



**HAL**  
open science

**Prédire et estimer l'impact d'un programme  
d'intervention sur l'incidence du VIH, district de  
Ndhiwa, Kenya**

Stéphanie Blaizot

► **To cite this version:**

Stéphanie Blaizot. Prédire et estimer l'impact d'un programme d'intervention sur l'incidence du VIH, district de Ndhiwa, Kenya. Santé publique et épidémiologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10269 . tel-01297007

**HAL Id: tel-01297007**

**<https://theses.hal.science/tel-01297007>**

Submitted on 1 Apr 2016

**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.

N° 269-2015

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

---

**Prédire et estimer l'impact d'un programme d'intervention sur  
l'incidence du VIH, district de Ndhiwa, Kenya**

---

**THESE**

**Présentée et publiquement soutenue**

**Le 3 décembre 2015**

**Par Stéphanie BLAIZOT**

**Née le 12 Novembre 1986**

Pour obtenir le grade de DOCTEUR de L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

SPECIALITE : Biostatistiques

*Directeur de thèse* : Pr René Ecochard

Ecole doctorale E2M2 : Evolution Ecosystèmes Microbiologie Modélisation

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive - CNRS UMR 5558

**Membres du Jury de la Thèse :**

Mr René ECOCHARD, Directeur de thèse (PU-PH)

Mr Yazdan YAZDANPANA, Rapporteur (PU-PH)

Mr Ahmadou ALIOUM, Rapporteur (PU)

Mme Marie-Claude BOILY, Examineur (PU)

Mr Ahidjo Ayouba, Examineur (CR1)

Mr François Gueyffier, Examineur (PU-PH)

Mr David MAMAN, Membre invité (MD)

Mr Jean-François ETARD, Membre invité (DR IRD)

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

**Président de l'Université**

**M. François-Noël GILLY**

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur Hamda BEN HADID

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur Philippe LALLE

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur Germain GILLET

Directeur Général des Services

M. Alain HELLEU

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme Caroline FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. P. FOURNIER

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

## Remerciements

Je tiens à remercier, tout d'abord, le Pr René Ecochard qui, dès mon stage de Master 2, m'a guidée dans mes travaux de recherche et conseillée dans mes projets professionnels. Je le remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet de thèse passionnant, sous sa direction, et fait confiance durant ces trois années.

Je tiens à remercier les Pr Yazdan Yazdanpanah et Ahmadou Alioum qui ont accepté d'être rapporteurs de cette thèse ainsi que la Pr Marie-Claude Boily pour sa participation au jury de soutenance. Je remercie également le Pr François Gueyffier et le Dr Ahidjo Ayouba pour leur participation à la soutenance. Je suis très honorée de votre présence dans ce jury.

Je remercie les Dr David Maman et Jean-François Etard pour avoir accepté ma participation à ce grand projet, m'avoir conseillée, et beaucoup appris sur cette thématique. Je remercie plus généralement les personnes de Médecins Sans Frontières et d'Epicentre associées à ce projet ainsi que leurs collaborateurs qui m'ont permis de travailler sur ce projet. Je remercie en particulier A.A. Kim, C. Zeh, et K.M. De Cock pour leur collaboration.

Je remercie Benjamin Riche de m'avoir co-encadrée durant ces trois années, de s'être montré toujours disponible pour répondre à mes questions, échanger nos points de vue, ou discuter de la pluie et du beau temps.

Je remercie les personnes qui ont participé à ce projet au sein du Service et qui ont contribué à cette thèse de près ou de loin : Antoine, Augustin, Mathieu, Amina, Christian, et Alexandre.

Je remercie l'ensemble des membres du Service de Biostatistiques des Hospices Civils de Lyon pour leur accueil et leur bonne humeur. Je remercie en particulier Stéphanie, Michèle et Mariéthé pour leur aide précieuse tout au long de ces années. Je remercie Jean pour sa relecture précise des articles et avoir permis leurs améliorations. Je remercie également ceux qui ont partagé mon bureau à Lyon-Sud : Mad-Hélénie, Coraline, Brice, et Julien.

Merci également à Christopher Kribs-Zaleta d'avoir accepté de participer, des Etats-Unis, aux réunions du comité de pilotage et de m'avoir conseillée sur mes travaux.

Je remercie l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales, France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites (ANRS-FRENSH), pour avoir accepté de financer cette thèse.

Mes remerciements vont également à mes parents, frères et sœur pour leur soutien. Une pensée particulière à Jérôme qui est dans la même « galère ». Bonne chance à lui, ainsi qu'à Michaël et Océane, pour leurs projets professionnels et personnels.

Je remercie mes amis pour leur soutien et les bons moments passés ensemble.

Une petite pensée également à mon petit Farrell, qui est « mignon quand même ».

Enfin, je souhaite remercier Anthony d'avoir été présent et de m'avoir soutenue dans ce projet. Je le remercie pour m'avoir fait partager son expertise du logiciel R et m'avoir fait gagner du temps dans quelques programmes. Merci pour les efforts que tu as faits pendant la fin de la rédaction de la thèse. J'ai hâte que nos projets personnels se concrétisent et vivement 2016 !

# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>9</b>
<b>Partie I. Contexte et problématiques</b>	<b>12</b>
1 <i>Problématiques de santé</i>	12
1.1 Epidémiologie	12
1.2 Histoire naturelle de l'infection par le VIH et transmission du VIH	13
1.2.1 Histoire naturelle de l'infection par le VIH	13
1.2.2 Transmission du VIH	14
1.3 Prévention de la transmission du VIH et prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH	16
1.3.1 Stratégies de prévention de l'infection par le VIH	16
1.3.2 Dépistage : stratégie transversale	19
1.3.3 Prise en charge thérapeutique des individus vivant avec le VIH	19
1.3.4 Le traitement par ARV comme moyen de prévention	24
2 <i>Problématiques méthodologiques</i>	28
2.1 Les indicateurs épidémiologiques et les indicateurs de prise en charge de l'infection par le VIH	28
2.1.1 Prévalence	29
2.1.2 Incidence	34
2.1.3 Mortalité	58
2.1.4 Indicateurs de prise en charge : la cascade de soins	59
2.2 Modélisation mathématique d'une maladie infectieuse	61
2.2.1 Définitions	61
2.2.2 Types de modèle	63
2.2.3 Prise en compte d'interventions dans un modèle	66
2.2.4 Modèles et résolutions déterministes et stochastiques	68
2.2.5 Modélisation de l'épidémie du VIH/SIDA	70
<b>Partie II. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH dans le district de Ndhiwa à l'aide d'une enquête transversale en population</b>	<b>74</b>
1 <i>Introduction</i>	74
2 <i>Données et méthodes</i>	75
2.1 Données	75
2.2 Méthodes	75
2.2.1 Utilisation de tests d'identification d'une infection aiguë (avant séroconversion) ou d'une infection récente	76
2.2.2 Historique des individus vis-à-vis du dépistage	77
2.2.3 Méthode à partir de données de prévalence structurée par âge et sexe	78
3 <i>Résultats préliminaires</i>	78
3.1 Prévalence	78
3.2 Valeurs quantitatives des tests d'infection récente BioRad et Lag, selon le nombre de CD4 et selon la charge virale	80
4 <i>Article</i>	82
5 <i>Commentaires</i>	107
	5

<b>Partie III. Prédiction de l'impact à court-terme d'un programme d'interventions de santé dans le district de Ndhiwa à l'aide d'une enquête transversale en population</b>	<b>109</b>
1 Développement d'une méthodologie de prédiction à partir de données d'enquête de type « Demographic and Health Survey » (DHS)	109
1.1 Introduction	109
1.2 Méthodes	109
1.3 Article	111
1.4 Commentaires	126
2 Prédiction de l'impact des interventions envisageables par MSF-Epicentre	127
2.1 Résolution déterministe du modèle	127
2.1.1 Méthodes	127
2.1.2 Article	129
2.1.3 Commentaires	157
2.2 Résolution stochastique du modèle	158
2.2.1 Méthodes	158
2.2.2 Article	158
2.2.3 Commentaires	174
<b>Discussion générale</b>	<b>176</b>
1 Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH	176
1.1 Critiques des méthodes	178
1.2 Utilisation en pratique	180
2 Modélisation mathématique de l'épidémie de l'infection par le VIH	181
3 Prédiction de l'impact des interventions de santé, résolution déterministe	182
3.1 Interventions visant à améliorer la cascade de soins	183
3.1.1 Des questions demeurent	185
3.1.2 Quelles stratégies pour améliorer le dépistage et permettre une entrée plus précoce dans les soins ?	188
3.1.3 Quelles stratégies pour l'entrée et le maintien dans les soins ?	188
3.1.4 Quelles stratégies pour le suivi des patients sous ARV ?	189
3.2 Circoncision masculine médicalisée	190
3.2.1 Acceptabilité de la circoncision masculine médicalisée chez les hommes âgés	190
3.2.2 Protection partielle	191
3.3 Prophylaxie pré-exposition (PrEP)	191
3.3.1 Des données supplémentaires nécessaires	192
3.4 Interventions combinées	193
4 Prédiction de l'impact des interventions de santé et étude des délais, résolution stochastique	195
<b>Conclusion</b>	<b>198</b>
<b>Perspectives</b>	<b>200</b>
<b>Références</b>	<b>202</b>
<b>Liste des publications</b>	<b>229</b>
<b>Annexes</b>	<b>231</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Synthèse des recommandations de l'OMS 2013 concernant la question « Quand commencer un traitement par ARV ? ». Adapté de [71].	<b>22</b>
<b>Tableau 2.</b> Options thérapeutiques dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (tableau simplifié, adapté de [75]).	<b>24</b>
<b>Tableau 3.</b> Nombre d'individus classés comme récents par les tests d'infection récente BioRad et LAg et par les algorithmes des tests d'infection récente	<b>82</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Représentation du modèle SIR et équations différentielles ordinaires associées à ce modèle.	<b>64</b>
<b>Figure 2.</b> Illustrations de trois mises en place possibles d'interventions.	<b>67</b>
<b>Figure 3.</b> Algorithme de test d'infection récente utilisé sur les données de NHIPS pour le BioRad (gauche) et le LAg (droite).	<b>77</b>
<b>Figure 4.</b> Prévalence de l'infection par le VIH selon l'âge (haut) et intervalles de confiance (bas) séparément chez les hommes et les femmes, NHIPS, 2012	<b>79</b>
<b>Figure 5.</b> Indices d'avidité du BioRad (haut) et densités optiques normalisées du LAg (bas) selon le nombre de CD4 (gauche) ou selon la charge virale (droite), chez les individus infectés par le VIH non traités, NHIPS, 2012.	<b>81</b>



## Liste des acronymes utilisés

**ARN** (*RNA* en anglais) : Acide ribonucléique

**ARV** (*ART* en anglais) : Antirétroviraux

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

**FRR** : *False recent rate* (proportion de faux récents)

**IST** : Infection sexuellement transmissible

**KAIS** : *Kenya AIDS Indicator Survey*

**MDRI** : *Mean duration of recent infection* (durée moyenne d'infection récente)

**MSF** : Médecins Sans Frontières

**NHIPS** : *Ndhiwa HIV Impact in Population Survey*

**OMS** (*WHO* en anglais) : Organisation Mondiale de la Santé

**ONUSIDA** (*UNAIDS* en anglais) : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA

**PrEP** : *Pre-exposure prophylaxis* (prophylaxie pré-exposition)

**PTME** (*PMTCT* en anglais) : Prévention de la Transmission du VIH de la Mère à l'Enfant

**PVL** : *Population viral load* (charge virale populationnelle)

**RITA** : *Recent infection testing algorithm* (algorithme de test d'infection récente)

**SIDA** (*AIDS* en anglais) : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

**SIR** (modèle) : Modèle épidémiologique du type Susceptibles-Infectieux-Immuns

**TRI** : *Test of recent infection* (Test d'infection récente)

**VIH** (*HIV* en anglais) : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VL** : *Viral load* (charge virale)

**VMMC** : *Voluntary medical male circumcision* (circoncision masculine médicalisée et volontaire)

## Introduction

Les premières descriptions de cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) datent du début des années 1980, suivies de l'identification du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1983, responsable du SIDA. En parallèle des avancées scientifiques et techniques liées au VIH/SIDA, celui-ci s'est répandu très rapidement. En 2013, le nombre de personnes (tous âges confondus) vivant avec le VIH était estimé à environ 35 millions et le nombre de nouvelles infections à environ 2 millions. La situation est en particulier préoccupante en Afrique Sub-Saharienne où vivent 70% des individus vivant avec le VIH. Tandis que le nombre de nouvelles infections diminue progressivement depuis le début des années 2000, il reste élevé.

Dans l'objectif de diminuer de façon importante et rapide le nombre de nouvelles infections et dans une perspective de mise en place des programmes d'interventions de façon priorisée et locale, l'organisme médical international Médecins Sans Frontières (MSF) a sélectionné quatre sites à hautes incidence et prévalence situés au Kenya (district de Ndhiwa), au Malawi (district de Chiradzulu), en Afrique du Sud (districts de Mbongolwane et Eshowe, Kwazulu-Natal) et au Swaziland (district de Shishelweni). MSF espère, après une combinaison d'interventions sur le terrain, observer en temps réel une baisse de l'incidence de l'infection par le VIH.

La modélisation mathématique de l'épidémie au sein de chaque district représente une part fondamentale du projet. Il s'agit, en effet, de prédire l'impact à court terme de la mise en œuvre d'interventions, seules ou combinées, sur l'incidence de l'infection par le VIH. Au préalable d'une modélisation, il faut caractériser le phénomène étudié. Dans notre cas, il s'agit d'estimer les indicateurs épidémiologiques clés : la prévalence de l'infection par le VIH, son incidence, et la cascade de soins. Tandis que l'estimation de la prévalence et de la cascade de

soins est relativement aisée à l'aide des données d'enquête en population, l'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH est délicate.

Le premier site sélectionné a été le district de Ndhiwa (Province de Nyanza, Kenya). Dans celui-ci, des données concernant l'épidémie de VIH n'étant pas disponibles ou pas assez précises, une étude transversale (nommée *Ndhiwa HIV Impact in Population Survey*, NHIPS), dont la méthodologie est très proche des enquêtes démographiques et de santé (*Demographic and Health Survey*, DHS), a été menée entre Septembre et Novembre 2012 par MSF et Epicentre, son centre de recherche. Cette étude avait pour but de fournir des informations locales, actualisées, et précises des terrains concernant l'incidence et la prévalence de l'infection par le VIH ainsi qu'une évaluation en profondeur des indicateurs des programmes VIH (la « cascade de soins »).

La première partie de ce mémoire décrit plus précisément le contexte et les problématiques qui ont motivé ce travail de recherche, d'un point de vue épidémiologique et méthodologique.

La deuxième partie s'intéresse à l'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH, dans le cadre d'une enquête transversale en population. Cet indicateur est essentiel pour déterminer la dynamique de l'épidémie, identifier les groupes de la population les plus à risque, et planifier des interventions de santé. Après une revue de la littérature, nous avons sélectionné des méthodes pouvant être appliquées dans le cas d'enquête transversale en population, appliqué celles-ci aux données de l'enquête NHIPS, et comparé les résultats obtenus.

La troisième partie de cette thèse porte sur la modélisation à court terme de l'épidémie de VIH/SIDA dans le district de Ndhiwa. Le premier objectif de cette partie a été de proposer

une méthodologie pour la prédiction de l'épidémie de VIH/SIDA lorsque qu'une (seule) enquête de type DHS est disponible, associant estimation des paramètres d'un modèle et la prédiction de l'épidémie au cours du temps. Le second objectif a été ensuite d'appliquer cette méthodologie en intégrant les interventions de santé envisageables par MSF-Epicentre. Des simulations déterministes ont été complétées par des simulations stochastiques.

# Partie I. Contexte et problématiques

## 1 Problématiques de santé

### 1.1 Epidémiologie

Plus de 30 ans après la description de premiers cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le nombre de personnes (tous âges confondus) vivant avec le VIH est estimé à 35,3 (32,2-38,8) millions, le nombre de nouvelles infections à 2,3 (1,9-2,7) millions et le nombre de décès liés au SIDA à 1,6 (1,4-1,9) millions pour l'année 2012 au niveau mondial [1]. Ces chiffres cachent néanmoins de grandes disparités entre régions [1].

La situation reste en particulier préoccupante en Afrique Sub-Saharienne où le nombre de personnes vivant avec le VIH est estimé à 25,0 (23,5-26,6) millions, soit environ 70% des personnes vivant avec le VIH au niveau mondial. Le nombre de nouvelles infections y est estimé à 1,6 (1,4-1,8) millions et le nombre de décès liés au SIDA à 1,2 (1,1-1,3) millions pour l'année 2012 [1].

Le Kenya fait partie des pays d'Afrique sub-Saharienne ayant la prévalence nationale la plus élevée, elle était chez les adultes d'environ 6% en 2013 [2]. Le taux d'incidence annuel dans le pays est estimé à 0,4% au cours de l'année 2013, il était d'environ 0,6% pour l'année 2000 [2]. Les jeunes femmes restent encore très touchées par l'infection par le VIH, puisqu'il est estimé qu'elles constituent 21% des nouvelles infections au niveau national [2]. Par ailleurs, l'accès aux traitements antirétroviraux (ARV) a permis depuis 2009 d'éviter environ 380,000 décès liés au SIDA [2]. La couverture en traitements ARV (i.e. nombre de

personnes vivant avec le VIH recevant des traitements ARV) parmi les personnes éligibles (critère selon un nombre de CD4 inférieur ou égal à 350 cellules/mm<sup>3</sup>) est estimée à 79% [2].

Il a été estimé que 65% des nouvelles infections au cours de l'année 2013 avaient eu lieu dans neuf des quarante-sept *counties* composant le pays. En particulier, la région d'Homa-Bay a l'une des plus fortes prévalences (25,7% en 2013) et l'une des plus fortes incidences (2,98% au cours de l'année 2013) [2-5]. Le district de Ndhiwa est situé dans la région d'Homa-Bay ; la prévalence de l'infection par le VIH dans l'enquête NHIPS (2012) a été estimée à 24,1% (23,0-25,2), étant plus élevée chez les femmes que chez les hommes (26,7% [25,3-28,3] contre 19,8% [18,2-21,6]).

## **1.2 Histoire naturelle de l'infection par le VIH et transmission du VIH**

### **1.2.1 Histoire naturelle de l'infection par le VIH**

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH désigne « l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection par le VIH, en l'absence de traitements ARV » [6].

Deux indicateurs clés et complémentaires sont utilisés pour caractériser l'état d'un individu infecté par le VIH et pour estimer ces risques éventuels d'évolution de l'infection : 1) la numération en cellules lymphocytaires T CD4+ (appelées simplement CD4 dans ce document) qui témoigne de l'état immunitaire, ces cellules sont les cibles principales du VIH ; 2) la quantification de la charge virale (ARN plasmatique viral), indicateur de l'activité de réplication du virus et marqueur prédictif de l'évolution de l'infection [7-9].

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH est habituellement divisée en trois phases dans le temps. La première phase est appelée « primo-infection ». Durant cette phase, le VIH

se réplique à un niveau élevé se traduisant par une augmentation forte de la charge virale (pic à environ  $10^5$ - $10^8$  copies/mL pendant environ 2-3 semaines [10-13]) et une diminution forte du nombre de CD4. Les niveaux de CD4 et de charge virale ainsi que leur dynamique varient entre les individus. Durant cette phase, des symptômes peuvent être observés mais ils ne sont pas spécifiques de l'infection par le VIH. La seconde phase correspond à la phase asymptomatique. Pendant cette période, qui peut durer plusieurs années (de 3 à 10 années sans traitements antirétroviraux [6;13]), les défenses immunitaires restent actives mais les virus continuent à se multiplier (lente augmentation de la charge virale) et le nombre de CD4 diminue progressivement. La troisième phase est la phase symptomatique (stade clinique SIDA). Cette phase se caractérise, en absence de traitements, par une augmentation de la charge virale ; le nombre de CD4 devient trop faible et leur réaction face aux virus est inefficace. Des infections dites opportunistes peuvent alors se développer et provoquer le décès du malade.

La plupart des diagnostics de l'infection par le VIH se font à la fin de la seconde ou durant la troisième phase [14-16].

### **1.2.2 Transmission du VIH**

Les modes de transmission du VIH sont les relations sexuelles (non protégées), un contact important avec du sang contaminé comme, par exemple, lors de partage de matériel d'injection ou en cas d'accident d'exposition professionnelle, et la transmission de la mère à l'enfant (durant la grossesse, le travail, l'accouchement, ou l'allaitement).

Une part importante des nouvelles infections qui ont lieu chaque année sont contractées lors de relations sexuelles [1, 17], notamment hétérosexuelles en Afrique subsaharienne [18].

La transmission du VIH dépend du niveau d'infectiosité de l'individu infecté, du niveau de susceptibilité de l'individu non infecté, et de la nature et de la fréquence des contacts entre ces individus. Les niveaux d'infectiosité et de susceptibilité dépendent de nombreux facteurs (comportementaux, biologiques, génétiques, immunologiques) des individus et du virus [19, 20].

En particulier, chez un individu infecté, une forte concentration de virus (charge virale) dans le sang et dans les sécrétions sexuelles est associée à une forte transmissibilité du virus [21-29]. L'infectiosité varie selon le stade de l'infection, étant maximale pendant la phase de primo-infection et le stade SIDA [30] ; cela est cohérent avec les hauts niveaux de charge virale observés durant ces phases. La présence d'une coïnfection [31-34] ou d'infections sexuellement transmissibles (IST) [19] peut être associée à une infectiosité plus élevée ; cela pouvant être dû à des charges virales plus élevées dues à la coïnfection ou l'IST. L'infectiosité peut également varier selon le sous-type ou la souche du virus. Elle peut également varier selon des caractéristiques immunologiques ou génétiques. Comme nous le verrons par la suite, l'initiation d'un traitement ARV permet une forte réduction de la charge virale dans le sang et dans les sécrétions sexuelles, permettant ainsi une diminution du niveau d'infectiosité.

Le niveau de susceptibilité dépend de facteurs variés. Par exemple, la présence de d'une coïnfection ou d'une IST est associée à un niveau de susceptibilité plus élevé [19]. De plus, le niveau de susceptibilité serait augmenté durant la grossesse [35]. Par ailleurs, il a été



montré que la circoncision masculine est associée à une réduction du risque d'acquisition du VIH par l'homme (voir partie 1.3.1).

### **1.3 Prévention de la transmission du VIH et prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH**

#### **1.3.1 Stratégies de prévention de l'infection par le VIH**

La priorité dans la lutte contre le VIH dans les pays à ressources limitées a été accordée à la prévention [36]. Il s'agit principalement de campagnes d'information de masse sur le SIDA et les comportements sexuels à risque, de campagnes ciblées sur certaines populations clés, de campagnes de traitement des IST et la promotion de l'utilisation de préservatifs. Elles visent la modification des comportements sexuels telle que le report de l'âge de début de la vie sexuelle ou à l'aide de la stratégie ABC (« *Abstinence, Be Faithful, Use a Condom* » ou abstinence, fidélité et utilisation de préservatifs). Bien qu'ayant eu des résultats variables selon les pays, les programmes de prévention ont néanmoins contribué à la diminution du nombre de nouvelles infections au niveau mondial au cours du temps [37-39].

Reposant sur les résultats d'études sur données agrégées (ou études écologiques) et d'études observationnelles (par exemple, [40-48]), trois essais cliniques ont été menés dans des zones à haute prévalence du VIH et faible couverture en circoncision en Afrique du Sud, au Kenya et en Ouganda pour étudier l'effet de la circoncision masculine médicalisée chez des hommes séronégatifs sur l'acquisition du VIH [49-51]. Ces trois essais cliniques, dont les résultats ont été publiés entre 2005 et 2007, ont montré que la circoncision masculine (médicalisée) pouvait réduire le risque de transmission du VIH de la femme à l'homme d'environ 51% à 60%. Une méta-analyse de ces trois essais cliniques a estimé un risque relatif combiné de 0,44 (0,33-0,60) [52]. Gray *et al.* [53] ont étudié le maintien de cette réduction de

risque, chez les individus (de 15 à 49 ans) ayant participé à l'essai clinique qu'ils avaient mené en Ouganda, sur une durée plus longue que celle de l'essai (environ 5 ans contre moins de deux ans). Cette réduction était maintenue, étant estimée à 67% (38%-83%) et 73% (55%-84%) chez les participants du groupe contrôle et l'ensemble des participants respectivement. A l'aide d'enquêtes transversales répétées, Auvert *et al.* [54] ont observé qu'une augmentation de la couverture de la circoncision masculine parmi les hommes de 15 à 49 ans était associée à une réduction de l'incidence de l'infection par le VIH, estimée entre 57% (29%-76%) et 61% (14%-83%) selon la « paramétrisation » du test d'infection récente utilisé [54]. Se reposant sur les données des essais cliniques et d'études observationnelles, l'OMS et l'ONUSIDA recommandent la circoncision masculine médicalisée comme une stratégie de prévention supplémentaire dans les pays à haute prévalence du VIH et où la circoncision masculine est peu répandue [55, 56].

Néanmoins, la généralisation de la circoncision masculine est à l'origine de controverses car elle n'assure qu'une protection partielle. De plus, la crainte de la contamination par le VIH via une non-stérilisation du matériel chirurgical, l'augmentation des comportements sexuels à risque chez les hommes nouvellement circoncis (compensation de risque), l'augmentation du risque de transmission pendant la période de cicatrisation (environ 6 semaines), l'absence de bénéfices directs pour les hommes infectés par le VIH ou pour les femmes sont d'autres arguments en défaveur de cette stratégie. L'implémentation d'un tel programme nécessite donc un personnel qualifié, la stérilisation du matériel, de bonnes conditions d'hygiène, ainsi que l'apport de conseils à la personne désirant être circoncise à des fins de prévention contre l'infection par le VIH. Concernant l'éventuelle augmentation de comportements sexuels à risque, les trois essais cliniques nous apportent des résultats mitigés.

Depuis les années 2000, d'autres stratégies de prévention du type prophylaxie pré-exposition (*pre-exposure prophylaxis*, PrEP) sont en développement [57]. La PrEP consiste en l'utilisation de médicaments antirétroviraux, sous forme topique ou orale, prescrits avant une exposition potentielle au VIH pour prévenir l'infection par le VIH chez les individus séronégatifs. Néanmoins, à ce jour, les essais cliniques concernant la PrEP en Afrique subsaharienne ont montré des résultats mitigés qui dépendaient fortement de l'adhérence au traitement [58-63]. Certaines combinaisons de PrEP ont été approuvées par le *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis [64]. Par ailleurs, l'OMS en recommande certaines chez les populations les plus à risque pour lesquelles il paraît nécessaire de recourir à une autre stratégie de prévention [56].

D'autres stratégies de prévention telles qu'un vaccin [65] contre le VIH sont toujours à l'étude.

Des interventions dites structurelles peuvent également être mises en place, elles ne ciblent pas directement les individus mais elles ont pour but de « modifier l'environnement physique et social dans lequel interviennent les comportements individuels » [66].

### **Prévention combinée du VIH**

L'approche de la prévention combinée vise à « obtenir une influence maximale sur la prévention du VIH en associant des stratégies structurelles, biomédicales et comportementales » [66]. La combinaison doit être étudiée au niveau local pour obtenir une influence maximale et à long terme sur l'incidence du VIH.

### 1.3.2 Dépistage : stratégie transversale

L'accès au dépistage est primordial puisque le dépistage est la première étape nécessaire pour que les personnes connaissent leur statut sérologique, obtiennent différents services de soins, de prévention, et/ou de traitement.

On distingue plusieurs types de « conseil et dépistage » : (i) volontaire (ou « à l'initiative du client ») qui désigne le processus entrepris par une personne qui souhaite connaître son statut sérologique ; (ii) à base communautaire ; (iii) à domicile ; (iv) dans le cadre de campagnes ; (v) proposé par le professionnel de santé en milieu médical.

### 1.3.3 Prise en charge thérapeutique des individus vivant avec le VIH

Les ARV ont été introduits en 1996 dans les pays développés et, dès lors, reconnus comme la norme pour la prise en charge des individus vivant avec le VIH. Dans les pays à ressources limitées, l'accès aux ARV a été lent ; les premiers individus traités par ARV en Afrique le sont depuis l'année 2001 et dans une plus large mesure depuis 2004.

L'objectif des traitements ARV est de réduire la charge virale dans le sang et dans les sécrétions sexuelles afin de ralentir la progression de l'infection et de restaurer (au mieux) les fonctions immunitaires. En particulier, il s'agit de diminuer la réplication du VIH pour obtenir une charge virale dite « indétectable ». Ils permettent de réduire les complications de l'infection, les comorbidités, de réduire la mortalité (allongement de l'espérance de vie), que ce soit dans les pays développés ou dans les pays à ressources limitées [67-69]. Le maintien d'une charge virale indétectable, avec une observance maximale, constitue le garant de l'absence de sélection de souches virales résistantes, facteur essentiel du maintien de l'efficacité.

**Résumé des recommandations de l'OMS de 2013.**

L'une des missions de l'OMS dans le cadre de l'infection par le VIH est de fournir des recommandations (ou lignes directrices), entre autres, pour l'utilisation des ARV dans le traitement et la prévention de l'infection par le VIH. Les nouvelles recommandations de 2013 fournissent des recommandations sur l'ensemble des étapes de la cascade de soins allant du diagnostic au maintien du succès du traitement.

Ces nouvelles recommandations reposent sur plusieurs constats. Tout d'abord, l'accès aux traitements a augmenté depuis 2002 et cette augmentation serait associée à une réduction de la mortalité liée au VIH et au SIDA et à une réduction de l'incidence de l'infection par le VIH. Ensuite, bien qu'en augmentation, la couverture en ARV reste variable entre les pays et au sein des pays, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes. Enfin, de fortes attritions dans la cascade de soins demeurent, étant associées à des présentations aux soins tardives des individus vivant avec le VIH. Ces nouvelles lignes directrices reposent sur l'analyse de données d'études observationnelles, sur données agrégées, méta-analyses, essais cliniques et de travaux de modélisation mathématique [70]. Selon la nature des données et de l'analyse menée sur celles-ci, différents niveaux de « qualité » sont attribués aux données.

Sur la base de *i*) une revue systématique de 21 études observationnelles et de trois essais cliniques randomisés mettant en évidence une association entre le traitement précoce (à plus de 350 cellules CD4/mm<sup>3</sup>) et une réduction de la morbidité et de la mortalité (données de qualité jugée moyenne) et de *ii*) un essai clinique démontrant la réduction de la transmission du VIH grâce au traitement précoce (données de qualité jugée haute) et de modèles montrant le caractère coût-efficace d'étendre l'éligibilité à un nombre de CD4 inférieur ou égal à 500 cellules/mm<sup>3</sup>, l'OMS recommande de **traiter de manière plus précoce** les adultes et les adolescents (10-19 ans), en commençant un traitement par ARV chez toute personne dont le

**nombre de CD4 est inférieur ou égal à 500 cellules/mm<sup>3</sup>,**<sup>1</sup> en donnant la priorité aux personnes présentant une infection au VIH sévère ou à un stade avancé et à celles dont le nombre de CD4 est inférieur ou égal à 350 cellules/mm<sup>3</sup>. L'OMS recommande également le traitement par ARV quel que soit le nombre de CD4 pour certaines personnes vivant avec le VIH, notamment les personnes présentant une tuberculose active, les personnes présentant une coïnfection par le virus de l'hépatite B avec une pathologie hépatique chronique sévère, les partenaires séropositifs dans les couples sérodifférents, ainsi que les jeunes enfants âgés de moins de cinq ans. Le Tableau 1 résume les nouvelles recommandations.

---

<sup>1</sup> En 2002, il était recommandé une mise sous traitements antirétroviraux lorsque le nombre de CD4 était inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>. En 2006, ce seuil a été étendu à 350 cellules/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 1.** Synthèse des recommandations de l’OMS 2013 concernant la question « Quand commencer un traitement par ARV ? ». Adapté de [71].

Population	Population cible	Recommandations
Adultes et adolescents	Individus vivant avec le VIH	CD4 $\leq$ 500 cellules/mm <sup>3</sup> ou Stade clinique 3 ou 4
	Femmes vivant avec le VIH enceintes ou allaitantes	Quels que soient le nombre de CD4 et le stade clinique *
	Conjoints séropositifs dans les couples sérodifférents	Quels que soient le nombre de CD4 et le stade clinique
	Individus avec une coïnfection HIV-Tuberculose	Présence d’une tuberculose active, quel que soit le nombre de CD4
	Individus avec une coïnfection HIV-Hépatite B	pathologie hépatique chronique sévère, quel que soit le nombre de CD4
Enfants	Enfants vivant avec le VIH de 5 ans et plus	CD4 $\leq$ 500 cellules/mm <sup>3</sup> ou Stade clinique 3 ou 4
	Enfants vivant avec le VIH de 1 à 5 ans	Quels que soient le nombre de CD4 et le stade clinique
	Enfants vivant avec le VIH de moins d’un an	Quels que soient le nombre de CD4 et le stade clinique

\* dans les pays à épidémie généralisée

De façon à augmenter l’accès aux ARV par les femmes enceintes, l’OMS recommande une association de trois ARV pour toutes les femmes vivant avec le VIH enceintes et allaitantes, quel que soit leur nombre de cellules CD4, pendant toute la période de risque de transmission de la mère à l’enfant (données de qualité jugée moyenne). Dans les pays avec

une épidémie généralisée, il est recommandé un traitement par ARV à vie pour les femmes enceintes et allaitantes (qualité jugée faible). Cette stratégie, appelée « option B+ », a été initiée par le Ministère de la Santé du Malawi en 2011 pour des raisons programmatiques et opérationnelles [72] ; mais cela aurait également des bénéfices cliniques [73, 74]. Le Tableau 2 présente les différentes options thérapeutiques de la prévention de la transmission de la mère à l'enfant de l'OMS [75].

Face aux performances limitées (faible sensibilité et faible valeur prédictive positive) des critères immunologiques et cliniques pour détecter un échec au traitement par ARV, il est recommandé d'utiliser chez les personnes recevant un traitement par ARV un test de mesure de la charge virale comme approche privilégiée pour le suivi du succès au traitement par ARV et le diagnostic de l'échec thérapeutique, en plus du suivi clinique et du nombre de CD4.

L'OMS recommande également de réaliser un conseil et un dépistage du VIH à base communautaire et un dépistage du VIH chez les adolescents afin de permettre d'identifier de manière plus précoce les personnes vivant avec le VIH et d'établir un lien entre ces personnes et les services de soins et de traitement. Il est également recommandé de privilégier un nouveau schéma de traitement par ARV de première intention harmonisé chez l'adulte, la femme enceinte et la femme allaitant au sein et l'enfant âgé de trois ans et plus.



**Tableau 2.** Options thérapeutiques dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant (tableau simplifié, adapté de [75]).

	La mère reçoit			L'enfant reçoit
	Nombre de CD4 $\leq 350$ cellules/mm <sup>3</sup>	Nombre de CD4 $> 350$ et $\leq 500$ cellules/mm <sup>3</sup>	Nombre de CD4 $> 500$ cellules/mm <sup>3</sup>	
<b>Option A (2010) *</b>	Trois ARV commencés sitôt le diagnostic posé, poursuivis toute la vie	Une prophylaxie : - avant l'accouchement : AZT dès la 14 <sup>ème</sup> semaine de grossesse. - pendant l'accouchement : au début du travail, NVP en dose unique et première dose d'AZT/3TC. - post-partum : AZT/3TC tous les jours pendant 7 jours post-partum.		NVP tous les jours depuis la naissance jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de tout allaitement au sein ; en l'absence d'allaitement au sein ou si la mère est sous traitement, jusqu'à l'âge de 4 à 6 semaines.
<b>Option B</b>	Trois ARV commencés sitôt le diagnostic posé, poursuivis toute la vie	Une prophylaxie : trois ARV commencés dès la 14 <sup>ème</sup> semaine de grossesse et continués pendant l'accouchement jusqu'à la naissance de l'enfant en l'absence d'allaitement au sein ou jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de tout allaitement au sein		En cas d'allaitement au sein, NVP une fois par jour pendant 6 semaines. En cas d'alimentation de substitution, NVP ou AZT tous les jours pendant 4 à 6 semaines.
<b>Option B+</b>	Trois ARV commencés sitôt le diagnostic posé, poursuivis toute la vie			En cas d'allaitement au sein, NVP une fois par jour pendant 6 semaines. En cas d'alimentation de substitution, NVP ou AZT tous les jours pendant 4 à 6 semaines.

\* L'option A faisait partie des options recommandées de 2010, mais ne le fait plus dans les recommandations de 2013. ARV : traitement antirétroviral. Abréviations des noms de médicament : AZT (azidothymidine, zidovudine [ZDV]) ; NVP (névirapine) ; 3TC (lamivudine).

#### 1.3.4 Le traitement par ARV comme moyen de prévention

Le traitement par ARV comme moyen de prévention, ou TasP pour « *Treatment as Prevention* » [76-78], repose sur un principe différent des stratégies habituelles de prévention : il s'agit de cibler la source de l'infection. En effet, cette stratégie consiste à proposer un traitement par ARV aux personnes vivant avec le VIH dans le but de réduire leur

charge virale, et donc la probabilité de transmettre le virus. Cette stratégie est actuellement au cœur des débats scientifiques.

Cette stratégie découle des résultats de nombreux travaux au niveau individuel. Tout d'abord, de nombreuses études (observationnelles ou essais cliniques) [79-98] ont montré l'efficacité de l'utilisation de traitements ARV dans la prévention de la transmission de l'infection de la mère à l'enfant.

De plus, plusieurs études observationnelles [99-107] et un essai clinique [108] ont montré l'efficacité de l'utilisation de traitements ARV dans la prévention de la transmission sexuelle au sein de couples hétérosexuels sérodifférents. L'essai clinique, nommé HPTN 052, a été réalisé sur environ 1700 couples sérodifférents en Afrique, Asie et Amérique du Nord et du Sud. Il a montré que la mise sous traitement ARV précoce d'une personne infectée peut réduire de 96% (73%-99%) le risque de transmission du VIH à son partenaire séronégatif. A noter cependant que quelques études observationnelles n'ont pas trouvé une réduction de la transmission de VIH au sein de couples sérodifférents dont un des membres était ou non sous ARV [109, 110].

Les résultats au niveau individuel suggèrent que l'augmentation de la couverture en traitements ARV, et ainsi du nombre d'individus séropositifs avec une faible charge virale, pourrait réduire l'incidence de l'infection par le VIH au niveau populationnel. Cette hypothèse n'a pas été démontrée formellement à ce jour. En effet, une telle démonstration requiert la mesure de façon répétée dans le temps au sein d'une population de l'incidence et d'une métrique de la charge virale populationnelle. Des essais cliniques randomisés, références dans la démonstration de concepts, au design particulier peuvent également être mis en œuvre. Par exemple, des essais cliniques randomisés d'intervention communautaire ou en clusters sont actuellement en cours dans cet objectif [111-114].

D'autres types d'études (de niveaux de preuve plus faibles que les essais randomisés) ont été utilisés pour étudier cette stratégie. En effet, plusieurs études sur données agrégées (études écologiques), mettant en parallèle pour une zone géographique donnée des données de charges virales communautaires<sup>2</sup> et des données d'incidence de l'infection (ou des diagnostics), ont montré une corrélation positive entre une métrique (par exemple, somme, moyenne, ou médiane) caractérisant la charge virale au niveau populationnel et l'incidence estimée de l'infection par le VIH ou l'incidence des diagnostics du VIH [115-121]. De plus, dans une étude de cohorte au KwaZulu-Natal (Afrique du Sud), Tanser *et al.* ont montré que le risque individuel d'infection par le VIH était réduit dans les communautés où la couverture en ARV était élevée [122]. Par ailleurs, plusieurs modèles mathématiques (de simulation) ont été développés dans le but d'étudier cette hypothèse dans divers contextes épidémiologiques [123-145]. A noter que cette question avait été également suggérée dans un travail de modélisation mathématique dès 1991 par Anderson RM *et al.* [146]. Un exemple récent, très souvent cité, est le travail effectué par Granich *et al.* publié en 2009 [128]. Les résultats de leur modèle montrent qu'un dépistage annuel du VIH auprès de toute la population des 15 ans et plus d'un pays à forte prévalence du VIH, tel que l'Afrique du Sud, et la mise sous traitement immédiate des individus testés positifs (scénario appelé « *test and treat* ») pouvaient mener à l'éradication (définie comme moins d'un nouveau cas pour 1000 personnes-années) de l'épidémie de VIH/SIDA en moins de dix ans. Bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses critiques (notamment pour les hypothèses utilisées très optimistes), ce travail a

---

<sup>2</sup> La charge virale communautaire est l'agrégation (somme, moyenne, médiane, etc.) de données individuelles de mesures de charge virale au sein d'une communauté ou une zone géographique à un temps ou un intervalle de temps donné [Miller W.C. et al, *Lancet Infect Dis*, 2013]. Cette agrégation peut être effectuée dans différents sous-groupes : individus infectés diagnostiqués et suivis, individus infectés diagnostiqués non suivis, individus infectés (diagnostiqués ou non), etc. Il est essentiel de connaître à quel sous-groupe se rapporte une mesure de la charge virale communautaire lorsque l'on veut étudier le lien avec les nouvelles infections par le VIH. La connaissance de la mesure de la charge virale communautaire permet, d'une part, d'avoir une « mesure » de la transmissibilité au sein de la communauté et, d'autre part, d'avoir une mesure de la couverture et de l'efficacité de la mise sous traitement ARV.

permis de susciter l'intérêt, soulever des questions et d'explorer de nouvelles pistes de recherche.

Néanmoins, des questions relatives au traitement comme moyen de prévention demeurent. Tout d'abord, l'effet d'un traitement par ARV précoce ( $>500$  cellules CD4/mm<sup>3</sup>) sur la mortalité et la morbidité, notamment liés aux effets secondaires des traitements, à long terme n'est pas connu. Les résultats de deux essais cliniques (START et TEMPRANO) récents montrent qu'un traitement précoce est associé à une réduction d'environ de moitié du risque de morbidité sévère en comparaison à un traitement selon les critères OMS [147, 148]. Ensuite, nous pouvons nous demander si l'observance chez des individus encore en « bonne santé » sera bonne et dans le cas contraire quel en serait l'impact sur le développement de résistances vis-à-vis des ARV. Par ailleurs, l'impact d'une telle stratégie sur la cascade de soins n'est pas connu (cette stratégie permettra-t-elle d'améliorer la proportion des individus dépistés, leur maintien dans les soins, le maintien d'une charge virale indétectable).

D'un point de vue interventionnel, plusieurs stratégies de déploiement peuvent être envisagées. Le point de départ est un dépistage élargi du VIH. La mise sous traitement ARV peut être proposée soit immédiatement après le diagnostic positif sans critères immunologiques ou cliniques (traitement universel), on parle alors d'une stratégie de type « tester et traiter » (ou « *test and treat* »), soit selon certains critères tels que ceux recommandés par l'OMS.

## 2 Problématiques méthodologiques

### 2.1 Les indicateurs épidémiologiques et les indicateurs de prise en charge de l'infection par le VIH

L'épidémiologie s'intéresse aux causes, à la distribution et au contrôle des maladies dans une population [149]. Les indicateurs épidémiologiques de santé ont pour objectifs de décrire l'état de santé d'une population de façon précise et facilement compréhensible. Il s'agit en particulier de surveiller une augmentation inhabituelle du nombre de nouveaux cas d'une maladie dans cette population dont il faut rechercher les causes (hypothèses étiologiques) et mettre en œuvre des mesures de prévention ou de traitement, suivre son évolution au cours du temps et dans l'espace (mettre en avant d'éventuelles priorités géographiques) et évaluer les actions de santé.

Dans la suite de cette partie, nous définissons et présentons les méthodes de mesure (d'estimation) des trois principaux indicateurs épidémiologiques utilisées pour décrire l'épidémie du VIH : la prévalence, l'incidence et la mortalité liée au VIH/SIDA. Ces indicateurs permettent de décrire l'épidémie selon trois aspects : flux entrants (incidence), flux sortants (mortalité) et nombre d'individus atteints (prévalence). Néanmoins, des flux de migrations peuvent s'ajouter aux flux entrants et/ou aux flux sortants, et ainsi faire varier la prévalence. Il n'y a malheureusement pas à ce jour de guérison (flux sortant) de l'infection par le VIH. Nous définissons également la cascade de soins regroupant différents indicateurs entre le dépistage et la mise sous traitement.

### 2.1.1 Prévalence

#### **Définition.**

La prévalence est définie comme le nombre d'individus malades au sein d'une population donnée à un temps donné. Elle permet d'avoir une information sur l'ampleur d'une maladie au sein de la population, d'évaluer les besoins de prise en charge ou encore d'identifier des stratégies pour prévenir de nouvelles infections. La prévalence intègre à la fois la durée de la maladie et la vitesse d'apparition des nouveaux cas au sein de la population, rassemblant ainsi deux groupes d'individus : les anciens et les nouveaux cas.

Dans le cadre de l'infection par le VIH (plus largement, dans le cadre des infections incurables), une augmentation de la prévalence peut être observée sous l'effet de la mise sous traitement antirétroviral des personnes vivant avec le VIH [150] ; celui-ci allongeant l'espérance de vie. Ce fait vient compliquer l'utilisation de la prévalence comme indicateur de réussite des programmes de santé mis en place ; la mesure de l'incidence devient alors essentielle pour cette évaluation.

#### **Méthodes de mesure.**

Les principales méthodes existantes pour mesurer la prévalence de l'infection par le VIH au sein d'une population sont les enquêtes (au niveau national ou auprès de populations clés), l'analyse des données de surveillance sentinelle, et les méthodes de rétro-calcul. Le choix d'une méthode dépend, entre autres, du type d'épidémie étudiée.

L'ONUSIDA définit trois types d'épidémie : généralisée, concentrée et peu active [66]. Une épidémie « généralisée » de l'infection par le VIH est une épidémie qui perdure par transmission hétérosexuelle. Dans ce cas, la prévalence du VIH est généralement supérieure à 1% chez les femmes enceintes bénéficiant d'un suivi prénatal. L'adjectif « hyperendémique »

est employé pour une épidémie généralisée présentant une prévalence élevée (par exemple, lorsque la prévalence est supérieure à 15% chez les femmes enceintes bénéficiant d'un suivi prénatal). Lors d'une épidémie « concentrée », le VIH se propage rapidement au sein d'une ou de plusieurs sous-populations, sans s'installer dans la population générale. La prévalence est habituellement supérieure à 5% dans les sous-populations, contre moins de 1% dans la population générale. Ces seuils doivent toutefois être interprétés avec prudence. Une épidémie « peu active » est une épidémie au cours de laquelle la prévalence du VIH n'a que ponctuellement dépassé 1% dans la population générale à l'échelle nationale et 5% dans les différentes sous-populations.

### ***Enquêtes (nationales) représentatives.***

Les enquêtes nationales représentatives utilisent habituellement un échantillonnage de la population générale selon une méthodologie de sondage en grappes.

Avant 2001, peu d'enquêtes de ce type ont été menées dans les pays en développement, principalement à cause de leur coût financier et humain et la difficulté de leur implémentation. Depuis 2001, les Enquêtes Démographiques et de Santé (*Demographic and Health Surveys*, DHS) [151] constituent une autre source de données de prévalence du VIH. Les DHS sont des enquêtes menées auprès des ménages, représentatives au niveau national, fournissant des données pour différents indicateurs dans divers domaines (démographique, sanitaire, nutrition, ...). Les DHS dites standard incluent des échantillons de grande taille (de 5000 à 30000 ménages) et sont menées tous les cinq ans environ, selon un sondage stratifié (des zones géographiques, *enumeration areas*, construites à partir des données de recensement sont tirées au sort, puis, dans chaque zone sélectionnée, un échantillon de ménages est tiré au sort). Des enquêtes du même type dédiées au VIH/SIDA (*AIDS Indicator Survey*, AIS) sont également menées depuis 2003 [151].

Néanmoins, bien qu'elles puissent sembler des *gold standard*, ces enquêtes comportent des limites. Elles peuvent être sujettes à un biais de sélection (par exemple, les populations vivant en institutions ou les plus mobiles risquent de ne pas être prises en compte dans ce type d'enquêtes ou encore les personnes ayant des plus haut risque d'infection peuvent être moins présentes et donc sous-représentées dans les enquêtes) et/ou à un biais de non réponse. Ces biais peuvent avoir pour conséquence une sous-estimation ou une sur-estimation de la prévalence selon les caractéristiques de ces individus, bien que leur impact sur l'estimation de la prévalence semble modéré [152]. De plus, des méthodes ont été développées pour remédier à ces biais potentiels [152-156]. Par ailleurs, d'un point de vue opérationnel ou logistique, ces enquêtes sont coûteuses et lourdes à mettre en place.

***Enquêtes auprès des populations clés présentant un risque plus élevé d'exposition au VIH.***

Les « populations clés présentant un risque plus élevé d'exposition au VIH » correspondent aux « populations les plus susceptibles d'être exposées au VIH ou de le transmettre » [66], par exemple les conjoints séronégatifs des couples sérodifférents, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ou les professionnels du sexe et leurs clients. Les enquêtes auprès de ces populations sont, en particulier, indiquées pour les épidémies concentrées ou peu actives. En effet, l'utilisation d'une enquête au niveau national ne permettra pas d'identifier spécifiquement ces populations clés qui peuvent être pour différentes raisons moins incluses dans ce type d'enquête. Il s'agit, dans un premier temps, pour chaque pays, de définir ces populations clés en des groupes exclusifs et d'en estimer leur nombre.

L'identification des populations clés en des groupes exclusifs, l'estimation de leur nombre, et la mise en place d'enquêtes au sein de ces populations étant difficiles, un biais potentiel est la non-représentativité des enquêtes.



***Surveillance sentinelle.***

L'ONUSIDA définit la surveillance comme « l'analyse, l'interprétation et le retour d'informations continuel sur des données recueillies de façon systématique habituellement à l'aide de méthodes qui se caractérisent par leur commodité, leur uniformité et leur rapidité plutôt que par leur exactitude ou leur exhaustivité » [66]. Les données de surveillance sont récoltées de façon régulière et permettent d'avoir une estimation de la tendance de la prévalence du VIH au cours du temps dans une population bien définie. Ces données permettent également d'étudier l'effet de programmes de prévention sur la prévalence au sein de cette population.

En Afrique, en particulier, les données de prévalence du VIH reposent principalement sur la surveillance sentinelle auprès des femmes enceintes suivies lors des soins prénataux, l'hypothèse sous-jacente étant que ces estimations sont représentatives au niveau national. La plupart des pays d'Afrique sub-Saharienne ont mis en place des systèmes de surveillance sentinelle des femmes enceintes dans des centres de soins prénataux, principalement en milieu urbain et, dans une moindre mesure, en milieu rural [157].

Les données de surveillance auprès des femmes enceintes suivies en soins prénataux présentent des limites. Tout d'abord, ces données ne donnent pas d'indication sur la prévalence chez les hommes. Ensuite, elles peuvent ne pas être représentatives de toutes les femmes enceintes, certaines pouvant consulter dans le secteur privé ou ne pas être suivies. De plus, il a été observé une baisse de la fertilité chez les femmes infectées par le VIH par rapport à celles qui ne le sont pas [158] ; celles-ci peuvent donc être sous-représentées. Enfin, ces données peuvent ne pas être représentatives au niveau géographique. En effet, il y a davantage de surveillance dans les cliniques en zones urbaines. Néanmoins, si la collecte des données est uniforme et si les mêmes biais sont effectués au cours du temps, alors ces données peuvent

donner une estimation correcte de la tendance au cours du temps dans la population des femmes enceintes [159].

Il a été proposé d'autres sources de données de surveillance : les données de centres offrant un dépistage volontaire du VIH [160, 161] ou les centres des programmes de prévention de la transmission la mère à l'enfant [162].

**Remarque.** Il est apparu que certaines estimations de la prévalence à l'aide des DHS étaient en divergence avec les estimations de l'ONUSIDA qui reposaient sur les données sentinelles [159, 163]. Ces divergences ont suscité une polémique sur la qualité des DHS et des estimations de l'ONUSIDA. A l'aide de l'analyse des données de prévalence des cliniques sentinelles et des données de prévalence provenant des DHS, il a été observé que les données des surveillances sentinelles fournissent une bonne estimation de la **tendance** dans le temps de la prévalence du VIH tandis que les données issues des DHS fournissent une bonne estimation du **niveau** de prévalence. Ainsi, des ajustements ont été faits par l'ONUSIDA pour remédier à la surestimation de la prévalence par les données de surveillance sentinelle. Pour les pays ayant mené des DHS, les données de surveillance sentinelle sont calibrées pour correspondre aux estimations issues des DHS pour l'année concernée. Pour les pays n'ayant pas mené une DHS, les courbes de prévalence issues des données de surveillance, dans les zones urbaines et les zones rurales, sont ajustées à la baisse selon un facteur d'environ 20% (cette révision à la baisse n'était faite auparavant que dans les zones rurales). Un ajustement est également fait sur la différence de suivi des sites sentinelles dans le temps.

### ***Méthodes de rétrocalcul.***

La méthode de rétrocalcul a été introduite par Brookmeyer *et al.* dès le début de l'épidémie [153]. Initialement, cette méthode utilisait les données de surveillance des cas de SIDA au cours du temps pour reconstruire l'historique de l'infection par le VIH.

Spécifiquement, il s'agit d'utiliser une distribution de la période d'incubation (temps entre l'infection par le VIH et la notification du cas SIDA) et le nombre de cas de SIDA pour estimer le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le passé. Par la suite, des ajustements ont été appliqués à cette méthode pour tenir compte de différentes informations supplémentaires ou sources d'incertitudes telles que les délais de report des cas diagnostiqués, l'incertitude sur la distribution de la période d'incubation, les diagnostics VIH ou encore l'effet des traitements ARV. Ces techniques sont davantage utilisées dans les pays développés pour lesquels les données de diagnostics de VIH et de SIDA sont plus complètes, bien qu'imparfaites, que dans les pays en développement [164]. Cette méthode et ses limites seront davantage décrites dans la partie suivante concernant l'incidence.

### **2.1.2 Incidence**

#### **Définition.**

L'incidence de l'infection par le VIH est définie comme le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH sur une période de temps donnée et dans une population donnée. Le taux d'incidence est égal au nombre de nouveaux cas rapporté au nombre de personnes-temps à risque.

La connaissance de l'incidence permet réellement d'appréhender la dynamique de l'infection par le VIH et elle est primordiale pour prévoir les conséquences démographiques de l'infection, leurs prises en charge ainsi que pour évaluer l'efficacité des programmes.

#### **Méthodes de mesure.**

Dans la littérature, de nombreux articles ont proposé une nouvelle approche d'estimation de l'incidence du VIH. Il n'est pas toujours aisé de comprendre les points

communs entre ces méthodes. Il nous a ainsi semblé utile de proposer une revue de la littérature, rassemblant les méthodes disponibles dans la littérature dans quatre approches principales utilisées actuellement. Cette revue de la littérature (en préparation) est présentée ci-dessous.

## Measuring HIV incidence: methods and issues

Stéphanie Blaizot<sup>1-4</sup> \*, Benjamin Riche<sup>1-4</sup>, David Maman<sup>5</sup>, Jean-François Etard<sup>5,6</sup>, René Ecochard<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup> Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, F-69003, Lyon, France

<sup>2</sup> Université de Lyon, F-69000, Lyon, France

<sup>3</sup> Université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>4</sup> CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique-Santé, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>5</sup> Epicentre, F-75012, Paris, France

<sup>6</sup> UMI 233 TransVIHMI, Institut de Recherche pour le Développement, INSERM U1175, Université de Montpellier 1, F-34000, Montpellier, France

\* Corresponding author. Address: Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon; Centre Hospitalier Lyon Sud – Bâtiment 4D; 165 Chemin du Grand Revoynet ; 69495 Pierre Bénite, France. Email: [stephanie.blaizot@chu-lyon.fr](mailto:stephanie.blaizot@chu-lyon.fr).

### Abstract

Accurate measurement of HIV incidence is critical to assess the dynamics of the epidemic and identify locations and people at the highest risk. This also allows accurate planning and assessment of interventions aiming at controlling the epidemic over time. However, to date, the estimation of HIV incidence is still challenging. Here, we provide an overview of the main approaches used to estimate HIV incidence and recent developments in these approaches. Substantial developments have been made in the approaches for estimating HIV incidence, but some issues remain to be addressed to obtain reliable methods in order to improve the tracking of the HIV epidemic. Using estimates generated from various methods in the same population is of interest to provide the best-supported estimate of HIV incidence in a population.

## 1. Introduction

HIV incidence, the number of new HIV infections during a time period, is critical to assess the spread of the epidemic and to identify sub-groups at the highest risk, to plan targeted behavioral or medical interventions, and to evaluate the impact of these interventions over time. Reliable methods to estimate HIV incidence are therefore of high importance. However, to date, the estimation of HIV incidence is still challenging [1].

At the beginning of the HIV/AIDS epidemic, only AIDS cases were reported, but the knowledge of the HIV incidence was already essential to assess the dynamics of this new epidemic and to forecast its evolution. Therefore, statistical methods were developed for estimating HIV incidence using the observed incidence of AIDS cases over time as well as known or assumed information about the distribution of the duration between infection and AIDS diagnosis [2]. This method is known as “back-calculation” [2].

Since HIV testing has been generalised, alternative methods have been proposed. First, prospective cohort studies of HIV-negative individuals including regular HIV testing can be used as a direct method (e.g. [3-9]). Second, using repeated cross-sectional prevalence surveys, HIV incidence can be indirectly estimated using the fact that change in prevalence between two surveys among the same population can be explained by new infections, death and migration (e.g. [10-15]). Third, algorithms of several laboratory assays including an assay for recent infection have enabled distinction between “recent” and “long-term” infections, making it possible to indirectly estimate HIV incidence (e.g. [16, 17]). The assay for recent infection characterises specific immunological or viral markers which usually increase over the time since infection.

Numerous papers proposed new methods for estimating the HIV incidence. Here, we provide an overview of the main approaches used to estimate the HIV incidence and recent developments in these approaches.

## **2. Direct method**

Prospective cohort studies provide direct measurement of HIV incidence in a population over a given time period; they are to date the gold standard method. A cohort study follows and regularly tests for HIV initially HIV-negative individuals over a given period of time. The incidence rate is calculated by dividing the number of seroconverters over a given period of time by the person-time at risk over this period of time. Open cohorts (i.e. in which new individuals are included during the study) are preferred because, in closed ones, the incidence may be underestimated due to the fact that individuals at high risk of infection are more likely to be infected at the beginning of the study [1]. This is the method used in randomised controlled trials to assess impact of an intervention on HIV incidence (e.g. [9, 18]).

The main advantages of this method are that it provides direct measurement of incidence, allows one to make comparisons between incidences of several time periods or several groups of people, and do not require external information. In contrast, their cost and complexity to implement are the major limitations for performing cohort studies. Moreover, this method is subject to biases such as selection bias (e.g. mobile individuals are less likely to be included), the loss to follow-up of individuals being at high risk for infection or the modification in behaviours due to, for example, counselling during the study [1].

### 3. Back-calculation and multi-state models

The back-calculation method has been developed by Brookmeyer and colleagues at the beginning of the HIV/AIDS epidemic when only AIDS cases were reported [2, 19, 20] and have been extensively used, mostly in high-resource countries with AIDS surveillance [21]. The main idea of back-calculation is to use a mathematical expression of the link between the number of AIDS cases diagnosed over time, the incubation period (i.e. the time period between infection and AIDS diagnosis) and the number of HIV cases over time. For example, the basic convolution equation is as follows:

$$a(t) = \int_0^t g(u) \cdot f(t-u) du$$

Where  $a(t)$  is the number of AIDS cases diagnosed at calendar time  $t$ ,  $g(u)$  is the number of HIV cases at calendar time  $u$ , and  $f(t-u)$  is the incubation period of individuals infected at time  $u$ . Estimates of the incubation period distribution have been derived from prospective cohort studies using parametric or non-parametric models. To avoid instable or negative estimates of the number of new HIV cases, the use of highly or weakly parametric assumptions (e.g. [19, 22-25]) or of splines or smoothing approaches (e.g. [26]) to model  $g(\cdot)$  have been proposed. Some authors proposed alternatively to add smoothness constraints in the likelihood expression [27-29].

Developments have been made to relax some strong assumptions. Several approaches have been proposed to take the non-stationary of the incubation period into account. Some authors proposed that the incubation period depend also on time at infection [25, 30], others included a model of disease progression to describe the natural history of HIV [24, 26, 28, 29], and others used several incubation distributions conditionally on time (e.g. before/after



the introduction of therapy) [31]. Non-homogeneity on age or among several groups of population has also been taken into account in a more generalised back-calculation approach [25, 29].

The dramatic change in the incubation period thanks to increased use of antiretroviral therapy have made difficult the use of only AIDS diagnoses in estimating HIV incidence. Consequently, some authors proposed to use data on both HIV and AIDS diagnoses [32-38] or only HIV diagnoses [39]. The distribution of the time from HIV infection to HIV diagnosis (named “induction” time) has thus to be estimated or assumed to be accounted for. Accounting for both HIV diagnoses and AIDS diagnoses has been shown to improve the precision of estimates, in particular for recent periods, compared to using only AIDS diagnoses [32, 34, 36, 37]. HIV diagnoses are now being used in most models of back-calculation.

Back-calculation is increasingly associated with or extended to multi-state models [12, 40-45]. Multi-state models include various stages from infection to AIDS or death, including HIV natural history, HIV diagnosis or therapy use at different infection stages, and AIDS diagnoses. Using a multi-state model allows incorporating additional information (e.g. clinical status through CD4 count) to improve estimates, estimating probabilities of diagnosis (or test seeking), estimating number of individuals in each state, and, distinguishing change in incidence from change in test seeking behaviour over time. However, such models may be over-parameterized and additional assumptions may be required to have reliable estimates.

The main advantages of this approach are the requirement of few parameters and the possibility to estimate HIV incidence trends since the beginning of the epidemic. Moreover, such methods also allow estimating the number of undiagnosed HIV infections in a given area [46-52], which is also of high importance in HIV management and prevention since it is the

first step in the continuum of care. The main limitations of the basic back-calculation method have been reviewed by Brookmeyer and Gail [2]. The fact that recent incidence estimates cannot be estimated or have poor precision, the implicit assumption of age homogeneity, the dependence on external information which may be difficult to estimate still represent limitations. In addition, currently used methods depend on assumptions regarding HIV progression or testing behaviours over the time, particularly in the ART era during which a large number of HIV cases will not develop AIDS.

#### **4. Changes in HIV prevalence**

The main idea of this method is to infer HIV incidence from changes in HIV prevalence over time, based on data from one or several cross-sectional prevalence surveys. Indeed, in the same population, changes in HIV prevalence between the surveys can be explained by new infections, deaths, in- and out-migrations during the time elapsed between the surveys. This method is especially used in countries with generalized epidemic where data come mainly from prevalence surveys (e.g. sentinel surveillance in antenatal care or Demographic Health Surveys, DHS).

We consider the case where two cross-sectional surveys were performed among a given population at calendar time  $T_1$  and  $T_2$ ,  $\delta$  being the time elapsed between the two surveys. The observed prevalence in the cross-sectional survey performed at time  $T_2$  can be written as follows:

$$p(a, T_2) = P(\text{infected}_{a, T_2} \mid \text{alive}_{a, T_2} \cap \text{alive}_{a-\delta, T_1}) = \frac{P(\text{infected}_{a, T_2} \cap \text{alive}_{a, T_2} \mid \text{alive}_{a-\delta, T_1})}{P(\text{alive}_{a, T_2} \mid \text{alive}_{a-\delta, T_1})} \quad \text{Eq. 1}$$

The numerator is obtained as follows. In absence of in- and out-migrations or if they balanced themselves, the probability for an individual to be infected and alive at age  $a$  at time  $T_2$  can be written as a function of the probability to be infected and alive at age  $a-\delta$  at time  $T_1$ , of the probability of acquiring the infection, and of the probability to be still alive at time  $T_2$  in infected and non-infected individuals. After simplifications, we obtained the following equations:

$$P(\text{infected}_{a, T_2} \cap \text{alive}_{a, T_2} \cap \text{alive}_{a-\delta, T_1}) = \exp\left[-\int_{k=T_1}^{T_2} \mu_{I, a-k, k} dk\right] \cdot P(\text{infected}_{a-\delta, T_1} \cap \text{alive}_{a-\delta, T_1}) + \int_{k=T_1}^{T_2} \exp\left[-\int_{u=T_1}^k (\lambda_{a-u, u} + \mu_{S, a-u, u}) du\right] \cdot \lambda_{a-k, k} \cdot \exp\left[-\int_{u=k}^{T_2} \mu_{I, a-u, u} du\right] dk \cdot P(\text{uninfected}_{a-\delta, T_1} \cap \text{alive}_{a-\delta, T_1}) \quad \text{Eq. 2}$$

Where  $\text{infected}_{a, t}$  (resp.  $\text{uninfected}_{a, t}$ ) is the event “being infected (resp. uninfected) at age  $a$  at time  $t$ ”;  $\text{alive}_{a, t}$  is the event “being alive at age  $a$  at time  $t$ ”;  $\mu_{S, a, t}$  and  $\mu_{I, a, t}$  are the mortality rates among uninfected and among infected individuals respectively;  $\lambda_{a, t}$  is the incidence rate to estimate.

The first part of the right hand side of Eq. 1 describes the probability of surviving if an individual is HIV-infected between  $T_1$  and  $T_2$ , and the probability of being infected at  $T_1$ ; the second part of the right hand side of Eq. 1 describes *i)* the probability of not being infected and died between  $T_1$  and an infection time  $k$ , *ii)* being infected at time  $k$ , *iii)* surviving between  $k$  and  $T_2$ , and *iv)* the probability of being uninfected at  $T_1$ . If the mortality hazard is not altered immediately after infection,  $\mu_I$  can be replaced by  $\mu_S$  in the second part of the equation.

The denominator is given by:

$$P(\text{alive}_{a,T_2} \cap \text{alive}_{a-\delta,T_1}) = \exp\left[-\int_{k=T_1}^{T_2} \mu_{I,a+k,k} dk\right] \cdot P(\text{infected}_{a-\delta,T_1} \cap \text{alive}_{a-\delta,T_1}) + \exp\left[-\int_{k=T_1}^{T_2} \mu_{S,a+k,k} dk\right] \cdot P(\text{uninfected}_{a-\delta,T_1} \cap \text{alive}_{a-\delta,T_1}) \quad \text{Eq. 3}$$

Dividing both Eq. 2 and Eq. 3 by  $P(\text{alive}_{a-\delta,T_1})$ , Eq. 1 is obtained. A “relative inclusion rate”, defined as the probability to be included in the sample at time  $t$  for an individual aged  $a$  and infected at time  $k$  divided by the probability to be included at time  $t$  for an uninfected individual aged  $a$  at time  $t$ , which includes differential mortality rates can be used to reduce the number of parameters [13, 53-55]. Using external information on mortality rates in HIV-infected and HIV-uninfected individuals or on the relative inclusion rate, the parameter  $\lambda$  can be estimated by maximum likelihood assuming that the number of infected individuals follows a binomial distribution.

This approach, with various variations, has been applied on data from one or several cross-sectional surveys [10, 13, 54, 56, 57]. If prevalence data from the beginning of the epidemic are known or can be assumed (or modelled), generalization of this approach can be used [15, 53, 58, 59]. In this generalized approach, the infection rate can be modelled by several functions: function of both age and time (one parameter per each (age, time) point); function of age only; function of time only; the multiplication (or addition) of a function of age and a function of time [15, 53].

As an example, UNAIDS uses such an approach to estimate HIV incidence [60]. The Estimation and Projection Package (EPP) software is first used to fit a simple epidemiological model to observed HIV prevalence data using a Bayesian melding statistical model [61-63]. Then, in the Spectrum software, incidence is calculated from the EPP outputs combined with information on survival among HIV-infected individuals (including ART effects). UNAIDS

has also developed the modes-of-transmission model to calculate the incidence by mode of exposure using a distribution of prevalent infections and the patterns of risk within the studied population [64].

Brunet and Struchiner [65] and, more recently, Mahiane et al. [66] deduced a mathematical expression for the incidence rate from an SI-type model (i.e. using a system of two differential equations describing the change according to age and time in the number of susceptible and infected individuals in a population). Brunet and Struchiner used an approximation of the incidence rate depending on the prevalence at a given point and at the previous time step and the mortality related to the infection on this time interval. By contrast, Mahiane et al. used the first terms of the Taylor expansion to provide an expression for the prevalence.

Such indirect methods may be less expensive than the other methods presented here as it requires only data about prevalence, mortality, and migration rates. However, this method requires accurate information on mortality (or survival) and on migration in both HIV-negative and HIV-positive individuals, or, alternatively, on the “relative inclusion rate”. If mortality rates are overestimated (resp. underestimated), the incidence could be overestimated (resp. underestimated). If the surveys are separated by a relatively long period, an additional correction in prevalence to account for the effect of ART on prevalence may be applied [67], but this requires additional parameters and there may be additional uncertainty on the effect of ART on mortality and prevalence.

## 5. Tests for acute or recent infection

### 5.1. Acute infection: presence of the virus but absence of antibodies

In a newly HIV infected individual, some biological markers (e.g. p24 antigen or plasma HIV RNA) are present and detectable before the development of antibodies and, thus, before HIV antibodies can be detected. Therefore, the combination of a test of the presence of one of these markers and a HIV antibody test allows diagnosing individuals who are in the acute phase of infection, i.e. before the production of antibodies in an enough quantity to be detected by the HIV antibody test (called seroconversion). More precisely, a positive result by the p24 or nucleic amplification test associated with a negative antibody test means an acute phase of the HIV infection. Individuals in the acute phase of the infection can be considered as incident cases during the time period between the detectability of the marker and the seroconversion (window period). The incidence rate is calculated by dividing the number of individuals in acute infection by the number of uninfected individuals multiplied by the window period.

Tests for detection of p24 antigen or viral RNA showed well performances in identifying acute infections [68-73]. However, in the literature, few studies used this approach for estimating incidence [8, 11, 74-76]. It may be due to its high cost and the low precision in estimates since, given the short window period (estimated to be of 22.5 days for p24 antigen and 28 days for viral RNA, but it varies by antibody test), the number of individuals found in acute infection is likely to be low. Moreover, the duration of acute infection is variable across individuals.

## 5.2. Recent infection in seropositive individuals

Other tests based on serological markers of the immunological response have been developed aiming at detecting a “recent” state after the seroconversion to distinguish recent from long-standing infections. Various tests have been developed based on different markers: specific HIV antibody concentration/quantity (often called “detuned” assays because they are modified standard HIV tests made less sensitive to the purpose of distinguishing recent from long-standing infections) [77, 78], proportion [79], or avidity [80]. The rationale is that these markers tend to increase with the time since infection (and may reach a plateau beyond a certain time after infection). The duration that an individual spent in the “recent” state, i.e. the time period beginning at the seroconversion and ending at a cut-off value that defines a “non-recent” state, usually refers to a time period between 4 and 12 months [17] and it depends on the test used; this time period is called “mean duration of recent infection” (MDRI). In a study, given the MDRI and the number of individuals in the recent state, one can estimate the incidence rate during this time period.

$$IR_{TRI} = \frac{n_+}{\tilde{\omega}_{TRI} \cdot \left( n_{seronegative} + \frac{n_+}{2} \right)}$$

Where  $IR_{TRI}$  is the incidence rate,  $n_+$  the number of individuals found in acute infection,  $\tilde{\omega}_{TRI}$  the imputed value of the MDRI (estimated from individuals with close characteristics of those studied),  $n_{seronegative}$  the number of HIV-uninfected individuals.

Nevertheless, to date, these tests tend to misclassify some infections, mainly long-standing infections as recent ones. It has been proposed to input a false recent rate (FRR), i.e. the proportion of long-standing infections classified as recent infections by the TRI or one minus specificity, estimated in a population with similar characteristics to those of the

population studied. More generally, the incidence rate can be deduced using the classical diagnostic test framework. Using Table 1, the number of recent infections can be obtained from the number of infections classified as recent by the TRI, its sensitivity and specificity; sensitivity and specificity being inputted from a population with close characteristics to those of the population studied.

$$IR_{TRI} = \frac{\hat{R}_+}{\tilde{\omega}_{TRI} \cdot \left( n_{seronegative} + \frac{\hat{R}_+}{2} \right)}$$

where  $\hat{R}_+ = \frac{n_+ - (1 - \tilde{Sp}) \cdot n_{seropositive}}{\tilde{Se} - (1 - \tilde{Sp})}$  is the “corrected” number of individuals in recent infection,  $\tilde{Se}$  and  $\tilde{Sp}$  are the inputted sensitivity and specificity of the test.

**Table 1.** Contingency table between true status and test result relative of being recently infected among total seropositive individuals

		True Status		
		seropositive and recently infected	seropositive and non recently infected	
Test	+	<i>TP</i>	<i>FP</i>	$n_+$
	-	<i>FN</i>	<i>TN</i>	$n_-$
		$R_+$	$R_-$	$n_{seropositive}$

It has also been proposed to use a “recent infection test algorithm” (RITA) that combines one or several tests for recent infection and additional assays (e.g. CD4 cell count, viral load assay, or ART testing) and/or historical data (e.g. date of diagnosis, date of ART initiation) enabling to reclassify individuals with a long-standing infection [17]. Some authors



used “multi-assay algorithms” (MAAs) for the use of one or several tests for recent infection with other assays [81-83]. To account for other misclassifications, RITA-specific sensitivity or FRR (or specificity) values can be inputted in a new formula for incidence rate, based on another table of contingency made according to the RITA instead of the TRI. This means that a FRR has to be calculated in each specific context. For example, even if the same RITA is used in two different settings, setting-specific data on ART, viral load, or dates of diagnosis as well as setting-specific FRR are required to estimate incidence in each setting.

In literature, the sensitivity seems assumed to be 1; in other words, the test truly classifies individuals recently infected and only misclassifies individuals in long-standing infections. Alternative formula have been proposed based on different assumptions or relaxing some previous assumptions (e.g. epidemiological and demographical equilibrium) using mathematical approximations [84, 85]. New recommended estimator [85] for estimating incidence rate is:

$$\hat{IR}_{TRI} = \frac{n_+ - \tilde{\varepsilon}_T \cdot n_{\text{seropositive}}}{n_{\text{seronegative}} \cdot (\tilde{\omega}_T - \tilde{\varepsilon}_T \cdot T)}$$

where  $\varepsilon_T$  is the “false-recent rate” defined as the probability that a randomly chosen individual infected for longer than time  $T$  will be classified as recently infected by the TRI,  $T$  is an arbitrary cut-off separating truly recent infection from falsely recent infection,  $\omega_T$  is the MDRI, depending on the cut-off  $T$ , defined as the average time spent both alive and in recent infection, within a time  $T$  post-infection, other parameters are defined as previously stated.

In addition, some authors recommended the use of accuracy and precision rather than the use of classical metrics of diagnostic framework (e.g. specificity and sensitivity); the latter

being more appropriated to individual diagnoses than population-level estimates according to these authors [86]. This remains a research question.

In some high-income countries, newly diagnosed individuals in health-care settings are tested for recent infection. These results and additional data (e.g. testing behaviours) allow estimating incidence [87-89].

Some studies used the combination of acute infections (section 5.1) and recent infections (section 5.2) to provide an overall HIV incidence rate [70, 90]. However, it is unclear how to combine the window period and the MDRI as well as how to account for a RITA-FRR. Moreover, uncertainty in each parameter has to be accounted for to estimate confidence intervals of the incidence rate. Similarly, joint dynamics of several biomarkers of recent infection have to be studied to assess performance of their combination for estimating incidence rate [81, 83].

The main advantages of these approaches are that estimation of incidence is possible within a single cross-sectional prevalence survey and requires few parameters. However, approaches based on detection of acute infection seem usable only in settings with high prevalence and incidence and, even in these settings, they require high sample size to have reliable incidence estimates. Approaches based on a RITA also require high sample size to have reliable incidence estimates, especially to accurately estimate incidence rates in sub-groups. In addition, there is uncertainty in the parameters needed for calculating incidence (i.e., false recent rate and MDRI or window period) that contributes further to the uncertainty observed in the incidence estimates. Estimating MDRI or window period is still challenging, but reducing uncertainty in their estimates is critical to have reliable estimate of incidence.

The FRR depends on the test and the RITA used, HIV subtype, and other factors of the population studied (e.g. ART coverage) [91]. The FRR has been shown to be high among elite controllers, patients under treatment, patients with low viral loads, and patients with low CD4 levels [91-93]. Other biomarkers such as HIV diversity to estimate HIV incidence are also being studied [94, 95].

## 6. Discussion

More than 30 years after the first cases of AIDS, HIV incidence estimation remains a challenging task. With the new strategies for treatment and prevention, incidence estimation became necessary to accurately measure effectiveness of such strategies.

In developing countries, as several nationally-representative surveys are (and will be) available, methods based on changes in HIV prevalence are (and could be) used allowing incidence estimates at national level. However, the results of these approaches are sensitive to the accuracy of prevalence data and estimates of mortality and migration rates. To improve estimates of mortality – especially in the ART era – and migration rates and, thus, estimates of incidence in the methods based on change in prevalence, Brookmeyer proposed to include a sub-study within national surveys [1].

Tests for recent infection, which can be performed in nationally-representative surveys (e.g. [8, 96]), appear promising. Moreover, applying the same test for recent infection in two or more sequential surveys will improve the study of trends in incidence over time. However, improvements have to be made for avoiding using external information such as the FRR and for reducing the uncertainty in incidence estimates. Some authors proposed to add to the traditional cross-sectional study a longitudinal study which follows-up subjects found in the

recent infection state to determine the time until they passed to the non-recent one or, if they do not, estimate the false recent rate [97, 98].

New methods have been proposed which combined several of the approaches presented here to provide HIV incidence estimates. For example, results from a test of recent infection in patients newly diagnosed with HIV and back-calculation were used in the same framework [99]. Moreover, combination of results from a test of recent infection and an approach based on changes in HIV prevalence has been also studied [100].

Given the limitations of current methods for estimating HIV incidence, it is recommended that incidence estimates generated from various methods in the same population be synthesized to provide the best-supported estimate of HIV incidence in the target population [17, 101-103].

## References

1. Brookmeyer R. Measuring the HIV/AIDS epidemic: approaches and challenges. *Epidemiol Rev* 2010; 32(1):26-37.
2. Brookmeyer R, Gail MH. *AIDS Epidemiology: a quantitative approach*: Oxford University Press; 1994.
3. Killewo JZ, Sandstrom A, Bredberg RU, Mhalu FS, Biberfeld G, Wall S. Incidence of HIV-1 infection among adults in the Kagera region of Tanzania. *Int J Epidemiol* 1993; 22(3):528-536.
4. Wawer MJ, Sewankambo NK, Berkley S, Serwadda D, Musgrave SD, Gray RH, et al. Incidence of HIV-1 infection in a rural region of Uganda. *BMJ* 1994; 308(6922):171-173.
5. Kumwenda NI, Taha TE, Hoover DR, Markakis D, Liomba GN, Chipangwi JD, et al. HIV-1 incidence among male workers at a sugar estate in rural Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(2):202-208.
6. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet* 2005; 366(9492):1182-1188.
7. Jia Z, Huang X, Wu H, Zhang T, Li N, Ding P, et al. HIV burden in men who have sex with men: a prospective cohort study 2007-2012. *Sci Rep* 2015; 5:11205.

8. Ministry of Health (MOH). Swaziland Incidence Measurement Survey (SHIMS): First Findings Report. In: 2012.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(6):493-505.
10. Saidel T, Sokal D, Rice J, Buzingo T, Hassig S. Validation of a method to estimate age-specific human immunodeficiency virus (HIV) incidence rates in developing countries using population-based seroprevalence data. *Am J Epidemiol* 1996; 144(3):214-223.
11. Cleghorn FR, Jack N, Murphy JR, Edwards J, Mahabir B, Paul R, et al. Direct and indirect estimates of HIV-1 incidence in a high-prevalence population. *Am J Epidemiol* 1998; 147(9):834-839.
12. Aalen OO, Farewell VT, De AD, Day NE, Gill ON. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: application to AIDS prediction in England and Wales. *Stat Med* 1997; 16(19):2191-2210.
13. Brookmeyer R, Konikoff J. Statistical considerations in determining HIV incidence from changes in HIV prevalence. *Statistical communications in infectious diseases* 2011; 3(1).
14. Hallett TB. Estimating the HIV incidence rate: recent and future developments. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6(2):102-107.
15. Williams B, Gouws E, Wilkinson D, Karim SA. Estimating HIV incidence rates from age prevalence data in epidemic situations. *Stat Med* 2001; 20(13):2003-2016.
16. Le Vu S., Pillonel J, Semaille C, Bernillon P, Le SY, Meyer L, et al. Principles and uses of HIV incidence estimation from recent infection testing--a review. *Euro Surveill* 2008; 13(36).
17. World Health Organization. When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level . In: 2011.
18. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14:230.
19. Brookmeyer R, Gail MH. Minimum size of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) epidemic in the United States. *Lancet* 1986; 2(8519):1320-1322.
20. Gail MH, Brookmeyer R. Methods for projecting course of acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(12):900-911.
21. Mallitt KA, Wilson DP, McDonald A, Wand H. Is back-projection methodology still relevant for estimating HIV incidence from national surveillance data? *Open AIDS J* 2012; 6:108-111.
22. Brookmeyer R, Damiano A. Statistical methods for short-term projections of AIDS incidence. *Stat Med* 1989; 8(1):23-34.
23. Taylor JM. Models for the HIV infection and AIDS epidemic in the United States. *Stat Med* 1989; 8(1):45-58.

24. Brookmeyer R, Liao JG. Statistical modelling of the AIDS epidemic for forecasting health care needs. *Biometrics* 1990; 46(4):1151-1163.
25. Rosenberg PS. Backcalculation models of age-specific HIV incidence rates. *Stat Med* 1994; 13(19-20):1975-1990.
26. Brookmeyer R. Reconstruction and future trends of the AIDS epidemic in the United States. *Science* 1991; 253(5015):37-42.
27. Becker NG, Motika M. Smoothed nonparametric back-projection of AIDS incidence data with adjustment for therapy. *Math Biosci* 1993; 118(1):1-23.
28. Downs AM, Heisterkamp SH, Brunet JB, Hamers FF. Reconstruction and prediction of the HIV/AIDS epidemic among adults in the European Union and in the low prevalence countries of central and eastern Europe. *AIDS* 1997; 11(5):649-662.
29. Downs AM, Heisterkamp SH, Rava L, Houweling H, Jager JC, Hamers FF. Back-calculation by birth cohort, incorporating age-specific disease progression, pre-AIDS mortality and change in European AIDS case definition. European Union Concerted Action on Multinational AIDS Scenarios. *AIDS* 2000; 14(14):2179-2189.
30. Marschner IC, Newstead SV, Becker NG. Simultaneous back-projection of AIDS incidence data for two or more groups. *Stat Med* 1994; 13(18):1865-1879.
31. Solomon PJ, Wilson SR. Accommodating change due to treatment in the method of back projection for estimating HIV infection incidence. *Biometrics* 1990; 46(4):1165-1170.
32. Marschner IC. Using time of first positive HIV test and other auxiliary data in back-projection of AIDS incidence. *Stat Med* 1994; 13(19-20):1959-1974.
33. Dietz K, Seydel J, Schwartlander B. Back-projection of German AIDS data using information on dates of tests. *Stat Med* 1994; 13(19-20):1991-2008.
34. Raab GM, Fielding KL, Allardice G. Incorporating HIV test data into forecasts of the AIDS epidemic in Scotland. *Stat Med* 1994; 13(19-20):2009-2020.
35. Farewell VT, Aalen OO, De Angelis D., Day NE. Estimation of the rate of diagnosis of HIV infection in HIV infected individuals. *Biometrika* 1994; 81(2):287-294.
36. Bellocco R, Marschner IC. Joint analysis of HIV and AIDS surveillance data in back-calculation. *Stat Med* 2000; 19(3):297-311.
37. Cui J, Becker NG. Estimating HIV incidence using dates of both HIV and AIDS diagnoses. *Stat Med* 2000; 19(9):1165-1177.
38. Becker NG, Lewis JJ, Li Z, McDonald A. Age-specific back-projection of HIV diagnosis data. *Stat Med* 2003; 22(13):2177-2190.
39. Chau PH, Yip SF, Cui JS. Reconstructing the incidence of human immunodeficiency virus (HIV) in Hong Kong by using data from HIV positive tests and diagnoses of acquired immune deficiency syndrome. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 2003; 52(2):237-248.
40. Posner SJ, Myers L, Hassig SE, Rice JC, Kissinger P, Farley TA. Estimating HIV incidence and detection rates from surveillance data. *Epidemiology* 2004; 15(2):164-172.
41. Alioum A, Commenges D, Thiebaut R, Dabis F, and the Groupe d'Epidémiologie Clinique du Syndrome d'Immunodéficience Acquise en Aquitaine. A multistate approach

for estimating the incidence of human immunodeficiency virus by using data from a prevalent cohort study. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 2005; 54(4):739-752.

42. Sommen C, Alioum A, Commenges D. A multistate approach for estimating the incidence of human immunodeficiency virus by using HIV and AIDS French surveillance data. *Stat Med* 2009; 28(11):1554-1568.

43. van Sighem A, Nakagawa F, De AD, Quinten C, Bezemer D, de Coul EO, et al. Estimating HIV Incidence, Time to Diagnosis, and the Undiagnosed HIV Epidemic Using Routine Surveillance Data. *Epidemiology* 2015; 26(5):653-660.

44. Sweeting MJ, De AD, Aalen OO. Bayesian back-calculation using a multi-state model with application to HIV. *Stat Med* 2005; 24(24):3991-4007.

45. Birrell PJ, Gill ON, Delpech VC, Brown AE, Desai S, Chadborn TR, et al. HIV incidence in men who have sex with men in England and Wales 2001-10: a nationwide population study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(4):313-318.

46. Campsmith ML, Rhodes PH, Hall HI, Green TA. Undiagnosed HIV prevalence among adults and adolescents in the United States at the end of 2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53(5):619-624.

47. Working Group on Estimation of HIV prevalence in Europe. HIV in hiding: methods and data requirements for the estimation of the number of people living with undiagnosed HIV. *AIDS* 2011; 25(8):1017-1023.

48. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 2014; 28(12):1797-1804.

49. Yazdanpanah Y, Champenois K. Assessing characteristics of hidden epidemics to design the most efficient HIV testing strategies. *AIDS* 2014; 28(12):1831-1833.

50. Lodwick RK, Nakagawa F, van SA, Sabin CA, Phillips AN. Use of surveillance data on HIV diagnoses with HIV-related symptoms to estimate the number of people living with undiagnosed HIV in need of antiretroviral therapy. *PLoS One* 2015; 10(3):e0121992.

51. Hall HI, An Q, Tang T, Song R, Chen M, Green T, et al. Prevalence of Diagnosed and Undiagnosed HIV Infection--United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(24):657-662.

52. Fellows IE, Morris M, Birnbaum JK, Dombrowski JC, Buskin S, Bennett A, et al. A New Method for Estimating the Number of Undiagnosed HIV Infected Based on HIV Testing History, with an Application to Men Who Have Sex with Men in Seattle/King County, WA. *PLoS One* 2015; 10(7):e0129551.

53. Ades AE, Medley GF. Estimates of disease incidence in women based on antenatal or neonatal seroprevalence data: HIV in New York City. *Stat Med* 1994; 13(18):1881-1894.

54. Gregson S, Donnelly CA, Parker CG, Anderson RM. Demographic approaches to the estimation of incidence of HIV-1 infection among adults from age-specific prevalence data in stable endemic conditions. *AIDS* 1996; 10(14):1689-1697.

55. Sakarovitch C, Alioum A, Ekouevi DK, Msellati P, Leroy V, Dabis F. Estimating incidence of HIV infection in childbearing age African women using serial prevalence data from antenatal clinics. *Stat Med* 2007; 26(2):320-335.

56. Hallett TB, Zaba B, Todd J, Lopman B, Mwita W, Biraro S, et al. Estimating incidence from prevalence in generalised HIV epidemics: methods and validation. *PLoS Med* 2008; 5(4):e80.
57. Misiri HE, Edriss A, Aalen OO, Dahl FA. Estimation of HIV incidence in Malawi from cross-sectional population-based sero-prevalence data. *J Int AIDS Soc* 2012; 15(1):14.
58. Gouws E, Williams BG, Sheppard HW, Enge B, Karim SA. High incidence of HIV-1 in South Africa using a standardized algorithm for recent HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):531-535.
59. White RG, Vynnycky E, Glynn JR, Crampin AC, Jahn A, Mwaungulu F, et al. HIV epidemic trend and antiretroviral treatment need in Karonga District, Malawi. *Epidemiol Infect* 2007; 135(6):922-932.
60. Stover J, Brown T, Marston M. Updates to the Spectrum/Estimation and Projection Package (EPP) model to estimate HIV trends for adults and children. *Sex Transm Infect* 2012; 88 Suppl 2:i11-i16.
61. Bao L, Salomon JA, Brown T, Raftery AE, Hogan DR. Modelling national HIV/AIDS epidemics: revised approach in the UNAIDS Estimation and Projection Package 2011. *Sex Transm Infect* 2012; 88 Suppl 2:i3-10.
62. Hogan DR, Salomon JA. Spline-based modelling of trends in the force of HIV infection, with application to the UNAIDS Estimation and Projection Package. *Sex Transm Infect* 2012; 88 Suppl 2:i52-i57.
63. Brown T, Bao L, Eaton JW, Hogan DR, Mahy M, Marsh K, et al. Improvements in prevalence trend fitting and incidence estimation in EPP 2013. *AIDS* 2014; 28 Suppl 4:S415-S425.
64. Gouws E, White PJ, Stover J, Brown T. Short term estimates of adult HIV incidence by mode of transmission: Kenya and Thailand as examples. *Sex Transm Infect* 2006; 82 Suppl 3:iii51-iii55.
65. Brunet RC, Struchiner CJ. A non-parametric method for the reconstruction of age- and time-dependent incidence from the prevalence data of irreversible diseases with differential mortality. *Theor Popul Biol* 1999; 56(1):76-90.
66. Mahiane GS, Ouifki R, Brand H, Delva W, Welte A. A general HIV incidence inference scheme based on likelihood of individual level data and a population renewal equation. *PLoS One* 2012; 7(9):e44377.
67. Rehle TM, Hallett TB, Shisana O, Pillay-van W, V, Zuma K, Carrara H, et al. A decline in new HIV infections in South Africa: estimating HIV incidence from three national HIV surveys in 2002, 2005 and 2008. *PLoS One* 2010; 5(6):e11094.
68. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; 134(1):25-29.
69. Pilcher CD, McPherson JT, Leone PA, Smurzynski M, Owen-O'Dowd J, Peace-Brewer AL, et al. Real-time, universal screening for acute HIV infection in a routine HIV counseling and testing population. *JAMA* 2002; 288(2):216-221.



70. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, Williams D, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med* 2005; 352(18):1873-1883.
71. Fiscus SA, Pilcher CD, Miller WC, Powers KA, Hoffman IF, Price M, et al. Rapid, real-time detection of acute HIV infection in patients in Africa. *J Infect Dis* 2007; 195(3):416-424.
72. Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *J Virol Methods* 2007; 143(1):86-94.
73. Kim HY, Hudgens MG, Dreyfuss JM, Westreich DJ, Pilcher CD. Comparison of group testing algorithms for case identification in the presence of test error. *Biometrics* 2007; 63(4):1152-1163.
74. Brookmeyer R, Quinn TC. Estimation of current human immunodeficiency virus incidence rates from a cross-sectional survey using early diagnostic tests. *Am J Epidemiol* 1995; 141(2):166-172.
75. Beyrer C, Brookmeyer R, Natpratan C, Kunawararak P, Niraroot V, Palapunya P, et al. Measuring HIV-1 incidence in northern Thailand: prospective cohort results and estimates based on early diagnostic tests. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(5):495-499.
76. Eshleman SH, Hughes JP, Laeyendecker O, Wang J, Brookmeyer R, Johnson-Lewis L, et al. Use of a multifaceted approach to analyze HIV incidence in a cohort study of women in the United States: HIV Prevention Trials Network 064 Study. *J Infect Dis* 2013; 207(2):223-231.
77. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA* 1998; 280(1):42-48.
78. Barin F, Meyer L, Lancar R, Deveau C, Gharib M, Laporte A, et al. Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9):4441-4447.
79. Parekh BS, Kennedy MS, Dobbs T, Pau CP, Byers R, Green T, et al. Quantitative detection of increasing HIV type 1 antibodies after seroconversion: a simple assay for detecting recent HIV infection and estimating incidence. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18(4):295-307.
80. Duong YT, Qiu M, De AK, Jackson K, Dobbs T, Kim AA, et al. Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting-antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One* 2012; 7(3):e33328.
81. Laeyendecker O, Brookmeyer R, Cousins MM, Mullis CE, Konikoff J, Donnell D, et al. HIV incidence determination in the United States: a multiassay approach. *J Infect Dis* 2013; 207(2):232-239.
82. Konikoff J, Brookmeyer R, Longosz AF, Cousins MM, Celum C, Buchbinder SP, et al. Performance of a limiting-antigen avidity enzyme immunoassay for cross-sectional estimation of HIV incidence in the United States. *PLoS One* 2013; 8(12):e82772.

83. Brookmeyer R, Laeyendecker O, Donnell D, Eshleman SH. Cross-sectional HIV incidence estimation in HIV prevention research. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63 Suppl 2:S233-S239.
84. Barnighausen T, McWalter TA, Rosner Z, Newell ML, Welte A. HIV incidence estimation using the BED capture enzyme immunoassay: systematic review and sensitivity analysis. *Epidemiology* 2010; 21(5):685-697.
85. Kassanjee R, McWalter TA, Barnighausen T, Welte A. A new general biomarker-based incidence estimator. *Epidemiology* 2012; 23(5):721-728.
86. Kassanjee R, McWalter TA, Welte A. Short Communication: Defining optimality of a test for recent infection for HIV incidence surveillance. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30(1):45-49.
87. Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, et al. Estimation of HIV incidence in the United States. *JAMA* 2008; 300(5):520-529.
88. Karon JM, Song R, Brookmeyer R, Kaplan EH, Hall HI. Estimating HIV incidence in the United States from HIV/AIDS surveillance data and biomarker HIV test results. *Stat Med* 2008; 27(23):4617-4633.
89. Le Vu S., Le Strat Y., Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(10):682-687.
90. Maman D, Zeh C, Mukui I, Kirubi B, Masson S, Opolo V, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; 29(12):1557-1565.
91. Kassanjee R, Pilcher CD, Keating SM, Facente SN, McKinney E, Price MA, et al. Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS* 2014; 28(16):2439-2449.
92. Longosz AF, Morrison CS, Chen PL, Arts E, Nankya I, Salata RA, et al. Immune responses in Ugandan women infected with subtypes A and D HIV using the BED capture immunoassay and an antibody avidity assay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65(4):390-396.
93. Longosz AF, Mehta SH, Kirk GD, Margolick JB, Brown J, Quinn TC, et al. Incorrect identification of recent HIV infection in adults in the United States using a limiting-antigen avidity assay. *AIDS* 2014; 28(8):1227-1232.
94. Cousins MM, Konikoff J, Sabin D, Khaki L, Longosz AF, Laeyendecker O, et al. A comparison of two measures of HIV diversity in multi-assay algorithms for HIV incidence estimation. *PLoS One* 2014; 9(6):e101043.
95. Cousins MM, Konikoff J, Laeyendecker O, Celum C, Buchbinder SP, Seage GR, III, et al. HIV diversity as a biomarker for HIV incidence estimation: including a high-resolution melting diversity assay in a multiassay algorithm. *J Clin Microbiol* 2014; 52(1):115-121.
96. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya. Kenya AIDS Indicator Survey 2014: Final Report. In: 2014.
97. Claggett B, Lagakos SW, Wang R. Augmented cross-sectional studies with abbreviated follow-up for estimating HIV incidence. *Biometrics* 2012; 68(1):62-74.

98. Wang R, Lagakos SW. Augmented cross-sectional prevalence testing for estimating HIV incidence. *Biometrics* 2010; 66(3):864-874.
99. 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(15):1905-1913.
100. Bao L, Ye J, Hallett TB. Incorporating incidence information within the UNAIDS Estimation and Projection Package framework: a study based on simulated incidence assay data. *AIDS* 2014; 28 Suppl 4:S515-S522.
101. Kim AA, Hallett T, Stover J, Gouws E, Musinguzi J, Mureithi PK, et al. Estimating HIV incidence among adults in Kenya and Uganda: a systematic comparison of multiple methods. *PLoS One* 2011; 6(3):e17535.
102. Rehle T, Johnson L, Hallett T, Mahy M, Kim A, Odido H, et al. A Comparison of South African National HIV Incidence Estimates: A Critical Appraisal of Different Methods. *PLoS One* 2015; 10(7):e0133255.
103. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Technical update on HIV incidence assays for surveillance and monitoring purposes. Geneva 2015.

### 2.1.3 Mortalité

Les estimations de l'incidence et de la mortalité liée au VIH/SIDA permettent de mieux comprendre la dynamique de la prévalence au cours du temps. Depuis l'utilisation des traitements antirétroviraux, la mortalité liée au VIH/SIDA a fortement diminué [67-69]. En plus des autres indicateurs, la connaissance de la mortalité liée au VIH/SIDA permet d'élaborer des politiques de santé publique et de mesurer leur impact.

**Plusieurs indicateurs** peuvent être utilisés pour décrire la mortalité liée au VIH/SIDA tels que le nombre de décès ou les taux de mortalité pour une population, un territoire, et une période de temps donnés ; le nombre cumulé de décès depuis le début de l'épidémie jusqu'à un temps donné pour une population et un territoire donnés ; l'espérance de vie d'un individu nouvellement infecté à un âge et à un temps donnés.

Brièvement, **plusieurs sources de données** de mortalité existent [165] : les registres d'état civil ; les systèmes de surveillance démographique (par exemple, *demographic and*

*health surveillance system*, HDSS) ; les enquêtes (nationales) représentatives incluant un module « mortalité » ; les données hospitalières ; les données d'enterrement ou des morgues. Néanmoins, en Afrique sub-Saharienne, peu de pays ont un système d'enregistrement complet et fiable pour fournir une information suffisante concernant les décès liés au SIDA [166] ; l'utilisation d'autres sources de données est donc nécessaire.

Les causes de décès peuvent être déduites des certificats de décès rédigés par des professionnels de santé, d'autopsies verbales (auprès de la famille par exemple), d'autopsies dans le cas de données issues des morgues.

La modélisation mathématique constitue un autre moyen d'estimer la part de décès liés au VIH/SIDA (par exemple, [167]).

#### **2.1.4 Indicateurs de prise en charge : la cascade de soins**

La priorité est accordée à la mise sous traitements ARV des individus infectés par le VIH qui ont en besoin au vu de leur état de santé et/ou du nombre de CD4. Néanmoins, il a été observé que les individus se présentent à un centre de santé quand ils sont déjà à un stade avancé de la maladie [168-171] et sont déjà à un risque accru de mortalité lors de leur initiation aux ARV [168, 172, 173]. De ce constat et de l'intérêt que suscitent les stratégies du type « tester et traiter », une meilleure compréhension des différentes étapes de la période pré-ARV (période entre l'infection ou le diagnostic et la mise sous ARV) et des indicateurs de couverture de ces étapes est nécessaire.

Les différentes étapes caractérisant la période pré-ARV sont principalement (i) le dépistage et le diagnostic, (ii) la prise en charge (ou l'entrée) dans les soins, (iii) le maintien dans les soins jusqu'à l'éligibilité aux ARV avec une mesure régulière du nombre de CD4,

(iv) l'éligibilité aux ARV et l'initiation aux ARV. Une fois initiés aux ARV, (v) les patients doivent être observants et maintenir une charge virale indétectable, et suivis régulièrement (mesure du nombre de CD4 et de la charge virale). Le concept de « cascade de soins » regroupe l'ensemble des étapes précédentes au niveau populationnel des individus infectés par le VIH en termes de couverture.

La cascade de soins au sein d'une population d'un territoire donné permet d'identifier les étapes où les « pertes » (attritions) sont les plus importantes, et de proposer des solutions (interventions) pour remédier à celles-ci. Sa connaissance constitue aussi une base dans la modélisation (mathématique) de l'impact potentiel d'une ou plusieurs interventions d'amélioration de la cascade de soins. Ces pertes pourraient être un obstacle à la mise en place de stratégies « tester et traiter » par exemple.

Peu d'études menées en Afrique sub-Saharienne ont fourni une estimation de l'ensemble des étapes de la cascade de soins au sein d'une même population [174] ; des études ont agrégé plusieurs résultats d'études pour estimer la proportion d'individus dans chaque étape [175, 176]. Les DHS permettent de renseigner certaines étapes (par exemple, la prévalence, la proportion de patients étant sous traitement antirétroviral) de la cascade de soins au niveau national ; tandis que des études spécifiques permettent de renseigner plus précisément d'autres étapes [177-181]. A noter qu'il n'y a pas de consensus sur la définition des indicateurs utilisés, rendant difficile la comparaison entre études [182]. L'ONUSIDA cible à l'horizon 2020 que 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique, que 90% des personnes dépistées reçoivent un traitement antirétroviral durable, et que 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral aient une charge virale indétectable [183].

L'étude NHIPS a permis d'avoir une estimation de la cascade de soins dans la région de Ndhiwa [184]. La proportion d'individus vivant avec le VIH déjà diagnostiqués lors de l'enquête était de 59% (57%-62%) ; la proportion étant plus élevée chez les femmes que chez les hommes (62% contre 55%). La prise en charge et le maintien dans les soins étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes (55% contre 48%) tandis qu'il n'y a pas de différences entre les hommes et les femmes pour la proportion d'individus traités ou ayant une charge virale inférieure à 1000 copies/mL (environ 40%). Cette représentation montre que les « pertes » importantes sont lors du dépistage ainsi que lors de la mise sous traitement antirétroviral. A noter cependant que la proportion de personnes déjà diagnostiquées varie selon l'âge, étant moindre chez les plus jeunes.

## 2.2 Modélisation mathématique d'une maladie infectieuse

### 2.2.1 Définitions

La modélisation « repose sur une simplification, à ses parties essentielles, de la réalité biologique, épidémiologique et sociale d'un phénomène complexe afin de pouvoir le reproduire théoriquement et, en altérant certains des paramètres essentiels par des mesures de gestions, d'évaluer *a priori* et en situation d'incertitude, des stratégies d'action » [185]. Un modèle mathématique est ainsi un outil conceptuel décrivant mathématiquement des hypothèses sur des processus biologiques associés à la dynamique d'une maladie infectieuse, au niveau populationnel (transmission entre hôtes avec ou sans vecteurs) ou intra-hôtes (interaction hôte-pathogène) [186-189]. Dans le présent document, nous nous intéresserons à la modélisation mathématique au niveau populationnel. L'utilisation d'un modèle mathématique peut avoir une **visée cognitive** ou une **visée d'aide à la décision** notamment en santé publique. Dans le premier cas, il s'agit de formaliser certains mécanismes pour mieux

les comprendre ou pour montrer leur plausibilité. Dans le second cas, il s'agit d'étudier la possible émergence d'une épidémie (conditions de son démarrage et mise au point et comparaison d'éventuelles stratégies de contrôle ou de prévention), de prédire l'évolution d'un ou plusieurs phénomènes, d'étudier et de comparer des stratégies de contrôle ou de prévention, ou d'étudier les conditions d'une élimination ou d'une éradication d'une épidémie [186, 188, 190].

La modélisation mathématique a montré son utilité dans le domaine de la dynamique des populations et celui des maladies infectieuses dès le 18<sup>ème</sup> siècle [191]. Un exemple célèbre est celui de Daniel Bernoulli avec l'inoculation de la variole dans les années 1760. D'autres exemples sont la modélisation de la malaria par Ronald Ross en 1911 et le développement par Kermack et McKendrick en 1927 de plusieurs modèles épidémiologiques de propagation d'épidémies ; ces modèles ont par exemple été appliqués à la diffusion de la peste à Bombay de 1905-1906. Une contribution récente à la modélisation mathématique des maladies infectieuses est celle d'Anderson et May.

Deux phases caractérisent la modélisation mathématique d'une maladie infectieuse : la **construction** d'un modèle et sa **calibration** [186, 192]. La **construction** d'un modèle est un compromis entre les trois éléments suivants : la précision, la transparence, et la souplesse [186]. La précision est la capacité du modèle à reproduire les données observées et à prédire de façon fiable les dynamiques futures. La transparence est la capacité à comprendre (soit analytiquement ou numériquement) comment les différents composants du modèle influencent la dynamique de l'épidémie et comment ils interagissent. La souplesse ou flexibilité est la capacité à adapter le modèle à de nouvelles situations. En général, un modèle de prédiction devra avoir un haut degré de précision, tandis que la transparence sera une qualité plus importante des modèles à visée cognitive. La **calibration** consiste à sélectionner

des valeurs pour les paramètres du modèle (par exemple, taux de natalité). Ces valeurs peuvent être issues de données d'enquêtes spécifiques ou issues de la littérature, d'avis d'experts, ou encore à l'aide d'un ajustement d'un modèle statistique à des données d'observation.

### 2.2.2 Types de modèle

Dans le cas des maladies infectieuses, l'extrapolation simple d'une courbe observée au cours du temps n'est pas adaptée pour étudier l'évolution future éventuelle d'une épidémie compte tenu du caractère stochastique et de la non-linéarité des phénomènes mis en jeu [189, 193, 194]. En effet, les interactions entre les facteurs impliqués dans la propagation d'une épidémie sont complexes. En particulier, il peut exister des mécanismes de rétroaction, par exemple le processus d'infection va influencer certaines caractéristiques individuelles ou environnementales, au niveau temporel ou spatial, qui vont elles-mêmes influencer le processus d'infection.

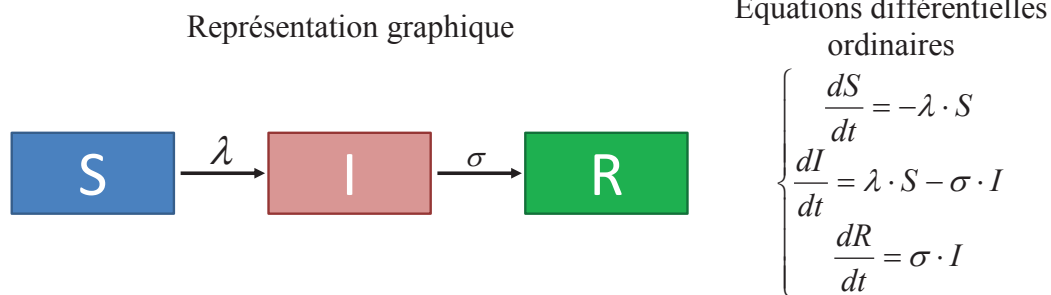
Différents types de modèles peuvent être utilisés pour expliquer ou prédire la dynamique d'une maladie infectieuse. Le type de modèle le plus approprié à une situation va dépendre notamment de la précision ou de la généralisation souhaitée, des données disponibles, et de l'échelle de temps pour laquelle les résultats sont nécessaires [186]. Nous présentons ici deux grands types de modèles : **modèles à compartiments** et **modèles individus-centrés**.

Un **modèle à compartiments** est un modèle qui partitionne la population en différents états vis-à-vis de l'infection (par exemple, susceptibles à l'infection, infectés). Les individus au sein de chaque état sont « interchangeables », ayant des caractéristiques communes. Les



modèles à compartiments aboutissent le plus souvent à l'expression d'équations différentielles qui permettent de prédire l'évolution de l'épidémie. Ces modèles peuvent être de complexité variable. Par exemple, des modèles intégrant explicitement la formation des couples (en anglais, *pair model*) [134, 195-197] ou encore des modèles de métapopulation [186, 188, 198] (une métapopulation est une population composée d'un ensemble de sous-populations, chacune d'elles étant supposée homogène et peuvent se distinguer par des caractéristiques géographiques, sociales ou économiques) ont été développés.

La Figure 1 représente un des modèles classiquement utilisés en épidémiologie des maladies infectieuses, le modèle SIR, qui partitionne la population étudiée en trois compartiments : les individus susceptibles à l'infection (compartiment S), les individus infectés/infectieux (compartiment I), et les individus immunisés (*recovered* en anglais, compartiment R). Dans ce modèle, les individus entrent susceptibles et peuvent devenir infectés, selon la force d'infection  $\lambda$  ; les individus infectés peuvent quant à eux être immunisés, selon le taux de guérison  $\sigma$ .



**Figure 1.** Représentation du modèle SIR et équations différentielles ordinaires associées à ce modèle.

S : individus susceptibles ; I : individus infectés ; R : individus immunisés (*recovered* en anglais) ;  $\lambda$  : force d'infection ;  $\sigma$  : taux de guérison.

La **force d'infection** est le risque individuel instantané pour un individu susceptible de passer à l'état infecté. La force d'infection est exprimée par un taux, le plus souvent noté  $\lambda$ .

$\lambda(t)\Delta t$  est ainsi la probabilité qu'un hôte susceptible passe à l'état infecté durant un intervalle de temps court  $\Delta t$ . Dans sa forme la plus simple, ce taux est obtenu par le produit de trois termes : le nombre de contacts par unité de temps d'un individu avec d'autres individus, la proportion de ces contacts qui sont infectieux, et la probabilité de « succès » de transmission pendant la durée d'un contact. La force d'infection peut avoir différentes formes selon l'hétérogénéité prise en compte [199]. Par exemple, la forme la plus simple est la forme dite *fréquence-dépendante* qui consiste à considérer un mélange homogène et peut s'écrire de la façon suivante :  $\beta \cdot \frac{I}{N}$  où  $\beta$  est appelé le paramètre de transmission et  $\frac{I}{N}$  est la prévalence de l'infection dans la population,  $I$  étant le nombre total d'individus infectés et  $N$  le nombre total d'individus de la population.

La **structure des contacts** correspond à la fois à la fréquence et à la variabilité des contacts par unité de temps dans la population hôte. On parle de mélange *homogène* si chaque individu a le même nombre moyen de contacts avec un autre individu (les contacts entre les individus se font uniformément à probabilité égale) ; de mélange *hétérogène* si certains individus ont, en moyenne, un taux de contact plus élevé que les autres (cela peut être dû à des différences sociales, spatiales ou comportementales, introduisant une hétérogénéité qui peut être prise en compte dans les modèles) ; de mélange *assortatif* si les individus d'un même sous-groupe ont plus de chances d'entrer en contacts entre eux qu'avec des individus d'autres sous-groupes ; de mélange *proportionnel* si les individus d'un groupe à risque quelconque ont une probabilité d'entrer en contact avec un membre d'un autre groupe selon la taille et le taux de contacts de ce dernier ; de mélange *disassortatif* si les hôtes ont plus de chances d'entrer en contact avec des membres d'un autre groupe que le leur. Des matrices de contacts (e.g. les matrices *Who-Acquires-Infection-From-Whom*, WAIFW) peuvent être construites contenant les coefficients de transmission entre différents groupes (classes d'âge,

sexe, groupes à risque, zones géographiques, ...) [200]. Des données de réseaux de contacts, si elles sont disponibles, peuvent également être prises en compte dans un modèle [186, 201]. La structure des contacts peut avoir une influence sur la dynamique de l'infection à différents stades d'une épidémie [186, 202].

Les modèles **individus-centrés** (ou agents-centrés, micro-simulations, multi-agents) sont des modèles où les individus (ou agents) sont décrits comme des entités uniques et indépendantes qui peuvent interagir entre eux ou avec leur environnement [203]. Ces modèles permettent, en particulier, de modéliser différentes sources d'hétérogénéités (comportementales, biologiques, spatiales, etc.) ainsi que différentes relations entre les individus, en prenant en compte à la fois des phénomènes au niveau populationnel et les particularités individuelles. En effet, chaque individu possède ses propres caractéristiques. Ces modèles nécessitent de nombreux paramètres, de bonne capacité en calculs, et des outils analytiques spécifiques [204, 205]. Dû à leur complexité, leur interprétation et leur reproductibilité peuvent être délicates.

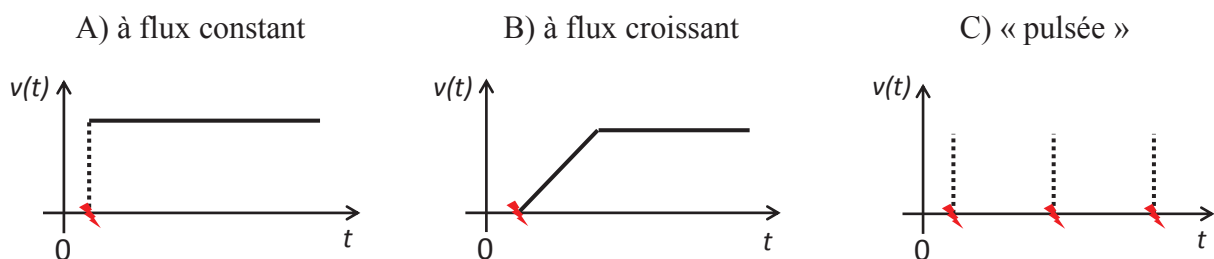
### 2.2.3 Prise en compte d'interventions dans un modèle

Pour limiter la propagation d'une maladie, des interventions ciblant les individus susceptibles ou ciblant les individus infectés peuvent être menées. Les interventions **ciblent les individus susceptibles** sont des interventions dites de prévention primaire où il s'agit de diminuer voire de supprimer le niveau de susceptibilité des individus face à l'infection (par exemple, grâce à l'utilisation d'un vaccin) ou de diminuer le nombre de contacts. Il s'agit donc de limiter le flux d'infection. D'un point de vue épidémiologique, il s'agit de diminuer la taille de la population susceptible de s'infecter. Les interventions **ciblent les individus infectés** sont généralement de prévention secondaire où il s'agit de réduire la prévalence

d'une maladie, notamment en diminuant la durée de la maladie (accélérant la guérison des individus infectés) afin de diminuer le risque de transmission (par exemple, grâce à des soins ou un traitement), ou de réduire le nombre de contacts. Il s'agit ici de réduire le nombre total de personnes infectées pouvant transmettre la maladie (« réservoir ») en agissant sur le flux de guérison.

Dans le contexte du VIH, il n'y a pas de guérison possible à ce jour. Les traitements antirétroviraux permettent d'augmenter l'espérance de vie (avec maladie) et de diminuer le niveau d'infectiosité des individus vivant avec le VIH. Nous pourrions ainsi observer, au niveau populationnel, une augmentation de la prévalence tandis que le nombre de nouvelles infections pourrait être diminué à la suite d'une mise sous traitement élargie de la population.

La modélisation d'une intervention par la modification d'un flux peut se faire selon différents schémas comme par exemple (Figure 2) : réalisation de l'intervention à un flux constant (par exemple, intervention quotidienne sur un nombre fixe d'individus), réalisation de l'intervention à un flux croissant (par exemple, intervention quotidienne sur un nombre croissant d'individus), et réalisation de l'intervention à intervalle régulier ou intervention « pulsée » (par exemple, intervention annuelle sur une courte période sur une grande proportion de la population). Le choix d'un schéma dépend des capacités de mise en place de l'intervention sur le terrain.



**Figure 2.** Illustrations de trois mises en place possibles d'interventions.  $v(t)$  est la valeur du flux d'intervention en fonction du temps  $t$ . L'éclair représente le début de l'intervention.

#### 2.2.4 Modèles et résolutions déterministes et stochastiques

La résolution d'un système d'équations différentielles ordinaires à l'aide de méthodes numériques, telles que les méthodes d'Euler ou de Runge-Kutta 4, est dite **déterministe**. En effet, pour de mêmes conditions initiales et de mêmes paramètres, plusieurs simulations donneront le même résultat. Dans ce cas, toutes les variables réponse (nombre d'individus susceptibles par exemple) sont considérées comme des fonctions déterministes du temps ignorant le caractère aléatoire de ces variables et/ou des facteurs. Une résolution déterministe permet d'obtenir des résultats pour un comportement « moyen » d'un système.

Néanmoins, ce point de vue peut être inadéquat pour représenter la dynamique réelle des épidémies. En effet, la « chance » est un élément important dans la propagation d'une épidémie : s'il était possible de « relancer » une épidémie dans le monde réel, nous pouvons nous attendre à ne pas observer les mêmes phénomènes (mêmes personnes infectées aux mêmes moments).

La **prise en compte du caractère stochastique** d'une épidémie peut se faire de plusieurs façons. Une première approche consiste à ajouter des termes aléatoires de façon additive ou multiplicative aux équations du phénomène étudié ; les équations sont alors appelées des équations différentielles stochastiques [186, 206]. Dans cette approche, les flux et les quantités sont des variables aléatoires. Certains auteurs parlent dans ce cas de *stochasticité environnementale* [186, 187]. Une seconde approche consiste à utiliser des algorithmes de résolution stochastique dans lesquels le raisonnement se fait sur des probabilités de réalisation d'événements. Dans cette approche, les quantités sont des variables aléatoires ; le temps avant la réalisation d'un événement et la nature de celui-ci sont tirés aléatoirement selon les lois de probabilité des différents événements ; les processus sont sans

mémoire, il s'agit de processus de Markov. Certains auteurs parlent dans ce cas de *stochasticité démographique* [186, 187]. Enfin, une autre approche est l'utilisation d'un modèle individu-centré, comme décrit précédemment.

Les algorithmes développés par D.T. Gillespie [207-209] permettent de tenir compte de la stochasticité démographique dans la résolution d'un modèle. L'encadré 1 donne l'algorithme de résolution de la méthode directe de D.T. Gillespie. Cet algorithme suppose que le temps avant le prochain événement suit une variable aléatoire sans mémoire (loi exponentielle). L'étape 4 sert à déterminer la nature de l'événement produit ; pour cela, un nombre est tiré au hasard dans l'intervalle  $[0 ; 1]$  et est mis en regard avec le segment  $[0 ; 1]$  découpé en  $n$  intervalles de longueur  $\frac{R_p}{\sum_{m=1}^n R_m}$ , c'est-à-dire les taux relatifs d'événements.

#### Encadré 1. Algorithme de Gillespie : méthode directe

Cet algorithme discrétise le temps en des pas variables, ces pas sont le temps estimé avant le prochain événement. On considère l'ensemble des événements possibles notés  $E_1, \dots, E_n$ , où chaque événement représente la transition d'un compartiment à un autre.

1) Calcul de  $R_1, \dots, R_n$  les taux d'apparition des différents événements

2) Génération de deux nombres aléatoires  $u_1$  et  $u_2$  de loi uniforme sur  $[0,1]$

3) Calcul du pas de temps  $\delta t = \frac{-1}{\sum_{m=1}^n R_m} \log(u_1)$

4) L'événement  $p$  est sélectionné si  $\frac{\sum_{m=1}^{p-1} R_m}{\sum_{m=1}^n R_m} < u_2 < \frac{\sum_{m=1}^p R_m}{\sum_{m=1}^n R_m}$

5) Modification des compartiments selon l'événement.

6) Incrément du temps :  $t = t + \delta t$

### 2.2.5 Modélisation de l'épidémie du VIH/SIDA

Dès l'observation des premiers cas de SIDA, plusieurs modèles mathématiques ont été développés pour prédire l'évolution du nombre de cas de SIDA et estimer l'impact du SIDA dans différents domaines (par exemple, démographique, coûts de prise en charge, etc.). Le développement de méthodes pour prédire l'évolution du nombre de cas de SIDA ou celui du nombre d'individus vivant avec le VIH a été guidé par les données disponibles et s'est heurté à certaines difficultés. Une première approche est **l'ajustement d'une courbe statistique** aux données d'observation [210-212]. Cette approche a néanmoins montré des faiblesses pour prédire correctement l'évolution du nombre de cas de SIDA [193, 194]. Comme décrit plus haut, Brookmeyer *et al.* ont développé la méthode du **rétrocalcul** reposant sur les données d'incidence de cas de SIDA et la connaissance de la durée d'incubation entre l'infection par le VIH et le diagnostic du SIDA pour prédire à court terme l'évolution du nombre de cas de SIDA, sous l'hypothèse d'un taux stable d'incidence par le VIH [153]. Cette méthode nécessite d'avoir un recueil au cours du temps de ces diagnostics. La disponibilité des données de prévalence de l'infection par le VIH chez les femmes enceintes et allaitantes a permis l'utilisation de **modèles mathématiques dynamiques** (e.g. modèles à compartiments). A noter qu'un tel modèle est utilisé par l'ONUSIDA, notamment pour estimer différents indicateurs épidémiologiques par pays et faire des projections temporelles. Au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH et de facteurs épidémiologiques ainsi que de nouvelles données disponibles, des modèles mathématiques dynamiques de plus en plus complexes ont été proposés. De plus, des **modèles individus-centrés** ont été développés prenant en compte un niveau plus fin de détails. Des **modèles multi-états** (ne prenant cependant pas en compte la dynamique de transmission) ont également été développés dans l'objectif de prédire l'évolution de l'épidémie de VIH/SIDA. Le choix de l'utilisation d'un type de modèle et de sa structure dépend généralement de la

question à laquelle on souhaite répondre ainsi qu'aux données disponibles. Néanmoins, une même question peut être traitée par l'utilisation de différents types de modèles [213].

Les modèles mathématiques sont très utilisés dans la littérature pour décrire l'épidémie de VIH/SIDA et peuvent être utilisés pour différents objectifs. En effet, ils peuvent être utilisés pour **prédire l'évolution de l'épidémie** de VIH/SIDA, étudier **l'impact potentiel des différentes interventions de santé, interpréter des données épidémiologiques ou comportementales, étudier certains phénomènes** pour améliorer la compréhension de l'épidémiologie du VIH, étudier **l'impact d'interventions passées** sur la tendance actuelle. Un modèle peut également être **utilisé de façon préliminaire à un essai clinique**.

La plupart des modèles utilisés dans la littérature pour prédire l'évolution de l'épidémie de VIH/SIDA sont des modèles à compartiments déterministes avec une résolution déterministe [136]. Très peu de modèles sont résolus de façon stochastique, par exemple en utilisant une technique de Monte-Carlo comme celle de Gillespie [214]. Les modèles individus-centrés semblent quant à eux être de plus en plus utilisés.

Les modèles rencontrés dans la littérature varient en complexité que ce soit dans la structure du modèle, dans l'expression des différents paramètres, ou dans les valeurs de ces paramètres. En effet, certains modèles prennent en compte diverses données démographiques (e.g. sexe, âge), comportementales (e.g. groupes à risques, migrations), d'histoire naturelle (e.g. différentes phases de l'infection, strates selon le nombre de CD4), de différentes étapes de la cascade de soins, etc. Concernant l'expression ou les valeurs des paramètres utilisés dans les modèles, celles-ci peuvent être issues de données d'enquêtes spécifiques ou issues de la littérature, d'avis d'experts, ou encore à l'aide d'un ajustement d'un modèle statistique (par exemple, bayésien) à des données d'observation. Néanmoins, la question de transportabilité des valeurs de paramètres issus de sources externes au contexte étudié se pose.



Parmi les modèles étudiant l'impact potentiel d'une ou plusieurs interventions de santé, les principaux indicateurs pour étudier cet impact sont : le taux d'incidence à un temps donné ou sur une période de temps donnée, l'incidence à un temps donné ou sur une période de temps donnée, l'incidence cumulée sur une période de temps donnée, le nombre de nouvelles infections évitées par une intervention donnée cumulée sur une période de temps donnée en comparaison d'une intervention « baseline », la prévalence à un temps donné ou sur une période de temps donnée, et le nombre reproductif effectif au cours du temps (correspondant au nombre moyen d'infections secondaires issues d'une personne infectée au cours du temps). D'autres indicateurs ont par ailleurs été proposés [215]. Dans le cas de modèles étudiant le caractère coût-efficace des interventions, des coûts par intervention sont mis en regard des indicateurs cités précédemment ou en utilisant des indicateurs de qualité de vie.

\*  
\* \*

Cette thèse se place dans le débat actuel « quand commencer un traitement antirétroviral ? ». En effet, dans une zone à fortes prévalence et incidence, nous nous intéressons à étudier si l'amélioration de la cascade de soins avec l'application d'une stratégie de traitement universel (sans critères CD4) ou l'application des nouvelles recommandations de l'OMS (2013) peut conduire à une réduction significative de l'incidence de l'infection par le VIH à court terme. Nous voulons quantifier la réduction potentielle de l'incidence pour ces deux stratégies. Nous voulons également étudier l'impact potentiel de la combinaison d'interventions (amélioration de la cascade de soins, augmentation de la couverture en circoncision masculine, et mise en œuvre d'une stratégie de type PrEP) sur l'incidence de l'infection par le VIH à court terme. Il sera également intéressant de quantifier l'écart

temporel pouvant être attendu entre l'application des deux stratégies de traitement (universel ou recommandations 2013).

Pour répondre à ces objectifs, il s'agira dans un premier temps d'évaluer l'état actuel de l'épidémie de l'infection par le VIH à Ndhiwa, en particulier, nous souhaitons estimer le taux d'incidence de l'infection dans ce district. Pour cela, des méthodes pouvant être appliquées dans le cas d'enquête transversale en population seront sélectionnées, appliquées aux données de l'enquête NHIPS, et comparées.

Dans un second temps, il s'agira de définir une méthodologie permettant de répondre à nos différentes problématiques de prédiction. En particulier, nous souhaitons développer un modèle adapté à nos données locales (contrairement à des prédictions à un niveau national) et à notre problématique de la prédiction à court terme. Nous avons opté pour un modèle à compartiments, plus adapté aux données disponibles qu'un modèle individu-centré. Nous souhaitons, en effet, pour obtenir des prédictions relativement fiables tenir compte des connaissances locales de l'épidémie dans le district grâce à l'enquête NHIPS. Les interventions envisageables par MSF-Epicentre seront modélisées en tenant compte de la situation observée lors de l'enquête. Des simulations déterministes et stochastiques seront faites afin d'étudier les solutions pour un comportement moyen du système et dans le second cas de prendre en compte le caractère aléatoire de l'évolution de l'infection par le VIH au sein d'une population ainsi que d'étudier l'effet de l'incertitude des paramètres estimés sur les résultats obtenus.

## **Partie II. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH dans le district de Ndhiwa à l'aide d'une enquête transversale en population**

Dans cette partie, nous rappelons tout d'abord le contexte et les objectifs, décrivons brièvement l'enquête et les méthodes utilisées ainsi que des résultats préliminaires. Ensuite, l'article décrivant cette étude est présenté, suivi de commentaires.

### **1 Introduction**

La connaissance de l'incidence de l'infection par le VIH est essentielle pour avoir des informations sur la dynamique de l'épidémie, identifier les populations les plus à risque, planifier des interventions de santé ou encore évaluer ces interventions (dans le temps). Néanmoins, son estimation n'est pas aisée. La durée d'incubation étant longue et étant allongée à l'aide des traitements antirétroviraux, la prévalence n'est pas un indicateur direct de l'incidence, notamment chez les individus plus âgés, et elle représente le cumul des incidences passées et récentes, de la survie, et de la dynamique de la population susceptible. Le nombre de nouveaux diagnostics du VIH chez les individus au cours du temps n'est pas non plus un indicateur direct de l'incidence pour les mêmes raisons et parce qu'ils dépendent des comportements de dépistage.

Comme nous l'avons vu dans notre revue de la littérature, plusieurs approches peuvent être utilisées pour estimer l'incidence de l'infection par le VIH. Mais il n'y a pas de méthode de référence simple. Nous avons sélectionné des méthodes d'estimation de l'incidence

pouvant être appliquées dans le cas d'enquête transversale en population, appliqué celles-ci aux données de l'enquête NHIPS, et comparé les résultats obtenus.

## **2 Données et méthodes**

### **2.1 Données**

L'étude NHIPS est une enquête en population à deux niveaux conduite dans le district de Ndhiwa (Province de Nyanza, Kenya) entre septembre et novembre 2012. Le premier objectif de cette enquête est d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH au sein du district. Les objectifs secondaires concernent l'estimation de la prévalence de l'infection par le VIH et des indicateurs des programmes VIH. L'enquête est composée d'un questionnaire « ménage », qui inclue des informations démographiques de l'ensemble des membres du ménage, et d'un questionnaire individuel (pour les membres éligibles et inclus) qui inclue des informations sociodémographiques, comportementales, et médicales. Des échantillons sanguins ont été collectés pour le dépistage du VIH et, dans le cas où ils sont positifs, la numération des cellules CD4 et la détermination de la charge virale.

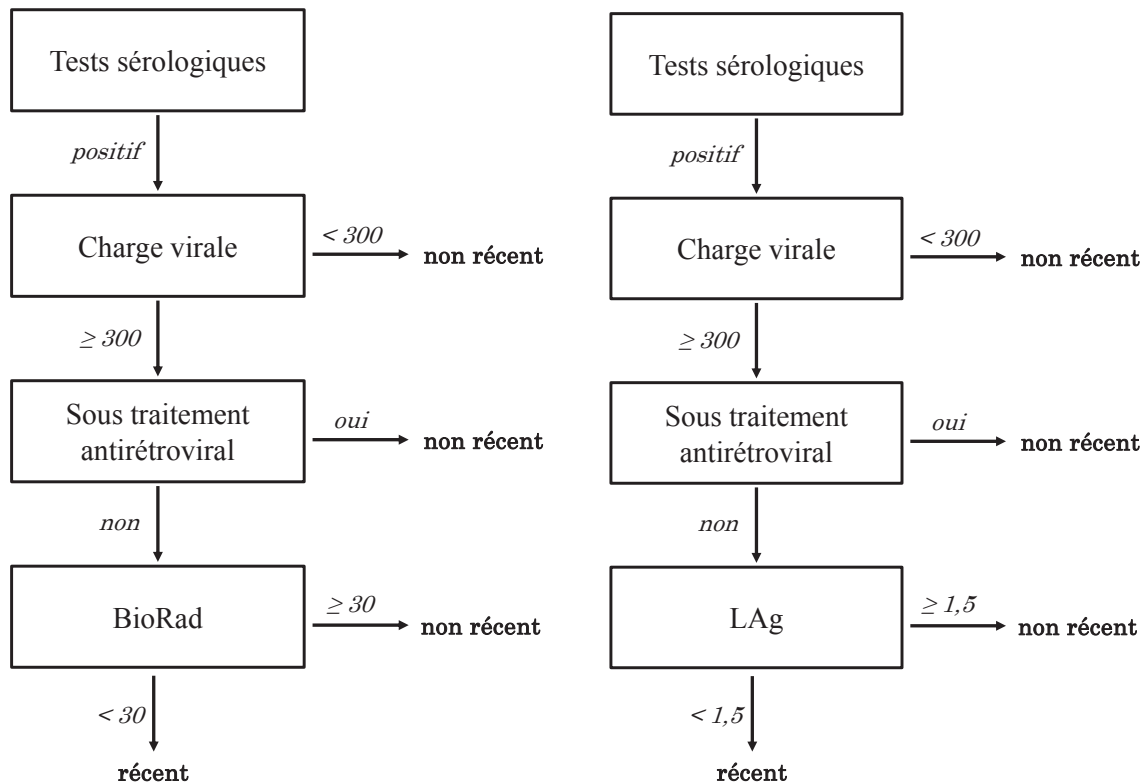
### **2.2 Méthodes**

L'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH a été faite selon trois méthodes (appliquées aux données de l'enquête NHIPS) : 1) l'utilisation de tests d'identification d'une infection aiguë (avant séroconversion) ou d'une infection récente ; 2) une méthode utilisant les informations contenues dans le questionnaire concernant l'historique des individus vis-à-vis du dépistage ; 3) l'utilisation d'une méthode à partir de données de prévalence structurée par âge et sexe.

### **2.2.1 Utilisation de tests d'identification d'une infection aiguë (avant séroconversion) ou d'une infection récente**

Les échantillons des participants dont le résultat de l'algorithme de dépistage (reposant sur la présence d'anticorps) était négatif ont été testés pour la présence d'ARN viral afin de détecter une infection aiguë. Dans ce cas, le taux d'incidence peut être estimé en rapportant le nombre d'individus en infection aiguë au nombre de personnes-temps à risque déterminé à l'aide de la période entre la positivité de l'ARN et la séroconversion (période fenêtre).

Les échantillons des participants dont le résultat de l'algorithme de dépistage (reposant sur la présence d'anticorps) était positif ont été testés par deux tests d'infection récente (TRI) : le *Limiting Antigen Avidity Enzyme Immunosorbent Assay* (LAg) et le *BioRad Avidity Assay* (BioRad). Les tests d'infection récente fournissent des valeurs quantitatives : densité optique normalisée pour le LAg et indice d'avidité pour le BioRad. Pour minimiser le nombre d'échantillons mal-classés par les TRI, un algorithme de test d'infection récente a été utilisé, associant la prise d'ARV, la mesure de la charge virale, et un TRI (Figure 3). Pour nos algorithmes, la valeur seuil (distinguant une infection récente d'une infection plus ancienne) du BioRad est de 30 pour une durée moyenne d'infection récente estimée à 209 jours (198-224) et la valeur seuil du LAg est de 1,5 pour une durée moyenne d'infection récente estimée à 130 jours (118-142). Dans ce cas, le taux d'incidence peut être estimé en rapportant le nombre d'individus en infection récente au nombre de personnes-temps à risque (déterminé à l'aide de la durée moyenne d'infection récente spécifique à chaque algorithme). De plus, le nombre de cas en infection récente a été corrigé à l'aide d'une proportion de faux récents estimée dans la population. Pour cet algorithme, la proportion de faux récents parmi les individus réellement en infection ancienne a été estimée à 2,4% pour le BioRad et 0,5% pour le LAg ; sans algorithme, celle-ci a été estimée à 7,2% pour le BioRad et 4,6% pour le LAg [216].



**Figure 3.** Algorithme de test d'infection récente utilisé sur les données de NHIPS pour le BioRad (gauche) et le LAg (droite). La charge virale est exprimée en copies/mL.

### 2.2.2 Historique des individus vis-à-vis du dépistage

Des questions relatives à l'historique de dépistage des individus enquêtés sont incluses dans le questionnaire de l'enquête NHIPS. Les individus rapportant un test sérologique négatif au sein de l'année précédant l'enquête et ayant un test sérologique positif lors de l'enquête ont été considérés comme nouvellement infectés au cours de l'année écoulée. Le taux d'incidence a été estimé en rapportant le nombre d'individus nouvellement infectés au nombre de personnes-temps à risque.

### 2.2.3 Méthode à partir de données de prévalence structurée par âge et sexe

Considérons, tout d'abord, le cas de deux enquêtes de prévalence espacées d'un certain délai. Le principe général de cette approche est que la variation de prévalence entre deux enquêtes peut s'expliquer par les nouvelles infections, les décès, l'émigration et l'immigration, le nombre de personnes entrant ou sortant de l'étendue des âges étudiés survenus entre les deux enquêtes.

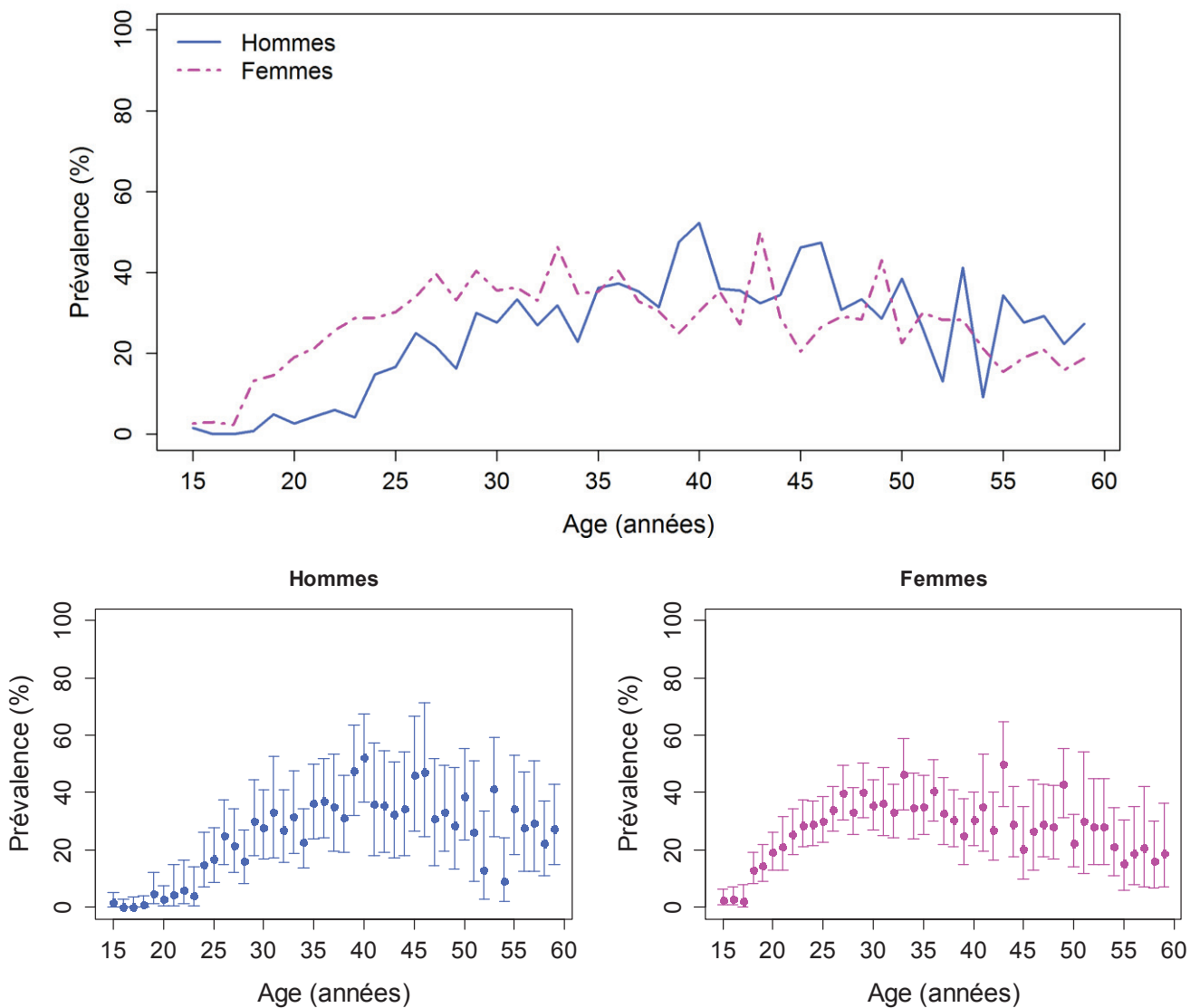
Dans le cas où l'émigration et l'immigration sont négligeables ou se compensent, la probabilité d'être infecté à un âge  $a$  au temps  $t$  peut s'écrire en fonction de la probabilité d'être infecté à un âge  $a-\delta$  au temps  $t-\delta$ , avec  $\delta$  le délai entre les deux enquêtes. Ici, « être infecté à un âge  $a$  au temps  $t$  » fait référence au fait d'être infecté à ce moment-là, sans distinction des anciens ou des nouveaux cas. Dans le cas où une seule enquête est disponible, une approximation est faite et  $\delta$  est égal à une année, si on considère comme négligeable l'écart à la stabilité de la prévalence. Plusieurs choix de modélisation du taux d'infection selon l'âge ont été comparés.

## 3 Résultats préliminaires

### 3.1 Prévalence

La prévalence de l'infection par le VIH dans l'enquête NHIPS est estimée à 24,1% (23,0-25,2), étant plus élevée chez les femmes que chez les hommes (26,7% [25,3-28,3] contre 19,8% [18,2-21,6]). Chez les hommes, elle était estimée à 2,9% (1,9-4,2), 24,2% (20,7-28,0) et 33,8% (30,6-37,0) chez les 15-24 ans, 25-34 ans, et 35-59 ans respectivement. Chez les femmes, elle est estimée à 15,8% (13,8-17,9), 35,6% (32,8-38,6) et 29,3% (26,9-31,8) chez les 15-24 ans, 25-34 ans, et 35-59 ans respectivement.

La Figure 4 donne les estimations de la prévalence de l'infection par le VIH selon l'âge, séparément chez les hommes et les femmes, ainsi que les intervalles de confiance. Dès 15 ans, les femmes ont une prévalence élevée. La prévalence dans les deux sexes augmente progressivement avec l'âge. A partir de 35 ans, les prévalences chez les hommes et chez les femmes diminuent lentement avec l'âge et sont assez proches ; cela traduit principalement la survie liée aux traitements antirétroviraux.



**Figure 4.** Prévalence de l'infection par le VIH selon l'âge (haut) et intervalles de confiance (bas) séparément chez les hommes et les femmes, NHIPS, 2012

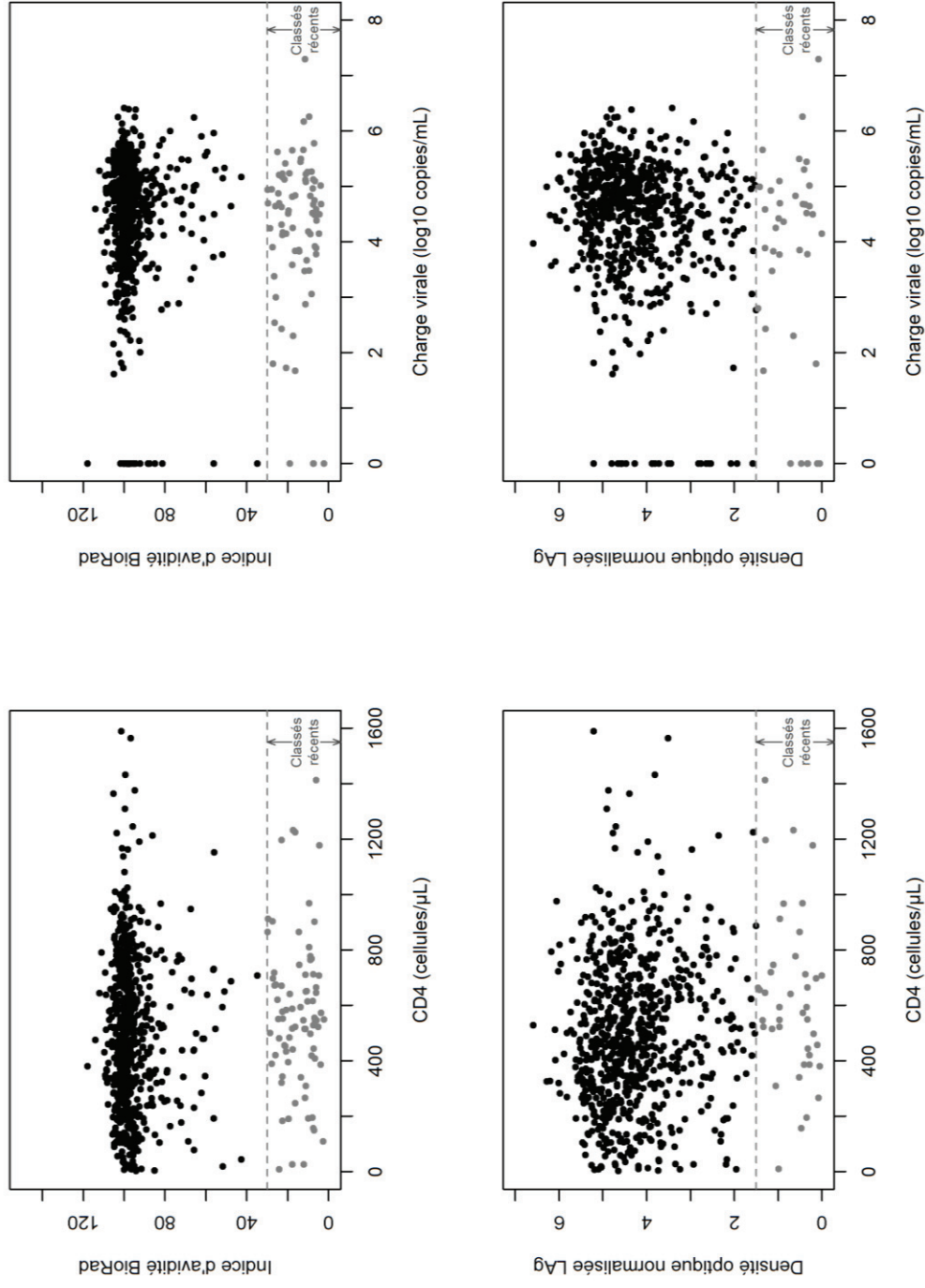


### **3.2 Valeurs quantitatives des tests d'infection récente BioRad et Lag, selon le nombre de CD4 et selon la charge virale**

Pour les deux tests d'infection récente, nous avons voulu étudier l'hypothèse selon laquelle les valeurs quantitatives des tests tendent à augmenter avec le temps depuis l'infection (une valeur basse étant en faveur d'une infection récente). Pour cela, nous avons représenté les nuages de points des valeurs quantitatives de chaque test en fonction du nombre de CD4, puis en fonction de la charge virale, pour les patients infectés par le VIH qui ne sont pas actuellement traités (Figure 5). En effet, en l'absence de traitements antirétroviraux, le nombre de CD4 diminue au cours du temps depuis l'infection et la charge virale a tendance à augmenter (après le pic observé durant la phase d'infection aiguë).

Sur la Figure 5, les quatre graphiques représentent le nuage de points des indices d'avidité du BioRad en fonction du nombre de CD4, le nuage de points des indices d'avidité du BioRad en fonction de la charge virale, le nuage de points des densités optiques normalisées du LAg en fonction du nombre de CD4, et le nuage de points des densités optiques normalisées du LAg en fonction de la charge virale, tous chez les individus infectés par le VIH qui ne sont pas actuellement traités.

Sur cette figure, nous n'observons pas de tendance claire entre les valeurs de BioRad et le nombre de CD4 ou la charge virale. Il y a une légère tendance entre les valeurs du LAg avec le nombre de CD4 et la charge virale : la proportion d'individus dont l'infection est classée comme récente a tendance à augmenter selon le nombre de CD4 et à diminuer selon la charge virale. Par exemple, parmi les individus infectés par le VIH, non traités, et ayant un nombre de CD4  $< 200$  cellules/mm<sup>3</sup> (resp.  $>800$  cellules/mm<sup>3</sup>), la proportion d'individus dont l'infection est classée comme récente est d'environ 10% (resp. 13%) pour le BioRad et d'environ 3% (resp. 9%) pour le LAg.



**Figure 5.** Indices d'avidité du BioRad (haut) et densités optiques normalisées du LAg (bas) selon le nombre de CD4 (gauche) ou selon la charge virale (droite), chez les individus infectés par le VIH non traités, NHIPS, 2012.

Les points en gris représentent les échantillons classés comme des infections récentes, selon le seuil de 30 pour le BioRad (pour une durée moyenne d'infection récente estimée à 209 jours) et de 1,5 pour le LAg (pour une durée moyenne d'infection récente estimée à 130 jours).

Le Tableau 3 donne le nombre d'individus classés comme récents par les tests d'infection récente BioRad et LAg, et par les algorithmes des tests d'infection récente. Parmi les 1446 échantillons dont la sérologie (reposant sur la détection d'anticorps) est positive, 1346 (93%) échantillons ont été testés par les tests d'infection récente. Parmi eux, 118 (9%) étaient classés en infection récente par le BioRad et 74 (5%) par le LAg. En reclassant les infections connues comme étant anciennes, parmi les 1346 échantillons ayant été testés par les tests d'infection récente, 72 (5%) étaient classés en infection récente par l'algorithme incluant le BioRad et 31 (2%) par l'algorithme incluant le LAg.

**Tableau 3.** Nombre d'individus classés comme récents par les tests d'infection récente BioRad et LAg et par les algorithmes des tests d'infection récente

	<b>Total</b>	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>
	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Sérologie positive	1 446	453	993
BioRad ou LAg mesuré	1 346	420	926
BioRad < 30	118	33	85
BioRad < 30, jamais traités, charge virale détectable ( $\geq 300$ copies/mL) ou inconnue	72	20	52
LAg < 1,5	74	19	55
LAg < 1,5, jamais traités, charge virale détectable ( $\geq 300$ copies/mL) ou inconnue	31	6	25

## 4 Article

Cette analyse a fait l'objet d'un article (en préparation), dont la version actuelle est présentée ci-dessous. Des éléments additionnels sont présentés dans l'annexe 1, page 233.

**Estimating HIV incidence using a cross-sectional survey: comparison of three approaches in a hyperendemic setting, Ndhiwa sub-county, Kenya, 2012**

S. Blaizot<sup>1-4</sup>, A. A. Kim<sup>5</sup>, C. Zeh<sup>5</sup>, B. Riche<sup>1-4</sup>, D. Maman<sup>7</sup>, K. M. De Cock<sup>5</sup>, J.-F. Etard<sup>7,8</sup>, R. Ecochard<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup> Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, F-69003, Lyon, France

<sup>2</sup> Université de Lyon, F-69000, Lyon, France

<sup>3</sup> Université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>4</sup> CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique-Santé, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>5</sup> US Centers for Disease Control and Prevention, Division of Global HIV/AIDS, Nairobi, Kenya

<sup>6</sup> US Centers for Disease Control and Prevention, Division of HIV/AIDS Prevention, Kisumu, Kenya

<sup>7</sup> Epicentre, F-75012, Paris, France

<sup>8</sup> UMI 233 TransVIHMI, Institut de Recherche pour le Développement, INSERM U1175, Université de Montpellier 1, F-34000, Montpellier, France

Corresponding author: S. Blaizot MSc. Address: Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon; Centre Hospitalier Lyon Sud – Bâtiment 4D; 165 Chemin du Grand Revoyet ; 69495 PIERRE BENITE CEDEX. Phone: +33 4 78 86 13 24. Email: stephanie.blaizot@chu-lyon.fr.

## **Abstract**

**Introduction.** Estimating HIV incidence is critical for identifying groups at risk for HIV infection, planning and targeting behavioral or medical interventions, and evaluating these interventions over time. The use of reliable estimation methods for HIV incidence is thus of high importance. Our aim was to compare methods for estimating HIV incidence in a population-based cross-sectional survey.

**Methods.** The incidence estimation methods evaluated included assay-derived methods, a testing history-derived method, and a probability-based method applied to data from the Ndhiwa HIV Impact in Population Survey (NHIPS). For each method, incidence rates were stratified by sex and age, and cumulative incidence as a function of age was estimated.

**Results.** HIV incidence ranged from 1.58 [95% confidence interval (CI) 0.77-2.40] to 3.30 [95% CI 2.78-3.82] per 100 person-years; from 0.63 [95% CI 0.00-1.46] to 2.89 [95% CI 0.11-5.68] in men; and from 1.62 [95% CI 0.16-6.04] to 4.03 [95% CI 3.30-4.77] per 100 persons-years in women. With all methods, women had higher incidence rates than men. The highest incidence rates were seen in women in the age groups 15-24 and 25-34 years whereas the highest incidence rates were seen in men in the age group 25-34 years.

**Conclusion.** Comparison of different methods shows variations in incidence estimates, although trends between genders and age groups are similar. The use and comparison of several distinct approaches are important to provide the best-supported estimate of HIV incidence. Meaningful comparisons of incidence over time should be performed using the same methodology to reduce method-specific biases.

## **Introduction**

HIV prevalence, or the percentage of HIV-seropositive individuals in a population, reflects the level of HIV infection in a given population at a given time, whereas HIV incidence, or the number of new infections during a given period, reflects the dynamics of HIV transmission. Reliable measures of HIV incidence are important to understand the underlying level of new infections in a population, to identify sub-groups at the highest risk for acquiring HIV infection, to plan targeted behavioral and medical interventions for HIV prevention, and to evaluate the effects of these interventions [1].

While estimating HIV prevalence in a population is relatively simple, the estimation of HIV incidence is less straightforward. The gold standard in estimating HIV incidence is through a prospective cohort study, which entails the follow-up and regular testing of HIV-negative individuals over time to the point of HIV seroconversion. This method has limitations, including high cost of follow-up; substantial time commitment; complex study designs that are difficult to implement, especially in limited-resource setting; and participation biases. Potential biases that could result in underestimation of HIV incidence include selective participation of individuals with lower risk for HIV acquisition; attrition of individuals at the highest risk for HIV infection, and impact of cohort interventions, such as regular counseling, on HIV transmission and by extension HIV incidence [2, 3].

Alternative methods to estimate population-based HIV incidence can also be used, depending on data availability and epidemic pattern. These include inferring HIV incidence from changes in HIV prevalence in repeated cross-sectional surveys [4-8], back-calculation of AIDS or HIV diagnoses based on HIV surveillance data [9-11], and assay-based approaches including testing for acute infection among HIV-seronegative samples and identifying recent

infection among HIV-seropositive samples using a recent infection testing algorithm (RITA) [12-18].

Given the limitations of current methods for estimating HIV incidence, it is recommended that incidence estimates generated from various methods in the same population be synthesized to provide the best-supported estimate of HIV incidence in the population of interest [19]. The aim of the present study is to provide a comparison of methods for estimating the HIV incidence in a high HIV prevalence population in Western Kenya, where HIV prevalence rates, at 24%, are highest in the country, approximately four times as high as the national average. The methods evaluated in this analysis include assay-derived incidence, incidence derived from HIV testing history, and a probability-based incidence method.

## **Methods**

### ***The Ndhiwa HIV Impact in Population Survey (NHIPS)***

The 2012 NHIPS was a two stage cluster sample household survey conducted in the sub-county of Ndhiwa (Nyanza Province, Kenya) between September and November 2012 [20-22]. The primary objective of the NHIPS was to estimate HIV incidence in Ndhiwa sub-county. The secondary objectives included determining HIV prevalence, need for HIV services, and coverage of these services.

The NHIPS consisted of a household questionnaire which collected socio-demographic information on all the household members and an individual questionnaire which collected socio-demographic, behavioral, and medical information on each participant. Blood specimens were collected to test for HIV and, if HIV-positive, CD4 cell count and HIV RNA concentration. Participants were tested for HIV in the home using a serial rapid testing

algorithm according to Kenyan national guidelines [23], using Determine Rapid HIVb1/2 Antibody (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) followed by Unigold Rapid HIV Test (Trinity Biotech Plc, Bray, Ireland). Participants with discordant or equivocal results on rapid testing were re-tested using an enzyme immunosorbant assay to determine the final HIV serostatus. The PIMA CD4 analyzer (Alere, PIMA, Jena, Germany) was applied to HIV-positive samples to determine CD4 cell count. The COBAS Ampliprep/COBAS Taqman platform (Roche Diagnostic System Branchburg, NL, USA) was conducted to determine HIV RNA concentration among HIV-positive samples. Samples with HIV RNA concentration <300 copies/mL, the minimum concentration detectable on the assay, were considered to be virally suppressed. Specimens from participants that were HIV-seronegative by the serial rapid HIV testing algorithm were tested for HIV RNA using nucleic acid amplification testing (NAAT; COBAS Ampliprep/COBAS Taqman platform, Roche Diagnostic System Branchburg, NL, USA) for detection of acute infection.

### ***Compared approaches for estimating incidence***

#### **Assay-derived incidence**

**Presence of HIV RNA in HIV-seronegative individuals.** The mean duration of RNA positivity prior to seroconversion, or the “window period”, was 28 days [24]. Since there is uncertainty in estimating this window period and because it depends on the test(s) used, we performed a sensitivity analysis using a window period of 14 days [25, 26]. The incidence rate during this time period, denoted by  $IR_{RNA}$ , was estimated using the following formula:

$$IR_{RNA} = \frac{A}{\omega_{RNA} \cdot (n_{seronegative} - A) + \frac{\omega_{RNA}}{2} \cdot A}$$



where  $A$  was the number of individuals found in acute infection by the test,  $\omega_{RNA}$  the window period of the HIV RNA test, and  $n_{seronegative}$  the number of individuals found HIV-seronegative by the serial rapid HIV testing algorithm (i.e. including those found in acute infection). The denominator was the sum of person-time at risk for infection: i) seronegative individuals not found in acute infection were assumed to be at risk of infection during the whole window period; ii) seronegative individuals found in acute infection were assumed to be at risk of infection during half the window period. The confidence intervals for the RNA-derived incidence were calculated using the Gaussian approximation.

**Recent infection in HIV-seropositive individuals.** Specimens from participants found HIV-seropositive by the serological rapid HIV test algorithm were tested for recent or long-standing HIV infection using two tests for recent infection (TRIs): 1) the Limiting Antigen Avidity Enzyme Immunosorbent Assay (LAg) (Sedia Biosciences Corp., Portland, OR, USA) and the BioRad Avidity Assay (modified Genetic Systems<sup>TM</sup> HIV-1/HIV-2 PLUS O, BioRad, Redmond, WA, USA).

The normalized optical density (ODn) cut-off value to distinguish recent from long-standing infection on LAg was 1.5 while the avidity index cut-off to distinguish recent from long-standing infection on BioRad was 30. The mean duration of recent infection (MDRI) was 130 days (coefficient of variation, CoV=5%) for LAg [27] and 209 days (CoV=3.5%) for BioRad [28]. To minimize TRI misclassification [29], the following recent infection testing algorithm (RITA) was used: HIV-seropositive individuals who reported having already initiated ART or with a viral load <300 copies/mL were reclassified as having a long-standing infection. A false recent rate (i.e., 1-specificity) of 0.5% (CoV=50%) for LAg and 2.4% (CoV=20%) for BioRad were used [30]. For comparison purposes, we also performed an analysis without adjustment for false recent results to the incidence calculation based on the testing algorithms.

Assay-derived incidence rate ( $IR_{TRI}$ ) was estimated using the following formula:

$$IR_{TRI} = \frac{SRI}{\omega_{TRI} \cdot n_{seronegative} + \frac{\omega_{TRI}}{2} \cdot SRI}$$

where  $SRI = \frac{n_+ - (1 - Sp) \cdot n_{seropositive}}{Se - (1 - Sp)}$  was the “corrected” number of individuals having a

recent infection by the TRI,  $\omega_{TRI}$  the TRI-specific MDRI,  $n_{seronegative}$  the number of individuals found HIV-seronegative by the serial rapid HIV testing algorithm,  $n_+$  the number of individuals having a recent infection by the TRI (excluding those reclassified as having a long-standing infection),  $Sp$  the specificity of the TRI, and  $Se$  the sensitivity of the TRI. The denominator was the sum of person-time at risk for infection: i) HIV-seronegative individuals were assumed to be at risk of infection during the MDRI; ii) individuals having a recent infection were assumed to be at risk of infection during half of the MDRI. The sensitivity was fixed to 1 (with no uncertainty) [13]. The confidence intervals for the TRI-derived incidence rates were calculated using the Delta method on our formula in a similar manner as described in detail elsewhere [14], which accounts for uncertainty in the MDRI and specificity.

We also computed HIV incidence based on samples found in acute infection and those found in recent infection (separately for LAg and BioRad-based RITA). In the calculation, the window period of each TRI-based RITA was thus increased by the duration of acute infection (28 days) while the false recent rate of each TRI-based RITA was used.

### Testing history-derived incidence

The NHIPS participants were asked about previous HIV testing and the result of their most recent test. Those who reported a negative HIV antibody test result during the year preceding the study and had a positive HIV antibody test result at the time of the study were

considered HIV seroconverters during the time period between the two tests. The incidence rate,  $IR_{TH}$ , was estimated using the following formula:

$$IR_{TH} = \frac{SR_{TH}}{n_{\text{seronegative}} + \sum_{i=1}^{SR_{TH}} \left[ d_{1,i} + \frac{d_{2,i}}{2} \right]}$$

The numerator is the number of individuals who reported a negative HIV antibody test result during the year preceding the survey and had a positive HIV antibody test result at the time of the survey. The denominator was the sum of person-time at risk for infection including i) seronegative individuals ( $n_{\text{seronegative}}$ ) were assumed to be at risk of infection during one year; and, ii) individuals who reported a negative HIV antibody test result at a time  $t_i^-$  (within the year prior to the survey) and had a positive HIV antibody test result at the time of the survey ( $T_S$ ) were assumed to have been at risk throughout the interval  $[T_S - 1; t_i^-]$  (of duration  $d_{1,i}$ ), and, to account for the fact that the true date of infection is unknown, they were assumed to have been at risk during half the duration between  $t_i^-$  and  $T_S$  ( $d_{2,i} = T_S - t_i^-$ ). This method was described elsewhere [31].

### Probability-based incidence

A probability-based method for estimating incidence was used with HIV prevalence data from the NHIPS. We applied various models of the HIV infection to test the sensitivity of the modeled estimates to the modeling assumptions. The process for estimating HIV incidence using the probability-based method was as follows.

Two cross-sectional surveys of HIV prevalence were performed in years  $t$  and  $t+1$ . The probability of an individual to be infected and alive at age  $a+1$  in  $t+1$  depended on the probability of the individual to be infected and alive at age  $a$  in  $t$ , the probability of the

individual to be still alive in  $t+1$ , and the probability of acquiring HIV infection. Assuming constant HIV prevalence in each age group during  $t$  and  $t+1$ , the age-specific prevalence can be used to estimate the HIV incidence according to the following equation (for more details, see the Supplementary material):

$$P_{a+1} = \frac{P_a \cdot e^{-\mu_{ID,a}} + (1 - P_a) \cdot e^{-\mu_{SD,a}} \cdot (1 - e^{-\lambda_{SI,a}})}{P_a \cdot e^{-\mu_{ID,a}} + (1 - P_a) \cdot e^{-\mu_{SD,a}}}$$

where  $P_a$  was the prevalence at age  $a$ ,  $\mu_{ID,a}$  the mortality rate for HIV-positive individuals aged  $a$ ,  $\mu_{SD,a}$  the mortality rate for HIV-negative individuals aged  $a$ , and  $\lambda_{SI,a}$  is the incidence rate. We used the mortality rates previously estimated in [31].

The parameter of interest was  $\lambda_{SI,a}$ ; it was modeled using four assumptions: one parameter by age (15-59 years), a 3-parameter step function (one per each of age classes 15-24, 25-34, and 35-59 years), a 9-parameter step function (one per each of the five-year age classes from 15 to 59 years) and the log-normal function. We used maximum likelihood estimates, assuming that the number of seropositive individuals of age  $a$  ( $n_{seropositive,a}$ ) followed a binomial distribution; the log-likelihood ( $LL$ ) was thus:

$$LL_a = n_{seropositive,a} \cdot \log(P_a) + (N_a - n_{seropositive,a}) \cdot \log(1 - P_a)$$

where  $N_a$  was the number of individuals aged  $a$ . Incidence rates in men and in women were estimated separately. Comparisons of predicted estimates by this modeling and observed prevalence are provided in Figure S1 of the Supplementary material.

The confidence intervals for the probability-based HIV incidence were calculated using sex- and age-stratified bootstrap by simulating 500 samples.

## ***Outcomes***

For each incidence estimation method, we present the overall incidence, incidence stratified by sex and age, and the cumulative incidence as a function of age. The cumulative incidence as a function of age allowed us to observe the shape of incidence rate with age which was useful for comparison purposes. See the Supplementary material for the calculation of cumulative incidence.

This study received approval from the Kenya Medical Research Institute ethical review committee and from the Associate Director of Science at the National Center for HIV, Hepatitis, and Sexually Transmitted Diseases at the US Centers for Disease Control and Prevention.

## **Results**

In the NHIPS, of a total of 3,330 households selected, 6,833 household members were eligible for the study and 6,076 (2,321 men and 3,755 women) agreed to participate and were tested for HIV infection. Of this group, 4,630 (1,868 men and 2,762 women) tested HIV-seronegative and 1,446 (453 men and 993 women) tested HIV-seropositive. Among seronegatives, 4,442 (96%) were tested for acute infection, and of those, 11 were classified as acute cases, including 7 women, 4 men, 8 aged 15-24, 2 aged 25-34, and 1 aged 35-59 years. Among HIV-seropositive persons, 1,346 (93%) were tested by both LAg and BioRad; 31 were classified as recent by the LAg-based RITA including 25 women, 6 men, 12 aged 15-24, 10 aged 25-34, and 9 aged 35-59 years; and 72 were classified as recent by the BioRad-based RITA including 52 women, 20 men, 20 aged 15-24, 25 aged 25-34, and 27 aged 35-59 years.

Among seropositive individuals (n=1,446), 453 (31%) were men and 993 (69%) women, 231 (16%) were aged 15-24 years, 522 (36%) were aged 25-34 years, and 693 (48%)

were aged 35-59 years. Among HIV-positive individuals, 157 (11%) reported a HIV-negative test result during the year preceding the survey. Of those, 42 (27%) were men and 115 (73%) were women; 62 (39%) were aged 15-24 years, 53 (34%) were aged 25-34 years, and 42 (27%) were aged 35-59 years.

HIV incidence estimate per 100 PY was lowest using RITA-derived methods, ranging from 1.58 [95% CI 0.77-2.40] using LAg-based RITA, 1.64 [95% CI 0.81-2.47] using BioRad-based RITA, 1.90 [95% CI 1.11-2.70] using the combination of RNA and LAg-based RITA, and 1.85 [95% CI 1.04-2.66] using the combination of RNA and BioRad-based RITA. HIV incidence was similarly low in level using the probability-based method, ranging from 1.60 [95% CI 0.81-2.69] to 1.65 [95% CI 0.92-2.47]. HIV incidence was highest using the RNA-derived method [3.23 (95% CI 1.36-5.10)] and testing history-derived method [3.30 (95% CI 2.78-3.82)]. Using a window period of 14 days for RNA provides an estimate of 6.46 [95% CI 2.72-10.21] per 100 PY.

Figure 1 shows sex-specific HIV incidence estimates by estimation method. In men, HIV incidence per 100 PY was 2.89 [95% CI 0.11-5.68] using the RNA-derived method, 1.02 [95% CI 0.08-1.97] using BioRad-based RITA, 0.63 [95% CI 0.00-1.46] using LAg-based RITA, 1.06 [95% CI 0.18-1.94] using the combination of RNA and LAg-based RITA, 1.26 [95% CI 0.32-2.20] using the combination of RNA and BioRad-based RITA, 2.21 [95% CI 1.54-2.87] using the testing history-derived method, and ranged from 1.31 [95% CI 0.91-1.83] to 1.60 [95% CI 0.00-6.05] using probability-based method. In women, HIV incidence per 100 PY was 3.46 [95% CI 0.96-5.97] using RNA-derived method, 2.06 [95% CI 0.95-3.16] using BioRad-based RITA, 2.22 [95% CI 1.07-3.38] using LAg-based RITA, 2.47 [95% CI 1.36-3.58] using the combination of RNA and LAg-based RITA, 2.25 [95% CI 1.17-3.32] using the combination of RNA and BioRad-based RITA, 4.03 [95% CI 3.30-4.77] using the testing history-derived method, and ranged from 1.62 [95% CI 0.16-6.04] to 1.88 [95% CI

0.93-2.90] using probability-based method. Using a window period of 14 days for RNA provides an estimate of 5.79 [95% CI 0.21-11.36] in men and 6.93 [1.91-11.94] in women per 100 PY.

Figure 2 shows HIV incidence stratified by sex and age group by incidence estimation method. Among men aged 15-24 years, HIV incidence ranged from a low of 0.29 [95% CI 0.00-0.94] per 100 PY using LAg-based RITA to a high of 1.16 [95% CI 0.67-1.83] per 100 PY using the probability-based method. Among men aged 25-34 years, HIV incidence ranged from 1.04 [95% CI 0.00-3.02] per 100 PY using LAg-based RITA and a high of 4.10 [95% CI 2.21-6.00] per 100 PY using the testing history method. Among men aged 35-59 years, HIV incidence ranged from 0.80 [95% CI 0.09-2.29] per 100 PY using the probability-based method to 2.72 [95% CI 1.39-4.06] per 100 PY using the testing history-derived method. In women aged 15-24 years, HIV incidence ranged from a low of 2.45 [95% CI 1.02-3.89] per 100 PY using the BioRad-based method to a high of 4.74 [95% CI 3.47-6.00] per 100 PY using the testing history-derived method. Among women aged 25-34 years, HIV incidence ranged from 0.99 [95% CI 0.00-2.37] per 100 PY using the probability-based method to 4.84 [95% CI 3.24-6.44] per 100 PY using the testing history-derived method, and among women aged 35-59 years, HIV incidence was 0% using the probability-based method to 2.63 [95% CI 1.62-3.64] per 100 PY using the testing history-derived method. We did not stratify incidence estimates by sex and age group for RNA-derived incidence due to small sample sizes.

Table 1 compares the estimates of BioRad and LAg with and without adjustment for false recent results following the RITA. Estimates without adjustment for false recent results were higher than those with adjustment. Overall HIV incidence estimates were 2.89 [2.21-3.57] for BioRad-based RITA and 2.01 [1.30-2.73] for LAg-based RITA; estimates were higher among women than among men: 3.49 [2.53-4.45] vs. 2.01 [1.14-2.87] for BioRad-based RITA and 2.71 [1.65-3.78] vs. 0.97 [0.22-1.73] for LAg-based RITA. In men, estimates

ranged from 0.42 [0.00-0.98] in age group 15-24 years to 4.10 [1.53-6.67] in age group 25-34 years for BioRad-based RITA and from 0.34 [0.00-0.98] in age group 15-24 years to 1.56 [0.00-3.29] in age group 35-59 years for LAg-based RITA. In women, estimates ranged from 3.17 [1.75-4.58] in age group 15-24 years to 4.26 [2.20-6.32] in age group 25-34 years for BioRad-based RITA and from 1.82 [0.38-3.26] in age group 35-59 years to 3.44 [1.10-5.78] in age group 25-34 years for LAg-based RITA.

Figure 3 shows the cumulative incidence as a function of age by incidence estimation method. In men, the cumulative incidence from aged 15-30 years ranged from 0.160 [95% CI 0.059-0.390] using LAg-based RITA to 0.345 [95% CI 0.093-0.841] using RNA-derived method, and the cumulative incidence from aged 15-50 years ranged from 0.415 [95% CI 0.147-0.633] for the probability-based method to 0.739 [95% CI 0.350-0.985] using RNA-derived method. In women, the cumulative incidence from aged 15-30 years ranged from 0.301 [0.208-0.422] using BioRad-based RITA to 0.659 [0.402-0.894] using RNA-derived method, and the cumulative incidence from aged 15-50 years ranged from 0.374 [0.232-0.555] using the probability-based method to 0.761 [0.688-0.829] using testing history-derived method. Comparing the cumulative incidences as a function of age between methods showed that, in men, the methods provided similar increases although the LAg-based RITA estimates was lower than the estimates from the other methods. In women, the cumulative incidence started at a higher level than in men. Between aged 15 and 30 years, estimates from the BioRad-based RITA, LAg-based RITA and probability-based method had similar increases while testing history-derived and RNA-derived estimates increased sharply. Over aged 30 years, probability-based estimates remained stable. Between aged 30 and 50, the estimates from the other methods continued to increase but stabilized thereafter. We calculated cumulative incidence using the RNA-derived method even though the number of samples with acute infection was low.



## Discussion

In Ndhiwa sub-county in 2012, the overall incidence rate ranged from 1.58 [0.77-2.40] per 100 person-years to 3.30 [2.78-3.82] per 100 person-years. Recent mathematically-modeled estimate of HIV incidence for Homa Bay County, where Ndhiwa sub-county is located, was consistent with our estimates. This recent analysis estimated HIV incidence to be 2.98% in 2013 [32-34]. This level of HIV incidence is very high, approximately 7 times the national average, at 0.44% [32].

Irrespective of estimation method evaluated, women had higher HIV incidence compared to men. The highest infection rates were seen in women in younger age groups, including those aged 15-24 years and aged 25-34 years whereas the highest infection rates were seen in men aged 25-34 years. These results are consistent with those of other studies in sub-Saharan Africa that reported that women acquire the virus at younger ages than men [32, 35-37]. Programs designed to reduce risk, especially among young women, are therefore essential to prevent new infections in the population and impact overall HIV incidence levels.

We found that the four models we evaluated for probability-derived incidence provided similar results, but estimates were lower compared to other methods for estimating incidence, particularly for the oldest age group. Notably, discrepancies in HIV incidence in older age groups between probability-based incidence estimates and observed incidence estimates from closed cohort studies have been reported elsewhere [5]. The difference is likely due to a variety of factors, including the low number of infections in older persons and inaccurate assumptions on mortality rates inputted in the model. Moreover, the log-normal assumption in our modeling of the infection rate in women may be inappropriate because the prevalence was already high in women aged 15 years. Finally, the precision may be lower in older compared to younger age groups due to low number of individuals in old age classes.

Estimating incidence using assay-derived approaches, including RNA and RITA-based methods, was feasible and resulted in estimates of HIV incidence that were comparable to incidence derived from other methods in this analysis. We improved the accuracy of the RITA-based method by including viral load and self-reported ART use to reclassify long-standing infections. Nonetheless, given the low number of recent infections observed using both RNA and RITA-based methods, the sex and age-specific incidence rates were highly variable as demonstrated by the wide confidence intervals, making it difficult to detect differences in HIV incidence across sub-populations. Moreover, the uncertainty in the parameters for calculating incidence (i.e., false recent rate and window period for RITA-based methods and for RNA-based methods) contributes further to the uncertainty observed in the incidence estimates. As such, these estimates should be interpreted with caution. Our study showed that no further adjustment for false recent results in a RITA provided plausible estimates. However, among individuals aged 35-59 years, estimates from BioRad-based RITA were higher than those from LAg-based RITA. In a recent study of HIV incidence in South Africa, RITA-based estimates without adjustment for false recent results were similar to mathematically-derived ones [38].

Compared to all methods evaluated, testing history-derived incidence produced the highest levels of HIV incidence. This incidence estimation method can be used as a proxy for direct measurement for HIV seroconversions provided that self-reported information on previous testing history is accurately collected in a survey setting. However, evidence from Kenya showed that ART coverage was underestimated using self-reported information compared to biological confirmation of ART [39]; these results suggest that self-reported HIV serostatus collected in cross-sectional surveys may also be underestimated, which is likely due to social desirability bias. Based on the high levels of HIV incidence generated from this method, it is likely that respondents under-reported a previous HIV-positive test result,

leading to higher than expected levels of presumed HIV seroconversion and corresponding HIV incidence. However, to correct for potential misclassification of HIV-positive status, we used additional data regarding the date of the first positive HIV test (requested from participants who tested HIV-positive in the survey), CD4 cell count, self-reported use of ART, and self-reported date of ART initiation.

Probability-based incidence estimation is possible using only one cross-sectional prevalence survey structured by age. The method used in this analysis is similar to that of Misiri and colleagues [7]. This method assumes prevalence stability over the year before the survey. The limitations of probability-based incidence estimation method include the choice of the modeling of infection rate, the knowledge of the survival or the mortality rates among HIV-negative and HIV-positive individuals. When several surveys are available, the present or other probability-based approaches may be used with some adjustments [4, 5, 8].

Results on cumulative incidence were consistent with those reported in a recent study in a rural area in KwaZulu-Natal, although the epidemics in East and Southern Africa are different. This study estimated, using an indirect incidence estimation method, a cumulative incidence by age 50 years to range between 0.663 and 0.717 in men and between 0.713 and 0.768 in women, depending on the calendar period [40].

This analysis had the following limitations. Participants with discordant or equivocal results on rapid testing were re-tested using an enzyme immunosorbant assay to determine the final HIV serostatus; however, Western Blot is the recommended method. There is uncertainty on the window period for RNA-based method (due to within-individual variability of this window period and dependence of the characteristics of tests used in detecting antibody), which has a considerable effect on HIV incidence estimates (they may be doubled, depending of the window period used). Although our sample size (>4,000 individuals in a high prevalence setting) was robust enough to estimate overall HIV incidence levels reliably,

we were not able to obtain precise estimates of HIV incidence across sex and age-groups due to the rarity of recent infection. To appropriately monitor changes in HIV incidence across populations and time, repeated surveys with larger samples sizes will be needed. We relied on self-reported data on HIV testing history and ART use for the testing history-derived method and RITA-based method. Due to social desirability bias, HIV-positive serostatus and ART use were likely under-reported, leading to overestimation of HIV incidence for both methods. To correct for this, we used laboratory data on HIV RNA concentration to validate recent infection for RITA-based methods; therefore RITA-based estimates were not likely to have been impacted substantially from this bias.

Despite the limitations noted, in combination, the incidence estimation methods evaluated allowed us to determine relative differences in HIV incidence to identify sub-groups at highest risk for acquiring HIV infection to inform targeted interventions. However, when evaluated separately, we found that the reliability in each of the methods was variable, with estimates ranging from conservative to rather high. This variability highlights the challenges that continue to prevail in the quest for establishing robust estimates of HIV incidence in a population with one simple method. Until a single method for estimating incidence is validated to provide reliable measures of incidence to inform decision making in countries, these data support the synthesis of various methods for estimating incidence to provide the best-supported insight around HIV incidence levels overall and across sub-populations. However, when comparing trend of HIV incidence over time in a given population, it is recommended that the same methodology is used for comparability.

## Acknowledgements

The authors are grateful to the Ndhiwa Community, the NHIPS field study team, and the study participants. They are also grateful to S. Masson, I. Nabaasa, S. Crisan, J. Ben Ferhat, and S. Balandine from Epicentre; to A. Heinzelmann, W. Hennequin, J. Coyne, and A. Munger from Médecins Sans Frontières; to J.O. Lusi, I. Masoni, J. Ocholla, and A. Nyibaye from the Kenyan Ministry of Health; and to V. Opollo, and S. Omondi from the Kenya Medical Research Institute.

This study was funded by Médecins Sans Frontières. Author SB was financially supported by *Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales, ANRS (France REcherche Nord & sud SIDA-HIV Hépatites: FRENESH)*, France.

The findings and conclusions in this report are those of the authors and do not necessarily represent the official position of the US Centers for Disease Control and Prevention.

## References

1. Grassly NC, Garnett GP, Schwartlander B, Gregson S, Anderson RM. The effectiveness of HIV prevention and the epidemiological context. *Bull World Health Organ* 2001; 79(12):1121-1132.
2. Brookmeyer R. Measuring the HIV/AIDS epidemic: approaches and challenges. *Epidemiol Rev* 2010; 32(1):26-37.
3. Busch MP, Pilcher CD, Mastro TD, Kaldor J, Vercauteren G, Rodriguez W, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. *AIDS* 2010; 24(18):2763-2771.
4. Williams B, Gouws E, Wilkinson D, Karim SA. Estimating HIV incidence rates from age prevalence data in epidemic situations. *Stat Med* 2001; 20(13):2003-2016.
5. Hallett TB, Zaba B, Todd J, Lopman B, Mwita W, Biraro S, et al. Estimating incidence from prevalence in generalised HIV epidemics: methods and validation. *PLoS Med* 2008; 5(4):e80.

6. Hallett TB, Stover J, Mishra V, Ghys PD, Gregson S, Boerma T. Estimates of HIV incidence from household-based prevalence surveys. *AIDS* 2010; 24(1):147-152.
7. Misiri HE, Edriss A, Aalen OO, Dahl FA. Estimation of HIV incidence in Malawi from cross-sectional population-based sero-prevalence data. *J Int AIDS Soc* 2012; 15(1):14.
8. Mahiane GS, Ouifki R, Brand H, Delva W, Welte A. A general HIV incidence inference scheme based on likelihood of individual level data and a population renewal equation. *PLoS One* 2012; 7(9):e44377.
9. Aalen OO, Farewell VT, De AD, Day NE, Gill ON. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment: application to AIDS prediction in England and Wales. *Stat Med* 1997; 16(19):2191-2210.
10. Sommen C, Alioum A, Commenges D. A multistate approach for estimating the incidence of human immunodeficiency virus by using HIV and AIDS French surveillance data. *Stat Med* 2009; 28(11):1554-1568.
11. 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(15):1905-1913.
12. Le Vu S., Pillonel J, Semaille C, Bernillon P, Le SY, Meyer L, et al. Principles and uses of HIV incidence estimation from recent infection testing--a review. *Euro Surveill* 2008; 13(36).
13. McWalter TA, Welte A. A comparison of biomarker based incidence estimators. *PLoS One* 2009; 4(10):e7368.
14. McWalter TA, Welte A. Relating recent infection prevalence to incidence with a sub-population of assay non-progressors. *J Math Biol* 2010; 60(5):687-710.
15. Barnighausen T, McWalter TA, Rosner Z, Newell ML, Welte A. HIV incidence estimation using the BED capture enzyme immunoassay: systematic review and sensitivity analysis. *Epidemiology* 2010; 21(5):685-697.
16. Kassanjee R, McWalter TA, Barnighausen T, Welte A. A new general biomarker-based incidence estimator. *Epidemiology* 2012; 23(5):721-728.
17. Shisana O, Rehle T, Simbayi LC, Zuma K, Jooste S, Zungu N, et al. South African National HIV Prevalence, Incidence and Behaviour Survey, 2012. 2014.
18. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya. Kenya AIDS Indicator Survey 2014: Final Report. 2014.
19. World Health Organization. When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level . Geneva; 2011.
20. Maman D, Mukui I, Kirubi B, Riche B, Zeh C, Masson S, et al. Good program coverage in high HIV prevalence settings in Western Kenya: preliminary results of

- the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. International AIDS Conference, Kuala Lumpur, 30 June-3 July 2013; Poster.
21. Maman D, Masson S, Mukui I, Kirubi B, Riche B, Zeh C, et al. High incidence despite increasing coverage in Western Kenya: the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. 17th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), Cape Town (South Africa), 7-11 December 2013; Poster.
  22. Maman D, Zeh C, Mukui I, Kirubi B, Masson S, Opolo V, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; 29(12):1557-1565.
  23. National AIDS and STI Control Programme. Guidelines for HIV Testing and Counseling in Kenya. In: 2nd edition. Nairobi: NASCOP; 2010.
  24. Quinn TC, Brookmeyer R, Kline R, Shepherd M, Paranjape R, Mehendale S, et al. Feasibility of pooling sera for HIV-1 viral RNA to diagnose acute primary HIV-1 infection and estimate HIV incidence. *AIDS* 2000; 14(17):2751-2757.
  25. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, Sprinkle P, Wesolowski L, Owen SM. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol* 2011; 52 Suppl 1:S17-S22.
  26. Eshleman SH, Hughes JP, Laeyendecker O, Wang J, Brookmeyer R, Johnson-Lewis L, et al. Use of a multifaceted approach to analyze HIV incidence in a cohort study of women in the United States: HIV Prevention Trials Network 064 Study. *J Infect Dis* 2013; 207(2):223-231.
  27. Duong YT, Kassanjee R, Welte A, Morgan M, De A, Dobbs T, et al. Recalibration of the limiting antigen avidity EIA to determine mean duration of recent infection in divergent HIV-1 subtypes. *PLoS One* 2015; 10(2):e0114947.
  28. Hauser A, Santos-Hoeverer C, Meixenberger K, Zimmermann R, Somogyi S, Fiedler S, et al. Improved testing of recent HIV-1 infections with the BioRad avidity assay compared to the limiting antigen avidity assay and BED Capture enzyme immunoassay: evaluation using reference sample panels from the German Seroconverter Cohort. *PLoS One* 2014; 9(6):e98038.
  29. Kassanjee R, Pilcher CD, Keating SM, Facente SN, McKinney E, Price MA, et al. Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS* 2014; 28(16):2439-2449.
  30. Zeh C, Maman D, Omondi H, Morwabe A, Odhiambo C, Kirubi B, et al. False recent rates for two recent infection testing algorithms, South Nyanza, Kenya. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, February 23-26, 2015 Seattle, WA, USA. Oral presentation.

31. Blaizot S, Riche B, Maman D, Mukui I, Kirubi B, Etard JF, et al. Estimation and short-term prediction of the course of the HIV epidemic using Demographic and Health Survey methodology-like data. *PLoS One* 2015; 10(6):e0130387.
32. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya, National AIDS Control Council. Kenya HIV estimates. 2014.
33. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya, National AIDS Control Council. Kenya HIV Prevention Revolution Road Map: count down to 2030. HIV Prevention Everyone's Business. 2014.
34. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cremin I, Fecht D, Kimanga D, et al. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet* 2014; 384(9939):249-256.
35. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. In: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
36. Hargreaves JR, Bonell CP, Morison LA, Kim JC, Phetla G, Porter JD, et al. Explaining continued high HIV prevalence in South Africa: socioeconomic factors, HIV incidence and sexual behaviour change among a rural cohort, 2001-2004. *AIDS* 2007; 21 Suppl 7:S39-S48.
37. Barnighausen T, Hosegood V, Timaeus IM, Newell ML. The socioeconomic determinants of HIV incidence: evidence from a longitudinal, population-based study in rural South Africa. *AIDS* 2007; 21 Suppl 7:S29-S38.
38. Rehle T, Johnson L, Hallett T, Mahy M, Kim A, Odido H, et al. A Comparison of South African National HIV Incidence Estimates: A Critical Appraisal of Different Methods. *PLoS One* 2015; 10(7):e0133255.
39. Kim AA, Nganga L, Mukui I, Wamicwe J, Mwanyumba S, Bowen N, et al. Estimating national coverage of antiretroviral therapy among HIV-infected persons using multiple methods, Kenya 2012. Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, & Prevention July 19-22, 2015; Abstract no. TUAD0103.
40. Mossong J, Grapsa E, Tanser F, Barnighausen T, Newell ML. Modelling HIV incidence and survival from age-specific seroprevalence after antiretroviral treatment scale-up in rural South Africa. *AIDS* 2013; 27(15):2471-2479.



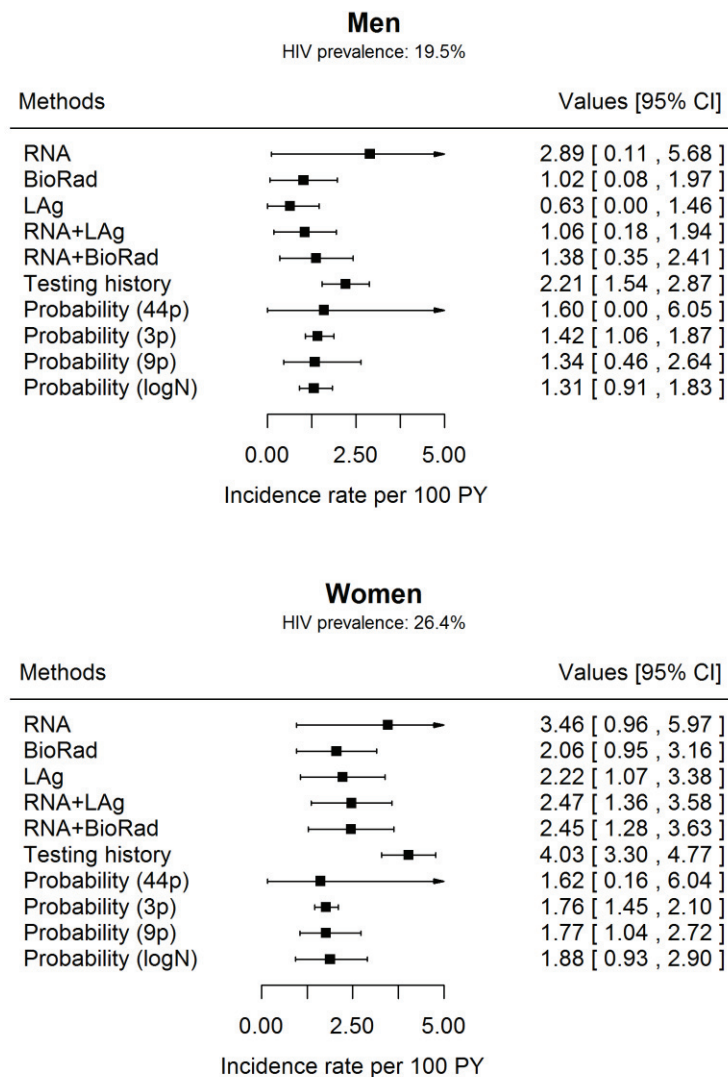
**Table**

**Table 1. BioRad-based and LAg-based RITA HIV incidence by FRR adjustment.**

	<b>BioRad</b>		<b>LAg</b>	
	Cut-off : 30 and MDRI : 209 days		Cut-off : 1.5 and MDRI : 130 days	
	FRR = 2.4 %	FRR = 0 %	FRR = 0.5 %	FRR = 0 %
<b>Men and women</b>	<b>1.64 [0.81 ; 2.47]</b>	<b>2.89 [2.21 ; 3.57]</b>	<b>1.58 [0.77 ; 2.40]</b>	<b>2.01 [1.30 ; 2.73]</b>
<b>Men</b>	<b>1.02 [0.08 ; 1.97]</b>	<b>2.01 [1.14 ; 2.87]</b>	<b>0.63 [0.00 ; 1.46]</b>	<b>0.97 [0.22 ; 1.73]</b>
15-24 y	<i>0.30 [0.00 ; 0.87]</i>	<i>0.42 [0.00 ; 0.98]</i>	<i>0.29 [0.00 ; 0.94]</i>	<i>0.34 [0.00 ; 0.98]</i>
25-34 y	2.85 [0.24 ; 5.47]	4.10 [1.53 ; 6.67]	<i>1.04 [0.00 ; 3.02]</i>	<i>1.48 [0.00 ; 3.42]</i>
35-59 y	0.80 [0.00 ; 2.86]	2.90 [1.04 ; 4.76]	<i>0.85 [0.00 ; 2.71]</i>	<i>1.56 [0.00 ; 3.29]</i>
<b>Women</b>	<b>2.06 [0.95 ; 3.16]</b>	<b>3.49 [2.53 ; 4.45]</b>	<b>2.22 [1.07 ; 3.38]</b>	<b>2.71 [1.65 ; 3.78]</b>
15-24 y	2.45 [1.02 ; 3.89]	3.17 [1.75 ; 4.58]	2.88 [1.08 ; 4.67]	3.12 [1.34 ; 4.91]
25-34 y	2.03 [0.00 ; 4.27]	4.26 [2.20 ; 6.32]	2.69 [0.24 ; 5.13]	3.44 [1.10 ; 5.78]
35-59 y	1.70 [0.01 ; 3.39]	3.37 [1.82 ; 4.92]	1.25 [0.00 ; 2.78]	1.82 [0.38 ; 3.26]

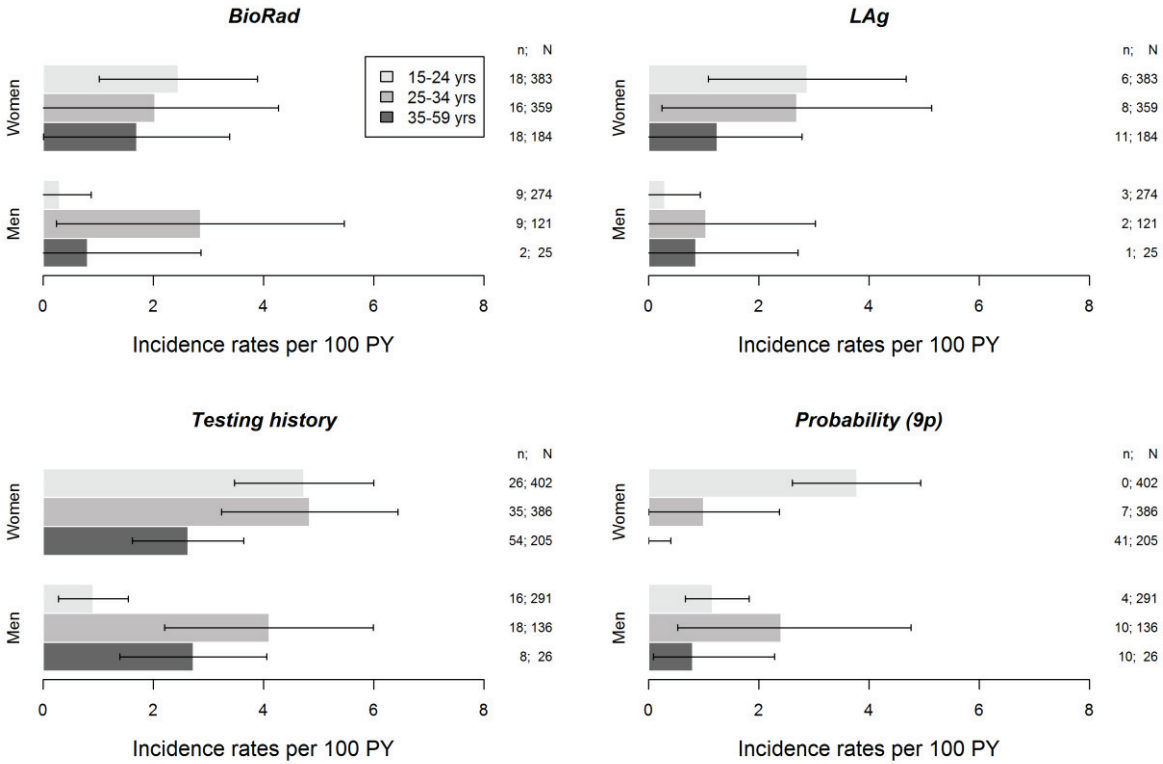
## Figures

**Figure 1. Incidence estimates among men and in women by estimation method.**



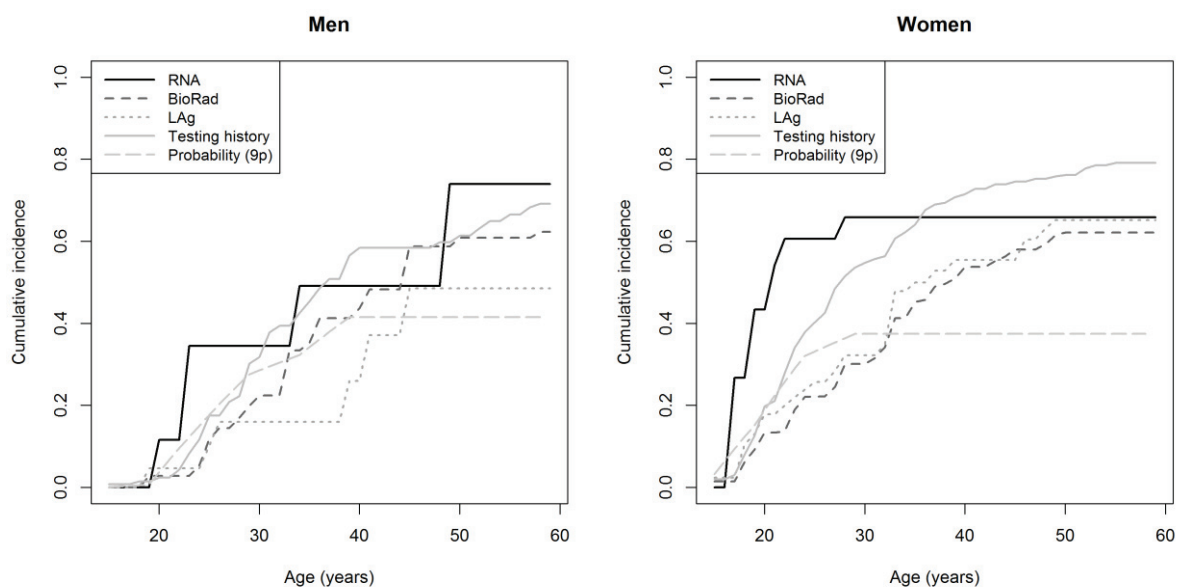
RNA+LAg: combination of RNA and LAg-based RITA. RNA+BioRad: combination of RNA and BioRad-based RITA. The modeling of the infection rate in the probability-based method was one parameter by age (“44p”), a 3-parameter step function (“3p”), a 9-parameter step function (“9p”), or the log-normal function (“logN”). Sample sizes: 1804 men tested for RNA (4 RNA-positive); 420 men tested on BioRad (20 classified as recent); 420 men tested on LAg (6 classified as recent); 42 men classified as incident by testing history-derived incidence; 453 men were HIV-positive; 2638 women tested for RNA (7 RNA-positive); 926 women tested on BioRad (52 classified as recent); 926 women tested on LAg (25 classified as recent); 115 women classified as incident by testing history-derived incidence method; 993 women were HIV-seropositive.

**Figure 2. Incidence rate estimates by age classes in men and in women according to methods used.**



The modeling of the infection rate in the probability-based method was a 9-parameter step function (“9p”). n: number of incident cases; N: number of HIV-positive or number of HIV-positive tested on BioRad or LAg.

**Figure 3. Cumulative incidence as a function of age in men and in women according to methods used.**



The modeling of the infection rate in the probability-based method was a 9-parameter step function (“9p”).

## 5 Commentaires

Tout d’abord, nous sommes surpris du manque de tendance claire entre les valeurs quantitatives des tests d’infection récente et l’ancienneté de l’infection, traduite ici selon le nombre de CD4 et la charge virale ; bien qu’il ait été observé que les tests d’infection récente actuels ont tendance à fournir à tort des valeurs basses pour les individus ayant des charges virales très faibles ou un nombre de CD4 très bas [217-220], et qu’il existe une variabilité inter-individuelle du nombre de CD4 ou de la charge virale à l’infection.

Le taux d’incidence au sein du district de Ndhiwa en 2012 était assez élevé avec des estimations entre 1,58 (0,77-2,40) et 3,30 (2,78-3,82) pour 100 personnes-années. Ces résultats sont cohérents avec de récentes estimations de l’incidence de l’infection par le VIH

utilisant un modèle mathématique pour Homa-Bay, la région où Ndhiwa est situé. Dans cette région, l'incidence était estimée à 2,98% en 2013 [5].

Les différentes méthodes utilisées ont permis de mettre en avant les groupes les plus à risque (par exemple, les jeunes femmes), bien que les différences ne sont pas significatives dues à l'incertitude entourant les estimations.

D'un point de vue de la surveillance de l'épidémie ou d'évaluation d'une intervention, aucune méthode ne semble être en mesure de montrer une diminution significative de l'incidence à court terme (par exemple, 3 années) à cause de l'incertitude des estimations. Des améliorations doivent être menées pour diminuer cette incertitude ; par exemple, dans le cas des tests d'infection récente, l'estimation de la durée moyenne d'infection récente et celle de la proportion de faux récents doivent être améliorées pour diminuer l'incertitude, qui est propagée dans l'estimation du taux d'incidence.

Chaque méthode a ses propres avantages et limites et les estimations étaient assez étendues d'une méthode à l'autre ; cela montre ainsi l'importance d'utiliser plusieurs approches d'estimation tant qu'aucune méthode n'est reconnue comme *gold standard*.

## **Partie III. Prédictions de l'impact à court-terme d'un programme d'interventions de santé dans le district de Ndhiwa à l'aide d'une enquête transversale en population**

### **1 Développement d'une méthodologie de prédiction à partir de données d'enquête de type « *Demographic and Health Survey* » (DHS)**

#### **1.1 Introduction**

La modélisation mathématique d'une maladie infectieuse a joué et joue un rôle important dans la compréhension des épidémies et également dans l'aide à la décision en santé publique. Néanmoins, pour fournir une prédiction fiable de l'évolution de l'épidémie en présence d'interventions déjà existantes ou lors de l'augmentation ou la mise en œuvre d'interventions dans une région, il est important de pouvoir utiliser des données locales. En effet, des données sur le profil de l'épidémie (par exemple, la prévalence) et sur les paramètres influençant celui-ci sont nécessaires. Dans cette partie, nous proposons une approche associant l'estimation des paramètres et du contenu initial des compartiments d'un modèle prédéfini et la prédiction de l'évolution de l'épidémie selon celui-ci, à partir d'une enquête de type *Demographic and Health Survey*, illustrée sur les données de NHIPS.

#### **1.2 Méthodes**

Le modèle proposé repose sur une division de la population étudiée en cinq compartiments : susceptibles à l'infection, infectés non traités dont le nombre de CD4 est supérieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup>, infectés non traités dont le nombre de CD4 est inférieur ou égal

à 350 cellules/mm<sup>3</sup> (350 cellules/mm<sup>3</sup> était le seuil d'éligibilité aux ARV lors de l'enquête NHIPS en 2012), infectés traités, et individus décédés.

Dans cette approche, deux étapes sont effectuées. La première étape concerne l'estimation des paramètres du modèle (les taux de transition entre les compartiments) pour pouvoir les utiliser dans la seconde étape, la prédiction. Le modèle d'estimation des paramètres et le modèle de prédiction sont appliqués sur les mêmes données.

Les données recueillies dans l'enquête nous permettent de construire l'historique des individus vis-à-vis de l'infection par le VIH, connaissant leur statut lors de l'enquête. Nous avons limité le recul à une année avant l'enquête, pour minimiser le biais de mémoire et éviter des hypothèses trop fortes sur l'historique vis-à-vis de l'infection par le VIH des individus. Nous avons utilisé le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH de chaque individu à la date de l'enquête ainsi que les informations suivantes : existence d'un test de dépistage pour le VIH avant l'enquête, son résultat, et le temps écoulé depuis celui-ci ; pour les individus testés positifs à l'enquête, date du premier dépistage positif, le statut vis-à-vis du traitement (traités actuels, traités dans le passé, non traités) et, en cas de traitement, la date de la mise sous traitement ; nombre de CD4 ; pour les individus déclarés décédés par le chef du ménage, l'âge au décès et le temps écoulé entre le décès et l'enquête. Dans le cas où les informations sur l'historique sont partielles, des règles de déduction logique ont été appliquées. Dans le cas où l'information est manquante, des règles probabilistes ont été mises en œuvre pour réaliser des imputations. Ce travail est effectué chez les hommes et femmes, âgés entre 15 et 59 ans, éligibles à l'enquête, inclus et testés.

Dans la première étape, les paramètres du modèle sont estimés à l'aide d'une méthode reposant sur une décomposition de la vraisemblance. Dans cette méthode, chaque état est considéré séparément et successivement, la vraisemblance du modèle complet étant

décomposée en vraisemblances conditionnelles indépendantes ; la séparation est possible si les parcours entre les états des individus sont indépendants. Les transitions d'un état initial à tous les autres sont considérées comme des risques concurrents. Chaque vraisemblance est ensuite maximisée. Dans notre cas, la probabilité d'infection d'un individu est supposée constante au cours de l'année car la prévalence moyenne au cours de l'année varie peu. Les paramètres sont estimés séparément chez les femmes et les hommes de trois classes d'âge : [15-25[ ans, [25-35[ ans, et [35-59] ans. Dans notre analyse, les données reconstruites sont découpées par zone de résidence (divisions), par sexe et par classe d'âge, et le nombre de transitions et les temps d'exposition sont calculés selon ces trois caractéristiques.

Pour la seconde étape, les prédictions sont effectuées à l'aide d'équations différentielles définies pour chaque compartiment par sexe et âge (de 15 à 59 ans). Dans ce modèle, le vieillissement de la population est pris en compte. La fonction de transmission modélisée est de type fréquence-dépendante, incluant la prévalence de l'infection par le VIH qui dépend de l'infectiosité (baisse de l'infectiosité chez les individus infectés traités [108]). De plus, le risque d'infection diminué pour les hommes non infectés par le VIH circoncis (médicalement) est pris en compte, supposé être 60% moindre que celui des hommes non circoncis [49-51].

### **1.3 Article**

La description de cette approche, appliquée aux données de l'enquête NHIPS à titre d'exemple, a fait l'objet d'une publication dans le journal *Plos One* en 2015 ; celle-ci est présentée ci-dessous. Des éléments additionnels sont présentés dans l'annexe 2, page 236.



RESEARCH ARTICLE

# Estimation and Short-Term Prediction of the Course of the HIV Epidemic Using Demographic and Health Survey Methodology-Like Data

Stéphanie Blaizot<sup>1,2,3,4\*</sup>, Benjamin Riche<sup>1,2,3,4</sup>, David Maman<sup>5</sup>, Irene Mukui<sup>6</sup>, Beatrice Kirubi<sup>7</sup>, Jean-François Etard<sup>5,8</sup>, René Ecochard<sup>1,2,3,4</sup>

**1** Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, F-69003, Lyon, France, **2** Université de Lyon, F-69000, Lyon, France, **3** Université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France, **4** CNRS UMR 5558, Equipe Biostatistique-Santé, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, F-69100, Villeurbanne, France, **5** Epicentre, F-75011, Paris, France, **6** National AIDS and STDs Control Program, Nairobi, Kenya, **7** Médecins Sans Frontières, Nairobi, Kenya, **8** UMI 233 TransVIHMI, Institut de Recherche pour le Développement, INSERM U1175, Université Montpellier 1, F-34000, Montpellier, France

\* [stephanie.blaizot@chu-lyon.fr](mailto:stephanie.blaizot@chu-lyon.fr)



 OPEN ACCESS

**Citation:** Blaizot S, Riche B, Maman D, Mukui I, Kirubi B, Etard J-F, et al. (2015) Estimation and Short-Term Prediction of the Course of the HIV Epidemic Using Demographic and Health Survey Methodology-Like Data. PLoS ONE 10(6): e0130387. doi:10.1371/journal.pone.0130387

**Editor:** James M McCaw, The University of Melbourne, AUSTRALIA

**Received:** September 18, 2014

**Accepted:** May 20, 2015

**Published:** June 19, 2015

**Copyright:** © 2015 Blaizot et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** The data used in this paper belong to the NHIPS study. All relevant data can be accessed through requests to D. Maman at Epicentre, 8 rue Saint Sabin, 75010 Paris, France.

**Funding:** The NHIPS study was funded and sponsored by Médecins Sans Frontières (France) and conducted by Epicentre (France) in collaboration with the Kenyan Ministry of Medical Services, the Kenyan Ministry of Public Health and Sanitation, the National AIDS and STDs Control Programme (NASCO, Nairobi, Kenya), the Kenyan Medical Research Institute (KEMRI, Nairobi, Kenya), the

## Abstract

### Background

Mathematical models have played important roles in the understanding of epidemics and in the study of the impacts of various behavioral or medical measures. However, modeling accurately the future spread of an epidemic requires context-specific parameters that are difficult to estimate because of lack of data. Our objective is to propose a methodology to estimate context-specific parameters using Demographic and Health Survey (DHS)-like data that can be used in mathematical modeling of short-term HIV spreading.

### Methods and Findings

The model splits the population according to sex, age, HIV status, and antiretroviral treatment status. To estimate context-specific parameters, we used individuals' histories included in DHS-like data and a statistical analysis that used decomposition of the Poisson likelihood. To predict the course of the HIV epidemic, sex- and age-specific differential equations were used. This approach was applied to recent data from Kenya. The approach allowed the estimation of several key epidemiological parameters. Women had a higher infection rate than men and the highest infection rate in the youngest age groups (15–24 and 25–34 years) whereas men had the highest infection rate in age group 25–34 years. The immunosuppression rates were similar between age groups. The treatment rate was the highest in age group 35–59 years in both sexes. The results showed that, within the 15–24 year age group, increasing male circumcision coverage and antiretroviral therapy coverage at  $CD4 \leq 350/mm^3$  over the current 70% could have short-term impacts.

KEMRI/CDC (Kisumu, Kenya) and Hospices Civils de Lyon (France). Author SB was financially supported by Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales, ANRS (France REcherche Nord & sud SIDA-HIV Hépatites: FRENSH), France.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

## Conclusions

The study succeeded in estimating the model parameters using DHS-like data rather than literature data. The analysis provides a framework for using the same data for estimation and prediction, which can improve the validity of context-specific predictions and help designing HIV prevention campaigns.

## Introduction

Mathematical models have played important roles in the understanding of epidemics and in the study of the impacts of various behavioral or medical measures [1–3]. Numerous models with various complexities and assumptions have been developed to provide long-term predictions of the future courses of the HIV epidemic, especially the impact of various prevention and treatment strategies [4–7]. In these models, the parameters are often taken from studies carried out in other distant countries with different contexts, which may result in biased results and misguided policies.

Demographic and Health Surveys (DHS) are “nationally-representative household surveys that provide data for a wide range of monitoring and impact evaluation indicators in the areas of population, health, and nutrition” and, since 2001, include HIV testing [8]. In many countries, including Sub-Saharan Africa, these surveys have provided precise estimates of national HIV prevalence in the adult population.

In the present paper, we propose a modeling approach for short-term predictions of the spread of the HIV epidemic. This approach includes an estimation of model parameters from survey data conducted with the DHS methodology. The mathematical model we propose for prediction takes into account sex, age, the natural progression of HIV infection through different stages, the use of antiretroviral therapy (ART), and the ageing of the population.

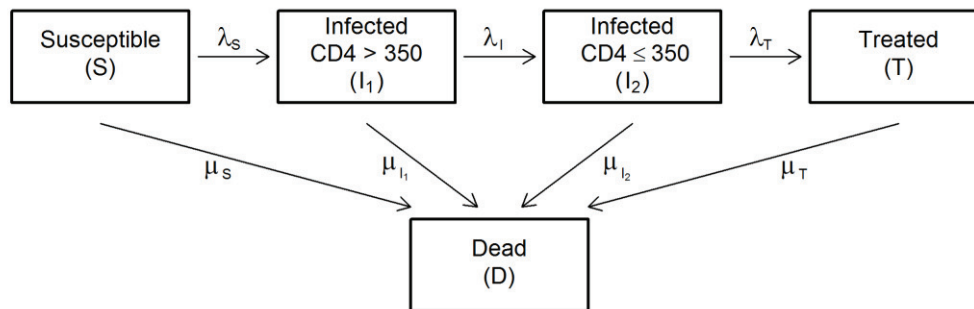
To illustrate our purpose, this approach was applied to a recently designed household survey that used the DHS methodology: the Ndhiwa HIV Impact in Population Survey (NHIPS). We also modeled the impacts of hypothetical prevention and treatment interventions such as increasing ART coverage among eligible HIV-infected individuals, increasing the proportion of medically circumcised HIV-uninfected men, and implementing pre-exposure prophylaxis in HIV-uninfected women.

## Methods

### The NHIPS

The NHIPS is a district-representative cross-sectional population survey conducted in September–November 2012 [9,10]. It used the DHS methodology to provide information regarding the HIV epidemic in the adult population (15–59 years old) in the district of Ndhiwa (Nyanza Province, Kenya). The NHIPS consisted of a household questionnaire (completed with the head of the household) plus an individual questionnaire and laboratory tests (HIV test, CD4 count, and viral load). The survey selected randomly 165 clusters of 20 households. The 3,300 successfully interviewed households included 16,198 persons (8,493 women and 7,705 men), of whom 6,833 were eligible and 6,076 agreed to participate.

The primary objective of the NHIPS was to estimate the HIV incidence using incidence assays. The secondary objectives included the determination of HIV prevalence, the proportion of HIV-positive respondents in need for ART, the ART coverage, the proportion of HIV-positive



**Fig 1. Schematic representation of the HIV model.** The boxes represent the model compartments. The arrows represent the flows (or transitions) between compartments. The model splits the population into five groups: susceptible individuals (S), HIV-positive individuals (not on ART) with  $\leq 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup> (I<sub>1</sub>), HIV-positive individuals (not on ART) with  $> 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup> (I<sub>2</sub>), HIV-positive individuals on ART (T), deceased individuals (D).  $\lambda_S$  denotes the force of infection,  $\lambda_I$  the immunosuppression rate,  $\lambda_T$  the treatment rate, and  $\mu$  the compartment-specific mortality rate. All the compartments are sex- and age-specific.

doi:10.1371/journal.pone.0130387.g001

respondents with undetectable viral load, the HIV testing and counseling coverage, the proportion of medically circumcised men, and the access to prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) services.

From the NHIPS data, we used variables age, sex, HIV status, CD4 cell count, and the following self-reported variables: circumcision status (aided by drawings of penises), date of the most recent HIV test and its result, date of first positive HIV test, and the ART status with the date of ART initiation.

Ethics permissions were obtained from the KEMRI Ethical Review Committee (number 347) and the Comité de Protection des Personnes "Ile-de-France XI" (Saint-Germain-en-Laye, France; CPP number 12056). All participants in the study provided written informed consent. For individuals under the age of 18 years never married and never having lived in a consensual union, a specific mentor permission with written consent was obtained.

### Epidemiological model

The model, shown in Fig 1, describes HIV transmission, the untreated-disease progression, and ART use in a heterosexual population. It splits the population into compartments according to sex, age, and HIV status. The population of infected individuals was split into three compartments according to the CD4 cell count and the ART status: 1) Compartment I<sub>1</sub>: untreated HIV-positive individuals with a CD4 cell count  $> 350$  cells/mm<sup>3</sup>; 2) Compartment I<sub>2</sub>: untreated HIV-positive individuals with a CD4 cell count  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (immunosuppressed individuals); and, 3) Compartment T: HIV-positive individuals under ART. An additional Compartment S was dedicated to HIV-negative (or susceptible) individuals.

The model parameters are the following: i) the force of infection ( $\lambda_S$ ); ii) the "immunosuppression rate" ( $\lambda_I$ ); i.e., the rate at which an individual moves from  $> 350$  to  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> CD4 cell count; iii) the "treatment rate" ( $\lambda_T$ ) or the ART initiation rate; and, iv) the mortality rate ( $\mu$ ).

### Estimation and prediction approach

To predict the course of the HIV epidemic in the adult population, our approach included an estimation step and a prediction step.

**Estimation step.** Estimating the model parameters included three stages. First, we used the HIV status, the self-reported ART status, and the CD4 cell count at the time of the survey to assign each individual to one of the above-cited compartments.

Second, we derived individuals' states (as described by the compartments) during the past year from the individuals' histories (self-reported dates of first positive HIV test, last HIV test and its result, and ART initiation). We only derived the previous year to minimize the recall bias and avoid making too strong assumptions about individuals' histories. More precisely, HIV-negative individuals at the date of the survey were considered as previously HIV-negative. Depending on the date of the first positive HIV test and/or the result of the last HIV test, untreated HIV-positive individuals with CD4 cell counts  $> 350$  cells/mm<sup>3</sup> (Compartment I<sub>1</sub>) were considered to have been already HIV-positive (positive test result) or HIV-negative (negative test result) one year before the survey. In untreated HIV-positive individuals with CD4 cell counts  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> at the moment of the survey (Compartment I<sub>2</sub>), the status regarding the CD4 cell count one year before was obtained by applying a 15% CD4 cell count reduction per year [11]. Depending on the date of ART initiation, treated individuals were considered to have been already treated one year preceding the survey or untreated HIV-positive with CD4 cell counts  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> one year preceding the survey. Logical or probabilistic rules were applied when the retrospective information was incomplete or lacking (6.3% and 1.2% of all cases, respectively). The logical rules consisted in the following assumptions: i) HIV-positive individuals under a treatment initiated within the previous year were considered to have been HIV-positive one year preceding the survey; ii) untreated HIV-positive individuals with low CD4 cell counts were considered to have been already HIV-positive one year preceding the survey; iii) untreated HIV-positive individuals with high CD4 cell counts but no information about previous testing were considered to have been HIV-positive at least one month preceding the survey.

Third, we calculated the number of transitions between pairs of compartments and the time spent by each individual in each compartment.

A sensitivity analysis regarding the assumption of the CD4 cell count decline was performed assuming a 10% decline per year [12] as well as a 20% decline per year [13].

**Prediction step.** In this step, the compartment sizes (i.e., the number of individuals in each compartment) stemming from the NHIPS survey (applied on the 2009 Ndhiwa District census) and the parameters provided by the estimation step were used to predict the short-term course of the HIV epidemic in the adult population (15–59 years old).

To illustrate our approach, we modeled four scenarios for the short-term impacts (duration of simulation of three years, start 2012—end 2015).

The first scenario was “no change in the current interventions” in which all the rates were set to their estimated values and kept unchanged over the whole duration of the simulation.

The second scenario was an increase in the ART coverage under the current guidelines: this scenario was designed to explore the impacts of an increase in ART coverage using the current CD4 cell count threshold for ART initiation (350 cells/mm<sup>3</sup>) on the HIV prevalence and incidence rate. This increase in ART coverage aims to increase the proportion of individuals living with HIV but with a low viral load, which would reduce infectiousness. We assumed that the ART coverage among eligible individuals (i.e., the number of treated individuals divided by the sum treated plus immunosuppressed untreated individuals) would increase linearly from 70% in 2012 to 90% in 2015. By reducing the viral load, ART is assumed to reduce infectiousness by 96% [14].

The third scenario was an increase in the medical male circumcision coverage. We assumed that 60% of HIV-negative men would be circumcised at the end of the duration of the simulation with a linear increase over that duration. The baseline proportion of HIV-negative

circumcised men was set at 25% (NHIPS Survey, 2012). The protective effect of circumcision was assumed to reduce female-male transmission by 60% [15–18].

The fourth scenario was the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in women. We assumed that 20% of HIV-negative women would be using it at the end of the duration of the simulation with a linear increase over that duration. The protective effect of PrEP was assumed to reduce male-female transmission by 50%.

**Inference methods.** In the estimation step, we used a statistical method based on the likelihood decomposition [19,20]. In this method, each state is considered separately and the transitions from any given state to another may be considered as concurrent risks. The number of transitions between two states is modeled as a realization of a Poisson process. The likelihood of the complete model is decomposed into several conditionally independent likelihoods. This decomposition is feasible whenever there are no interactions between the individual courses. Here, the probability of infection for an uninfected individual depends on the prevalence. At this step, the period being about one year, the change in the prevalence was nearly negligible. Thus, the force of infection was not split into prevalence and a transmission coefficient (this interaction between susceptible and infected individuals will be taken into account in the prediction step through a frequency-dependent force of infection [21]). We estimated the model parameters, in men and women, in three age groups (15–24, 25–34, 35–59 years) and using a stratification by six “Divisions” (residence areas). The likelihood was maximized using the Newton-Raphson option of PROC NLP of SAS 9.2 software and the confidence intervals were calculated with Wald method (see details in [S1 Text](#)).

Because of the low number of deaths recorded in the NHIPS, the above statistical method could not be used; instead, Poisson regressions were used to estimate AIDS-related and AIDS-unrelated mortality rates using overall mortality rates from the Kenyan DHS [22], NHIPS-external but local data on the proportion of AIDS-related deaths [23,24], and the HIV prevalence observed in the NHIPS (see details in [S1 Text](#)). We assumed that S, I<sub>1</sub>, and T individuals had the same risk of death whereas I<sub>2</sub> individuals had an additional risk of death due to AIDS.

In the prediction step, we formulated the mathematical model as a system of sex- and age-specific differential equations (see details in [S1 Text](#)). The differential equations were written for each one-year age class. The compartment sizes were calculated by one-year age classes but the parameter values were estimated by age classes (15–24, 25–34, and 35–59 years) for the force of infection, the immunosuppression rate, and the treatment rate, or by five-year age classes for the mortality rates.

## Results

### Estimation

[Table 1](#) shows that, in women, the infection rate was higher in the youngest age groups: 47 and 48 per 1000 person-years (PY) in age groups 15–24 and 25–34 years vs. 26 in age group 35–59 years. In men, the infection rate was the highest in age group 25–34 years (41 per 1000 PY vs. 9 and 27 in age groups 15–24 and 35–59 years).

The immunosuppression rate was similar between age groups be it in men or in women (from 153 to 335 per 1000 PY). In other words, the time until CD4 cell count drop below 350 cells/mm<sup>3</sup> ranged from 3 to 7 years depending on the age group. In men aged 15–24 years, the immunosuppression rate was estimated at 0 because no transition to  $\leq 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup> was observed in the data.

The treatment rate was the highest in age group 35–59 years in men (631 per 1000 PY vs. 519 and 334 in age groups 15–24 and 25–34 years) and in women (793 per 1000 PY vs. 439 and 480 in the age groups 15–24 and 25–34 years). In other words, the time until ART initiation

**Table 1. Estimated transition rates and their 95% confidence intervals (per 1000 person-years).**

Parameter	Women	Men
Infection rate ( $\lambda_i$ )		
15–24 years	47 [35–63]	9 [4–19]
25–34 years	48 [33–69]	41 [24–67]
35–59 years	26 [17–40]	27 [16–46]
Immunosuppression rate ( $\lambda_j$ )		
15–24 years	153 [75–312]	0*
25–34 years	207 [132–323]	335 [170–660]
35–59 years	198 [116–338]	216 [113–412]
Treatment rate ( $\lambda_T$ )		
15–24 years	439 [236–815]	519 [61–4440]
25–34 years	480 [337–683]	334 [169–659]
35–59 years	793 [576–1092]	631 [461–863]

\* Value estimated at 0 because no transition between compartments  $I_1$  and  $I_2$  was observed in this group.

doi:10.1371/journal.pone.0130387.t001

ranged from 1 to 3 years depending on the age group. In men aged 15–24 years, the 95% confidence interval was quite large because few men were infected and, subsequently, eligible for treatment or actually treated.

Using a 10% or a 20% CD4 cell count decline per year, the immunosuppression rate (per 1000 PY) in women ranged from 107 [45–257] to 167 [85–329] in age group 15–24, from 185 [114–298] to 241 [160–361] in age group 25–34, and from 156 [84–290] to 217 [131–360] in age group 35–59. In men, the immunosuppression rate was 0 in age group 15–24 and ranged from 312 [152–637] to 376 [202–699] in age group 25–34 and from 184 [90–375] to 286 [167–488] in age group 35–59. Changing the CD4 count decline resulted in very slight changes in the treatment rate and in no changes in the infection rate.

Table 2 shows the estimates of the mortality rates stratified by sex, age group, and CD4-cell-count categories. As expected, the mortality rates increased with age, were slightly higher in men than in women, and higher in individuals with low CD4 cell counts.

## Prediction

Fig 2 shows the change in the HIV incidence rate in age class 15–24 years over the time of simulation with each of the four scenarios in men and women. In this age group, on the very short term (3 years), circumcision in men (60% coverage and 60% effectiveness) would have the highest impact on the incidence rate. In women, increasing the ART coverage at the threshold 350 CD4 cells/mm<sup>3</sup> would have the highest impact followed by pre-exposure prophylaxis (20% coverage and 50% effectiveness). Given the already high (70%) baseline ART coverage at threshold 350 CD4 cells/mm<sup>3</sup>, increasing ART coverage would have, on the short term, a limited impact on HIV prevalence and incidence rate.

Fig 3 shows the change in the HIV incidence rate over time in men and women aged 20 years in 2012 (this is equivalent to a “follow-up” of this age group over time). The prevalence would slightly increase. Again, circumcision in men (60% coverage and 60% effectiveness) would have the highest impact on the incidence rate. In women, increasing ART coverage at the threshold 350 CD4 cells/mm<sup>3</sup> would have the highest impact followed by pre-exposure prophylaxis (20% coverage and 50% effectiveness). Here too, given the already high (70%) baseline ART coverage at threshold  $\leq$  350 CD4 cells/mm<sup>3</sup>, increasing ART coverage would have a limited impact on HIV prevalence and incidence rate.

**Table 2. Estimated mortality rates and their 95% confidence intervals (per 1000 person-years).**

Parameter	Women	Men
<b>&gt; 350 CD4 cells/mm<sup>3</sup> (<math>\mu_S, \mu_{11}, \mu_{12}</math>)</b>		
15–19 years	1.45 [0.97–1.93]	2.31 [1.68–2.93]
20–24 years	2.90 [2.27–3.53]	2.92 [2.26–3.58]
25–29 years	4.81 [4.00–5.62]	3.58 [2.86–4.30]
30–34 years	4.69 [3.89–5.48]	6.61 [5.50–7.72]
35–39 years	6.75 [5.59–7.90]	6.69 [5.49–7.90]
40–44 years	8.18 [6.61–9.74]	11.03 [9.01–13.05]
45–59 years	8.70 [6.42–10.98]	13.42 [10.55–16.29]
<b>≤ 350 CD4 cells/mm<sup>3</sup> (<math>\mu_{12}</math>)</b>		
15–19 years	9.38 [6.27–12.48]	27.39 [19.94–34.83]
20–24 years	9.67 [7.58–11.76]	13.31 [10.32–16.30]
25–29 years	15.16 [12.60–17.73]	12.23 [9.77–14.69]
30–34 years	25.45 [21.14–29.76]	14.53 [12.09–16.97]
35–39 years	32.10 [26.60–37.60]	22.85 [18.73–26.98]
40–44 years	28.74 [23.24–34.24]	32.62 [26.63–38.61]
45–59 years	32.44 [23.94–40.94]	48.56 [38.17–58.94]

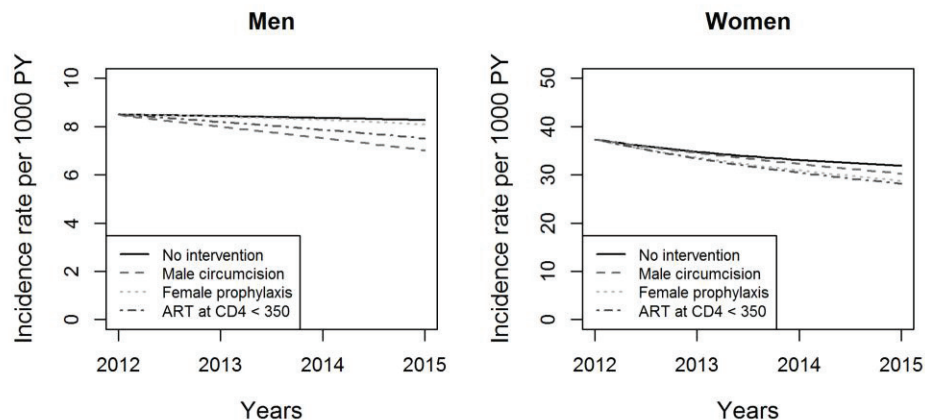
Mortality rates were estimated using a Poisson model, Kenyan DHS data [22], and external data on the proportion of AIDS-related deaths [23,24].

doi:10.1371/journal.pone.0130387.t002

### Discussion

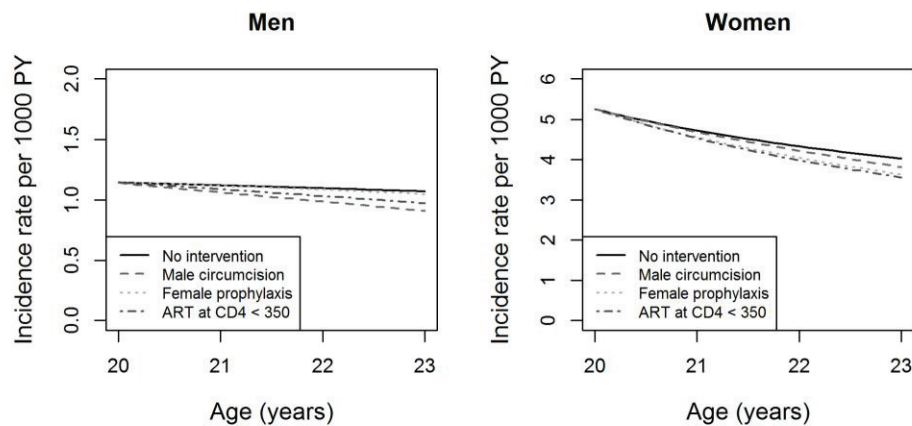
The study proposed a methodology to estimate context-specific parameters that can be used in mathematical modeling of short-term HIV spreading using Demographic and Health Survey (DHS)-like data.

This approach allowed estimation of several key epidemiological parameters. Indeed, the present results showed that women had a higher infection rate than men and that women had



**Fig 2. Changes in the HIV incidence rate over the time of simulation in men and women aged 15–24 years.** The Y-axes have uneven ranges of values for better legibility.

doi:10.1371/journal.pone.0130387.g002



**Fig 3. Changes in HIV incidence rate over the time of simulation in men and women aged 20 years in 2012.** The Y-axes have uneven ranges of values for better legibility.

doi:10.1371/journal.pone.0130387.g003

the highest infection rate in the youngest age groups (15–24 and 25–34 years) whereas men had the highest infection rate in age group 25–34 years. These results are consistent with those of other studies in that women acquire the virus at younger ages than men [25].

The immunosuppression rate was similar between age groups be it in men or women. The time until CD4 cell count drop below 350 cells/mm<sup>3</sup> ranged from 3 to 7 years depending on the age group. This is consistent with studies that estimated this duration to nearly 4 years [26,27]. In men aged 15–24 years, the immunosuppression rate was estimated at 0 because no transition to  $\leq 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup> was observed in the data; this is not surprising because men seem to acquire the virus past 25 years and because their CD4 cell counts take time to decrease. Using a 10% and a 20% CD4 cell count decline per year changed only slightly the estimates of the immunosuppression rate; depending on the age group, the time until CD4 cell count drop below 350 cells/mm<sup>3</sup> ranged, respectively, from 3 to 9 years and from 3 to 6 years.

The treatment rate was the highest in age group 35–59 years in men and women; this may be explained by the fact that individuals in this age group are more likely to have been tested and/or put on treatment than individuals in younger age groups. In the literature, studies that provide treatment rates are scarce because it is difficult to estimate the time during which an individual is eligible. Using data from the Masiphumelele community (South Africa) among individuals with CD4 cell counts below 200 cells/mm<sup>3</sup> (the South African threshold to start ART at the time of the study), Johnson et al. [28] estimated the ART initiation rates of years 2004 to 2009 to range from 36.5 to 107.5 per 100 PY in men and from 51.9 to 303.1 per 100 PY in women. The results for 2009 were higher than ours; this may be explained by two facts: i) the eligibility criterion was 200 CD4 cells/mm<sup>3</sup> vs. 350 here; and ii) the denominator included only diagnosed and in-care individuals. Here, the denominator of the treatment rates included both diagnosed and undiagnosed individuals eligible for treatment. Therefore, the ART initiation rates here take into account the testing, linkage-to-care, and retain-in-care rates in people eligible for treatment.

As expected, the mortality rates increased with age, were slightly higher in men than in women, and higher in individuals with low (vs. high) CD4 cell counts. The high mortality rate



in men aged 15–19 years with  $\leq 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup> can be explained by the fact that they are generally less subject to other causes of death than older people. Overall all-cause mortality rates were close to those estimated in Northern Malawi [29]. The mortality rates estimated here in individuals  $> 350$  cells/mm<sup>3</sup> (both HIV-negative and positive individuals) were close to those estimated in other studies [30–32]. The mortality rates estimated in HIV-positives  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> were lower here than in other studies [31,32]; this may be explained by the quite high proportion of HIV-positive individuals under ART in the present study. Anyway, comparing mortality rates is difficult because mortality depends on various factors that differ between countries.

Regarding prediction, the approach showed that, in age class 15–24 years and on the short term, circumcision in men, increasing ART coverage, and pre-exposure prophylaxis in women had slight impacts on the incidence rate, though higher in comparison with no change in the current interventions. Here, the baseline ART coverage was very high (70%); therefore, the ART intervention had a limited impact on the HIV incidence rate. The impacts on HIV prevalence are limited to the short term because the prevalence includes past cumulated infections as well as new ones. These results are consistent with those of a recent modeling study that compared ART, circumcision, and behavior change interventions on HIV incidence in the adult population in KwaZulu-Natal (South Africa) [33]. In that study, circumcision and ART at 200 CD4 cells/mm<sup>3</sup> (the standard threshold to initiate ART before 2011) would have similar effects on the HIV incidence rate over 4 years (which is nearly a 20% reduction from the baseline incidence rate). Two other studies that compared ART and PrEP interventions, in South Africa and more particularly in KwaZulu-Natal, showed that these interventions could have a positive impact on HIV incidence over 10 years [34,35]. However, in most mathematical models used by Eaton et al. [36], ART initiation at 350 CD4 cells/mm<sup>3</sup> would have a limited impact on incidence over 20 years in South Africa.

One strength of the present approach is the use of the same data for estimation of the model parameters and for prediction. Indeed, the NHIPS population survey includes both the current status (which helps estimating the content of each compartment) and individuals' histories (which help estimating the transition rates between compartments). NHIPS-external but local data were used to estimate mortality rates, taking into account the HIV prevalence observed in the NHIPS. Moreover, the reduction in CD4 cell count we used stemmed from an external source. The statistical method used to estimate model parameters (using likelihood decomposition) has been widely used in medicine [19,20,37]. Usually, the model parameters are difficult to obtain; they are taken from several, often non-local sources. By using local sources, we expected more accurate predictions than those that use non-local parameters. Actually, the use of local data in prediction models is scarce; two recent studies attempted to use mainly local data to predict the spread of HIV in Malawi and Kenya [38,39].

The present approach may be applied to DHS data. However, contrarily to the NHIPS, DHS data lack information on CD4 cell counts; in the future, DHS could be brought to collect this additional information like in other national surveys [40–42]. Moreover, the complex sampling method (multistage) used for such surveys has to be taken into account (for example, through the design effect). Here, the design effect was not taken into account because its value was almost 1. Indeed, the methodology used a cluster sampling where the number of surveyed individuals was proportional to the number of inhabitants. DHS data provide very useful information that improve the understanding of HIV transmission and its spread. For example, a recent study focused on estimating HIV transmission rates before couple formation, within partnership or extra-couple partnerships by sex and country; it used 23 DHS data from eighteen West-African and Sub-Saharan countries [43]. The authors' approach, as ours, relied on retrospective reconstruction of individuals' infection states using self-reported survey data as

well as laboratory tests; however, they inferred retrospective states since the beginning of the epidemic in each country whereas we reconstructed only the previous year to minimize the recall bias and avoid making too strong assumptions about the individuals' histories. Moreover, their approach relied on external estimates of mortality, HIV prevalence, and ART coverage whereas our approach relied on external estimates of mortality, but taking into account the observed HIV prevalence in the NHIPS.

The parameter estimates and the initial compartment sizes, therefore the prediction results, depend on the quality of the data collected. Indeed, in the present paper, these estimates are based on both self-reported information (not further ascertained) and biological data. Misreporting the time elapsed since the last HIV test before the survey and its result may under- or overestimate the force of infection. This approach may be potentially validated using data from prospective cohorts which include demographic information, HIV status, repeated CD4 cell counts, ART status, etc. Alternatively, simulated data may be used to validate the approach, as already done by other authors who studied potential biases in the estimation of HIV acute phase infectivity from the Rakai study [44]. Simulating data allows testing for possible biases (e.g., selection bias or information bias) and robustness of estimators through comparisons between estimates obtained from the simulated data and the chosen parameters. Here, simulation may be used to study, for example, the ranges of the immunosuppression rate estimates in case of heterogeneity in CD4 cell reduction or test misreporting of the date of the last HIV test result. Anyway, a clear understanding and knowledge of most underlying mechanisms are required to simulate data close to realistic data.

A number of models have been already developed in attempts to predict future courses of the HIV epidemic, especially in hyperendemic settings, including various intervention scenarios. These models have diverse complexities; for example, the inclusion of age structure [5], sex-specific compartments [45], co-infections [46], several levels of CD4 cell counts or HIV stages [33,47,48], or several risk groups [45]. They are therefore based on a wide variety of assumptions. The present model accounts for the heterogeneity in HIV prevalence, infection risk, and duration of infection between sexes and age classes, avoiding thus the use of averaged trends. Moreover, when untreated, HIV infection may be considered in two stages according to the CD4 cell count threshold: below or above 350 cells/mm<sup>3</sup> (i.e., "remote" vs. "recent" infection, respectively); this presumes an increased risk of death in individuals with  $\leq 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup>. Here, we stratified the data by Divisions (residence areas) in the estimation step to obtain robust confidence intervals. It would be also interesting to study heterogeneity in HIV prevalence in smaller geographical units. In our modeling approach, we did not include a Who-Acquires-Infection-From-Whom (WAIFW) matrix because of lack of data. In particular, the higher prevalence in young women than in young men may suggest the absence of assortative age-mixing patterns.

In the present study, the threshold of 350 cells/mm<sup>3</sup> was considered because it was the current threshold at the time of the survey in Kenya and in several other Sub-Saharan African countries. The 2013 WHO guidelines recommend initiating ART at CD4  $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup> [49]. The adoption of the latter threshold will make it necessary to add to the above-suggested model a flow between Compartments I<sub>1</sub> and T or to add an intermediate compartment between I<sub>1</sub> and I<sub>2</sub>.

The model presented here is a simplification of the reality but the methodology it uses for estimation and prediction may be used in more complex models. For example, it is possible to create additional compartments for CD4 cell counts, but sufficient data are required for precise estimates of the model parameters. It is also possible to use information about the viral load by creating compartments based on viral load categories or on both viral load and CD4 cell count categories. In expressing the force of infection, we did not add a coefficient to translate the fact

that individuals with low CD4 cell counts have higher viral loads (thus higher infectiousness) than individuals with high counts; indeed, individuals with low CD4 cell counts might be sexually less active [50].

The model may also include individuals who stop their treatment for various reasons (e.g., failure or adverse events) by adding flows between the compartments of treated and untreated individuals (like in [51,52]). We did not consider this option because, in the NHIPS, only two men reported having stopped their treatment.

In conclusion, we propose here a methodology to predict the course of the HIV epidemic through the estimation of model parameters using survey data conducted with the DHS methodology. The approach allows using the same data for estimation and prediction, ensuring thus reliable results. Furthermore, this approach can be adapted to more complex models that capture additional types of information (demographic or clinical). This approach is robust because it relies on few assumptions: the information stem from the data. The scenarios we imagined are mainly illustrations of the proposed approach.

## Supporting Information

**S1 Text. Technical Appendix.**  
(PDF)

## Acknowledgments

The authors are grateful to the Ndhiwa Community, the NHIPS field study team, and the study participants. They are also grateful to S. Masson, I. Nbaasa, S. Crisan, J. Ben Ferhat, and S. Balandine from Epicentre; to A. Heinzelmann, W. Hennequin, J. Coyne, and A. Munger from Médecins Sans Frontières; to J.O. Lusi, I. Masoni, J. Ocholla, and A. Nyibaye from the Kenyan Ministry of Health; and to C. Zeh, V. Opollo, A. Kim, and S. Omondi from the Kenyan Medical Research Institute/CDC.

The authors thank the NHIPS team for the permission of using the survey data. The readers interested in using these data may contact D. Maman at Epicentre, 8 rue Saint Sabin, F-75010 Paris, France.

They also thank Jean Iwaz (Hospices Civils de Lyon, France) for many helpful comments, suggestions, and revisions of the final version of the manuscript.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: DM JFE RE BR SB IM BK. Analyzed the data: SB BR RE DM. Wrote the paper: SB BR DM IM BK JFE RE.

## References

1. Anderson RM, May RM (1991) *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press.
2. Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modelling infectious diseases in humans and animals*. Princeton: Princeton University Press.
3. Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N (2011) Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet* 378: 515–525. S0140-6736(10)61505-X [pii];doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61505-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61505-X) PMID: 21481448
4. Johnson LF, White PJ (2011) A review of mathematical models of HIV/AIDS interventions and their implications for policy. *Sex Transm Infect* 87: 629–634. sti.2010.045500 [pii];doi: [10.1136/sti.2010.045500](https://doi.org/10.1136/sti.2010.045500) PMID: 21685191

5. Bacaer N, Pretorius C, Auvert B (2010) An age-structured model for the potential impact of generalized access to antiretrovirals on the South African HIV epidemic. *Bull Math Biol* 72: 2180–2198. doi: [10.1007/s11538-010-9535-2](https://doi.org/10.1007/s11538-010-9535-2) PMID: [20349152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20349152/)
6. Boily MC, Lowndes CM, Vickerman P, Kumaranayake L, Blanchard J, Moses S, et al. (2007) Evaluating large-scale HIV prevention interventions: study design for an integrated mathematical modelling approach. *Sex Transm Infect* 83: 582–589. doi: [10.1136/sti.2007.027516](https://doi.org/10.1136/sti.2007.027516) PMID: [17942574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17942574/)
7. Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, Barnighausen T, Bendavid E, Bershteyn A, et al. (2012) HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med* 9: e1001245. doi: [10.1371/journal.pmed.1001245](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001245) PMID: [22802730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22802730/)
8. Measure DHS, ICF International. Available: <http://dhsprogram.com/>. Accessed August 2014.
9. Maman D, Mukui I, Kirubi B, Riche B, Zeh C, Masson S, et al. (2013) Good program coverage in high HIV prevalence settings in Western Kenya: preliminary results of the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. International AIDS Conference 2013, Kuala-Lumpur, 30 June-3 July 2013. Poster.
10. Maman D, Masson S, Mukui I, Kirubi B, Riche B, Zeh C, et al. (2013) High incidence despite increasing coverage in Western Kenya: the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. 17th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), Cape Town (South Africa), 7–11 December 2013. Poster.
11. Williams BG, Granich R, De Cock KM, Glaziou P, Sharma A, Dye C (2010) Antiretroviral therapy for tuberculosis control in nine African countries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 19485–19489. doi: [10.1073/pnas.1005660107](https://doi.org/10.1073/pnas.1005660107) PMID: [20974976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974976/)
12. Pantazis N, Morrison C, Amornkul PN, Lewden C, Salata RA, Minga A, et al. (2012) Differences in HIV natural history among African and non-African seroconverters in Europe and seroconverters in sub-Saharan Africa. *PLoS One* 7: e32369. doi: [10.1371/journal.pone.0032369](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032369) PMID: [22412867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412867/)
13. McKinnon LR, Nagelkerke NJ, Kaul R, Shaw SY, Capina R, Luo M, et al. (2012) HIV-1 clade D is associated with increased rates of CD4 decline in a Kenyan cohort. *PLoS One* 7: e49797. doi: [10.1371/journal.pone.0049797](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049797) PMID: [23185441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23185441/)
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. (2011) Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 365: 493–505. doi: [10.1056/NEJMoa1105243](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105243) PMID: [21767103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21767103/)
15. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A (2005) Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2: e298. doi: [10.1371/journal.pmed.0020298](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020298) PMID: [16231970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16231970/)
16. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. (2007) Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 643–656. doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60312-2) PMID: [17321310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321310/)
17. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. (2007) Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 369: 657–666. doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60313-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60313-4) PMID: [17321311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17321311/)
18. Auvert B, Taljaard D, Rech D, Lissouba P, Singh B, Bouscaillou J, et al. (2013) Association of the ANRS-12126 male circumcision project with HIV levels among men in a South African township: evaluation of effectiveness using cross-sectional surveys. *PLoS Med* 10: e1001509. doi: [10.1371/journal.pmed.1001509](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001509) PMID: [24019763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24019763/)
19. Kay R (1986) A Markov model for analyzing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics* 42: 855–865. PMID: [2434150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2434150/)
20. Andersen PK, Keiding N (2002) Multi-state models for event history analysis. *Stat Methods Med Res* 11: 91–115. PMID: [12040698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040698/)
21. Mc Callum H, Barlow N, Hone J (2001) How should pathogen transmission be modelled? *TRENDS in Ecology and Evolution* 16: 295–300. PMID: [11369107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11369107/)
22. Kenya National Bureau of Statistics (KNBS), ICF Macro (2010) Kenya Demographic and Health Survey 2008–09.
23. van Eijk AM, Adazu K, Ofware P, Vulule J, Hamel M, Slutsker L (2008) Causes of deaths using verbal autopsy among adolescents and adults in rural western Kenya. *Trop Med Int Health* 13: 1314–1324. doi: [10.1111/j.1365-3156.2008.02136.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2008.02136.x) PMID: [18721187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18721187/)
24. Amornkul PN, Vandenhoudt H, Nasokho P, Odhiambo F, Mwaengo D, Hightower A, et al. (2009) HIV prevalence and associated risk factors among individuals aged 13–34 years in Rural Western Kenya. *PLoS One* 4: e6470. doi: [10.1371/journal.pone.0006470](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006470) PMID: [19649242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649242/)

25. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) (2013) Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic.
26. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiebaut R, et al. (2011) Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm(3): assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 53: 817–825. [doi: 10.1093/cid/cir494](https://doi.org/10.1093/cid/cir494) PMID: [21921225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21921225/)
27. Wandel S, Egger M, Ransin R, Nelson KE, Costello C, Lewden C, et al. (2008) Duration from seroconversion to eligibility for antiretroviral therapy and from ART eligibility to death in adult HIV-infected patients from low and middle-income countries: collaborative analysis of prospective studies. *Sex Transm Infect* 84 Suppl 1: i31–i36. [doi: 10.1136/sti.2008.029793](https://doi.org/10.1136/sti.2008.029793)
28. Johnson LF, Kranzer K, Middelkoop K, Wood R (2011) A model of the impact of HIV/AIDS and antiretroviral treatment in the Masiphumelele community. Centre for Infectious Disease Epidemiology and Research Working Paper Available at URL: <http://webdav.uct.ac.za/depts/epi/publications/documents/Masiphumelele%20ART%20model%202011.pdf>. Accessed November 2014.
29. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, Mwaungulu F, Mvula H, Munthali F, et al. (2008) Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. *Lancet* 371: 1603–1611. [doi: 10.1016/S0140-6736\(08\)60693-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60693-5) PMID: [18468544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468544/)
30. Crampin AC, Floyd S, Glynn JR, Sibande F, Mulawa D, Nyondo A, et al. (2002) Long-term follow-up of HIV-positive and HIV-negative individuals in rural Malawi. *AIDS* 16: 1545–1550. PMID: [12131193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131193/)
31. Zaba B, Marston M, Crampin AC, Isingo R, Biraro S, Barnighausen T, et al. (2007) Age-specific mortality patterns in HIV-infected individuals: a comparative analysis of African community study data. *AIDS* 21 Suppl 6: S87–S96. [doi: 10.1097/01.aids.0000299415.67646.2600002030-200711006-00012](https://doi.org/10.1097/01.aids.0000299415.67646.2600002030-200711006-00012) PMID: [18032944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032944/)
32. Kasamba I, Baisley K, Mayanja BN, Maher D, Grosskurth H (2012) The impact of antiretroviral treatment on mortality trends of HIV-positive adults in rural Uganda: a longitudinal population-based study, 1999–2009. *Trop Med Int Health* 17: e66–e73. [doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.02841.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.02841.x) PMID: [22943381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943381/)
33. Alsallaq RA, Baeten JM, Celum CL, Hughes JP, Abu-Raddad LJ, Barnabas RV, et al. (2013) Understanding the potential impact of a combination HIV prevention intervention in a hyper-endemic community. *PLoS One* 8: e54575. [doi: 10.1371/journal.pone.0054575](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054575) PONE-D-11-25870 [pii]. PMID: [23372738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23372738/)
34. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW (2013) Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. *J Infect Dis* 208: 224–234. [doi: 10.1093/infdis/jit150](https://doi.org/10.1093/infdis/jit150) PMID: [23570850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570850/)
35. Cremin I, Alsallaq R, Dybul M, Piot P, Garnett G, Hallett TB (2013) The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: a mathematical modelling analysis. *AIDS* 27: 447–458. [doi: 10.1097/QAD.0b013e32835ca2dd00002030-201301280-00015](https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835ca2dd00002030-201301280-00015) [pii]. PMID: [23296196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23296196/)
36. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A, et al. (2014) Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health* 2: e23–e34. [doi: 10.1016/S2214-109X\(13\)70172-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70172-4) PMID: [25104632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104632/)
37. Couchoud C, Dantony E, Elsensohn MH, Villar E, Ecochard R (2013) Modelling treatment trajectories to optimize the organization of renal replacement therapy and public health decision-making. *Nephrol Dial Transplant* 28: 2372–2382. [doi: 10.1093/ndt/gft204](https://doi.org/10.1093/ndt/gft204) PMID: [23787553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787553/)
38. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, et al. (2011) The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet* 378: 256–268. [doi: 10.1016/S0140-6736\(11\)60842-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60842-8) PMID: [21684591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684591/)
39. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cremin I, Fecht D, Kimanga D, et al. (2014) Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet* 384: 249–256. [doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61053-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61053-9) PMID: [25042235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042235/)
40. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya (2009) Kenya AIDS Indicator Survey 2009: Final Report. Nairobi, NASCOP, September 2009.
41. Shisana O, Rehle T, Simbayi LC, Zuma K, Jooste S, Zungu N, et al. (2014) South African National HIV Prevalence, Incidence and Behaviour Survey, 2012. Cape Town, HSRC Press.
42. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya (2014) Kenya AIDS Indicator Survey 2014: Final Report. Nairobi, NASCOP, June 2014.

43. Bellan SE, Fiorella KJ, Melesse DY, Getz WM, Williams BG, Dushoff J (2013) Extra-couple HIV transmission in sub-Saharan Africa: a mathematical modelling study of survey data. *Lancet* 381: 1561–1569. S0140-6736(12)61960-6 [pii];doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61960-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61960-6) PMID: [23391466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391466/)
44. Bellan SE, Dushoff J, Galvani AP, Meyers LA (2015) Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts. *PLoS Med* 12: e1001801. doi: [10.1371/journal.pmed.1001801](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001801) PMID: [25781323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25781323/)
45. Nagelkerke NJ, Moses S, de Vlas SJ, Bailey RC (2007) Modelling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa. *BMC Infect Dis* 7: 16. 1471-2334-7-16 [pii];doi: [10.1186/1471-2334-7-16](https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-16) PMID: [17355625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355625/)
46. Boily MC, Bastos FI, Desai K, Masse B (2004) Changes in the transmission dynamics of the HIV epidemic after the wide-scale use of antiretroviral therapy could explain increases in sexually transmitted infections: results from mathematical models. *Sex Transm Dis* 31: 100–113. doi: [10.1097/01.OLQ.0000112721.21285.A2](https://doi.org/10.1097/01.OLQ.0000112721.21285.A2) PMID: [14743073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14743073/)
47. Abbas UL, Glaubius R, Hood G, Mellors JW (2014) Antiretroviral treatment, preexposure prophylaxis, and drug resistance in sub-Saharan Africa: a consensus among mathematical models. *J Infect Dis* 209: 164–166. jit545 [pii];doi: [10.1093/infdis/jit545](https://doi.org/10.1093/infdis/jit545) PMID: [24133186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24133186/)
48. Kretzschmar ME, Schim van der Loeff MF, Birrell PJ, De Angelis D, Coutinho RA (2013) Prospects of elimination of HIV with test-and-treat strategy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 15538–15543. 1301801110 [pii];doi: [10.1073/pnas.1301801110](https://doi.org/10.1073/pnas.1301801110) PMID: [24009342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24009342/)
49. World Health Organization (2013) Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach.
50. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. (2005) Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 191: 1403–1409. JID33445 [pii];doi: [10.1086/429411](https://doi.org/10.1086/429411) PMID: [15809897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809897/)
51. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG (2009) Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 373: 48–57. S0140-6736(08)61697-9 [pii];doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61697-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61697-9) PMID: [19038438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038438/)
52. Baggaley RF, Garnett GP, Ferguson NM (2006) Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings. *PLoS Med* 3: e124. 05-PLME-RA-0204R2 [pii];doi: [10.1371/journal.pmed.0030124](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030124) PMID: [16519553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16519553/)

#### **1.4 Commentaires**

Cet article présentait une méthodologie permettant de prédire l'évolution de l'épidémie de VIH/SIDA incluant l'estimation des paramètres à partir de données d'une enquête de type DHS. Des interventions ont également été modélisées à titre d'exemple. Dans la partie suivante, nous proposons la modélisation d'interventions de façon plus appropriée et en échange avec Médecins Sans Frontières et Epicentre et étudions leur impact sur l'incidence de l'infection par le VIH.

## 2 Prédiction de l'impact des interventions envisageables par MSF-Epicentre

### 2.1 Résolution déterministe du modèle

A la lumière des résultats obtenus grâce à l'enquête NHIPS et en lien avec MSF et Epicentre, des interventions pouvant être menées au sein du district de Ndhiwa ont été identifiées dans l'objectif de diminuer le taux d'incidence de l'infection par le VIH. A l'aide de l'approche décrite dans la section précédente et avec des extensions, nous avons modélisé plusieurs interventions, séparément et en combinaison, envisageables par MSF-Epicentre au sein du district de Ndhiwa dans le but d'étudier leur impact sur l'incidence de l'infection par le VIH à court-terme (4 ans).

#### 2.1.1 Méthodes

Le modèle précédent a été étendu pour prendre en compte les niveaux de charge virale des individus de chaque compartiment dans l'expression de la force d'infection. En effet, dans l'expression de la force d'infection du modèle précédent, tous les individus sous traitement étaient considérés comme ayant un risque de transmission diminué par rapport aux individus des deux autres compartiments correspondant aux individus séropositifs non traités. Dans cette extension, nous avons calculé, dans chaque compartiment, la proportion d'individus séropositifs ayant une charge virale inférieure à 1000 copies/mL pour pondérer la prévalence et nous avons introduit ces proportions dans l'expression de la force d'infection selon la formule suivante :

$$\lambda_{S,Sex,a} = \tilde{\beta}_{Sex,a} \left( \frac{J_{OppositeS\alpha}}{N_{OppositeS\alpha}} \right) \zeta_{Sex,a}$$



avec  $\tilde{\beta}_{Sex,a}$  le paramètre de transmission ;  $\zeta_{Sex,a} = (1 - \varphi_{Sex,a}) + \gamma \varphi_{Sex,a}$  permet de prendre en compte que certains individus, en proportion  $\varphi$ , ont un niveau de susceptibilité différent (réduit de  $\gamma$ ) grâce, par exemple à la circoncision (pour les hommes) ; et

$$J_{OppositeS\alpha} = I_{1OppositeS\alpha} \left[ (1 - propVLow_{I_1,OppositeS\alpha}) + propVLow_{I_1,OppositeS\alpha} \cdot \varepsilon \right] + \\ I_{2OppositeS\alpha} \left[ (1 - propVLow_{I_2,OppositeS\alpha}) + propVLow_{I_2,OppositeS\alpha} \cdot \varepsilon \right] + \\ T_{OppositeS\alpha} \left[ (1 - propVLow_{T,OppositeS\alpha}) + propVLow_{T,OppositeS\alpha} \cdot \varepsilon \right]$$

avec  $I_{1OppositeSex}$  le nombre d'individus du compartiment « infectés non traités dont le nombre de CD4 est supérieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> »,  $I_{2OppositeSex}$  le nombre d'individus du compartiment « infectés non traités dont le nombre de CD4 est inférieur ou égal à 350 cellules/mm<sup>3</sup> »,  $T_{OppositeSex}$  le nombre d'individus du compartiment « infectés traités »,  $propVLow_{X,OppositeSex}$  la proportion (lors de l'enquête) d'individus ayant une charge virale inférieure à 1000 copies/mL dans le compartiment  $X$  et  $\varepsilon$  est la réduction du niveau d'infectiosité pour les individus ayant une charge virale inférieure à 1000 copies/mL. Ces proportions ont été supposées constantes au cours du temps, bien que la proportion de personnes traitées puisse augmenter avec le temps.

Les interventions modélisées sont les suivantes :

- Amélioration de la cascade de soins en comparant trois recommandations :
  - critères Kenyans au moment de l'enquête (2012) : mise sous traitement selon le seuil de 350 cellules CD4/mm<sup>3</sup>
  - critères OMS 2013 : mise sous traitement selon le seuil de 500 cellules CD4/mm<sup>3</sup> et des femmes enceintes ou allaitantes (option B+)
  - traitement universel : mise sous traitement quel que soit le niveau de CD4

- Augmentation de la couverture de la circoncision masculine (médicale)
- Intervention de type prophylaxie pré-exposition chez les femmes

Des scénarios dits conservateurs et optimistes ont été modélisés pour chacune des interventions. Concernant la circoncision masculine et la prophylaxie pré-exposition, des scénarios différents selon les groupes d'âge ont été modélisés pour être plus réalistes.

### **2.1.2 Article**

Les résultats de cette étude ont été rapportés dans un article soumis au journal *BMC Infectious Diseases*, dont la version soumise est présentée ci-dessous. Des éléments additionnels sont présentés dans l'annexe 3, page 242.

## **Potential impact of multiple interventions on HIV incidence in a hyperendemic region in Western Kenya: a modelling study**

Stéphanie Blaizot <sup>1-4\*</sup>, David Maman <sup>5</sup>, Benjamin Riche <sup>1-4</sup>, Irene Mukui <sup>6</sup>, Beatrice Kirubi <sup>7</sup>, René Ecochard <sup>1-4</sup>, Jean-François Etard <sup>5,8</sup>

1 Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, F-69003, Lyon, France

2 Université de Lyon, F-69000, Lyon, France

3 Université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France

4 CNRS UMR 5558, Equipe Biostatistique-Santé, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, F-69100, Villeurbanne, France

5 Epicentre, F-75011, Paris, France

6 National AIDS and STDs Control Program, Nairobi, Kenya

7 Médecins Sans Frontières, Nairobi, Kenya

8 UMI 233 TransVIHMI, Institut de Recherche pour le Développement, Université Montpellier 1, F-34000, Montpellier, France

\* Corresponding author (SB)

E-mail addresses of authors:

SB: [stephanie.blaizot@chu-lyon.fr](mailto:stephanie.blaizot@chu-lyon.fr).

DM: [David.MAMAN@epicentre.msf.org](mailto:David.MAMAN@epicentre.msf.org)

BR: [benjamin.riche@chu-lyon.fr](mailto:benjamin.riche@chu-lyon.fr)

IM: [njahira2004@yahoo.com](mailto:njahira2004@yahoo.com)

BK: [beatykirubi@yahoo.com](mailto:beatykirubi@yahoo.com)

RE: [rene.ecochard@chu-lyon.fr](mailto:rene.ecochard@chu-lyon.fr)

JFE: [jean-francois.etard@ird.fr](mailto:jean-francois.etard@ird.fr)

## **Abstract**

**Background.** Multiple prevention interventions, including early antiretroviral therapy initiation, may reduce HIV incidence in hyperendemic settings. Our aim was to predict the short-term impact of various single and combined interventions on HIV spreading in the adult population of Ndhiwa subcounty (Nyanza Province, Kenya).

**Methods.** A mathematical model was used with data on adults (15-59 years) from the Ndhiwa HIV Impact in Population Survey to compare the impacts on HIV prevalence, HIV incidence rate, and population viral load suppression of various interventions. These interventions included: improving the cascade of care (use of three guidelines), increasing voluntary medical male circumcision (VMMC), and implementing pre-exposure prophylaxis (PrEP) use among HIV-uninfected women.

**Results.** After four years, improving separately the cascade of care under the WHO 2013 guidelines and under the treat-all strategy would reduce the overall HIV incidence rate by 46% and 58%, respectively, vs. the baseline rate, and by 35% and 49%, respectively, vs. the implementation of the current Kenyan guidelines. With conservative and optimistic scenarios, VMMC and PrEP would reduce the HIV incidence rate by 15-25% and 22-28% vs. the baseline, respectively. Combining the WHO 2013 guidelines with VMMC would reduce the HIV incidence rate by 35-56% and combining the treat-all strategy with VMMC would reduce it by 49-65%. Combining the WHO 2013 guidelines, VMMC, and PrEP would reduce the HIV incidence rate by 46-67%.

**Conclusions.** The impacts of the WHO 2013 guidelines and the treat-all strategy were relatively close; their implementation is desirable to reduce HIV spread. Combining several strategies is promising in adult populations of hyperendemic areas but requires regular, reliable, and costly monitoring.

**Keywords:** HIV; hyperendemic settings; mathematical models; antiretroviral therapy; male circumcision; pre-exposure prophylaxis

## **Background**

Globally, nearly 33 million people are infected with HIV [1]. Although the incidence rate of HIV seems to decrease, the epidemic continues to spread and the situation remains extremely concerning in Sub-Saharan Africa (70% of the global burden) [1].

Antiretroviral therapy (ART) has greatly reduced HIV-AIDS-related mortality and morbidity in resource-limited countries [2-4] but inequalities in access to therapy still exist [1]. ART is effective in preventing mother-to-child transmission (PMTCT) [5, 6] and sexual transmission of HIV within serodiscordant couples [7-9]. This suggests that increasing ART coverage, thus the number of seropositive patients with undetectable viral loads (VL), should reduce HIV incidence.

Between 2005 and 2007, three clinical trials in South Africa, Kenya, and Uganda have shown that male circumcision may reduce the risk of acquiring HIV by 60% [10-12]. More recently, community cross-sectional surveys have shown that increasing the prevalence of circumcision among 15-49 years old men was associated with a reduction of HIV incidence as estimated by BED-assays [13]. Besides, since the 2000s, another prevention strategy, pre-exposure prophylaxis (PrEP), is being developed. PrEP is the use of antiretroviral drugs (oral or topical) to prevent HIV acquisition by vulnerable individuals. However, to date, PrEP trials in Sub-Saharan Africa have shown discordant results that depended on the adherence to the treatment [14-19].

Currently, in collaboration with “Médecins Sans Frontières” (Doctors Without Borders), Epicentre is planning a strategy to reduce HIV incidence in Ndhiwa. Ndhiwa is a

subcounty of Homa-Bay County in Nyanza region, the Kenyan area the most affected by HIV [20]. In 2012, Epicentre conducted a subcounty-representative cross-sectional population survey, the Ndhiwa HIV Impact in Population Survey (NHIPS), to collect information on the HIV burden in this subcounty; the adult (15-59 years) HIV prevalence was estimated to be 24.1% [21]. A deterministic compartment-based model calibrated to the NHIPS detailed local data was then built to support operational decisions [22].

In the present study, the model is extended to account for population VL (PVL; i.e., the VL in diagnosed and undiagnosed individuals on ART or not). The aim was to predict the short-term impacts of several (single and combined) interventions on HIV prevalence, HIV incidence, and PVL suppression (i.e., the proportion of HIV-positive individuals with undetectable VL within the whole HIV-positive population) in the adult population (15-59 years old).

## **Methods**

### **Study setting and NHIPS design**

Ndhiwa has a population of 172,000 inhabitants of whom nearly 76,880 are aged 15 to 59 years: 42,250 women and 34,630 men. Ndhiwa belongs to Nyanza region which has the highest HIV prevalence rate in Kenya.

The NHIPS is a subcounty-representative cross-sectional population survey conducted from September to November 2012. It used the Demographic and Health Surveys (DHS) [23] methodology to collect information regarding the HIV epidemic in Ndhiwa [21]. The NHIPS consisted of a household questionnaire, an individual questionnaire, and laboratory tests (HIV test, CD4 cell count, assays for recent infection, and VL). Overall, 165 clusters of 20 households were randomly selected. The 3,300 successfully interviewed households in the

survey included 16,198 persons (8,493 women and 7,705 men), of whom 6,833 were eligible and 6,076 agreed to participate. The primary objective of the NHIPS was to estimate HIV incidence using assays for recent infection. The secondary objectives included determining HIV prevalence, the proportion of HIV-positive respondents in need of ART, ART coverage, the proportion of HIV-positive respondents with undetectable VL, HIV testing coverage, the proportion of medically circumcised men, and the access to PMTCT services.

The key HIV indicators (prevalence, incidence, steps of the cascade of care) estimated from the NHIPS have been given elsewhere [21]. Briefly, the overall HIV prevalence was 24.1% (95% CI: 23.0-25.2). This prevalence was higher in women (26.7%, 95% CI: 25.3-28.3) than in men (19.8%, 95% CI: 18.2-21.6) and was more than two-fold higher in people aged 30-44 years than in those aged 15-29 years (34.7%, 95% CI: 32.4-30.8, vs. 16.8%, 15.4-18.1).

Necessary permissions were obtained from the KEMRI Ethical Review Committee (number 347) and from the Comité de Protection des Personnes "Ile-de-France XI" (Saint-Germain-en-Laye, France; CPP number 12056). All participants in the study provided written informed consent. For individuals under the age of 18 years, never married, and never having lived in a consensual union, a specific mentor permission with written consent was obtained.

### **Model and assumptions**

To reach the objectives, we used a modified compartmental model designed to describe HIV transmission, the untreated disease progression, and ART use in the general population [22].

The model split the population into compartments according to sex, age (45 one-year strata from 15 to 59 years), and HIV status: HIV-negative (or susceptible) individuals, untreated HIV-positive individuals with CD4 cell count  $>350$  cells/mm<sup>3</sup> (compartment  $I_1$ ), untreated HIV-positive individuals with CD4 cell count  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (compartment  $I_2$ ), and HIV-

positive individuals on ART (compartment T). The estimates of the model parameters by sex and age group (15-24, 25-34, 35-59 years) and the estimates of the distributions of the subcounty population among the compartments by sex, age, and HIV status were based on the NHIPS data as described elsewhere [22] (see Additional file 1).

Here, we add information on the PVL to the force of infection: the number of individuals in each compartment was weighted by the proportion of individuals with VL <1,000 copies/mL (see Additional file 1). This proportion was considered constant over time: 10% and 8% in compartment I<sub>1</sub>, 8% and 5% in compartment I<sub>2</sub>, and 82% and 84% in compartment T, for women and men, respectively (proportions stemming from the NHIPS). The infectiousness of individuals with VL below this threshold was assumed to be reduced by 96% [24].

### **Interventions modelled**

The interventions modelled here are:

**No change in the current interventions.** Here, all the model parameters as estimated by the NHIPS (particularly, treatment and circumcision rates) were considered stable over the four-year simulation time.

**Improving the cascade of care.** This intervention explored the impact of improving the cascade of care with a focus on increasing ART coverage (through expanding the screening and enhancing the linkage to care) and increasing PVL suppression. For this intervention, three ART initiation recommendations were compared: a) the current Kenyan guidelines: CD4  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (PMTCT option A); b) the WHO 2013 guidelines: CD4  $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup> plus PMTCT option B+ (i.e., lifelong ART for all HIV-positive pregnant and breastfeeding women whatever their CD4 cell count) [25]; and, c) treat all HIV-positive subjects whatever the CD4 cell count. In these three recommendations, it is assumed that the



overall ART coverage among eligible individuals at the end of the four-year simulation time would reach 80% (conservative simulation protocol) or 90% (optimistic simulation protocol; Table 1). To do this in the three recommendations, the transition rate (or flow) between compartments  $I_2$  and T was changed. Moreover, in settings b and c, a transition rate was added between compartments  $I_1$  and T and its value was assumed to increase linearly over the first year and finally equal the transition rate between compartments  $I_2$  and T; in setting b, this transition rate was multiplied by the proportion of individuals with CD4 cell counts  $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup> or pregnant or breastfeeding HIV-positive women (proportions stemming from the NHIPS).

**Voluntary medical male circumcision (VMMC).** This intervention assumed that, overall, 50% or 80% (conservative or optimistic simulation protocol, respectively) of HIV-negative men would be circumcised at the end of the four-year simulation time with a linear increase over time; however, these proportions were given various values depending on the age group (Table 1). The protective effect of circumcision was assumed to reduce female-male transmission by 60% [10-12].

**Pre-exposure prophylaxis (PrEP) in women.** This intervention assumed that, overall, 34% or 51% (conservative or optimistic simulation protocol, respectively) of HIV-negative women would use PrEP at the end of the four-year simulation time with a linear increase over time; however, these proportions were given various values depending on the age group (Table 1). The protective effect of PrEP was assumed to reduce male-female transmission by 50%.

**Combined interventions.** In the first combined intervention, the WHO 2013 guidelines were combined with VMMC ("ART & VMMC"). In the second, the WHO 2013 guidelines were combined with both VMMC and PrEP ("ART, VMMC, & PrEP"). In these combinations, the conservative (or optimistic) simulation protocol kept the conservative (or

optimistic) simulation protocol of each single intervention. For comparison purposes, we combined also the current Kenyan guidelines with VMMC as well as the treat-all strategy with VMMC.

These interventions were compared with respect to different predicted outcomes: the prevalence, the incidence rate, the incidence rate ratio (i.e., the incidence rate at end of the four-year simulation time divided by the incidence rate at baseline), and the PVL suppression reached after four years. PVL suppression was defined as the proportion of HIV-positive subjects with a VL <1,000 copies/mL (with the use of the compartment-specific proportions given in "Model and assumptions").

## **Results**

### **Single interventions**

In the short term, under scenario "No change in the current interventions", the HIV incidence rate would be reduced by 7% (1% in men and 8% in women) whereas the prevalence would reach 25.3% (19.1% in men and 30.6% in women). In the short term, with both conservative and optimistic simulation protocols, the treat-all strategy would have the greatest impact on reducing HIV incidence rate in men (by 41% and 54%, respectively) and women (by 45% and 59%, respectively; Figure 1 and 2) followed by the WHO 2013 guidelines in men (by 31% and 47%) and women (by 27% and 44%). VMMC would also have a great impact on reducing the incidence rate (by 15% and 25%) but a higher impact among men (the direct target) than among women (18% and 38% vs. 11% and 16% reduction, respectively). PrEP would also have a great impact on the overall HIV incidence (by 22% and 28%); however, it would have a higher impact among women (the direct target) than among men (29% and 37% vs. 6% and 8% reduction). All interventions would slightly increase HIV prevalence over the

four years (1.0-1.2x the baseline) but this increase would be the lowest with the treat-all strategy.

Considering a 90% ART coverage, the treat-all strategy would have a higher impact on the HIV incidence rate than the WHO 2013 guidelines or the current Kenyan guidelines, the reduction being respectively 58%, 46%, and 17% vs. the baseline rate (see Additional file 1, Figure A2).

In the NHIPS, the baseline PVL suppression was about 37%. The treat-all strategy over four years would cause the greatest PVL suppression: 68% and 75% respectively with the conservative and optimistic simulation protocols vs. 47% with no change in the current interventions (see Additional file 1, Figure A3). The WHO 2013 guidelines would lead to 60% and 70% PVL suppression, respectively.

Depending on the sex and the age group, the treat-all strategy would cause the greatest reduction in the HIV incidence rate (39 to 46% with the conservative simulation protocol and 52% to 59% with the optimistic simulation protocol), followed by the WHO 2013 guidelines (28% to 34% with the conservative simulation protocol and 45% to 50% with the optimistic simulation protocol, Figure 3). VMMC would reduce the HIV incidence rate in men: 4% to 24% in the conservative simulation protocol and 35% to 41% in the optimistic simulation protocol. PrEP would reduce HIV incidence rate in women: 14% to 37% with the conservative simulation protocol and 20% to 46% with the optimistic simulation protocol, mostly in the targeted 15-24 age group. The current Kenyan guidelines would have a modest short-term impact on the HIV incidence rate (a 6% to 20% reduction vs. the baseline) because the baseline ART coverage is already close to 70%.

### **Combined interventions**

Combined interventions would have greater impacts on HIV prevalence and incidence rate than single interventions. Precisely, “ART, VMMC, & PrEP” would have the greatest impact on the overall incidence rate (46% and 67% reduction in the conservative and optimistic simulation protocol, respectively, vs. the baseline rate; see Additional file 1, Figure A4).

“ART & VMMC” would have a great impact on the incidence rate (35% and 56% reduction in the conservative and optimistic simulation protocol, respectively, vs. the baseline rate.

Depending on the sex and the age group, “ART, VMMC, & PrEP” would have the greatest impact on the HIV incidence rate; it would reduce it by 34% to 52% with the conservative simulation protocol and by 55% to 71% with the optimistic simulation protocol vs. the baseline rate (Figure 4). “ART & VMMC” would reduce the incidence rate by 30% to 47% with the conservative simulation protocol and by 49% to 69% with the optimistic simulation protocol vs. the baseline rate.

Over four years, the incidence rate would be reduced by 24% and 33% with the combination of the current Kenyan guidelines plus VMMC and by 49% and 65% with the combination of a treat-all strategy plus VMMC.

## Discussion

A deterministic compartmental model was used to investigate the short-term impacts of various single and combined interventions on HIV incidence in the adult population (15-59 years old) of Ndhiwa subcounty, Kenya.

Our results showed that an improvement of the “cascade of care” according to the WHO 2013 guidelines or a treat-all strategy would have a high impact on the HIV incidence rate (46% and 58% reduction vs. the baseline rate). The treat-all strategy would have a greater impact among women than among men whereas the WHO 2013 guidelines would have a greater impact among men than among women; this is due to the fact that, in the latter case, a higher proportion of women are eligible for ART, which results in a lower weighted prevalence of HIV in women than in men. In comparison with the current Kenyan guidelines, the optimistic simulation protocol with the WHO 2013 guidelines and the treat-all strategy would result in a 35% and 49% incidence reduction, respectively, after four years. Previous mathematical models applied to Sub-Saharan populations have shown that long-term ART interventions (especially ‘test and treat’ strategy) would substantially reduce the HIV incidence rate [26-33].

Here, the impacts of improving the “cascade of care” under the WHO 2013 guidelines and those of the treat-all strategy were relatively close. This may be explained by the high proportion of eligible individuals under the WHO 2013 guidelines in NHIPS (81% of all HIV-positive individuals) [21]. Moreover, the time from infection to reaching a CD4 cell count  $<500$  cells/mm<sup>3</sup> has been estimated to be relatively short [34]. This would result in quick eligibility of individuals for ART. In addition, another modelling study showed close impacts of the treat-all strategy and an extension of the eligibility for ART (from  $<350$  to  $<500$  CD4 cells/mm<sup>3</sup>): using several mathematical models, it has been shown that, in South Africa, this extension would prevent 5 to 12% new infections whereas an extension to all HIV-positive

individuals would prevent 9 to 32% new infections over 20 years depending on the mathematical model and assuming no additional testing and linkage to care [35]. These results suggest that whatever the strategy (treat-all or treat subjects with  $<500$  CD4 cells/mm<sup>3</sup>), the main effort would still be to test and offer treatment.

Our results showed that, in the short term, the PVL suppression would reach 60 to 70% under the WHO 2013 guidelines or 68 to 75% under the treat-all strategy, depending on the simulation protocol, whereas it would be 47% with no change in the current interventions. To our knowledge, no previous modelling study has calculated this metric yet. Actually, this metric is interesting because it has been shown to be negatively associated with incidence [36-38] and can be more easily estimated than incidence. Moreover, this metric will be increasingly used with the potential future availability of point-of-care viral load tests in resource-limited settings.

The treat-all strategy could simplify the strategies aiming at increasing ART coverage but would raise ethical questions (ART for “healthy” people), long-term toxicity, viral resistance issues, and cost issues. However, initiating ART at  $<500$  CD4 cells or even earlier has shown individual clinical benefits [39-41] and recent models have shown that extending ART eligibility to  $<500$  CD4 cells/mm<sup>3</sup> or to all HIV-positive individuals would be cost-effective [35]. In fact, randomized controlled trials are currently addressing the issues of acceptability and feasibility of offering early ART and the impact of early treatment on HIV incidence [42].

Our results suggest that VMMC alone would reduce the overall incidence rate by 15 to 25%, depending on the simulation protocol. Its impact is expected to be higher in men than in women because the former are directly protected by circumcision. Previous mathematical models applied to Sub-Saharan populations showed that, in the long-term, circumcision would also benefit indirectly to women and uncircumcised men [43-47].

The present results suggest that female PrEP, as a single intervention, would reduce the overall HIV incidence rate by 22 to 28% according to the simulation protocol. This intervention was included here despite its costs and previous mixed results in Sub-Saharan Africa (discrepancies explained by differences in adherence levels [19]). Previous models of PrEP applied to Sub-Saharan African countries have shown short-, middle-, and long-term protection against new HIV infections in the general population [48-50] and in high-risk populations (female sex workers and clients [51], people with high sexual activity [48], young people [48], young women [49] or serodiscordant couples [52]). Some models have also shown that PrEP may be cost-effective in hyperendemic settings [49, 50, 52].

The present results show that combining the WHO 2013 guidelines with VMMC would reduce the HIV incidence rate by 35 to 56% according to the simulation protocol and that combining treat-all with VMMC would reduce HIV incidence by 49 to 65%. These results are consistent with those of a recent modelling of data from KwaZulu-Natal (South Africa); i.e., a 63% reduction in the HIV incidence rate within four years with a combination of four interventions: increasing the coverage of testing and counselling, reducing risky behaviour, increasing the coverage of VMMC, and increasing ART coverage (with a 'test and treat' strategy) [53]. Recently, Cori et al. estimated that a combination of increasing home-based voluntary testing and counselling, increasing VMMC coverage, and increasing ART coverage with a treat-all strategy over three years would lead to a 60% reduction vs. no change in the current interventions [54]. Here, making the same calculation, the WHO 2013 guidelines with VMMC would lead to a 37 to 53% reduction. Combining the WHO 2013 guidelines with VMMC and PrEP would reduce the HIV incidence rate by 46 to 67%. Previous models have shown that combining ART and PrEP would have a higher impact on HIV incidence than ART alone [52, 55].

The strengths of our study are: i) the calibration of a model on the basis of detailed local and recent population-based data (including individual CD4 measurements); ii) the availability of viral load measurements at the population level (i.e., in both diagnosed and undiagnosed individuals, under treatment or not), making it possible to estimate the PVL suppression in the short term after various interventions; and, iii) the intervention scenarios were based on the current levels of coverage of these interventions by sex and by age classes.

Our analysis had some limitations. First, the various steps in the cascade of care were implicitly modelled; however, the success of an ART intervention depends on each step of the cascade of care and, at each step, cohort attrition may occur because of insufficient screening policy, fear of diagnosis or treatment, lack of access to ART, etc. [56]. Second, in our optimistic simulation protocol, the proportion of HIV-negative men to circumcise in age group 35-59 years is relatively high; however, not all men would accept circumcision. Actually, in the ANRS-12126 Male Circumcision Project, the proportion of circumcised men raised over three years from 6% in age group 35-39 years and 17% in age group 40-49 years to 37% and 34%, respectively [13]; this suggests that men in age group 35-49 years are likely to accept circumcision. Third, risk compensation was not modelled. Risk compensation could reduce the benefit of the interventions at the population level. Some models relative to circumcision, as a single intervention, have shown that a high increase in risky behaviour may reduce the benefits from VMMC regarding HIV prevalence or incidence [44-46, 57, 58]. Fourth, we did not consider drug resistance in HIV-positive individuals on ART or in individuals using PrEP; indeed, drug resistance can also reduce the benefit of ART and PrEP at the population level. Mathematical models have shown that an increase in ART coverage would increase the prevalence of drug resistance in resource-limited settings [27, 28, 59]. Recent models including ART and PrEP suggest that the majority of resistance cases were rather due to ART than to PrEP, ART coverage being higher than PrEP coverage [55, 60].



The likelihood of success of a HIV prevention or treatment intervention may be increased by door-to-door home-based interventions with voluntary HIV testing and counselling and with the support of the community. Depending on the HIV status, counselling may target VMMC or/and focus on HIV care and referral to care clinics. This type of campaign has been associated with high ART coverage and high VMMC prevalence in a rural/semi-urban area in Uganda [61] and with high ART coverage and high level of PVL suppression in rural KwaZulu-Natal [62]. Such a campaign may be successfully implemented in Ndhiwa given the high level of participation in the NHIPS survey (response rate close to 90%) [21].

## **Conclusions**

The implementation of the WHO 2013 guidelines is expected to be efficient in reducing the spread of HIV. Combining strategies is promising in reducing HIV incidence in adult populations of hyperendemic areas, but requires careful monitoring over time.

## **List of abbreviations used**

ART: antiretroviral therapy

PMTCT: prevention of mother-to-child transmission

PrEP: pre-exposure prophylaxis

VL: viral load

PVL: population viral load

DHS: Demographic and Health Surveys

NHIPS: The Ndhiwa HIV Impact in Population Survey

VMMC: voluntary medical male circumcision

## **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

## **Authors' contributions**

SB, DM, BR, IM, BK, RE, and JFE conceived and designed the experiments. SB, BR, and RE performed the experiments. SB, DM, BR, IM, BK, RE, and JFE analysed the results. SB, BR, and RE wrote the first draft of the manuscript. SB, DM, BR, IM, BK, RE, and JFE contributed to the writing of the manuscript. All authors read and approved final manuscript.

## **Acknowledgements**

The authors are grateful to the Ndhiwa Community, the NHIPS field study team, and the study participants. They are also grateful to S. Masson, I. Nabaasa, S. Crisan, J. Ben Ferhat, and S. Balandine from Epicentre; to A. Heinzelmann, W. Hennequin, J. Coyne, and A. Munger from Médecins Sans Frontières; to J.O. Lusi, I. Masoni, J. Ocholla, and A. Nyibaye from the Kenyan Ministry of Health; to C.Zeh and A. Kim from the US Centers for Disease Control and Prevention-Kenya; and to V. Opollo and S. Omondi from the Kenyan Medical Research Institute.

They also thank Jean Iwaz (Hospices Civils de Lyon, France) for many helpful comments, suggestions, and revisions of various versions of the manuscript.

The NHIPS study was funded and sponsored by Médecins Sans Frontières (France) and conducted by Epicentre (France) in collaboration with the Kenyan Ministry of Medical

Services, the Kenyan Ministry of Public Health and Sanitation, the National AIDS and STDs Control Programme (NASCOP, Nairobi, Kenya), the Kenyan Medical Research Institute (KEMRI, Nairobi, Kenya), the KEMRI/CDC (Kisumu, Kenya) and Hospices Civils de Lyon (France).

Author SB was financially supported by Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales, ANRS (France REcherche Nord & sud SIDA-HIV Hépatites: FRENSH), France.

## References

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
2. Gargano JW, Laserson K, Muttai H, Odhiambo F, Orimba V, Adamu-Zeh M, et al. The adult population impact of HIV care and antiretroviral therapy in a resource poor setting, 2003-2008. *AIDS* 2012; 26(12):1545-1554.
3. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science* 2013; 339(6122):961-965.
4. Chihana M, Floyd S, Molesworth A, Crampin AC, Kayuni N, Price A, et al. Adult mortality and probable cause of death in rural northern Malawi in the era of HIV treatment. *Trop Med Int Health* 2012; 17(8):e74-e83.
5. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-1180.
6. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6):394-402.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(13):921-929.
8. Castilla J, Del Romero J., Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1):96-101.

9. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23(11):1397-1404.
10. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; 2(11):e298.
11. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9562):643-656.
12. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; 369(9562):657-666.
13. Auvert B, Taljaard D, Rech D, Lissouba P, Singh B, Bouscaillou J, et al. Association of the ANRS-12126 male circumcision project with HIV levels among men in a South African township: evaluation of effectiveness using cross-sectional surveys. *PLoS Med* 2013; 10(9):e1001509.
14. Microbicide Trials Network (MTN). <http://www.mtnstopshiv.org/node/2003>. Accessed March 2014.
15. Abdool Karim Q., Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; 329(5996):1168-1174.
16. Van Damme L., Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; 367(5):411-422.
17. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367(5):399-410.
18. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; 367(5):423-434.
19. Baeten JM, Haberer JE, Liu AY, Sista N. Preexposure prophylaxis for HIV prevention: where have we been and where are we going? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63 Suppl 2:S122-S129.
20. Kimanga DO, Ogola S, Umuro M, Ng'ang'a A, Kimondo L, Murithi P, et al. Prevalence and incidence of HIV infection, trends, and risk factors among persons aged 15-64 years in Kenya: results from a nationally representative study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66 Suppl 1:S13-S26.
21. Maman D, Zeh C, Mukui I, Kirubi B, Masson S, Opolo V, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; 29(12):1557-1565.
22. Blaizot S, Riche B, Maman D, Mukui I, Kirubi B, Etard JF, et al. Estimation and Short-Term Prediction of the Course of the HIV Epidemic Using Demographic and Health Survey Methodology-Like Data. *PLoS One* 2015; 10(6):e0130387.

23. Measure DHS, ICF International. Available at URL: <http://dhsprogram.com>. Accessed August 2014
24. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(6):493-505.
25. World Health Organization. Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.
26. Blower S, Ma L, Farmer P, Koenig S. Predicting the impact of antiretrovirals in resource-poor settings: preventing HIV infections whilst controlling drug resistance. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2003; 3(4):345-353.
27. Nagelkerke NJ, Jha P, de Vlas SJ, Korenromp EL, Moses S, Blanchard JF, et al. Modelling HIV/AIDS epidemics in Botswana and India: impact of interventions to prevent transmission. *Bull World Health Organ* 2002; 80(2):89-96.
28. Garnett GP, Bartley L, Grassly NC, Anderson RM. Antiretroviral therapy to treat and prevent HIV/AIDS in resource-poor settings. *Nat Med* 2002; 8(7):651-654.
29. Johnson LF, Dorrington RE. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. *Demographic Research* 2006; 14(22).
30. Wilson DP, Kahn J, Blower SM. Predicting the epidemiological impact of antiretroviral allocation strategies in KwaZulu-Natal: the effect of the urban-rural divide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(38):14228-14233.
31. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Mazonson PD, Ebrahim O, Sanne IM, Santas CC. Cost-effectiveness of alternative strategies for initiating and monitoring highly active antiretroviral therapy in the developing world. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46(1):91-100.
32. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373(9657):48-57.
33. Dodd PJ, Garnett GP, Hallett TB. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS* 2010; 24(5):729-735.
34. Fast PE, Price MA, Rida WN, Kamali A, Karita E. WHO's new guidelines for antiretroviral treatment. *Lancet* 2013; 382(9907):1778-1779.
35. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A, et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e23-e34.
36. Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338:b1649.
37. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One* 2010; 5(6):e11068.

38. Castel AD, Befus M, Willis S, Griffin A, West T, Hader S, et al. Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS* 2012; 26(3):345-353.
39. Lockman S, Sax P. Treatment-for-prevention: clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7(2):131-139.
40. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015.
41. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015.
42. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, et al. Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2013; 14:230.
43. Boily MC, Desai K, Masse B, Gumel A. Incremental role of male circumcision on a generalised HIV epidemic through its protective effect against other sexually transmitted infections: from efficacy to effectiveness to population-level impact. *Sex Transm Infect* 2008; 84 Suppl 2:ii28-ii34.
44. Hallett TB, Singh K, Smith JA, White RG, Abu-Raddad LJ, Garnett GP. Understanding the impact of male circumcision interventions on the spread of HIV in southern Africa. *PLoS One* 2008; 3(5):e2212.
45. Londish GJ, Murray JM. Significant reduction in HIV prevalence according to male circumcision intervention in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2008; 37(6):1246-1253.
46. White RG, Glynn JR, Orroth KK, Freeman EE, Bakker R, Weiss HA, et al. Male circumcision for HIV prevention in sub-Saharan Africa: who, what and when? *AIDS* 2008; 22(14):1841-1850.
47. Hallett TB, Alsallaq RA, Baeten JM, Weiss H, Celum C, Gray R, et al. Will circumcision provide even more protection from HIV to women and men? New estimates of the population impact of circumcision interventions. *Sex Transm Infect* 2011; 87(2):88-93.
48. Abbas UL, Anderson RM, Mellors JW. Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings. *PLoS One* 2007; 2(9):e875.
48. Pretorius C, Stover J, Bollinger L, Bacaer N, Williams B. Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa. *PLoS One* 2010; 5(11):e13646.
49. Verguet S, Stalcup M, Walsh JA. Where to deploy pre-exposure prophylaxis (PrEP) in sub-Saharan Africa? *Sex Transm Infect* 2013; 89(8):628-634.
50. Vissers DC, Voeten HA, Nagelkerke NJ, Habbema JD, de Vlas SJ. The impact of pre-exposure prophylaxis (PrEP) on HIV epidemics in Africa and India: a simulation study. *PLoS One* 2008; 3(5):e2077.

51. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, Barnabas R, de Bruyn G., Cremin I, et al. Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modelling study. *PLoS Med* 2011; 8(11):e1001123.
52. Alsallaq RA, Baeten JM, Celum CL, Hughes JP, Abu-Raddad LJ, Barnabas RV, et al. Understanding the potential impact of a combination HIV prevention intervention in a hyper-endemic community. *PLoS One* 2013; 8(1):e54575.
53. Cori A, Ayles H, Beyers N, Schaap A, Floyd S, Sabapathy K, et al. HPTN 071 (PopART): a cluster-randomized trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment: mathematical model. *PLoS One* 2014; 9(1):e84511.
54. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. *J Infect Dis* 2013; 208(2):224-234.
55. Kilmarx PH, Mutasa-Apollo T. Patching a leaky pipe: the cascade of HIV care. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8(1):59-64.
56. Alsallaq RA, Cash B, Weiss HA, Longini IM, Jr., Omer SB, Wawer MJ, et al. Quantitative assessment of the role of male circumcision in HIV epidemiology at the population level. *Epidemics* 2009; 1(3):139-152.
57. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Nalugoda F, Watya S, et al. The impact of male circumcision on HIV incidence and cost per infection prevented: a stochastic simulation model from Rakai, Uganda. *AIDS* 2007; 21(7):845-850.
58. Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *AIDS* 2005; 19(1):1-14.
59. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CA, Cambiano V, Eaton JW, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS* 2013; 27(18):2943-2951.
60. Tumwebaze H, Tumwesigye E, Baeten JM, Kurth AE, Revall J, Murnane PM, et al. Household-based HIV counseling and testing as a platform for referral to HIV care and medical male circumcision in Uganda: a pilot evaluation. *PLoS One* 2012; 7(12):e51620.
61. van Rooyen H., Barnabas RV, Baeten JM, Phakathi Z, Joseph P, Krows M, et al. High HIV testing uptake and linkage to care in a novel program of home-based HIV counseling and testing with facilitated referral in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64(1):e1-e8.

## **Figure legends**

**Figure 1. Short-term changes in HIV prevalence and incidence rates of single interventions with conservative simulation protocols.**

**Figure 2. Short-term changes in HIV prevalence and incidence rates of single interventions with optimistic simulation protocols.**

**Figure 3. Predicted incidence rate ratios after four years of single interventions by sex and age group.**

**Figure 4. Predicted incidence rate ratios after four years of combined interventions by sex and age group.** “ART & VMMC” included “cascade of care” intervention under the WHO 2013 guidelines combined with voluntary medical male circumcision (VMMC). “ART, VMMC & PrEP” included “cascade of care” intervention under the WHO 2013 guidelines with VMMC and female pre-exposure prophylaxis.



## Tables

**Table 1. Baseline coverage of the interventions stemming from the NHIPS (2012) and simulation protocols of the interventions modelled**

Interventions modelled	Baseline	Simulation protocol	
		Conservative	Optimistic
<i>Antiretroviral therapy coverage among eligible subjects (%)</i>			
CD4 $\leq$ 350 cells/mm <sup>3</sup>	69%	80%	90%
CD4 $\leq$ 500 cells/mm <sup>3</sup> or PMTCT option B+	51%	80%	90%
All-CD4	40%	80%	90%
<i>Voluntary medical male circumcision among uninfected men</i>			
15-24 years	42%	75%	90%
25-34 years	17%	30%	70%
35-59 years	5%	10%	60%
All	25%	50%	80%
<i>Pre-exposure prophylaxis among uninfected women</i>			
15-24 years	-	60%	80%
25-34 years	-	10%	30%
35-59 years	-	10%	20%
All	-	34%	51%

PMTCT B+: Prevention of mother-to-child transmission of HIV with lifelong ART for all-HIV-positive pregnant and breastfeeding women whatever their CD4 cell count.

## **Additional file**

Additional file 1

File name: Additional\_file\_1.pdf

Title: Appendix

Description: Technical appendix and supplementary figures.

Prédictions de l'impact à court-terme d'un programme d'interventions de santé dans le district de Ndhiwa à l'aide d'une enquête transversale en population

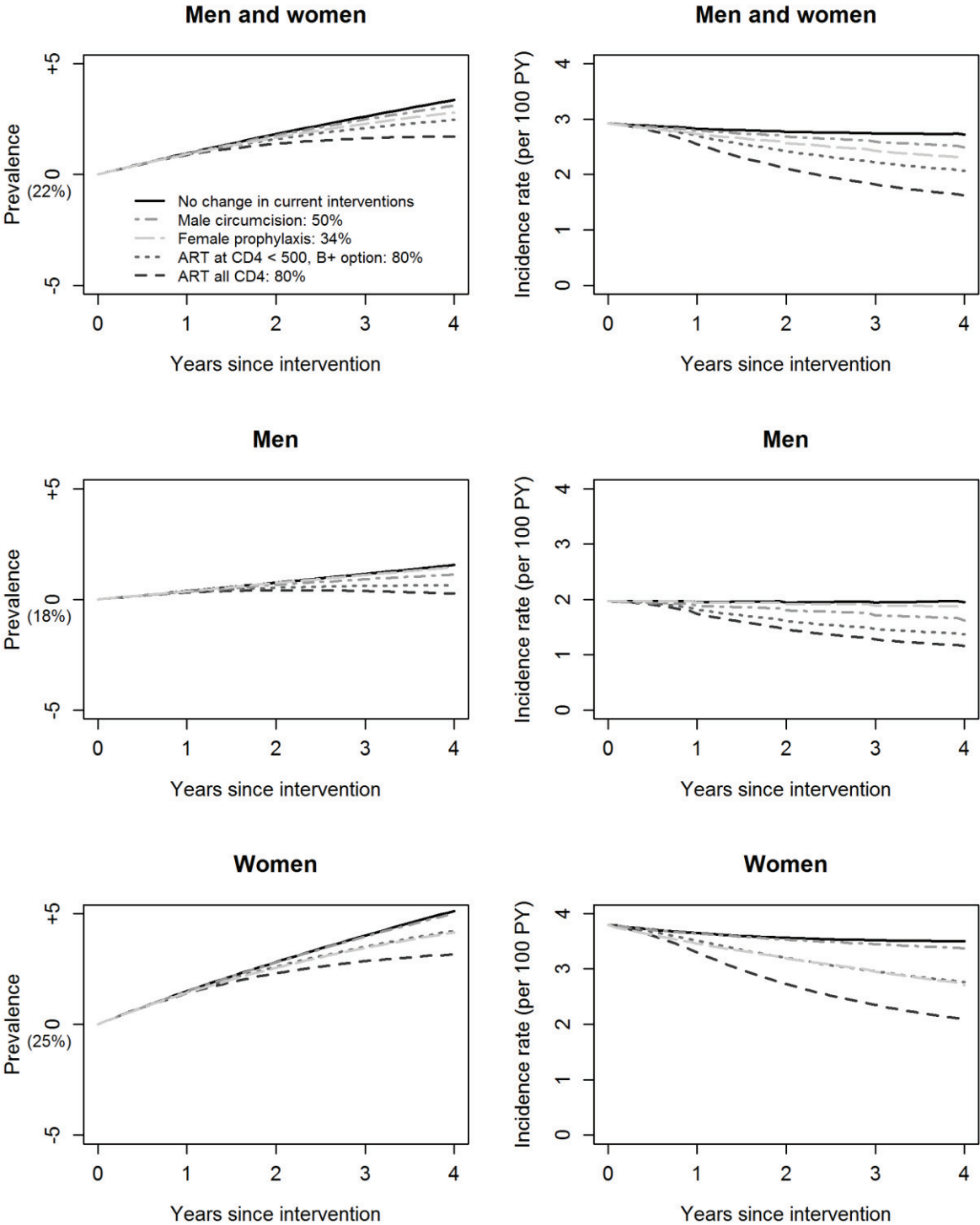


Figure 1

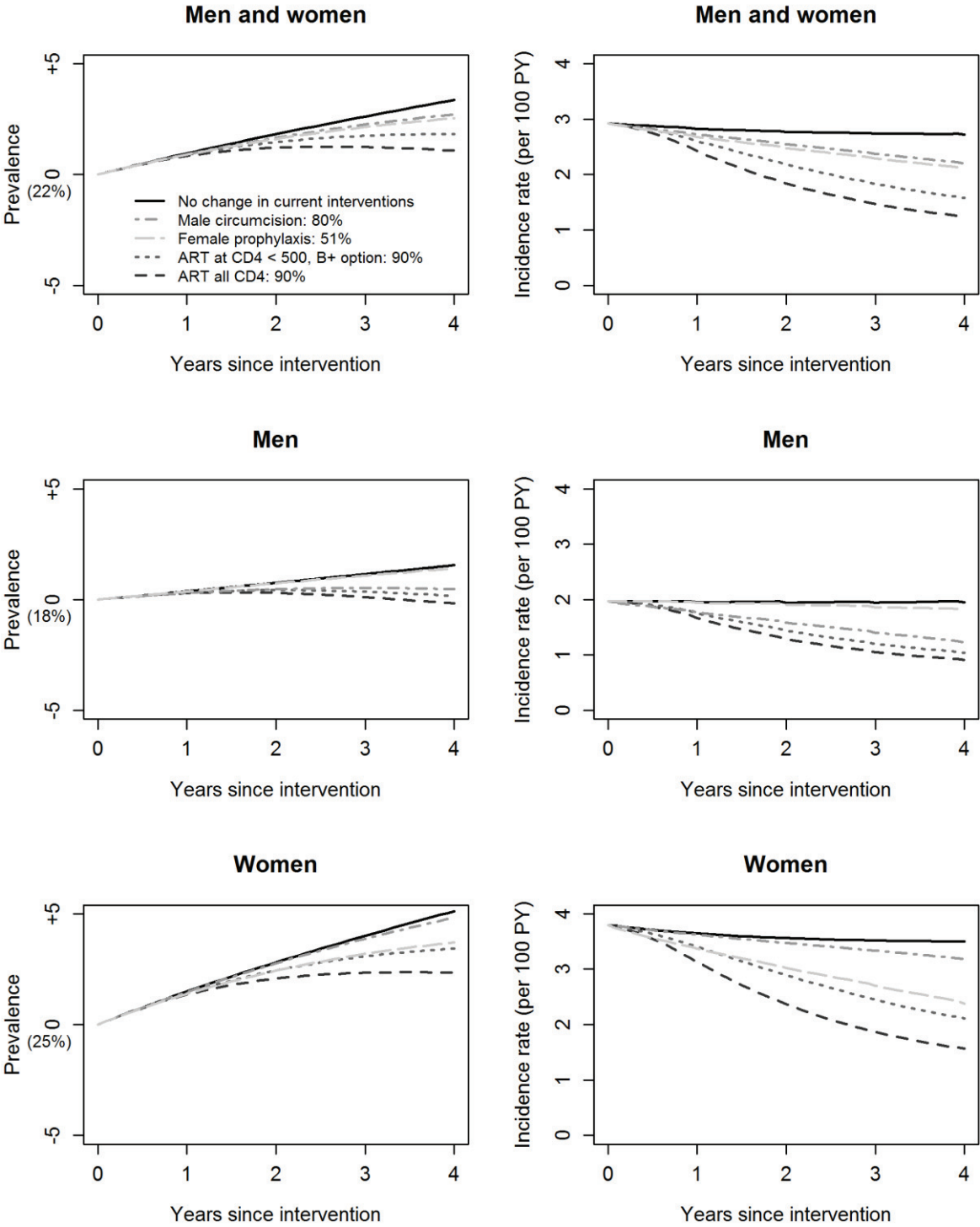


Figure 2

Prédictions de l'impact à court-terme d'un programme d'interventions de santé dans le district de Ndhiwa à l'aide d'une enquête transversale en population

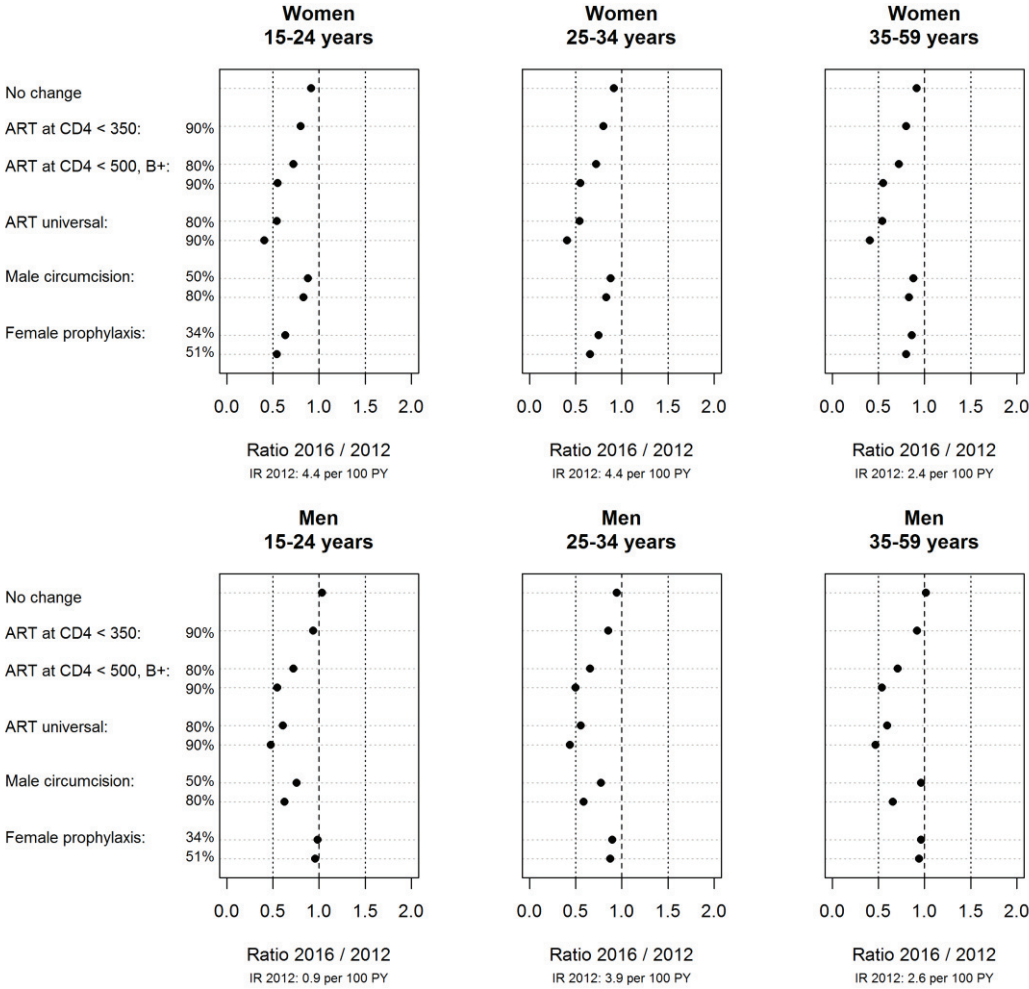
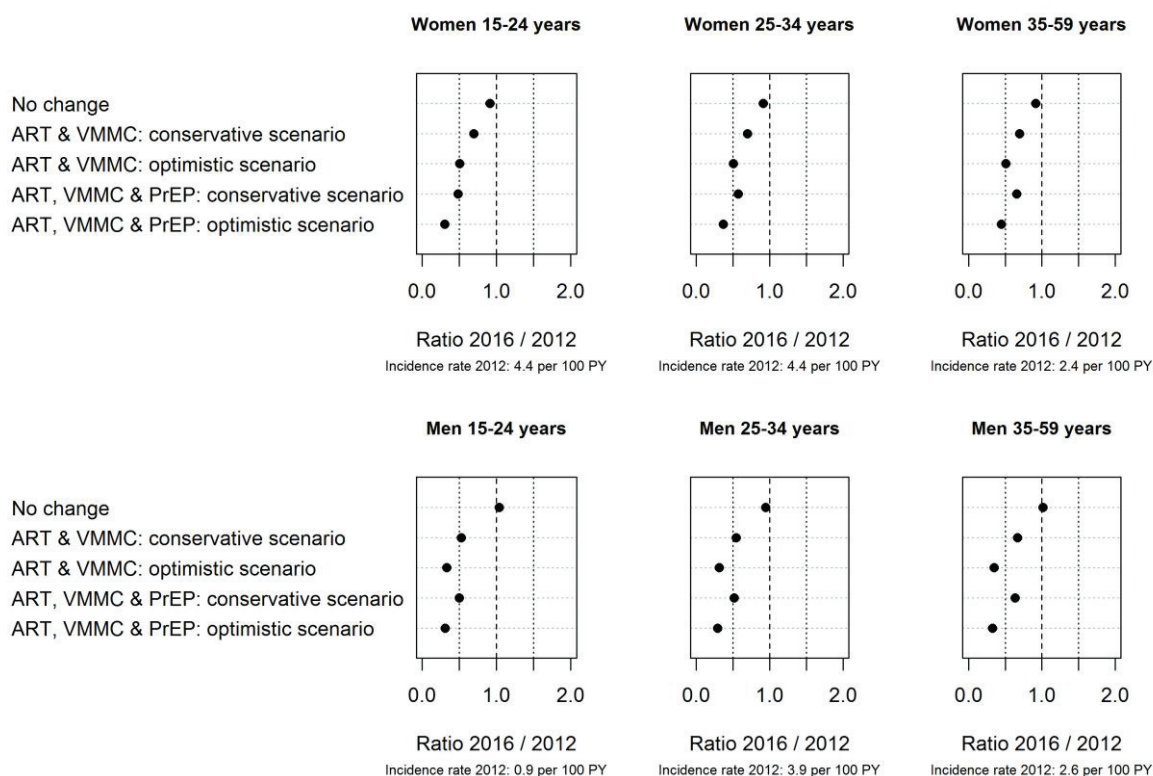


Figure 3



**Figure 4**

### 2.1.3 Commentaires

Il a été intéressant d'observer à l'aide de cette modélisation que l'impact sur l'incidence de l'infection par le VIH d'une intervention visant à améliorer la cascade de soins avec les recommandations OMS 2013 et l'impact avec un traitement universel étaient assez proches, suggérant que l'impact pour les recommandation OMS 2013 est « retardé ». De plus, il paraît prometteur de combiner diverses stratégies d'intervention pour obtenir une baisse significative de l'incidence de l'infection par le VIH.

Les résultats de ce modèle sont issus d'un modèle déterministe (équations différentielles ordinaires) résolu de façon déterministe. Cela signifie que ces résultats sont obtenus pour un comportement « moyen » du système. Or, il est clair que la « chance » est un

élément important dans la propagation d'une épidémie. Pour cette raison, dans la partie suivante, nous présentons les résultats en utilisant une résolution stochastique du modèle.

## **2.2 Résolution stochastique du modèle**

### **2.2.1 Méthodes**

Dans la partie précédente, le modèle développé a été résolu numériquement de façon déterministe. Pour prendre en compte le caractère aléatoire de l'évolution de l'épidémie, le modèle a également été résolu de façon stochastique. En d'autres termes, la structure, les paramètres et les volumes initiaux des compartiments du modèle sont les mêmes, seule la méthode de résolution est différente. Nous avons utilisé pour cela un des algorithmes de Gillespie, disponible sous la forme d'un package sous le logiciel R [209].

Dans cette analyse, nous nous sommes focalisés sur la comparaison de deux stratégies TasP : l'application des recommandations de l'OMS de 2013 et l'application d'un traitement universel.

### **2.2.2 Article**

Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un article (en préparation) dont la version actuelle est présentée ci-dessous.

**Time delay expected between the implementation of the 2013 WHO guidelines and of an universal treatment strategy on the short term.**

Stephanie Blaizot<sup>1-4\*</sup>, Benjamin Riche<sup>1-4</sup>, Alexandre Sta<sup>1-4</sup>, David Maman<sup>5</sup>, René Ecochard<sup>1-4</sup>, Jean-François Etard<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, F-69003, Lyon, France

<sup>2</sup> Université de Lyon, F-69000, Lyon, France

<sup>3</sup> Université Lyon 1, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>4</sup> CNRS UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique-Santé, F-69100, Villeurbanne, France

<sup>5</sup> Epicentre, F-75012, Paris, France

<sup>6</sup> UMI 233 TransVIHMI, Institut de Recherche pour le Développement, INSERM U1175, Université de Montpellier 1, F-34000, Montpellier, France

\* Corresponding author. Address: Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon; Centre Hospitalier Lyon Sud – Bâtiment 4D; 165 Chemin du Grand Revoyet ; 69495 Pierre Bénite, France. Email: stephanie.blaizot@chu-lyon.fr.



## **Abstract**

**Objectives.** Our aim was i) to predict the short-term impact (four years) of two antiretroviral therapy initiation guidelines (the 2013 WHO guidelines or a treat-all strategy) on HIV spreading in the adult population of Ndhiwa district (Nyanza Province, Kenya), accounting for randomness in the evolution of the epidemic and uncertainty in parameter values, and ii) to estimate the delay between the two interventions to reach some levels of HIV incidence reduction.

**Methods.** A mathematical model was used to compare the impact on HIV incidence rate of the improvement in the cascade of care comparing the 2013 WHO guidelines and a treat-all strategy (regardless of CD4 cell count). Stochastic simulations as well as a sensitivity analysis to changes in parameter values were performed. The model was calibrated to data from the Ndhiwa HIV Impact in Population Study (NHIPS; 24% adult HIV prevalence).

**Results.** After four years, the treat-all strategy would further reduce the overall HIV incidence rate by 22% compared to the 2013 WHO guidelines. The median (Q1-Q3) of time difference between the WHO 2013 guidelines and the treat-all strategy across simulations would be of 3.6 (3.4-3.8), 7.6 (7.3-8.0), 11.7 (11.2-12.1), and 16.8 (16.3-17.8) months for a 10%, 20%, 30%, and 40% reduction in incidence rate (compared to baseline) respectively.

**Conclusion.** The implementation of the WHO 2013 guidelines would be efficient in reducing HIV spread, but would require careful monitoring over time. The predicted reduction of HIV incidence thanks to the WHO 2013 guidelines would be delayed for few months in comparison with the reduction thanks to the treat-all strategy.

**Keywords:** HIV; hyperendemic settings; mathematical models; prediction; antiretroviral therapy.

## Introduction

Antiretroviral therapy (ART) has greatly reduced HIV/AIDS-related mortality and morbidity in resource-limited countries [1-3], but there are still inequalities in access to therapy [4]. ART is effective in preventing mother-to-child transmission (PMTCT) [5, 6] and sexual transmission of HIV within serodiscordant couples [7-9]. These results suggest that increasing ART coverage, thus the number of seropositive patients with undetectable viral loads, should reduce population-level HIV incidence: it is known as “treatment-as-prevention” [10, 11]. There is currently a strong debate about the time to initiate ART: according to the last WHO guidelines or initiation regardless CD4. The last WHO guidelines (2013) recommended, in particular, to initiate ART in HIV-positive individuals with CD4 cell count below 500 cells/mm<sup>3</sup> and in HIV-positive pregnant and breastfeeding women whatever their CD4 cell count (PMTCT option B+) [12].

In a recent paper, a compartmental model has been developed [Blaizot et al, submitted] to predict the potential short-term impact of the improvement of HIV cascade of care according to two ART guidelines: the last WHO guidelines or a treat-all strategy. Compared to the baseline incidence rate, the implementations of the 2013 WHO guidelines or a treat-all strategy would reduce incidence rate by respectively a 46% and 58% after four years. That paper provided a prediction of an average effect, being based on deterministic differential equations. Here, the impact after four years of these strategies on HIV incidence was predicted using a stochastic version of the previous compartmental model to take into account randomness in the evolution of the epidemic. In addition to the study of impact on incidence, we also compared the time delay to reach several incidence values between the two scenarios.

## **Data and Methods**

### *The Ndhiwa HIV Impact in Population Survey (NHIPS)*

The NHIPS is a district-representative cross-sectional population survey performed in the district of Ndhiwa (Kenya) in September to November 2012 [13-15]. It provides information regarding the HIV epidemic in the district. The primary objective of the NHIPS was to estimate HIV incidence using recent infection assays. The secondary objectives included determining HIV prevalence, need for HIV services, and coverage of these services. The NHIPS consisted of a household questionnaire, an individual questionnaire, and laboratory tests (HIV test, CD4 cell count, incidence assays, and viral load). Overall, 165 clusters of 20 households were randomly selected. The 3,300 households successfully interviewed in the survey included 16,198 persons (8,493 women and 7,705 men), of whom 6,833 were eligible and 6,076 agreed to participate.

### *Methods*

We used a compartmental model designed to describe HIV transmission, the untreated disease progression, and ART use in the general population [16]. The model split the population into compartments according to sex, age (45 one-year strata from 15 to 59 years), and HIV status: HIV-negative (or susceptible) individuals, untreated HIV-positive individuals with a CD4 cell count  $>350$  cells/mm<sup>3</sup> (compartment  $I_1$ ), untreated HIV-positive individuals with a CD4 cell count  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (compartment  $I_2$ ), and HIV-positive individuals on ART (compartment T).

The model parameters are the following: the infection rate (i.e. the rate of newly infected individuals per unit of time); the rate of the infection progression (i.e. the rate at which an individual moves from  $> 350$  to  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> CD4 cell count per unit of time);

the treatment rate (i.e. the rate of newly treated individuals per unit of time); mortality rates. The estimates of the model parameters by sex and age groups (15-24, 25-34, 35-59 years) and the estimates of the distributions of the District population among the compartments by sex, age, and HIV status were based on the survey data as described elsewhere [16].

The population viral load was accounted for in the force of infection: the number of individuals in each compartment was weighted by the proportion of individuals with a viral load  $<1,000$  copies/mL. This proportion was considered constant over time and dependent on the compartment: 10% and 8% in compartment  $I_1$  for women and men, respectively; 8% and 5% in compartment  $I_2$  for women and men, respectively; and 82% and 84% in compartment T for women and men, respectively (proportions stemming from the 2012 NHIPS survey). The infectiousness of the individuals with a viral load below this threshold was assumed to be reduced by 96% [17].

We modelled an improvement in the cascade of care with a focus on increasing ART coverage (through expanding the screening and enhancing the linkage to care) using two different ART initiation scenarios: a) the 2013 WHO guidelines:  $CD4 \leq 500$  cells/mm<sup>3</sup> plus PMTCT option B+; and, b) a treat-all strategy where all HIV-positive subjects whatever the CD4 cell count are eligible for initiating treatment.

For each scenario, fifty stochastic simulations were performed using Binomial Tau-leap resolution [18-20] implemented in package 'GillespieSSA' in R software [20]. A Poisson regression model was used to estimate the HIV incidence rate after four years of interventions using the fifty stochastic simulations for each scenario.

We calculated the median time across the simulations at which each scenario reached a 10%, 20%, 30%, and 40% reduction in incidence rate compared to baseline incidence rate.

We also compared time to reach these incidence rates for each simulation by randomly pairing simulations of the two scenarios.

Sensitivity analyses were performed in which the values of the infection rate, the rate of infection progression and the treatment rate, split by age and sex, were randomly chosen in the law of their truncated distribution. It consisted in scenarios analyses where we focused on the lowest credible values and the highest credible ones. Fifty stochastic simulations were made for each scenario and each set of parameter values.

## **Results**

### ***Comparison between incidence rates after four years of intervention***

Figure 1 provides the prediction of HIV incidence rate over the simulation time for each scenario, the implementation of the 2013 WHO guidelines or of the treat-all strategy. Four years after the onset of interventions, the overall incidence rate would be 1.57 (95% confidence interval (CI): 1.53-1.62) per 100 person-years and 1.23 (95% CI: 1.19-1.27) per 100 person-years according to the WHO guidelines and the treat-all strategy respectively (statistically significant  $p < 0.001$ ). Compared to baseline incidence rate, its reduction after four years would be of 46% and 58% under the implementations of the 2013 WHO guidelines or a treat-all strategy respectively. Four years after the onset of interventions, compared to the WHO recommendations, the reduction in incidence rate would be of 22% for the treat-all strategy respectively. The first and third quartiles of the incidence rate in the 50 simulations were 1.56-1.59 for the 2013 WHO guidelines, and 1.22-1.24 for the treat-all strategy.

Changing the values of the parameters from the lowest credible values to the highest credible ones varied the incidence rate from 1.18 to 2.11 per 100 person-years in the scenario

of the 2013 WHO guidelines and 0.91 to 1.65 per 100 person-years in the treat-all strategy. These results were consistent with the reduction of about 22% of the incidence for the treat-all strategy, four years after the onset of interventions, compared to the 2013 WHO guidelines estimated using the median values.

### ***Comparison of the time delay to obtain a given reduction in incidence rate***

Figure 2 provides the difference in time between the 2013 WHO guidelines and the treat-all strategy to obtain various values of incidence rate. The median (Q1-Q3) of time difference across simulations would be of 3.6 (3.4-3.8), 7.6 (7.3-8.0), 11.7 (11.2-12.1), and 16.8 (16.3-17.8) months for a 10%, 20%, 30%, and 40% reduction in incidence rate (compared to baseline) respectively.

Changing the values of the parameters from the lowest credible values to the highest credible ones varied the median of time difference across simulations from 3.2 to 4.2 months for a 10% reduction in incidence rate, from 6.8 to 7.6 months for a 20% reduction in incidence rate, from 10.3 to 12.0 months for a 30% reduction in incidence rate, and from 14.1 to 20.7 for a 40% reduction in incidence rate.

## **Discussion**

A stochastic version of a previous compartmental model was used to compare the implementation of the WHO 2013 guidelines and that of a treat-all strategy, both in terms of incidence reduction and time delay to reach a specified incidence rate, in a hyperendemic region in the western Kenya.

After four years of interventions, the incidence rate would be reduced by 46% and 58%, compared to the baseline rate, with the WHO 2013 guidelines and the treat-all strategy respectively. These results were consistent with results from the deterministic solution [Blaizot et al, submitted], although the curve of the incidence rate as a function of time was slightly different between deterministic and stochastic simulations. In other words, immediate implementation of the treat-all strategy would lead, after four years, to an incidence reduction 22% greater than the 2013 WHO guidelines. This reduction was also found using our scenarios in the sensitivity analysis. Previous mathematical models applied to Sub-Saharan populations have also shown that ART interventions (especially 'test and treat' strategy) would substantially reduce HIV incidence rate to the long term [21-26] and that these strategies could be cost-effective [22].

Incidence reduction increased with time whatever strategy is chosen. However, higher the incidence reduction target is, the longer the delay to reach it will be between the 2013 WHO guidelines and the treat-all strategy. The median of time difference across simulations would be of 3.6, 7.6, 11.7, and 16.8 months for a 10%, 20%, 30%, and 40% reduction in incidence rate (compared to baseline) respectively. This result suggested that the reduction of HIV incidence thanks to the WHO 2013 guidelines would not be constant over the time and would be delayed for only some months in comparison with the reduction thanks to the treat-all strategy. To our knowledge, this is the first study comparing the time delay between two interventions to reach a given reduction in incidence rate. In literature, studies focused more on the delay to reach HIV elimination (at a longer term) [23].

The success of an ART intervention depends on each step of the cascade of care and, at each step, attrition may occur because of insufficient screening policy, fear of diagnosis or treatment, lack of access to ART, etc. [27]. The treat-all strategy could simplify the strategies

aiming at increasing ART coverage but would raise ethical questions (ART for “healthy” people) as well as long-term toxicity and resistance issues whereas initiating ART at  $<500$  CD4 cells has shown individual clinical benefits [28]. Recent results from two clinical trials showed that early treatment was associated with an around 50% reduction in the risk of severe morbidity compared to delayed treatment, even in patients with baseline CD4  $> 500$  cells/ $\mu$ L [29, 30]. Ongoing cluster-randomized clinical trials will provide additional insights into the feasibility and the gain in terms of incidence reduction of a treat-all strategy compared to current guidelines (that would be updated according to the last guidelines). The WHO is now preparing new guidelines that would recommend initiating treatment in all HIV-positive individuals, whatever the CD4 cell count, while continuing to prioritize individuals for clinical reasons [31].

Few studies used this kind of stochastic simulations to study the spread of the HIV epidemic [32]. Here, the stochastic version, using one of the Gillespie's algorithms, allowed us to account for the randomness in the evolution of the epidemic. Some studies used more complex stochastic models such as individual-based models [23, 33, 34], which can include a variety of heterogeneity but require knowledge of various parameters and high computational resources.

Our analysis had some limitations as previously discussed [16]. Our model assumed homogeneous mixing among men and women. However, since two scenarios were compared together using the same modeling, this assumption is likely to have a limited effect on the estimated difference of impact. The primary infection was not explicitly modeled; however, its effect on the results of a treatment-as-prevention strategy is not clear [35-38]. Moreover, we did not consider drug resistance in HIV-positive individuals on ART. Mathematical models have shown that an increase in ART coverage would increase the prevalence of drug



resistance in resource-poor settings, and could increase the spread of transmitted drug resistance, requiring availability of second-line regimens [39-41]. Additionally, sensitivity of the model results to changes in parameter values was investigated: the same relative impact between the two interventions was found. However, uncertainty may have other sources than randomness in the evolution of the epidemic or uncertainty in parameter values. Indeed, sampling errors in the epidemiological surveys or spatial and behavioral heterogeneity constitute additional sources of variability.

In summary, the implementation of the WHO 2013 guidelines would be efficient in reducing HIV spread, but would require careful monitoring over time. The predicted reduction of HIV incidence thanks to the WHO 2013 guidelines would be delayed for few months in comparison with the reduction thanks to the treat-all strategy.

## **Acknowledgements**

The authors are grateful to the Ndhiwa Community, the NHIPS field study team, and the study participants. They are also grateful to S. Masson, I. Nabaasa, S. Crisan, J. Ben Ferhat, and S. Balandine from Epicentre; to A. Heinzelmann, W. Hennequin, J. Coyne, and A. Munger from Médecins Sans Frontières; to J.O. Lusi, I. Masoni, J. Ocholla, and A. Nyibaye from the Kenyan Ministry of Health; C.Zeh and A. Kim from the US Centers for Disease Control and Prevention-Kenya; and to V. Opollo, and S. Omondi from the Kenyan Medical Research Institute.

Author SB was financially supported by Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales, ANRS (France REcherche Nord & sud SIDA-HIV Hépatites: FRENSH), France.

## References

1. Gargano JW, Laserson K, Muttai H, Odhiambo F, Orimba V, Adamu-Zeh M, et al. The adult population impact of HIV care and antiretroviral therapy in a resource poor setting, 2003-2008. *AIDS* 2012; 26(12):1545-1554.
2. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science* 2013; 339(6122):961-965.
3. Chihana M, Floyd S, Molesworth A, Crampin AC, Kayuni N, Price A, et al. Adult mortality and probable cause of death in rural northern Malawi in the era of HIV treatment. *Trop Med Int Health* 2012; 17(8):e74-e83.
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. In: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
5. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-1180.
6. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6):394-402.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(13):921-929.
8. Castilla J, Del Romero J., Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1):96-101.
9. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23(11):1397-1404.
10. Cohen MS. HIV treatment as prevention: to be or not to be? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55(2):137-138.
11. Montaner JS. Treatment as prevention--a double hat-trick. *Lancet* 2011; 378(9787):208-209.

12. World Health Organization. Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. In: 2013.
13. Maman D, Mukui I, Kirubi B, Riche B, Zeh C, Masson S, et al. Good program coverage in high HIV prevalence settings in Western Kenya: preliminary results of the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. International AIDS Conference 2013, Kuala Lumpur, 30 June-3 July 2013; Poster.
14. Maman D, Masson S, Mukui I, Kirubi B, Riche B, Zeh C, et al. High incidence despite increasing coverage in Western Kenya: the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. 17th International Conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), Cape Town (South Africa), 7-11 December 2013; Poster.
15. Maman D, Zeh C, Mukui I, Kirubi B, Masson S, Opolo V, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; 29(12):1557-1565.
16. Blaizot S, Riche B, Maman D, Mukui I, Kirubi B, Etard JF, et al. Estimation and Short-Term Prediction of the Course of the HIV Epidemic Using Demographic and Health Survey Methodology-Like Data. *PLoS One* 2015; 10(6):e0130387.
17. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(6):493-505.
18. Chatterjee A, Vlachos DG, Katsoulakis MA. Binomial distribution based tau-leap accelerated stochastic simulation. *The Journal of Chemical Physics* 2005; 122(024112).
19. Pineda-Krch M. GillespieSSA: Implementing the Stochastic Simulation Algorithm in R. *Journal of Statistical Software* 2008; 25(12).
20. Pineda-Krch M. GillespieSSA: Gillespie's Stochastic Simulation Algorithm (SSA). R package version 0.5-4 2010.
21. Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, Barnighausen T, Bendavid E, Bershteyn A, et al. HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med* 2012; 9(7):e1001245.
22. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A, et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e23-e34.
23. Hontelez JA, Lurie MN, Barnighausen T, Bakker R, Baltussen R, Tanser F, et al. Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: a model comparison study. *PLoS Med* 2013; 10(10):e1001534.
24. Hontelez JA, de Vlas SJ, Tanser F, Bakker R, Barnighausen T, Newell ML, et al. The impact of the new WHO antiretroviral treatment guidelines on HIV epidemic dynamics and cost in South Africa. *PLoS One* 2011; 6(7):e21919.

25. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373(9657):48-57.
26. Wagner BG, Blower S. Universal access to HIV treatment versus universal 'test and treat': transmission, drug resistance & treatment costs. *PLoS One* 2012; 7(9):e41212.
27. Kilmarx PH, Mutasa-Apollo T. Patching a leaky pipe: the cascade of HIV care. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8(1):59-64.
28. Lockman S, Sax P. Treatment-for-prevention: clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7(2):131-139.
29. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015.
30. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015.
31. Doherty M. New Directions in the future 2015 Consolidated ARV Guidelines Update. 8th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, 19-22 July 2015; Vancouver, Canada.
32. Marks AJ, Pillay D, McLean AR. The effect of intrinsic stochasticity on transmitted HIV drug resistance patterns. *J Theor Biol* 2010; 262(1):1-13.
33. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Lundgren JD, Phillips A. Transmission of drug resistant HIV and its potential impact on mortality and treatment outcomes in resource-limited settings. *J Infect Dis* 2013; 207 Suppl 2:S57-S62.
34. Bershteyn A, Klein DJ, Eckhoff PA. Age-dependent partnering and the HIV transmission chain: a microsimulation analysis. *J R Soc Interface* 2013; 10(88):20130613.
35. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, et al. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet* 2011; 378(9787):256-268.
36. Williams BG, Granich R, Dye C. Role of acute infection in HIV transmission. *Lancet* 2011; 378(9807):1913-1915.
37. Eaton JW, Hallett TB. Why the proportion of transmission during early-stage HIV infection does not predict the long-term impact of treatment on HIV incidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(45):16202-16207.
38. Powers KA, Kretzschmar ME, Miller WC, Cohen MS. Impact of early-stage HIV transmission on treatment as prevention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(45):15867-15868.
39. Baggaley RF, Powers KA, Boily MC. What do mathematical models tell us about the emergence and spread of drug-resistant HIV? *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6(2):131-140.
40. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, Bennett D, Vitoria M, Cambiano V, et al. Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring

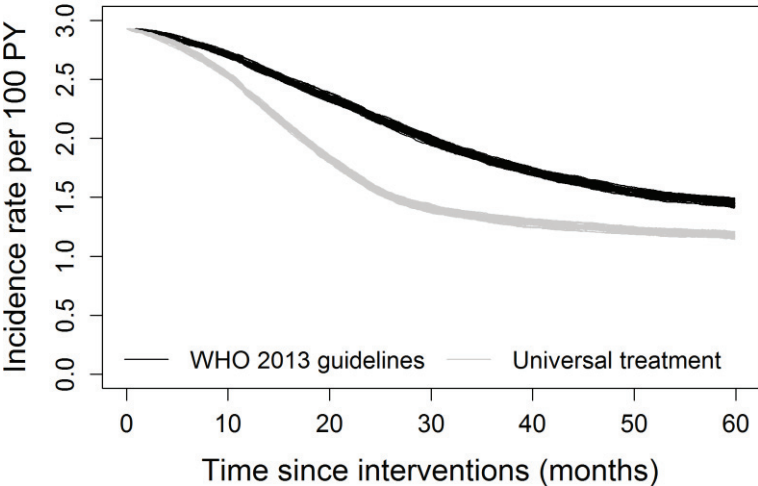
to determine switches from first to second-line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS* 2011; 25(6):843-850.

41. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Pillay D, Perriens JH, Venter F, et al. Predicted levels of HIV drug resistance: potential impact of expanding diagnosis, retention, and eligibility criteria for antiretroviral therapy initiation. *AIDS* 2014; 28 Suppl 1:S15-S23.

**Figures**

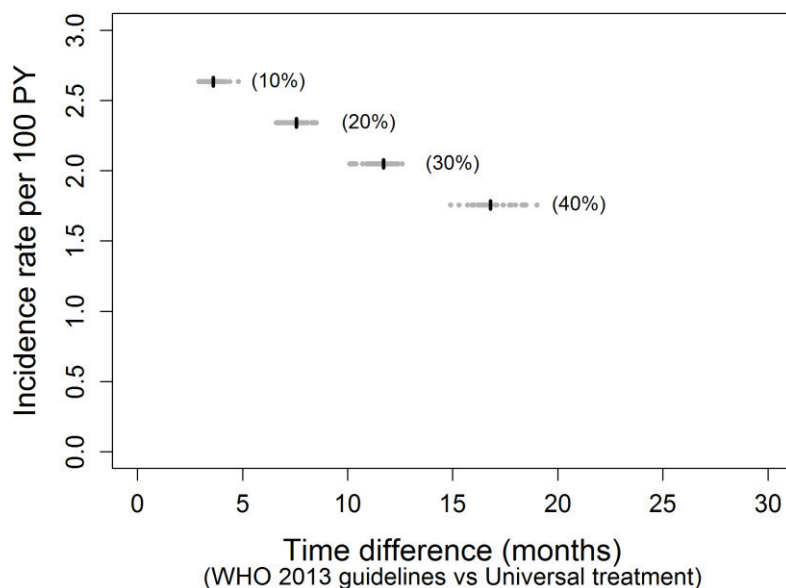
**Figure 1. Incidence rate as a function of the simulation time for the WHO 2013 and the treat-all strategy.**

Fifty stochastic simulations were performed for each intervention.



**Figure 2. Time difference between the WHO 2013 guidelines and the treat-all strategy to reach four targeted incidence rate values.**

Numbers in parentheses are the percentage reduction in incidence compared to baseline for each targeted value.



### 2.2.3 Commentaires

Nos résultats montrent que la réduction du taux d'incidence selon ces deux stratégies à l'aide de la résolution stochastique était semblable à celle obtenue à l'aide de la résolution déterministe, bien que l'allure de l'évolution de l'incidence au cours du temps diffère légèrement entre les deux types de résolution.

Notre modélisation montre que la mise en oeuvre des recommandations de l'OMS de 2013 ou d'une stratégie de traitement universel serait prometteuse pour diminuer de façon importante l'incidence de l'infection par le VIH à court terme dans une zone à fortes incidence et prévalence de l'infection par le VIH. Il est intéressant d'observer à l'aide de cette modélisation que les impacts sur l'incidence de l'infection par le VIH des deux stratégies

étaient assez proches mais que la différence d'impact n'est pas proportionnelle au cours du temps. Ces résultats suggèrent également que l'impact des recommandations OMS 2013 est « retardé » par rapport à celui d'une stratégie de traitement universel.



## Discussion générale

### 1 Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH

L'incidence de l'infection par le VIH est un indicateur primordial pour évaluer la dynamique de l'épidémie, planifier et évaluer des interventions visant à limiter la propagation de l'épidémie. Dans un premier temps, nous avons effectué une revue de la littérature sur les méthodes d'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH. Nous nous sommes en particulier intéressés aux méthodes pouvant être appliquées lorsqu'une seule enquête en population est disponible. Dans un second temps, nous avons sélectionné des méthodes et les avons appliquées aux données de l'enquête NHIPS. Ces méthodes incluaient : 1) utilisation d'un test d'identification d'une infection aiguë (mesure quantitative de l'ARN viral à l'aide de l'amplification des acides nucléiques) et d'algorithmes de tests d'infection récente (associant les résultats du test d'avidité des anticorps BioRad ou LAg, la prise d'ARV et la charge virale) ; 2) une méthode utilisant les informations collectées dans le questionnaire concernant l'historique des individus vis-à-vis du dépistage pour l'infection par le VIH ; et 3) utilisation d'une méthode reposant sur le changement de la prévalence à partir des données de prévalence structurées par âge et sexe. Pour cette dernière, plusieurs choix de modélisation du taux d'infection selon l'âge ont été analysés.

Nos résultats ont montré que le taux d'incidence au sein du district de Ndhiwa en 2012 était assez élevé avec des estimations entre 1,58 (0,77-2,40) et 3,30 (2,78-3,82) pour 100 personnes-années selon les méthodes utilisées. Ces résultats sont en adéquation avec une récente estimation de l'incidence de l'infection par le VIH, obtenue de façon indirecte à l'aide de la modélisation (mathématique) de données de prévalence issues de DHS et de données de surveillance sentinelle auprès de femmes enceintes, pour Homa-Bay [5], la région où Ndhiwa

est situé. Dans cette région, l'incidence était estimée à 2,98% en 2013 [5], presque 8 fois supérieure au taux moyen de 0,39% estimé pour le pays [5].

Quelle que soit la méthode utilisée, les femmes avaient un taux d'incidence plus élevé, en comparaison des hommes. Les taux d'incidence les plus élevées se trouvaient parmi les jeunes femmes (de 15-24 et 25-34 ans) ainsi que les hommes du groupe d'âge 25-34 ans. Ce sur-risque chez les jeunes femmes est en adéquation avec ce qui a été observé dans d'autres études en Afrique sub-Saharienne [2, 221-224]. Les interventions visant à réduire le risque d'infection, en particulier parmi les jeunes femmes, sont ainsi essentielles pour éviter des nouvelles infections et réduire le taux d'incidence de façon globale.

En plus de l'estimation du taux d'incidence, nous avons estimé la probabilité d'incidence cumulée. A 30 ans, celle-ci était estimée entre 0.16 (intervalle de confiance à 95% : 0.06-0.39) et 0.35 (0.09-0.84) chez les hommes et entre 0.30 (0.21-0.42) et 0.66 (0.40-0.89) chez les femmes ; à 50 ans, celle-ci était estimée entre 0.42 (0.15-0.63) et 0.74 (0.35-0.98) chez les hommes et entre 0.37 (0.23-0.55) et 0.76 (0.69-0.83) chez les femmes. Nous retrouvons ainsi le sur-risque des jeunes femmes par rapport aux jeunes hommes ; tandis que les probabilités d'incidence cumulée à 50 ans sont assez proches entre les hommes et les femmes. Cet indicateur permet, d'une part, une comparaison avec d'autres populations et, d'autre part, d'observer l'évolution de l'incidence selon l'âge. Une récente analyse dans une région du KwaZulu-Natal (Afrique du Sud) a estimé, à l'aide d'une méthode d'estimation indirecte, une probabilité d'incidence cumulée à 50 ans entre 0.66 et 0.72 chez les hommes et entre 0.71 et 0.77 chez les femmes, selon la période de temps étudiée [225].

## 1.1 Critiques des méthodes

Les estimations du taux d'incidence reposant sur les tests d'infection récentes ont été faites à l'aide d'un algorithme prenant en compte la prise d'ARV et la charge virale des individus infectés par le VIH. Sans l'utilisation d'un algorithme pour reclasser les individus classés à tort comme récents par le test, le taux d'incidence serait surestimé ou il aurait fallu utiliser une valeur pour la proportion de faux récents élevée (supérieure à la valeur maximale de 2% conseillée par l'OMS [226]) pour corriger cette surestimation. Les analyses stratifiées selon le sexe et les classes d'âge étaient limitées compte tenu du nombre assez faible de cas en infection récente, conduisant à des intervalles de confiance assez larges. De plus, l'incertitude sur les paramètres de calibration des tests d'infections récentes (période fenêtre et proportion de faux récents) ajoute de l'incertitude dans l'estimation du taux d'incidence. Bien que de bonnes performances aient été montrées dans la détection d'ARN viral chez des individus avant séroconversion [227-229], un nombre important d'échantillons doivent être analysés (même dans les régions à prévalence et incidence hautes), à cause de la période courte entre la détection possible d'ARN viral et la séroconversion (estimée entre 14 et 28 jours [230], mais variable selon les tests de diagnostic utilisés), pour obtenir une estimation précise du taux d'incidence. De plus, la période entre la détection possible d'ARN viral et la séroconversion est difficile à estimer (dû notamment à la variabilité interindividuelle), or l'estimation du taux d'incidence est sensible à sa valeur. En effet, si la valeur de 14 jours était utilisée au lieu de 28 jours, le taux d'incidence serait surestimé (double de la valeur attendue). L'utilisation conjointe des deux tests d'infection récente (LAg et BioRad) aurait pu être envisagée pour fournir une estimation de l'incidence de l'infection par le VIH. Néanmoins, des travaux supplémentaires doivent être menés pour comprendre les dynamiques conjointes des biomarqueurs au cours du temps chez différents patients et pouvoir estimer les seuils pour

distinguer une infection récente d'une infection plus ancienne, la durée de la phase d'infection récente, et la proportion de faux récents.

La méthode reposant sur l'historique vis-à-vis du dépistage fournissait des estimations plus hautes que les autres méthodes (les intervalles de confiance pour chaque méthode étant néanmoins larges). On peut se demander si les personnes incluses dans l'enquête n'ont pas sous-déclaré un test positif précédent, cela pourrait être dû par exemple au biais de désirabilité sociale. Une récente étude au Kenya rapporte une sous-estimation de la couverture en ARV lorsque les données déclaratives des individus étaient utilisées pour son estimation par rapport à l'utilisation de tests biologiques de présence d'antirétroviraux [231] ; cela suggère que le statut sérologique positif pourrait être lui aussi sous-déclaré. Néanmoins, dans notre analyse, nous avons utilisé des données supplémentaires (prise de traitements antirétroviraux ou nombre de CD4 bas) pour remédier à un possible mauvais classement.

La méthode d'estimation à partir des données de prévalence que nous avons utilisée est assez proche de celle de Misiri *et al.*, qu'ils avaient appliquée aux données de DHS du Malawi de 2004 [232]. Cette méthode repose sur l'hypothèse d'une stabilité de la prévalence sur l'année précédant l'enquête. Les limites possibles de cette méthode sont le choix d'un modèle du taux d'infection en fonction de l'âge (e.g. paramétrique ou non), la connaissance des taux de mortalité (ou la survie) au sein des individus infectés et non infectés par classes d'âge. Notre analyse a montré des résultats proches pour le taux d'incidence global entre les différents choix de modèle du taux d'infection ; les intervalles étaient néanmoins variables selon la flexibilité permise ou non au modèle choisi. Dans notre analyse, quelques différences avec les autres méthodes ont été observées pour les classes d'âge les plus âgées. Cela avait été également observé dans une autre étude qui comparait les taux d'incidence estimés à l'aide d'une méthode semblable à la nôtre et ceux estimés dans des cohortes fermées [233]. Cela

pourrait provenir du nombre faible de nouvelles infections dans les groupes d'âge les plus avancés ou de taux de mortalité plus faibles qu'en réalité. De plus, la précision pour ces classes d'âge peut être moins bonne que dans les classes d'âge plus jeunes, pour lesquelles le nombre de nouvelles infections est plus grand.

## **1.2 Utilisation en pratique**

En dépit des limites relevées, les différentes méthodes nous ont permis de mettre en évidence les sous-groupes les plus à risque d'infection par le VIH. Néanmoins, les différentes méthodes donnaient des estimations assez variées, pouvant refléter les hypothèses sous-jacentes différentes entre les méthodes. Cela souligne la difficulté à établir une méthode robuste et simple pour l'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH au sein d'une population. En outre, cette analyse renforce la nécessité d'utiliser plusieurs méthodes pour obtenir une information sur les taux d'incidence globaux et dans les sous-groupes.

Compte tenu des incertitudes sur l'incidence (intervalles de confiance relativement larges et estimations variées entre les différentes méthodes) et de la taille d'échantillon relativement importante requise pour observer ces événements « rares », notre analyse suggère que les approches actuelles ne paraissent pas être en mesure de montrer une différence significative de l'incidence de l'infection au cours du temps si elles étaient répétées dans la même population. Or cela est nécessaire pour évaluer l'impact de différentes stratégies d'interventions.

## 2 Modélisation mathématique de l'épidémie de l'infection par le VIH

Notre second objectif était de développer une **méthodologie** utilisant un modèle mathématique pour prédire l'évolution de l'épidémie de VIH dans une zone hyper-endémique dont les paramètres sont estimés à l'aide d'informations épidémiologiques et individuelles locales, récoltées lors d'une enquête en population. En effet, il nous paraît important d'utiliser des paramètres « locaux » pour la prédiction, au lieu d'extraire des données dans la littérature qui seraient trop éloignées de la situation de la zone étudiée. Nous souhaitons également que cette méthodologie puisse être utilisable à la fois sur les données du district de Ndhiwa, mais également dans les autres sites sélectionnés par MSF-Epicentre, reposant sur des enquêtes similaires, pour favoriser leurs comparaisons, et plus généralement sur les données des enquêtes de type *Demographic and Health Surveys*.

Cette méthodologie associait deux étapes. La première étape concernait l'estimation des paramètres du modèle de prédiction. Ces paramètres reposaient sur les données recueillies lors de l'enquête : données (déclaratives) de l'historique vis-à-vis du dépistage, du diagnostic de l'infection par le VIH, et de prise d'ARV, et données biologiques (nombre de CD4). Les paramètres ont été estimés selon le sexe et trois classes d'âge et en utilisant une méthode reposant sur une décomposition de la vraisemblance. La seconde étape concernait la prédiction de l'évolution de l'épidémie, utilisant les paramètres estimés dans la première étape et reposant sur un modèle à compartiments, résolu à partir d'équations différentielles. Ce modèle incluait les interventions déjà présentes au sein de la zone étudiée.

Cette méthodologie a été appliquée aux données de NHIPS et ce travail a montré la possibilité d'utiliser principalement des données locales pour la prédiction de l'évolution de l'épidémie de VIH en permettant d'estimer des paramètres clés tels que le taux d'incidence,

d'immunodépression, et de mise sous ARV, séparément chez les hommes et les femmes et selon différentes classes d'âge.

Le modèle proposé pour la prédiction de l'évolution de l'épidémie de VIH est l'un des nombreux modèles possibles. Celui-ci pourrait être amélioré en combinant les informations sur le nombre de CD4 et la charge virale, cela permettrait de faire dépendre les niveaux d'infectiosité des niveaux de charge virale. Néanmoins, nos compartiments selon le nombre de CD4 englobaient une partie de l'information sur la charge virale puisque la médiane (1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartiles) des charges virales était de 4.51 (3.78-4.99)  $\log_{10}$  copies/mL dans le compartiment  $>350$  cellules CD4/mm<sup>3</sup>, 5.02 (4.56-5.48)  $\log_{10}$  copies/mL dans le compartiment  $\leq 350$  cellules CD4/mm<sup>3</sup>, et 0 (0-2.16)  $\log_{10}$  copies/mL dans le compartiment « traités » (où « 0 » correspond au charge virale non détectable par l'appareil).

### **3 Prédications de l'impact des interventions de santé, résolution déterministe**

L'objectif suivant était de prédire **l'impact des interventions envisageables par MSF-Epicentre** dans le district de Ndhiwa chez les individus âgés de 15 à 59 ans. L'intervention d'intérêt majeur était l'implémentation d'une intervention visant à améliorer la cascade de soins en comparant plusieurs recommandations de mise sous thérapie antirétrovirale : les recommandations kenyanes de 2012 (nombre de CD4 inférieur ou égal à 350 cellules/mm<sup>3</sup>), les nouvelles recommandations de l'OMS de 2013 (nombre de CD4 inférieur ou égal à 500 cellules/mm<sup>3</sup> et option PTME B+), et le déploiement d'une stratégie de traitement universel (sans critères cliniques ou immunologiques). La deuxième intervention était l'augmentation de la couverture en circoncision masculine médicalisée. Dans NHIPS, il a été estimé que 25% des hommes non infectés par le VIH étaient circoncis, notamment les

jeunes hommes (42% pour la classe d'âge 15-24 ans contre 17% et 5%, respectivement, pour les classes d'âge 25-34 et 35-59 ans). Cette proportion plus élevée chez les jeunes hommes peut s'expliquer par la mise en œuvre d'un programme de circoncision par le gouvernement kenyan [234]. La troisième intervention modélisée, la prophylaxie pré-exposition, était davantage théorique. Pour cette intervention, les femmes, en particulier les jeunes, ont été ciblées car elles demeurent à un risque élevé d'être infecté par le VIH. Enfin, nous avons également étudié l'impact de la combinaison de ces interventions.

Nous avons étudié l'impact des interventions en termes de baisse d'incidence (par rapport au taux d'incidence initial) ainsi qu'en termes de « *population viral load suppression* » (constituant une des dernières étapes de la cascade de soins), définie comme la proportion d'individus infectés par le VIH ayant une charge virale faible (ici inférieure à 1000 copies/mL de sang).

### **3.1 Interventions visant à améliorer la cascade de soins**

Nos résultats ont montré que l'amélioration de la cascade de soins selon les recommandations OMS 2013 ou une stratégie de traitement universel a un fort impact sur l'incidence de l'infection par le VIH, avec une réduction de 46% et 58% respectivement en comparaison du taux d'incidence initial (dans notre scénario dit optimiste pour lequel la couverture en ARV serait de 90% au terme de 4 ans). Dans notre scénario conservateur, dans lequel la couverture en ARV modélisée était moindre (80%), la réduction du taux d'incidence était moindre (étant de 29% et 45% par rapport au taux initial pour l'amélioration de la cascade de soins selon les recommandations OMS 2013 ou une stratégie de traitement universel respectivement) ; cela était attendu car plus la couverture en ARV est élevée, pour un même seuil d'initiation aux ARV, plus l'impact d'une stratégie TasP serait élevé [138]. En



comparaison du taux d'incidence obtenu au terme de 4 ans avec l'amélioration selon les recommandations kenyanes de 2012, la réduction serait de 35% et 49% respectivement selon les recommandations de 2013 ou la stratégie de traitement universel (scénario optimiste).

A l'aide des mesures de charge virale dans l'enquête NHIPS (chez les individus infectés par le VIH qu'ils furent déjà diagnostiqués ou non, traités ou non), la proportion d'individus ayant une charge virale faible ( $< 1000$  copies/mL) ou « *population viral load suppression* » a été estimée à 37%. Nous avons calculé la *population viral load suppression*, pour chaque intervention modélisée, à l'aide des proportions estimées dans chaque compartiment et en les supposant stables au cours du temps. En particulier, la *population viral load suppression* au terme de 4 ans serait de 70% et 75% selon les recommandations OMS 2013 et une stratégie de traitement universel (scénario optimiste) respectivement contre 47% dans le scénario « pas de modification dans les interventions actuelles ». Peu de modèles utilisent et décrivent la charge virale populationnelle [235, 236]. Cet indicateur est intéressant car, d'une part, il serait corrélé à l'incidence (plus il est élevé, plus l'incidence serait faible) [117, 118, 237] et, d'autre part, il est plus « simple » à estimer. En particulier, cet indicateur pourrait être évalué au fur et à mesure de la mise en place de l'intervention sur le terrain et pourrait servir de critère intermédiaire de l'impact de l'intervention.

Plusieurs modèles ont étudié l'impact de l'élargissement du seuil de mise sous traitement, accompagné ou non de la mise en place d'une stratégie plus agressive de dépistage et de rétention dans les soins, dans des contextes d'Afrique sub-Saharienne. Bien que les structures des modèles et les valeurs de leurs paramètres différaient, les modèles montraient un bénéfice au niveau populationnel à la mise en œuvre de changement de recommandations, d'autant plus, si une stratégie plus agressive de dépistage et de rétention dans les soins était associée [123, 137-145, 238-242].

Dans notre modélisation, l'observance aux traitements ou l'échec thérapeutique étaient pris en compte de façon implicite. En effet, la réduction de 96% du niveau d'infectiosité était appliquée qu'aux personnes ayant une charge virale inférieure à 1000 copies/mL et non à l'ensemble des individus traités. L'efficacité du traitement, en termes de réduction de niveau d'infectiosité, a un effet sur l'impact des stratégies TasP : plus l'efficacité est haute, plus l'impact d'une stratégie TasP serait élevé (e.g. [140]).

Nos résultats ont également montré que l'impact sur l'incidence des recommandations OMS 2013 et celui d'une stratégie de traitement universel étaient assez proches. Cela peut s'expliquer par la proportion élevée d'individus éligibles aux ARV selon les recommandations OMS 2013 observés dans NHIPS (81% des individus vivant avec le VIH [184]). De plus, des études ont estimé que le temps entre la séroconversion et le moment où le nombre de CD4 atteint 500 cellules/mm<sup>3</sup> était assez court : à partir de données de cohortes d'incidence en Afrique de l'Est et du Sud, Fast *et al.* ont estimé que le temps médian était de 6 mois (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles : 3-13 mois) chez les hommes et de 8 mois (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles : 3-23 mois) chez les femmes ; dans l'étude européenne CASCADE, ce temps était estimé à 1,19 ans (intervalle de confiance à 95% : 1,12-1,26). Ces résultats suggèrent que quelle que soit la stratégie TasP (recommandations OMS 2013 ou universel), des efforts importants doivent être entrepris pour améliorer le dépistage du VIH et la rétention dans les soins pour une mise sous traitement précoce.

### 3.1.1 Des questions demeurent

Le cas particulier de la **phase de primo-infection** de l'infection par le VIH n'a pas été modélisé explicitement dans notre étude. Il a été estimé que le niveau d'infectiosité pendant cette phase était très élevé, notamment dû aux hautes charges virales observées durant celle-

ci, tandis que sa durée est assez courte (de 2 à 6 mois après l'infection). Néanmoins, son estimation est délicate : Hollingworth *et al.* ont estimé que le niveau d'infectiosité durant cette période serait 26 fois plus élevé que celui durant la phase asymptomatique, à partir de données d'une étude sur des couples sérodifférents menée dans le district de Rakai (Ouganda) [243], une récente ré-analyse de ces données par Bellan *et al.* estime qu'il serait 5,3 fois (intervalle de crédibilité à 95% : 0,79-57) plus élevé que celui durant la phase asymptomatique [244], tandis qu'une méta-analyse reposant sur une revue systématique estime qu'il serait 9,17 fois (intervalle de confiance à 95% : 4,47-18,81) plus élevé que celui durant la phase asymptomatique [30]. De plus, la proportion de nouvelles infections attribuées aux personnes en phase de primo-infection n'est pas clairement établie et varie selon les contextes [245]. Il y a un véritable débat sur l'implication de cette phase sur l'impact des stratégies TasP [197, 246-251]. Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son importance dans les stratégies TasP.

Les stratégies TasP ont fait émerger des interrogations et des débats concernant une possible **désinhibition** ou **compensation de risque** due à l'augmentation des comportements sexuels à risque suite à la mise sous traitement antirétroviral [252-255]. Néanmoins, une revue de 17 études observationnelles transversales ou de cohortes, menées dans plusieurs pays à ressources faibles et intermédiaires, rapporte qu'une seule étude avait observé une augmentation des rapports sexuels non protégés après la mise sous ARV tandis que les autres avaient observé une diminution [256]. D'autres revues d'études menées dans plusieurs pays à ressources faibles et intermédiaires étaient également en défaveur d'une possible compensation de risque [257, 258]. Néanmoins, qu'en serait-il avec des critères d'éligibilité au traitement élargis ? Une récente étude nichée dans l'essai TEMPRANO (Côte d'Ivoire) a observé une baisse des comportements sexuels à risque suite à la mise sous ARV 24 mois

après l'inclusion, que la mise sous ARV soit précoce ou selon les recommandations de l'OMS (de 2010) [259].

De plus, des inquiétudes existent quant à l'augmentation du **taux de résistance** du VIH aux ARV et l'effet négatif que cela pourrait avoir sur l'impact des interventions de mise sous ARV (incluant les stratégies TasP). Des modèles suggèrent que le taux de résistance aux ARV augmenterait en Afrique sub-Saharienne au cours du temps suite aux interventions de mise sous ARV et, en particulier, pourrait augmenter le taux de résistance transmise [127, 141, 260-263]. L'augmentation du taux de résistance due aux interventions de mise sous ARV pourrait atténuer l'impact de ces stratégies sur l'incidence qu'il pourrait y avoir en l'absence de résistance, sans pour autant le contrebalancer [260].

De plus, **l'effet d'un traitement par ARV précoce** ( $>500$  cellules CD4/mm<sup>3</sup>) sur la mortalité et la morbidité, notamment liés aux effets secondaires des traitements, à long terme n'est pas connu. Les résultats de deux essais cliniques (START et TEMPRANO) récents montrent qu'un traitement précoce est associé à une réduction d'environ de moitié du risque de morbidité sévère en comparaison à un traitement selon les critères OMS (sur une suivi médian d'environ 2,5 et 2,8 ans) [147, 148]. Ensuite, nous pouvons nous demander si **l'observance** chez des individus encore en « bonne santé » sera bonne et dans le cas contraire quel en serait l'impact sur le développement de résistances vis-à-vis des ARV. Par ailleurs, l'impact d'une telle stratégie sur la **cascade de soins** n'est pas connu (cette stratégie permettra-t-elle d'améliorer la proportion des individus dépistés, leur maintien dans les soins, le maintien d'une charge virale indétectable).

### **3.1.2 Quelles stratégies pour améliorer le dépistage et permettre une entrée plus précoce dans les soins ?**

Dans notre modèle, les différentes étapes de la cascade de soins étaient prises en compte de façon implicite. Néanmoins, il est clair que pour obtenir une couverture de traitements de 80% ou 90%, chaque étape doit avoir un niveau élevé de couverture. En particulier, un niveau élevé pour la première étape, le dépistage, est primordial. Plusieurs stratégies pourraient être mises en place pour cette étape : dépistage à base communautaire, à domicile ou à l'aide de cliniques mobiles. En particulier, selon le statut vis-à-vis de l'infection par le VIH, le *counselling* pourrait s'orienter vers la circoncision masculine médicalisée et/ou vers les soins spécifiques et le rattachement aux cliniques. Plusieurs études ont montré que la mise en place d'un conseil et dépistage à domicile permettait d'améliorer le dépistage, la couverture en circoncision médicale, le lien avec les soins, l'initiation de traitements antirétroviraux, ou la suppression virale populationnelle en Afrique sub-Saharienne [264-272]. Nous pouvons penser qu'une telle intervention pourrait être mise en œuvre à Ndhiwa, étant donné la forte participation à l'enquête NHIPS (90% de réponse [184]). Des modèles ayant étudié des campagnes de dépistage régulières (par exemple, tous les 2, 4 ou 5 ans) ont montré le bénéfice de cette stratégie sur la réduction de l'incidence, via l'amélioration du rattachement aux soins, de l'augmentation de la couverture en circoncision masculine ou dans la diminution des comportements à risque, et l'augmentation de la proportion d'individus ayant une charge virale indétectable [143, 235, 241, 273].

### **3.1.3 Quelles stratégies pour l'entrée et le maintien dans les soins ?**

Une fois le diagnostic de l'infection par le VIH établi chez un individu, il doit être référé à un centre de soins pour effectuer un bilan biologique et clinique. En particulier, une première mesure du nombre de cellules CD4 permettra d'établir s'il est éligible aux ARV. S'il

est éligible, il pourra bénéficier de sessions d'éducation à la prise d'ARV et commencer un traitement par ARV. S'il n'est pas encore éligible, il sera encouragé à revenir régulièrement pour un suivi biologique et clinique.

Une des premières barrières à l'entrée dans les soins est le fait que le diagnostic de l'infection par le VIH et le bilan biologique et clinique (notamment la mesure des CD4) ne sont pas toujours effectués au même moment. Dans certains cas, les patients ne reviennent pas en clinique chercher le résultat de la mesure des CD4 [181]. Des appareils « *point-of-care* » permettant de mesurer le nombre de CD4 au même moment que le diagnostic permettrait d'améliorer la rétention dans les soins [274, 275]. Les autres stratégies d'amélioration de l'entrée dans les soins incluent l'association de différents soins [70] (par exemple, suivi anténatal et suivi de l'infection par le VIH [276]), et le conseil et dépistage à domicile [174].

Les principales stratégies d'amélioration de la rétention dans les soins (que les patients soient ou non sous ARV) sont : la décentralisation des soins dans des cliniques de soins primaires [277-280], notamment dans les zones rurales (permettant ainsi de réduire le temps d'accès à une clinique), et la délégation des tâches (*task shifting*) à des professionnels de santé formés au suivi des patients vivant avec le VIH [281, 282]. Les autres stratégies de rétention dans les soins incluent la gratuité des transports jusqu'aux centres de santé, la prophylaxie des infections opportunistes, le soutien communautaire, l'initiation du traitement à domicile, ou encore le rappel de rendez-vous via l'envoi de messages sur les téléphones portables [283-285].

### **3.1.4 Quelles stratégies pour le suivi des patients sous ARV ?**

Des modèles suggèrent que le suivi régulier de la charge virale pourrait limiter l'augmentation du taux de résistance, nécessitant néanmoins la disponibilité de traitements de

seconde ligne [236, 286-288]. En pratique, le suivi régulier en routine de la charge virale des patients sous ARV en clinique en Afrique sub-Saharienne est assez rare, dû à son coût élevé. Les résultats préliminaires de l'essai clinique CLADE mené au Kenya montrent qu'un suivi virologique et immunologique régulier (tous les 6 mois) pouvait réduire le risque d'échec virologique de 46% à 18 mois par rapport au groupe contrôle (suivi standard avec suivi clinique et immunologique et virologique si un échec au traitement est suspecté) [289]. Des appareils « *point-of-care* » permettant de mesurer le nombre de CD4 et la charge virale, en cours d'élaboration, pourraient être une alternative si leur coût est bas.

### **3.2 Circoncision masculine médicalisée**

Concernant la circoncision masculine médicalisée, nos résultats montrent qu'augmenter sa couverture (jusqu'à 50% ou 80% parmi les hommes non infectés par le VIH) pourrait réduire le taux d'incidence de l'infection par le VIH de 15 à 25% (hommes et femmes confondus) ; l'impact étant plus élevé chez les hommes que chez les femmes, ces premiers étant directement protégés. Des modèles ont montré le bénéfice potentiel sur la baisse de la prévalence ou de l'incidence d'une intervention de circoncision masculine médicalisée en Afrique sub-Saharienne [290-299]. De plus, des modèles mathématiques ont montré qu'à long terme la circoncision aurait un bénéfice chez les femmes, et chez les hommes non circoncis [291, 294, 295, 297, 299].

#### **3.2.1 Acceptabilité de la circoncision masculine médicalisée chez les hommes âgés**

Dans notre scénario optimiste, la proportion d'hommes circoncis parmi l'ensemble des hommes âgés entre 35 et 59 ans était assez élevée (60%). Néanmoins, nous pouvons nous

demander si ces hommes accepteraient d'être circoncis. Une récente étude montre que la proportion d'hommes circoncis a augmenté entre l'enquête nationale kenyane KAIS de 2007 et celle de 2012, dans toutes les classes d'âge, bien que l'augmentation décroisse avec l'âge [300]. De plus, dans le projet ANRS-12126 mené en Afrique du Sud, visant à évaluer le passage à l'échelle communautaire d'un programme de circoncision médicalisée, la proportion d'hommes circoncis est passée de 6% dans le groupe d'âge 35-39 ans et 17% dans le groupe d'âge 40-49 ans à 37% et 34%, respectivement, après 3 ans [54]. Cela suggère que les hommes de ces tranches d'âge pourraient accepter une telle intervention.

### **3.2.2 Protection partielle**

La circoncision masculine n'offrant qu'une protection partielle contre l'infection par le VIH, elle doit être accompagnée d'un *counselling* adapté. Là encore, des craintes d'une compensation du risque suite à la circoncision ont été exprimées [252]. Bien que les trois essais cliniques apportent des résultats mitigés [49-51], des études observationnelles sont plutôt rassurantes [53, 301-303]. Des modèles mathématiques ont montré que seule une augmentation (très) importante des comportements sexuels à risque pourrait contrebalancer les effets préventifs de la circoncision au niveau populationnel [290, 293-295, 297].

### **3.3 Prophylaxie pré-exposition (PrEP)**

Quant à la PrEP, nos résultats montrent qu'elle pourrait réduire l'incidence de l'infection par le VIH de 22 à 28% selon le scénario considéré (couverture de 34% ou 51% parmi les femmes non infectées par le VIH). Il s'agit d'une intervention plus théorique que les interventions précédentes car son efficacité n'est pas encore claire, son coût est élevé, et sa



mise en œuvre en population générale doit être étudiée. Cette intervention pourrait, dans notre travail, être vue comme une intervention pouvant être destinée principalement aux jeunes femmes avec une efficacité sur la réduction du niveau de susceptibilité moyenne (50% ici).

Plusieurs modèles, ayant étudié l'impact de la PrEP sur l'épidémie du VIH dans différents contextes en Afrique sub-Saharienne, ont montré qu'elle pouvait réduire la prévalence ou l'incidence à court, moyen ou long terme, lorsque la PrEP était proposée à la population générale [144, 240, 304-313] ou priorisée à certains sous-groupes (par exemple, les jeunes [144, 304], les jeunes femmes [305, 314], les couples sérodifférents [306, 315, 316], ceux ayant une activité sexuelle élevée [240, 304, 312, 317, 318], ou encore les professionnelles du sexe et leurs clients [319]).

### **3.3.1 Des données supplémentaires nécessaires**

Certaines **combinaisons de facteurs** pourraient mener à une augmentation des nouvelles infections : par exemple, s'il y a une désinhibition sexuelle et si l'efficacité de la PrEP à réduire le niveau de susceptibilité est faible et/ou si la couverture en PrEP ou l'observance est faible [304, 314, 317, 319]. Une intervention de type PrEP semble plus coût-efficace si elle est priorisée aux groupes les plus à risque [240, 306, 312, 316] ou aux pays ayant une forte prévalence et une faible couverture en circoncision masculine [311]. Néanmoins, le coût d'une intervention de type PrEP reste élevé.

Des inquiétudes existent quant à l'augmentation du **taux de résistance** du VIH aux ARV due aux stratégies de type PrEP et l'effet compensatoire que cela pourrait avoir sur la baisse du nombre de nouvelles infections. Des modèles suggèrent que la résistance est

principalement due à la prise d'ARV par les individus infectés par le VIH plutôt qu'à la PrEP, sans que cette dernière soit pour autant négligeable [310, 320].

Les résultats des modèles quant à la contribution de la résistance à l'efficacité de la PrEP au niveau populationnel sont contradictoires. Une récente étude, ayant utilisé la même structure de modèle mais différents jeux de paramètres concernant la résistance (par exemple, taux de développement de résistance pour les utilisateurs de la PrEP qui ont une bonne observance, prise de la PrEP par les individus infectés par le VIH, probabilité de transmettre le virus résistant pour les individus infectés avec une résistance acquise ou transmise, niveau d'infectiosité des individus infectés par le virus résistant par rapport au virus « sauvage ») issus de modèles publiés dans la littérature, montre que l'augmentation du taux de résistance aux traitements contribue de façon négative ou de façon positive à l'efficacité de la PrEP au niveau populationnel selon les jeux de paramètres utilisés [321].

Des données supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer si la diversité des paramètres utilisés dans les modèles reflète une diversité réelle et/ou déterminer dans quelles mesures les hypothèses utilisées dans les modèles doivent être affinées ou modifiées. Les résultats de ces modèles renforcent le fait que les utilisateurs de la PrEP doivent être régulièrement suivis vis-à-vis de l'infection par le VIH ainsi que vis-à-vis de la résistance.

### **3.4 Interventions combinées**

Il y a un intérêt grandissant pour la prévention combinée de l'infection par le VIH [322-326]. Notre modélisation montre que la combinaison des recommandations OMS 2013 et de la circoncision masculine médicalisée pourrait réduire le taux d'incidence de l'infection par le VIH de 35% à 56% selon les scénarios étudiés, et la combinaison d'une stratégie de

traitement universel et de la circoncision masculine médicalisée pourrait le réduire de 49 à 65% au terme de 4 années. Ces résultats sont concordants avec une récente étude de modélisation étudiant l'impact de la combinaison de l'augmentation de la couverture en conseil et dépistage, la réduction des comportements à risque, l'augmentation de la couverture en circoncision masculine médicalisée et celle de la couverture en ARV (selon une stratégie « tester et traiter ») dans la région du KwaZulu-Natal (Afrique du Sud) pour laquelle la réduction serait de 63% après 4 années d'interventions [143]. De plus, un autre modèle étudiant les bras de l'essai PopART a montré que la combinaison d'un conseil et dépistage à domicile, l'augmentation de la couverture en circoncision masculine médicalisée et en ARV (selon une stratégie « tester et traiter ») pourrait réduire le taux d'incidence d'environ 60% par rapport au bras « pas de changement dans les interventions actuelles » [145]. Une nouvelle analyse<sup>3</sup> de ce modèle a étudié si le passage aux recommandations OMS 2013 au sein des sites du bras contrôle pouvait modifier l'impact de cette combinaison ; il est apparu que la réduction serait légèrement moindre (56% et 58% au lieu de 61% et 63% en Zambie et en Afrique du Sud respectivement) [239].

Plusieurs modèles se sont intéressés à la combinaison des interventions de traitements par ARV et l'utilisation de la PrEP. Bien que la combinaison de ces deux interventions puisse réduire le nombre de nouvelles infections davantage qu'une intervention ARV seule [240,

---

<sup>3</sup> Cette nouvelle analyse a fait suite aux inquiétudes de T. Bärnighausen *et al.* (2014) qui suggèrent que si les recommandations OMS 2013 sont mises en œuvre dans les pays où se situent les essais cliniques randomisés visant à étudier l'hypothèse TasP, ceux-ci ne seraient pas éthiques si le groupe contrôle ne recevait pas les nouvelles recommandations ou ils pourraient ne pas avoir assez de puissance statistique pour montrer une différence entre la mise en œuvre d'un traitement universel par rapport à la mise en œuvre des recommandations OMS 2013. La précédente analyse a donc été étendue pour prendre en compte une possible mise en œuvre des recommandations OMS 2013 dans le groupe contrôle (bras C) et dans le groupe bénéficiant des interventions autres que la mise en œuvre d'un traitement universel (bras B). En comparaison du bras C, Hayes *et al.* projettent que la réduction de l'incidence au cours de 3 années d'interventions serait de 56-59% (resp. 58-61%) pour le bras A (mise en œuvre de l'ensemble des interventions, incluant le traitement universel) et de 31-37% (resp. 32-39%) pour le bras B en Zambie (resp. en Afrique du Sud) selon l'adoption rapide ou non des recommandations OMS 2013 et la proportion de personnes infectées par le VIH devenant éligibles selon ces recommandations.

305, 318, 327], elle ne serait pas coût-efficace, en particulier en comparaison à l'élargissement des critères d'éligibilité aux traitements [240, 305, 318].

Dans notre modélisation, la combinaison des trois interventions (ARV, circoncision et PrEP) pourrait réduire d'autant plus le taux d'incidence de l'infection par le VIH : 46-67% avec les recommandations OMS 2013 selon les scénarios considérés. Un modèle, calibré aux données du KwaZulu-Natal, a montré que la combinaison de ces trois interventions pourrait réduire de façon importante (de 84%) le taux d'incidence au terme de 10 ans [144]. Une récente étude de modélisation s'est intéressée au gain potentiel de diverses interventions ciblées à la population générale ou à des populations clés et à leurs mises en œuvre homogènes sur le territoire (stratégie « uniforme ») ou ciblées aux zones géographiques (*counties*) les plus fortement touchées par l'infection par le VIH (stratégie « focalisée ») au Kenya [4]. Les interventions étudiées étaient la circoncision masculine médicalisée, une intervention de changement de comportements, un traitement précoce, et la PrEP, et appliquées à quatre types de populations (professionnelles du sexe, autres femmes, hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, autres hommes). Pour un même budget initial, la stratégie « focalisée » avait un plus fort impact que la stratégie « uniforme ».

#### **4 Prédications de l'impact des interventions de santé et étude des délais, résolution stochastique**

Les résultats présentés précédemment sont issus d'un modèle déterministe. Autrement dit, le caractère stochastique de l'évolution de l'épidémie n'est pas pris en compte. Or, il apparaît nécessaire de simuler ce modèle de façon stochastique et étudier dans quelle mesure cette résolution peut changer les résultats. Nous avons ainsi effectué des simulations stochastiques à l'aide d'un des algorithmes de Gillespie. A notre connaissance, peu de

modèles dans la littérature utilise une telle résolution dans l'étude de l'impact d'interventions au niveau populationnel dans le contexte de l'infection par le VIH [214]. Nous avons, en outre, effectué des analyses de sensibilité des valeurs des paramètres reposant sur des scénarios « bas » et « haut ». Dans cette partie, nous nous sommes focalisés sur la comparaison des deux stratégies de mise sous traitement antirétroviral (OMS 2013 ou traitement universel). Ce travail constituait le dernier objectif de la thèse.

Nos résultats ont, tout d'abord, montré que la réduction du taux d'incidence selon ces deux stratégies était semblable à celle obtenue à l'aide de la résolution déterministe, bien que l'allure de l'évolution de l'incidence au cours du temps différait légèrement entre les deux types de résolution. De plus, la réduction relative entre les deux interventions (d'environ 22% pour l'intervention de traitement universel par rapport à l'intervention selon les recommandations de l'OMS de 2013 au terme de 4 années) était retrouvée dans notre analyse de sensibilité.

Enfin, notre étude des délais pour atteindre une certaine réduction du taux d'incidence a montré que la différence des délais n'était pas proportionnelle au cours du temps, étant de 3,6 (3,4-3,8), 7,6 (7,3-8,0), 11,7 (11,2-12,1), et 16,8 (16,3-17,8) mois pour atteindre une réduction de 10, 20, 30, ou 40% de l'incidence de l'infection par le VIH (par rapport au taux d'incidence initial). Nous n'avons pas trouvé d'étude semblable sur les délais entre ces deux stratégies TasP. En effet, les études s'intéressent à plus long terme au temps nécessaire pour atteindre l'éradication de l'infection par le VIH (définie comme un taux d'incidence inférieur à 1 pour 1000 personnes-années) [128, 142].

A ce jour, dans de nombreux pays, les recommandations de l'OMS de 2013 ne sont pas encore appliquées. Notre modélisation montre que la mise en place des recommandations de l'OMS de 2013 ou d'une stratégie de traitement universel serait prometteuse pour diminuer

de façon importante l'incidence de l'infection par le VIH à court terme dans une zone à fortes incidence et prévalence de l'infection par le VIH. Il est intéressant d'observer à l'aide de cette modélisation que les impacts sur l'incidence de l'infection par le VIH des deux stratégies étaient assez proches, suggérant que l'impact des recommandations OMS 2013 est « retardé » par rapport à celui d'une stratégie de traitement universel.

## Conclusion

Dans le cadre de cette thèse, nous avons, dans un premier temps, effectué une revue de la littérature, fait la synthèse de celle-ci, et proposé différentes approches pouvant être utilisées dans le cadre d'enquêtes en population générale concernant l'estimation de l'incidence de l'infection par le VIH et la modélisation de l'épidémie de l'infection par le VIH au cours du temps. Dans un second temps, nous avons appliqué ces approches au contexte particulier du district de Ndhiwa, au Kenya.

L'incidence est un indicateur clé dans la surveillance de l'épidémie de l'infection par le VIH ainsi que dans l'évaluation d'interventions. Le nombre de nouvelles infections au cours du temps est cependant difficilement appréhendable, constituant un processus stochastique dépendant du temps et de nombreux facteurs. Bien que l'incidence requière en général un suivi dans le temps, les approches reposant sur l'utilisation d'une seule enquête ont reçu un vif intérêt dans la communauté scientifique. En particulier, les approches reposant sur des tests d'infection récente sont en pleine effervescence. Néanmoins, comme nous avons pu le voir dans nos travaux, les différentes méthodes présentent des limites telles que l'incertitude relativement importante dans l'estimation de l'incidence. Il reste ainsi important d'utiliser plusieurs approches si elles sont applicables.

La modélisation permet, entre autres, d'anticiper et de quantifier le gain obtenu par différents scénarios d'interventions et de proposer des stratégies optimales. Nous avons proposé une méthodologie, une « boîte à outils », relativement souple pour la prédiction de l'évolution de l'épidémie de l'infection par le VIH au cours du temps et appliqué celle-ci sur les données de l'enquête NHIPS, en intégrant la modélisation d'interventions de santé plutôt réalistes.

Le VIH/SIDA reste l'une des causes principales de décès dans le sud et l'est de l'Afrique. Les résultats récents des essais cliniques concernant la circoncision masculine (médicalisée) et ceux concernant la baisse de l'infectiosité grâce aux traitements antirétroviraux ont redonné de l'espoir dans la lutte contre le VIH. De nombreuses questions peuvent être étudiées grâce à la modélisation, sans pour autant remplacer la mise en place d'études collectant des données essentielles à la connaissance de l'épidémie de VIH dans différents contextes. Les nouvelles recommandations de 2013 vont dans le sens d'un traitement de plus en plus précoce. Nos travaux de modélisation ont mis en avant le caractère prometteur des stratégies TasP, en combinaison avec d'autres stratégies de prévention, dans la baisse de l'incidence dans une zone très touchée au Kenya et à court terme. Quelle que soit la stratégie de traitement mise en place (recommandations de l'OMS de 2013 ou traitement universel), la première étape de la cascade de soins, le dépistage, reste primordiale. Des stratégies innovantes dans ce domaine (par exemple, à base communautaire) semblent nécessaires pour optimiser l'efficacité de l'augmentation de la couverture en traitements antirétroviraux.



## Perspectives

Une de nos perspectives est d'appliquer notre méthodologie d'estimation de l'incidence et de modélisation de l'épidémie aux autres sites sélectionnés par MSF-Epicentre (au Malawi, au KwaZulu-Natal, et au Swaziland), en prenant en compte les données des enquêtes menées dans chaque site. La comparaison, d'une part, des indicateurs épidémiologiques et des paramètres obtenus, et, d'autre part, des prédictions permettrait de voir les spécificités de chaque site et voir dans quelle mesure des interventions positives existantes dans un site pourraient être appliquées aux autres sites.

Une autre amélioration du modèle serait la prise en compte de la migration, notamment la migration circulaire (absence du foyer principale pendant une période assez longue pour des raisons économiques par exemple). En effet, quelques études montrent un lien entre la migration et la propagation du VIH en Afrique sub-Saharienne [222, 328, 329]. Cela pourrait être modélisé à l'aide d'un modèle comportant des compartiments spécifiques [328], ou un modèle de métapopulation [186], ou encore en faisant varier les taux d'incidence de façon saisonnière [316]. Néanmoins, des données concernant les migrations sont nécessaires pour estimer les paramètres du modèle. Des enquêtes spécifiques auprès d'un échantillon de la population pourraient être menées. Il serait également intéressant de prendre en compte plus spécifiquement la notion de couples dans nos modèles (par exemple, à l'aide d'un « *pair model* » [196]). En effet, cela permettrait, d'une part, de lever l'hypothèse de contacts instantanés dans les modèles et, d'autre part, de modéliser des interventions qui pourraient être ciblées aux couples.

Les résultats des essais en cluster actuellement en cours permettront d'apporter des éléments nouveaux dans notre modélisation. L'expérience de pays ayant adopté les recommandations de l'OMS de 2013 ou mis en œuvre un traitement universel dans certaines

zones pourra également contribuer à l'amélioration de la modélisation. De même, la prochaine enquête menée dans le site de Ndhiwa, après la mise en place d'interventions, permettra d'étudier l'évolution des indicateurs épidémiologiques (en particulier, incidence et prévalence) et de comparer ces résultats avec ceux issus des modèles de prédictions. Cela permettra de valider les prédictions issues de la structure du modèle utilisé, des paramètres, et des scénarios utilisés, tout en proposant des améliorations. De plus, l'apport de ces nouvelles données permettrait également de proposer une méthode alternative dans l'estimation des paramètres du modèle, à l'aide par exemple des techniques bayésiennes récemment proposées dans la littérature.

Il est fort probable que les nouvelles lignes directrices de l'OMS recommande une mise sous traitement antirétroviral quel que soit le nombre de CD4, tout en priorisant les personnes pour lesquelles le traitement est nécessaire pour des raisons cliniques. Cela rend nécessaire de dépister l'infection très tôt, dès la phase précoce. Des fonds importants seront alors nécessaires pour mener à bien ces nouvelles recommandations et aller vers une « génération sans SIDA » (« *AIDS-free generation* »).

## Références

1. ONUSIDA. Rapport mondial : Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de SIDA 2013. In: 2013.
2. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya, National AIDS Control Council. Kenya HIV estimates. In: 2014.
3. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya. Kenya AIDS Indicator Survey 2014: Final Report. In: 2014.
4. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cremin I, Fecht D, Kimanga D, *et al.* Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet* 2014; **384(9939)**:249-256.
5. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP) Kenya, National AIDS Control Council. Kenya HIV Prevention Revolution Road Map: count down to 2030. HIV Prevention Everyone's Business. In: 2014.
6. Girard PM, Katlama C, Pialoux G. *VIH*: DOIN Editeurs, Wolters Kluwer France; 2011.
7. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; **126(12)**:946-954.
8. De Wolf F., Spijkerman I, Schellekens PT, Langendam M, Kuiken C, Bakker M, *et al.* AIDS prognosis based on HIV-1 RNA, CD4+ T-cell count and function: markers with reciprocal predictive value over time after seroconversion. *AIDS* 1997; **11(15)**:1799-1806.
9. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, *et al.* Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA* 2007; **297(21)**:2349-2350.
10. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, *et al.* High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991; **324(14)**:954-960.
11. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; **324(14)**:961-964.
12. Kassutto S, Maghsoudi K, Johnston MN, Robbins GK, Burgett NC, Sax PE, *et al.* Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy

- initiated during acute or early HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2006; **42(7)**:1024-1031.
13. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; **384(9939)**:258-271.
  14. Ford N, Mills EJ, Egger M. Immunodeficiency at Start of Antiretroviral Therapy: The Persistent Problem of Late Presentation to Care. *Clin Infect Dis* 2014.
  15. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. Trends in CD4 Count at Presentation to Care and Treatment Initiation in Sub-Saharan Africa, 2002-2013: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014.
  16. Wanyenze RK, Kanya MR, Fatch R, Mayanja-Kizza H, Bavewo S, Sawires S, *et al.* Missed opportunities for HIV testing and late-stage diagnosis among HIV-infected patients in Uganda. *PLoS One* 2011; **6(7)**:e21794.
  17. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2(11)**.
  18. Case KK, Ghys PD, Gouws E, Eaton JW, Borquez A, Stover J, *et al.* Understanding the modes of transmission model of new HIV infection and its use in prevention planning. *Bull World Health Organ* 2012; **90(11)**:831-838A.
  19. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* 2004; **2(1)**:33-42.
  20. Royce RA, Sena A, Cates W, Jr., Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; **336(15)**:1072-1078.
  21. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; **342(13)**:921-929.
  22. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis* 2000; **181(4)**:1475-1478.
  23. Fideli US, Allen SA, Musonda R, Trask S, Hahn BH, Weiss H, *et al.* Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; **17(10)**:901-910.
  24. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, Sennum S, Suriyanon V, Kingkeow D, *et al.* Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **29(3)**:275-283.
  25. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, *et al.* Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; **191(9)**:1403-1409.

26. Modjarrad K, Chamot E, Vermund SH. Impact of small reductions in plasma HIV RNA levels on the risk of heterosexual transmission and disease progression. *AIDS* 2008; **22(16)**:2179-2185.
27. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet* 2008; **372(9635)**:314-320.
28. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; **23(11)**:1397-1404.
29. Lingappa JR, Hughes JP, Wang RS, Baeten JM, Celum C, Gray GE, *et al.* Estimating the impact of plasma HIV-1 RNA reductions on heterosexual HIV-1 transmission risk. *PLoS One* 2010; **5(9)**:e12598.
30. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, *et al.* Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2009; **9(2)**:118-129.
31. Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, *et al.* Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; **123(2)**:233-238.
32. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Chimbiya N, *et al.* Effect of Plasmodium falciparum malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; **365(9455)**:233-240.
33. Barnabas RV, Webb EL, Weiss HA, Wasserheit JN. The role of coinfections in HIV epidemic trajectory and positive prevention: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; **25(13)**:1559-1573.
34. Baggaley RF, Hollingsworth TD. Brief report: HIV-1 transmissions during asymptomatic infection: exploring the impact of changes in HIV-1 viral load due to coinfections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; **68(5)**:594-598.
35. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, *et al.* Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet* 2005; **366(9492)**:1182-1188.
36. World Health Organization. Global programme on AIDS 1987-1995: final report with emphasis on 1994-1995 biennium. In: Geneva, WHO; 1997.
37. Hallett TB, Aberle-Grasse J, Bello G, Boulos LM, Cayemittes MP, Cheluget B, *et al.* Declines in HIV prevalence can be associated with changing sexual behaviour in Uganda, urban Kenya, Zimbabwe, and urban Haiti. *Sex Transm Infect* 2006; **82 Suppl 1**:i1-i8.

38. Gregson S, Garnett GP, Nyamukapa CA, Hallett TB, Lewis JJ, Mason PR, *et al.* HIV decline associated with behavior change in eastern Zimbabwe. *Science* 2006; **311(5761)**:664-666.
39. Halperin DT, Mugurungi O, Hallett TB, Muchini B, Campbell B, Magure T, *et al.* A surprising prevention success: why did the HIV epidemic decline in Zimbabwe? *PLoS Med* 2011; **8(2)**:e1000414.
40. Bongaarts J, Reining P, Way P, Conant F. The relationship between male circumcision and HIV infection in African populations. *AIDS* 1989; **3(6)**:373-377.
41. Moses S, Bradley JE, Nagelkerke NJ, Ronald AR, Ndinya-Achola JO, Plummer FA. Geographical patterns of male circumcision practices in Africa: association with HIV seroprevalence. *Int J Epidemiol* 1990; **19(3)**:693-697.
42. Moses S, Plummer FA, Bradley JE, Ndinya-Achola JO, Nagelkerke NJ, Ronald AR. The association between lack of male circumcision and risk for HIV infection: a review of the epidemiological data. *Sex Transm Dis* 1994; **21(4)**:201-210.
43. Seed J, Allen S, Mertens T, Hudes E, Serufulira A, Carael M, *et al.* Male circumcision, sexually transmitted disease, and risk of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; **8(1)**:83-90.
44. Urassa M, Todd J, Boerma JT, Hayes R, Isingo R. Male circumcision and susceptibility to HIV infection among men in Tanzania. *AIDS* 1997; **11(3)**:73-80.
45. Moses S, Bailey RC, Ronald AR. Male circumcision: assessment of health benefits and risks. *Sex Transm Infect* 1998; **74(5)**:368-373.
46. Bailey RC, Neema S, Othieno R. Sexual behaviors and other HIV risk factors in circumcised and uncircumcised men in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; **22(3)**:294-301.
47. Gray RH, Kiwanuka N, Quinn TC, Sewankambo NK, Serwadda D, Mangen FW, *et al.* Male circumcision and HIV acquisition and transmission: cohort studies in Rakai, Uganda. Rakai Project Team. *AIDS* 2000; **14(15)**:2371-2381.
48. Auvert B, Buve A, Ferry B, Carael M, Morison L, Lagarde E, *et al.* Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub-Saharan Africa with different levels of HIV infection. *AIDS* 2001; **15 Suppl 4**:S15-S30.
49. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005; **2(11)**:e298.
50. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; **369(9562)**:643-656.

51. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007; **369(9562)**:657-666.
52. Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med* 2008; **9(6)**:332-335.
53. Gray R, Kigozi G, Kong X, Ssempijja V, Makumbi F, Watty S, *et al.* The effectiveness of male circumcision for HIV prevention and effects on risk behaviors in a posttrial follow-up study. *AIDS* 2012; **26(5)**:609-615.
54. Auvert B, Taljaard D, Rech D, Lissouba P, Singh B, Bouscaillou J, *et al.* Association of the ANRS-12126 male circumcision project with HIV levels among men in a South African township: evaluation of effectiveness using cross-sectional surveys. *PLoS Med* 2013; **10(9)**:e1001509.
55. World Health Organization. HIV prevention in generalised epidemics: optimal interventions for global fund applications. Recommendations for a public health approach. In: 2011.
56. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. In: 2014.
57. Caceres CF, O'Reilly KR, Mayer KH, Baggaley R. PrEP implementation: moving from trials to policy and practice. *J Int AIDS Soc* 2015; **18(4 Suppl 3)**:20222.
58. Abdool Karim Q., Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010; **329(5996)**:1168-1174.
59. Van Damme L., Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, *et al.* Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012; **367(5)**:411-422.
60. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al.* Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; **367(5)**:399-410.
61. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, *et al.* Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012; **367(5)**:423-434.
62. Baeten JM, Haberer JE, Liu AY, Sista N. Preexposure prophylaxis for HIV prevention: where have we been and where are we going? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **63 Suppl 2**:S122-S129.
63. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, *et al.* Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; **372(6)**:509-518.

64. US Public Health Service. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014: A Clinical Practice Guideline. In. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
65. Esparza J. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. *Vaccine* 2013; **31(35)**:3502-3518.
66. ONUSIDA. Guide de terminologie de l'ONUSIDA. In: Geneva; 2011.
67. Gargano JW, Laserson K, Muttai H, Odhiambo F, Orimba V, Adamu-Zeh M, *et al.* The adult population impact of HIV care and antiretroviral therapy in a resource poor setting, 2003-2008. *AIDS* 2012; **26(12)**:1545-1554.
68. Bor J, Herbst AJ, Newell ML, Barnighausen T. Increases in adult life expectancy in rural South Africa: valuing the scale-up of HIV treatment. *Science* 2013; **339(6122)**:961-965.
69. Chihana M, Floyd S, Molesworth A, Crampin AC, Kayuni N, Price A, *et al.* Adult mortality and probable cause of death in rural northern Malawi in the era of HIV treatment. *Trop Med Int Health* 2012; **17(8)**:e74-e83.
70. World Health Organization. Consolidated guidelines on general HIV care and the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. In: 2013.
71. Hirschall G, Harries AD, Easterbrook PJ, Doherty MC, Ball A. The next generation of the World Health Organization's global antiretroviral guidance. *J Int AIDS Soc* 2013; **16**:18757.
72. Harries AD, Makombe SD, Libamba E, Schouten EJ. Why did the scale-up of HIV treatment work? A case example from Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57 Suppl 2**:S64-S67.
73. Schouten EJ, Jahn A, Midiani D, Makombe SD, Mnthambala A, Chirwa Z, *et al.* Prevention of mother-to-child transmission of HIV and the health-related Millennium Development Goals: time for a public health approach. *Lancet* 2011; **378(9787)**:282-284.
74. Sinunu MA, Schouten EJ, Wadonda-Kabondo N, Kajawo E, Eliya M, Moyo K, *et al.* Evaluating the impact of prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi through immunization clinic-based surveillance. *PLoS One* 2014; **9(6)**:e100741.
75. Organisation mondiale de la Santé. Mise à jour programmatique: utilisation des antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez le nourrisson. Résumé analytique. *Geneve (Suisse)* 2012.
76. Cohen MS. HIV treatment as prevention: to be or not to be? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55(2)**:137-138.



77. Cohen J. Breakthrough of the year. HIV treatment as prevention. *Science* 2011; **334(6063)**:1628.
78. Montaner JS. Treatment as prevention--a double hat-trick. *Lancet* 2011; **378(9787)**:208-209.
79. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; **331(18)**:1173-1180.
80. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, *et al.* Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; **335(22)**:1621-1629.
81. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, *et al.* Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; **275(8)**:599-605.
82. Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission: Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; **24(4)**:759-784.
83. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, *et al.* Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; **341(6)**:394-402.
84. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, *et al.* Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; **354(9181)**:795-802.
85. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, III, Whitehouse J, *et al.* Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999; **341(6)**:385-393.
86. Lindegren ML, Byers RH, Jr., Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M, *et al.* Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; **282(6)**:531-538.
87. Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Young NL, *et al.* Maternal virus load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 1999; **179(3)**:590-599.
88. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok,

- Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; **353(9155)**:773-780.
89. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, *et al.* Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; **353(9155)**:781-785.
  90. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, *et al.* 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. DIminution de la Transmission Mere-Enfant. *Lancet* 1999; **353(9155)**:786-792.
  91. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimavalye L, *et al.* Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; **180(1)**:93-98.
  92. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de V, I, Saba J, Hoff E, *et al.* Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; **283(9)**:1175-1182.
  93. Cooper ER, Charurat M, Burns DN, Blattner W, Hoff R. Trends in antiretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV. The Women and Infants Transmission Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; **24(1)**:45-47.
  94. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A, *et al.* Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; **183(2)**:206-212.
  95. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, Fiscus SA, Kafulafula G, Nkhoma C, *et al.* Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292(2)**:202-209.
  96. Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, Lockman S, Wester C, Smeaton LM, *et al.* Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS* 2006; **20(9)**:1281-1288.
  97. McIntyre J. Use of antiretrovirals during pregnancy and breastfeeding in low-income and middle-income countries. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; **5(1)**:48-53.
  98. Stevens J, Lyall H. Mother to child transmission of HIV: what works and how much is enough? *J Infect* 2014; **69 Suppl 1**:S56-S62.
  99. Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, Gasparini M, Costigliola P, Arici C, *et al.* Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus

- type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med* 1994; **154(17)**:1971-1976.
100. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **40(1)**:96-101.
  101. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, Wamai N, Bikaako-Kajura W, Were W, *et al.* Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS* 2006; **20(1)**:85-92.
  102. Melo MG, Santos BR, De Cassia LR, Varella IS, Turella ML, Rocha TM, *et al.* Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sex Transm Dis* 2008; **35(11)**:912-915.
  103. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ* 2010; **340**:c2205.
  104. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, *et al.* Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010; **375(9731)**:2092-2098.
  105. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M, *et al.* HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS* 2011; **25(4)**:473-477.
  106. Apondi R, Bunnell R, Ekwaru JP, Moore D, Bechange S, Khana K, *et al.* Sexual behavior and HIV transmission risk of Ugandan adults taking antiretroviral therapy: 3 year follow-up. *AIDS* 2011; **25(10)**:1317-1327.
  107. Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J, *et al.* Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003-11): a national observational cohort study. *Lancet* 2013; **382(9899)**:1195-1203.
  108. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; **365(6)**:493-505.
  109. Lu W, Zeng G, Luo J, Duo S, Xing G, Guo-Wei D, *et al.* HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55(2)**:232-238.
  110. Birungi J, Wang H, Ngolobe M, Muldoon K, Khanakwa S, King R. Lack of effectiveness of antiretroviral therapy (ART) as an HIV prevention tool for serodiscordant couples in rural ART program without viral load monitoring in Uganda. In: *XIX International AIDS Conference*; 2012.
  111. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Tanser F, Boyer S, Lessells RJ, Lert F, *et al.* Evaluation of the impact of immediate versus WHO recommendations-guided

- antiretroviral therapy initiation on HIV incidence: the ANRS 12249 TasP (Treatment as Prevention) trial in Hlabisa sub-district, KwaZulu-Natal, South Africa: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials* 2013; **14**:230.
112. Botswana Combination Prevention Project (BCPP). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965470>. In: 2015.
113. Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01864603>. In: 2015.
114. Hayes R, Ayles H, Beyers N, Sabapathy K, Floyd S, Shanaube K, *et al.* HPTN 071 (PopART): rationale and design of a cluster-randomised trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment - a study protocol for a cluster randomised trial. *Trials* 2014; **15**:57.
115. Fang CT, Hsu HM, Twu SJ, Chen MY, Chang YY, Hwang JS, *et al.* Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *J Infect Dis* 2004; **190**(5):879-885.
116. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, Cheng A, Charlebois E, Grant RM, *et al.* Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; **18**(1):81-88.
117. Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, *et al.* Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ* 2009; **338**:b1649.
118. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, *et al.* Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One* 2010; **5**(6):e11068.
119. Montaner JS, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, *et al.* Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet* 2010; **376**(9740):532-539.
120. Cowan SA, Gerstoft J, Haff J, Christiansen AH, Nielsen J, Obel N. Stable incidence of HIV diagnoses among Danish MSM despite increased engagement in unsafe sex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **61**(1):106-111.
121. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, Lourenco L, Yip B, Nosyk B, *et al.* Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV Treatment as Prevention" experience in a Canadian setting. *PLoS One* 2014; **9**(2):e87872.
122. Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science* 2013; **339**(6122):966-971.

123. Stover J, Gopalappa C, Mahy M, Doherty MC, Easterbrook PJ, Weiler G, *et al.* The impact and cost of the 2013 WHO recommendations on eligibility for antiretroviral therapy. *AIDS* 2014; **28 Suppl 2**:S225-S230.
124. Bacaer N, Pretorius C, Auvert B. An age-structured model for the potential impact of generalized access to antiretrovirals on the South African HIV epidemic. *Bull Math Biol* 2010; **72(8)**:2180-2198.
125. Baggaley RF, Garnett GP, Ferguson NM. Modelling the impact of antiretroviral use in resource-poor settings. *PLoS Med* 2006; **3(4)**:e124.
126. Blower SM, Gershengorn HB, Grant RM. A tale of two futures: HIV and antiretroviral therapy in San Francisco. *Science* 2000; **287(5453)**:650-654.
127. Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *AIDS* 2005; **19(1)**:1-14.
128. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; **373(9657)**:48-57.
129. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van d, V, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatments on HIV incidence. *AIDS* 2001; **15(10)**:1287-1294.
130. Nagelkerke NJ, Jha P, de Vlas SJ, Korenromp EL, Moses S, Blanchard JF, *et al.* Modelling HIV/AIDS epidemics in Botswana and India: impact of interventions to prevent transmission. *Bull World Health Organ* 2002; **80(2)**:89-96.
131. Salomon JA, Hogan DR, Stover J, Stanecki KA, Walker N, Ghys PD, *et al.* Integrating HIV prevention and treatment: from slogans to impact. *PLoS Med* 2005; **2(1)**:e16.
132. Velasco-Hernandez JX, Gershengorn HB, Blower SM. Could widespread use of combination antiretroviral therapy eradicate HIV epidemics? *Lancet Infect Dis* 2002; **2(8)**:487-493.
133. White RG, Vynnycky E, Glynn JR, Crampin AC, Jahn A, Mwaungulu F, *et al.* HIV epidemic trend and antiretroviral treatment need in Karonga District, Malawi. *Epidemiol Infect* 2007; **135(6)**:922-932.
134. Xiridou M, Geskus R, de WJ, Coutinho R, Kretzschmar M. Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men. *AIDS* 2004; **18(9)**:1311-1320.
135. Gray RH, Li X, Wawer MJ, Gange SJ, Serwadda D, Sewankambo NK, *et al.* Stochastic simulation of the impact of antiretroviral therapy and HIV vaccines on HIV transmission; Rakai, Uganda. *AIDS* 2003; **17(13)**:1941-1951.

136. Johnson LF, White PJ. A review of mathematical models of HIV/AIDS interventions and their implications for policy. *Sex Transm Infect* 2011; **87(7)**:629-634.
137. Granich R, Kahn JG, Bennett R, Holmes CB, Garg N, Serenata C, *et al.* Expanding ART for treatment and prevention of HIV in South Africa: estimated cost and cost-effectiveness 2011-2050. *PLoS One* 2012; **7(2)**:e30216.
138. Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, Barnighausen T, Bendavid E, Bershteyn A, *et al.* HIV treatment as prevention: systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med* 2012; **9(7)**:e1001245.
139. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A, *et al.* Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health* 2014; **2**:e23-e34.
140. Wagner BG, Blower S. Universal access to HIV treatment versus universal 'test and treat': transmission, drug resistance & treatment costs. *PLoS One* 2012; **7(9)**:e41212.
141. Nichols BE, Sigaloff KC, Kityo C, Mandaliya K, Hamers RL, Bertagnolio S, *et al.* Averted HIV infections due to expanded antiretroviral treatment eligibility offsets risk of transmitted drug resistance: a modeling study. *AIDS* 2014; **28(1)**:73-83.
142. Hontelez JA, Lurie MN, Barnighausen T, Bakker R, Baltussen R, Tanser F, *et al.* Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: a model comparison study. *PLoS Med* 2013; **10(10)**:e1001534.
143. Alsallaq RA, Baeten JM, Celum CL, Hughes JP, Abu-Raddad LJ, Barnabas RV, *et al.* Understanding the potential impact of a combination HIV prevention intervention in a hyper-endemic community. *PLoS One* 2013; **8(1)**:e54575.
144. Cremin I, Alsallaq R, Dybul M, Piot P, Garnett G, Hallett TB. The new role of antiretrovirals in combination HIV prevention: a mathematical modelling analysis. *AIDS* 2013; **27(3)**:447-458.
145. Cori A, Ayles H, Beyers N, Schaap A, Floyd S, Sabapathy K, *et al.* HPTN 071 (PopART): a cluster-randomized trial of the population impact of an HIV combination prevention intervention including universal testing and treatment: mathematical model. *PLoS One* 2014; **9(1)**:e84511.
146. Anderson RM, Gupta S, May RM. Potential of community-wide chemotherapy or immunotherapy to control the spread of HIV-1. *Nature* 1991; **350(6316)**:356-359.
147. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015.

148. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015.
149. Bouyer J, Hémon D, Cordier S. *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*: INSERM; 2008.
150. Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment. *AIDS* 2013; **27(14)**:2301-2305.
151. Measure DHS, ICF International. <http://dhsprogram.com/>. In.
152. Larmarange J. [HIV prevalence in sub-Saharan Africa: background of an estimation]. *Med Sci (Paris)* 2009; **25(1)**:87-92.
153. Brookmeyer R, Gail MH. *AIDS Epidemiology: a quantitative approach*: Oxford University Press; 1994.
154. Mishra V, Vaessen M, Boerma JT, Arnold F, Way A, Barrere B, *et al.* HIV testing in national population-based surveys: experience from the Demographic and Health Surveys. *Bull World Health Organ* 2006; **84(7)**:537-545.
155. Marston M, Harriss K, Slaymaker E. Non-response bias in estimates of HIV prevalence due to the mobility of absentees in national population-based surveys: a study of nine national surveys. *Sex Transm Infect* 2008; **84 Suppl 1**:i71-i77.
156. Brookmeyer R. Measuring the HIV/AIDS epidemic: approaches and challenges. *Epidemiol Rev* 2010; **32(1)**:26-37.
157. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Strategic Information and Monitoring Division. Methodology - Understanding the HIV estimates. In: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
158. Glynn JR, Buve A, Carael M, Kahindo M, Macauley IB, Musonda RM, *et al.* Decreased fertility among HIV-1-infected women attending antenatal clinics in three African cities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; **25(4)**:345-352.
159. Gouws E, Mishra V, Fowler TB. Comparison of adult HIV prevalence from national population-based surveys and antenatal clinic surveillance in countries with generalised epidemics: implications for calibrating surveillance data. *Sex Transm Infect* 2008; **84 Suppl 1**:i17-i23.
160. Baryarama F, Bunnell RE, Montana L, Hladik W, Opio A, Musinguzi J, *et al.* HIV prevalence in voluntary counseling and testing centers compared with national HIV serosurvey data in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **49(2)**:183-189.
161. Getachew Y, Gotu B, Enquselassie F. An estimate of the magnitude and trend of HIV/AIDS epidemic using data from the routine VCT services as an

- alternative data source to ANC sentinel surveillance in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2010; **48(4)**:257-266.
162. Fabiani M, Nattabi B, Ayella EO, Ogwang M, Declich S. Using prevalence data from the programme for the prevention of mother-to-child-transmission for HIV-1 surveillance in North Uganda. *AIDS* 2005; **19(8)**:823-827.
163. Montana LS, Mishra V, Hong R. Comparison of HIV prevalence estimates from antenatal care surveillance and population-based surveys in sub-Saharan Africa. *Sex Transm Infect* 2008; **84 Suppl 1**:i78-i84.
164. Mallitt KA, Wilson DP, McDonald A, Wand H. Is back-projection methodology still relevant for estimating HIV incidence from national surveillance data? *Open AIDS J* 2012; **6**:108-111.
165. World Health Organization. Guidelines for HIV Mortality Measurement. Geneva 2014.
166. Ye Y, Wamukoya M, Ezeh A, Emina JB, Sankoh O. Health and demographic surveillance systems: a step towards full civil registration and vital statistics system in sub-Sahara Africa? *BMC Public Health* 2012; **12**:741.
167. Stover J, Andreev K, Slaymaker E, Gopalappa C, Sabin K, Velasquez C, *et al.* Updates to the spectrum model to estimate key HIV indicators for adults and children. *AIDS* 2014; **28 Suppl 4**:S427-S434.
168. Lahuerta M, Ue F, Hoffman S, Elul B, Kulkarni SG, Wu Y, *et al.* The problem of late ART initiation in Sub-Saharan Africa: a transient aspect of scale-up or a long-term phenomenon? *J Health Care Poor Underserved* 2013; **24(1)**:359-383.
169. Hoffman S, Wu Y, Lahuerta M, Kulkarni SG, Nuwagaba-Biribonwoha H, Sadr WE, *et al.* Advanced disease at enrollment in HIV care in four sub-Saharan African countries: change from 2006 to 2011 and multilevel predictors in 2011. *AIDS* 2014; **28(16)**:2429-2438.
170. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002-2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; **60(7)**:1120-1127.
171. Ford N, Mills EJ, Egger M. Editorial commentary: immunodeficiency at start of antiretroviral therapy: the persistent problem of late presentation to care. *Clin Infect Dis* 2015; **60(7)**:1128-1130.
172. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2008; **22(15)**:1897-1908.
173. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Iwuji CC, Newell ML. Reduction in early mortality on antiretroviral therapy for adults in rural South Africa since change in CD4+ cell count eligibility criteria. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65(1)**:e17-e24.



174. Genberg BL, Naanyu V, Wachira J, Hogan JW, Sang E, Nyambura M, *et al.* Linkage to and engagement in HIV care in western Kenya: An observational study using population-based estimates from home-based counseling and testing. *Lancet HIV* 2015; **2(1)**:e20-e26.
175. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc* 2012; **15(2)**:17383.
176. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Access to antiretroviral therapy in Africa: status report on progress towards the 2015 targets. In: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
177. Barth RE, van der Loeff MF, Schuurman R, Hoepelman AI, Wensing AM. Virological follow-up of adult patients in antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; **10(3)**:155-166.
178. Fox MP, Rosen S. Retention of Adult Patients on Antiretroviral Therapy in Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-analysis 2008-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; **69(1)**:98-108.
179. Clouse K, Pettifor AE, Maskew M, Bassett J, Van RA, Behets F, *et al.* Patient retention from HIV diagnosis through one year on antiretroviral therapy at a primary health care clinic in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62(2)**:e39-e46.
180. Bassett IV, Regan S, Luthuli P, Mbonambi H, Bearnot B, Pendleton A, *et al.* Linkage to care following community-based mobile HIV testing compared with clinic-based testing in Umlazi Township, Durban, South Africa. *HIV Med* 2014; **15(6)**:367-372.
181. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med* 2011; **8(7)**:e1001056.
182. Fox MP, Larson B, Rosen S. Defining retention and attrition in pre-antiretroviral HIV care: proposals based on experience in Africa. *Trop Med Int Health* 2012; **17(10)**:1235-1244.
183. ONUSIDA. 90-90-90: une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du SIDA. In: Geneva; 2014.
184. Maman D, Zeh C, Mukui I, Kirubi B, Masson S, Opolo V, *et al.* Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; **29(12)**:1557-1565.
185. Desenclos JC. [Contribution of modelization to our knowledge of the spread of infectious diseases and their prevention]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006; **54(2)**:105-109.

186. Keeling MJ, Rohani P. *Modelling infectious diseases in humans and animals*: Princeton: Princeton University Press; 2008.
187. Diekmann O, Heesterbeek JAP. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*: Chichester: John Wiley; 2000.
188. Mishra S, Fisman DN, Boily MC. The ABC of terms used in mathematical models of infectious diseases. *J Epidemiol Community Health* 2011; **65(1)**:87-94.
189. Heesterbeek H, Anderson RM, Andreasen V, Bansal S, De AD, Dye C, *et al.* Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science* 2015; **347(6227)**:aaa4339.
190. Valleron AJ. *L'épidémiologie humaine: conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques*: Rapport sur la science et la technologie N°23. Académie des sciences; 2006.
191. Bacaer N. *Histoires de mathématiques et de populations*. Paris: Le sel et le fer. Cassini; 2008.
192. Dabis F, Desenclos JC. *Epidémiologie de terrain - Méthodes et applications*: John Libbey Eurotext; 2012.
193. Brookmeyer R. AIDS, epidemics, and statistics. *Biometrics* 1996; **52(3)**:781-796.
194. Nishiura H. Lessons from previous predictions of HIV/AIDS in the United States and Japan: epidemiologic models and policy formulation. *Epidemiol Perspect Innov* 2007; **4**:3.
195. Kretzschmar M, Jager JC, Reinking DP, Van ZG, Brouwers H. The basic reproduction ratio  $R_0$  for a sexually transmitted disease in a pair formation model with two types of pairs. *Math Biosci* 1994; **124(2)**:181-205.
196. Kretzschmar M, Dietz K. The effect of pair formation and variable infectivity on the spread of an infection without recovery. *Math Biosci* 1998; **148(1)**:83-113.
197. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G, *et al.* The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet* 2011; **378(9787)**:256-268.
198. Chen MI, Ghani AC, Edmunds WJ. A metapopulation modelling framework for gonorrhoea and other sexually transmitted infections in heterosexual populations. *J R Soc Interface* 2009; **6(38)**:775-791.
199. Mc Callum H, Barlow N, Hone J. How should pathogen transmission be modelled? *TRENDS in Ecology and Evolution* 2001; **16(6)**:295-300.
200. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*: Oxford: Oxford University Press; 1991.

201. Read JM, Eames KT, Edmunds WJ. Dynamic social networks and the implications for the spread of infectious disease. *J R Soc Interface* 2008; **5(26)**:1001-1007.
202. Read JM, Keeling MJ. Disease evolution on networks: the role of contact structure. *Proc Biol Sci* 2003; **270(1516)**:699-708.
203. Railsback SF, Grimm V. *Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction*: Princeton and Oxford: Princeton University Press; 2012.
204. Garnett GP, Cousens S, Hallett TB, Steketee R, Walker N. Mathematical models in the evaluation of health programmes. *Lancet* 2011; **378(9790)**:515-525.
205. Abuelezam NN, Rough K, Seage GR, III. Individual-based simulation models of HIV transmission: reporting quality and recommendations. *PLoS One* 2013; **8(9)**:e75624.
206. Iacus SM. *Simulation and Inference for Stochastic Differential Equations*: Springer-Verlag New York; 2008.
207. Gillespie DT. Stochastic simulation of chemical kinetics. *Annu Rev Phys Chem* 2007; **58**:35-55.
208. Pineda-Krch M. GillespieSSA: Implementing the Stochastic Simulation Algorithm in R. *Journal of Statistical Software* 2008; **25(12)**.
209. Pineda-Krch M. GillespieSSA: Gillespie's Stochastic Simulation Algorithm (SSA). *R package version 0 5-4* 2010.
210. McEvoy M, Tillett HE. Some problems in the prediction of future numbers of cases of the acquired immunodeficiency syndrome in the UK. *Lancet* 1985; **2(8454)**:541-542.
211. Curran JW, Morgan WM, Hardy AM, Jaffe HW, Darrow WW, Dowdle WR. The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. *Science* 1985; **229(4720)**:1352-1357.
212. Bregman DJ, Langmuir AD. Farr's law applied to AIDS projections. *JAMA* 1990; **263(11)**:1522-1525.
213. Colchero MA, Caro-Vega YN, Sanchez-Gonzalez G, Bautista-Arredondo S. A literature review of reporting standards of HIV progression models. *AIDS* 2012; **26(11)**:1335-1344.
214. Marks AJ, Pillay D, McLean AR. The effect of intrinsic stochasticity on transmitted HIV drug resistance patterns. *J Theor Biol* 2010; **262(1)**:1-13.
215. Zhao Y, Dimitrov DT, Liu H, Kuang Y. Mathematical insights in evaluating state dependent effectiveness of HIV prevention interventions. *Bull Math Biol* 2013; **75(4)**:649-675.

216. Zeh C, Maman D, Omondi H, Morwabe A, Odhiambo C, Kirubi B, *et al.* False Recent Rates for Two Recent Infection Testing Algorithms, South Nyanza, Kenya. *Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, February 23-26, 2015 Seattle, WA, USA Oral presentation 2015.*
217. Duong YT, Qiu M, De AK, Jackson K, Dobbs T, Kim AA, *et al.* Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting-antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One* 2012; **7(3)**:e33328.
218. Longosz AF, Morrison CS, Chen PL, Arts E, Nankya I, Salata RA, *et al.* Immune responses in Ugandan women infected with subtypes A and D HIV using the BED capture immunoassay and an antibody avidity assay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65(4)**:390-396.
219. Longosz AF, Mehta SH, Kirk GD, Margolick JB, Brown J, Quinn TC, *et al.* Incorrect identification of recent HIV infection in adults in the United States using a limiting-antigen avidity assay. *AIDS* 2014; **28(8)**:1227-1232.
220. Kassanjee R, Pilcher CD, Keating SM, Facente SN, McKinney E, Price MA, *et al.* Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS* 2014; **28(16)**:2439-2449.
221. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. In: Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
222. Hargreaves JR, Bonell CP, Morison LA, Kim JC, Phetla G, Porter JD, *et al.* Explaining continued high HIV prevalence in South Africa: socioeconomic factors, HIV incidence and sexual behaviour change among a rural cohort, 2001-2004. *AIDS* 2007; **21 Suppl 7**:S39-S48.
223. Barnighausen T, Hosegood V, Timaeus IM, Newell ML. The socioeconomic determinants of HIV incidence: evidence from a longitudinal, population-based study in rural South Africa. *AIDS* 2007; **21 Suppl 7**:S29-S38.
224. Rehle T, Johnson L, Hallett T, Mahy M, Kim A, Odido H, *et al.* A Comparison of South African National HIV Incidence Estimates: A Critical Appraisal of Different Methods. *PLoS One* 2015; **10(7)**:e0133255.
225. Mossong J, Grapsa E, Tanser F, Barnighausen T, Newell ML. Modelling HIV incidence and survival from age-specific seroprevalence after antiretroviral treatment scale-up in rural South Africa. *AIDS* 2013; **27(15)**:2471-2479.
226. World Health Organization. When and how to use assays for recent infection to estimate HIV incidence at a population level . In: 2011.
227. Daar ES, Little S, Pitt J, Santangelo J, Ho P, Harawa N, *et al.* Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001; **134(1)**:25-29.

228. Fiscus SA, Pilcher CD, Miller WC, Powers KA, Hoffman IF, Price M, *et al.* Rapid, real-time detection of acute HIV infection in patients in Africa. *J Infect Dis* 2007; **195(3)**:416-424.
229. Kim HY, Hudgens MG, Dreyfuss JM, Westreich DJ, Pilcher CD. Comparison of group testing algorithms for case identification in the presence of test error. *Biometrics* 2007; **63(4)**:1152-1163.
230. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; **17(13)**:1871-1879.
231. Kim AA, Nganga L, Mukui I, Wamicwe J, Mwanyumba S, Bowen N, *et al.* Estimating national coverage of antiretroviral therapy among HIV-infected persons using multiple methods, Kenya 2012. *Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, & Prevention July 19-22, 2015*; **Abstract no. TUAD0103**.
232. Misiri HE, Edriss A, Aalen OO, Dahl FA. Estimation of HIV incidence in Malawi from cross-sectional population-based sero-prevalence data. *J Int AIDS Soc* 2012; **15(1)**:14.
233. Hallett TB, Zaba B, Todd J, Lopman B, Mwita W, Biraro S, *et al.* Estimating incidence from prevalence in generalised HIV epidemics: methods and validation. *PLoS Med* 2008; **5(4)**:e80.
234. Kenya Ministry of Health National AIDS and STD Control Programme. National guidance for voluntary male circumcision in Kenya. In: 2008.
235. Barnabas R, Ying R, van Rooyen H., Murnane PM, Hughes J, Baeten J, *et al.* Use of HIV viral-load suppression to estimate the effect of community-wide home-based HIV counselling and testing and linkage to antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa: a mathematical modelling analysis. *Lancet* 2013; **382(S6)**.
236. Estill J, Aubriere C, Egger M, Johnson L, Wood R, Garone D, *et al.* Viral load monitoring of antiretroviral therapy, cohort viral load and HIV transmission in Southern Africa: a mathematical modelling analysis. *AIDS* 2012; **26(11)**:1403-1413.
237. Castel AD, Befus M, Willis S, Griffin A, West T, Hader S, *et al.* Use of the community viral load as a population-based biomarker of HIV burden. *AIDS* 2012; **26(3)**:345-353.
238. Hontelez JA, de Vlas SJ, Tanser F, Bakker R, Barnighausen T, Newell ML, *et al.* The impact of the new WHO antiretroviral treatment guidelines on HIV epidemic dynamics and cost in South Africa. *PLoS One* 2011; **6(7)**:e21919.

239. Hayes R, Fidler S, Cori A, Fraser C, Floyd S, Ayles H, *et al.* HIV treatment-as-prevention research: taking the right road at the crossroads. *PLoS Med* 2015; **12(3)**:e1001800.
240. Alistar SS, Grant PM, Bendavid E. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *BMC Med* 2014; **12**:46.
241. Smith JA, Sharma M, Levin C, Baeten JM, van RH, Celum C, *et al.* Cost-effectiveness of community-based strategies to strengthen the continuum of HIV care in rural South Africa: a health economic modelling analysis. *Lancet HIV* 2015; **2(4)**:e159-e168.
242. Ross E, Tanser F, Pei P, Newell ML, Losina E, Thiebaut R, *et al.* The impact of the 2013 WHO antiretroviral therapy guidelines on the feasibility of HIV population prevention trials. *HIV Clin Trials* 2014; **15(5)**:185-198.
243. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* 2008; **198(5)**:687-693.
244. Bellan SE, Dushoff J, Galvani AP, Meyers LA. Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts. *PLoS Med* 2015; **12(3)**:e1001801.
245. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011; **364(20)**:1943-1954.
246. Hayes RJ, White RG. Role of acute infection in HIV transmission. *Lancet* 2011; **378(9807)**:1913-1914.
247. Williams BG, Granich R, Dye C. Role of acute infection in HIV transmission. *Lancet* 2011; **378(9807)**:1913-1915.
248. Cohen MS, Dye C, Fraser C, Miller WC, Powers KA, Williams BG. HIV treatment as prevention: debate and commentary--will early infection compromise treatment-as-prevention strategies? *PLoS Med* 2012; **9(7)**:e1001232.
249. Eaton JW, Hallett TB. Why the proportion of transmission during early-stage HIV infection does not predict the long-term impact of treatment on HIV incidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; **111(45)**:16202-16207.
250. Powers KA, Cohen MS. Acute HIV-1 infection in sub-Saharan Africa: a common occurrence overlooked. *AIDS* 2014; **28(9)**:1365-1367.
251. Powers KA, Kretzschmar ME, Miller WC, Cohen MS. Impact of early-stage HIV transmission on treatment as prevention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; **111(45)**:15867-15868.
252. Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ* 2006; **332(7541)**:605-607.

253. Eaton LA, Kalichman S. Risk compensation in HIV prevention: implications for vaccines, microbicides, and other biomedical HIV prevention technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; **4(4)**:165-172.
254. Wilson DP. HIV treatment as prevention: natural experiments highlight limits of antiretroviral treatment as HIV prevention. *PLoS Med* 2012; **9(7)**:e1001231.
255. Lockman S, Sax P. Treatment-for-prevention: clinical considerations. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; **7(2)**:131-139.
256. Venkatesh KK, Flanigan TP, Mayer KH. Is expanded HIV treatment preventing new infections? Impact of antiretroviral therapy on sexual risk behaviors in the developing world. *AIDS* 2011; **25(16)**:1939-1949.
257. Berhan A, Berhan Y. Is the Sexual Behaviour of HIV Patients on Antiretroviral therapy safe or risky in Sub-Saharan Africa? Meta-Analysis and Meta-Regression. *AIDS Res Ther* 2012; **9(1)**:14.
258. Kaye DK, Kakaire O, Osinde MO, Lule JC, Kakande N. The impact of highly active antiretroviral therapy on high-risk behaviour of HIV-infected patients in sub-Saharan Africa. *J Infect Dev Ctries* 2013; **7(6)**:436-447.
259. Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Desgrees-du-Lou A, N'takpe JB, *et al.* Decrease in sexual risk behaviours after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Cote d'Ivoire. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:18977.
260. Baggaley RF, Powers KA, Boily MC. What do mathematical models tell us about the emergence and spread of drug-resistant HIV? *Curr Opin HIV AIDS* 2011; **6(2)**:131-140.
261. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, Bennett D, Vitoria M, Cambiano V, *et al.* Effect on transmission of HIV-1 resistance of timing of implementation of viral load monitoring to determine switches from first to second-line antiretroviral regimens in resource-limited settings. *AIDS* 2011; **25(6)**:843-850.
262. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Pillay D, Perriens JH, Venter F, *et al.* Predicted levels of HIV drug resistance: potential impact of expanding diagnosis, retention, and eligibility criteria for antiretroviral therapy initiation. *AIDS* 2014; **28 Suppl 1**:S15-S23.
263. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Lundgren JD, Phillips A. Transmission of drug resistant HIV and its potential impact on mortality and treatment outcomes in resource-limited settings. *J Infect Dis* 2013; **207 Suppl 2**:S57-S62.
264. Tumwesigye E, Wana G, Kasasa S, Muganzi E, Nuwaha F. High uptake of home-based, district-wide, HIV counseling and testing in Uganda. *AIDS Patient Care STDS* 2010; **24(11)**:735-741.

265. Tumwebaze H, Tumwesigye E, Baeten JM, Kurth AE, Revall J, Murnane PM, *et al.* Household-based HIV counseling and testing as a platform for referral to HIV care and medical male circumcision in Uganda: a pilot evaluation. *PLoS One* 2012; **7(12)**:e51620.
266. Sabapathy K, Van den Bergh R, Fidler S, Hayes R, Ford N. Uptake of home-based voluntary HIV testing in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; **9(12)**:e1001351.
267. van Rooyen H., Barnabas RV, Baeten JM, Phakathi Z, Joseph P, Krows M, *et al.* High HIV testing uptake and linkage to care in a novel program of home-based HIV counseling and testing with facilitated referral in KwaZulu-Natal, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **64(1)**:e1-e8.
268. Suthar AB, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK, *et al.* Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med* 2013; **10(8)**:e1001496.
269. Barnabas RV, van RH, Tumwesigye E, Murnane PM, Baeten JM, Humphries H, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy and viral suppression after home HIV testing and counselling in KwaZulu-Natal, South Africa, and Mbarara district, Uganda: a prospective, observational intervention study. *Lancet HIV* 2014; **1(2)**:e68-e76.
270. Labhardt ND, Motlomelo M, Cerutti B, Pfeiffer K, Kamele M, Hobbins MA, *et al.* Home-based versus mobile clinic HIV testing and counseling in rural Lesotho: a cluster-randomized trial. *PLoS Med* 2014; **11(12)**:e1001768.
271. Bigogo G, Amolloh M, Laserson KF, Audi A, Aura B, Dalal W, *et al.* The impact of home-based HIV counseling and testing on care-seeking and incidence of common infectious disease syndromes in rural western Kenya. *BMC Infect Dis* 2014; **14**:376.
272. Wachira J, Ndege S, Koech J, Vreeman RC, Ayuo P, Braitstein P. HIV testing uptake and prevalence among adolescents and adults in a large home-based HIV testing program in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **65(2)**:e58-e66.
273. Dodd PJ, Garnett GP, Hallett TB. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS* 2010; **24(5)**:729-735.
274. Larson BA, Schnippel K, Ndibongo B, Xulu T, Brennan A, Long L, *et al.* Rapid point-of-care CD4 testing at mobile HIV testing sites to increase linkage to care: an evaluation of a pilot program in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **61(2)**:e13-e17.
275. Jani IV, Siteo NE, Alfai ER, Chongo PL, Quevedo JI, Rocha BM, *et al.* Effect of point-of-care CD4 cell count tests on retention of patients and rates of



- antiretroviral therapy initiation in primary health clinics: an observational cohort study. *Lancet* 2011; **378(9802)**:1572-1579.
276. Killam WP, Tambatamba BC, Chintu N, Rouse D, Stringer E, Bweupe M, *et al.* Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS* 2010; **24(1)**:85-91.
277. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Treatment 2015. *Geneva, Switzerland* 2012.
278. Suthar AB, Rutherford GW, Horvath T, Doherty MC, Negussie EK. Improving antiretroviral therapy scale-up and effectiveness through service integration and decentralization. *AIDS* 2014; **28 Suppl 2**:S175-S185.
279. McGuire M, Pinoges L, Kanapathipillai R, Munyenyembe T, Huckabee M, Makombe S, *et al.* Treatment initiation, program attrition and patient treatment outcomes associated with scale-up and decentralization of HIV care in rural Malawi. *PLoS One* 2012; **7(10)**:e38044.
280. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *J Infect Dis* 2007; **196 Suppl 3**:S464-S468.
281. Crowley T, Mayers P. Trends in task shifting in HIV treatment in Africa: Effectiveness, challenges and acceptability to the health professions. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2015; **7(1)**:E1-E9.
282. Brennan AT, Long L, Maskew M, Sanne I, Jaffray I, MacPhail P, *et al.* Outcomes of stable HIV-positive patients down-referred from a doctor-managed antiretroviral therapy clinic to a nurse-managed primary health clinic for monitoring and treatment. *AIDS* 2011; **25(16)**:2027-2036.
283. Kilmarx PH, Mutasa-Apollo T. Patching a leaky pipe: the cascade of HIV care. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; **8(1)**:59-64.
284. Chaiyachati KH, Ogbuaji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Barnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS* 2014; **28 Suppl 2**:S187-S204.
285. Okeke NL, Ostermann J, Thielman NM. Enhancing linkage and retention in HIV care: a review of interventions for highly resourced and resource-poor settings. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; **11(4)**:376-392.
286. Estill J, Egger M, Blaser N, Vizcaya LS, Garone D, Wood R, *et al.* Cost-effectiveness of point-of-care viral load monitoring of antiretroviral therapy in resource-limited settings: mathematical modelling study. *AIDS* 2013; **27(9)**:1483-1492.
287. Braithwaite RS, Nucifora KA, Toohey C, Kessler J, Uhler LM, Mentor SM, *et al.* How do different eligibility guidelines for antiretroviral therapy affect the cost-

- effectiveness of routine viral load testing in sub-Saharan Africa? *AIDS* 2014; **28 Suppl 1**:S73-S83.
288. Keebler D, Revill P, Braithwaite S, Phillips A, Blaser N, Borquez A, *et al.* Cost-effectiveness of different strategies to monitor adults on antiretroviral treatment: a combined analysis of three mathematical models. *Lancet Glob Health* 2014; **2(1)**:e35-e43.
289. Sawe F, *et al.* Superiority of routine viral load monitoring in rural Kenya: the Kericho CLinic-based ART Diagnosed Evaluation (CLADE) Trial. *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta* 2013.
290. Alsallaq RA, Cash B, Weiss HA, Longini IM, Jr., Omer SB, Wawer MJ, *et al.* Quantitative assessment of the role of male circumcision in HIV epidemiology at the population level. *Epidemics* 2009; **1(3)**:139-152.
291. Boily MC, Desai K, Masse B, Gumel A. Incremental role of male circumcision on a generalised HIV epidemic through its protective effect against other sexually transmitted infections: from efficacy to effectiveness to population-level impact. *Sex Transm Infect* 2008; **84 Suppl 2**:ii28-ii34.
292. Clark SJ, Eaton JW, Elmquist MM, Ottenweiller NR, Snavely JK. Demographic Consequences of HIV Epidemics and Effects of Different Male Circumcision Intervention Designs: Suggestive Findings from Microsimulation. In: Working Paper no. 85; 2008.
293. Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Nalugoda F, Watya S, *et al.* The impact of male circumcision on HIV incidence and cost per infection prevented: a stochastic simulation model from Rakai, Uganda. *AIDS* 2007; **21(7)**:845-850.
294. Hallett TB, Singh K, Smith JA, White RG, Abu-Raddad LJ, Garnett GP. Understanding the impact of male circumcision interventions on the spread of HIV in southern Africa. *PLoS One* 2008; **3(5)**:e2212.
295. Londish GJ, Murray JM. Significant reduction in HIV prevalence according to male circumcision intervention in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2008; **37(6)**:1246-1253.
296. Nagelkerke NJ, Moses S, de Vlas SJ, Bailey RC. Modelling the public health impact of male circumcision for HIV prevention in high prevalence areas in Africa. *BMC Infect Dis* 2007; **7**:16.
297. White RG, Glynn JR, Orroth KK, Freeman EE, Bakker R, Weiss HA, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in sub-Saharan Africa: who, what and when? *AIDS* 2008; **22(14)**:1841-1850.
298. Williams BG, Lloyd-Smith JO, Gouws E, Hankins C, Getz WM, Hargrove J, *et al.* The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med* 2006; **3(7)**:e262.

299. Hallett TB, Alsallaq RA, Baeten JM, Weiss H, Celum C, Gray R, *et al.* Will circumcision provide even more protection from HIV to women and men? New estimates of the population impact of circumcision interventions. *Sex Transm Infect* 2011; **87(2)**:88-93.
300. Galbraith JS, Ochieng A, Mwalili S, Emusu D, Mwandu Z, Kim AA, *et al.* Status of voluntary medical male circumcision in Kenya: findings from 2 nationally representative surveys in Kenya, 2007 and 2012. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **66 Suppl 1**:S37-S45.
301. Agot KE, Kiarie JN, Nguyen HQ, Odhiambo JO, Onyango TM, Weiss NS. Male circumcision in Siaya and Bondo Districts, Kenya: prospective cohort study to assess behavioral disinhibition following circumcision. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **44(1)**:66-70.
302. Mattson CL, Campbell RT, Bailey RC, Agot K, Ndinya-Achola JO, Moses S. Risk compensation is not associated with male circumcision in Kisumu, Kenya: a multi-faceted assessment of men enrolled in a randomized controlled trial. *PLoS One* 2008; **3(6)**:e2443.
303. Westercamp N, Agot K, Jaoko W, Bailey RC. Risk compensation following male circumcision: results from a two-year prospective cohort study of recently circumcised and uncircumcised men in Nyanza Province, Kenya. *AIDS Behav* 2014; **18(9)**:1764-1775.
304. Abbas UL, Anderson RM, Mellors JW. Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on HIV-1 transmission in resource-limited settings. *PLoS One* 2007; **2(9)**:e875.
305. Pretorius C, Stover J, Bollinger L, Bacaer N, Williams B. Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa. *PLoS One* 2010; **5(11)**:e13646.
306. Hallett TB, Baeten JM, Heffron R, Barnabas R, de Bruyn G., Cremin I, *et al.* Optimal uses of antiretrovirals for prevention in HIV-1 serodiscordant heterosexual couples in South Africa: a modelling study. *PLoS Med* 2011; **8(11)**:e1001123.
307. Cox AP, Foss AM, Shafer LA, Nsubuga RN, Vickerman P, Hayes RJ, *et al.* Attaining realistic and substantial reductions in HIV incidence: model projections of combining microbicide and male circumcision interventions in rural Uganda. *Sex Transm Infect* 2011; **87(7)**:635-639.
308. Williams BG, Abdool Karim SS, Karim QA, Gouws E. Epidemiological impact of tenofovir gel on the HIV epidemic in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **58(2)**:207-210.
309. Boily MC, Dimitrov D, Abdool Karim SS, Masse B. The future role of rectal and vaginal microbicides to prevent HIV infection in heterosexual populations: implications for product development and prevention. *Sex Transm Infect* 2011; **87(7)**:646-653.

310. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CA, Cambiano V, Eaton JW, *et al.* Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS* 2013; **27(18)**:2943-2951.
311. Verguet S, Stalcup M, Walsh JA. Where to deploy pre-exposure prophylaxis (PrEP) in sub-Saharan Africa? *Sex Transm Infect* 2013; **89(8)**:628-634.
312. Nichols BE, Boucher CA, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Baltussen R, *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV-1 infections in rural Zambia: a modeling study. *PLoS One* 2013; **8(3)**:e59549.
313. Terris-Prestholt F, Foss AM, Cox AP, Heise L, Meyer-Rath G, Delany-Moretlwe S, *et al.* Cost-effectiveness of tenofovir gel in urban South Africa: model projections of HIV impact and threshold product prices. *BMC Infect Dis* 2014; **14**:14.
314. Rahman SM, Vaidya NK, Zou X. Impact of Tenofovir gel as a PrEP on HIV infection: a mathematical model. *J Theor Biol* 2014; **347**:151-159.
315. Ying R, Sharma M, Heffron R, Celum CL, Baeten JM, Katabira E, *et al.* Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis targeted to high-risk serodiscordant couples as a bridge to sustained ART use in Kampala, Uganda. *J Int AIDS Soc* 2015; **18(4 Suppl 3)**:20013.
316. Cremin I, Morales F, Jewell BL, O'Reilly KR, Hallett TB. Seasonal PrEP for partners of migrant miners in southern Mozambique: a highly focused PrEP intervention. *J Int AIDS Soc* 2015; **18(4 Suppl 3)**:19946.
317. Cremin I, Hallett TB. Estimating the range of potential epidemiological impact of pre-exposure prophylaxis: run-away success or run-away failure? *AIDS* 2015; **29(6)**:733-738.
318. Nichols BE, Baltussen R, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Boucher CA, *et al.* Cost-effectiveness of PrEP in HIV/AIDS control in Zambia: a stochastic league approach. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **66(2)**:221-228.
319. Vissers DC, Voeten HA, Nagelkerke NJ, Habbema JD, de Vlas SJ. The impact of pre-exposure prophylaxis (PrEP) on HIV epidemics in Africa and India: a simulation study. *PLoS One* 2008; **3(5)**:e2077.
320. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. *J Infect Dis* 2013; **208(2)**:224-234.
321. Dimitrov D, Boily MC, Brown ER, Hallett TB. Analytic review of modeling studies of ARV Based PrEP interventions reveals strong influence of drug-resistance assumptions on the population-level effectiveness. *PLoS One* 2013; **8(11)**:e80927.

322. Schwartlander B, Stover J, Hallett T, Atun R, Avila C, Gouws E, *et al.* Towards an improved investment approach for an effective response to HIV/AIDS. *Lancet* 2011; **377(9782)**:2031-2041.
323. Kurth AE, Celum C, Baeten JM, Vermund SH, Wasserheit JN. Combination HIV prevention: significance, challenges, and opportunities. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; **8(1)**:62-72.
324. Vermund SH, Hayes RJ. Combination prevention: new hope for stopping the epidemic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; **10(2)**:169-186.
325. Jones A, Cremin I, Abdullah F, Idoko J, Cherutich P, Kilonzo N, *et al.* Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention. *Lancet* 2014; **384(9939)**:272-279.
326. Brown JL, Sales JM, DiClemente RJ. Combination HIV prevention interventions: the potential of integrated behavioral and biomedical approaches. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; **11(4)**:363-375.
327. Supervie V, Barrett M, Kahn JS, Musuka G, Moeti TL, Busang L, *et al.* Modeling dynamic interactions between pre-exposure prophylaxis interventions & treatment programs: predicting HIV transmission & resistance. *Sci Rep* 2011; **1**:185.
328. Coffee M, Lurie MN, Garnett GP. Modelling the impact of migration on the HIV epidemic in South Africa. *AIDS* 2007; **21(3)**:343-350.
329. Glynn JR, Ponnighaus J, Crampin AC, Sibande F, Sichali L, Nkhosa P, *et al.* The development of the HIV epidemic in Karonga District, Malawi. *AIDS* 2001; **15(15)**:2025-2029.

## Liste des publications

### Publications dans le cadre de la thèse

Acceptée :

**Blaizot S**, Riche B, Maman D, Mukui I, Kirubi B, Etard JF, Ecochard R. Estimation and Short-Term Prediction of the Course of the HIV Epidemic Using Demographic and Health Survey Methodology-Like Data. PLoS One 2015; 10(6):e0130387.

En cours :

**Blaizot S**, Maman D, Riche B, Mukui I, Kirubi B, Ecochard R, Etard JF. Impact of multiple interventions on HIV incidence in a hyperendemic region in western Kenya. *Under review in BMC Infectious Diseases*.

**Blaizot S**, Kim AA, Zeh C, Riche B, Maman D, De Cock KM, Etard JF, Ecochard R. Estimating HIV incidence using a cross-sectional survey: comparison of three approaches in a hyperendemic setting.

**Blaizot S**, Riche B, Maman D, Etard JF, Ecochard R. Measuring HIV incidence: methods and issues.

**Blaizot S**, Riche B, Sta A, Maman D, Ecochard R, Etard JF. Time delay expected between the implementation of the 2013 WHO guidelines and of an universal treatment strategy on the short term.

### Communications orales dans le cadre de la thèse

**Blaizot S**, Riche B, Maman D, Etard JF, Ecochard R. Evaluation de l'incidence de l'infection par le VIH à partir d'une enquête transversale en population. 9emes Rencontres Nord-Sud IMEA/IRD-UMI 233/ESTHER Paris (France) 2014; Communication orale.

**Blaizot S**, Riche B, Maman D, Etard JF, Ecochard R. Predictive model of the HIV epidemic in hyper-endemic settings. International Biometric Conference, Florence (Italy), 6-11 July 2014; Oral Presentation.

### Communications affichées dans le cadre de la thèse

**Blaizot S**, Riche B, Sta A, Maman D, Ecochard R, Etard JF. Impact potentiel de l'implémentation des recommandations OMS 2013 et d'une stratégie de traitement universel

sur l'incidence du VIH dans une région hyper-endémique au Kenya : étude par modélisation mathématique. Séminaire ANRS : « VIH : Traitement universel précoce, de la théorie à la pratique ». Paris (France) 24-25 septembre 2015; Poster.

**Blaizot S**, Riche B, Maman D, Etard JF, Ecochard R. A predictive model of the HIV epidemic in hyperendemic settings. 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Vienna (Austria), 24-28 August 2014; Poster.

**Blaizot S**, Riche B, Dany A, Maman D, Etard JF, Ecochard R. Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH à partir d'une enquête transversale. Université des Jeunes Chercheurs (Sidaction) 2013, Carry-le-Rouet (France), Octobre 2013; Poster.

### Autres publications

**Blaizot S**, Papon F, Haddak MM, Amoros E. Injury incidence rates of cyclists compared to pedestrians, car occupants and powered two-wheeler riders, using a medical registry and mobility data, Rhone County, France. *Accid Anal Prev* 2013; 58:35-45.

Szulc P, **Blaizot S**, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res* 2013; 28(1):169-178.

**Blaizot S**, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R, Szulc P. Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance--the STRAMBO study. *Osteoporos Int* 2012; 23(12):2785-2796.

Rolland T, Boutroy S, Vilayphiou N, **Blaizot S**, Chapurlat R, Szulc P. Poor trabecular microarchitecture at the distal radius in older men with increased concentration of high-sensitivity C-reactive protein--the STRAMBO study. *Calcif Tissue Int* 2012; 90(6):496-506.

**Blaizot S**, Delmas PD, Marchand F, Chapurlat R, Szulc P. Risk factors for peripheral fractures vary by age in older men--the prospective MINOS study. *Osteoporos Int* 2011; 22(6):1755-1764.

Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, Varennes A, Richard M, **Blaizot S**, et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(1):151-159.

## Annexes

### Annexe 1. Supplementary materials of « Estimating HIV incidence using a cross-sectional survey: comparison of three approaches in a hyperendemic setting, Ndhiwa sub-county, Kenya, 2012 »

#### Technical appendix

##### 1. Details on the calculation of the probability-based incidence formula

Two cross-sectional surveys of HIV prevalence were performed in a given population in years  $t-\delta$  and  $t$ ,  $\delta$  being the time elapsed between the two surveys. In absence of in- and out-migrations or if they balanced themselves, the probability of an individual to be infected and alive at age  $a$  in  $t$  can be written as a function of the probability to be infected and alive at age  $a-\delta$  in  $t-\delta$ , the probability of acquiring HIV infection, and the probability to be still alive in  $t$ :

$$\begin{aligned}
 & P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) \\
 &= P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \cap \text{infected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) + \\
 & \quad P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \cap \text{uninfected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) \\
 &= P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \mid \text{infected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) \cdot P(\text{infected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) + \\
 & \quad P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \mid \text{uninfected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) \cdot P(\text{uninfected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) \\
 &= \exp\left[-\int_{k=t-\delta}^t \mu_{I,a-k,k} dk\right] \cdot P(\text{infected}_{a-1,t-1} \cap \text{alive}_{a-1,t-1}) + \\
 & \quad \left[ \int_{k=t-\delta}^t \exp\left[-\int_{u=t-\delta}^k (\lambda_{a-u,u} + \mu_{S,a-u,u}) du\right] \cdot \lambda_{a-k,k} \cdot \exp\left[-\int_{u=k}^t \mu_{I,a-u,u} du\right] dk \right] \cdot P(\text{uninfected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta})
 \end{aligned}$$

Eq. S1

We assumed that the mortality rate is not immediately varied within the year following infection, in this case,  $\mu_t = \mu_S$  in the second term in Eq. S1.

The observed prevalence in the cross-sectional survey performed in  $t$  can be written as follows:

$$p(a,t) = P(\text{infected}_{a,t} \mid \text{alive}_{a,t} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) = \frac{P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \mid \text{alive}_{a-\delta,t-\delta})}{P(\text{alive}_{a,t} \mid \text{alive}_{a-\delta,t-\delta})}$$

The numerator is given by Eq. S1. The denominator is given by:



$$P(\text{alive}_{a,t} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) = \exp\left[-\int_{k=t-\delta}^t \mu_{I,a-\delta+k,k} dk\right] \cdot P(\text{infected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) + \\ \exp\left[-\int_{k=t-\delta}^t \mu_{S,a-\delta+k,k} dk\right] \cdot P(\text{uninfected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta})$$

Using external information on mortality rates in HIV-infected and HIV-uninfected individuals, the parameter  $\lambda$  can be estimated by maximum likelihood assuming that the number of infected individuals follows a binomial distribution.

Under the assumption that the incidence and mortality rates are constant during the interval  $\delta$ , Eq. S1 can be written as follows, with  $\delta=l$ :

$$P(\text{infected}_{a,t} \cap \text{alive}_{a,t} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) = \\ \exp[-\mu_{I,a-\delta} \cdot \delta] \cdot P(\text{infected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta}) + \\ \exp[-\mu_{S,a-\delta} \cdot \delta] \cdot (1 - \exp[-\lambda_{a-\delta} \cdot \delta]) \cdot P(\text{uninfected}_{a-\delta,t-\delta} \cap \text{alive}_{a-\delta,t-\delta})$$

## 2. Calculation of the cumulative incidence

The cumulative incidence was calculated using the following formula:

$$1 - \exp(-\hat{A}(a))$$

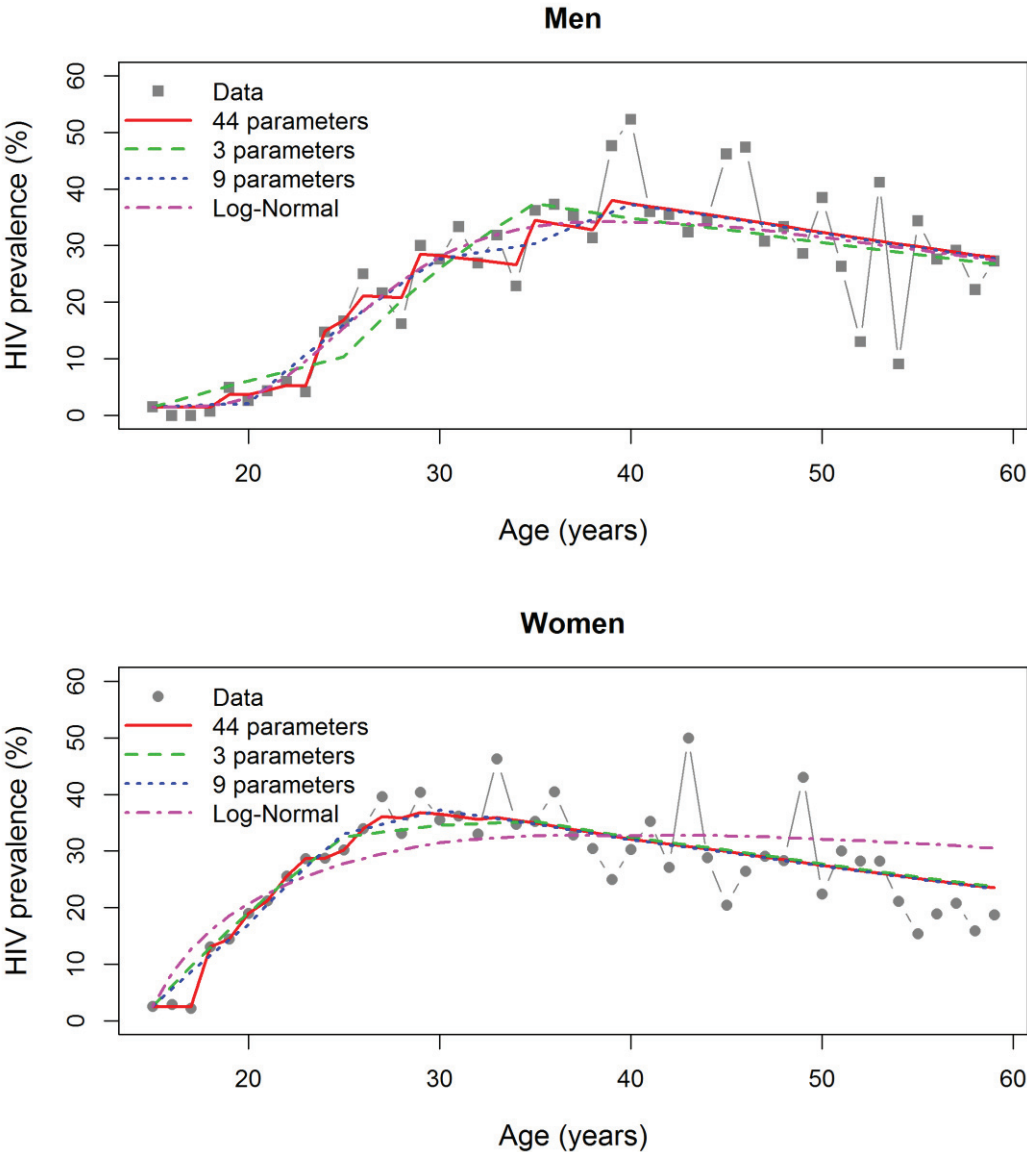
where  $\hat{A}(a) = \sum_{u \leq a} \hat{\lambda}_u = \sum_{u \leq a} \left( \frac{R_u}{PY_u} \right)$ ,  $R$  is the number of incident cases and  $PY$  the number of person-time at risk of infection. The confidence interval for  $\hat{A}$  was calculated using the following formula:

$$\hat{A}(a) \cdot \exp\left(\pm z_{1-\alpha/2} \cdot \frac{\hat{\sigma}(a)}{\hat{A}(a)}\right) \text{ with } \hat{\sigma}^2(a) = \sum_{u \leq a} \left( \frac{R_u}{PY_u^2} \right)$$

Instead of the above formula, we used confidence intervals from bootstrap for the probability-based estimates.

Supplementary figures

Figure S1. Observed and predicted HIV prevalence using the probability-based method



## **Annexe 2. Supplementary materials of « Estimation and short-term prediction of the course of the HIV epidemic using Demographic and Health Survey methodology-like data »**

The model describes HIV transmission, the untreated-disease progression, and ART use in a heterosexual population. It splits the population into compartments according to sex, age, and HIV status. Infected individuals were separated into three compartments according to the CD4 cell count and the ART status: 1) Compartment  $I_1$ : untreated HIV-positive individuals with a CD4 cell count  $> 350$  cells/mm<sup>3</sup>; 2) Compartment  $I_2$ : untreated HIV-positive individuals with a CD4 cell count  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (immunosuppressed individuals); and, 3) Compartment T: HIV-positive individuals under ART. An additional Compartment S was dedicated to HIV-negative (or susceptible) individuals. The model parameters are the following: i) the force of infection ( $\lambda_S$ ); ii) the "immunosuppression rate" ( $\lambda_I$ ); i.e., the rate at which an individual moves from  $> 350$  to  $\leq 350$  CD4 cells/mm<sup>3</sup>; iii) the "treatment rate" ( $\lambda_T$ ) or the ART initiation rate; and, iv) the mortality rate ( $\mu$ ).

We describe here the methodology used to estimate the model parameters (including the data used from the survey and the inference methods used) and provide the differential equations used to predict the short-term spread of the HIV epidemic.

### **Estimation of the force of infection, the immunosuppression rate, and the treatment rate**

#### ***Data used***

We used the HIV status, the self-reported ART status, and the CD4 cell count at the time of the survey to assign each individual to one of the compartments of the model. Then, we used the individuals' histories (self-reported date of the first positive HIV test, date of the last HIV test and its result, date of ART initiation) and the CD4 cell count reduction per year to build a working dataset with the individuals' transitions within the year preceding the survey. We reconstructed only the preceding year to minimize the recall bias and avoid making too strong assumptions about individuals' histories.

More precisely, HIV-negative individuals at the date of the survey were considered as previously HIV-negative. Depending on the date of the first positive HIV test and/or the result of the last HIV test, untreated HIV-positive individuals with CD4 cell counts  $> 350$  cells/mm<sup>3</sup> (Compartment  $I_1$ ) were considered to have been already HIV-positive (positive test result) or HIV-negative (negative test result) one year before the survey. In untreated HIV-positive individuals with CD4 cell counts  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> at the moment of the survey (Compartment  $I_2$ ), the CD4 cell count one year before was obtained by applying a 15% CD4 cell count reduction per year [1]. Depending on the date of ART initiation, treated individuals were

considered to have been already under treatment one year preceding the survey or untreated HIV-positive with CD4 cell counts  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> one year preceding the survey.

Logical or probabilistic rules were applied when the retrospective information was incomplete or lacking (6.3% and 1.2% of all cases, respectively). The logical rules consisted in the following assumptions: i) HIV-positive individuals under a treatment initiated within the previous year were considered to have been HIV-positive one year preceding the survey; ii) untreated HIV-positive individuals with low CD4 cell counts were considered to have been already HIV-positive one year preceding the survey; iii) untreated HIV-positive individuals with high CD4 cell counts but no information about previous testing were considered to have been HIV-positive at least one month preceding the survey.

A sensitivity analysis about the assumption of the CD4 cell count decline was performed assuming a 10% decline per year [2] as well as a 20% decline per year [3].

### *Inference methods*

The individuals' states and the times spent in each state make it possible to estimate the model parameters using a statistical method based on the likelihood decomposition [4,5]. In this method, each state is considered sequentially and the likelihood of the complete model is decomposed into several conditionally independent likelihoods. This decomposition is feasible whenever there are no interactions between the individual courses. Here, the probability of infection for an uninfected individual depends on HIV prevalence. At the estimation step, the period being about one year, the change in prevalence was nearly negligible. Thus, at this step, the force of infection was not split into prevalence and a transmission coefficient.

For example, we consider a sub-model composed of an initial state  $C_1$  and other states  $C_2 \dots C_n$ . Let  $\lambda_{1j}$  be the transition rate between  $C_1$  and another state  $C_j$  to estimate. Over a given period, let  $E_1$  be the time spent at risk in  $C_1$ ,  $N_{1j}$  the number of transitions observed between  $C_1$  and  $C_j$ . Then,  $N_{1j}$  can be modeled as a realization of a Poisson process of mean  $\mu_{1j}$ :

$$\mu_{1j} = E_1 \cdot \lambda_{1j}$$

The conditional log-likelihood of a Poisson distribution is then:

$$LL = N_{1j} \cdot \log(\mu_{1j}) - \mu_{1j}$$

This likelihood was maximized using the Newton-Raphson option of PROC NLP of SAS 9.2 software. The confidence intervals were calculated with Wald method.

We estimated the model parameters in men and women, in three age groups (15-24, 25-34, and 35-59 years), and using a stratification by six "Divisions" (or residence areas).

## Estimation of the mortality rates

The NHIPS survey reported only 37 deaths. This information was not sufficient to estimate accurately the mortality rates with the likelihood decomposition method. Thus, to estimate non-AIDS-related and AIDS-related mortality rates, we used Poisson regression with the overall mortality rates from the Kenyan DHS (KDHS) [6] and external data on the proportion of AIDS-related deaths [7,8]. We noticed that the 37 deaths were compatible with the mortality rates estimated here.

The number of deaths,  $d$ , given the time spent at risk of death,  $E$ , can be described as a Poisson distribution. We assumed that S, I<sub>1</sub>, and T individuals had the same risks of death, that I<sub>2</sub> individuals had an additional risk of death due to AIDS, and that all had the same risk of dying from other causes than AIDS. All the subjects were thus exposed to the overall mortality rate  $\mu_S$  related to other causes of death than AIDS. Moreover, a proportion  $p_{Ndhwa}$  was exposed to an AIDS-related mortality rate  $\delta$ . The Poisson distribution that describes the number of deaths can be further refined: the expected number of deaths within the population is the sum of the number of deaths related to AIDS ( $p_{Ndhwa} \cdot E \cdot \delta$ ) and the number of deaths related to other causes ( $E \cdot \mu_S$ ). The parameter of the Poisson distribution is the expected number of deaths under this assumption; thus:

$$d \sim \text{Poisson}(p_{Ndhwa} \cdot E \cdot \delta + E \cdot \mu_S)$$

Rewriting this equation and using an external estimation of the ratio between AIDS-related and non-AIDS-related mortality rates from [7], denoted  $r^*$ :

$$d \sim \text{Poisson}(E \cdot \mu_S \cdot [p_{Ndhwa} \cdot r^* + 1])$$

We then estimated the mortality rates using:

$$\log(E(d)) = \log(E \cdot [p_{Ndhwa} \cdot r^* + 1]) \text{ for S, I}_1, \text{ and T individuals}$$

$$\text{and } \log(E(d)) = \log\left(E \cdot \left[\frac{p_{Ndhwa} \cdot r^* + 1}{r^* + 1}\right]\right) \text{ for I}_2 \text{ individuals.}$$

## Prediction

The mathematical model that provides short-term predictions of the course of the HIV epidemic was formulated as a system of sex- and age-specific ( $a = 15, \dots, 59$  years) differential equations:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_{Sex,a}}{dt} = -\lambda_{S,Sex,a} S_{Sex,a} - \mu_{S,Sex,a} S_{Sex,a} - \nu S_{Sex,a} + \nu S_{Sex,a-1} \\ \frac{dI_{1Sex,a}}{dt} = \lambda_{S,Sex,a} S_{Sex,a} - (\mu_{I_1,Sex,a} + \lambda_{I_1,Sex,a}) I_{1Sex,a} - \nu I_{1Sex,a} + \nu I_{1Sex,a-1} \\ \frac{dI_{2Sex,a}}{dt} = \lambda_{I_1,Sex,a} I_{1Sex,a} - (\mu_{I_2,Sex,a} + \lambda_{I_2,Sex,a}) I_{2Sex,a} - \nu I_{2Sex,a} + \nu I_{2Sex,a-1} \\ \frac{dT_{Sex,a}}{dt} = \lambda_{T,Sex,a} I_{2Sex,a} - \mu_{T,Sex,a} T_{Sex,a} - \nu T_{Sex,a} + \nu T_{Sex,a-1} \end{array} \right.$$

Ageing was considered through the last two terms of each equation;  $\nu$  being the rate at which an individual moves from one age class to another. For the first age class (15 years), ageing was taken into account as follows: at one year intervals, a fixed number of individuals were shifted into compartment S.

The force of infection is frequency-dependent [9]; it included HIV prevalence in the opposite sex weighted by the infectiousness of HIV-positive individuals. This infectiousness (probability of transmitting the virus) depends on the use of ART. This force of infection may then be written as follows:

$$\lambda_{S,Sex,a} = \tilde{\beta}_{Sex,a} \left( \frac{I_{1OppositeSex} + I_{2OppositeSex} + \varepsilon T_{OppositeSex}}{N_{OppositeSex}} \right) \zeta_{Sex,a}$$

where  $\varepsilon$  is the reduction of infectiousness due to ART and  $\tilde{\beta}_{Sex,a}$  the transmission parameter.  $\zeta_{Sex,a} = (1 - \varphi_{Sex,a}) + \gamma \varphi_{Sex,a}$  allows for the possibility that some individuals, a proportion  $\varphi$ , have different susceptibilities (reduced by a given value  $\gamma$ ) due, for example, to circumcision in men.

Code:

```
%macro macroPM (input);
  proc model data=&input mintimestep=1.0e-23;
    endog NbSFemale15-NbSFemale59 NbSMale15-NbSMale59
          NbVFemale15-NbVFemale59 NbVMale15-NbVMale59
          NbAFemale15-NbAFemale59 NbAMale15-NbAMale59
          NbTFemale15-NbTFemale59 NbTMale15-NbTMale59 ;

    %do j=1 %to 2; /* Loop on sex */
      %if &j.=2 %then %do; %let s=Female; %let s2=Male; %end;
      %if &j.=1 %then %do; %let s=Male; %let s2=Female; %end;

      /*-----*/
      /*Calculation of the prevalence by sex */
      %do a2=15 %to 59; /* Loop on age */
        Inf_num&s2.&a2.=NbV&s2.&a2. + NbA&s2.&a2. + ( NbT&s2.&a2.
          * &param_ARV_reduc );
        Inf_denom&s2.&a2.=NbV&s2.&a2. + NbA&s2.&a2. + NbT&s2.&a2. + NbS&s2.&a2.;
      %end;

      Inf_num&s2.=sum(of Inf_num&s2.15-Inf_num&s2.59);
      Inf_denom&s2.=sum(of Inf_denom&s2.15-Inf_denom&s2.59);
      /*-----*/
    %end;
  endrun;
%mend;
```

```

%do a=15 %to 59; /* Loop on age */

  %let a_1 = %eval(&a.-1);

  /* Loop no 1 : 15 yrs old */
  %if &a.=15 %then %do ;

    /*dS/dt */
    dert.NbS&s.&a. = ( - muSD&s.&a. * NbS&s.&a. -
      param_Beta&s.&a. * NbS&s.&a. * ((1 - PropSuscProtege&s.&a.) +
      PropSuscProtege&s.&a. * SuscAvecProtec&s.&a.) * (Inf_num&s2. /
      Inf_denom&s2.) + (1/12)*nu&s.&a. - (1/12)*NbS&s.&a. );

    /*dI1/dt */
    dert.NbV&s.&a. = ( - lambdaVA&s.&a. * NbV&s.&a.
      - muVD&s.&a. * NbV&s.&a. + param_Beta&s.&a. * NbS&s.&a. *
      ((1 - PropSuscProtege&s.&a.) + PropSuscProtege&s.&a. *
      SuscAvecProtec&s.&a.) * (Inf_num&s2./ Inf_denom&s2.) -
      (1/12)*NbV&s.&a.);

    /*dI2/dt*/
    dert.NbA&s.&a. = ( lambdaVA&s.&a. * NbV&s.&a. -
      lambdaAT&s.&a. * NbA&s.&a. -
      muAD&s.&a. * NbA&s.&a. - (1/12)*NbA&s.&a. );

    /*dT/dt */
    dert.NbT&s.&a. = ( lambdaAT&s.&a. * NbA&s.&a.
      - muTD&s.&a. * NbT&s.&a. - (1/12)*NbT&s.&a. );
  %end;
  /* End Loop 1 */

  /* Loop no 2 : > 15 yrs old */
  %if &a. ne 15 %then %do;

    /*dS/dt */
    dert.NbS&s.&a. = ( - muSD&s.&a. * NbS&s.&a. -
      param_Beta&s.&a. * NbS&s.&a. * ((1 - PropSuscProtege&s.&a.)
      + PropSuscProtege&s.&a. * SuscAvecProtec&s.&a.) * (Inf_num&s2. /
      Inf_denom&s2.) + (1/12)*NbS&s.&a._1. - (1/12)*NbS&s.&a.);

    /*dI1/dt */
    dert.NbV&s.&a. = ( - lambdaVA&s.&a. * NbV&s.&a. -
      muVD&s.&a. * NbV&s.&a. + param_Beta&s.&a. * NbS&s.&a. *
      ((1 - PropSuscProtege&s.&a.) + PropSuscProtege&s.&a. *
      SuscAvecProtec&s.&a.) * (Inf_num&s2./ Inf_denom&s2.) +
      (1/12)*NbV&s.&a._1. - (1/12)*NbV&s.&a.);

    /*dI2/dt*/
    dert.NbA&s.&a. = (lambdaVA&s.&a. * NbV&s.&a. -
      lambdaAT&s.&a. * NbA&s.&a. -
      muAD&s.&a. * NbA&s.&a. + (1/12)*NbA&s.&a._1. - (1/12)*NbA&s.&a.);

    /*dT/dt */
    dert.NbT&s.&a. = (lambdaAT&s.&a. * NbA&s.&a. -
      muTD&s.&a. * NbT&s.&a. + (1/12)*NbT&s.&a._1. - (1/12)*NbT&s.&a.);

  %end;
  /* End loop 2 */

%end;
%end;
/*-----*/

solve NbSFemale15-NbSFemale59 NbSMale15-NbSMale59
NbVFemale15-NbVFemale59 NbVMale15-NbVMale59
NbAFemale15-NbAFemale59 NbAMale15-NbAMale59
NbTFemale15-NbTFemale59 NbTMale15-NbTMale59 /

```

```
        dynamic time=month out=ProcModel_Pred outpredict converge=0.000001;  
run; quit;  
%mend;
```



### **Annexe 3. Supplementary materials of « Potential impact of multiple interventions on HIV incidence in a hyperendemic region in Western Kenya: a modelling study »**

#### ***Mathematical model***

A detailed description of the mathematical model and the estimations of the model parameters can be found in Reference 1. Here, we described briefly the main features of the mathematical model and show the way PVL was taken into account in the force of infection.

The model, shown in Figure A1, describes HIV transmission, the untreated-disease progression, and ART use in a heterosexual population. It splits the population into compartments according to sex, age, and HIV status. The population of infected individuals was split into three compartments according to the CD4 cell count and the ART status: 1) Compartment  $I_1$ : untreated HIV-positive individuals with CD4 cell count  $>350$  cells/mm<sup>3</sup>; 2) Compartment  $I_2$ : untreated HIV-positive individuals with CD4 cell count  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> (immunosuppressed individuals); and, 3) Compartment T: HIV-positive individuals under ART. An additional Compartment S was dedicated to HIV-negative (or susceptible) individuals.

#### **Notation**

S: susceptible individuals of the studied population

$I_1$ : HIV-positive and untreated individuals with CD4 cell count  $>350$  cells/mm<sup>3</sup>

$I_2$ : HIV-positive and untreated individuals with CD4 cell count  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup>

T: HIV-positive individuals on ART

D: deceased individuals

$\lambda_S$ : force of infection

$\lambda_I$ : immunosuppression rate

$\lambda_T$ : treatment rate

$\mu_S$ : mortality rate of individuals in compartment S

$\mu_{I1}$ : mortality rate of individuals in compartment  $I_1$

$\mu_{I2}$ : mortality rate of individuals in compartment  $I_2$

$\mu_T$ : mortality rate of individuals in compartment T

## Differential equations

We formulated the predictive model as a system of sex and age-specific ( $a = 15, \dots, 59$  years) differential equations:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_{Sex,a}}{dt} = -\lambda_{S,Sex,a} S_{Sex,a} - \mu_{S,Sex,a} S_{Sex,a} - \nu S_{Sex,a} + \nu S_{Sex,a-1} \\ \frac{dI_{1Sex,a}}{dt} = \lambda_{S,Sex,a} S_{Sex,a} - (\mu_{I_1,Sex,a} + \lambda_{I_1,Sex,a}) I_{1Sex,a} - \nu I_{1Sex,a} + \nu I_{1Sex,a-1} \\ \frac{dI_{2Sex,a}}{dt} = \lambda_{I_1,Sex,a} I_{1Sex,a} - (\mu_{I_2,Sex,a} + \lambda_{I_2,Sex,a}) I_{2Sex,a} - \nu I_{2Sex,a} + \nu I_{2Sex,a-1} \\ \frac{dT_{Sex,a}}{dt} = \lambda_{T,Sex,a} I_{2Sex,a} - \mu_{T,Sex,a} T_{Sex,a} - \nu T_{Sex,a} + \nu T_{Sex,a-1} \end{array} \right.$$

Ageing was considered through the last two terms of each equation;  $\nu$  being the rate at which an individual moves from one age class to another. For the first age class (15 years), ageing was taken into account as follows: at one year intervals, a fixed number of individuals were put into compartment S.

The force of infection is frequency-dependent; it included HIV prevalence in the opposite sex weighted by the infectiousness of HIV-positive individuals. This infectiousness (probability of transmitting the virus) depends on the viral load. This force of infection may then be written as follows:

$$\lambda_{S,Sex,a} = \tilde{\beta}_{Sex,a} \left( \frac{J_{OppositeS\alpha}}{N_{OppositeS\alpha}} \right) \zeta_{Sex,a}$$

with:

$\tilde{\beta}_{Sex,a}$  the transmission parameter;

$\zeta_{Sex,a} = (1 - \varphi_{Sex,a}) + \gamma \varphi_{Sex,a}$  allows us to take into account that some individuals, in proportion  $\varphi$ , have a different susceptibility (reduced by  $\gamma$ ) due to, for example, circumcision (in men);

$$\begin{aligned} J_{OppositeS\alpha} = & I_{1OppositeS\alpha} \left[ (1 - propVLLow_{I_1,OppositeS\alpha}) + propVLLow_{I_1,OppositeS\alpha} \cdot \varepsilon \right] + \\ & I_{2OppositeS\alpha} \left[ (1 - propVLLow_{I_2,OppositeS\alpha}) + propVLLow_{I_2,OppositeS\alpha} \cdot \varepsilon \right] + \\ & T_{OppositeS\alpha} \left[ (1 - propVLLow_{T,OppositeS\alpha}) + propVLLow_{T,OppositeS\alpha} \cdot \varepsilon \right] \end{aligned}$$

$propVLow_{X,OppositeSex}$  is the (baseline) proportion of individuals with a viral load below 1000 copies/mL in the compartment  $X$  and  $\varepsilon$  is the reduction of infectiousness in individuals with a viral load below 1000 copies/mL.

## Calibration

The model parameters are the following: i) the force of infection ( $\lambda_S$ ); ii) the "immunosuppression rate" ( $\lambda_I$ ); i.e., the rate at which an individual moves from  $> 350$  to  $\leq 350$  cells/mm<sup>3</sup> CD4 cell count; iii) the "treatment rate" ( $\lambda_T$ ) or the ART initiation rate; and, iv) the mortality rate ( $\mu$ ).

Estimating the model parameters included three stages. First, we used the HIV status, the self-reported ART status, and the CD4 cell count at the time of the survey to assign each individual to one of the above-cited compartments. Second, we derived individuals' states (as described by the compartments) during the past year from the individuals' histories (self-reported dates of first positive HIV test, last HIV test and its result, and ART initiation) and CD4 measurement. We used only the previous year to minimize the recall bias and avoid making too strong assumptions about individuals' histories. Third, we calculated the number of transitions between pairs of compartments and the time spent by each individual in each compartment. The model parameters are given in Table A1.

The initial compartment sizes (i.e., the number of individuals in each compartment) stemming from the NHIPS survey (applied on the 2009 Ndhiwa District census) and the parameters provided by the estimation step were used to predict the short-term course of the HIV epidemic in the adult population (15-59 years old).

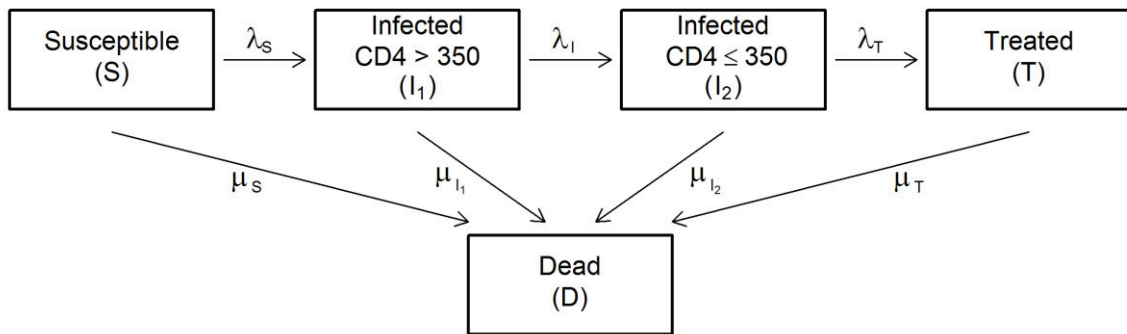
## References

1. Blaizot S, Riche B, Maman D, Mukui I, Kirubi B, Etard JF, *et al.* Estimation and Short-Term Prediction of the Course of the HIV Epidemic Using Demographic and Health Survey Methodology-Like Data. *PLoS One* 2015; **10(6)**:e0130387.

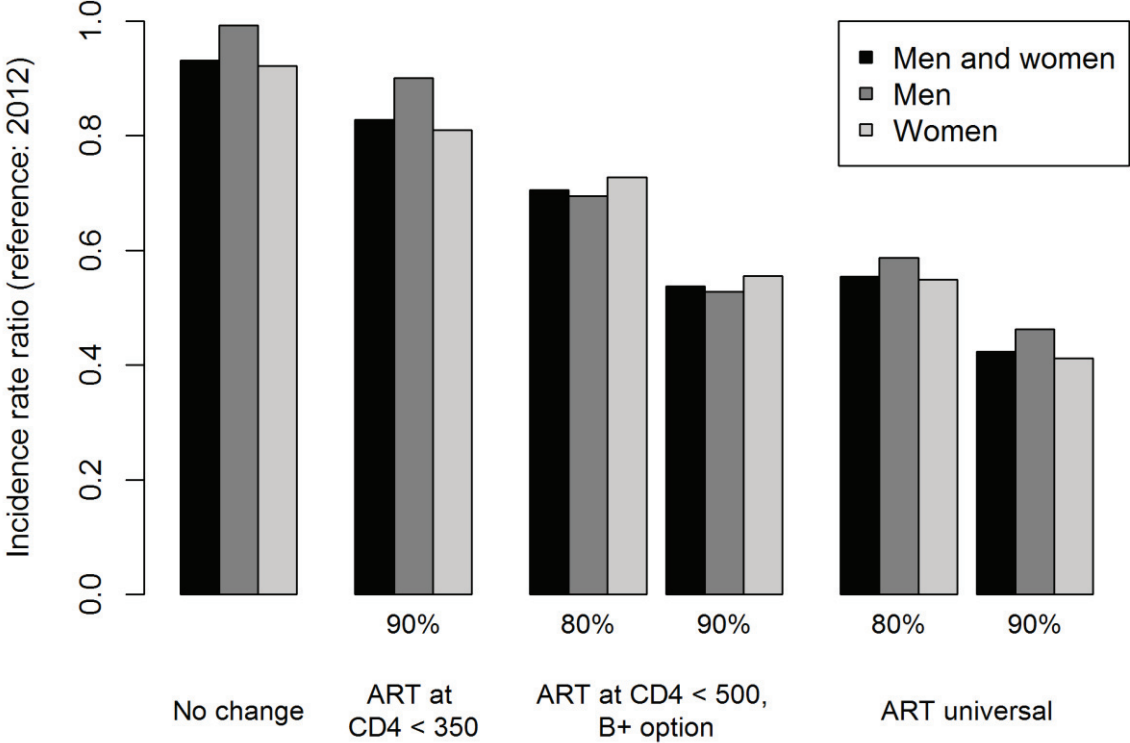
**Additional table****Table A1. Estimated model parameters and their 95% confidence intervals (per 1000 person-years).**

Parameter	Women	Men
Infection rate ( $\lambda_S$ )		
15-24 years	47 [35 - 63]	9 [4 - 19]
25-34 years	48 [33 - 69]	41 [24 - 67]
35-59 years	26 [17 - 40]	27 [16 - 46]
Immunosuppression rate ( $\lambda_I$ )		
15-24 years	153 [75 - 312]	0*
25-34 years	207 [132 - 323]	335 [170 - 660]
35-59 years	198 [116 - 338]	216 [113 - 412]
Treatment rate ( $\lambda_T$ )		
15-24 years	439 [236 - 815]	519 [61 - 4440]
25-34 years	480 [337 - 683]	334 [169 - 659]
35-59 years	793 [576 - 1092]	631 [461 - 863]
Mortality rate among subjects with $> 350$ CD4 cells/mm <sup>3</sup> ( $\mu_S, \mu_{I1}, \mu_T$ )		
15-19 years	1.45 [0.97 - 1.93]	2.31 [1.68 - 2.93]
20-24 years	2.90 [2.27 - 3.53]	2.92 [2.26 - 3.58]
25-29 years	4.81 [4.00 - 5.62]	3.58 [2.86 - 4.30]
30-34 years	4.69 [3.89 - 5.48]	6.61 [5.50 - 7.72]
35-39 years	6.75 [5.59 - 7.90]	6.69 [5.49 - 7.90]
40-44 years	8.18 [6.61 - 9.74]	11.03 [9.01 - 13.05]
45-59 years	8.70 [6.42 - 10.98]	13.42 [10.55 - 16.29]
Mortality rate among subjects with $\leq 350$ CD4 cells/mm <sup>3</sup> ( $\mu_{I2}$ )		
15-19 years	9.38 [6.27 - 12.48]	27.39 [19.94 - 34.83]
20-24 years	9.67 [7.58 - 11.76]	13.31 [10.32 - 16.30]
25-29 years	15.16 [12.60 - 17.73]	12.23 [9.77 - 14.69]
30-34 years	25.45 [21.14 - 29.76]	14.53 [12.09 - 16.97]
35-39 years	32.10 [26.60 - 37.60]	22.85 [18.73 - 26.98]
40-44 years	28.74 [23.24 - 34.24]	32.62 [26.63 - 38.61]
45-59 years	32.44 [23.94 - 40.94]	48.56 [38.17 - 58.94]

\* Value estimated at 0 because no transition between compartments  $I_1$  and  $I_2$  was observed in this group.

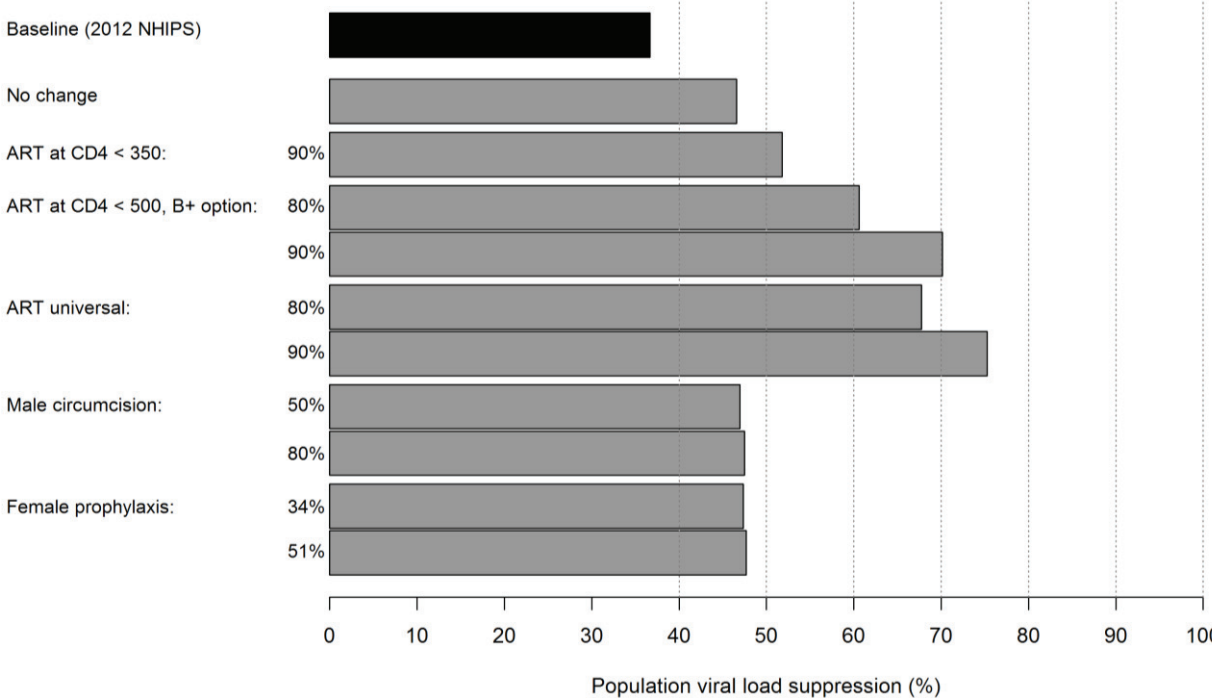
*Additional figures***Figure A1.** Flow diagram of the model.

**Figure A2.** Comparison of predicted incidence rate ratios (2016 over 2012) according to ART initiation guidelines.



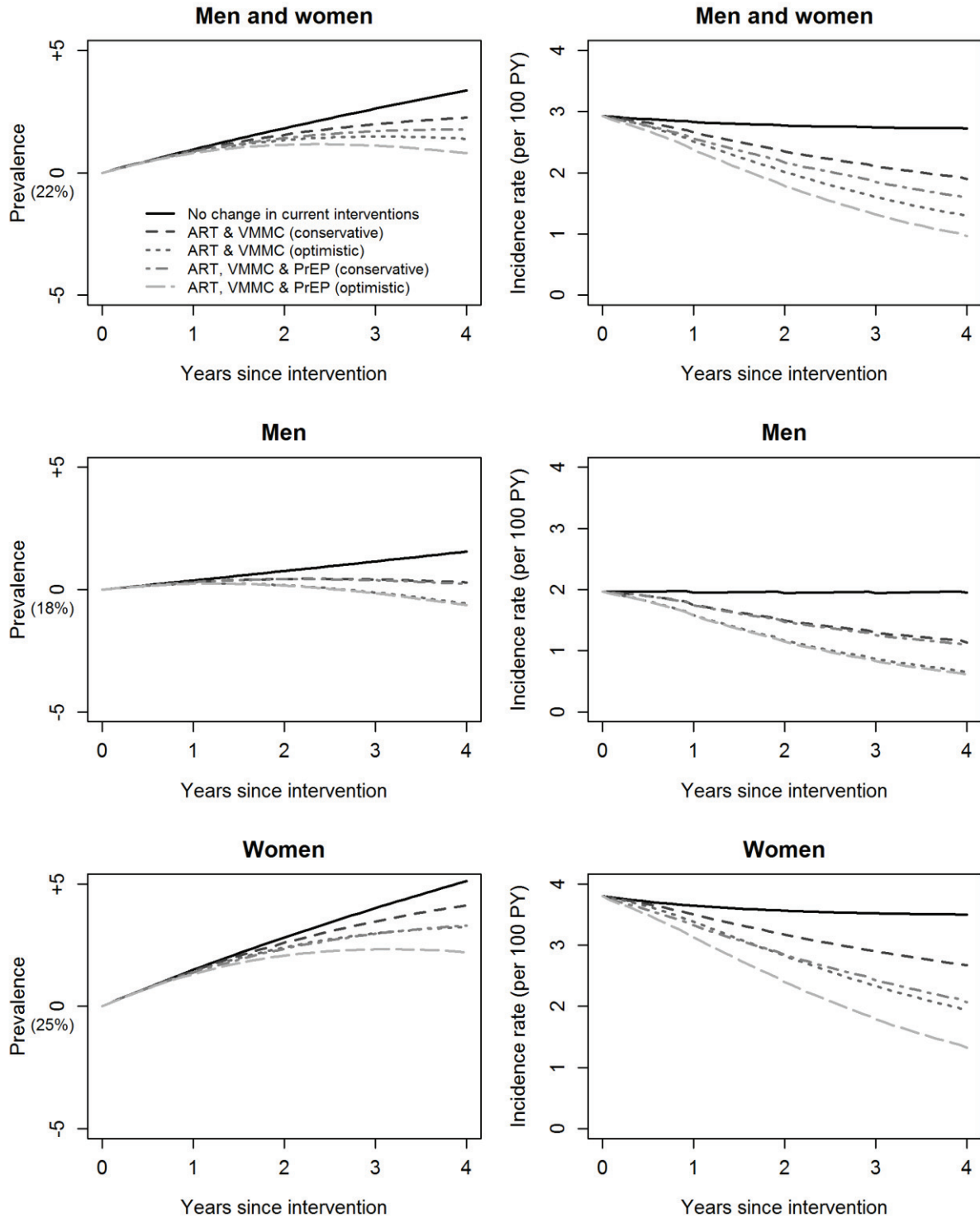
**Figure A3.** Simulation of population viral load suppression after four years of single interventions.

The black bar is the baseline population viral load calculated in the NHIPS; the grey bars are the population viral load calculated using the simulations after four years of interventions.



**Figure A4.** Short-term changes in HIV prevalence and incidence rates of combined interventions.

“ART & VMMC” included “cascade of care” intervention under the WHO 2013 guidelines combined with voluntary medical male circumcision (VMMC). “ART, VMMC & PrEP” included “cascade of care” intervention under the WHO 2013 guidelines with VMMC and female pre-exposure prophylaxis.





---

## Résumé

Bien que le nombre annuel de nouvelles infections au VIH diminue régulièrement depuis le milieu des années 1990, celui-ci reste élevé, en particulier en Afrique sub-Saharienne. L'organisme médical international Médecins Sans Frontières (MSF) a sélectionné quatre sites à hautes incidence et prévalence, dont un situé dans le district de Ndhiwa, au Kenya. La prévalence chez l'adulte a été estimée à 24% (d'après l'enquête en population NHIPS menée en 2012 par MSF-Epicentre). MSF espère, après une combinaison d'interventions sur le terrain, observer en temps réel une baisse de l'incidence de l'infection par le VIH.

Dans la première partie, différents aspects de l'infection par le VIH et les questions actuelles sont présentés. Dans la seconde partie, notre objectif était d'estimer l'incidence de l'infection par le VIH à Ndhiwa à l'aide de différentes approches sélectionnées et appliquées aux données de NHIPS. Cet indicateur est essentiel pour déterminer la dynamique de l'épidémie, identifier les groupes de la population les plus à risque, et pour planifier des interventions de santé. Dans la dernière partie, notre objectif portait sur la modélisation à court terme de l'épidémie de VIH/SIDA dans le district de Ndhiwa. Dans un premier temps, nous avons proposé une méthodologie pour la modélisation de l'épidémie de VIH/SIDA associant l'estimation des paramètres d'un modèle et la prédiction de l'évolution de l'épidémie selon celui-ci, utilisant des données locales. Cette méthodologie a ensuite été appliquée aux interventions de santé envisageables par MSF-Epicentre, à l'aide de simulations déterministes et stochastiques.

---

**Mots-clé :** VIH/SIDA ; incidence ; modélisation mathématique ; prévention ; traitements antirétroviraux ; circoncision ; prophylaxie pré-exposition

---

**Title** Predicting and estimating the potential impact of multiple interventions on HIV incidence, Ndhiwa sub-county, Kenya

---

## Abstract

Although the annual number of new HIV infections has been decreasing since the middle of the 1990s', it remains high, and particularly in sub-Saharan Africa. Epicentre, in collaboration with "Médecins Sans Frontières", is planning a strategy to reduce HIV incidence in several areas of high prevalence and incidence rates, such as Ndhiwa sub-county (Nyanza Province, Kenya). In this sub-county, the adult HIV prevalence was estimated at 24% in 2012 (Ndhiwa HIV Impact in Population Survey, NHIPS, 2012).

In the first part of this thesis, various aspects of HIV infection as well as current issues are given. In the second part, our objective is to estimate HIV incidence in Ndhiwa sub-county using several distinct approaches. In the last part, we focus on the mathematical modeling of the spread of the HIV infection to the short term. Firstly, we develop a framework for using the same data for estimation and prediction. Secondly, the potential impacts of multiple interventions on HIV incidence in Ndhiwa sub-county are studied using our framework and performing deterministic and stochastic simulations.

---

**Keywords:** HIV-AIDS; incidence; mathematical modeling; prevention; antiretroviral therapy; circumcision; preexposure prophylaxis

---

## Intitulé et adresse du laboratoire :

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive – Equipe Biostatistiques-Santé  
Service de Biostatistiques – Centre Hospitalier Lyon-Sud  
165, chemin du Grand Revoyet – Bâtiment 4D – 69495 Pierre-Bénite