphilis or other STIs in both cases and controls, these findings support the hypothesis that sexual risk behavior remains very common. Risks factors identified were behavior shown to have low risk of HIV transmission. Thus, intensive health promotion and education is needed when addressing sexual risk behavior and route of transmission, not only of HIV, but also of STIs. The internet is largely used to meet sex partners and might be an excellent tool of information, and education. The present study adds to our knowledge of transmission of syphilis in MSM in northern France, and suggests the need for innovative prevention programs specifically aimed at limiting expansion of syphilis in this community.

Acknowledgments

We thank the organizations AIDES, Sida-Info-Service, SNEG and Spiritek for their implication in the prevention and testing campaign conducted in parallel with this study.

We thank the anonymous and free testing center (Ciddist) of Lille and all physicians who participated in the study.

We thank Clémence de Baudoin for her help at the beginning of the study and Alain Duhamel for statistical advice.

References

1. Chesson HW, Dee TS, Aral SO. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. *Sex Transm Dis* 2003,**30**:419-424.
2. Williams LA, Klausner JD, Whittington WL, *et al.* Elimination and reintroduction of primary and secondary syphilis. *Am J Public Health* 1999,**89**:1093-1097.
3. Jayaraman GC, Read RR, Singh A. Characteristics of individuals with male-to-male and heterosexually acquired infectious syphilis during an outbreak in Calgary, Alberta, Canada. *Sex Transm Dis* 2003,**30**:315-319.
4. Wong W, Chaw JK, Kent CK, *et al.* Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sex Transm Dis* 2005,**32**:458-463.
5. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, *et al.* A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association With HIV infection. *Sex Transm Dis* 2004,**31**:581-587.
6. Abraham B, Marih L, Thevenet S, *et al.* Outbreak of syphilis among HIV-infected patients: descriptive data from a Parisian hospital. *Sex Transm Dis* 2005,**32**:718-719.
7. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* 2004,**80**:255-263.
8. Sasse A, Defraye A, Ducoffre G. Recent syphilis trends in Belgium and enhancement of STI surveillance systems. *Euro Surveill* 2004,**9**:6-8.
9. Simms I, Fenton KA, Ashton M, *et al.* The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis* 2005,**32**:220-226.
10. Institut de veille sanitaire I. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 – Rénago, Rénachla et RésIST. 2010. Available at http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist.htm.
11. Institut de veille sanitaire I. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2007 – Rénago, Rénachla et RésIST. 2009. Available at http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist.htm.
12. Boily MC, Bastos FI, Desai K, *et al.* Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after the wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections: results from mathematical models. *Sex Transm Dis* 2004,**31**:100-113.
13. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis* 2001,**28**:579-597.
14. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, *et al.* Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2005,**41**:395-402.
15. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, *et al.* Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010,**24**:1799-1812.
16. Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex--Chicago, Illinois, 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004,**53**:966-968.
17. Aynalem G, Smith L, Bemis C, *et al.* Commercial sex venues: a closer look at their impact on the syphilis and HIV epidemics among men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2006,**82**:439-443.

18. Bellis MA, Cook P, Clark P, *et al.* Re-emerging syphilis in gay men: a case-control study of behavioural risk factors and HIV status. *J Epidemiol Community Health* 2002,**56**:235-236.
19. Emerson CR, Lynch A, Fox R, *et al.* The syphilis outbreak in Northern Ireland. *Int J STD AIDS* 2007,**18**:413-417.
20. Imrie J, Lambert N, Mercer CH, *et al.* Refocusing health promotion for syphilis prevention: results of a case-control study of men who have sex with men on England's south coast. *Sex Transm Infect* 2006,**82**:80-83.
21. Jin F, Prestage GP, Kippax SC, *et al.* Epidemic syphilis among homosexually active men in Sydney. *Med J Aust* 2005,**183**:179-183.
22. Farley TA, Kahn RH, Johnson G, *et al.* Strategies for syphilis prevention: findings from surveys in a high-incidence area. *Sex Transm Dis* 2000,**27**:305-310.
23. Fleming DT, Levine WC, Trees DL, *et al.* Syphilis in Atlanta during an era of declining incidence. *Sex Transm Dis* 2000,**27**:68-73.
24. Couturier E, Michel A, Basse-Guérineau A, *et al.* Surveillance de la syphilis en France 2000-2002. In: *Rapport InVS*. Saint-Maurice; 2003.
25. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, *et al.* 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.
26. van Veen MG, Koedijk FD, van der Sande MA. STD coinfections in The Netherlands: Specific sexual networks at highest risk. *Sex Transm Dis* 2010,**37**:416-422.
27. Prestage G, Kippax S, Jin F, *et al.* Does age affect sexual behaviour among gay men in Sydney, Melbourne and Brisbane, Australia? *AIDS Care* 2009,**21**:1098-1105.
28. Velter A, Bouyssou-Michel A, Pillonel J, *et al.* Baromètre gay 2005 : enquête auprès des hommes fréquentant les lieux de rencontre gay franciliens. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2006,**25**:178-180.
29. Little R, Rubin D. *Statistical analysis with missing data*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2002.
30. Donders A, Van der Heijden G, Stijnen T, *et al.* Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol* 2006,**59**:1087-1091.
31. Martinelli CV, Tognetti L, Colao G, *et al.* Syphilis with HIV in Florence, 2003-2009: a 7-year epidemiological study. *Epidemiol Infect* 2011:1-4.
32. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, *et al.* Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sex Transm Dis* 2002,**29**:38-43.
33. Rosenberger JG, Schick V, Herbenick D, *et al.* Sex Toy Use by Gay and Bisexual Men in the United States. *Arch Sex Behav* 2011.
34. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, *et al.* Beyond anal sex: sexual practices associated with HIV risk reduction among men who have sex with men in Boston, Massachusetts. *AIDS Patient Care STDS* 2009,**23**:545-550.
35. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010,**52**:1497-1505.
36. Perenboom RM. Lymphogranuloma venereum proctitis: An emerging sexually transmitted disease in HIV-positive men in the Netherlands. *Drugs Today (Barc)* 2006,**42 Suppl A**:43-45.
37. Kippax S, Campbell D, Van de Ven P, *et al.* Cultures of sexual adventurism as markers of HIV seroconversion: a case control study in a cohort of Sydney gay men. *AIDS Care* 1998,**10**:677-688.

38. Jin F, Prestage GP, Zablotska I, *et al.* High incidence of syphilis in HIV-positive homosexual men: data from two community-based cohort studies. *Sex Health* 2009,**6**:281-284.
39. Ivens D, Patel M. Incidence and presentation of early syphilis diagnosed in HIV-positive gay men attending a central London outpatients' department. *Int J STD AIDS* 2005,**16**:201-202.
40. Leber A, MacPherson P, Lee BC. Epidemiology of infectious syphilis in Ottawa. Recurring themes revisited. *Can J Public Health* 2008,**99**:401-405.
41. Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Infect* 2001,**77**:311-313.
42. Colfax G, Vittinghoff E, Husnik MJ, *et al.* Substance use and sexual risk: a participant- and episode-level analysis among a cohort of men who have sex with men. *Am J Epidemiol* 2004,**159**:1002-1012.
43. Mansergh G, Flores S, Koblin B, *et al.* Alcohol and drug use in the context of anal sex and other factors associated with sexually transmitted infections: results from a multi-city study of high-risk men who have sex with men in the USA. *Sex Transm Infect* 2008,**84**:509-511.
44. Chu PL, McFarland W, Gibson S, *et al.* Viagra use in a community-recruited sample of men who have sex with men, San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,**33**:191-193.
45. Paul JP, Pollack L, Osmond D, *et al.* Viagra (sildenafil) use in a population-based sample of U.S. men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2005,**32**:531-533.
46. Ostrow DG, Plankey MW, Cox C, *et al.* Specific sex drug combinations contribute to the majority of recent HIV seroconversions among MSM in the MACS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**51**:349-355.
47. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, *et al.* Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2006,**42**:337-345.
48. Kakietek J, Sullivan PS, Heffelfinger JD. You've got male: internet use, rural residence, and risky sex in men who have sex with men recruited in 12 U.S. cities. *AIDS Educ Prev* 2011,**23**:118-127.
49. Mettey A, Crosby R, DiClemente RJ, *et al.* Associations between internet sex seeking and STI associated risk behaviours among men who have sex with men. *Sex Transm Infect* 2003,**79**:466-468.
50. Davis M, Hart G, Bolding G, *et al.* Sex and the Internet: gay men, risk reduction and serostatus. *Cult Health Sex* 2006,**8**:161-174.
51. Li D, Jia Y, Ruan Y, *et al.* Correlates of incident infections for HIV, syphilis, and hepatitis B virus in a cohort of men who have sex with men in Beijing. *AIDS Patient Care STDS* 2010,**24**:595-602.
52. Catania JA, Gibson DR, Chitwood DD, *et al.* Methodological problems in AIDS behavioral research: influences on measurement error and participation bias in studies of sexual behavior. *Psychol Bull* 1990,**108**:339-362.

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of men with early syphilis (n= 59)

Age, n (%)		
18 - 29 years	16	(27.1%)
30 - 49 years	35	(59.3%)
≥ 50 years	8	(13.6%)
Sexual identity, n (%)		
Homosexual	51	(86.4%)
Bisexual	6	(10.2%)
Heterosexual	2	(3.4%)
Syphilis stage at diagnosis, n (%)		
Primary	11	(18.6%)
Secondary	32	(54.2%)
Early latent (≤ 1 year duration)	16	(27.1%)
Clinical signs at diagnosis [a], n (%)	46	(78.0%)
Chancre	17	(28.8%)
Rash	30	(50.9%)
Other[b]	15	(25.4%)

Table 1 continued

Co-infection with another STI at diagnosis[c], n (%)	11	(18.6%)
Gonorrhea	1	(1.7%)
Chlamydia	5	(8.5%)
Human papillomavirus (HPV)	5	(8.5%)
Other[d]	2	(3.4%)
History of syphilis, n (%)	19	(32.2%)
History of another STI [c], n (%)	24	(40.7%)
Gonorrhea	10	(16.9%)
Chlamydia	7	(11.9%)
Human papillomavirus (HPV)	6	(10.2%)
Hepatitis B	5	(8.5%)
Genital herpes	5	(8.5%)
HIV serostatus, positive, n (%)	28	(47.5%)
HIV infection treated with HAART, n (%)	15	(53.6%)
CD4 cell count /mm^3, median [IQR]	536	[303-662]

IQR: interquartile range; STI: sexually transmitted diseases

[a] One patient may have several symptoms (sum of percentages >100%)

[b] Other clinical signs: uveitis, visual disturbances (5), inguinal lymphadenopathy (3); joint pain (2), fever (2); anal ulceration (1); urethritis (1); pharyngitis (1); plantar and thoracic lesions (1)

[c] One patient may have several STIs (sum of percentages >100%)

[d] Other co-infections: genital herpes (1); acute hepatitis C (1)

Table 2: Distribution of matched variables for cases of syphilis and controls

Matching characteristics	Cases, n=53	Controls, n=90
Age, n (%)		
18 - 29 years	15 (28.3%)	33 (36.7%)
30 - 49 years	34 (64.2%)	51 (56.7%)
≥ 50 years	4 (7.5%)	6 (6.6%)
Sexual identity, n (%)		
Man who have sex with men	53 (100.0%)	90 (100.0%)
Heterosexual	0	0
HIV serostatus, n (%)		
Negative	28 (52.8%)	58 (64.4%)
Positive	25 (47.2%)	32 (35.6%)

Table 3: Selected characteristics and behavior in the six months prior to inclusion associated with early syphilis, by univariate analysis.

	Cases, n=53		Controls, n=90		OR [95%CI][a]	p
Educational attainment						
College or university	26	49.1%	65	72.2%	ref.	
High school and below	27	50.9%	25	27.8%	2.63 [1.26-5.56]	0.009
Professional status						
Employed	36	67.9%	61	67.8%	ref.	
Unemployed	14	26.4%	21	23.3%	1.32 [0.57-3.06]	0.52
Student	3	5.7%	8	8.9%	0.84 [0.20-3.62]	0.81
Matrimonial status						
Single	36	67.9%	62	68.9%	ref.	
Married or in a free union	8	15.1%	15	16.7%	0.74 [0.27-0.50]	0.55
Other	9	17.0%	13	14.4%	1.15 [0.45-2.94]	0.78
Living alone	21	39.6%	43	47.8%	ref.	
Living with a man	22	41.5%	30	33.3%	1.50 [0.68-3.34]	0.32
Other	10	18.9%	17	18.9%	1.46 [0.53-3.98]	0.47

Table 3 continued

	Cases, n=53		Controls, n=90		OR [95%CI]	p	
Venues used to meet sex partners in the prior six months [b]							
Venues without sex	4	7.5%	16	17.8%	ref.		0.05
Venues with sex	13	24.5%	27	30.0%	1.51 [0.40-5.75]	0.54	
Internet venues	33	62.2%	39	43.3%	5.17 [1.33-20.11]	0.02	
Venue location[c]							
France	12	24.0%	28	34.1%	ref.		0.37
Belgium	8	16.0%	9	11.0%	2.18 [0.65-7.32]	0.21	
Other countries	3	6.0%	3	3.7%	2.31 [0.36-14.76]	0.38	
Missing data	27	54.0%	42	51.2%	–		
Recreational drug intake before or during sex in the prior six months [d] ***(vs. no intake)***							
Alcohol	27	50.9%	59	65.6%	0.36 [0.25-0.53]	<0.0001	
Poppers	28	52.8%	27	30.0%	2.17 [1.11-4.26]	0.02	
Erectile dysfunction drugs	11	20.8%	5	5.6%	1.94 [0.96-13.18]	0.06	
Cannabis	13	24.5%	15	16.7%	2.07 [0.76-5.65]	0.15	
Cocaine	5	9.4%	9	10.0%	0.94 [0.29-3.04]	0.92	

Table 3 continued

	Cases, n=53		Controls, n=90		OR [95%CI]	p	
Sex behavior with casual partners (CP) in the prior six months (vs. not to practice)							
Casual partners (CP)	49	92.4%	67	74.4%	5.06 [1.47- 17.37]	0.01	
Insertive oral sex without a condom	45	84.1%	63	70.0%	2.30 [0.96- 5.52]	0.06	
Receptive oral sex without a condom	45	84.5%	46	61.8%	3.32 [1.35- 8.17]	0.009	
Anal sex, always using a condom	13	24.5%	24	26.7%	2.02 [0.74- 5.55]	0.17	0.06
Anal sex without a condom	32	60.4%	37	41.1%	3.04 [1.21- 7.64]	0.02	
Anal sex toys	20	37.7%	16	17.6	2.88 [1.26- 6.61]	0.01	

[a] Odds ratios and 95% confidence intervals from univariate conditional logistic regression models, unless otherwise indicated.

[b] Three cases (5.7%) and 8 controls (8.9%) frequented no venues during the prior 6 months (OR=2.04 [0.30-13.80], p=0.46]

[c] Logistic regression model adjusted for age group and HIV serostatus. The high proportion of missing data did not enable imputations or conditional logistic regression analysis.

[d] Drugs consumed by ≥10% of the study population

Table 4: Characteristics associated with early syphilis in multivariate analysis. Variables on sexual behavior are introduced into the model in three ways: Model 1: each variable alone; Model 2: a unique categorical variable targeting oral sex and anal sex toy use with casual partners; Model 3: a unique categorical variable targeting oral sex and anal intercourse.

	Cases, n=53		Controls, n=90		OR [95%CI][a]	p
Model 1[b]						
Low educational attainment (high school and below)	27	50.9%	25	27.8%	5.24 [1.90- 14.42]	0.001
Alcohol intake before or during sex	27	50.9%	59	65.6%	0.32 [0.13-0.79]	0.01
Receptive oral sex without a condom with CP	45	84.9%	56	62.2%	4.86 [1.63- 14.48]	0.005
Anal sex toy use with CP	20	37.7%	16	17.8%	2.72 [1.01- 7.32]	0.05

Table 4 continued.

	Cases, n=53		Controls, n=90		OR [95%CI][a]	p
Model 2						
Low educational attainment (high school or below)	27	50.9%	25	27.8%	5.38 [1.94-14.94]	0.001
Alcohol intake before or during sex	27	50.9%	59	65.6%	0.32 [0.13-0.80]	0.02
No CP	4	7.6%	23	25.6%	ref.	
No oral sex or oral sex exclusively with a condom with CP	2	3.8%	4	4.4%	6.04 [0.59-62.22]	0.13
Only insertive oral sex without a condom with CP	2	3.8%	7	7.8%	3.07 [0.34-27.35]	0.31
Receptive oral sex without a condom with CP (and no anal sex toy use)	27	50.9%	41	45.6%	8.36 [1.92-36.36]	0.005
Receptive oral sex without a condom and anal sex toy use with CP	18	33.9%	15	16.6%	19.43 [3.52-107.26]	0.0007

Table 4 continued.

	Cases, n=53		Controls, n=90		OR [95%CI][a]	p
Model 3						
Low educational attainment (high school and below)	27	50.9%	25	27.8%	4.81 [1.84-12.55]	0.001
Alcohol intake before or during sex	27	50.9%	59	65.6%	0.29 [0.12-0.74]	0.03
No CP	4	7.6%	23	25.6%	ref.	
No oral sex, or oral sex exclusively with a condom, with CP	2	3.8%	4	4.4%	5.94 [0.60-59.22]	0.13
Only insertive oral sex without a condom, with CP	2	3.8%	7	7.8%	3.06 [0.37-25.70]	0.30
Receptive oral sex without a condom and no anal intercourse, or anal intercourse, always with a condom, with CP	15	28.2%	23	25.6%	10.74 [2.14-53.86]	0.003
Receptive oral sex without a condom and anal intercourse without a condom, with CP	30	56.6%	33	36.7%	10.07 [2.28-44.53]	0.002

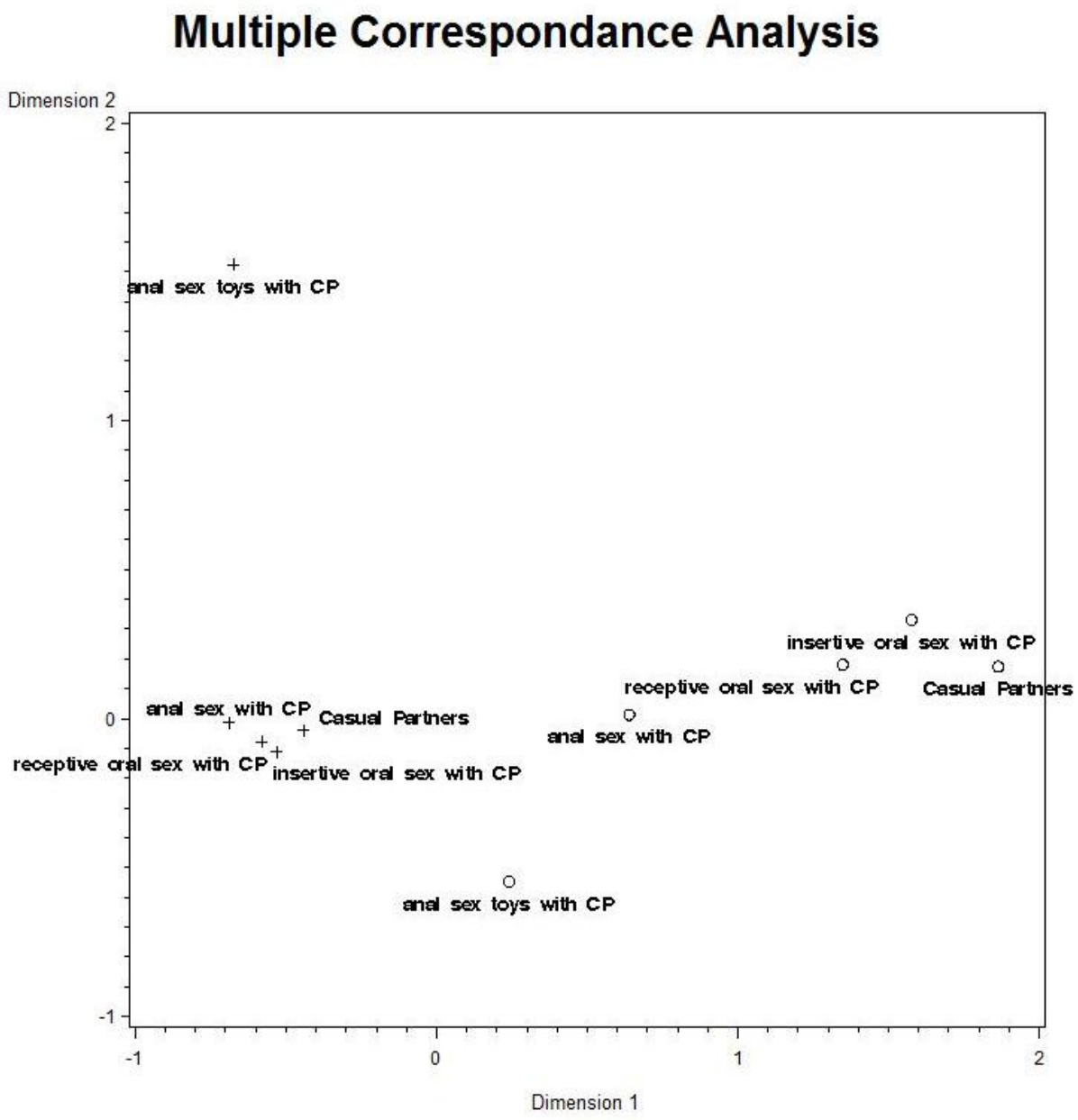
CP: casual sex partners

If not mentioned, oral sex is receptive with or without insertive oral sex.

[a] Odds ratios and 95% confidence intervals from multivariate conditional logistic regression models

[b] Two variables were removed from Model 1 because they were not statistically significant: Insertive oral sex without a condom with casual partners (OR=0.79 [0.11-5.51]) and Anal intercourse without a condom with casual partners (OR=0.89 [0.31-2.54])

Figure 1: Multiple correspondence analysis of sexual practices in men who participated in the study (n=143)



Legend of Figure 1

o have no casual partner (CP) or not do this sexual practice

+ have casual partners (CP) or do the sexual practice with casual partners (CP)

Multiple correspondence analysis (MCA) is an exploratory method that allows a multivariate categorical data description without linearity assumption. It identifies the variable modalities that can be grouped to establish one or several profiles that could explain or predict the outcome. The analysis performed mathematical procedures that allocate variable modalities in a space. The results are interpreted based on the observation of the proximity between variable modalities that determines patterns of association among them; when they are close, the frequency of co-occurrence is high.

Two axes were divided the space. The horizontal axis may be interpreted as “sexual activity”. On the right side of 0, MSM did not have casual partners or did not do the sexual practices. On the opposite, on the left side of 0, they had casual partners and did the sexual practices with them. Except to anal sex toy use, variables modalities of doing and not doing were very close to each other, respectively. In other terms, if MSM had casual partners they do oral sex and anal sex, but did not use systematically anal sex toys.

The vertical axis may be interpreted as “use anal sex toys with casual partners”. On the upper side of 0, MSM use anal sex toys; on the lower side of 0, they did not use them, other sexual practices being at the level of 0. Anal sex toys use was not associated with the practice of oral sex and anal sex with casual partners.

Discussion générale

Dans cette thèse, nous nous sommes d'abord intéressés à l'efficacité des traitements antirétroviraux puis au dépistage et à la prévention pour notamment mettre en évidence les limites des stratégies de dépistage et de prévention. A travers les cinq études, nous avons illustré l'évolution d'une partie de la recherche en épidémiologie sur le VIH ; dans la discussion, nous allons surtout revenir et discuter nos résultats sur le dépistage et la prévention.

Les limites actuelles des stratégies de dépistage

Plusieurs études de cette thèse étaient basées sur le constat qu'en France [67, 81, 99-100] comme en Europe [101-107], la proportion estimée de patients infectés par le VIH ne connaissant pas leur statut sérologique (ou n'étant pas suivis médicalement) est de l'ordre de 30%, et 24 à 39% des patients, selon les études, accèdent au système de soins à un stade avancé de la maladie. Nous avons montré que dans un échantillon représentatif des patients qui acquièrent le VIH en France (étude ANRS – Opportunités), 28% sont diagnostiqués à un stade avancé (16% en sida et 31% avec CD4<200/mm^3). Nous avons également montré une proportion importante d'opportunités manquées de dépistage chez les personnes qui appartenaient à un groupe à risque d'acquisition du VIH ou qui se présentaient avec des symptômes pouvant être associées au VIH. Seulement 21% des HSH et 8% des hétérosexuels avec des pratiques sexuelles à risque recevaient une proposition de test lors de leur contact avec une structure de soins. De même, 18% des patients qui consultaient pour des symptômes associés au VIH recevaient une proposition de test. Pourtant, 99% de ces patients ont des recours aux soins et plus de 90% dans l'année qui précède le diagnostic. Cette étude met en évidence une défaillance de la part des soignants pour identifier les personnes à risque de VIH, et si elles sont identifiées, pour leur proposer un test VIH.

Au niveau des patients, la raison principale de ne pas faire de dépistage est qu'ils ne se perçoivent pas à risque de VIH et du fait, ne notifient pas leur risque aux soignants [92]. Par ailleurs, des méta-analyses réalisées en Europe et aux Etats-Unis [90, 92] ont montré que de nombreux freins au dépistage existaient également au niveau des soignants. En plus du manque de temps et d'entrainement au dépistage, de la lourdeur de la procédure de consentement éclairé et du counseling, les auteurs rapportent un manque de confiance des soignants lorsqu'ils proposent un test. Les médecins généralistes notamment révèlent que soulever la question du dépistage du VIH est très anxiogène pour eux-mêmes et qu'ils préfèrent éviter le sujet. Cependant, les médecins ont également des difficultés à aborder le thème de la sexualité avec leurs patients [108-109].

Le dépistage généralisé de la population générale

Afin de diagnostiquer plus de personnes infectées et plus tôt dans l'évolution de leur maladie, comme les Etats-Unis [110-111], la France [112], par le biais de la HAS a recommandé en 2009 de dépister toutes les personnes de 15 à 70 ans au moins une fois. Lors d'un contact avec le système de soins, il s'agit de proposer le dépistage du VIH sans aucune notion de prise de risque. La proposition de dépistage devra être renouvelée annuellement auprès de certaines populations à risque comme les HSH ou les toxicomanes injecteurs. Le plan national de lutte contre le VIH/sida 2010 – 2014 [113] confirme les changements amorcés en termes de politique de dépistage : un dépistage en routine porté par les médecins généralistes, une incitation au dépistage renouvelé des populations à risque et l'extension de l'offre de dépistage avec le soutien des initiatives communautaires. Plusieurs études basées sur une modélisation dont une française [114-116], ont montré qu'un dépistage systématique du VIH en routine était efficace pour diagnostiquer plus tôt les personnes infectées par le VIH,

améliorer la survie des patients et limiter les transmissions secondaires à 10 ans ; de plus, cette stratégie est coût-efficace dès que la prévalence du VIH est ≥0,1%.

Etant donné le contexte économique actuel de restrictions budgétaires, même dans le domaine de la santé, ces résultats sur le coût-efficacité du dépistage sont à mettre en parallèle de notre évaluation médico-économique du coût d'un patient VIH selon le stade de sa maladie. Nous avons montré que les patients infectés par le VIH qui accèdent aux soins à un stade avancé de la maladie, donc qui n'ont pas la possibilité de commencer un traitement à un taux de CD4<500/mm^3 comme le préconisent actuellement les experts [67-68], ont une espérance de vie plus faible (23,8 ans pour les patients initiant un traitement à un taux de CD4<100/mm^3 versus 27,5 ans à un taux de CD4<500/mm^3). D'un point de vue sociétale, ces patients ont un coût de prise en charge plus élevé que les patients qui ont pu initier un traitement précocement et cette différence perdure les 12 premières années suivant le diagnostic (coût annuel moyen des patients initiant un traitement : 21 600€ à un taux de CD4<100/mm^3 versus 19 400€ à un taux de CD4<500/mm^3, données non actualisées).

Un dispositif de dépistage systématique de la population générale doit s'appuyer en premier lieu sur les médecins généralistes. Nous avons montré que 89% des patients nouvellement diagnostiqués avec le VIH consultaient un médecin généraliste au moins une fois par an dans les années qui précèdent le diagnostic et 84% des patients originaires d'un pays endémique d'Afrique Subsaharienne ; ces observations appuient la faisabilité de cette mesure. Cependant, il est important d'apporter aux soignants des preuves scientifiques en faveur d'un dépistage généralisé ; les résultats de notre étude sur les opportunités manquées de dépistage y contribuent, mais seuls, ils ne sont pas suffisants.

Il faut également tenter de lever les barrières discutées plus haut, et bien sûr informer et former les soignants au dépistage et à la connaissance des indicateurs de risque du VIH [117]. En cela, le dépistage systématique en routine ne stigmatise pas les personnes à risque à savoir les migrants récemment arrivés en France, les HSH et les toxicomanes injecteurs. Les recommandations de la HAS insistent sur la proposition du dépistage du VIH sans aucune notion de prise de risque. Cet aspect est important pour faciliter la proposition du dépistage par les soignants, et banaliser pour le patient / client comme pour le soignant le dépistage du VIH. De plus, il permet d'atteindre aussi les personnes infectées qui n'appartiennent pas à un groupe à risque - particulièrement les hommes hétérosexuels d'âge mûr - qui sont pourtant à haut risque de dépistage tardif [100]. Pour aller plus loin, le CDC [111, 118], l'UNAIDS [119] et en France, le conseil national du sida [120], ont proposé une stratégie « opt-out », dans laquelle le processus de consentement et de counseling pré-test serait allégé et le test pratiqué à moins que la personne ne le refuse. Le counseling qui est particulièrement important qu'elle que soit l'issue du test [121] est pratiqué lors de la remise du résultat. Cette stratégie en limitant la lourdeur du processus de consentement pourrait faciliter les soignants à prescrire ou pratiquer le dépistage de VIH. Elle pourrait être mise en place dans certains services comme les services prenant en charge les IST ou lors des bilans anténataux [122].

Quoiqu'il en soit, le dépistage systématique pose d'une manière générale des problèmes d'implantation. Les recommandations françaises ont été émises en octobre 2009, et ne sont toujours pas appliquées deux ans après. Une prévalence du VIH en population générale de l'ordre de 1 / 1 000 est probablement importante sur le plan populationnel mais faible sur le plan individuel : un médecin généraliste ne voit pas toujours l'intérêt d'un dépistage qui est positif 1 fois sur 1 000 car il est appliqué au niveau de l'individu. D'autre part, il existe actuellement une divergence parmi les scientifiques autour de la stratégie de dépistage

systématique. Un certain nombre de personnes en France et aux Etats-Unis sont plutôt en faveur d'une amélioration du dépistage ciblé pour des questions de faisabilité, de rentabilité et d'allocations de ressources [123-124]. Ils signalent notamment le faible impact d'une stratégie de dépistage systématique par rapport à une stratégie de dépistage ciblé [123]. D'où l'importance de continuer la recherche dans le champ du dépistage.

Dépistage répété pour les populations à risque, intérêt du dépistage communautaire

Considérons plus particulièrement la recommandation de dépistage répété pour les populations à risque [112]. Il s'agit cette fois de lever les freins au dépistage du VIH au niveau individuel [92]. Le fait déjà évoqué que les personnes ne se perçoivent pas à risque est une barrière au dépistage volontaire ; le principe de dépistage systématique permet donc d'augmenter la faisabilité d'un dépistage renouvelé dans cette sous-population. Il est également nécessaire de limiter la stigmatisation autour du VIH et de favoriser la discussion sur la maladie, son dépistage et la prévention, tout en assurant la confidentialité et la confiance mutuelle. En parallèle du dépistage systématique de routine dans les structures de soins, les recommandations vont dans le sens d'une extension de l'offre de dépistage [112, 120]. L'expérience communautaire d'un dépistage du VIH par les pairs auprès des HSH (étude ANRS - COM'TEST) s'est inscrite dans ce cadre.

Notre étude ANRS - COM'TEST a touché une population d'HSH sexuellement active et qui prenait beaucoup de risques sexuels. Cette population peut être classée en deux catégories, la première rassemble des clients qui prenaient des risques mais qui n'étaient pas ou peu dépistés pour le VIH. Cette nouvelle offre a donc permis d'atteindre un public non ou peu dépisté par d'autres structures. La seconde catégorie rassemble des clients qui prenaient des risques et qui se dépistaient régulièrement pour le VIH et une partie d'entre eux est venue plusieurs fois pour être dépistée dans le programme. Ces observations montrent que cette

offre est adaptée au dépistage répété. Les participants ont décrit le dépistage communautaire du VIH comme plus confortable, moins stressant que le dépistage conventionnel et ont rapporté être plus à l'aise et avoir été mieux écoutés. Nos résultats ont contribué à l'autorisation du dépistage communautaire du VIH auprès de populations spécifiques par un arrêté ministériel en novembre 2010 [98]. Il convient maintenant d'adapter ce qui a été réalisé dans cette étude à d'autres populations (migrants, toxicomanes, …) ou d'autres moyens de les atteindre. Les dépistages communautaires doivent émaner de la communauté et prendre en compte, en plus de la sexualité ou d'autres pratiques à risque d'acquisition du VIH, tous les éléments socioculturels liés à cette communauté. Des actions de prévention et de dépistage, hors les murs, c'est-à-dire en approchant le client sur des lieux de convivialité ou des lieux de sexe, doivent être évaluées en France. Des expériences américaines dans des saunas ou des lieux de sexe ont montré de bons résultats [125-127].

En parallèle de ces recommandations sur le dépistage généralisé et étendu, en supposant qu'elles soient appliquées et suivies et qu'ainsi on repère les personnes infectées et ce, suffisamment tôt pour optimiser la prise en charge, il est nécessaire pour limiter l'incidence du VIH, d'agir en amont au niveau préventif.

Dépistage comme moyen de prévention

Lorsqu'on parle prévention du VIH, on pense préservatif. Bien qu'il soit une barrière suffisante au VIH, les risques de déchirure ou de glissement lors du rapport sexuel limitent son efficacité et son efficacité est partielle contre d'autres agents d'IST. Cependant, il reste à juste titre la base de la prévention du VIH. Toutefois, les difficultés d'utilisation systématique du préservatif limitent fortement son impact sur l'incidence du VIH. Ces difficultés sont multiples : le préservatif limite la confiance entre partenaires, casse l'intimité, réduit le plaisir

[128]. Le préservatif est utilisé en fonction du risque associé à la pratique (le risque de transmission est moindre pour la fellation [129] et la proportion de fellations protégées est faible, de l'ordre de 10% dans l'enquête Presse Gay 2004 [88]), cependant le nombre de rapports non protégés augmente, notamment chez les HSH [88] et également en situation à risque. En effet, nous avons montré que plus d'un tiers des HSH qui ont participé à l'étude ANRS - COM'TEST n'utilisait pas de préservatif pour des rapports anaux avec des partenaires occasionnels séropositifs ou de statut inconnu.

L'utilisation non systématique du préservatif est complétée par d'autres méthodes de réduction des risques sexuels tels que le retrait pour éviter le contact avec le sperme plus contaminant et des comportements dit séro-adaptatifs, tels que serosorting ou positioning, décrit dans la communauté des homosexuels masculins [130-132]. Le serosorting est le choix de la pratique sexuelle (fellation, éjaculation ou non, pénétration, …) en fonction du statut sérologique connu ou perçu du partenaire (ou inversement, le choix du partenaire en fonction de la pratique souhaitée) ; le positioning est le choix du rôle insertif ou réceptif pour la pénétration anale en fonction du statut sérologique connu ou perçu du partenaire (ou inversement, le choix du partenaire en fonction de la pratique souhaitée). Par exemple, le partenaire séropositif ou séro-interrogatif est réceptif et le partenaire séronégatif est insertif. Pour être à moindre risque, les méthodes séro-adaptatives requièrent cependant le dévoilement du statut sérologique entre partenaires et nécessitent une certaine confiance dans le statut déclaré.

Depuis quelques années le dépistage et le traitement antirétroviral sont apparus comme des outils importants de prévention. Le dépistage est le point d'initiation de tout le processus de prévention. Si le dépistage révèle un test négatif, alors la personne qui reçoit ce résultat, en l'absence de prise de risque durant le délai de séroconversion, est à même de négocier le

« safer sex » à l'intérieur du couple ou avec ses partenaires occasionnels, et de mieux appréhender les stratégies de réduction des risques d'acquisition du VIH, et stratégies séro-adaptatives notamment. Si le dépistage révèle un test positif, et si le diagnostic de VIH est confirmé, alors la personne peut accéder aux soins spécialisés, à un traitement efficace avec les bénéfices individuels évoqués dans l'introduction, mais aussi une prise en charge sociale et psychologique de l'infection. Pour une grande majorité des patients séropositifs, la connaissance du statut sérologique entraine des changements et des adaptations spontanées dans les comportements sexuels pour limiter la transmission du virus aux partenaires [77]. Un ensemble d'interventions et de conseils de prévention, regroupés sous le terme de « prévention positive », accompagnent depuis quelques années les personnes vivant avec le VIH pour les aider à protéger leurs partenaires en fonction de leur sexualité, leur vie affective, et leurs conditions sociales [133-135].

D'un point de vue des associations communautaires qui font de la prévention, le dépistage peut également être considéré comme un aboutissement, la connaissance du statut sérologique se place en continuité de l'entretien de prévention centré sur la personne (sous réserve que la personne soit prête à recevoir le résultat du dépistage). Cette continuité permet également de limiter les « perdus de vue » que peuvent entrainer une orientation vers une autre structure de dépistage, d'autant plus si les personnes sont rejointes sur les lieux de sexe. Le besoin d'intégrer le dépistage dans le counseling notamment dans les actions de prévention de proximité avait en partie justifié la mise en place de l'étude ANRS – COM'TEST. L'étude que nous avons réalisée auprès des HSH, a d'ores et déjà montré que le dépistage communautaire du VIH est réalisable et bien accepté par la communauté. Un objectif secondaire de l'étude était d'évaluer l'impact d'un counseling adapté par les pairs assorti de la connaissance du statut sérologique sur les pratiques préventives à court et moyen terme ; les analyses sont en cours.

Le traitement antirétroviral des personnes séropositives pour le VIH a pour objectif de maintenir la réplication virale la plus basse possible. Il a été établi qu'une charge virale indétectable par les outils de mesure actuels, limiterait la transmission du virus [73, 136]. Un traitement efficace instauré très tôt dans l'évolution de la maladie et notamment en période de primo-infection, période où l'infectiosité est très forte, a tout son intérêt dans ce cadre. Cependant, ce qui est connu maintenant sous le nom de « Swiss statement », à savoir « les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace, ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle » [137], doit être nuancé par le fait que il ne s'agit pas d'une protection totale ; le risque de transmission n'est pas nul et cette information doit être communiquée avec le fait que cette mesure seule n'est pas suffisante comme protection du VIH et inefficace contre les IST. De plus, les études conduisant à ces conclusions ont été réalisées chez des couples hétérosexuels sérodiscordants [73, 136]. Les résultats ne sont donc pas extrapolables aux rapports entre hommes.

A l'échelle populationnelle, le concept offre un point de vue encourageant sur l'évolution de l'épidémie de VIH et notamment dans les régions endémiques. Nommé TasP pour Treatment as Prevention ou Test & treat lorsque le traitement antirétroviral est combiné à un dépistage universel, il promet une diminution certaine de l'incidence. Une étude de modélisation mathématique conduite par Granich *et al.* [138] a estimé qu'avec un programme de Test & treat mondial, l'infection par le VIH évoluerait vers une phase d'élimination dès cinq ans après sa mise en place et une prévalence mondiale inférieure à 1% à l'horizon 2060. Bien sûr un tel programme pose de nombreux problèmes de faisabilité, à savoir les proportions de patients dépistés, dépistés et liés aux structures de soins, dépistés, liés et retenus dans les structures de soins. Plusieurs études d'intervention (réelles) de type TasP ou Test & treat sont

en projet ou en cours actuellement, notamment dans les pays où le VIH est endémique. Ils confirmeront ou infirmeront les résultats promis.

Le dépistage est devenu d'autant plus important que des stratégies de traitement comme moyen de prévention de la transmission sexuelle du VIH en pré exposition chez des personnes séronégatives est à l'expérimentation [139-142]. D'abord les microbicides, antirétroviraux utilisés sous forme de gel vaginal ou rectal, ont récemment montrés des résultats encourageants après plusieurs résultats négatifs. Puis, la prophylaxie pré exposition (PreP), antirétroviraux par voie orale, ont également montré des résultats encourageants quant à son innocuité chez des femmes africaines et des HSH américains. La fréquence de dépistage dans la population qui va bénéficier de la PreP aura un impact important sur l'efficacité et le coût-efficacité de la PreP [143].

Dépistage du VIH mais aussi des autres IST

Le dépistage du VIH est donc un moyen de prévention ; c'est le moyen qui permet la connaissance du statut sérologique, qui doit être renouvelée dans les populations à risque. Cependant, le dépistage régulier du VIH doit être associé à celui des IST dans les populations à risque de co-infection et chez les personnes séropositives pour le VIH. Les IST augmentent les risques d'acquisition (susceptibilité de l'hôte) et de transmission (infectiosité du cas) sexuelles du VIH et ce d'autant plus que l'IST provoque des lésions ou des ulcérations comme la syphilis par exemple [87]. De plus, la co-infection IST - VIH modifie l'évolution clinique et sérologique de l'IST et/ou du VIH. Les cas de co-infections ne sont pas rares, par exemple, 13% des patients avec une infection à gonocoque et plus de 80% des patients avec une LGV sont séropositifs pour le VIH [144]. Nous avons observé que parmi les cas masculins de syphilis précoce dans la métropole lilloise, 47% étaient co-infectés par le VIH

(39% au niveau national). Nous avons montré que les facteurs de risque de transmission de la syphilis chez les HSH lillois étaient des pratiques sexuelles réputées à faible risque de VIH : la fellation réceptive sans préservatif et l'utilisation de jouets sexuels anaux [129, 145-146]. Une des principales limites des mesures de prévention évoquées ci-dessus, et également du préservatif, est la transmission d'IST. Il est primordial de recommander le dépistage régulier des IST quelque soit le statut VIH de la personne, et pourquoi pas un « pack dépistage » incluant le VIH et les virus des hépatites. Il faut également communiquer sur l'impact des IST sur le VIH, leur mode de transmission différent du VIH et les moyens de s'en protéger.

Conclusion et perspectives

A travers cette thèse, nous avons illustré l'évolution d'une partie de la recherche sur le VIH. Les traitements contre le VIH ont maintenant atteint un niveau élevé d'efficacité. Ils sont par ailleurs bien tolérés. Les études présentées dans cette thèse ont par contre montré des failles dans le système de dépistage actuel - stratégie de dépistage ciblé - avec des taux importants d'opportunités manquées de dépistage du VIH chez des patients nouvellement diagnostiqués, que ce soient des personnes appartenant à des groupes à risque d'acquisition du VIH ou des patients présentant des symptômes associés au VIH. Pourtant ces patients avaient des contacts avec le système de soins durant la période d'infection probable. Notre évaluation médico-économique, entre autres résultats, a confirmé l'impact de l'accès tardif aux soins du point de vue coût pour la société. En parallèle, nous avons expérimenté un dépistage communautaire du VIH réalisé avec des TROD par des pairs auprès des HSH. Cette étude a montré que ce dépistage atteint des hommes à risque peu ou pas dépistés pour le VIH dans d'autres structures et qu'il est adapté au dépistage répété. Enfin, nous avons montré que les facteurs de risque de transmission de la syphilis, chez les HSH, groupe le plus à risque de co-infections syphilis - VIH étaient des modes de transmission réputés à faible risque de VIH. Ces résultats modifient donc les messages de prévention, en particulier à propos des méthodes de prévention séro-adaptatives. L'ensemble de ces résultats est en faveur : 1) d'un dépistage systématique du VIH en routine porté par les structures de soins primaires, et notamment les médecins généralistes, renforcé par des offres particulières de dépistage adaptées aux populations spécifiques ; et 2) d'une prévention renforcée, faisant intervenir - en plus du counseling - le dépistage et notamment un « pack » comprenant le dépistage du VIH, des hépatites virales et des IST (au moins celles qui sont identifiables par sérologies), ainsi que le traitement des personnes séropositives pour VIH.

Toute méthode de prévention doit s'accompagner d'information et de conseils adaptés à la méthode en elle-même, à l'agent à prévenir et à la personne prévenue. Ces méthodes de prévention exposées dans cette partie, courantes ou à l'expérimentation dans les pays industrialisés, peuvent être combinées en fonction du groupe à risque et de l'histoire de la personne. Stratégies de réduction des risques ou prévention combinée, quelque soit la dénomination, elles doivent être connues de la population et plus particulièrement des populations à risque, comme le recommande France Lert et Gilles Pialoux dans leur rapport publié en 2009 sur la réduction des risques vis-à-vis du VIH [147]. Délaissée par les médecins, la prévention sur le terrain était l'œuvre des associations. Les traitements comme moyen de prévention et le dépistage de routine porté par les généralistes en premier lieu vont permettre aux soignants de reprendre une place dans le processus de prévention. Le rapport Lert & Pialoux recommande également la création de centres de santé sexuelle. Multidisciplinaires, ces centres seraient plus professionnels dans tous les types de prévention, pour tous les publics et du fait peut-être plus accessibles notamment pour les populations marginalisées telles que les transgenres.

Cette thèse a montré qu'à l'ère des traitements antirétroviraux efficaces, bien tolérés, mais coûteux, la prévention et le dépistage sont des enjeux de poids dans la maitrise de l'épidémie de VIH. Alors qu'une partie de la recherche s'oriente sur les moyens d'éradiquer les réservoirs de virus chez le patient hôte, une autre partie doit poursuivre dans la recherche observationnelle et interventionnelle en prévention et sur le dépistage.

Bibliographie

Les références ci-dessous sont les références de l'introduction et de la discussion de la thèse.

Les références citées dans les articles sont listées à la fin de chaque article.

1. Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. *J Infect Dis* 1983,**148**:339-345.
2. Masur H, Michelis MA, Greene JB, *et al.* An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981,**305**:1431-1438.
3. Dray-Spira R, Gueguen A, Lert F. Disease severity, self-reported experience of workplace discrimination and employment loss during the course of chronic HIV disease: differences according to gender and education. *Occup Environ Med* 2008,**65**:112-119.
4. Kadushin G. Gay men with AIDS and their families of origin: an analysis of social support. *Health Soc Work* 1996,**21**:141-149.
5. Peretti-Watel P, Spire B, Pierret J, *et al.* Management of HIV-related stigma and adherence to HAART: evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA 2003). *AIDS Care* 2006,**18**:254-261.
6. Preau M, Marcellin F, Carrieri MP, *et al.* Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003: results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS* 2007,**21 Suppl 1**:S19-27.
7. Bayer R. Public health policy and the AIDS epidemic. An end to HIV exceptionalism? *N Engl J Med* 1991,**324**:1500-1504.
8. Wachter RM. AIDs, activism, and the politics of health. *N Engl J Med* 1992,**326**:128-133.
9. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983,**220**:868-871.
10. Yarchoan R, Broder S. Development of antiretroviral therapy for the acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. A progress report. *N Engl J Med* 1987,**316**:557-564.
11. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987,**317**:185-191.
12. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, *et al.* The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987,**317**:192-197.
13. Lange J. Combination antiretroviral therapy. Back to the future. *Drugs* 1995,**49 Suppl 1**:32-37; discussion 38-40.
14. Staszewski S. Zidovudine and lamivudine: results of phase III studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995,**10 Suppl 1**:S57.
15. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997,**337**:734-739.

16. Danner SA, Carr A, Leonard JM, *et al.* A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med* 1995,**333**:1528-1533.
17. Vella S, Lazzarin A, Carosi G, *et al.* A randomized controlled trial of a protease inhibitor (saquinavir) in combination with zidovudine in previously untreated patients with advanced HIV infection. *Antivir Ther* 1996,**1**:129-140.
18. Lea AP, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996,**52**:541-546; discussion 547-548.
19. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003,**63**:769-802.
20. Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, *et al.* Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1996,**334**:1011-1017.
21. Falloon J, Piscitelli S, Vogel S, *et al.* Combination therapy with amprenavir, abacavir, and efavirenz in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients failing a protease-inhibitor regimen: pharmacokinetic drug interactions and antiviral activity. *Clin Infect Dis* 2000,**30**:313-318.
22. Yeni P. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,**34 Suppl 1**:S91-94.
23. Mocroft A, Sabin CA, Youle M, *et al.* Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic, 1987-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999,**21**:401-407.
24. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998,**338**:853-860.
25. Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, *et al.* Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet* 2003,**362**:877-878.
26. Keiser O, Taffe P, Zwahlen M, *et al.* All cause mortality in the Swiss HIV Cohort Study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *AIDS* 2004,**18**:1835-1843.
27. Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, *et al.* Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Med* 2005,**6**:396-402.
28. Saves M, Chene G, Ducimetiere P, *et al.* Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003,**37**:292-298.
29. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, *et al.* Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000,**14**:2723-2730.
30. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, *et al.* Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001,**358**:1322-1327.
31. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, *et al.* Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007,**356**:1723-1735.
32. Grund B, Peng G, Gibert CL, *et al.* Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009,**23**:1519-1529.
33. Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F, *et al.* Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010,**11**:308-317.
34. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010,**24**:1228-1230.

35. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, *et al.* The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001,**28**:232-239.
36. Duran S, Saves M, Spire B, *et al.* Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001,**15**:2441-2444.
37. Duran S, Spire B, Raffi F, *et al.* Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001,**2**:38-45.
38. Moatti JP, Spire B, Kazatchkine M. Drug resistance and adherence to HIV/AIDS antiretroviral treatment: against a double standard between the north and the south. *AIDS* 2004,**18 Suppl 3**:S55-61.
39. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000,**133**:21-30.
40. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**358**:2095-2106.
41. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, *et al.* Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008,**372**:646-655.
42. Sax PE, Tierney C, Collier AC, *et al.* Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009,**361**:2230-2240.
43. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, *et al.* Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:484-488.
44. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, *et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:1429-1441.
45. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, *et al.* Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**359**:339-354.
46. InVS. *Lutte contre le VIH/Sida et les infections sexuellement transmissibles en France - 10 ans de surveillance, 1996-2005. Synthèse*; 2007.
47. Cazein F, Lot F, Pillonel J, *et al.* Surveillance of HIV/AIDS infection in France, 2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2010,**45-46**:467-472.
48. Changes in the uptake of antiretroviral therapy and survival in people with known duration of HIV infection in Europe: results from CASCADE. *HIV Med* 2000,**1**:224-231.
49. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, *et al.* Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008,**300**:51-59.
50. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Clotet B, *et al.* Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS* 2008,**22**:2187-2198.
51. Yazdanpanah Y. Multidrug resistance: a clinical approach. *Curr Opin HIV AIDS* 2009,**4**:499-506.
52. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, *et al.* Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999,**353**:2195-2199.
53. ANRS. HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms. 2008. Available at http://www.hivfrenchresistance.org.
54. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. 2007. Available at http://hivdb.stanford.edu.

55. Van Laethem K, De Luca A, Antinori A, *et al.* A genotypic drug resistance interpretation algorithm that significantly predicts therapy response in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2002,**7**:123-129.
56. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, *et al.* High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009,**49**:1441-1449.
57. Perno CF, Cozzi-Lepri A, Balotta C, *et al.* Secondary mutations in the protease region of human immunodeficiency virus and virologic failure in drug-naive patients treated with protease inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2001,**184**:983-991.
58. Abecasis AB, Deforche K, Bacheler LT, *et al.* Investigation of baseline susceptibility to protease inhibitors in HIV-1 subtypes C, F, G and CRF02_AG. *Antivir Ther* 2006,**11**:581-589.
59. Holguin A, Alvarez A, Soriano V. High prevalence of HIV-1 subtype G and natural polymorphisms at the protease gene among HIV-infected immigrants in Madrid. *Aids* 2002,**16**:1163-1170.
60. Vergne L, Stuyver L, Van Houtte M, *et al.* Natural polymorphism in protease and reverse transcriptase genes and in vitro antiretroviral drug susceptibilities of non-B HIV-1 strains from treatment-naive patients. *J Clin Virol* 2006,**36**:43-49.
61. Descamps D, Chaix ML, Andre P, *et al.* French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naive chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**38**:545-552.
62. Descamps D, Chaix ML, Montes B, *et al.* Increasing prevalence of transmitted drug resistance mutations and non-B subtype circulation in antiretroviral-naive chronically HIV-infected patients from 2001 to 2006/2007 in France. *J Antimicrob Chemother* 2010,**65**:2620-2627.
63. Guiguet M, Boue F, Cadranel J, *et al.* Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009,**10**:1152-1159.
64. Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, *et al.* Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008,**197**:1145-1155.
65. Phillips A, Pezzotti P. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004,**18**:51-58.
66. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2011. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf.
67. Yéni P. *Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommendations du groupe d'experts*. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion; 2010.
68. Cain LE, Logan R, Robins JM, *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.
69. Delfraissy J. *Rapport 2002. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommendations du groupe d'experts*. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion; 2002.

70. Kelley CF, Kitchen CM, Hunt PW, *et al.* Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:787-794.
71. Sterne JA, May M, Costagliola D, *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.
72. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009,**360**:1815-1826.
73. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000,**342**:921-929.
74. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, *et al.* Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**29**:275-283.
75. 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.
76. Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, *et al.* Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997-2007. *BMC Infect Dis* 2011,**11**:11.
77. Marks G, Crepaz N, Senterfitt JW, *et al.* 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.
78. Brenner BG, Roger M, Routy JP, *et al.* High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007,**195**:951-959.
79. Pillay D, Fisher M. Primary HIV Infection, phylogenetics, and antiretroviral prevention. *J Infect Dis* 2007,**195**:924-926.
80. Cazein F, Le Vu S, Pillonel J, *et al.* HIV testing activity in France, 2003-2009. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2010,**45-46**:451-454.
81. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, *et al.* Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007,**12**:89-96.
82. Cazein F, Pillonel J, Bousquet V, *et al.* Caractéristiques des personnes diagnostiquées avec une infection à VIH ou un sida, France, 2008. *BEHweb* 2009. Available at www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-2.htm.
83. Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, *et al.* Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010,**10**:682-687.
84. 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.
85. Cazein F, Pillonel J, Imounga L, *et al.* Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du sida, France, 2008. *BEHweb* 2009,**2**. Available at www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-2.htm.
86. Institut de veille sanitaire I. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 – Rénago, Rénachla et RésIST. 2010. Available at http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist.htm.
87. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis* 2001,**28**:579-597.

88. InVS. *Enquête Presse Gay 2004. Rapport*; 2007.
89. Velter A, Barin F, Bouyssou A, *et al.* HIV prevalence and HIV testing behaviour among men who attend commercial gay venues in Paris (France), PREVAGAY 2009 Survey. *Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire* 2010,**45-46**:464-467.
90. Burke RC, Sepkowitz KA, Bernstein KT, *et al.* Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS* 2007,**21**:1617-1624.
91. de Wit JB, Adam PC. To test or not to test: psychosocial barriers to HIV testing in high-income countries. *HIV Med* 2008,**9 Suppl 2**:20-22.
92. Deblonde J, De Koker P, Hamers FF, *et al.* Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health* 2010,**20**:422-432.
93. Lert F, Lydié N, Richard J. Les médecins génralistes face au dépistage du VIH: nouveaux enjeux, nouvelles pratiques? In: *Baromètre santé médecins généralistes 2009*. Edited by Inpes. Saint-Denis; 2011. pp. 136-155.
94. Spire B, de Zoysa I, Himmich H. HIV prevention: What have we learned from community experiences in concentrated epidemics? *J Int AIDS Soc* 2008,**11**:5.
95. Haute Autorité de Santé. Recommandations - Dépistage de l'infection par le VIH en France - Modalités de réalisation des tests de dépistage. 2008. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_704257/depistage-de-linfection-par-le-vih-en-france-modalites-de-realisation-des-tests-de-depistage.
96. Champenois K, Deuffic-Burban S, Cotte L, *et al.* Natural polymorphisms in HIV-1 protease: impact on effectiveness of a first-line lopinavir-containing antiretroviral therapy regimen. *J Med Virol* 2008,**80**:1871-1879.
97. Sloan CE, Champenois K, Choisy P, *et al.* Newer drugs and earlier treatment: Impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2011.
98. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2). JORF n°0266 du 17 novembre 2010 page 20499, texte n° 19. Available at http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023093746&dateTexte=&categorieLien=id.
99. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, *et al.* High-Risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. *AIDS Patient Care STDS* 2006,**20**:838-847.
100. Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L, *et al.* Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. *Int J STD AIDS* 2007,**18**:312-317.
101. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, *et al.* Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,**49**:282-286.
102. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,**46 Suppl 1**:S3-8.
103. Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med* 2008,**9 Suppl 2**:6-12.
104. Manavi K, McMillan A, Ogilvie M, *et al.* Heterosexual men and women with HIV test positive at a later stage of infection than homo- or bisexual men. *Int J STD AIDS* 2004,**15**:811-814.
105. Sabin CA, Schwenk A, Johnson MA, *et al.* Late diagnosis in the HAART era: proposed common definitions and associations with mortality. *AIDS* 2010,**24**:723-727.
106. Sullivan AK, Curtis H, Sabin CA, *et al.* Newly diagnosed HIV infections: review in UK and Ireland. *BMJ* 2005,**330**:1301-1302.

107. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, *et al.* Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2008,**9**:397-405.
108. Epstein RM, Morse DS, Frankel RM, *et al.* Awkward moments in patient-physician communication about HIV risk. *Ann Intern Med* 1998,**128**:435-442.
109. Petroll AE, Mosack KE. Physician awareness of sexual orientation and preventive health recommendations to men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2011,**38**:63-67.
110. Advancing HIV prevention: new strategies for a changing epidemic--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003,**52**:329-332.
111. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, *et al.* Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006,**55**:1-17; quiz CE11-14.
112. Haute Autorité de Santé. Recommandations en santé publique - Dépistage de l'infection par le VIH en France - Stratégies et dispositif de dépistage. 2009. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_704257/depistage-de-linfection-par-le-vih-en-france-modalites-de-realisation-des-tests-de-depistage.
113. Plan national de lutte contre de VIH/sida et les IST 2010-2014. Ministère de la Santé et des Sports. Available at http://www.sante-sports.gouv.fr/plan-national-de-lutte-contre-le-vih-sida-et-les-ist-2010-2014.html.
114. Paltiel AD, Walensky RP, Schackman BR, *et al.* Expanded HIV screening in the United States: effect on clinical outcomes, HIV transmission, and costs. *Ann Intern Med* 2006,**145**:797-806.
115. Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, *et al.* Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med* 2005,**352**:586-595.
116. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, *et al.* Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2010,**5**:e13132.
117. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, *et al.* Indicator disease-guided testing for HIV--the next step for Europe? *HIV Med* 2008,**9 Suppl 2**:34-40.
118. Bartlett JG, Branson BM, Fenton K, *et al.* Opt-out testing for human immunodeficiency virus in the United States: progress and challenges. *JAMA* 2008,**300**:945-951.
119. UNAIDS/WHO. *Guide du conseil et du dépistage du VIH à l'initiative du soignant dans les établissements de santé*. Geneva; 2007.
120. Rozenbaum W, Brun-Vézinet F, Mathiot P, *et al. Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France*. Paris; 2006.
121. Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT, *et al.* Effects of HIV counseling and testing on sexual risk behavior: a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Public Health* 1999,**89**:1397-1405.
122. Yazdanpanah Y, Lange J, Gerstoft J, *et al.* Earlier testing for HIV--how do we prevent late presentation? *Antivir Ther* 2010,**15 Suppl 1**:17-24.
123. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, *et al.* Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments. *Arch Intern Med* 2011.
124. Haukoos JS. The Impact of Nontargeted HIV Screening in Emergency Departments and the Ongoing Need for Targeted Strategies: Comment on "Modest Public Health Impact of Nontargeted Human Immunodeficiency Virus Screening in 29 Emergency Departments". *Arch Intern Med* 2011.

125. Daskalakis D, Silvera R, Bernstein K, *et al.* Implementation of HIV testing at 2 New York City bathhouses: from pilot to clinical service. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:1609-1616.
126. Mayer KH, Ducharme R, Zaller N, *et al.* Unprotected Sex, Underestimated Risk, Undiagnosed Hiv and Sexually Transmitted Diseases among Men Who Have Sex with Men Accessing Testing Services in a New England Bathhouse. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011.
127. Spielberg F, Branson BM, Goldbaum GM, *et al.* Choosing HIV Counseling and Testing Strategies for Outreach Settings: A Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**38**:348-355.
128. Elam G, Macdonald N, Hickson FC, *et al.* Risky sexual behaviour in context: qualitative results from an investigation into risk factors for seroconversion among gay men who test for HIV. *Sex Transm Infect* 2008,**84**:473-477.
129. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, *et al.* Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* 1999,**150**:306-311.
130. Kippax S, Race K. Sustaining safe practice: twenty years on. *Soc Sci Med* 2003,**57**:1-12.
131. Elford J. Changing patterns of sexual behaviour in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006,**19**:26-32.
132. Snowden JM, Raymond HF, McFarland W. Prevalence of seroadaptive behaviours of men who have sex with men, San Francisco, 2004. *Sex Transm Infect* 2009,**85**:469-476.
133. Suzan-Monti M, Preau M, Blanche J, *et al.* The burden of HIV experience and care among MSM having an HIV-positive seroconcordant steady partner: a possible research hypothesis. Results from the French VESPA ANRS EN-12 study. *Sex Transm Infect* 2011,**87**:396-398.
134. Bouhnik AD, Preau M, Lert F, *et al.* Unsafe sex in regular partnerships among heterosexual persons living with HIV: evidence from a large representative sample of individuals attending outpatients services in France (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS* 2007,**21 Suppl 1**:S57-62.
135. Gilliam PP, Straub DM. Prevention with positives: a review of published research, 1998-2008. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2009,**20**:92-109.
136. Attia S, Egger M, Muller M, *et al.* Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009,**23**:1397-1404.
137. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, *et al.* Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisses* 2008,**89**:165-169.
138. Granich RM, Gilks CF, Dye C, *et al.* Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009,**373**:48-57.
139. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010,**329**:1168-1174.
140. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010,**363**:2587-2599.
141. Baeten C, Celum C. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention among heterosexual African men and women: the Partners PrEP Study. 6th

International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011). July 17-20; Rome, 2011.
142. Thigpen D, Kebaasbetswe P, Smith D, *et al.* Daily oral antiretroviral use for the prevention of HIV infection in heterosexually active young adults in Botswana: results from the TDF2 study. 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2011). July 17-20; Rome, 2011.
143. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, *et al.* HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* 2009,**48**:806-815.
144. Institut de veille sanitaire I. Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2009 – Rénago, Rénachla et RésIST. 2011. Available at http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist.htm.
145. Reisner SL, Mimiaga MJ, Skeer M, *et al.* Beyond anal sex: sexual practices associated with HIV risk reduction among men who have sex with men in Boston, Massachusetts. *AIDS Patient Care STDS* 2009,**23**:545-550.
146. Varghese B, Maher JE, Peterman TA, *et al.* Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sex Transm Dis* 2002,**29**:38-43.
147. Lert F, Pialoux G. Mission RDRs. Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST. Paris. 2009.