



HAL
open science

L'apport infirmier dans le dépistage : l'exemple du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France

Judith Leblanc

► To cite this version:

Judith Leblanc. L'apport infirmier dans le dépistage : l'exemple du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLV016 . tel-01817012

HAL Id: tel-01817012

<https://theses.hal.science/tel-01817012>

Submitted on 16 Jun 2018

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.

NNT : 2017SACLV016

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE VERSAILLES-SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

ECOLE DOCTORALE N°570
Ecole doctorale de Santé publique

Spécialité : Santé publique - Epidémiologie

Par

Mme Judith LEBLANC

**L'apport infirmier dans le dépistage :
l'exemple du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services
d'urgences d'Ile-de-France**

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 28 avril 2017 :

Composition du Jury :

Pr Bertrand FONTAINE	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Paris VI, Président
Pr Constance DELAUGERRE	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Paris VII, Rapporteur
Pr Eric VICAUT	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Paris VII, Rapporteur
Pr Yazdan YAZDANPANAHAH	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Paris VII, Examineur
Pr Didier GUILLEMOT	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Versailles-St-Quentin, Examineur
Pr José COTE	Professeur titulaire, infirmière à l'Université de Montréal, Examinatrice
Pr Anne-Claude CREMIEUX	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Versailles-St-Quentin, Directrice de thèse
Pr Tabassome SIMON	Professeur des Universités, Praticien hospitalier à l'Université Paris VI, Co-directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent très sincèrement à Madame le Professeur Anne-Claude Crémieux, pour toutes les qualités, aussi bien professionnelles qu'humaines, dont elle a fait preuve pour diriger cette thèse. Elle m'a incité à développer des questions de recherche sur le sujet bien avant le début du doctorat. En me faisant bénéficier de son expertise, elle m'a permis de développer des compétences sur nombre de sujets ; je lui en suis très reconnaissante. Je la remercie pour sa disponibilité, son sens de l'écoute, de partage des idées et de transmission.

Je tiens à témoigner ma profonde gratitude à Madame le Professeur Tabassome Simon pour avoir co-dirigé cette thèse et fait bénéficier de ses compétences méthodologiques dans le domaine de la recherche clinique. En m'accompagnant depuis plusieurs années sur des activités de soutien à la conception de projets, elle a su transmettre son esprit de synthèse et ses qualités rédactionnelles. Elle m'a incité à aller au-delà de ce que je pensais réalisable en apportant les impulsions nécessaires quand il le fallait. Son soutien, exprimé par l'appui de l'ensemble de la plateforme de recherche clinique de l'Est Parisien, était indispensable.

Je souhaite également les remercier toutes deux pour la confiance accordée en considérant très précocement l'apport que le sujet de thèse pouvait présenter.

Je suis grandement reconnaissante à Madame le Professeur Constance Delaugerre et à Monsieur le Professeur Eric Vicaut, qui me font l'honneur d'être rapporteurs de la thèse, pour l'implication et l'intérêt porté à mon travail et pour la qualité des questions soulevées.

Je remercie Monsieur le Professeur Bertrand Fontaine, pour son soutien et plus largement pour ses efforts d'encouragement à la recherche paramédicale au sein de l'AP-HP. Je suis très honorée qu'il ait accepté d'être Président du jury.

Je remercie Monsieur le Professeur Yazdan Yazdanpanah et Monsieur le Professeur Didier Guillemot, pour leurs conseils scientifiques et suggestions concernant le travail exposé. Je leur suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse en tant qu'examineurs.

Je remercie Madame le Professeur José Côté, pour son appui et sa gentillesse. Je lui suis reconnaissante d'avoir accepté d'être membre du jury et d'avoir jugé mon travail.

Je tiens à remercier l'ensemble du comité scientifique DICI-VIH, en particulier Dominique Costagliola et Gilles Hejblum pour leur soutien méthodologique, Alexandra Rousseau pour son suivi depuis le début du projet, ainsi qu'Isabelle Durand-Zaleski, France Lert, Pierre de Truchis, Geert Verbeke, Hélène Piquet, François Simon, Dominique Pateron et Caroline Semaille, pour la qualité de leur expertise et pour leur implication continue.

Je remercie l'AP-HP pour le soutien financier dans le cadre du programme « Doctorat en recherche infirmière » initié et organisé par la Direction des soins du siège, en particulier Geneviève Ladegaillerie et Françoise Zantman, et le DRCD. Je remercie également l'AP-HP pour la promotion de l'étude DICI-VIH ainsi que l'ANRS pour avoir soutenu financièrement sa réalisation. Je remercie également vivement les directions du GH HUEP pour leur soutien.

Je remercie les responsables de l'unité 1173 de l'Université Versailles-Saint Quentin pour leur accueil ainsi que les membres de l'école doctorale EDSP, en particulier Jean Bouyer pour son écoute et sa disponibilité.

Je remercie l'ensemble des professionnels des services d'urgences, et en particulier les équipes infirmières, ainsi que les référents infectiologues et virologues, qui ont fait vivre le projet DICI-VIH. Sans leur implication, l'étude n'aurait pas pu exister. Je souhaite saluer plus généralement l'investissement de toutes les personnes qui, aujourd'hui, œuvrent à ce que la recherche clinique à l'hôpital soit pleinement pluridisciplinaire.

Un immense merci à l'équipe du Centre de Recherche Clinique de l'Est Parisien, et en particulier Julie, Maria, Hélène, Charlotte qui ont agi avec beaucoup de détermination et qui ont fortement contribué à la réussite de l'étude DICI-VIH, grâce à un travail considérable de préparation, d'encouragement auprès des équipes des services d'urgences et de suivi. Je ne dirai jamais suffisamment combien la qualité des données de l'étude est liée à cette équipe. Merci pour les échanges très riches sur ce sujet.

Un grand merci à toutes les personnes de la Plateforme de Recherche Clinique de l'Est Parisien qui ont participé à la réalisation de l'étude, notamment Marine pour ses suggestions et son aide précieuse, Dominique pour ses conseils avisés, Laurence pour son soutien appuyé dès la conception, les coordinatrices d'études cliniques, le département administratif et financier, Valérie, Mina ainsi que les techniciens d'études cliniques qui ont assuré le suivi sur site, la saisie ou le contrôle qualité, en particulier Sandrine, Benjamin et Tiffany. Je remercie également Espérie pour sa contribution.

Immense merci à mes amis et amies au sens large, qui ont été particulièrement présents et compréhensifs, de même qu'à mes amis de l'« European Academy of Nursing Science » et à Marie.

J'adresse une pensée très sincère à toute ma famille proche et élargie et de manière très appuyée à mes parents qui ont fait plus que je ne pouvais imaginer pour que je puisse réussir ce parcours doctoral.

Et enfin, merci infiniment à Julien, tellement présent et qui m'a inlassablement soutenue, ainsi qu'à Adèle.

FINANCEMENT PERSONNEL

Cette thèse a été réalisée grâce à une bourse doctorale de l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), programme Doctorat en recherche infirmière 2013.

SOMMAIRE

Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des abréviations utilisées	15
Valorisation scientifique dans le cadre du travail de thèse	17
I. Introduction générale.....	19
I.1. Contexte de l'épidémie de VIH/SIDA	21
I.1.i. L'infection à VIH sur un plan international.....	21
I.1.ii. L'infection à VIH en France	22
I.1.iii. L'infection à VIH non diagnostiquée en France et dans les pays à épidémie concentrée	24
I.1.iv. Le diagnostic à un stade avancé dans les pays à épidémie concentrée et son impact	25
I.1.v. Programmes de prévention et de dépistage	28
I.2. Dépistage de l'infection à VIH	30
I.2.i. Modalités de dépistage.....	31
I.2.ii. Place du dépistage généralisé et émergence des tests rapides.....	33
I.2.iii. Rôle des infirmiers dans la prévention et le dépistage.....	36
I.2.iv. Place des services de santé et urgences hospitalières	38
I.2.v. D'un dépistage généralisé à un dépistage ciblé.....	40
I.2.vi. Méthodes d'évaluation du dépistage : des études observationnelles aux études d'intervention.....	42
I.3. Objectifs de la thèse	45

II.	Revue de littérature systématique : Rôle des infirmiers dans le dépistage du VIH.....	47
II.1.	Justification	49
II.2.	Objectifs.....	49
II.3.	Méthodologie	50
II.3.i.	Revue de littérature systématique, définition et caractéristiques	50
II.3.ii.	Stratégie de recherche	51
II.3.iii.	Sélection des études	52
II.3.iv.	Evaluation de la qualité des études.....	53
II.3.v.	Acquisition des données et analyse	54
II.4.	Résultats.....	55
II.4.i.	Caractéristiques des études	56
II.4.ii.	Proposition, acceptation et réalisation du dépistage du VIH.....	57
II.4.iii.	Responsabilités infirmières.....	61
II.4.iv.	Perceptions des soignants	62
II.4.v.	Mise en œuvre du dépistage infirmier du VIH sur le long terme	64
II.5.	Discussion	65
III.	Justification et méthodologie de l'étude DICI-VIH (ANRS, AP-HP)	69
III.1.	Justification	71
III.2.	Objectifs de l'essai.....	73
III.2.i.	Objectif principal	73
III.2.ii.	Objectifs secondaires	73
III.3.	Méthodologie générale de l'essai	74
III.3.i.	Sélection et randomisation des centres	74
III.3.ii.	Stratégies de l'étude.....	75
III.3.iii.	Conception de l'auto-questionnaire DICI-VIH d'évaluation des risques	77
III.3.iv.	Critères d'inclusion des patients.....	78
III.3.v.	Critères de jugement de l'étude.....	79

III.4.	Justification de la méthodologie choisie	80
III.5.	Intérêt et implications de l'essai en cluster	81
III.5.i.	Principes de l'essai en cluster	81
III.5.ii.	Différents types d'essais en cluster	83
III.5.iii.	Implications sur le calcul du nombre de sujets nécessaire	84
III.5.iv.	Implications sur l'organisation de l'essai : période de washout.....	86
III.6.	Méthodes statistiques de l'essai.....	87
III.6.i.	Calcul du nombre de sujets nécessaire	87
III.6.ii.	Analyses statistiques	88
III.7.	Discussion sur la méthodologie de l'essai.....	95
IV.	Réalisation et analyse de l'étude DICI-VIH : Faisabilité, efficacité et coût-efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH	99
IV.1.	Introduction	101
IV.2.	Préparation et réalisation de l'étude DICI-VIH	101
IV.2.i.	Conception et lancement de l'étude	101
IV.2.ii.	Mise en place de l'étude et recueil de données	102
IV.2.iii.	Acquisition et traitement des données	104
IV.3.	Résultats.....	106
IV.3.i.	Description des patients inclus	106
IV.3.ii.	Description des patients testés et données de faisabilité du dépistage infirmier ciblé.....	109
IV.3.iii.	Efficacité du dépistage infirmier ciblé pour le diagnostic des patients ne connaissant pas leur séropositivité.....	111
IV.3.iv.	Accès aux soins et précocité du dépistage	122
IV.3.v.	Positivité des tests.....	123
IV.3.vi.	Evaluation médico-économique	124
IV.3.vii.	Extrapolation des données sur une année pour la région Ile-de-France	129
IV.3.viii.	Comparaison des données de l'étude DICI-VIH aux données françaises	131

IV.4.	Discussion	134
V.	Discussion générale	141
V.1.	Revue systématique de la littérature	143
V.2.	Méthodologie de l'essai DICI-VIH.....	144
V.3.	Résultats de l'essai DICI-VIH	145
V.4.	Articulation entre les données analysées et les recommandations nationales	147
V.5.	Le dépistage du VIH par la profession infirmière	149
VI.	Conclusion et perspectives.....	153
VII.	Références bibliographiques	159
VIII.	Annexes	175

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Modes de dépistage possibles du VIH dans les services de soins en France	41
Tableau 2 : Critères d'inclusion et de non-inclusion des études de la revue systématique.....	53
Tableau 3 : Proposition du dépistage du VIH pour les études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels	58
Tableau 4 : Proportions d'acceptation du dépistage du VIH pour les études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels	59
Tableau 5 : Proportions de réalisation du dépistage du VIH pour les études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels	60
Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude DICI-VIH.....	108
Tableau 7 : Caractéristiques des patients qui ont participé au dépistage infirmier ciblé du VIH	111
Tableau 8 : Estimation des effets fixes à partir d'un GLMM avec distribution de Poisson	114
Tableau 9 : Estimation des effets aléatoires	115
Tableau 10 : Estimation des effets fixes en considérant la valeur manquante comme un échec	117
Tableau 11 : Estimation de la surdispersion	119
Tableau 12 : Autres analyses du critère d'évaluation principal	119
Tableau 13 : Caractéristiques des patients nouvellement diagnostiqués VIH+.....	122
Tableau 14 : Coûts unitaires des ressources hospitalières.....	124
Tableau 15 : Coût-efficacité des stratégies	127
Tableau 16 : Analyse de scénario du rapport coût-efficacité incrémental	129
Tableau 17 : Comparaison de l'étude DICI-VIH aux données françaises concernant les groupes à risque d'exposition au VIH.....	131
Tableau 18 : Etudes évaluant l'efficacité du dépistage ciblé dans les structures de soins non-spécialisées	135
Tableau 19 : Etudes médico-économiques évaluant le dépistage ciblé dans les structures de soins non-spécialisées.....	138
Tableau 20 : Caractéristiques des centres de l'étude DICI-VIH.....	186
Tableau 21 : Durées des périodes de l'étude DICI-VIH	186

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de nouvelles infections à VIH dans le monde	21
Figure 2 : Nombre de personnes vivant avec l'infection à VIH dans le monde.....	21
Figure 3 : Prévalence de l'infection à VIH par région pour une population adulte de 15-49 ans.....	22
Figure 4 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2003-2015	23
Figure 5 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de domicile, France, 2003-2015	24
Figure 6 : Cascade de la prise en charge du VIH en France, 2010	25
Figure 7 : Cinétique des marqueurs viraux VIH au début de l'infection	26
Figure 8 : Continuum de prise en charge et prévention de l'infection à VIH.....	30
Figure 9 : Diagramme PRISMA de sélection des articles de la revue systématique	55
Figure 10 : Déroulement de l'étude DICI-VIH pour le patient.....	75
Figure 11 : Représentation graphique des corrélations lors d'un essai en cluster et crossover.....	86
Figure 12 : Echancier de l'étude DICI-VIH	103
Figure 13 : Profil de l'étude DICI-VIH selon les recommandations CONSORT (extension pour les essais randomisés en cluster)	107
Figure 14 : Diagramme de flux de l'étude DICI-VIH.....	110
Figure 15 : Nombre absolu de nouveaux diagnostics VIH+ dans chaque centre par stratégie ^a	112
Figure 16 : Représentation graphique de la modélisation de l'étude DICI-VIH*	116
Figure 17 : Comparaison du nombre de nouveaux diagnostics VIH+ observés et calculés.....	116
Figure 18 : Estimation du rapport coût-efficacité incrémental	128

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AFSS : AFrique Sub-Saharienne

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS France Recherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites)

AP-HP : Assistance Publique Hôpitaux de Paris

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CDAG : Consultation (ou centre) de Dépistage Anonyme et Gratuit

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CeGIDD : Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le virus de l'immunodéficience humaine, les hépatites virales et les infections sexuellement transmissibles (fusion au 1^{er} janvier 2016 des CDAG et CIDDIST)

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRC-Est : Centre de Recherche Clinique de l'Est Parisien

CRF : Case Report Form (ou cahier d'observation papier)

CRT : Cluster Randomized Trial

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

ET : Ecart-Type

GLMM : Generalized Linear Mixed Model (ou modèle mixte linéaire généralisé)

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

HSH : Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

IOA : Infirmier Organisateur de l'Accueil

IIQ : Intervalle InterQuartile

IRC : Infirmier de Recherche Clinique

IST : Infection Sexuellement Transmissible

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

ORa : Odds Ratio ajusté

QALY : Année de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé (« Quality Adjusted Life Year »)

RCT : Randomized Controlled Trial

RDCR (ou ICER) : Ratio différentiel coût-résultat ou rapport coût-efficacité incrémental (ou « incremental cost-effectiveness ratio »)

RR : Risque Relatif

SAU : Service d'Accueil des Urgences

TEC : Technicien d'Etudes Cliniques

TROD : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique

UDI : Usager de Drogues par Injection

URC-Est : Unité de Recherche Clinique de l'Est Parisien

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Equivalence des notations choisies, à seule fin d'alléger le texte et compte-tenu de leur utilisation fréquente :

- « Cluster » ou groupe d'individus,
- Dépistage généralisé ou dépistage systématique ou dépistage non ciblé, par opposition à dépistage ciblé,
- Infection à VIH/SIDA ou infection à VIH,
- Infirmier ou infirmière,
- Taux de lymphocytes T CD4 ou taux de CD4,
- Plan expérimental ou design,
- Population à risque d'exposition au VIH ou population à risque ou population clé.

VALORISATION SCIENTIFIQUE DANS LE CADRE DU TRAVAIL DE THESE

Articles dans des revues à comité de lecture

Leblanc J, Burnet E, D'Almeida KW, Lert F, Simon T, Crémieux A-C, The role of nurses in HIV screening in health care facilities: A systematic review, *Int J Nurs Stud* 2015; 52(9):1495-1513.

Leblanc J, Rousseau A, Hejblum G, Durand-Zaleski I, de Truchis P, Lert F, Costagliola D, Simon T, Crémieux A-C, The impact of nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: study protocol for the DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial, *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 51.

Leblanc J, Hejblum G, Costagliola D, Durand-Zaleski I, Lert F, de Truchis P, Verbeke G, Rousseau A, Piquet H, Simon F, Pateron D, Simon T, Crémieux A-C ; for the DICI-VIH (Dépistage Infirmier Ciblé du VIH) group, Nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: The DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial (soumis).

Communications orales ou affichées dans des congrès internationaux et colloques scientifiques

Atelier ANRS Recherches interventionnelles dans le champ VIH/Hépatites, Session Quels designs, 15 décembre 2014, Paris, France.

Crémieux A-C, **Leblanc J**, Faisabilité, gain et coût du dépistage infirmier ciblé du VIH : intérêt d'un essai contrôlé randomisé aux urgences d'Ile de France (communication orale).

Atelier ANRS Algorithmes de dépistage, Dépistage du VIH et HSH, 05 décembre 2015, Paris, France.

Leblanc J, Crémieux A-C, Acceptabilité du dépistage infirmier ciblé du VIH aux urgences d'Ile-de-France, Etude ANRS DICI-VIH (communication orale).

European Academy of Nursing Science conference / summer school; July 11-15, 2016, Halle, Germany.

Leblanc J, Simon T, Crémieux A-C, Study protocol for the DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial on nurse-driven targeted HIV screening in emergency departments (short oral communication and poster).

21st International AIDS Conference (AIDS 2016); July 18-22, 2016, Durban, South Africa, Abstract n°THPEB038.

Leblanc J, Rousseau A, Hejblum G, Pateron D, de Truchis P, Simon F, Lert F, Costagliola D, Simon T, Crémieux A-C, A cluster-randomized two-period crossover trial assessing nurse-driven HIV screening targeting key populations in French emergency departments (poster).

Congrès Urgences 2017 ; 31 mai-02 juin 2017, Paris, France, Résumé n°CP148

Leblanc J, Duchêne G, Lancien C, Jauneau C, Bastide T, Verbrugghe R, Piquet H, Crémieux A-C, Le dépistage infirmier ciblé du VIH dans 8 services d'urgences : Essai DICI-VIH randomisé en cluster, en 2 périodes et en crossover (communication orale acceptée).

13rd Congress of the EACPT; June 24- 27, 2017, Prague. Czech Republic

Leblanc J, Jegou C, Fossoux N, Lancien C, Bastide T, Verbrugghe R, Jauneau C, Piquet H, Crémieux A-C, Simon T, Effectiveness of nurse-driven HIV screening targeting key populations in emergency in metropolitan Paris: the ANRS DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial (communication orale acceptée).

9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017); July 23-26, 2017, Paris, France

Leblanc J, Mutuon P, Hejblum G, Piquet H, Costagliola D, Simon T, Crémieux A-C, Durand-Zaleski I, Cost-effectiveness of nurse-driven HIV screening targeting key populations in metropolitan Paris emergency departments in the ANRS DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial (poster accepté).

Articles en dehors de la thèse

Rothan-Tondeur M, Courcier S, Béhier JM, **Leblanc J et al.**, Promoting the place of the allied health professions in clinical research, *Thérapie* 2014 Jul-Aug;69(4):271-90.

Taylor J, Olsen PR (and **contributors**), Perspectives: European Academy of Nursing Science Debate, *Journal of Research in Nursing* 2016, Vol. 21(2) 143–151.

I. INTRODUCTION GENERALE

I.1. CONTEXTE DE L'ÉPIDÉMIE DE VIH/SIDA

I.1.i. L'infection à VIH sur un plan international

Les avancées au cours des dernières années dans le domaine du traitement et de la prévention de l'infection à VIH/SIDA ont considérablement amélioré le pronostic. Mais les défis demeurent pour limiter l'épidémie et atteindre l'objectif de fin de transmission du VIH fixée à 2030¹.

Bien que le nombre de nouvelles infections à VIH et de décès liés à l'infection dans le monde ait considérablement diminué au cours de la dernière décennie, encore 2,1 millions (entre 1,8 millions et 2,4 millions) de nouvelles infections ont été diagnostiquées en 2015 (Figure 1)¹. La prévalence de la maladie augmente avec un total de 36,7 millions (entre 34,0 millions et 39,8 millions) de personnes vivant avec le VIH (Figure 2)¹.

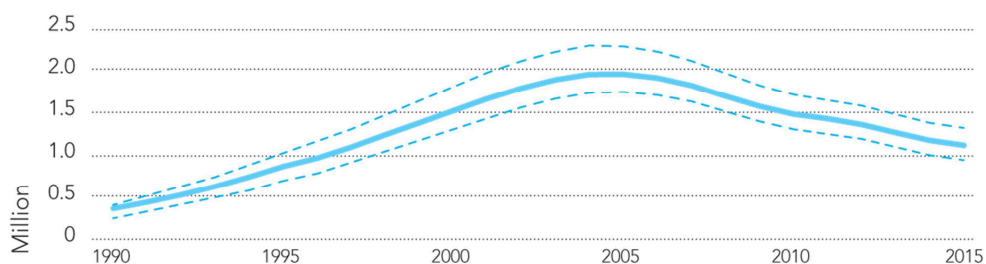


Figure 1 : Nombre de nouvelles infections à VIH dans le monde
Source : UNAIDS 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf

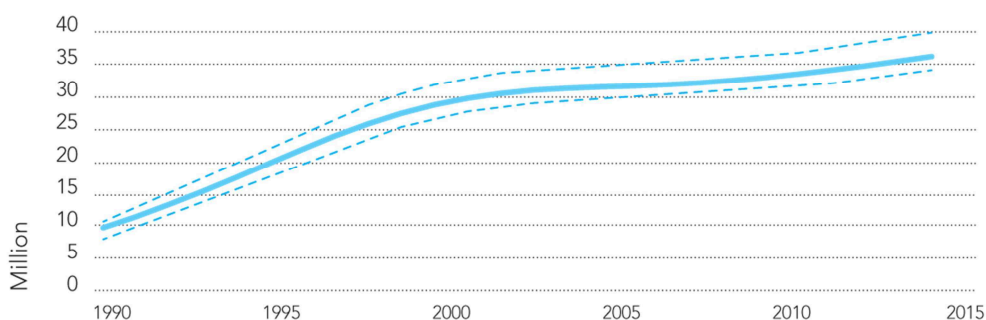


Figure 2 : Nombre de personnes vivant avec l'infection à VIH dans le monde
Source : UNAIDS 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf

De grandes disparités en termes de prévalence de l'infection existent entre les régions, comme en atteste la Figure 3. L'Afrique Sub-Saharienne est une région particulièrement touchée, et la majorité des pays de la région y connaît une épidémie généralisée.

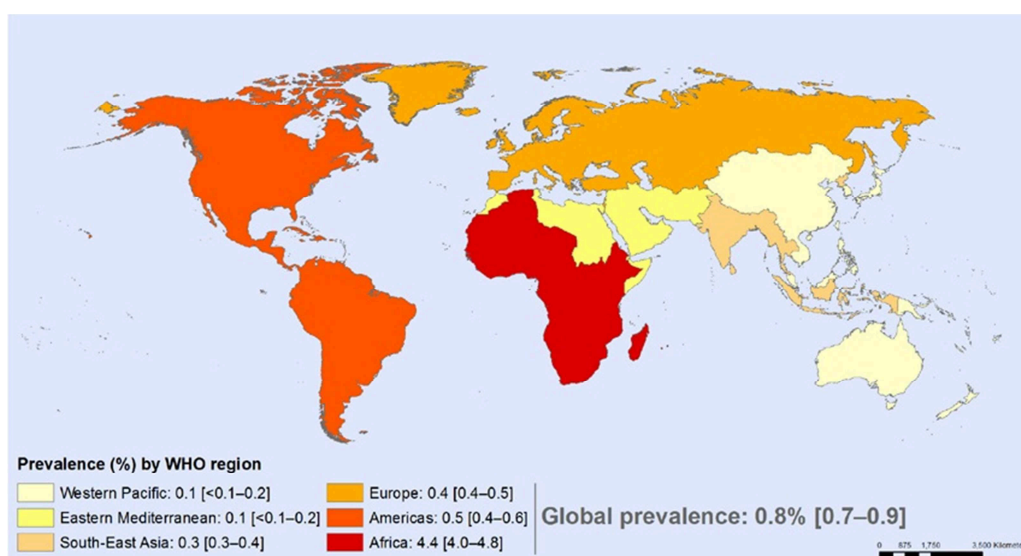


Figure 3 : Prévalence de l'infection à VIH par région pour une population adulte de 15-49 ans
Source : WHO 2015. http://www.who.int/gho/hiv/hiv_013.jpg?ua=1

I.1.ii. L'infection à VIH en France

En France, le nombre de découvertes d'infections à VIH a été estimé à 6 000 en 2015 (Figure 4) et l'épidémie est concentrée dans les populations les plus exposées².

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les pays à épidémie concentrée de l'infection à VIH sont caractérisés par une épidémie qui s'est rapidement propagée dans une sous-population définie, mais qui n'est pas établie ($<1\%$) dans la population générale³. Les sous-populations concernées peuvent être les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les travailleurs du sexe, les personnes transgenres, ou les usagers de drogues.

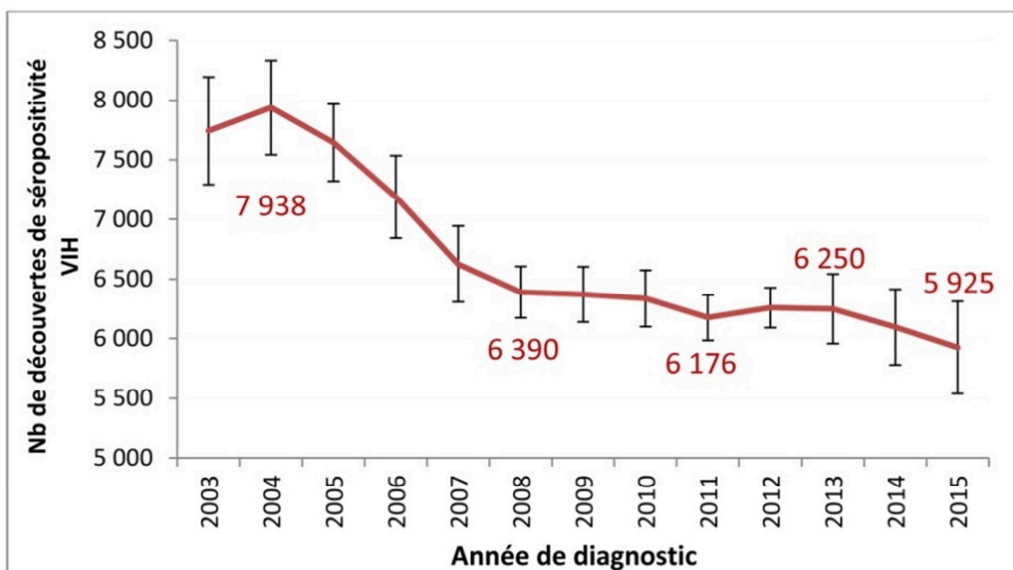


Figure 4 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2003-2015
 Source : Santé publique France. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique 29/11/2016.

Une stabilité de l'infection à VIH est actuellement observée en France dans tous les groupes, sauf chez les HSH pour lesquels le nombre de nouveaux cas déclarés est le plus élevé depuis la mise en place de la déclaration obligatoire de séropositivité en 2003^{2,4}. Les HSH et les hétérosexuels nés à l'étranger (dont les 3/4 sont nés dans un pays d'Afrique Sub-Saharienne (AFSS)) sont les deux groupes les plus touchés, représentant respectivement 43% et 38% des découvertes en 2015². Les hétérosexuels nés en France et les usagers de drogue représentent respectivement 16% et 2% des découvertes.

La région Ile-de-France est particulièrement touchée par l'infection à VIH. Elle concentre 42% des personnes ayant découvert leur séropositivité en 2015 alors que la région ne représente que 18% de la population française (Figure 5)^{2,4}. Un récent rapport sur l'infection à VIH à Paris précisait également que les nouveaux diagnostics étaient cinq fois plus nombreux à Paris que dans le reste de la France⁴.

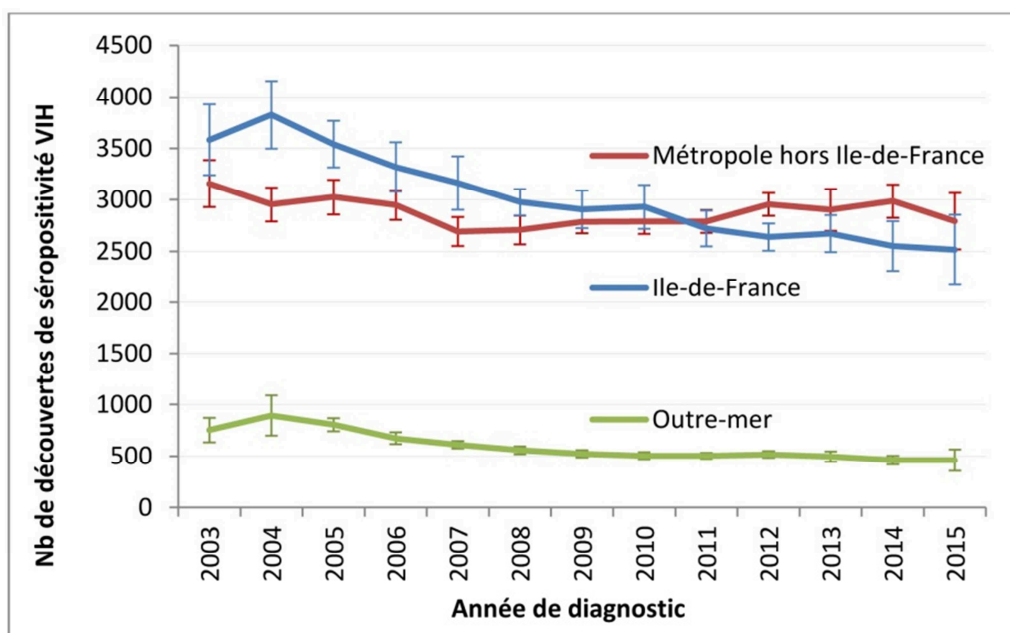


Figure 5 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de domicile, France, 2003-2015

Source : Santé publique France. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique 29/11/2016.

1.1.iii. L'infection à VIH non diagnostiquée en France et dans les pays à épidémie concentrée

En France tout comme au Royaume Uni ou aux Etats Unis qui ont une épidémie concentrée, environ 10% à 19% des individus infectés par le VIH ne connaissent pas leur séropositivité⁵⁻⁸. Les infections à VIH non diagnostiquées contribuent pourtant de façon disproportionnée à sa transmission ultérieure^{9,10}. En 2009, une étude américaine utilisant les données de surveillance nationale estimait que les personnes porteuses de l'infection et non diagnostiquées (18% de la population totale infectée VIH+) étaient impliquées dans 30% des 45 000 transmissions VIH⁹. La modélisation de ce dernier taux était de 49% dans une autre étude américaine de 2012¹⁰. En 2014, le taux d'infections non-diagnostiquées était estimé aux Etats Unis à 14% (168 300 / 1 201 100 personnes vivant avec le VIH)⁶.

Au Royaume Uni, la prévalence du VIH en 2014 était de 1,9 pour 1 000 personnes de plus de 15 ans. Le taux de personnes vivant avec le VIH et ne connaissant pas leur statut parmi les personnes porteuses de l'infection atteignait 17% (18 100 / 103 700)⁷.

A la même période, les estimations de l'épidémie « cachée » ou non diagnostiquée en France variaient entre 15 300 et 29 000 personnes, représentant un taux de 10% (15 300 / 150 000) à 19% (29 000 / 150 000) de la population vivant avec le VIH^{5,8,11} (Figure 6).

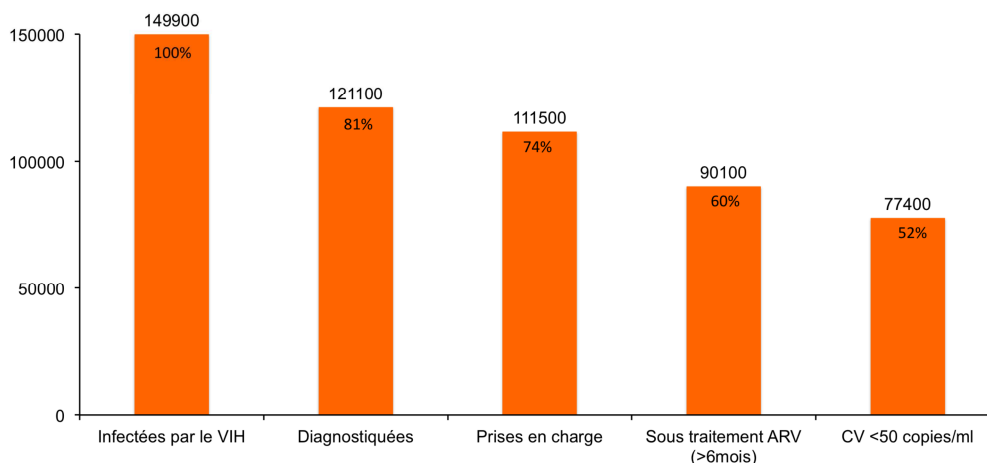


Figure 6 : Cascade de la prise en charge du VIH en France, 2010

Source : *The spectrum of engagement in HIV care in France : strengths and gaps. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA: March 2013. Abstract #: 1030.*

I.1.iv. Le diagnostic à un stade avancé dans les pays à épidémie concentrée et son impact

L'infection à VIH est divisée en trois périodes, la phase d'infection aiguë (ou primo-infection) qui est généralement brève, la phase d'infection chronique qui peut durer plusieurs années et la phase clinique SIDA symptomatique (Figure 7). Ces phases correspondent à l'évolution de plusieurs marqueurs biologiques, notamment : les anticorps anti-p24, l'antigène p24, le taux de lymphocytes T CD4 et la charge virale (ou ARN VIH plasmatique).

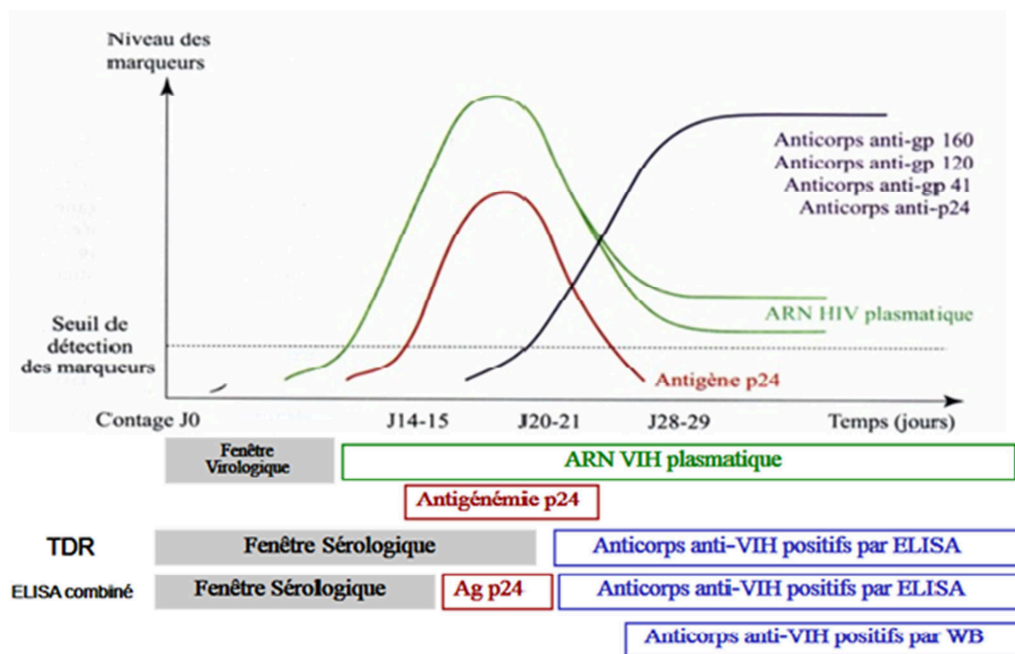


Figure 7 : Cinétique des marqueurs viraux VIH au début de l'infection
 Source : <http://slideplayer.fr/slide/460310/>, issu de Delaugerre C, Principes et modalités du traitement antirétroviral post-exposition, 2011.

La proportion de découvertes à un stade avancé reste élevée en France tout comme dans d'autres pays à épidémie concentrée^{12,13}. La présentation à un stade avancé de la maladie a été définie comme : une personne avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³ ou présentant un événement définissant le stade SIDA, quel que soit le taux de CD4, tandis que la présentation tardive a été définie comme : une personne avec un taux de CD4 < 350 cellules/mm³ ou, de la même façon, présentant un événement définissant le stade SIDA, quel que soit le taux de CD4¹⁴.

Ainsi, en France, malgré une tendance à une plus grande précocité du dépistage (primo-infection ou taux de CD4 > 500 cellules/mm³ hors stade sida dans 39% des cas), le diagnostic à un stade avancé représentait encore 27% des découvertes d'infections en 2015. Cinq millions de tests de dépistage du VIH sont pourtant réalisés chaque année¹⁵.

En outre, plusieurs études rapportaient un grand nombre d'opportunités manquées de dépistage : dans l'étude européenne HIDES 2 réalisée auprès de 7 037 patients présentant des pathologies évocatrices de l'infection dans des services de soins, des taux faibles de dépistage (ou diagnostic dans ce cas) étaient observés (médiane=72%, intervalle interquartile (IIQ)=32-97)¹⁶. En France, une étude auprès de 1 008 patients nouvellement

diagnostiqués VIH+ observait, chez 99% des patients, un contact avec le système de soins dans les trois ans précédant le diagnostic, tout en révélant que 82% d'entre eux n'avaient pas eu de proposition de dépistage lors d'un recours au soin pour une pathologie évocatrice de l'infection¹⁷. Une autre étude observationnelle aux Etats Unis montrait que 27% (76/276) des patients nouvellement diagnostiqués VIH+ avaient eu des opportunités manquées de dépistage dans un service d'urgences (correspondant à 187 visites des 76 patients)¹⁸.

Or, un diagnostic tardif est associé à une mortalité accrue^{19,20}. Dans une étude française de 2003 à 2009 auprès de 20 496 patients naïfs de traitement antirétroviral, 11 038 (53,9%) s'étaient présentés tardivement¹⁹. Les patients au stade sida avaient un risque très élevé de décès avec un « hazard ratio » (HR) allant de 48,3 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 28.0-83.5) pendant les six premiers mois de suivi à 4,8 (IC 95% : 3,3-7,0) pendant les mois 12 à 48 de suivi, comparativement aux patients avec un taux de CD4 \geq 350 cellules/mm³.

De surcroît, une initiation précoce du traitement antirétroviral permet de diminuer à la fois la morbi-mortalité et les transmissions secondaires²¹⁻²⁴. Dans l'essai de référence HPTN 052 réalisé dans 9 pays auprès de 1 763 couples sérodifférents, avec un partenaire séropositif avec un taux de CD4 entre 350 et 500 cellules/mm³, l'instauration précoce d'un traitement, sans attendre la baisse du taux de CD4, réduisait de 96% les contaminations secondaires (1 contamination virologiquement liée dans le groupe traitement précoce vs. 27 dans le groupe traitement différé, HR=0,04 ; IC 95% : 0,01-0,27 ; $P<0,001$)²⁴. Deux essais plus récents ont également confirmé l'intérêt du traitement précoce : l'essai INSIGHT START mené dans 35 pays auprès de 4 685 patients avec un taux de CD4 $>$ 500 cellules/mm³ a été arrêté prématurément en raison de la démonstration de l'efficacité du traitement précoce lors de l'analyse intermédiaire (42 patients dans le groupe traitement précoce vs. 96 dans le groupe traitement différé avaient eu des événements graves ou étaient décédés (HR=0,43, IC 95% : 0,30-0,62 ; $P<0,001$)²¹. De même, dans l'essai ANRS TEMPRANO conduit en Côte d'Ivoire auprès de 2 056 patients avec un taux de CD4 $<$ 800 cellules/mm³, la mise précoce sous traitement antirétroviral et un traitement préventif d'Isoniazide conduisaient indépendamment à des taux d'événements plus faibles en comparaison au groupe contrôle

avec traitement différé (HR ajusté=0,56, IC 95% : 0,41-0,76) et sans Isoniazide (HR ajusté=0,65, IC 95% : 0,48-0,88)²².

L'accès à la connaissance du statut sérologique contribue à l'accès au traitement et à des soins précoces pour les personnes porteuses de l'infection²⁵ ; il peut également conduire à une adaptation des stratégies préventives^{26,27}. En résumé, le contrôle de l'épidémie repose aujourd'hui, non seulement sur la prévention mais aussi sur l'amélioration du dépistage et du traitement précoce des personnes infectées.

I.1.v. Programmes de prévention et de dépistage

Les programmes de prévention et dépistage et l'élargissement de l'accès à la thérapie antirétrovirale pourraient permettre de réduire à terme l'infection à VIH à un faible niveau d'endémicité²⁸. Ces programmes intègrent des mesures connues de sensibilisation : usage du préservatif, masculin ou féminin, traitement antirétroviral pour éliminer la transmission mère-enfant ou encore emploi de matériel à usage unique pour les usagers de drogues^{29,30}. Ils comprennent également des mesures évaluées ou en cours d'évaluation qui utilisent diverses approches de prévention et dépistage pouvant se juxtaposer.

Certains des programmes prioritaires sont cités ci-dessous :

1. Le programme « Treatment as Prevention » (TasP) (ou Traitement comme Prévention) est basé sur l'administration d'un traitement antirétroviral afin de réduire l'infectiosité des personnes porteuses de l'infection à VIH. L'intitulé TasP peut être utilisé pour toutes les stratégies de prévention basées sur le traitement antirétroviral. Elles incluent des programmes comme la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) dont l'efficacité est prouvée depuis plus de 20 ans³¹, ainsi que la prophylaxie pré-exposition d'une personne séropositive²⁴.
2. Le programme « Test and treat » (ou Tester et Traiter) propose une stratégie basée sur un dépistage élargi du VIH associé à une initiation du traitement antirétroviral (ou traitement universel) pour les personnes nouvellement diagnostiquées VIH+^{32,33}. Les modalités d'application en population générale

de ce programme ambitieux sont encore discutées. Il est maintenant convenu de combiner les programmes TasP et « Test and treat » dans une même intervention.

3. Le programme « Pre-Exposure Prophylaxis » (PrEP) (ou Prophylaxie pré-exposition) est basé sur l'administration d'un traitement antirétroviral aux personnes séronégatives. Son efficacité pour prévenir la transmission de l'infection à VIH est prouvée à l'échelon individuel, qu'il soit administré « à la demande »³⁴ ou en continu³⁵. L'efficacité de la PrEP pour réduire le nombre de contaminations à l'échelle d'une ville ou d'une région est en cours d'évaluation mais des résultats encourageants ont été observés.
4. La prophylaxie post-exposition d'une personne séronégative.
5. Le programme d'accès universel aux services de circoncision médicalisée repose sur l'efficacité de la méthode de circoncision qui a été montrée dans les pays à épidémie généralisée³⁶. Dans ces pays, ces services sont assez bien intégrés dans la population³⁷ mais leur couverture doit être élargie³⁸ et combinée à d'autres stratégies de prévention³⁹.

Enfin, il faut souligner que le vaccin préventif contre le VIH qui permettrait de maîtriser l'épidémie n'est pas encore disponible à court ou moyen terme. De nombreuses recherches sur ce sujet sont en cours et plusieurs pistes sont explorées²⁸.

Les débats actuels portent sur l'articulation de ces activités et programmes pour permettre d'apporter une réponse aux différents contextes et phases de l'infection à VIH. L'efficacité apportée par les diverses stratégies de prévention et dépistage peut en effet varier en fonction des phases de l'infection et ceci constitue un champ d'étude. La courte phase de primo-infection est caractérisée par un risque important de transmission de l'infection et est plus difficile à capter par les activités habituelles de dépistage du VIH^{40,41}.

L'évolution des connaissances amène aujourd'hui à penser de manière novatrice la prévention de l'infection à VIH comme étant la combinaison de méthodes comportementales et médicamenteuses de prévention, de stratégies de dépistage et d'initiation du traitement antirétroviral. L'association de ces stratégies de prévention de l'infection à VIH à celles

concernant les hépatites virales et/ou les principales infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes, telles que la syphilis, les gonococcies, les infections à Chlamydia ou la lymphogranulomatose vénérienne rectale², est également prioritaire puisque ces pathologies sont très liées^{42,43}. Dans ce cadre, des recommandations françaises récentes incitent à la combinaison du dépistage des hépatites et du VIH⁴⁴.

I.2. DEPISTAGE DE L'INFECTION A VIH

La disponibilité de services de dépistage efficaces et innovants est cruciale pour le succès de la riposte à l'épidémie VIH. L'objectif 90-90-90 fixé par l'OMS vise à atteindre 90% de séropositifs diagnostiqués, 90% traités et 90% avec une charge virale contrôlée dès 2020. L'atteinte du premier objectif qui concerne le diagnostic est essentiel pour parvenir au second objectif³. Le dépistage du VIH est en effet la porte d'entrée permettant d'initier la prévention de la transmission, et également l'accès au traitement, aux soins et aux services supports (Figure 8).

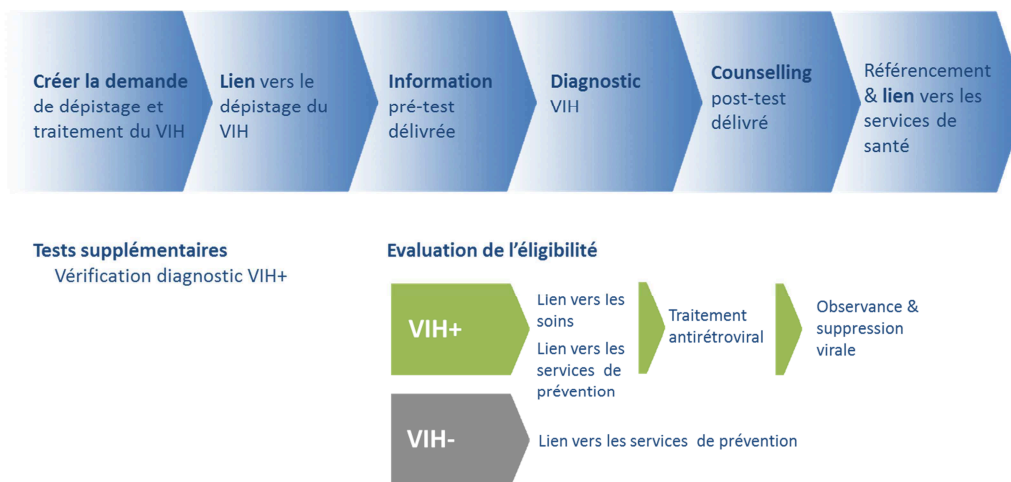


Figure 8 : Continuum de prise en charge et prévention de l'infection à VIH
 Adapté d'après : Consolidated Guidelines on HIV Testing Services 2015, WHO 2015.
 Source : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1

Diverses stratégies telles que l'expansion du dépistage à l'initiative des professionnels des services de soins (ou « provider-initiated testing »), l'introduction du dépistage communautaire ou la possibilité de rendre un résultat dans la journée à l'aide de

tests rapides ont considérablement accru le nombre de dépistages réalisés dans le monde³. Malgré ces importants progrès, l'OMS a estimé dans un rapport en 2013 que 55% des personnes vivant avec le VIH dans le monde ne connaissaient pas leur statut, et que le dépistage continuait à être proposé sans être spécifiquement ciblé sur les personnes les plus exposées³.

I.2.i. Modalités de dépistage

Lorsque les premiers tests de dépistage sont apparus au début de l'épidémie, l'importance était donnée à la démarche volontaire du patient, à son consentement éclairé et à son accompagnement par des entretiens d'information-conseil personnalisés, ou « counselling ». Cette démarche de « counselling » correspond à la conduite d'un entretien détaillé, interactif, préalable à la réalisation du test, visant à évaluer les facteurs d'exposition au VIH et à identifier des mécanismes permettant de les limiter par la suite^{42,45}.

Afin de généraliser l'offre de dépistage et accélérer le processus, la démarche de « counselling » a depuis été simplifiée, pour éviter qu'elle ne constitue un frein au dépistage^{3,46-49}. Des études avaient en effet montré que le « counselling » était partiellement ou irrégulièrement réalisé et n'était pas efficace⁴⁷. Ainsi, dans un essai contrôlé randomisé conduit en 2013 auprès de 5 000 patients, il n'était pas montré de bénéfice du « counselling » sur l'incidence des IST, y compris l'infection à VIH⁴⁸. Suivant une dynamique générale, les autorités françaises ont précisé que le temps d'échange personnalisé pouvait être limité à « *la délivrance d'une information adaptée afin d'obtenir un consentement éclairé et à l'appréciation de la capacité de la personne à recevoir le résultat du test* »⁴⁶.

La proposition de dépistage en « opt-out », pour laquelle tous les patients sont testés à moins qu'ils ne refusent, a reçu beaucoup d'attention depuis les recommandations américaines de 2006 incitant à l'élargissement du dépistage^{49,50}. Ce mode de dépistage se différencie de la méthode en « opt-in » pour lequel le patient fait lui-même la demande d'être dépisté⁴⁵. Dans une revue systématique, les auteurs concluaient à l'absence de preuves suffisantes concernant la supériorité d'une modalité de dépistage, que ce soit la méthode, en opt-in ou en opt-out^{51,52}. Dans une récente étude contrôlée randomisée de 2016 auprès de

4 800 patients, Montoy *et al.* précisait toutefois une troisième modalité de proposition du dépistage par « choix actif » où il était demandé au patient l'accord d'être dépisté (Encadré 1)⁵³. Dans cette étude, les trois modes de dépistage étaient comparés et les auteurs concluaient à de meilleurs taux d'acceptation quand le dépistage était proposé en « opt-out » (38% dans le groupe « opt-in » comparativement à 51,3% dans le groupe « active choice » (différence de 13,3% (IC 95% : 9,8%-16,7%) et 65,9% dans le groupe « opt-out » (différence de 27,9% (IC 95% : 24,4%-31,3%).

Encadré 1 : Modalités de proposition du dépistage

A l'occasion de l'offre de dépistage du VIH par test rapide dans un service d'urgences lors de l'étude de Montoy *et al.*, il était précisé trois modalités de proposition du test au patient :

- Proposition de type « opt-in » :
« *Vous pouvez laisser savoir à tout soignant qui vous prendra en charge si vous souhaitez être testé aujourd'hui* ».

- Proposition de type choix actif :
« *Souhaitez-vous être testé aujourd'hui?* »

- Proposition de type opt-out :
« *Vous serez testé à moins que vous ne refusiez* »

Adapté de Montoy et al., BMJ 2016⁵³.

Source : Montoy JC, Dow WH, Kaplan BC. Patient choice in opt-in, active choice, and opt-out HIV screening: randomized clinical trial. BMJ 2016.

Ainsi, dans un contexte de simplification du dépistage, les stratégies ont évolué, tout en maintenant un socle commun, regroupé par l'OMS sous le concept des 5C qui doit être suivi par les structures proposant des activités de dépistage du VIH : « *Consentement, Confidentialité, Counselling ou information pré-test, (diagnostic) Correct et Connexion (vers les services de prévention, traitement ou soin)* » (Encadré 2).

Encadré 2 : Cinq piliers des services proposant le dépistage du VIH : Les 5Cs

- **Consentement** : Les personnes donnent un consentement éclairé pour être dépistées pour le VIH (le consentement verbal est suffisant ; le consentement écrit n'est pas requis) et reçoivent un « counselling » ou une information pré-test. Elles sont informées du procédé de dépistage du VIH et de leur droit de refuser le test.

- **Confidentialité** : Toute activité de dépistage du VIH est confidentielle, ce qui signifie que toute discussion entre la personne réalisant le dépistage et le patient n'est pas communiquée sans le consentement exprimé de la personne testée. La confidentialité doit être respectée, mais ne doit pas permettre de renforcer la stigmatisation. Les « conseillers » discutent avec le patient des personnes qui pourraient être informées du résultat et de la manière dont elles seraient informées. La confidentialité partagée avec un partenaire ou un membre de la famille – ou toute personne de confiance – et les soignants sera souvent hautement bénéfique.

- « **Counselling** » : Toute personne testée ou désirant être testée a l'opportunité de poser des questions en privé. Tout test VIH est accompagné par une information post-test de bonne qualité et adaptée au résultat du test. Des systèmes d'assurance qualité ainsi que de supervision sont mis en place.

- (Diagnostic) **Correct** : Des services de dépistage du VIH de haute qualité sont proposés et des démarches d'assurance qualité permettent que les personnes reçoivent un diagnostic correct. Toute personne recevant un diagnostic positif du VIH est testée une seconde fois pour vérification du diagnostic avant l'initiation des soins ou du traitement VIH.

- **Connexion** : Le lien vers les services de prévention, de traitement et de soin inclut un suivi effectif et approprié, y compris un soutien à la prévention et au traitement sur le long-terme.

Adapté de WHO 2015 Consolidated guidelines on HIV testing³.

Source: World Health Organization. Consolidated Guidelines on HIV Testing Services 2015.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1.

I.2.ii. Place du dépistage généralisé et émergence des tests rapides

Au cours de la dernière décennie, des recommandations issues des autorités sanitaires de pays à épidémie concentrée ont encouragé un dépistage généralisé du VIH dans les établissements de santé en complément du dispositif de dépistage déjà existant dans les centres spécialisés ou de suivi prénatal^{50,54}. L'objectif était d'élargir et d'intensifier le dépistage à l'initiative des soignants de structures non dédiées. Ce dépistage a été appelé

dépistage « généralisé », dépistage « systématique », ou dépistage « en routine non-ciblé », par opposition à l'idée de dépistage « ciblé »⁴⁵.

Aux Etats Unis, les « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) ont publié un ensemble de recommandations en 2006 qui correspondaient à l'actualisation de premières directives datant de 1993⁵⁵. Celles-ci ont promu le dépistage généralisé du VIH pour tous les individus âgés de 13 à 64 ans qui se présentaient dans un service de soins de santé, à moins que la prévalence de l'infection VIH non diagnostiquée y soit inférieure à 0,1%⁴⁹. Ces recommandations ont encouragé la participation de tous les soignants, y compris les infirmiers.

En 2008, la British HIV Association (BHIVA) a publié un ensemble de recommandations sur le dépistage du VIH afin de réduire le nombre de patients non diagnostiqués, et a proposé que « *tous les médecins, infirmiers et aides-soignants soient habilités à obtenir un consentement informé pour un test VIH de la même façon qu'ils le font pour toute autre investigation médicale* »⁵⁶.

En France, jusqu'en 2010, les stratégies de dépistage consistaient à encourager la démarche volontaire des personnes ayant eu une exposition potentielle au VIH ; il leur était proposé de demander un test à leur médecin ou de se rendre dans des structures spécialisées, tels que les Centres Gratuits d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par le VIH, les hépatites virales et les IST (CeGIDD). Un dépistage généralisé était uniquement proposé aux femmes enceintes, depuis son instauration au début des années 1990. En parallèle, le médecin pouvait prescrire une sérologie VIH suite à l'identification de signes cliniques évocateurs d'infection (test à visée diagnostique) ou, plus rarement, lors de l'identification de facteurs de risque d'exposition au VIH voire d'un bilan systématique.

Face au constat d'un retard au diagnostic encore important, le plan de lutte contre le VIH et les IST 2010-2014 ainsi que des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ont incité dès 2009 à une évolution des stratégies de dépistage en France^{46,57}. La mesure phare a consisté à encourager un dépistage généralisé de la population générale à l'initiative du soignant, à l'image de ce qui était déjà préconisé aux Etats Unis ou au Royaume Uni. Il était ainsi recommandé que les professionnels de santé de premier recours

proposent un test, lors de tout recours aux soins et indépendamment d'une notion de risque, à toute personne de 15 à 70 ans⁴⁶. Cette démarche complétait deux autres volets dans l'objectif de confirmer le trépied du dépistage en France : le système pré-existant de dépistage anonyme et gratuit ainsi que le dépistage par les pairs pour les populations à forte incidence (en particulier HSH, migrants, personnes se livrant à la prostitution et UDI).

Ces recommandations ont été confortées par des études, en France⁵⁸ ainsi qu'aux Etats Unis^{59,60}, montrant que la généralisation de l'offre de dépistage pouvait être coût-efficace pour une prévalence de l'infection non diagnostiquée égale ou supérieure à 0,1%. En 2005, Paltiel *et al.* concluaient en faveur d'un dépistage unique du VIH dans la population générale (prévalence de l'infection non diagnostiquée : 0,1%, incidence annuelle : 0,01%) avec un rapport coût-efficacité incrémental de 113 000\$ par année de vie pondérée par la qualité de vie (« Quality adjusted life year », QALY)⁶⁰. En France, en 2010, Yazdanpanah *et al.* estimaient ce rapport à 57 400€ par QALY⁵⁸.

Ces incitations à l'élargissement du dépistage ont été concomitantes de la disponibilité de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) en dehors des laboratoires. Ces TROD permettent d'augmenter les opportunités de dépistage en conjuguant proposition, réalisation et rendu de résultat lors d'un seul contact (Encadré 3). Ainsi, une méta-analyse de 2015 a confirmé un taux de rendu de résultats avec une proposition de test rapide supérieur à celui d'une démarche standard avec sérologie (RR=1,74, IC 95% : 1,47-2,07)⁶¹.

L'existence de ce nouveau dispositif médical de test a permis de diversifier l'offre de dépistage en impliquant de nouveaux acteurs, notamment les infirmiers ou les personnels associatifs⁶². Il a également permis l'émergence d'un autre acteur dans le processus de prévention, le patient lui-même. Ainsi, l'autotest de dépistage du VIH, disponible aux Etats Unis en 2012 et au Royaume Uni en 2015, a été autorisé en France en septembre 2015⁶³. Il a élargi de nouveau l'offre et les opportunités de dépistage mais son prix, de 25€ à 28€ en 2015, peut constituer une barrière à son accès. Une récente revue de littérature rappelle en outre l'importance du respect des conditions techniques d'utilisation, en particulier dans le cas d'infection précoce, et le renforcement du lien avec le système de soins en cas de test

positif⁶⁴. En France, un groupement d'experts a récemment synthétisé le cadre d'utilisation de ces autotests⁶⁵.

Encadré 3 : Principes de fonctionnement du test rapide d'orientation diagnostique VIH (TROD)

Le TROD VIH est un test effectué à partir d'une goutte de sang (plasma, sérum ou sang total). Il peut aussi être réalisé à partir de prélèvement salivaire mais il est alors moins sensible⁶⁶ ou à partir d'un prélèvement urinaire. Il est utilisé en test unitaire et ne nécessite pas d'automatisation.

Le test correspond à la mise en contact par immuno-chromatographie d'un échantillon de sang (le plus souvent) avec un dispositif contenant des antigènes de synthèse du virus. Il détecte les virus VIH-1 et VIH-2, comme les tests ELISA, et permet d'avoir un résultat après une à 30 minutes environ. Il ne dépiste que les anticorps, le test rapide de 4^{ème} génération intégrant la détection de l'antigène p24 n'étant, à notre connaissance, pas encore commercialisé en France.

Si la sensibilité du TROD est très bonne en phase chronique (94,5% à 99% sur sang total), il est moins performant en cas de risque d'exposition récente au VIH⁶⁶. Dans ce cas, il est recommandé de renouveler le test dans un délai de trois mois après l'exposition.

Un résultat positif ou douteux est à confirmer par un test sanguin ELISA combiné de 4^{ème} génération, qui est réalisé en 20 minutes ou (voire) quelques heures. Ce test permet la détection des anticorps anti-VIH-1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH-1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de 2 UI/mL⁶⁷.

En cas de positivité du test combiné, un test de confirmation Western-blot est réalisé. Des analyses supplémentaires peuvent être effectuées en cas de suspicion de primo-infection, notamment la mesure de l'ARN VIH plasmatique.

I.2.iii. Rôle des infirmiers dans la prévention et le dépistage

Au cours de la dernière décennie, la profession infirmière a évolué dans de nombreux pays en termes de pratiques, particulièrement dans le domaine de la santé publique et de la prévention. Aux Etats Unis et au Royaume Uni par exemple, l'évolution des qualifications infirmières et la spécialisation post-diplôme a permis aux infirmiers de jouer un rôle essentiel dans le système de soins en augmentant le champ et la portée du soin préventif⁶⁸⁻⁷⁰. En France, un nouveau cycle de formation a élevé le diplôme infirmier à l'équivalent Licence en

2009 et a valorisé l'implication des infirmiers en santé publique et dans les soins de prévention⁷¹.

Dans le cadre de l'infection à VIH, les infirmiers étaient déjà impliqués dans le dépistage sur un plan international, dans les services spécialisés en santé sexuelle (clinique IST, centre de planification par exemple) ou dans les services de périnatalité, avant même que les recommandations sur le dépistage généralisé soient publiées⁷²⁻⁷⁴. Au cours de la dernière décennie, avec la publication de recommandations nationales, les infirmiers ont été encouragés à participer activement à la promotion du dépistage du VIH, leur permettant ainsi de développer leur savoir-faire clinique et leurs compétences dans ce domaine.

En France, un arrêté datant du 9 novembre 2010 a fixé les conditions d'usage et de mise en œuvre du TROD VIH. Il confirmait la place des infirmiers dans le dépistage et stipulait ainsi qu'un « *test rapide d'orientation diagnostique détectant l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) peut être réalisé chez toute personne, dans son intérêt et pour son seul bénéfice, après l'avoir informée et avoir recueilli son consentement libre et éclairé, par : (...) 3. Un infirmier ou un technicien de laboratoire exerçant dans un établissement ou dans un service de santé, sous la responsabilité d'un médecin ou d'un biologiste médical ; 4. Un médecin, un biologiste médical, une sage-femme ou un infirmier intervenant dans une structure de prévention ou une structure associative impliquée en matière de prévention sanitaire, à la condition que cette structure dispose de l'habilitation (...)* »⁶².

Cet arrêté a permis d'ouvrir l'activité de dépistage à de nouveaux acteurs de santé, en élargissant l'utilisation du TROD VIH non plus au strict cadre de l'urgence (suite à une exposition virale par exemple)⁶⁷ mais en l'autorisant aussi dans un cadre préventif, y compris par des personnels non médicaux, après formation, notamment les professionnels infirmiers ou les acteurs associatifs⁴².

Ainsi, le dépistage du VIH est devenu une nouveauté pour la profession infirmière en France tout en confirmant une composante principale du soin infirmier, déjà développée et reconnue, qu'est la prévention, le dépistage et les actions de santé publique. Le cadre réglementaire stipule ainsi que l'infirmier propose des actions, les organise ou y participe

dans les domaines suivants : « *Formation, éducation, prévention et dépistage, notamment dans le domaine des soins de santé primaires et communautaires (...) Dépistage des maladies sexuellement transmissibles* »⁷¹. La prévention et le dépistage infirmier existent sur un plan international dans des domaines et pathologies aussi variés que la prévention des infections nosocomiales⁷⁵, la prévention des maladies cardiovasculaires⁷⁶, la prévention des chutes des personnes âgées⁷⁷, ou encore le dépistage du diabète⁷⁸ et des infections sexuellement transmissibles⁷⁹. Ces activités de prévention sont actuellement renforcées et encouragées en France par des modifications réglementaires et l'investissement de la profession infirmière dans ce champ d'activités est en pleine évolution. Ainsi, la possibilité de renouvellement de prescription de contraceptifs oraux par l'infirmier depuis 2009 illustre cette tendance⁸⁰.

I.2.iv. Place des services de santé et urgences hospitalières

Dans les dernières recommandations sur le dépistage en 2015, l'OMS a préconisé de mettre en place un large panel de services de dépistage du VIH à partir de deux points d'ancrage : les structures de santé ou laboratoires d'une part (ou « facility-based HIV testing services ») et les communautés d'autre part (ou « community-based HIV testing services »)³. Un service de « Voluntary counselling and testing » (VCT) a été développé dans de nombreux pays avant que les traitements ne soient disponibles³. Il était le tout premier modèle existant dans les structures de soins mais il est désormais souligné qu'un dépistage du VIH n'étant pas isolé et étant intégré à l'offre générale de soins serait efficace et coût-efficace⁵¹ en comparaison de l'offre des structures dédiées, qui constitue toutefois une voie toujours importante pour atteindre les patients.

Le dépistage à l'initiative des soignants dans le cadre d'une offre de « facility-based HIV testing services » est défini comme un dépistage initié par un soignant, quelle que soit l'approche choisie, « opt-in » ou « opt-out », dans un service de soins qui n'est pas spécialisé. Dans une récente revue systématique, son acceptabilité et ses bénéfices ont été jugés satisfaisants dans des structures non spécialisées de pays à revenus faibles ou

modérés⁸¹. Il faut noter que dans cette revue portant sur 19 articles, une seule étude était un essai contrôlé randomisé et sept comportaient un groupe contrôle.

En Europe ou aux Etats Unis, les stratégies de dépistage intégrées aux structures de santé, notamment pour la démarche de dépistage généralisé, ont été particulièrement évaluées dans les services d'accueil des urgences (SAU)^{82,83}. Ces services présentent en effet l'intérêt d'avoir un flux élevé de patients et un large spectre de population accueillie, incluant les groupes à faibles ressources, ainsi qu'aux Etats Unis les personnes non assurées, qui ont un risque plus élevé d'infection VIH non diagnostiquée⁸⁴. En France, les SAU reçoivent une moyenne de 19,7 millions de patients annuellement ; ce qui représente 30% de la population générale⁸⁵. Ces services ont alors été considérés comme des services de référence pour évaluer l'intérêt du dépistage du VIH.

Les SAU répondent à une mission de service public de permanence des soins en prenant en charge des patients dans un cadre non programmé. Ils ont également un rôle de santé publique dans certains domaines. Ainsi, une revue systématique de la littérature s'était attachée à préciser l'efficacité et le coût-efficacité d'interventions de prévention primaire ou secondaire de différentes pathologies intégrées à l'offre de services des SAU⁸⁶. Sur 17 activités évaluées en 2 000, la prévention et le dépistage étaient jugés appropriés dans les six domaines suivants : addiction à l'alcool, VIH, hypertension, vaccination anti-pneumococcique de l'adulte, absence de suivi par un médecin généraliste identifié et tabagisme.

Cependant, ce rôle qui viendrait s'ajouter au diagnostic et au traitement des urgences médicales et chirurgicales, cœur de métier de ces structures, est limité par les ressources et la charge de travail des équipes d'urgences hospitalières. Ce rôle fait d'ailleurs débat au sein des équipes, comme le présentaient Moran et Callaham sur la question du dépistage du VIH⁸⁷. Dans ce cadre, des conférences de consensus en médecine d'urgence ont préconisé d'intégrer en premier lieu des interventions dont l'efficacité a été démontrée^{88,89}.

Dans ces services, l'instauration du dépistage du VIH a eu recours à différentes organisations, allant de la sollicitation exclusive de personnel support pour offrir et réaliser les tests jusqu'à l'absorption complète de l'activité de dépistage par le personnel soignant

existant. Ainsi, dans une revue de littérature évaluant le dépistage généralisé entre 2006 et 2011, Haukoos soulignait que cinq études sur les 11 sélectionnées utilisaient exclusivement du personnel support extérieur, six études du personnel issu uniquement du service et une étude optait pour une organisation mixte⁸². Cette organisation mixte ou l'utilisation de personnel extérieur était régulièrement choisie à l'étape de lancement et d'expérimentation de la stratégie ; la question de la pérennisation de l'activité à plus long terme est alors posée.

L'épidémie de l'infection à VIH et les incitations au dépistage dans les structures de santé non spécialisées ont révélé ces débats qui ont pour finalité de répartir au mieux les ressources disponibles au bénéfice du plus grand nombre de patients.

I.2.v. D'un dépistage généralisé à un dépistage ciblé

A partir de 2009 en France, la généralisation du dépistage du VIH a été proposée devant la persistance d'un retard au diagnostic, le délai médian observé entre l'infection et le diagnostic étant de 3,4 ans en 2010⁹⁰. Les résultats d'études menées en parallèle dans les services d'urgences en France, au Royaume Uni et aux Etats Unis ont indiqué que le dépistage du VIH était possible dans des services de soins où il était alors absent et qu'il permettait de toucher un nombre important de consultants⁹¹⁻⁹⁴.

Ainsi, une étude que nous avons réalisée en Ile-de-France en 2009-2010 dans 29 SAU a conclu qu'un dépistage généralisé du VIH était faisable et bien accepté par les consultants : le TROD VIH avait été proposé à 20 962 consultants, soit 27% des 78 411 éligibles⁹¹. Parmi les patients ayant eu une proposition de TROD, 63% l'avaient acceptée et 12 754 (un sixième des éligibles) avaient été testés. Une étude ancillaire conduite par J. Leblanc sur la participation soignante a suggéré que le dépistage infirmier du VIH était bien accueilli par les équipes des SAU⁹⁵. Cependant, l'étude à large échelle a aussi montré que les patients nouvellement diagnostiqués appartenaient quasi-exclusivement aux groupes les plus exposés, à savoir les HSH ou migrants issus de régions à épidémie généralisée, ce qui amenait à conclure à un faible intérêt de santé publique du dépistage généralisé à l'ensemble de la population.

De surcroît, selon le rapport d'un groupe d'experts de 2013, l'approche de dépistage généralisé en France « s'est heurtée à plusieurs difficultés et notamment celle de la mobilisation des professionnels de santé (...) la faible intégration du dépistage dans la pratique quotidienne des médecins généralistes, malgré les efforts réalisés »⁴². Tout en maintenant la préconisation du dépistage généralisé, le groupe d'experts en a demandé le réajustement et a encouragé un dépistage ciblé⁴².

Le nombre de personnes vivant avec le VIH en France et qui ignoraient leur contamination a également été revu à la baisse : de 50 000 en 2010 à 29 000 voire 15 300 en 2012 selon les chercheurs^{5,8,96} remettant en question l'intérêt du dépistage généralisé^{5,8}, notamment en termes de coût-efficacité⁸.

Ces résultats incitent à repenser les modalités du dépistage intégré aux services de soins non spécialisés en privilégiant le ciblage des populations les plus exposées (Tableau 1). Ainsi, dans le cadre de l'étude précédemment menée dans 29 services d'urgences (SAU) d'Ile-de-France, un dépistage limité aux hommes de 18 à 45 ans et aux personnes originaires d'Afrique Sub-Saharienne, aurait permis d'identifier le même nombre de cas pour un nombre de tests deux fois moins élevé⁹¹.

Tableau 1 : Modes de dépistage possibles du VIH dans les services de soins en France

Démarche diagnostique		Dépistage généralisé	Dépistage ciblé
Acteurs hospitaliers	Médecin	Infirmier, médecin, sage-femme, biologiste, technicien de laboratoire ⁶²	
Méthodes	Test combiné ou TROD* sur prélèvement capillaire ou sanguin	TROD* sur prélèvement capillaire ou sanguin <i>Uniquement pour médecin, sage-femme et biologiste : test combiné sur prélèvement sanguin</i>	
Population concernée	Patients présentant des symptômes évocateurs de l'infection à VIH, en mesure de donner un accord	Tout patient en mesure de donner un accord, sans notion de facteur de risque + Femmes enceintes	Patient appartenant aux populations les plus exposées et en mesure de donner un accord

* Le TROD ne permet qu'une orientation diagnostique et ne constitue en aucun cas un diagnostic biologique. En cas de TROD positif, le résultat doit être confirmé par un test combiné de 4^{ème} génération.

L'histoire de l'épidémie du VIH, et en particulier son début, a été fortement marquée par des populations très exposées. Toutefois, une prévention qui s'adresse spécifiquement à ces populations est délicate à initier bien que des campagnes ciblées sur les populations

HSH et AFSS aient été réalisées très tôt en France par l'Institut National de Prévention et d'Education à la Santé⁹⁷. L'identification de facteurs d'exposition au VIH auprès des consultants de services non spécialisés, notamment en matière de sexualité, apparaît souvent comme un frein au dépistage. La faisabilité et l'acceptabilité d'une telle démarche de dépistage ciblé nécessitent donc d'être explorées.

Il est à noter que, dès 2011, une revue systématique de la littérature étudiant la mise en œuvre du dépistage du VIH dans les services d'urgences concluait que le dépistage ciblé du VIH était très peu évalué alors qu'il pouvait constituer une approche intéressante comparativement à la stratégie généralisée très consommatrice de ressources⁸³. Cette revue insistait sur l'importance de conduire des essais cliniques comparatifs sur ce dépistage ciblé dans la mesure où il n'existe que peu de données sur la meilleure façon de cibler les patients dans ce contexte clinique particulier des services d'urgences. Il est alors apparu pertinent de s'intéresser aux méthodes utilisées pour évaluer les stratégies de dépistage du VIH.

I.2.vi.Méthodes d'évaluation du dépistage : des études observationnelles aux études d'intervention

Dans la revue systématique de Kennedy *et al.* en 2013 qui évaluait le dépistage à l'initiative du soignant dans des structures non spécialisées de pays à faible et moyen revenus, une seule étude⁹⁸ sur les 19 analysées était un essai contrôlé randomisé, et la plupart des autres études utilisait une méthode avant / après ou transversale⁸¹.

Parmi 25 études américaines sélectionnées de 1992 à 2009 pour une revue systématique sur le dépistage du VIH dans les services d'urgences menée par Haukoos *et al.* en 2011, 13 études portaient sur le dépistage généralisé, deux sur le dépistage ciblé, une sur la démarche diagnostique, et les autres évaluaient une combinaison de méthodes⁸³. Dans cette revue, toutes les études, à l'exception de deux^{99,100}, étaient observationnelles ; ce qui limitait la portée et la « généralisabilité » des résultats.

Dans une autre revue de littérature en 2012 portant sur le dépistage généralisé du VIH aux urgences depuis 2006, Haukoos *et al.* sélectionnaient 11 études⁸². Seule une étude étudiant la performance diagnostique des tests de dépistage était nichée dans un essai

contrôlé randomisé (ECR)¹⁰¹ ; les autres recherches étaient observationnelles. Dans ces deux dernières revues de littérature, les auteurs concluaient au besoin de recherches rigoureuses, comparatives, de grande ampleur afin de déterminer l'efficacité de ces stratégies de dépistage. Que ce soit dans un contexte d'épidémie généralisée ou d'épidémie concentrée, le niveau de preuves disponible sur l'évaluation des stratégies de dépistage du VIH reste en effet aujourd'hui assez limité.

Depuis dix ans, il faut cependant noter une évolution des méthodes d'évaluation des stratégies de dépistage ; quelques ECR sont conduits. Une revue de littérature que nous avons réalisée en décembre 2016 recensait au total neuf études randomisées sur le dépistage du VIH (incluant la nôtre) dans les services de soins non spécialisés de pays à épidémie concentrée : Calderon (2006), Calderon (2007), Anaya (2008), Sundaram (2009), Walensky (2011), Montoy (2016) présentaient un essai avec une randomisation individuelle^{53,99,100,102-104}, Lyons (2013) et Leber (2015) un essai avec une randomisation en cluster^{105,106}. La généralisation de ces démarches d'« evidence-based practice » permettrait d'accéder à un plus haut niveau de preuves dans le domaine et les résultats pourraient être utilisés avant que des recommandations sur le dépistage du VIH soient émises à large échelle.

Selon l'approche de Patsopoulos, des méthodes d'essais de type pragmatique peuvent être choisies pour évaluer des stratégies dans les conditions réelles de la pratique courante, ou dans des conditions s'en approchant¹⁰⁷. Ces essais pragmatiques se différencient d'essais explicatifs (ou « explanatory ») qui visent à vérifier si une intervention fonctionne dans des conditions optimales de recherche et aboutissent à une forte validité interne, notamment grâce à des critères d'inclusion et de non-inclusion précis et des essais organisés en insu. Les essais pragmatiques ont pour leur part l'avantage d'avoir une forte validité externe permettant de maximiser leur applicabilité et leur « généralisabilité » à une population étendue ou à de nombreuses structures.

En ce qui concerne le dépistage du VIH, les résultats d'essais pragmatiques sont attrayants, étant donné qu'ils intègrent « en conditions réelles » l'ensemble de la population à laquelle le dépistage sera appliqué ultérieurement. La suite de ce document s'attachera à

décrire le développement et les résultats d'un essai de type pragmatique pour évaluer à large échelle la faisabilité, l'efficacité et le coût-efficacité d'un dépistage ciblé du VIH par les infirmiers dans les services d'urgences d'Ile-de-France.

I.3. OBJECTIFS DE LA THESE

Les objectifs de la thèse étaient les suivants :

1. Evaluer la contribution infirmière au dépistage du VIH dans les lieux de soins à partir d'une revue systématique de la littérature ;
2. Concevoir, mettre en place et coordonner un protocole de recherche clinique portant sur l'évaluation du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France (étude DICI-VIH) ;
3. Déterminer la faisabilité et l'efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH pour réduire les infections non diagnostiquées.

Des objectifs complémentaires de la thèse portaient sur l'extrapolation des données d'efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH à l'Ile-de-France, la comparaison de ces données aux données françaises concernant les groupes à risque d'exposition au VIH et l'activité de dépistage, ainsi que l'évaluation médico-économique du dépistage infirmier ciblé.

Les données présentées dans cette thèse sont issues de deux types de travaux :

1. Une revue systématique de la littérature sur la contribution des infirmiers au dépistage du VIH dans les services de soins (méthode et résultats) ;
2. L'étude DICI-VIH (ANRS, AP-HP) : une étude interventionnelle réalisée dans huit services d'urgences et portant sur l'évaluation du dépistage infirmier ciblé du VIH (méthode et résultats).

La coordination de l'étude DICI-VIH a été assurée par J. Leblanc. Elle comprenait la conception de la recherche et la soumission du protocole pour obtention des financements et des autorisations réglementaires.

Elle incluait également l'organisation et la coordination du lancement de l'étude et de l'équipe de recherche (une dizaine de personnes), le suivi du recueil de données et leur qualité en lien avec l'équipe de « monitoring » et « data-management », l'animation du comité scientifique ainsi que la

réalisation de l'analyse statistique de la recherche, sous la direction des deux co-directrices de thèse, le Pr. A.-C. Crémieux et le Pr. T. Simon.

Les prochains chapitres du présent document reprennent les trois objectifs de la thèse. Le chapitre III décrira la méthode et les résultats de la revue systématique de la littérature sur la participation des infirmiers au dépistage du VIH. Le chapitre IV présentera la justification et la méthodologie de l'étude DICI-VIH évaluant la démarche ciblée du dépistage infirmier et le chapitre V sera consacré à la présentation des résultats principaux de cette étude en termes de réalisation, d'efficacité et de coût-efficacité. Une discussion générale conclura le manuscrit.

**II. REVUE DE LITTERATURE SYSTEMATIQUE : ROLE DES
INFIRMIERS DANS LE DEPISTAGE DU VIH**

II.1. JUSTIFICATION

En France en 2010, des recommandations nationales sur le dépistage du VIH ont ouvert l'activité de dépistage à de nouveaux professionnels de santé⁴⁶, et notamment les infirmiers grâce à l'arrêté de novembre 2010⁶². Les infirmiers ont été encouragés à participer activement à la promotion du dépistage. Cette activité fait appel, pour cette profession, à un savoir-faire clinique et à des compétences dans le domaine de la prévention.

L'analyse de la participation des infirmiers à l'activité de dépistage du VIH est donc apparue pertinente à partir d'une revue de littérature des dix dernières années sur le thème du « dépistage du VIH réalisé par les infirmiers » ; cette notion comprenait ici l'obtention d'un consentement pour le test de dépistage et la réalisation du test. La revue de littérature s'est focalisée sur les pays avec des contextes épidémiologiques de l'infection à VIH similaires au contexte français et caractérisés par une concentration de l'épidémie³.

Cette revue de la littérature permet d'évaluer le rôle qu'a récemment joué la profession infirmière dans le champ de la prévention et du dépistage du VIH et de mieux comprendre comment les stratégies de dépistage du VIH peuvent être améliorées.

II.2. OBJECTIFS

La revue de la littérature a pour objectif de répondre aux quatre questions suivantes :

1. Au cours de la dernière décennie, quelles ont été les responsabilités en matière de dépistage du VIH assumées par les infirmiers des services de soins de pays à épidémie concentrée du VIH ?
2. Quel est l'impact de la participation des infirmiers sur la proposition, l'acceptation et la réalisation du dépistage du VIH ?
3. Quelles sont les perceptions des professionnels de santé sur le dépistage infirmier du VIH ?
4. Quelles sont les possibilités de mise en œuvre de la pratique de dépistage infirmier du VIH sur le long terme ?

II.3. METHODOLOGIE

II.3.i. Revue de littérature systématique, définition et caractéristiques

La particularité de la méthode de revue systématique est de présenter une description détaillée des étapes de réalisation de la revue. D'après la collaboration Cochrane, cette démarche rassemble « *toutes les preuves empiriques correspondant aux critères d'éligibilité prédéfinis et permettant de répondre à une question de recherche spécifique. Elle utilise des méthodes systématiques explicites qui sont sélectionnées en vue de minimiser les biais, fournissant ainsi des résultats fiables à partir desquels des conclusions peuvent être tirées et des décisions prises* »¹⁰⁸. La méthodologie des revues systématiques et des méta-analyses a évolué au cours du temps et varie selon les domaines, comme le rappellent les auteurs des recommandations « Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses » (PRISMA)¹⁰⁹. Ces préconisations sont issues de l'actualisation des recommandations QUOROM (« Quality of Reporting of Meta-analyses ») qui s'adressaient uniquement aux méta-analyses.

Les étapes de la revue de littérature systématique doivent être suffisamment claires pour être reproductibles et comprennent^{108,109} :

1. Définition claire des objectifs et des critères d'éligibilité des études,
2. Définition d'une méthode explicite et reproductible,
3. Recherche systématique permettant d'identifier toutes les études satisfaisant aux critères d'éligibilité,
4. Sélection des études éligibles,
5. Evaluation de la validité des études sélectionnées, à l'aide notamment de l'évaluation du risque de biais,
6. Extraction des données,
7. Présentation systématique des caractéristiques et résultats des études, et synthèse qualitative,

8. Synthèse quantitative (ou méta-analyse) si possible pour les études pouvant être comparées dans le cas où elles présentent des similarités d'ordre clinique, méthodologique ou statistique. Une méta-analyse synthétise à l'aide de méthodes statistiques les résultats d'études indépendantes et investigate leur cohérence et leurs différences éventuelles¹¹⁰. D'après la collaboration Cochrane, les méta-analyses fournissent des estimations plus précises que celles provenant d'études distinctes analysées isolément¹⁰⁸.

Nous verrons par la suite que la revue systématique présentée ici a été conduite en respectant les recommandations PRISMA¹⁰⁹. Elle n'aboutira pas à la réalisation d'une méta-analyse.

II.3.ii.Stratégie de recherche

Il a été choisi de s'intéresser à tous les articles sans distinction de méthode, avec l'objectif d'identifier le plus grand nombre possible d'études décrivant le dépistage du VIH réalisé par les infirmiers. Une particularité de la recherche portant sur des sujets infirmiers (mais qui n'en est pas exclusive) est de combiner des méthodes quantitatives et qualitatives, dans le cadre de démarches dites mixtes. Les approches et références sont nombreuses dans ce domaine¹¹¹⁻¹¹⁵. Pour cette revue systématique, les études de méthodes quantitatives, qualitatives et mixtes sur le thème du dépistage du VIH par les infirmiers ont été recherchées en septembre 2014 à partir de deux bases de données EBSCO CINAHL (1982-2014) et MEDLINE (1950-2014). En complément de la base de données MEDLINE fréquemment utilisée, la base de données EBSCO CINALH (« The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature ») a été sélectionnée car elle est dédiée aux domaines infirmiers et paramédicaux.

Pour la revue de littérature, nous avons utilisé à la fois des termes de texte libre et des titres de sujets médicaux (MeSH)¹¹⁶, selon la stratégie de recherche suivante et en utilisant les synonymes des termes suivants : ("nurses" OR "nurse") AND ("hiv" OR "HIV")

AND ("mass screening" OR "screening") AND ("Emergency Service, Hospital" OR "Health Care Facilities, Manpower, and Services").

Une restriction portant sur la langue a été appliquée : seuls les articles en anglais ou français étaient éligibles. Les listes de références des études sélectionnées ont été vérifiées pour identifier de possibles études supplémentaires. En complément, des experts du domaine ont été consultés afin d'avoir connaissance de tout article pertinent récemment paru ou à paraître.

II.3.iii. Sélection des études

Les titres et résumés des résultats de la recherche bibliographique ont été indépendamment contrôlés au niveau de l'éligibilité et de la pertinence par les deux premiers auteurs (J.L., E.B.) de l'article en annexe 1, afin d'exclure les publications ne satisfaisant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion prédéfinis (Tableau 2).

Ces critères ont été définis en suivant la structure « PICOD »^{109,117}. Les cinq composantes du « PICOD » permettent d'explicitier la question de recherche ainsi que, par extension, les critères d'inclusion. Elles comprennent : (P) la population ou la pathologie adressée, (I) l'(les) intervention(s) ou l'exposition, (C) le/les comparateur(s), (O) le critère d'évaluation principal (avec O pour outcome), et (D) les designs des études, ou méthodes.

Après obtention des textes complets des articles, les décisions concernant l'inclusion finale des études ont été prises par le premier auteur et validées par le second. Les désaccords entre les deux auteurs ont été résolus par consensus mutuel.

Tableau 2 : Critères d'inclusion et de non-inclusion des études de la revue systématique

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Intervention : Etudes portant sur le dépistage du VIH réalisé par des infirmiers dans des services de soins en contexte d'épidémie du VIH concentrée, <i>i.e.</i> « où le VIH s'est propagé rapidement dans une sous-population définie, mais n'est pas bien établi dans la population générale »³,2. Participants : Etudes pour lesquelles les données sont collectées au niveau des infirmiers, en association ou non avec d'autres professionnels de santé, ou au niveau des patients,3. Résultats : Etudes décrivant les responsabilités infirmières ou décrivant les proportions de proposition, d'acceptation ou de réalisation du dépistage du VIH par les infirmiers, avec ou sans comparaison avec d'autres méthodes de dépistage, ou études décrivant les perceptions du personnel infirmier ou d'autres professionnels de santé vis-à-vis du dépistage infirmier du VIH, ou études présentant la mise en œuvre sur le long terme du dépistage infirmier du VIH,4. Type d'études : Etudes de méthodes quantitatives, qualitatives ou mixtes publiées de 2004 à 2014,5. Langues : Articles en anglais ou en français.
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Lettres, commentaires, éditoriaux, notes, revues de littérature non-systématiques, études de cas, protocoles d'études, articles d'information ou <i>erratum</i>,2. Doublons.

II.3.iv. Evaluation de la qualité des études

Chaque article sélectionné a été évalué indépendamment par deux auteurs pour sa qualité méthodologique en utilisant un outil adapté pour les revues d'études mixtes, le « Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) » – Version 2011¹¹⁸. Si un accord ne pouvait être atteint, il était fait appel à un troisième auteur (le dernier auteur de l'article, A.-C.C.).

Des études quantitatives et qualitatives peuvent être examinées dans une même revue de littérature à l'aide de cet outil MMAT qui est, à notre connaissance, le seul moyen d'évaluation qui le permet. Les études ont ainsi été classées en cinq catégories : questions de recherche non clairement posées (score=0%), qualité méthodologique faible (score=25%), modérée (score=50%), élevée (score=75%) ou très élevée (score=100%). L'outil MMAT est pré-paramétré pour exclure les études de niveau 0 et garder celles de niveau 25% seulement si elles comportent des données informatives pour le sujet de la revue.

II.3.v.Acquisition des données et analyse

Deux auteurs de la revue ont extrait les données des études incluses en utilisant une structure d'extraction prédéfinie. Les items des études ont été classés selon les cinq rubriques suivantes :

1. Caractéristiques générales des études (objectifs, description de l'intervention, méthode, type d'étude, échantillon, type de service de soin),
2. Proportions de proposition, d'acceptation et de réalisation des tests de dépistage,
3. Responsabilités infirmières,
4. Perceptions des soignants,
5. Mise en œuvre sur le long terme du dépistage infirmier du VIH.

Pour explorer les trois derniers points, les deux auteurs de la revue ont conduit indépendamment une analyse thématique basée sur l'approche décrite par Lucas *et al.*¹¹⁹ et Dixon-Woods *et al.*¹²⁰ permettant de regrouper les données par thème. Les thèmes émergents ont été considérés en termes de pertinence et classés en catégories. La grille de classification était la suivante :

1. Responsabilités infirmières : (i) participation des infirmiers à l'obtention du consentement, à la réalisation du test de dépistage et à l'information du patient du résultat, négatif ou positif, (ii) cadre légal pour la participation infirmière au processus de dépistage et (iii) conditions de mise en œuvre du processus de dépistage.
2. Perceptions des professionnels de santé : (i) points de vue sur le processus de dépistage et sur son application, (ii) intégration du processus de dépistage dans l'unité ou la structure de soin et appréciation de cette activité comme relevant d'une responsabilité infirmière (iii) facteurs favorables et barrières à la mise en œuvre du dépistage.

3. Faisabilité de la mise en œuvre du dépistage sur le long terme : (i) participation à la proposition et à la réalisation des tests, (ii) acceptabilité des professionnels de santé.

Dans le cas où des essais étaient publiés plusieurs fois, le rapport le plus détaillé était choisi. Des articles issus d'une même étude pouvaient être inclus s'ils fournissaient une information supplémentaire précise.

II.4. RESULTATS

La recherche bibliographique a permis de sélectionner 245 études dont 54 ont été jugées éligibles à partir de leur titre. Après évaluation des résumés et des versions complètes des articles, 30 études de méthodes quantitatives, qualitatives et mixtes ont été retenues (Figure 9). Trois études avaient auparavant été exclues lors de la lecture complète de l'article.

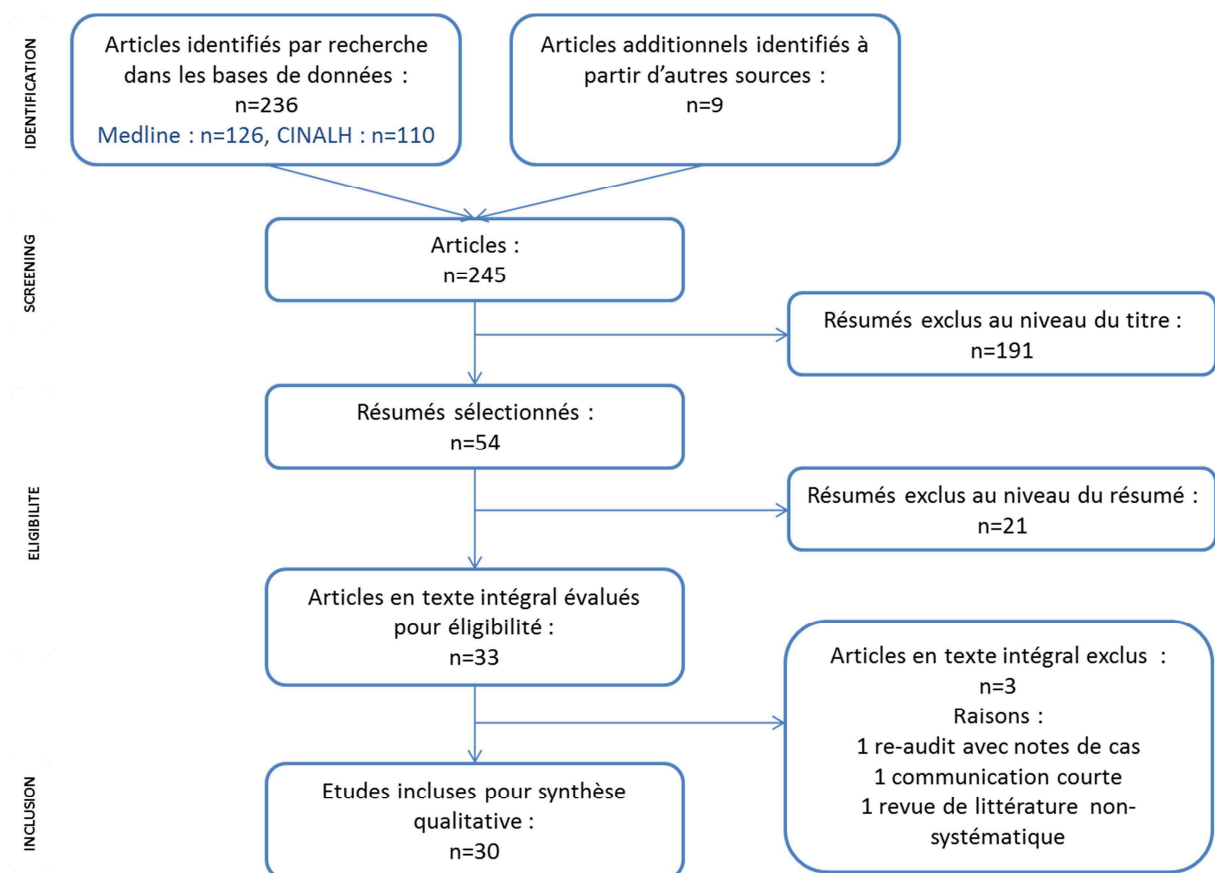


Figure 9 : Diagramme PRISMA de sélection des articles de la revue systématique

II.4.i. Caractéristiques des études

Parmi les 30 articles retenus pour la revue systématique, trois études (10%) étaient conduites en France, six (20%) au Royaume Uni et 21 (70%) aux Etats Unis.

Parmi ces 30 études, 16 (53%) étaient de méthode quantitative, six (20%) de méthode qualitative et huit (27%) de méthode mixte. Cinq études ont été notées comme de faible qualité méthodologique, quatre comme modérée, 16 comme élevée et cinq comme de très haute qualité méthodologique.

Quatre études (13%) étaient des essais contrôlés randomisés^{72,102,103,121}. Elles étaient conduites dans peu de centres (n=1 ou n=2) et classées de qualité méthodologique modérée (n=3) ou élevée (n=1).

Vingt études fournissaient des données concernant les patients, six au niveau des professionnels de santé et quatre au niveau des patients et des professionnels de santé, conduisant à un total de 64 289 patients et 2 605 professionnels de santé impliqués. Les tailles d'échantillon variaient par étude de 31 à 13 229 patients et de 25 à 1 354 professionnels de santé. Les études étaient principalement conduites dans des services d'urgences (n=14, 45%), des centres de consultation ou centres de soins primaires (n=4, 13%) et des services gynéco-obstétriques et dédiés aux soins prénataux (n=4, 13%).

La plupart des études (n=27/30, 90%) étaient réalisées afin d'évaluer la faisabilité du dépistage généralisé du VIH et étaient principalement engagées au moment ou peu de temps après la publication de recommandations nationales. Une seule étude évaluait une approche ciblée du dépistage du VIH ; les patients y étaient testés suite à l'identification de facteurs de risque¹²².

Les infirmiers réalisaient le processus complet de dépistage (proposition, réalisation du test et rendu du résultat) dans neuf études (30%) et une partie du processus dans les autres. Les tests rapides étaient utilisés dans 16 études (53%).

II.4.ii. Proposition, acceptation et réalisation du dépistage du VIH

Vingt-trois études (77%) évaluaient les proportions de proposition du dépistage, d'acceptation par les patients ou de réalisation du dépistage. Le pourcentage de proposition du dépistage pouvait être observé ou déclaré.

Treize de ces études (56%) comparaient le dépistage du VIH par les infirmiers à d'autres approches. Parmi ces 13 études, quatre ne précisaient pas clairement la démarche réalisée. Cinq études décrivaient l'utilisation des tests en laboratoire associés à une activité de « counselling »^{103,123,124} ou à une discussion pré-test^{72,125} (cf. I.2.i). Dans deux autres études, des tests rapides étaient utilisés dans les deux groupes comparés en y associant discussion pré-test ou « counselling »^{126,127}. Les deux études restantes comparaient l'utilisation d'un test rapide proposé par les infirmiers à celle d'un test en laboratoire proposés par d'autres professionnels^{128,129}.

Parmi les quatre ECR de la revue, trois permettaient d'évaluer spécifiquement une intervention infirmière comparativement à d'autres professionnels ou à d'autres interventions^{72,103,121}.

Enfin, dans quatre autres études, le dépistage par les infirmiers était associé à la participation d'autres professionnels dans le processus de dépistage et analysé conjointement^{72,102,127,130}.

II.4.ii.a. Proposition de dépistage

Treize études (43%) évaluaient la proposition de dépistage. Quatre de ces études examinaient si la proposition de dépistage du VIH par les infirmiers était plus fréquente que celle d'autres professionnels (Tableau 3)^{102,130-132}. Ces données concernaient soit une proportion de proposition du dépistage relevée à partir de données issues du dossier médical de patients ou une proportion de proposition auto-déclarée par les soignants.

Tableau 3 : Proposition du dépistage du VIH pour les études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels

Auteur, année ^a	Méthode	Nombre de sujets	Proportion observée de proposition du dépistage du VIH selon le soignant en charge de l'activité (ou proportion auto-déclarée par le soignant)
Anderson, 2004	Etude rétrospective de cohorte	499 patients	Soignants seuls (sans la présence d'un infirmier dédié) : 96,5%. vs. soignants et un infirmier dédié : 99,5%, OR=7,27, IC 95% : 1,02-316,9
Arbelaez, 2012	Etude transversale avant la réalisation d'un ECR	108 soignants	Infirmiers / aides-soignants : 47% vs. médecins / médecins adjoints (« physician assistants ») : 28%, $P<0,05$
McNaghten, 2013	Etude transversale	735 soignants	Infirmiers praticiens : 85% vs. médecins : 54%, ORa=5,6, IC 95% : 2,6-11,9, $P<0,001$
Walensky, 2011	ECR	4 855 patients	Soignants (infirmiers inclus) : 36% vs. personnel dédié au dépistage (« extra-staff counsellors ») : 80%, $P<0,001$

^a Classement des études par ordre alphabétique du premier auteur

Dans deux études qui comparaient la proposition infirmière de dépistage du VIH à la proposition par les médecins, la participation infirmière était plus élevée que celle des médecins (85% vs. 54%, $P<0,001$; 47% vs. 28%, $P<0,05$)^{131,132}. Dans une troisième étude, l'intervention d'une infirmière dédiée permettait d'accroître la proposition de dépistage de 96,5% à 99,5% (Odds Ratio (OR)=7,27, IC 95% : 1,02-316,9)¹³⁰.

Au total, dans trois des quatre études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels, la proposition du dépistage du VIH était plus élevée avec la participation des infirmiers.

II.4.ii.b. Acceptation du dépistage

Quatorze études (47%) évaluaient les proportions d'acceptation du dépistage par les patients. Parmi elles, dix études (71%) montraient que plus de 60% des patients acceptaient le dépistage proposé par les infirmiers, suggérant que cette pratique était bien accueillie. Dans cinq études, le dépistage infirmier du VIH était comparé à d'autres interventions (Tableau 4)^{94,102,121,126,130}.

Tableau 4 : Proportions d'acceptation du dépistage du VIH pour les études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels

Auteur, année ^a	Méthode	Nombre de sujets	Proportion d'acceptation du dépistage du VIH selon le soignant en charge de l'activité
Anderson, 2004	Etude rétrospective de cohorte	499 patients	Soignants seuls (sans la présence d'un infirmier dédié) : 96,5%. vs. soignants et un infirmier dédié : 84%, OR=1,82, IC 95% : 1,14-2,88
Carey, 2008	ECR	60 patients	« Counselling » réalisé par les infirmiers pour des patients ayant refusé initialement le dépistage : 45% vs. DVD éducatif : 19%, $P<0,05$
Kinsler, 2013	Etude transversale	220 patients	Médecins (personnel permanent) vs. infirmiers (personnel infirmier recruté pour l'étude), ORa=2,92; IC 95% : 1,37-6,22
Rayment, 2012	Etude transversale	6 194 patients	Meilleurs taux d'acceptation quand test proposé par des étudiants en médecins ou médecins vs. infirmiers (données non disponibles)
Walensky, 2011	ECR	4 855 patients	Soignants (infirmiers inclus) : 75% vs. « counsellors » : 71%, $P=0,02$

^a Classement des études par ordre alphabétique du premier auteur

Il était observé des proportions d'acceptation plus élevées avec l'intervention infirmière dans deux ECR (75% vs. 71% avec « counsellors », $P=0,02$; 45% vs. 19% après projection d'un DVD éducatif pour des patients ayant refusé initialement le dépistage, $P<0,05$) et dans une étude de cohorte (75% vs. 84%, OR=1,82, 95% CI=1,14-2,88)^{102,121,130} alors qu'elles ont décliné dans deux autres études^{94,126}.

II.4.ii.c. Réalisation du dépistage

Quatorze études (47%) présentaient les proportions de réalisation du dépistage. Dix d'entre elles avec un groupe contrôle (71%) comparaient l'intervention infirmière à celle de médecins ou « counsellors ». Parmi ces dix études, sept suggéraient que la participation infirmière augmentait les proportions de dépistage avec un accroissement absolu minimum de 6,6% (de 1,5% à 8,0%)¹²⁷ et un accroissement absolu maximum de 65,9% (de 21,2% à 87,1%)¹²⁵ (Tableau 5).

Tableau 5 : Proportions de réalisation du dépistage du VIH pour les études comparant la participation infirmière à celle d'autres professionnels

Auteur, année ^a	Méthode	Nombre de sujets	Proportion de réalisation du dépistage du VIH selon le soignant en charge de l'activité
Anaya 2008	ECR	251 patients	Infirmiers + counselling traditionnel + prélèvement sanguin : 84%, Infirmiers + counselling bref + test rapide : 89%, Médecins + counselling traditionnel + prélèvement sanguin : 40%, $P < 0,01$, ORa=2,26; IC 95% : 1,71-3,00
Anaya 2013	Etude transversale	4 886 patients	Infirmiers : 29% (site 1) et 9% (site 2) vs. médecins : 1,2% et 0,04%, $P < 0,05$
Anderson 2005	Etude transversale	1 354 staff	Infirmiers / sages-femmes vs. médecins généralistes : ORa présentés dans 4 régions et pour 4 catégories de médecins. Dans 11 cas sur 15 : ORa en faveur des médecins.
Clerk 2013	Etude rétrospective	31 patients	Infirmiers spécialisées (tuberculose) : 87% vs. médecins : 21%
Cohan 2008	Etude descriptive de 2 cohortes	2 313 patients	Infirmiers : 97% vs. « conseillers » dédiés : 29%
Hack 2013	Etude rétrospective	2 645 patients	Infirmiers : 8% vs. médecins : 1%
Herbert 2012	Etude prospective	4 965 patients	Infirmiers + tests au laboratoire : 23%, Infirmiers + tests rapides : 44%, médecins + tests au laboratoire : 3%, $P < 0,0001$
Knapp 2011	Etude transversale	96 patients	Médecins + Infirmiers : 79 tests en moyenne / mois vs. médecins : 47 tests en moyenne / mois, $P < 0,0001$
Munday 2005	ECR	278 patients	Infirmiers : 49% (pour les patients femmes) et 57% (pour les patients hommes) vs. médecins : 66% et 64% respectivement, NS
Walensky 2011	ECR	4 855 patients	Soignants (infirmiers inclus) : 27% vs. « conseillers » : 57%, $P = 0,001$

^a Classement des études par ordre alphabétique du premier auteur

Il était montré au cours d'un ECR que la réalisation du dépistage augmentait avec l'offre d'un test rapide avec un bref « counselling » réalisé par un infirmier par rapport à la procédure traditionnelle initiée par un médecin et comprenant un « counselling » par un « conseiller », un prélèvement sanguin et une visite médicale supplémentaire pour le rendu du résultat (89% vs. 40%, $P < 0,01$)¹⁰³. Lors d'une étude transversale, l'introduction du dépistage du VIH par les infirmiers entraînait également une amélioration de la réalisation du dépistage par test rapide et tous types de tests¹²⁸. Dans deux autres ECR, il n'était pas montré de supériorité de la stratégie reposant sur la participation infirmière : aucune différence entre les proportions de réalisation du dépistage n'était retrouvée entre médecins et infirmiers dans l'ECR de Munday⁷² et la proportion de réalisation du dépistage était plus élevée s'il était réalisé par un « conseiller » dédié plutôt que par les soignants du SAU dans l'ECR de Walensky¹⁰².

II.4.iii. Responsabilités infirmières

Dans la revue de littérature réalisée, les infirmiers non spécialisés avaient la responsabilité de mise en œuvre du processus de dépistage du VIH en collaboration avec les médecins. Des infirmiers praticiens spécialisés participaient également au processus de dépistage dans quatre études^{72,128,131,133} tout comme des infirmiers de premier niveau (ou « licensed vocational nurses ») dans deux autres études^{126,134}. Enfin, des assistants des services d'urgences (ou « emergency service assistants ») ou aides-soignants prenaient part à l'activité de dépistage dans deux dernières études^{102,132}.

Dans les trois pays considérés et pour neuf études (30%) de la revue, la réalisation du processus de dépistage et l'obtention du consentement étaient une nouveauté, particulièrement pour les infirmiers travaillant dans des services qui n'étaient pas spécialisés. Dans ce cas, l'établissement de soins ou l'autorité de santé fournissait un cadre légal spécifique.

Aux Etats Unis, la participation des infirmiers au dépistage du VIH était autorisée dans le cadre de protocoles en accord avec la législation de l'Etat et avec les compétences de la profession (n=5/21 études, 24%). Ceci leur permettait d'offrir et de réaliser, soit le test traditionnel, soit le test rapide sans prescription médicale. En France, pour les besoins de deux études interventionnelles conduites aux urgences en 2009-2010, les infirmiers avaient, après formation, la responsabilité d'obtenir le consentement, de réaliser le test rapide et d'informer le patient en cas de résultat négatif^{92,95}. Ce changement dans la pratique infirmière française a ensuite été rendu possible par l'arrêté datant de fin 2010⁶². Au Royaume Uni, les infirmiers participaient au processus de dépistage du VIH ; cependant, aucune des études sélectionnées pour la revue de littérature ne décrivait le champ initial de compétences des infirmiers dans ce domaine et les possibles évolutions requises.

Six études (20%) précisaient que seuls les résultats des tests négatifs pouvaient être annoncés par les infirmiers tandis que les médecins donnaient les résultats de ceux qui étaient positifs^{84,92,95,102,129,135}. Dans une seule étude, il était mentionné que les infirmiers donnaient également les résultats positifs¹³⁶. Dans une autre étude, les infirmiers étaient

assistés par un médecin pour le rendu de résultat positif¹²⁸. Il faut toutefois souligner que les modalités de rendu de résultat étaient peu souvent décrites dans les articles sélectionnés.

Avant que l'activité de dépistage du VIH par les infirmiers soit introduite dans les structures de soins non spécialisées, des organisations spécifiques étaient mises en place sur site, concernant par exemple la formation des infirmiers, la supervision médicale ou les ressources disponibles^{95,132,134,136}. En 2012, nous avons relevé que les infirmiers des services d'urgences en Ile-de-France estimaient avoir les compétences requises pour réaliser le dépistage généralisé du VIH et acceptaient cette responsabilité sous réserve qu'elle soit suffisamment structurée avec une formation préalable ainsi qu'une collaboration et un soutien des équipes médicales⁹⁵. Un besoin similaire de formation était formulé par 104 des 146 (72%) professionnels de santé interrogés dans une étude britannique et 54% indiquaient qu'ils étaient favorables à la proposition d'un test de dépistage⁹⁴.

II.4.iv. Perceptions des soignants

Dans cette revue bibliographique, les données concernant la façon dont les infirmiers et les soignants percevaient l'activité de dépistage infirmier du VIH étaient rares. Sept des 30 études (Royaume Uni : n=2, France : n=1, Etats Unis : n=4) (23%) utilisaient des méthodes qualitatives ou mixtes pour explorer les perceptions des soignants en identifiant les facteurs favorables ou les barrières au dépistage généralisé du VIH^{94,95,132-134,136,137}. Dans ces études, les participants étaient médecins, infirmiers, assistants de services d'urgences, cadres de santé, personnels de laboratoire ou professionnels paramédicaux. Deux des sept études présentaient des résultats distincts par profession^{95,132}. Une seule étude étudiait spécifiquement le point de vue infirmier⁹⁵.

De manière générale, la majorité des infirmiers et soignants interrogés était favorable au dépistage généralisé du VIH dans leurs établissements de soin et considérait que cette approche de dépistage était bénéfique pour les patients^{94,95,134,136,137}. Au cours d'une étude qualitative auprès de 22 participants, les infirmiers des services d'urgences déclaraient un niveau élevé de satisfaction concernant la réalisation d'un dépistage du VIH par test rapide (moyenne de 4,6 sur une échelle de 1 à 5)¹³⁶. Cependant, dans cette étude, certains

soignants, sans que leur nombre exact soit précisé, considéraient que ce dépistage n'était pas inclus dans leur champ d'action. Dans une autre étude conduite dans cinq services d'urgences où le dépistage du VIH y était perçu comme intégrant les missions de ces services, 18 des 25 soignants interrogés (dont 15 infirmiers) étaient favorables à la mise en place du dépistage dans leur pratique quotidienne⁹⁵. La majorité des infirmiers interrogés considérait également que cette activité de dépistage assumée par les infirmiers confirmait le mandat de la profession, important en particulier dans le domaine de la prévention et de la santé publique.

La mise en œuvre de l'activité de dépistage était favorisée par l'intérêt des infirmiers pour la démarche. La disponibilité des tests rapides facilitant le dépistage, la possibilité d'adapter la proposition de dépistage lors des heures d'activité les plus intenses, l'intérêt des soignants pour les domaines du VIH et de la prévention et, enfin, l'implication de l'équipe, en particulier des cadres de santé, étaient également des facteurs favorisant relevés dans les études^{95,136,138}.

Neuf études signalaient en revanche des barrières organisationnelles, comme l'insuffisance de temps, les limitations légales, le manque de connaissance des recommandations et le coût^{84,102,125,129,131,135,138-140}. D'autres barrières importantes signalées par les soignants concernaient le rendu du résultat d'un test positif^{95,133,137}, leur difficulté ou appréhension pour évoquer des sujets sensibles et personnels avec les patients, ou concernaient les facteurs de risque ou le maintien de la confidentialité^{94,126,132-134,136,137}. La stigmatisation et la discrimination associées au VIH étaient aussi perçues par les soignants comme des barrières à la proposition du dépistage, en particulier avant le démarrage de l'activité dans les services^{133,134,137}. Dans une étude qualitative dans les services d'urgences, les soignants pensaient que les patients pourraient se sentir stigmatisés par la proposition d'un dépistage du VIH, crainte que la réalisation de l'étude a toutefois permis de lever¹³⁷. A l'opposé, la proposition d'un test du VIH dans ce service non spécialisé a été perçue par les soignants de cette étude comme un outil susceptible de réduire la stigmatisation liée au VIH¹³⁷.

II.4.v.Mise en œuvre du dépistage infirmier du VIH sur le long terme

Compte tenu des barrières précédemment énoncées, la faisabilité de mise en œuvre du dépistage infirmier du VIH sur le long terme reste une question ouverte. Dans cinq études conduites aux urgences, ni les équipes infirmières, ni les autres soignants ont pris la responsabilité de proposer systématiquement un test à chaque patient, même si les compétences et autorisations étaient acquises^{92,128,132,137,138}. Une étude transversale a montré que seuls 55% des soignants aux urgences (dont 43% d'infirmiers) étaient favorables au dépistage généralisé du VIH après six mois de mise en œuvre et seulement 38% acceptaient de proposer le test du VIH, soit partiellement, soit systématiquement¹³². Deux études françaises montraient que la proportion de proposition décroissait avec le temps : au cours d'une étude conduite aux urgences pendant une année, la proposition de dépistage passait de 10,6% au cours des 3 premiers mois à 2,5% pendant les 3 derniers mois⁹². Selon les auteurs, cette tendance était probablement due au fait que les soignants n'étaient pas convaincus de l'utilité de la démarche et pouvait être liée à l'absence de soutien ou de stimulation pendant l'étude. Une tendance similaire était retrouvée dans une étude réalisée dans 29 services d'urgences⁹¹.

Une seule étude réalisée dans un centre de consultation montrait une augmentation de la réalisation de tests, une année après l'introduction du dépistage infirmier (moyenne de tests : 46,6 à l'année 1 vs. 79,2 à l'année 2, $P < 0,0001$)¹²⁸ ; les auteurs n'en ont pas décrit les raisons.

Selon la moitié des infirmiers interviewés au cours d'une étude qualitative française, le dépistage infirmier du VIH aux urgences était considéré comme possible à large échelle sur le long terme mais pourrait être mieux mis en œuvre s'il était ciblé⁹⁵. Une étude britannique apportait des résultats qui différaient et suggérait que les perceptions des professionnels de santé vis à vis d'un dépistage ciblé du VIH devaient être explorées de manière plus approfondie¹³⁷. La seule étude qui évaluait une stratégie ciblée n'avait en revanche pas étudié la perception des soignants¹²².

II.5. DISCUSSION

A notre connaissance, cette revue de littérature systématique évalue, pour la première fois, la contribution des infirmiers au dépistage du VIH tandis qu'au cours de la dernière décennie, le dépistage généralisé a été encouragé dans les structures de santé suite à la publication de recommandations nationales^{46,49,56}.

Les résultats montrent que les équipes infirmières de services de soins, spécialisés ou non, sont impliquées dans le dépistage généralisé du VIH. Les services d'urgences sont les plus représentés en raison du flux important de patients et du large spectre de population accueillie⁸⁴. Une adaptation des champs de pratique infirmière est souvent requise pour permettre aux infirmiers de proposer, réaliser et donner les résultats de tests de dépistage, particulièrement en France, où la profession est régulée de manière centralisée.

De façon intéressante, quelques études seulement ont présenté les proportions de proposition du dépistage, d'acceptation et de réalisation en fonction du professionnel en charge de l'activité (*e.g.* infirmier, médecin, « conseiller »). Dans ces études, le dépistage du VIH par les infirmiers tendait à augmenter la proposition du dépistage, son acceptation et sa réalisation. La présente revue a montré que les infirmiers occupent une position unique pour atteindre une large population de patients^{95,124,127,128,134,135}. Néanmoins, seule la moitié des études de la revue (56%) comportait un groupe contrôle et quatre seulement étaient des essais contrôlés randomisés, monocentriques ou avec peu de centres.

Les perceptions des infirmiers et du personnel support sont peu évaluées dans les recherches. Seulement deux études, une aux Etats Unis et une en France, ont analysé séparément les entretiens réalisés avec des médecins et ceux auprès d'infirmiers. Toutefois, deux auteurs mentionnaient que des études sur l'acceptation du dépistage par les soignants étaient en cours^{129,135}. Des barrières telles que les faibles effectifs, la surcharge de travail et l'absence de démonstration claire de l'intérêt de santé publique d'un dépistage généralisé, limitent sa mise en place sur le long terme^{82,84,91,131}. L'efficacité d'autres modèles de dépistage infirmier du VIH, associée à l'exploration des perceptions des personnels soignants, pourraient alors être intéressantes à étudier. En ce sens, des travaux récents

montrent la nécessité d'évaluer l'efficacité d'une stratégie plus ciblée^{105,122} qui peut être conduite par des infirmiers¹²².

Une des limites de la présente revue est liée à la difficulté de combiner les résultats des études sélectionnées, étant donné l'hétérogénéité de leur design, des groupes comparés, des tailles d'échantillon, de l'éligibilité des sujets et des critères d'évaluation. Pour les deux auteurs ayant participé au classement, il est apparu que la méthode même des recherches n'était pas toujours facilement identifiable dans les publications, suggérant un niveau de preuve limité des études. L'hétérogénéité des méthodologies n'a pas autorisé non plus la réalisation d'une méta-analyse qui aurait permis de synthétiser quantitativement les résultats.

Par ailleurs, les études sélectionnées qui n'étaient pas nécessairement conçues pour évaluer la contribution infirmière ont fourni peu d'informations sur les caractéristiques de la population infirmière, sur les spécificités de son organisation dans le pays concerné ou sur l'évolution des champs de pratique infirmière relative aux activités de dépistage. Un biais de sélection fréquemment relevé dans ce type de revue était également rencontré et est inhérent à la publication moindre d'études non concluantes^{141,142}.

La généralisation des résultats aux pays à épidémie concentrée du VIH reste, de plus, difficile ; la revue est restreinte à trois pays uniquement (Royaume Uni, Etats Unis et France) et caractérisée par une surreprésentation des travaux conduits aux Etats Unis. Toutefois, en dépit de différences dans l'organisation du dépistage et du système national de santé, ces trois pays ont des recommandations similaires en matière de dépistage du VIH dans les structures de soins. En outre, bien que cette revue de littérature suggère que les infirmiers obtiennent de meilleurs résultats que d'autres professionnels de santé, il n'était pas indiqué les raisons d'une éventuelle meilleure efficacité, ni réalisé une évaluation suffisante des coûts associés.

Il faut noter que l'introduction du dépistage infirmier du VIH était souvent combinée à une simplification de l'entretien préalable au test,¹⁴³⁻¹⁴⁵ tel que ceci est recommandé sur un plan national et international^{3,46,49}. Le dépistage était également couplé à l'introduction des dispositifs de test rapide dont le temps de rendu du résultat est avantageusement réduit. Par

conséquent, l'augmentation observée de proposition du dépistage pouvait être le résultat de la participation infirmière, d'un processus de conseil simplifié ou de l'introduction de la méthode de test rapide en elle-même. Il faut ajouter, toutefois, que les proportions de réalisation du dépistage étaient favorables à la participation infirmière dans trois études alors qu'un entretien de « counselling » et un test de laboratoire étaient réalisés dans les deux groupes comparés (*i.e.* le groupe contrôle et le groupe stratégie infirmière)^{103,123,124}. Dans une quatrième étude également en faveur du dépistage par les infirmiers, chaque groupe de l'étude comprenait une discussion préalable au test et un test en laboratoire¹²⁵. Ces résultats suggèrent que le bénéfice observé d'une contribution infirmière n'était pas uniquement lié à un effet de la procédure en elle-même, avec le remplacement du « counselling » pré-test par une discussion pré-test ou l'introduction de tests rapides.

En conclusion, dans les pays à épidémie concentrée, les résultats des études sélectionnées pour la revue de littérature systématique suggèrent une tendance à l'augmentation de la proposition et de la réalisation de tests VIH ainsi qu'une tendance à une meilleure acceptation des patients avec la mise en œuvre d'un dépistage par les infirmiers. Des explorations supplémentaires des activités infirmières de dépistage du VIH doivent toutefois être envisagées pour en assurer la pérennité. L'évaluation d'un nouveau mode de dépistage infirmier sera présentée aux chapitres suivants.

Résumé du chapitre III

~

La revue de littérature systématique a étudié entre 2004 et 2014 la contribution de la profession infirmière à l'activité de dépistage du VIH aux Etats Unis, au Royaume Uni et en France, des pays à épidémie concentrée du VIH. Les études étaient majoritairement menées au moment de la mise en œuvre du dépistage généralisé du VIH préconisé depuis 2006 dans les services de soins par les autorités de santé de ces trois pays. Pour un tiers des études de la revue, les responsabilités de dépistage du VIH étaient une nouveauté dans les missions de la profession infirmière.

Les études suggèrent que le dépistage du VIH pris en charge par des infirmiers comparé à d'autres professionnels de santé renforce l'offre de test, augmente l'acceptation des patients et accroît la réalisation du dépistage. Toutefois, parmi les trente études évaluant ces objectifs, seulement la moitié comportait un groupe contrôle et quatre étaient des essais contrôlés randomisés monocentriques ou bicentriques.

Les quelques études (n=7) explorant la perception de l'activité de dépistage par les professionnels de santé infirmiers, suggèrent que l'approche est bien accueillie. Toutefois, plusieurs obstacles opérationnels empêchent son implémentation sur le long terme.

Ces résultats incitent à poursuivre l'évaluation des modalités de contribution des infirmiers à l'effort de dépistage du VIH.

Cette étude a fait l'objet d'un article reproduit en annexe 1 :

Leblanc J, Burnet E, D'Almeida KW, Lert F, Simon T, Cremieux AC. The role of nurses in HIV screening in health care facilities: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2015; 52(9): 1495-513¹⁴⁶.

**III. JUSTIFICATION ET METHODOLOGIE DE L'ETUDE DICI-VIH
(ANRS, AP-HP)**

III.1. JUSTIFICATION

Au niveau international, l'épidémie du VIH affecte de façon disproportionnée les populations à risque. D'après l'OMS, deux millions de nouvelles infections étaient recensées en 2013, dont 40% au sein de populations clés (ou « key populations »)³. Dans les pays à épidémie concentrée, il est recommandé depuis 2015 que soient priorisées les approches adaptées à ces populations clés en leur proposant systématiquement le dépistage dans des lieux spécifiques : les services de soins, les prisons ou dans la communauté³. Dans ces pays, le dépistage n'est aujourd'hui principalement proposé que dans les services prénataux et ceci est considéré comme regrettable par l'OMS. Avant ces recommandations de l'OMS de 2015, un dépistage généralisé du VIH à l'initiative des professionnels des services de soins a été encouragé depuis 2006 dans les pays à épidémie concentrée^{46,49,56}. En France, des recommandations nationales ont encouragé les professionnels de santé, en particulier les médecins généralistes, à proposer un dépistage aux patients de 15 à 70 ans afin d'atteindre ceux qui n'auraient pas fait volontairement la démarche^{46,57}. La place des infirmiers a également été confortée en rendant possible l'offre, la réalisation et le rendu de résultat de TROD VIH par ces professionnels de santé⁶².

En 2009-2010, l'étude réalisée en Ile-de-France évaluant l'efficacité d'un dépistage infirmier généralisé du VIH dans 29 services d'urgences concluait que ce dépistage était faisable et bien accepté^{91,147}. Cependant, la proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ sur les 12 754 patients testés était faible (0,14%, IC 95% : 0,08%-0,22%) et ils appartenaient aux groupes les plus exposés. Ces résultats et ceux provenant d'autres études conduites dans les services de soins en France, aux Etats Unis et au Royaume Uni, ont montré que le dépistage généralisé était faisable^{82,92,94}. Toutefois, son efficacité reste sujette à débat^{8,82,91} et, plusieurs années après la publication des recommandations, sa mise en œuvre est limitée dans les services de soins tout comme en extrahospitalier^{42,51,132,148-152}.

Au Royaume Uni, une revue systématique de la littérature a évalué en 2013 la mise en place du dépistage généralisé à partir de 30 études conduites en dehors des structures

spécialisées¹⁴⁸. Les auteurs concluaient à une faible adhésion aux recommandations nationales de 2008 sur le dépistage généralisé, avec une estimation globale de la réalisation de dépistages de 27,2% (IC 95% : 22,4%-32,0%).

D'une façon similaire, l'adoption des recommandations sur le dépistage du VIH de 1993, 2001 et 2006¹⁴⁹ aux Etats Unis a été étudiée. Il n'a pas été établi d'augmentation significative des dépistages entre 1992 et 2010 dans les services d'urgences, tout comme dans les services de consultation ambulatoire ou chez les médecins généralistes.

Dans le secteur libéral français, une étude de 2009 relevait qu'une majorité des médecins généralistes déclarait être favorable à la proposition de dépistage du VIH mais pas de façon systématique¹⁵⁰. Parmi 1 025 médecins ayant participé, 63% déclaraient ne pas être totalement ou pas du tout d'accord avec la proposition d'un test en dehors d'une notion de facteur de risque.

En outre, il était observé une décroissance progressive au cours du temps de la proposition du dépistage dans les services de soins, probablement liée au faible nombre de nouveaux dépistages, concentrés chez les patients appartenant aux groupes à risque d'exposition au VIH^{92,132,138}. En considérant la mise en œuvre limitée du dépistage généralisé en France, particulièrement dans les services d'urgences où le l'approche diagnostique est l'unique stratégie (cf. III.4), il nous semblait alors opportun d'étudier l'impact d'une stratégie de dépistage ciblé aux urgences.

Suite à la réalisation d'une revue de littérature en 2014, actualisée en novembre 2016, dans les bases de données MEDLINE, Embase et CINAHL, seules deux études prospectives comparatives conduites aux Etats Unis évaluaient l'efficacité du dépistage ciblé en SAU. Ces études étaient monocentriques et conduisaient à des résultats contradictoires qui seront détaillés dans le chapitre suivant (cf. IV.4)^{105,122}. Les auteurs soulignaient d'ailleurs le besoin d'une évaluation à plus large échelle¹²². Enfin, il n'y avait pas d'analyse coût-efficacité associée systématiquement. Ceci nous a amenés à réaliser une étude prospective multicentrique sur la stratégie ciblée associée à une analyse coût-efficacité.

III.2. OBJECTIFS DE L'ESSAI

III.2.i. Objectif principal

L'objectif de l'essai DICI-VIH (*Dépistage Infirmier Ciblé du VIH*) est de comparer chez des patients adultes en services d'urgences l'efficacité de deux stratégies :

- Dépistage infirmier ciblé du VIH associé à la pratique habituelle de démarche diagnostique du VIH proposé par le médecin.

Le dépistage ciblé du VIH par les infirmiers consiste à recueillir des informations à partir de l'auto-questionnaire DICI-VIH d'évaluation des risques (cf. III.3.iii) et, si applicable, à proposer, réaliser et rendre le résultat d'un test rapide du VIH par prélèvement capillaire (Figure 10).

Cette stratégie sera considérée dans ce qui suit comme la stratégie intervention.

- Démarche diagnostique seule.

Elle consiste en la réalisation d'un test VIH proposé par le médecin à visée diagnostique, selon les modalités courantes de prise en charge. Elle comprend un entretien médical puis la réalisation du test VIH.

Cette stratégie sera considérée comme la stratégie contrôle.

III.2.ii. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires consistent à comparer les deux groupes en termes de :

- Accès à une consultation spécialisée dans les trois mois suivant le diagnostic du VIH,
- Proportion de tests confirmés positifs par rapport au nombre de tests réalisés,
- Précocité du dépistage,
- Coûts et rapport coût-efficacité incrémental¹⁵³ des deux stratégies.

Les objectifs secondaires comprennent également la description du dépistage infirmier ciblé du VIH par les items suivants :

- Proportion de proposition et de remplissage du questionnaire DICI-VIH d'évaluation des risques,

- Proportion de patients appartenant aux groupes à risque d'exposition,
- Proportions de proposition, d'acceptation et réalisation du dépistage,
- Proportion de tests positifs,
- Evaluation des facteurs associés au refus du dépistage,
- Evaluation de l'acceptabilité de l'activité par les soignants et par les patients.

Les critères de jugement sont détaillés au chapitre suivant (cf. III.3.v).

III.3. METHODOLOGIE GENERALE DE L'ESSAI

L'étude DICI-VIH est un essai multicentrique, randomisé en cluster, crossover en deux périodes, comparant les stratégies intervention et contrôle.

III.3.i.Sélection et randomisation des centres

L'évaluation du dépistage infirmier ciblé du VIH est conduite en Ile-de-France, une région de 12 millions d'habitants¹⁵⁴, qui est l'une des régions les plus touchées et totalise 42% des infections à VIH nouvellement diagnostiquées par an en France².

En prenant en compte les hôpitaux publics de cette région, huit SAU (universitaires ou non) ont été sélectionnés à partir des proportions de patients appartenant aux groupes à risque d'exposition au VIH parmi les patients accueillis. Ces proportions étaient extraites de l'étude antérieure conduite dans 29 SAU et reflétant la diversité des SAU de la région⁹¹. Au moins 8% des patients de ces huit SAU satisfaisaient un critère principal de dépistage ciblé, à savoir être HSH ou être originaire d'AFSS.⁹¹ Les patients pris en charge dans ces huit SAU représentent approximativement 20% des patients des SAU de la région¹⁵⁵.

Les SAU participants (ou centres) ont été identifiés avant la randomisation. Les chefs de service et cadres infirmiers des huit services ont été contactés par l'équipe de recherche.

L'unité de randomisation est le centre. La liste de randomisation attribuée à chaque SAU la stratégie à appliquer en première période, la stratégie alternative étant appliquée en seconde période. La moitié des centres applique donc la stratégie contrôle en première

période et la moitié restante applique la stratégie intervention. La liste de randomisation est équilibrée, par bloc de taille 4, et générée informatiquement par un statisticien indépendant.

Les deux périodes d'étude sont séparées par une période de « washout » (*i.e.*, sans aucune intervention) de quatre semaines. Un nombre égal de participants est inclus dans chaque centre pour chaque période, conduisant à des durées variables des périodes en fonction des flux de patients admis dans chaque centre.

III.3.ii. Stratégies de l'étude

III.3.ii.a. Stratégie contrôle

Pendant la période contrôle, le médecin peut proposer de réaliser un test de dépistage du VIH suite au repérage de symptômes évocateurs de l'infection à VIH, selon les modalités courantes de prise en charge (Figure 10).

Le dépistage est réalisé avec un test rapide capillaire ou par prélèvement sanguin avec un test antigène-anticorps (ELISA) combiné et une confirmation par Western blot.

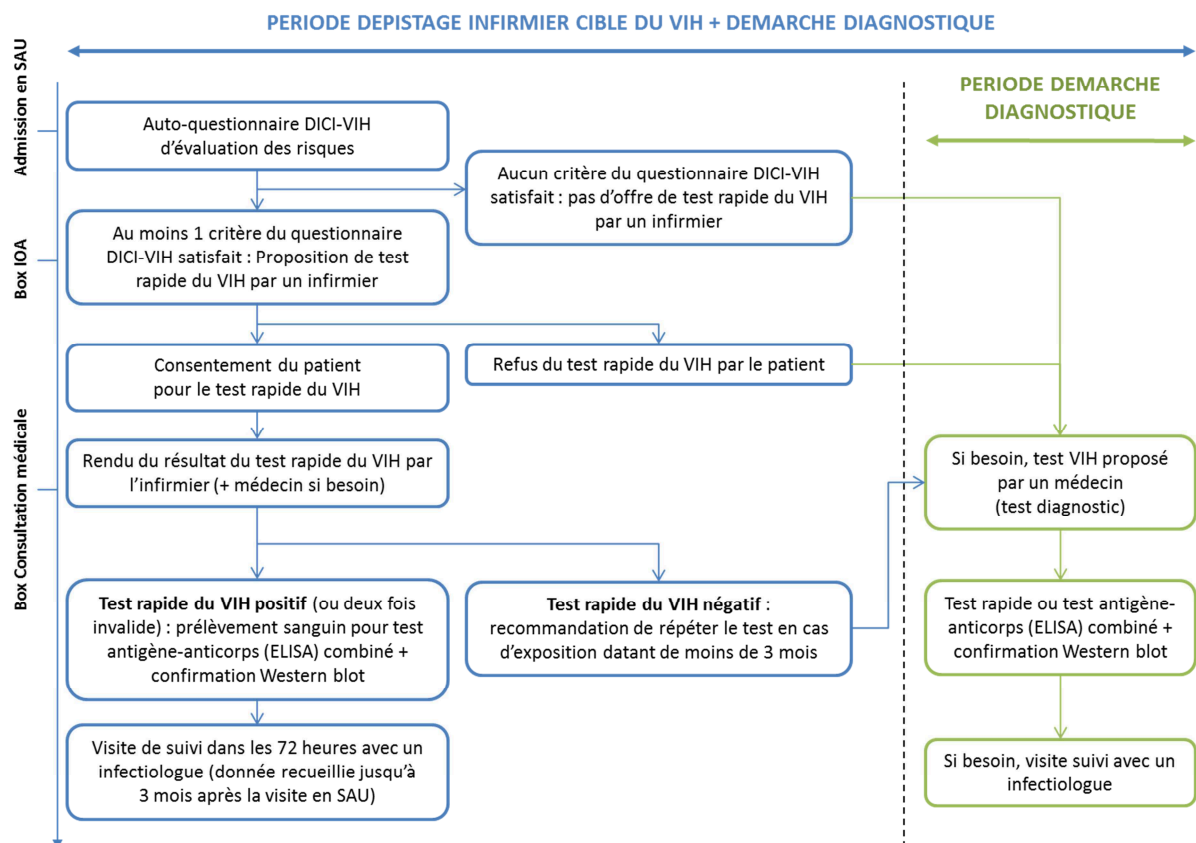


Figure 10 : Déroulement de l'étude DICI-VIH pour le patient

III.3.ii.b. Stratégie intervention

Avant le début de la période intervention, les membres des équipes des SAU (infirmiers, cadres infirmiers, médecins, aides-soignants principalement) participent à une session de formation d'une heure organisée par la coordinatrice de la recherche (J.L.) et par une infectiologue. Cette session inclut un exposé sur le contexte du dépistage ciblé et sur les objectifs de l'étude, une démonstration et formation à la réalisation et lecture des TROD VIH avec mise en pratique, ainsi qu'une information sur la façon de rendre le résultat du test, qu'il soit négatif ou positif.

Pendant la période intervention, le dépistage infirmier ciblé du VIH est proposé en continu 24h/24h. Le questionnaire DICI-VIH est distribué aux patients capables de donner un consentement et de compléter le questionnaire. En revanche, le questionnaire n'est pas distribué aux patients consultant dans le cadre d'une urgence vitale, présentant un état de conscience altéré (en cas d'intoxication médicamenteuse ou de prise de substances psychoactives par exemple), un trouble neuropsychiatrique sévère, une barrière linguistique ou privés de liberté.

Avant que le patient soit vu en consultation par le médecin, l'IOA propose un test rapide du VIH aux patients ne connaissant pas leur séropositivité et appartenant aux groupes à risque d'exposition au VIH d'après la lecture de l'auto-questionnaire DICI-VIH (cf. III.3.iii, Figure 10). Il est demandé aux patients s'ils souhaitent être testés ou non dans une démarche de choix actif⁵³. Suite à l'obtention du consentement, le test rapide du VIH est réalisé sur sang total par prélèvement capillaire (test anticorps, VIKIA HIV1/2, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Le résultat est interprété par un infirmier en 30 minutes. Dans le cas d'un résultat négatif, l'infirmier donne le résultat au patient tout en recommandant de répéter le test en cas d'exposition datant de moins de trois mois. Les résultats positifs ou indéterminés à deux reprises sont donnés par l'infirmier, assisté par un médecin urgentiste si besoin. Un test sanguin antigène-anticorps (ELISA) combiné et une confirmation par Western blot sont alors réalisés. Une consultation est programmée dans les 72 heures avec un infectiologue référent de l'étude. L'infectiologue peut contacter le patient par téléphone s'il ne vient pas au rendez-vous.

Si l'IOA n'offre pas de test de dépistage parce que le patient ne remplit pas les critères de ciblage ou s'il refuse le test, ou si l'IOA omet de le proposer, le médecin peut prescrire des tests de dépistage du VIH aux patients présentant des symptômes évocateurs, selon la pratique habituelle.

III.3.iii. Conception de l'auto-questionnaire DICI-VIH d'évaluation des risques

A notre connaissance, aucun score n'a été développé en France pour prédire la probabilité de statut VIH positif non-diagnostiqué en population générale. Les études antérieures sur le dépistage généralisé du VIH en Ile-de-France ne pouvaient fournir suffisamment de données pour permettre la construction d'un tel score, en raison du faible nombre de nouveaux cas diagnostiqués VIH+^{91,92}. De plus, les scores et facteurs prédictifs publiés dans la littérature internationale ne pouvaient être utilisés du fait qu'ils avaient été développés le plus souvent aux Etats Unis et n'étaient pas applicables au contexte français¹⁵⁶⁻¹⁶⁵.

L'auto-questionnaire DICI-VIH simple d'évaluation des risques (cf. annexe 3), adapté à la population de France Métropolitaine, a été établi en 2012 par un comité d'experts afin d'identifier les patients à risque d'infection VIH non diagnostiquée. Il permet de recueillir des données démographiques (âge, sexe) et des données relatives au risque d'exposition VIH (homosexualité masculine, partenaires multiples, pays de naissance et pays de naissance du (ou des) partenaire(s) de régions à épidémie généralisée, usage de drogues par injection)^{11,166,167}. Les répondants sont identifiés comme appartenant à un groupe à risque d'exposition au VIH si l'un des cinq critères suivants est satisfait : homme déclarant au moins une relation sexuelle avec un homme dans sa vie (qui sera référencé par la suite comme HSH), patient né en AFSS ou ayant eu un partenaire né en AFSS dans les dix années précédentes, patient ayant eu plus de cinq partenaires sexuels dans les 12 mois précédents, patient étant ou ayant été un usager de drogues par injection (UDI).

Afin d'assurer l'acceptabilité du questionnaire, la formulation des questions était similaire à celle utilisée pour le score de Denver^{122,158} et pour les évaluations précédant le don du sang en France, aux Etats Unis et au Royaume Uni.

Le questionnaire DICI-VIH est composé de sept questions. Il a été testé en février 2013 dans un SAU de l'étude. Les participants remplissaient le questionnaire DICI-VIH et un sondage en six questions permettait d'évaluer la compréhension et l'aisance avec les questions à l'aide d'une échelle de Likert à quatre niveaux. Ce questionnaire a été soumis aux patients se présentant au SAU pendant 3 demi-journées au cours d'une même semaine. Il a été complété par 52 des 54 patients (24 hommes, 30 femmes) invités à participer, avec un taux de réponse de 96%. Seuls deux patients ont refusé en raison de leur état clinique, non compatible avec le remplissage du questionnaire. Aucune difficulté pour répondre ou problème lié à la confidentialité n'était relevée. Parmi les répondants, 98% des patients (51/52) étaient à l'aise avec les questions et acceptaient d'évaluer leurs risques d'exposition concernant l'infection à VIH en sachant que le personnel soignant pourrait voir l'information. Un seul patient déclarait qu'il n'était pas à l'aise pour répondre à la question dédiée aux relations entre hommes. 18% des patients déclaraient au moins un risque (n=2 pour HSH, n=4 pour > cinq partenaires sexuels, n=1 pour l'origine d'un pays d'AFSS, n=1 pour UDI).

Le questionnaire disponible en français a été traduit en trois langues (anglais, espagnol, arabe) par des spécialistes et relu avant finalisation par deux autres personnes dans leur langue maternelle respective.

III.3.iv. Critères d'inclusion des patients

Tous les patients âgés de 18 à 64 ans consultant dans les services d'urgences pendant les périodes de l'étude sont inclus, à l'exception de ceux se présentant secondairement à un risque d'exposition au VIH par contact sexuel ou sanguin de moins de 48 heures.

III.3.v. Critères de jugement de l'étude

III.3.v.a. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ parmi les patients inclus (*i.e.* patients âgés de 18 à 64 ans consultant dans les services d'urgences pendant les périodes de l'étude, à l'exception de ceux se présentant secondairement à un risque d'exposition au VIH).

III.3.v.b. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont les suivants :

- Le recours au soin : proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ qui se présentent pour une consultation spécialisée avec un infectiologue dans les trois mois suivant le test, parmi ceux qui sont nouvellement diagnostiqués VIH+,
- La proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ parmi les patients testés,
- La précocité du dépistage : proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+, avec un taux de CD4 > 350 cellules/mm³ sans symptômes évocateurs du VIH. Les symptômes étaient évalués indépendamment par un groupe de trois experts infectiologues,
- Les coûts des deux stratégies de l'étude et le rapport coût-efficacité incrémental.

La mise en place de la stratégie de dépistage infirmier ciblé du VIH est décrite par :

- La proposition du questionnaire DICI-VIH : proportion de questionnaires proposés parmi les patients inclus ne connaissant pas leur séropositivité, et dont l'état clinique est compatible avec le remplissage du questionnaire,
- Le remplissage du questionnaire DICI-VIH : proportion de questionnaires remplis parmi les patients inclus ne connaissant pas leur séropositivité, et dont l'état clinique est compatible avec le remplissage du questionnaire,
- La proportion de patients appartenant aux groupes à risque d'exposition parmi les patients inclus ayant rempli le questionnaire,
- La proposition du dépistage : proportion de tests proposés par les infirmiers parmi les patients appartenant aux groupes à risque d'exposition,

- L'acceptation du dépistage : proportion de tests acceptés parmi les patients à qui le test a été proposé,
- La réalisation du dépistage : proportion de tests réalisés par les infirmiers parmi les patients appartenant aux groupes à risque d'exposition,
- La proportion de tests positifs et de tests positifs confirmés parmi les tests réalisés par les infirmiers,
- Les facteurs associés au refus du test par le patient,
- L'acceptabilité et les perceptions du dépistage infirmier du VIH par les soignants et les patients (explorées qualitativement).

Les deux derniers critères ne seront pas détaillés lors de la présentation des résultats au chapitre suivant car ils n'ont pas encore été analysés.

III.4. JUSTIFICATION DE LA METHODOLOGIE CHOISIE

Plusieurs designs d'étude peuvent être choisis pour évaluer l'efficacité d'un dépistage ciblé du VIH dans les services de soins. Il peut être comparé soit au dépistage généralisé, soit à la pratique habituelle, limitée en France à des tests à visée diagnostique. En effet, le dépistage généralisé est peu susceptible d'être mis en place en France et ailleurs, compte tenu de la faible fréquence de nouveaux diagnostics et de la lourdeur d'application de cette stratégie. Pour évaluer la pratique habituelle dans les services d'urgences de l'étude DICI-VIH, nous avons soumis un questionnaire en février 2013. Les réponses à ce questionnaire ont montré qu'aucun service n'avait mis en place le dépistage généralisé du VIH. Il semblait donc judicieux de comparer l'efficacité d'une stratégie de dépistage ciblé combinée à la pratique habituelle (*i.e.* démarche diagnostique) à celle de la pratique habituelle seule. Il s'agissait alors de tirer des conclusions sur la pertinence de recommander ou non cette stratégie ciblée dans les services d'urgences.

L'essai de supériorité a été conçu en supposant que la stratégie combinée de dépistage ciblé et démarche diagnostique aboutisse à des proportions de nouveaux diagnostics VIH+ au sein du flux de patients similaires ou supérieures à celles observées

dans les mêmes urgences avec le dépistage généralisé combiné à une démarche diagnostique (cf. III.6.i) mais avec un moindre nombre de tests.

Une randomisation individuelle de la stratégie dans chaque service d'urgences aurait nécessité une implication intermittente des infirmiers, ce qui soulève des questions sur un plan pratique et organisationnel, et sur sa généralisation puisqu'un infirmier organisateur de l'accueil (IOA) n'aura jamais en pratique à appliquer le dépistage ciblé de façon intermittente. Par conséquent, un design de randomisation en cluster a été choisi pour comparer les deux stratégies. Les centres ont été sélectionnés en fonction des proportions de patients appartenant aux groupes les plus à risque d'exposition dans les populations reçues (cf. III.3.i). Il était supposé que les centres diffèrent en termes d'organisation et de pratiques de soins. Un protocole randomisé en cluster et crossover en deux périodes, dans lequel tous les centres appliquent chaque stratégie lors de deux périodes distinctes, permet l'observation de différences entre les stratégies pour chaque SAU, à partir de données appariées^{168,169}. Le processus de randomisation en cluster a consisté à assigner aléatoirement la première stratégie appliquée dans chaque service d'urgences.

III.5. INTERET ET IMPLICATIONS DE L'ESSAI EN CLUSTER

III.5.i. Principes de l'essai en cluster

Une nouvelle intervention ou stratégie (ou traitement) peut dans certains cas être plus facilement introduite à l'échelle d'un groupe qu'auprès d'individus, lorsque, par exemple, la nouvelle stratégie doit être suivie par de nombreux membres d'une équipe de soins, lorsqu'elle affecte le flux de travail, ou lorsqu'elle implique des changements de pratiques au niveau d'un service ou d'un système de santé^{170,171}. C'est le cas également lorsque l'évaluation repose sur des interventions organisationnelles ou comportementales, des programmes de promotion de la santé¹⁷², de formation ou d'éducation de professionnels de santé¹⁷³. C'est aussi régulièrement le cas pour des pratiques ne pouvant pas respecter le principe du double-aveugle.

L'approche retenue pour évaluer l'efficacité de telles stratégies est l'essai dit randomisé en cluster (ou « cluster randomized trial, CRT »), qui est maintenant un outil fréquent d'évaluation des interventions dans les services de santé¹⁷³. Cette méthode de randomisation à l'échelle d'un groupe permet d'éviter la confusion qui peut se produire si les soignants doivent connaître et alterner en permanence leurs pratiques pour des patients pris en charge selon la manière habituelle et les patients suivis selon la nouvelle stratégie.

Avec cette méthode, les participants de l'étude sont randomisés en groupes (autrement dit cluster ou grappe) de sorte que tous les membres au sein d'un groupe sont affectés soit à l'intervention, soit à la stratégie contrôle¹⁷⁰. L'unité de randomisation est alors l'unité sociale ou le cluster d'individus^{172,174}. Les clusters peuvent être l'hôpital, l'unité, les médecins, les écoles ou les régions géographiques¹⁷². Dans un article de référence, Giraudeau cite, en exemple, l'évaluation d'une incitation au dépistage par un essai en cluster permettant de limiter la contamination entre les groupes¹⁷².

Cette méthode contraste avec l'essai contrôlé randomisé habituel (ou « *randomized controlled trial, RCT* ») dans lequel la randomisation est réalisée au niveau du participant et où la nouvelle stratégie est attribuée à un participant indépendamment d'un autre¹⁷⁰. Dans les deux approches, en revanche, les critères d'évaluation sont recueillis à un niveau individuel.

La méthodologie en cluster a été décrite en 1998 et son utilisation a considérablement augmenté depuis^{172,175,176}. En 2012, une extension des recommandations CONSORT a été publiée afin de préciser les particularités méthodologiques à présenter dans les publications concernées¹⁷⁷.

Le problème principal rencontré avec la méthode en cluster est que les observations (i.e. les participants ici) au sein d'un même cluster sont plus liées, ou similaires, que celles issues de deux clusters différents¹⁷². Le premier défi qui en résulte est alors l'analyse et l'interprétation des résultats, l'hypothèse de la plupart des tests statistiques d'indépendance des observations n'étant pas respectée¹⁷⁰. Les méthodes statistiques adoptées doivent en tenir compte. La randomisation en cluster doit par conséquent être réservée uniquement aux cas pour lesquels la randomisation individuelle est impossible à mettre en place.

III.5.ii. Différents types d'essais en cluster

Les essais ayant adopté une méthodologie de randomisation en cluster peuvent comprendre des plans parallèles ou croisés (ou « crossover »). Le risque de l'essai parallèle en cluster est le déséquilibre des caractéristiques patient et l'hétérogénéité de la prise en charge par les centres qui peuvent remettre en cause la validité interne de l'essai¹⁷⁸.

L'essai randomisé en cluster et crossover permet d'inclure des patients distincts au cours de deux périodes et d'éviter le risque sus-mentionné^{168,169,178}.

Un cluster correspond ici à un centre pour une période donnée. Dans ce cas, deux observations au sein d'un même cluster partagent une corrélation commune qui est la corrélation intra-cluster (ρ). Il en est de même pour deux observations dans un même centre pour deux périodes différentes qui partagent une corrélation commune, appelée corrélation inter-période ou corrélation inter-cluster ρ_{12} .¹⁷⁸ Le plan croisé pourra être privilégié quand le nombre de clusters est faible¹⁶⁹.

Les essais en cluster peuvent aussi être conduits avec une méthode « stepped wedge »¹⁷⁹. Avec cette dernière méthode, aucun groupe n'est exposé à l'intervention au départ, puis les groupes sont consécutivement randomisés, à intervalles réguliers, pour recevoir l'intervention jusqu'à une période finale où tous les groupes reçoivent l'intervention.

Deux autres types d'essais en cluster peuvent être distingués : l'essai en cluster entier ou l'essai en cluster avec recrutement actif¹⁷². Dans le premier cas, dès que l'investigateur du cluster a accepté de participer, chaque individu appartenant au cluster est automatiquement recruté pour l'essai. Dans le second cas, l'investigateur en charge du cluster (ou un autre investigateur) doit sélectionner et inclure activement les participants dans l'essai. Pour l'essai DICI-VIH, nous serons dans le premier cas de figure d'essai en cluster entier.

III.5.iii. Implications sur le calcul du nombre de sujets nécessaire

Les essais en cluster sont maintenant fréquemment utilisés pour des raisons théoriques et pragmatiques¹⁷⁰. Comme nous l'avons vu, un des défis posés à la conception et à l'analyse de ces essais est que les observations issues d'un même cluster ne sont pas indépendantes. Les résultats observés chez deux sujets d'un même cluster ont tendance à être plus similaires que les résultats issus de deux personnes de deux clusters distincts^{170,172} ; l'information qu'apporte un cluster de k sujets sera a priori moindre que celle apportée par k sujets indépendants. Ceci induira une perte de puissance statistique et devra être compensé par une augmentation du nombre de sujets à inclure.

L'absence d'indépendance des observations issues d'un même cluster conduira à une augmentation de la variance entre les groupes due à l'ICC (« Intraclass correlation coefficient » ou coefficient de corrélation intra-cluster). Cette augmentation de la variance est appelée « Design Effect » (DE) ou Variance Inflation Factor (VIF)¹⁷³.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire dans une étude en cluster correspond donc à celui réalisé pour une étude classique (n) en ajoutant l'effet du design (DE) :

$$N = n \times DE$$

Dans l'analyse la plus simple, l'effet du design est calculé comme suit^{171,180,181} :

$$DE = 1 + (m - 1) \rho$$

avec :

- m correspondant à la taille moyenne des clusters (supposée identique pour tous les clusters)
- ρ :

$$\rho = \frac{\sigma_k^2}{\sigma_k^2 + \sigma_l^2}$$

avec :

σ_k^2 : variance inter-cluster (niveau 2 : clusters)

σ_l^2 : variance intra-cluster (niveau 1 : individus)

L'ICC (ou ρ) est le rapport entre la variance inter-cluster et la variance totale d'un résultat¹⁷³. Elle signifie que les sujets d'un même cluster partagent une même corrélation. L'ICC reflète une composante supplémentaire de la variance attribuable au groupe et au-delà de la variance attribuable à ses membres¹⁷¹. Un ICC proche de 0 signifie que les individus d'un même cluster sont très différents, alors qu'un ICC proche de 1 implique une forte ressemblance des patients au sein d'un même cluster. L'ICC est en général de l'ordre de 0,001 à 0,05¹⁷³ mais il est souvent difficile à fixer *a priori*, ce qui représente une contrainte lors de la conception de tels essais.

Ignorer les effets du regroupement en cluster à l'étape de conception peut conduire à une erreur de type II élevée (ou chances de ne pas rejeter à tort une hypothèse nulle) alors que l'ignorer lors de l'analyse entraîne l'inflation de l'erreur de type I (chances de rejeter à tort une hypothèse nulle)^{173,182}.

Dans un essai en cluster et crossover, il peut être admis que l'effet du design en crossover et l'effet du design en cluster s'annulent l'un l'autre ^(183 webappendix p1).

En effet, le design en crossover conduit à l'appariement des données dans chaque centre (ou corrélation inter-cluster ou corrélation inter-période) amenant une réduction de la variance qui augmente la puissance statistique du test de comparaison.

Il est également admis que le design en cluster augmente la corrélation intra-cluster et donc la variance (représentée par DE) ; ce qui décroît la puissance statistique du test (Figure 11).

Dans le chapitre suivant, les coefficients de corrélation seront calculés dans le cadre de l'analyse de l'étude DICI-VIH (cf. IV.3.iii.g).

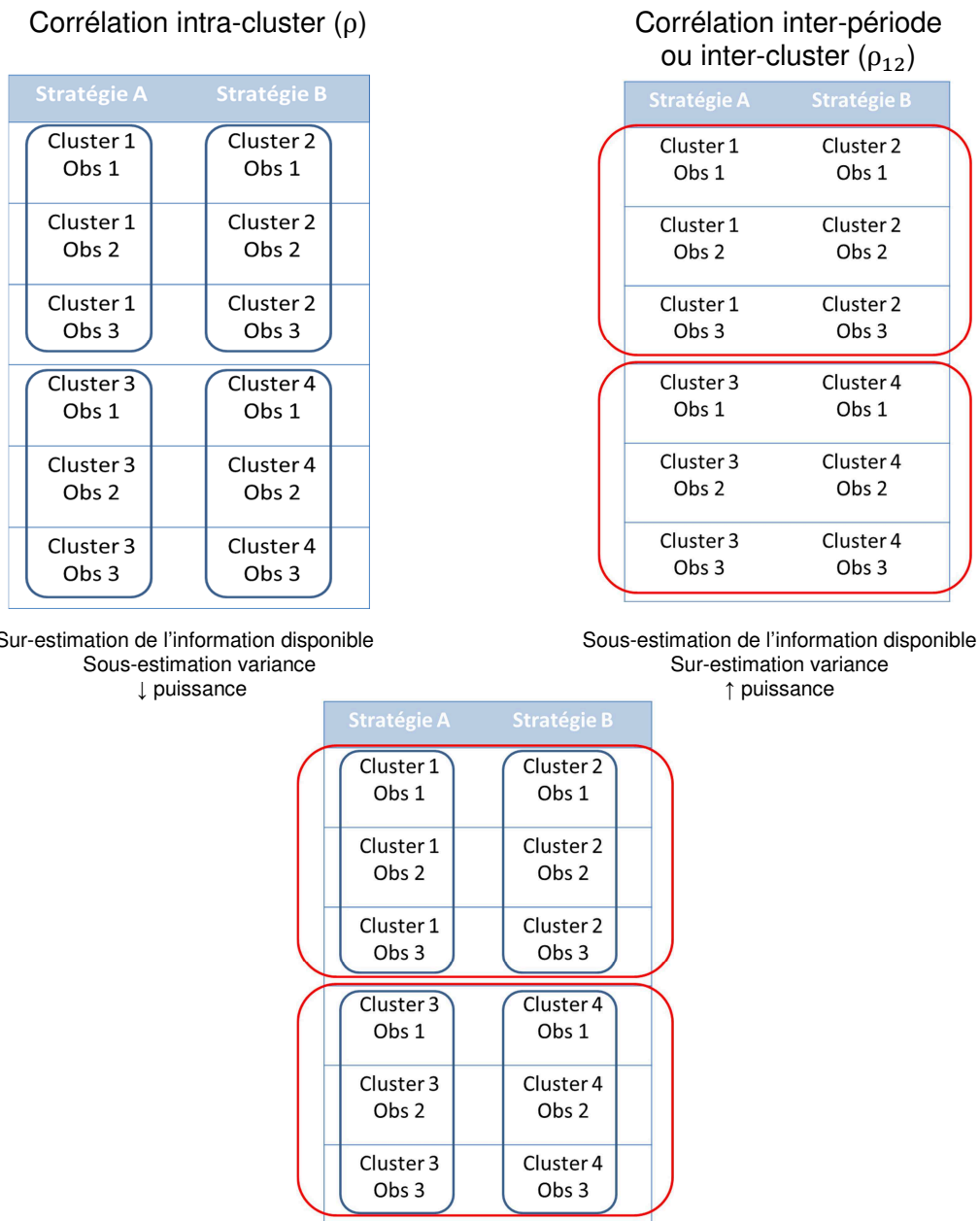


Figure 11 : Représentation graphique des corrélations lors d'un essai en cluster et crossover

III.5.iv. Implications sur l'organisation de l'essai : période de washout

Dans les études de type cluster et crossover, les périodes d'étude dans un même centre sont usuellement séparées par une période dite de « washout » sans aucune intervention. Cette période permet de limiter les contaminations entre les périodes. Les durées de ces périodes sont variables. Elle ont pu être d'une semaine pour l'évaluation de pratiques de prescriptions de radiologie en réanimation¹⁸³, de deux semaines pour

l'évaluation d'une pratique de bains dans des services de soins intensifs pédiatriques^{184,185} ou aller jusqu'à un mois pour l'évaluation d'algorithmes de surveillance du diabète ou de prescriptions d'antibiotiques dans des services de soins intensifs^{178,186,187}. Sa durée est déterminée par le risque estimé d'effet « carry-over » qui correspond à la poursuite de l'intervention ou d'une pratique après la fin de la période.

Dans l'étude DICI-VIH, la durée de la période de washout est fixée à quatre semaines. Le risque de contamination inter-période peut exister dans le cas où la période avec dépistage ciblé est antérieure à la période sans dépistage ciblé. Il a été estimé que ce risque est faible car les professionnels engagés sont différents, médecin dans le contexte diagnostique, infirmiers dans le contexte interventionnel du dépistage ciblé. De plus, comme il a été précédemment mentionné, aucun des services de l'étude n'a mis en place le dépistage par test rapide. En outre, dans le cas d'une contamination, il a été estimé qu'elle conduirait à réduire l'écart entre les deux groupes, et la puissance de l'essai serait diminuée. Dans ce cas, si l'essai aboutit à une différence statistiquement significative en faveur du dépistage ciblé, l'effet du dépistage ciblé n'en serait que plus important en réalité. Bien que le risque apparaisse limité et que l'impact d'une potentielle contamination soit modeste, il a été prévu d'inclure une évaluation de l'effet ordre lors de l'analyse.

III.6. METHODES STATISTIQUES DE L'ESSAI

III.6.i. Calcul du nombre de sujets nécessaire

Le nombre de sujets nécessaire de l'étude DICI-VIH a été calculé en admettant que l'effet du design en crossover, qui conduit à l'appariement des données dans chaque centre, et l'effet du design en cluster de l'étude s'annulent l'un l'autre (¹⁸³ webappendix p1, cf. III.5.iii).

Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur une comparaison entre deux proportions par un test exact de Fisher bilatéral qui utilise une procédure itérative^{188,189} avec une hypothèse de supériorité.

Nous avons fait l'hypothèse que la proportion de nouveaux diagnostics VIH+ au sein des patients des urgences pendant la période intervention serait similaire à celle observée

avec un dépistage généralisé combiné aux tests diagnostiques. En se basant sur les données d'une étude antérieure⁹¹, la proportion de nouveaux diagnostics VIH+ est estimée à 1,04 et 3,38 pour 10 000 patients, respectivement pendant les périodes contrôle et intervention.

Un échantillon de 140 000 patients qui correspond à 8 750 patients par centre et par période conduit à une puissance statistique de 80% en réalisant un test exact de Fisher bilatéral avec un risque d'erreur de type I de 5% (Pass v11.0.1 software¹⁹⁰).

III.6.ii. Analyses statistiques

Il a été prévu de réaliser l'analyse statistique avec le principe de l'analyse en intention de traiter. Les variables catégorielles sont décrites à l'aide de nombres et de pourcentages. Les variables continues sont décrites par des médianes et intervalles interquartiles (IIQ) ou moyennes et écarts-types (ET). Pour les proportions, des intervalles de confiance à 95% sont calculés par la méthode de Wilson avec correction de continuité qui est adaptée pour de grands échantillons avec des proportions observées faibles^{191,192}. Toutes les analyses sont réalisées à l'aide des logiciels SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) et R freeware,¹⁹³ version 3.2.2, en utilisant des tests bilatéraux avec un risque d'erreur de type I de 5%.

III.6.ii.a. Analyse du critère d'évaluation principal

Compte tenu du faible nombre attendu de nouveaux diagnostics VIH+, il est prévu d'utiliser un modèle de Poisson pour des proportions. Un modèle mixte linéaire généralisé est choisi avec le centre comme effet aléatoire pour prendre en compte le « clustering » par SAU (cf. III.6.ii.b)¹⁹⁴. Les effets fixes prévus sont : la stratégie (intervention ou contrôle), la période (1 or 2) et l'interaction stratégie-période (ou ordre des stratégies), en prenant en compte le logarithme du nombre de sujets comme facteur de compensation (ou « offset ») dans le modèle. Il est planifié d'estimer les paramètres du modèle en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance avec quadrature adaptative Gaussienne^{195,196}.

Le modèle est réduit en utilisant une méthode de sélection pas-à-pas descendante. Les valeurs de P reportées pour les effets fixes sont basées sur des tests t , en utilisant l'approximation de Kenward-Roger pour fixer les degrés de liberté du dénominateur¹⁹⁷.

Etant donné le faible taux connu de tests rapides faux-positifs (spécificité sur sang total de 99,9% pour le TROD VIKIA HIV1/2, bioMérieux¹⁹⁸), il est proposé de considérer les valeurs manquantes (tests rapides non confirmés) comme des succès (tests positifs). Il a alors été prévu de conduire une analyse de sensibilité afin de vérifier que le fait de considérer les valeurs manquantes comme un échec plutôt qu'un succès n'a pas d'impact sur l'estimation de l'effet d'intervention.

Des analyses additionnelles utilisant le test exact de Fisher et le test de Cochran-Mantel-Haenszel seront réalisées pour explorer la robustesse des résultats.

III.6.ii.b. Choix du modèle mixte linéaire généralisé

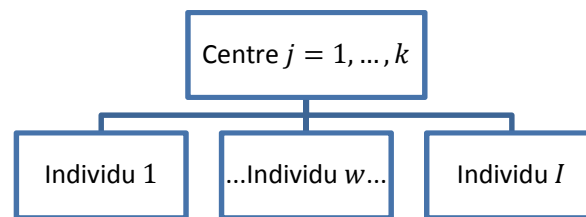
Pour répondre à l'objectif principal de l'étude DICI-VIH, le cadre des modèles linéaires généralisés a été choisi du fait de la nature de la variable réponse (donnée non gaussienne) et de la nécessité de prendre en compte simultanément plusieurs co-variables (le centre, la période, l'ordre des périodes). Comme nous l'avons vu précédemment, dans le cas d'un essai en cluster et crossover, la structure particulière des données ne permet pas de postuler l'indépendance des observations individuelles ; ce qui ne respecte pas l'hypothèse commune de nombreux tests statistiques¹⁷⁰. Selon Chaix : « *les individus et leur contexte, en tant que sources de variabilité distinctes et hiérarchiquement organisées, ne sauraient être modélisés adéquatement au moyen de modèles de régression classiques* »¹⁹⁹.

Pour obtenir des résultats valables et tenir compte de la plus grande similitude entre les individus d'un même cluster comparativement à ceux issus de différents clusters, les deux principales approches sont : les modèles mixtes ou les modèles marginaux qui prennent en compte la corrélation entre les données.

Les modèles marginaux reposent sur les méthodes d'estimation de l'équation d'estimation généralisée (« generalized estimating equations », GEE) et permettent de modéliser des données corrélées au sein de groupes²⁰⁰. Ils se focalisent sur les effets fixes

pour estimer la variance en modélisant de façon indépendante les covariables susceptibles d'affecter la variable dépendante, et la corrélation entre les résidus¹⁹⁹. Ils n'estiment pas les effets aléatoires. De plus, ils sont moins appropriés dans le cas de données binaires ou dans le cas d'un faible nombre de clusters - ce qui est le cas pour l'étude DICI-VIH, même si le design en crossover aboutit à l'équivalent de (8*2) clusters^{171,201}. L'estimation des variances des effets fixes (ou « sandwich estimator ») serait en effet biaisée dans ces cas. En fonction des auteurs, un faible nombre de clusters est estimé comme étant inférieur à dix clusters^{201,202} ou inférieur à 40 clusters^{171,200,203}.

Un modèle à effets mixtes a donc été sélectionné car il tient compte de la structure hiérarchique (et de la variabilité) des données lors de l'estimation des paramètres et parce qu'il emploie des paramètres fixes et aléatoires^{199,203}. Il inclut deux niveaux : habituellement le niveau de l'observation élémentaire d'individu l (niveau 1) et un niveau de regroupement au sein d'unités j plus vastes (niveau 2).



Les effets aléatoires permettent de refléter la corrélation d'observations issues d'individus d'un même groupe. En supposant qu'il existe, entre les réponses des clusters, une part de variation liée à des facteurs non mesurés et liée aux caractéristiques des centres, le modèle mixte conduit à l'estimation de paramètres aléatoires qui quantifient l'importance de la part de variabilité inter-cluster non expliquée par les effets fixes²⁰⁴. Il permet donc de décrire la variabilité inter-cluster et de repérer des clusters excentriques. Le modèle accorde une spécificité à chaque cluster et prend celle-ci en compte dans l'estimation des paramètres des effets fixes^{171,199}.

Dans le cas linéaire simple, le modèle suit l'équation suivante¹⁹⁹ :

$$Y_{lj} = \beta_{0j} + \beta_1 x_{lj} + u_{0j} + e_{lj}$$

où : $e_{lj} \sim N(0, \sigma_e^2)$ (résidus au niveau des individus)

$$\text{var}(Y_{lj}) = \sigma_e^2$$

Et : $u_{0j} \sim N(0, \tau_{00})$ (résidus au niveau des clusters)

$$\text{var}(u_{0j}) = \tau_{00}$$

Avec : Y_{lj} : variable dépendante pour un individu l
appartenant au groupe j

Des modèles mixtes ont également été développés pour les variables binaires ou les variables qui suivent une loi de Poisson¹⁸⁹ :

$$P(X = k) = \frac{\exp(-\lambda)\lambda^k}{k!}$$

avec : $P(X = 0) = \exp(-\lambda)$

et : $P(X = +\infty) = 0$

Pour ces variables, il existe une relation entre la moyenne et la variance de la distribution qui conduit à une relation entre les paramètres de la partie fixe du modèle et ceux de la partie aléatoire. Dans le cas de la distribution de Poisson, la moyenne et la variance sont égales (λ).

Nous verrons par la suite que, dans ce cadre, il est attendu de vérifier la surdispersion des données, qui correspond à une variance beaucoup plus large que la moyenne²⁰⁵.

Plus spécifiquement, les modèles mixtes linéaires généralisés (« Generalized Linear Mixed Model », GLMM) tiennent compte de la distribution spécifique des résidus au premier niveau tout en maintenant l'hypothèse de normalité pour les résidus de deuxième niveau¹⁹⁹. Pour ces modèles linéaires généralisés, nous utilisons une fonction de lien canonique pour transformer y ²⁰⁶.

Les trois fonctions de lien sont les suivantes :

- Distribution normale : $G(y) = y$ (lien identité)
- Distribution binomiale / logistique : $G(y) = \log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \text{logit}(P)$ (lien logit)
- Distribution de Poisson : $G(y) = \log(y)$ (lien log)

Pour l'analyse de l'objectif principal DICI-VIH, il a été prévu de modéliser des proportions à l'aide d'un modèle avec distribution de Poisson, utilisant un terme de compensation (offset) dans le modèle. Ce dernier ne correspond pas au modèle standard de Poisson dans lequel un nombre moyen de cas est modélisé. Les proportions peuvent en effet être modélisées en utilisant un modèle reposant sur la loi Binomiale ou sur la loi de Poisson^{200,207,208}. Dans les deux cas, le risque P est modélisé.

Le GLMM avec distribution de Poisson pour des proportions suit l'équation suivante :

$$Y_{ij} = \exp(\beta_{0j} + \beta_1 x_{ij} + \log(n_{ij}))$$

ou

$$\log(Y_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_1 x_{ij} + \log(n_{ij})$$

ou

$$\log(Y_{ij} / n_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_1 x_{ij}$$

$$\text{où : } Y_{ij} \sim P(\lambda_{ij})$$

avec : i : stratégie, j : centre (ou SAU), β_{0j} : intercept,

$\log(n_{ij})$: facteur de compensation (ou offset) avec n_{ij} : taille population

En détaillant cette formule par niveau, pour un modèle choisi à intercept aléatoire, nous obtenons :

$$\text{Niveau 1 (stratégie } i) : \log(Y_{ij} / n_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_1 x_{ij}$$

$$\text{où : } Y_{ij} \sim P(\lambda_{ij}) \text{ et } \text{var}(Y_{ij}) = \sigma_e^2$$

$$\text{Niveau 2 (centre } j) : \beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad (\text{modèle à intercept aléatoire})$$

$$\text{où: } u_{0j} \sim N(0, \tau_{00}) \text{ et } \text{var}(u_{0j}) = \tau_{00}$$

Les effets fixes sont exprimés à l'aide d'un risque relatif (RR) qui est alors donné par $\exp(\beta)$ ^{203,208}.

La procédure PROC GLIMMIX de SAS est utilisée pour estimer les paramètres du GLMM avec une distribution non normale (tel que précisé précédemment, le modèle suit une distribution de Poisson, compte tenu du faible nombre d'événements)¹⁸². La procédure PROC GLIMMIX utilise une approche dite de pseudo vraisemblance, en travaillant itérativement jusqu'à convergence. Cette approche dite de pseudo vraisemblance a été discutée dans la littérature car elle sous-estimerait les effets fixes et leurs erreurs types mais c'est seulement le cas en présence de grands ICC et d'un faible nombre d'observations par groupe¹⁷¹.

III.6.ii.c. Analyse des objectifs secondaires

Le test de Wilcoxon pour les variables continues et le test de X^2 de Pearson (ou un test exact de Fisher si les conditions ne sont pas respectées) pour les variables catégorielles permettent de tester les différences entre les deux stratégies pour les critères de jugement secondaires. Les valeurs manquantes des questionnaires ne sont pas remplacées.

III.6.ii.d. Analyse médico-économique

Il est prévu de réaliser une évaluation économique prospective au cours de l'essai DICI-VIH en adoptant la perspective du système de soins. L'évaluation comprend les phases suivantes : 1) estimation du coût de la démarche de dépistage ciblé par micro-costing, 2) comparaison des coûts de diagnostic avec et sans dépistage ciblé, 3) estimation d'un rapport coût-efficacité incrémental (ou « incremental cost-effectiveness ratio », ICER) dans le cas où la stratégie ayant la meilleure efficacité était aussi celle dont le coût était le plus élevé.

Les coûts additionnels par nouveau diagnostic VIH+ pendant les périodes intervention sont comparés à ceux des périodes contrôle. L'horizon temporel est de trois mois et inclut deux visites : la première aux urgences et la seconde visite, si besoin, avec un infectiologue. Seules les ressources hospitalières sont considérées.

Les coûts d'intervention sont obtenus à partir d'une méthode de « micro-costing » avec une approche de type « bottom-up » identifiant et évaluant tous les coûts liés à

l'intervention pour chaque individu, à partir d'une observation directe aux urgences des personnels, des équipements et du consommable nécessaires.

La méthode de « micro-costing » est une technique utilisée pour « *valoriser les coûts de production d'une procédure médicale. Le coût est obtenu pour chaque facteur entrant dans ce processus (personnel, équipement, consommables, médicaments, dispositifs médicaux, etc.), le plus souvent à partir d'une observation directe sur un ou plusieurs sites (i.e. service clinique, laboratoire, etc.)* »²⁰⁹. Lorsque le processus est directement observable, l'approche « bottom-up » est utilisée et fait référence à l'analyse des ressources en personnel, équipement et consommables par unité de produit, par opposition à une analyse globale (approche « top down ») qui repose sur l'utilisation des données comptables de l'établissement de santé par exemple. L'approche par « bottom-up micro-costing » est considérée comme une référence pour l'évaluation des coûts des services de santé²⁰⁹.

Dans le cadre de l'étude DICI-VIH, la durée de la procédure, du temps de personnel et du matériel pour le dépistage sont pris en compte.

Le coût des tests est celui donné par le fabricant. Le coût du personnel est estimé à partir des salaires bruts (données nationales DGOS). Tous les coûts sont exprimés en Euros (€) 2015 (1US\$=0,84€²¹⁰) et ne sont pas actualisés, le suivi pour l'étude étant inférieur à un an.

Un rapport coût-efficacité est calculé pour estimer les coûts incrémentaux par nouveau diagnostic VIH+ selon la méthode suivante :

$$RCE = \frac{\Delta \text{coût}}{\Delta \text{efficacité}} = \frac{\text{Coût}_{\text{intervention}} - \text{Coût}_{\text{contrôle}}}{\text{Efficacité}_{\text{intervention}} - \text{Efficacité}_{\text{contrôle}}}$$

Le coût incrémental est déterminé comme étant la différence de coûts entre les deux stratégies. L'efficacité incrémentale est la différence entre les deux stratégies de la proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ parmi les patients inclus. L'intérêt de la stratégie par rapport à la stratégie alternative est exprimé sous la forme de son surcoût par patient supplémentaire nouvellement diagnostiqué VIH+. Ce choix méthodologique suit les recommandations d'un consortium européen de recherche sur l'évaluation des résultats et du coût-bénéfice des soins de santé²¹¹.

La différence de coût incrémental est calculée directement et les IC 95% sont générés à partir d'une approche non-paramétrique par bootstrap.

Il est prévu dans l'analyse de base, un horizon temporel correspondant à deux consultations, sans modélisation des conséquences à long terme du diagnostic de contamination par le VIH (vs. absence de diagnostic) ou des conséquences d'un diagnostic à un stade plus précoce de la maladie. Il existe toutefois des données de la littérature sur l'histoire naturelle de la maladie, la qualité de vie des patients et les conséquences économiques de l'infection qui peuvent permettre cette modélisation⁵⁸.

III.7. DISCUSSION SUR LA METHODOLOGIE DE L'ESSAI

Dans les pays à épidémie du VIH concentrée, les stratégies de dépistage ciblé du VIH n'ont pas été suffisamment évaluées¹²². A ce jour, aucun essai multicentrique randomisé contrôlé n'a évalué l'efficacité d'un dépistage ciblé. L'essai DICI-VIH a été conçu pour en évaluer l'efficacité et le coût dans les services d'urgences d'Ile-de-France.

Plusieurs caractéristiques méthodologiques de l'étude DICI-VIH présentent un intérêt particulier. Premièrement, l'étude évalue la faisabilité d'un outil de ciblage utilisé par des infirmiers auprès d'un large échantillon de patients de services d'urgences. En suivant l'exemple d'une étude antérieure qui avait utilisé un questionnaire auto-administré⁹¹, l'étude DICI-VIH propose un auto-questionnaire d'évaluation des risques d'exposition au VIH ; ce qui permet d'éviter de poser directement aux patients des questions personnelles sensibles. Afin de minimiser l'impact de la démarche de dépistage sur les processus de soins, le questionnaire est, de plus, distribué lors de l'admission administrative du patient et les infirmiers reçoivent en box IOA des patients qui ont majoritairement rempli leur auto-questionnaire.

Deuxièmement, cette étude permet de combiner l'évaluation de l'efficacité de l'intervention à l'exploration des perceptions du personnel sur l'acceptabilité de l'intervention. L'étude des perceptions, à la fois des patients et du personnel, est en effet un prérequis nécessaire à la mise en œuvre d'un nouveau programme de dépistage du VIH¹³³. Cette

démarche repose sur une méthodologie mixte associant des données quantitatives et qualitatives¹¹¹⁻¹¹⁵.

Troisièmement, dans un contexte de ressources financières limitées, il est essentiel d'évaluer les interventions en santé publique avant qu'elles soient mises en œuvre. Il est ainsi prévu d'estimer les coûts et le rapport coût-efficacité du dépistage infirmier ciblé du VIH.

Quatrièmement, le choix d'un design randomisé en cluster et crossover présente un avantage méthodologique. Comme nous l'avons vu précédemment, il réduit le risque de contamination entre les deux stratégies. Avec une randomisation individuelle, les infirmiers auraient à appliquer de façon intermittente la stratégie avec dépistage ciblé et le risque de contamination pourrait alors réduire les différences observées entre les deux stratégies. De plus, cette organisation discontinue ne peut pas être appliquée en routine dans les services d'urgences ; ce qui aurait soulevé des problèmes majeurs de « généralisabilité » des résultats d'une telle étude.

Toutefois, des limites sont à considérer avec le plan expérimental de l'étude. Premièrement, en raison de l'inclusion de périodes consécutives dans cette étude en crossover, il peut exister un risque de contamination inter-période dans les centres qui réalisent en premier la stratégie intervention. Il est prévu d'évaluer ce risque à l'analyse. Cependant, celui-ci apparaît faible puisque les périodes de l'étude sont séparées d'un intervalle de washout et que les professionnels impliqués sont différents dans les deux groupes.

Deuxièmement, dans un essai qui est basé sur la participation active des patients et des soignants, la mise en œuvre des deux stratégies peut être associée à une certaine variabilité entre centres concernant la proportion de nouveaux diagnostics VIH+. Ceci n'est pas un défaut au contraire ; la conception de l'essai randomisé en cluster et crossover en deux périodes est en réalité un atout pour estimer la variabilité inter-cluster¹⁷². De plus, il est prévu d'évaluer et de comprendre les différences en termes d'efficacité de l'intervention et d'adhésion d'un service d'urgences à un autre. Le recueil et l'analyse de facteurs associés

au refus du dépistage ont également été anticipés¹. Les facteurs de refus avaient été explorés lors de précédentes études sur le dépistage généralisé et suggéraient que le refus n'était pas associé à l'appartenance à une population exposée^{91,212-214}.

Troisièmement, le nombre de centres (n=8) est relativement petit, ce qui implique une puissance statistique limitée du test d'interaction entre stratégie et période²¹⁵.

Enfin, il pourrait exister un risque de biais lié à l'évaluation du critère de jugement principal, évaluation par les cliniciens des urgences, infectiologues et virologues qui n'est pas réalisée en aveugle de la période (comme ceci est fréquemment rencontré dans les essais en cluster¹⁷⁷). Ce biais est limité ici du fait de son caractère objectif, i.e. diagnostic VIH+ au laboratoire.

Si l'efficacité de la stratégie avec dépistage infirmier ciblé est confirmée, les résultats de l'essai DICI-VIH peuvent contribuer au développement de recommandations. Ce mode de dépistage pourrait alors être généralisé dans les services d'urgences de régions à forte prévalence du VIH.

¹ Ces deux derniers volets intègrent le programme de recherche DICI-VIH mais ne seront pas décrits dans le présent document car ils n'ont pas encore été analysés.

Résumé du chapitre IV

~

L'étude DICI-VIH a été conçue pour explorer l'efficacité d'un nouveau mode de dépistage et est, à notre connaissance, le premier essai contrôlé randomisé à large échelle, portant sur l'évaluation des bénéfices d'un dépistage infirmier ciblé du VIH dans des services d'urgences adulte. Il est conduit dans une région française à forte prévalence.

L'étude en cluster et crossover par période adopte une méthodologie mixte et des perspectives de recherche élargies en explorant l'efficacité, mais aussi la faisabilité, le coût et l'acceptabilité d'une nouvelle forme de dépistage dans des services de soins non spécialisés.

Les résultats de cette étude participeront à l'adaptation des stratégies de dépistage du VIH intégrées aux structures de santé non spécialisées et à l'évaluation de la participation infirmière dans des programmes de prévention et de santé publique.

Ce chapitre a fait l'objet d'un article reproduit en annexe 2 :

Leblanc J, Rousseau A, Hejblum G, *et al.* The impact of nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: study protocol for the DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 51.²¹⁶

**IV. REALISATION ET ANALYSE DE L'ETUDE DICI-VIH :
FAISABILITE, EFFICACITE ET COUT-EFFICACITE
DU DEPISTAGE INFIRMIER CIBLE DU VIH**

IV.1. INTRODUCTION

Alors qu'il est préconisé depuis 2010, le dépistage de la population générale pour l'infection à VIH est peu mis en place dans les structures de soins des pays à épidémie concentrée^{148,149}.

Un dépistage infirmier ciblé du VIH pourrait s'avérer plus efficace dans des services avec des flux élevés de patients, tels que les services d'urgences, et pourrait améliorer les pratiques de dépistage actuelles. L'objet de la recherche DICI-VIH est d'en évaluer en Ile-de-France l'impact, la faisabilité et le coût-efficacité.

IV.2. PREPARATION ET REALISATION DE L'ETUDE DICI-VIH

IV.2.i. Conception et lancement de l'étude

L'étude a été conçue par le comité scientifique multidisciplinaire DICI-VIH en suivant les recommandations « Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) »¹¹⁰. Le comité comprenait notamment trois spécialistes de santé publique, une spécialiste de l'évaluation médico-économique, deux biostatisticiens, quatre experts cliniciens (urgentiste, cadre infirmière d'un service d'urgences, virologue, infectiologue), les responsables scientifique et méthodologique ainsi que la coordinatrice de la recherche.

A l'étape de la conception, l'accord de participation des huit centres a été obtenu (cf. III.3.i, annexe 4). Le protocole de recherche a été accepté pour financement en 2013 par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS France Recherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites) et par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), programme « Doctorat en recherche infirmière ». De plus, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France, a accepté de fournir gracieusement les tests rapides. Après examen du protocole, l'AP-HP a accepté d'être gestionnaire de l'étude en novembre 2013.

En janvier 2014, l'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Ile-de-France XI (No. 13084, N°IDRCB: 2013-AO1569-36) et par le Comité

Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS). Elle a été qualifiée en recherche en soins courants. Le protocole a obtenu sa dernière autorisation en mai 2014 auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Une enquête ancillaire auprès des patients permettant de recueillir leur point de vue sur la pratique de dépistage a fait l'objet d'une notification avec avis favorable du CCTIRS en décembre 2014 et du CPP en janvier 2015. Des conventions AP-HP - centres investigateurs et un contrat AP-HP - bioMérieux ont également été signés.

L'étude a été enregistrée avant son démarrage sur le site ClinicalTrials.gov avec l'identifiant [NCT02127424](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02127424).

Suite à l'obtention des accords réglementaires, les documents permettant le recueil des données et le lancement de l'étude ont été finalisés : notamment les affiches et brochures d'information dans les SAU, l'auto-questionnaire patient et la note d'information en plusieurs langues (anglais, arabe, espagnol), les classeurs investigateurs, les cahiers d'observation papier ou « Case Report Form » (CRF), avec masque de saisie, ainsi que les procédures de l'étude et supports de formation. Un e-CRF a également été créé (CleanWEB™ Telemedicine Technologies S.A.) pour la saisie des autoquestionnaires, puis testé et mis en production en juin 2014. Un guide de saisie a été créé et actualisé périodiquement afin de faciliter l'étape de saisie.

IV.2.ii. Mise en place de l'étude et recueil de données

IV.2.ii.a. Phase de préparation par centre

Dans chaque hôpital de l'étude, une équipe locale de référents a été constituée dans trois services concernés par l'étude : le service des urgences, le service des maladies infectieuses et tropicales, ou service de médecine interne, et le service de virologie.

Pour chaque service d'urgences, l'investigateur référent de l'étude identifié était un infirmier ou un cadre infirmier issu du service.

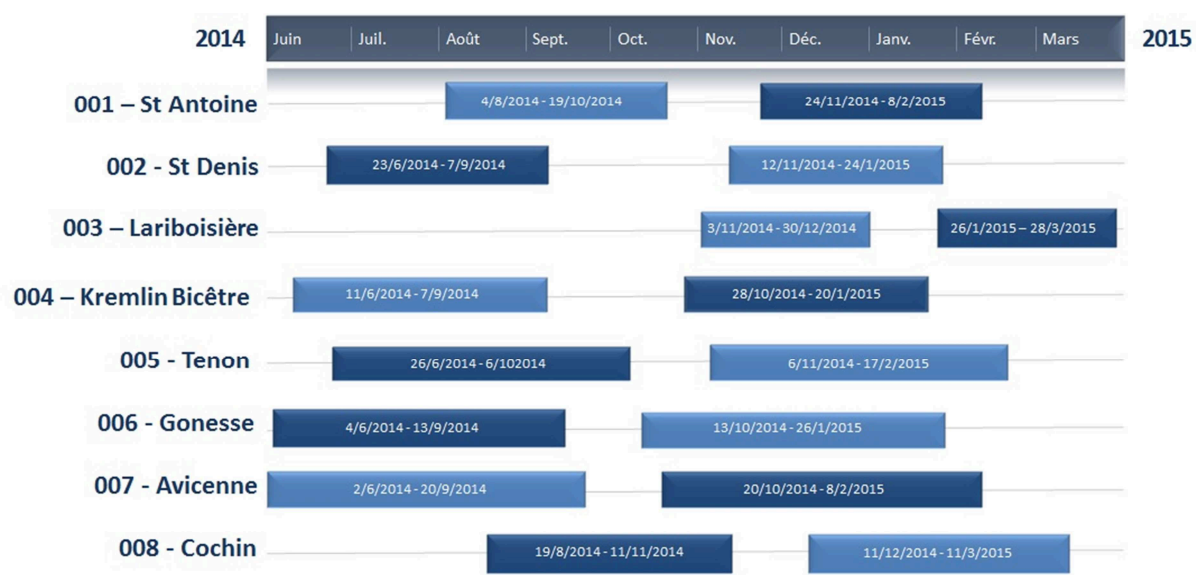
Une réunion préparatoire avec le référent infirmier et le chef de service des urgences était organisée. Puis, après randomisation des centres par un biostatisticien indépendant

issu de l'Unité de Recherche Clinique de l'Est Parisien (URC-Est), une réunion de mise en place était planifiée dans les trois sites de chaque hôpital.

Préalablement à la période intervention, l'équipe de recherche (une médecin infectiologue, le référent infirmier de recherche clinique du centre et J.L.) assurait la formation des personnels (cf.III.3.ii). La réunion était renouvelée aux urgences de jour et de nuit pour permettre d'informer et d'obtenir l'adhésion d'un maximum de personnels du service (infirmiers, aides-soignants, personnels d'accueil, cadres infirmiers, et médecins notamment) puisque l'étude était réalisée en continu 24h/24h. Une réunion supplémentaire dédiée à l'annonce d'un résultat positif était organisée si le personnel le souhaitait.

IV.2.ii.b. Phase d'inclusion et de suivi

L'étude DICI-VIH a été conduite entre juin 2014 et juin 2015. Le démarrage des périodes d'inclusion a été échelonné, tel que prévu initialement dans le protocole (Figure 12).



Légende : En bleu clair : Stratégie contrôle. En bleu foncé : Stratégie intervention

Figure 12 : Echancier de l'étude DICI-VIH

Pendant la période intervention de chaque service d'urgences, un infirmier de recherche clinique (IRC) ou technicien d'études cliniques (TEC) était présent sur site pendant sept heures, cinq jours par semaine. Ce personnel de recherche avait pour

principale mission de former et accompagner, de jour et ponctuellement de nuit, les professionnels des services qui n'avaient pu être tous formés d'emblée lors du démarrage de la période d'inclusion. Il avait la responsabilité de suivre et de faciliter le recueil de données et pouvait également aider les infirmiers en offrant et/ou réalisant les tests VIH si nécessaire.

La coordonnatrice de la recherche était présente pendant les trois premiers jours de la période intervention puis rencontrait les équipes des services d'urgences de façon hebdomadaire ou bimensuelle afin d'évaluer l'avancement de l'étude. Une note d'information d'une page sur l'étude était donnée régulièrement aux équipes des SAU.

Pendant la période contrôle, l'IRC assurait le recueil des données auprès des trois services impliqués de chaque hôpital.

Le comité scientifique de l'étude était impliqué dans l'organisation de l'essai et dans l'examen de la qualité des données collectées. Pendant l'étude, ses membres pouvaient décider des mesures à adopter dans les cas imprévus.

Un contrôle qualité du recueil des données a été réalisé sur site par un attaché de recherche clinique missionné par le gestionnaire de l'étude. A la fin des périodes d'inclusion, les questionnaires complétés par les patients ont été anonymisés pour permettre leur saisie centralisée. Une équipe qualité, indépendante de l'équipe de coordination, a réalisé un audit interne sur l'exhaustivité des données saisies afin de s'assurer que les données individuelles des questionnaires DICI-VIH s'accordaient avec les données saisies. A la fin de l'étude, une visite de clôture a été organisée dans les trois services impliqués pour chaque hôpital.

IV.2.iii. Acquisition et traitement des données

Lors de chaque période de l'étude et dans chaque centre, les données générales de flux ont été collectées par l'équipe de recherche sur un CRF papier, qui incluait les données journalières suivantes :

- Nombre total de patients,
- Nombre de patients de 18 à 64 ans, ne se présentant pas secondairement à un risque d'exposition au VIH,

- Nombre de patients de 18 à 64 ans testés pour le VIH suite à la demande d'un médecin,
- Nombre de patients dont le diagnostic VIH était confirmé positif par sérologie,
- Nombre de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ se présentant pour une consultation spécialisée et leurs caractéristiques (taux de CD4, charge virale VIH notamment, et leur présentation clinique).

Pendant la période intervention, les données journalières suivantes ont été collectées sur un CRF papier :

- Nombre de patients de 18 à 64 ans, ne se présentant pas secondairement à un risque d'exposition au VIH, ne connaissant pas leur séropositivité, et dont l'état clinique était compatible avec le remplissage du questionnaire,
- Nombre de patients auxquels le questionnaire DICI-VIH était distribué et qui l'avaient complété,
- Nombre de patients appartenant aux groupes à risque,
- Nombre de patients appartenant aux groupes à risque auxquels un test rapide VIH était proposé par un infirmier,
- Nombre de patients appartenant aux groupes à risque et testés pour le VIH par un infirmier,
- Nombre de patients avec un test rapide positif (confirmé ou non par sérologie),
- Nombre de patients dont le diagnostic VIH+ était confirmé par sérologie.

Avec l'aide de l'équipe de recherche, les infirmiers des SAU ont collecté les données individuelles des questionnaires DICI-VIH incluant les facteurs de ciblage, les proportions de proposition, d'acceptation et de dépistage du VIH.

En résumé, les données de l'étude DICI-VIH sont constituées de :

- Une base de données Cleanweb permettant la saisie des données collectées sur cahier d'observation papier. Cet e-CRF comprend plus de 16 000 patients ayant complété un questionnaire DICI-VIH ou réalisé une sérologie VIH.
- Une base de données des flux des SAU constituée à la fin de l'étude et issue de la fusion de huit bases de données électroniques (une pour chaque service d'urgences), dont sept bases de données URQUAL et une base de données DMU. Cette base, comprenant plus de 200 000 patients, présente les caractéristiques des patients (âge, sexe notamment), leur score de gravité et le temps passé dans le SAU.

IV.3. RESULTATS

La présentation des résultats de l'étude DICI-VIH suit les recommandations CONSORT (extension aux clusters) ainsi que les recommandations CHEERS^{177,217}.

IV.3.i. Description des patients inclus

Pendant la période intervention, 74 161 patients ont été inclus parmi les 102 240 patients s'étant présentés dans les services.

Pendant la période contrôle, 74 166 patients ont été inclus parmi les 105 582 patients s'étant présentés dans les services (Figure 13, Figure 14).

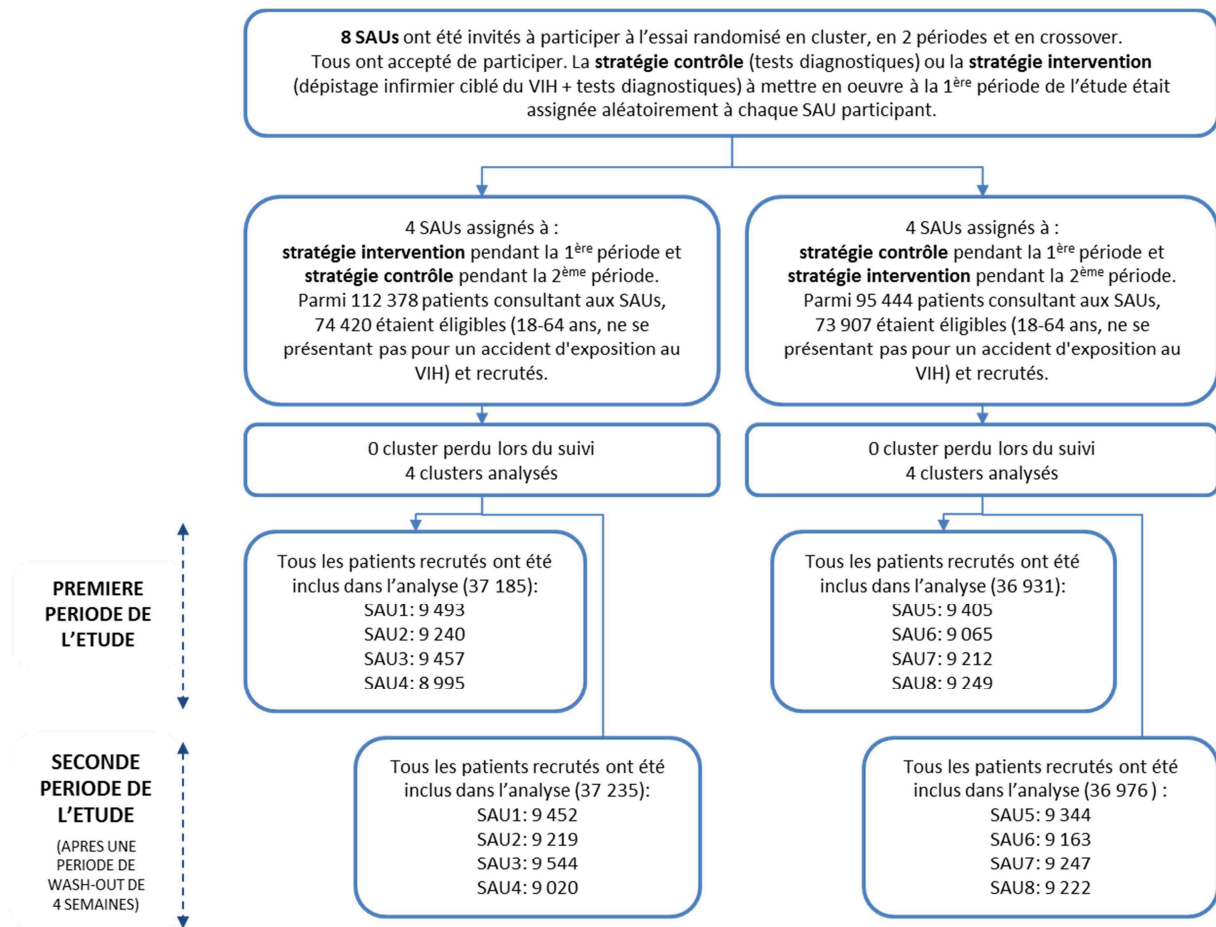


Figure 13 : Profil de l'étude DICI-VIH selon les recommandations CONSORT (extension pour les essais randomisés en cluster)

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 6 pour chacune des stratégies de l'étude.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude DICI-VIH

	Stratégie contrôle (n=74 166)	Stratégie intervention (n=74 161)
Age en années ^a , médiane (IIQ)	36,6 (27,3-48,7)	36,6 (27,3-48,6)
Données manquantes, n (%)	84 (0,1)	67 (0,1)
Sexe masculin, n (%)	41 676 (56,2)	41 595 (56,1)
Données manquantes, n (%)	6 (0,0)	9 (0,0)
Score de gravité à l'admission au SAU pour 7 des 8 centres ^b , n (%)		
Urgence absolue	62 (0,1)	53 (0,1)
Urgence relative<20 min	7 103 (11,0)	6 971 (10,8)
Consultation<60 min	21 418 (33,1)	21 436 (33,1)
Consultation<120 min	27 500 (42,6)	27 446 (42,4)
Consultation<240 min	6 671 (10,3)	6 828 (10,6)
Données manquantes	868 (2,9)	1 970 (3,0)

^a Age, sexe et score de gravité ont été obtenus à partir des données de flux des SAU.

^b Dans un centre, le score de gravité n'était pas complété par l'infirmier organisateur de l'accueil au moment de l'évaluation du patient (données manquantes : stratégie contrôle, n=9 544, stratégie intervention, n=9 457).

Les caractéristiques des SAU et la durée des périodes d'étude sont décrites en annexe 5.

IV.3.ii. Description des patients testés et données de faisabilité du dépistage infirmier ciblé

Pendant les périodes avec dépistage infirmier ciblé du VIH, parmi 53 612 patients ne connaissant pas leur séropositivité et en capacité de compléter le questionnaire DICI-VIH, 17 727 (33,1%) patients ont eu une proposition de questionnaire et 16 468 (92,9%) l'ont complété (Figure 14).

Parmi eux, 4 341 (26,4%) patients appartenaient aux groupes à risque d'exposition au VIH et 3 995 (92,0%) patients ont eu une proposition de test rapide par les infirmiers. Parmi ces derniers, 1 177 (29,5%) patients ont refusé d'être testés (la raison principale de refus étant d'avoir eu un test récent (n=581)). Un total de 2 818 (70,5%) patients a donc été testé. La proportion de réalisation du dépistage était élevée, de 59,5% à 70,9% selon les SAU.

L'IRC (ou TEC) était présent pour 28,5% des tests réalisés, pourcentage variant de 13,8% à 60,7%.

Les patients testés étaient principalement des hommes (64,0%) (âge médian : 34,1 (26,4-44,3) ans). 9,0% étaient des HSH, 51,3% étaient d'origine AFSS, 14,0% avaient eu un partenaire originaire d'AFSS, 22,2% avaient eu plus de 5 partenaires sexuels dans l'année précédente et 3,2% avaient fait usage de drogues par injection (Tableau 7).

Les proportions de patients dans les cinq groupes à risque étaient similaires pour la population testée et pour celle ayant refusé d'être testé ($P=0,60$).

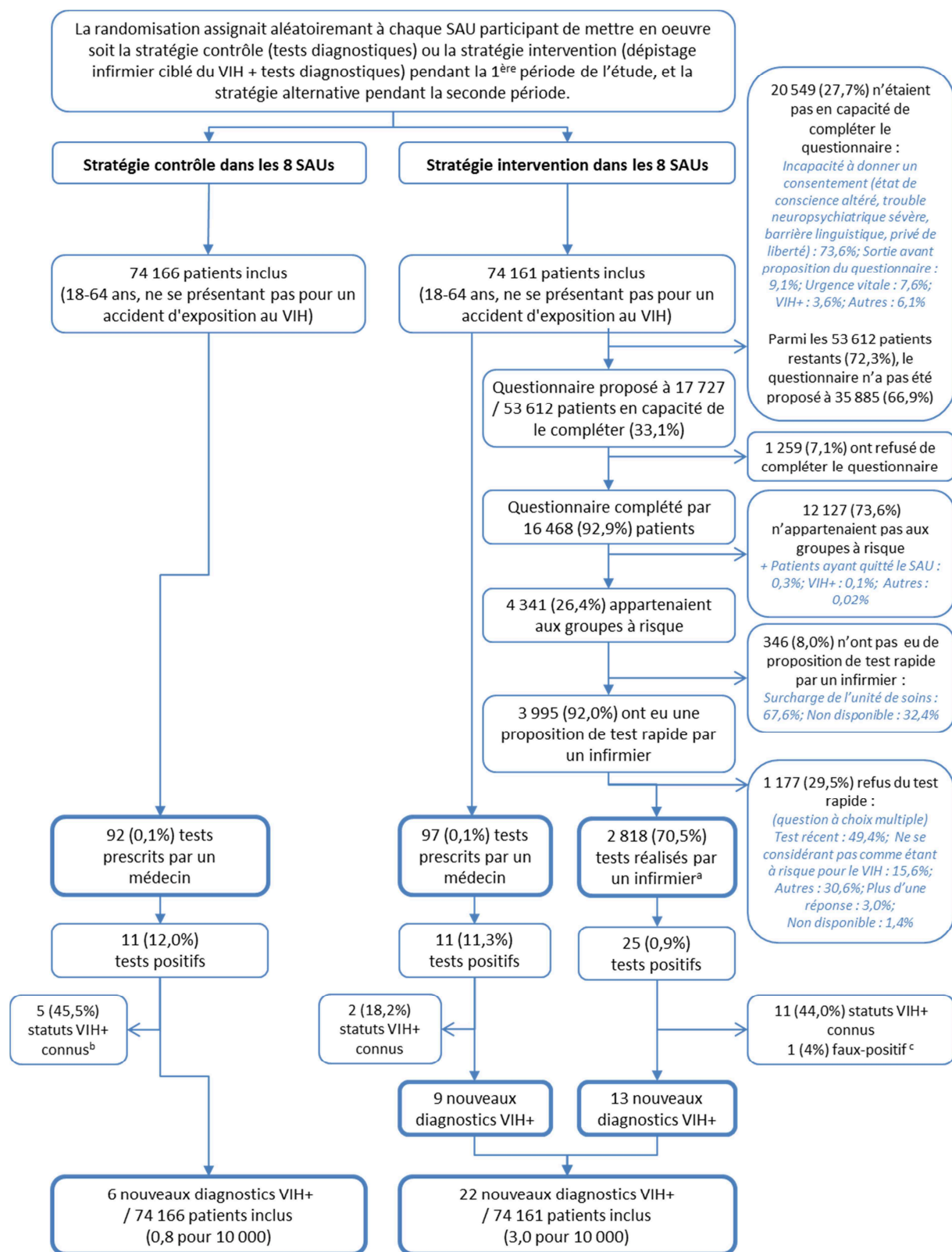


Figure 14 : Diagramme de flux de l'étude DICI-VIH

^a 62 tests supplémentaires ont été réalisés par des infirmiers à des patients n'appartenant pas aux groupes à risque. Aucun n'a conduit à un nouveau diagnostic du VIH.

^b Les statuts VIH+ connus étaient confirmés par le patient ou par l'infectiologue référent du centre.

^c Un seul patient avec un test rapide positif est devenu négatif avec le test combiné antigène-anticorps (Abbott HIV-1:2 Architect, Chicago Ill.) et le test antigène ultra-sensible p24 (Vidas HIV-1 p24 Ag; bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients qui ont participé au dépistage infirmier ciblé du VIH

	Patients ayant complété le questionnaire n=16 468	Patients appartenant aux groupes les plus exposés n=4 341	Patients ayant eu une proposition de dépistage infirmier ciblé n=3 995	Patients testés par des infirmiers n=2 818	Patients nouvellement diagnostiqués VIH+ n=13 ^a
Age en années, médiane (IIQ)	34,6 (26,3-46,1)	34,3 (26,6-44,7)	34,3 (26,6-44,8)	34,1 (26,4-44,3)	44,4 (35,9-48,8)
Sexe masculin, n (%)	8760 (53,2)	2707 (62,4)	2515 (63,0)	1804 (64,0)	12 (92,3)
Groupe à risque d'exposition au VIH ^b , n (%)					
HSH	383 (2,3) ^c	383 (8,8)	350 (8,8)	255 (9,0)	6 (46,2)
Origine AFSS	2269 (13,8) ^d	2269 (52,3)	2081 (52,1)	1447 (51,3)	7 (53,8)
Partenaire AFSS dans les 10 années précédentes	613 (3,7) ^e	613 (14,1)	560 (14,0)	395 (14,0)	0 (0,0)
>5 partenaires dans les 12 mois précédents	932 (5,7) ^f	932 (21,5)	869 (21,8)	625 (22,2)	0 (0,0)
UDI	137 (0,8) ^g	137 (3,2)	128 (3,2)	89 (3,2)	0 (0,0)
Données manquantes	7 (0,0)	7 (0,2)	7 (0,2)	7 (0,2)	0 (0,0)

^a Proportion de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ parmi ceux testés par les infirmiers: 0,5 (IC 95% : 0,3-0,8).

^b Les données sur les groupes à risque d'exposition au VIH ont été collectées à partir du questionnaire DICI-VIH et présentées en items exclusifs selon l'ordre suivant : 1. HSH, 2. origine AFSS, 3. partenaire AFSS, 4. >5 partenaires dans les 12 mois précédents, 5. UDI. Par exemple, un patient inclus dans une catégorie ne pouvait pas être inclus dans la suivante. L'ordre validé par le comité scientifique suivait l'importance en terme d'effectifs des personnes diagnostiquées VIH+ dans les groupes les plus exposés en France métropolitaine.

^c 1 166 (41,4%) individus avaient deux facteurs de risque d'exposition au VIH ou plus et 96 (3,4%) en avaient trois ou plus.

Les valeurs manquantes n'ont pas été remplacées (moyenne=1%). Les valeurs manquantes étaient <0,8% par question, excepté pour la question sur les partenaires AFSS dans les 10 années précédentes avec 3,6% de valeurs manquantes. Dans ce tableau, les données manquantes correspondent à des patients pour lesquels aucun des cinq facteurs de risque d'exposition au VIH n'a été complété.

^d HSH: 1,8% in France²¹⁸, données inconnues en Ile-de-France (cf. IV.3.viii.a) ;

^e Origine AFSS: 0,8% en France, 2,7% en Ile-de-France¹⁵⁴ ;

^f Partenaire AFSS: données inconnues en France et en Ile-de-France ;

^g >5 partenaires dans les 12 mois précédents : 1,0% in France²¹⁸, données inconnues en Ile-de-France ;

^h UDI: 0,4% in France²¹⁹, données inconnues en Ile-de-France.

IV.3.iii. Efficacité du dépistage infirmier ciblé pour le diagnostic des patients ne connaissant pas leur séropositivité

Pendant les périodes intervention, sur 2 818 tests réalisés par les infirmiers, 25 (0,9%) étaient positifs, dont 13 nouveaux patients diagnostiqués VIH+, 11 patients avec des diagnostics VIH+ déjà connus et un patient avait un test rapide faux-positif (Figure 14).

En ajoutant les neuf patients nouvellement diagnostiqués VIH+ suite aux 97 tests diagnostiques prescrits par des médecins, 22 patients au total ont été nouvellement

diagnostiqués VIH+ pendant les périodes intervention (3,0 pour 10 000 patients inclus; IC 95% : 1,9–4,6) (Figure 14, Figure 15).

Pendant les périodes contrôle, six patients ont été nouvellement diagnostiqués VIH+ suite aux 92 tests diagnostiques proposés par les médecins (0,8 pour 10 000 patients inclus, IC 95% : 0,3-1,9).

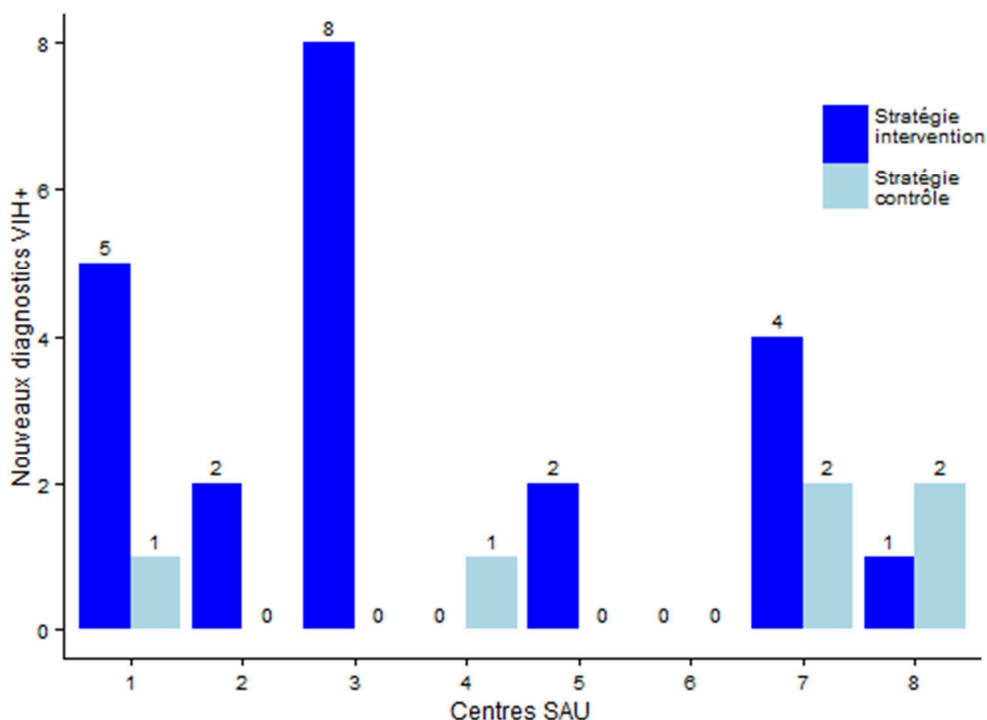


Figure 15 : Nombre absolu de nouveaux diagnostics VIH+ dans chaque centre par stratégie^a

^a Les centres 1, 3, 4, 7 ont d'abord appliqué la stratégie contrôle puis la stratégie intervention alors que les centres 2, 5, 6, 8 ont appliqué la stratégie intervention puis la stratégie contrôle.

IV.3.iii.a. Analyse du critère d'évaluation principal : modélisation

Le critère d'évaluation principal a été analysé à l'aide d'un modèle mixte linéaire généralisé (GLMM) à intercept aléatoire avec distribution de Poisson, en utilisant la procédure PROC GLIMMIX (cf. III.6.ii.b).

La variable dite expliquée (Y) est le nombre de nouveaux diagnostics VIH+. La variable dite explicative est la stratégie (A ou B). Le centre est inclus dans la partie aléatoire du modèle, ce qui permet d'estimer l'effet de la stratégie dans la population, et la variabilité

de cet effet d'un centre à l'autre (mesure d'hétérogénéité entre les centres). Les deux autres variables explicatives sont « forcées » dans la partie effets fixes du modèle. Celles-ci correspondent aux effets liés au design de l'étude en crossover :

- l'effet période,
- l'ordre des stratégies (AB ou BA) (ou interaction stratégie - période).

La vraisemblance marginale (« marginal log likelihood ») est approximée par la méthode de quadrature adaptative de Gauss-Hermite^{195,196}. En utilisant les points de départ comme effets fixes et les paramètres de covariance que la procédure GLIMMIX génère par défaut, la procédure détermine le nombre de nœuds de quadrature donnant une approximation de cette vraisemblance¹⁹⁶.

Les 3 modèles suivants étant emboîtés, ils sont comparés par la méthode de maximum de vraisemblance :

1. Modèle incluant le centre comme intercept aléatoire et la stratégie (stratégie ou contrôle) comme effet fixe ;
2. Modèle incluant le centre comme intercept aléatoire, la stratégie et la période (1 ou 2) comme effets fixes ;
3. Modèle incluant le centre comme intercept aléatoire, la stratégie, la période et l'interaction stratégie - période comme effets fixes.

Le modèle a été réduit en utilisant une méthode de sélection pas-à-pas descendante. Aucun effet période ($P=0,46$) et aucune interaction stratégie - période ($P=0,12$) n'ont été trouvés. Il n'est donc pas observé de contamination inter-période, risque qui aurait pu exister dans les centres réalisant en premier la stratégie intervention. Ces variables n'ont donc pas été maintenues dans le modèle.

Le modèle final retenu est un GLMM avec une distribution de Poisson pour des proportions et inclut un intercept aléatoire pour le centre et la stratégie comme effet fixe.

En prenant $stratégie_{1j} = 0$ (stratégie contrôle) et $stratégie_{2j} = 1$ (stratégie intervention) et $j = 1, \dots, 8$ (centre), il vient :

$$\text{Niveau 1 (stratégie } i) : \log(Y_{ij} / n_{ij}) = \beta_{0j} + \beta_{1j} \times stratégie_{ij}$$

$$\text{où : } Y_{ij} \sim P(\lambda_{ij}) \text{ et } var(Y_{ij}) = \sigma_e^2$$

$$\text{Niveau 2 (centre } j) : \beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad \text{où : } u_{0j} \sim N(0, \tau_{00}) \text{ et } var(u_{0j}) = \tau_{00}$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10}$$

$$\text{Soit : } \log(Y_{ij}/n_{ij}) = \gamma_{00} + \gamma_{10} \times stratégie_{ij} + u_{0j}$$

IV.3.iii.b. Interprétation des effets fixes

L'estimation des effets fixes est réalisée à partir d'un risque relatif car le modèle est basé sur une distribution de Poisson (cf. III.6.ii.b). La valeur de P reportée pour les effets fixes est basée sur un test t (Tableau 8).

Pour fixer les degrés de liberté du dénominateur, l'approximation de Kenward-Roger a été utilisée. Elle consiste à gonfler la matrice de variance-covariance estimée des effets fixes et aléatoires^{196,197}.

Tableau 8 : Estimation des effets fixes à partir d'un GLMM avec distribution de Poisson

Variable	Coefficient	Ecart-type	Test t	P value	Risque relatif (IC 95%)	risque relatif
Intercept	γ_{00}	-9,52	0,47	-20,07	<0,001	
Stratégie	γ_{10}	1,30	0,46	2,82	0,0137	3,66 (1,36-9,84)

Covariance	τ_{00}	Ecart-type
Centre	0,42	0,41

Estimation de la probabilité de découvertes dans le groupe stratégie contrôle (correspond à l'intercept) :

La proportion moyenne de nouveaux diagnostics VIH+ dans le groupe contrôle est de 0,8 pour 10 000 personnes (IC 95% : 0,3–1,9).

Estimation de la probabilité de découvertes dans le groupe stratégie intervention :

La proportion moyenne de nouveaux diagnostics VIH+ dans le groupe intervention est de 3,0 pour 10 000 personnes (IC 95% : 1,9–4,6).

La variabilité globale des centres est estimée à 0,42, valeur faible par rapport à l'écart-type associé de 0,41. Il n'y a donc pas d'argument en faveur d'une forte variabilité.

IV.3.iii.c. Interprétation des effets aléatoires

Les estimations des effets aléatoires de niveau 2 permettent d'identifier et de quantifier les origines de la variabilité des observations. La variabilité associée au centre u_{0j} (variance résiduelle sur intercept) est comprise entre -0,68 et 0,70 (représentation graphique Figure 16) avec un écart-type maximum de 0,60 (Tableau 9). La variabilité intra-cluster n'est donc pas négligeable. Il n'est pas observé, toutefois, de différence significative de chaque centre par rapport à 0. Les tests étant multiples, l'interprétation doit rester toutefois prudente.

Tableau 9 : Estimation des effets aléatoires

	Coefficient u_{0j}	Ecart-type	Test t	P value
u_{01}	0,44	0,48	0,91	0,3923
u_{02}	-0,23	0,55	-0,42	0,6872
u_{03}	0,70	0,46	1,54	0,1633
u_{04}	-0,44	0,58	-0,75	0,4838
u_{05}	-0,22	0,56	-0,40	0,7051
u_{06}	-0,68	0,60	-1,14	0,3084
u_{07}	0,45	0,48	0,93	0,3832
u_{08}	-0,01	0,54	-0,03	0,9803

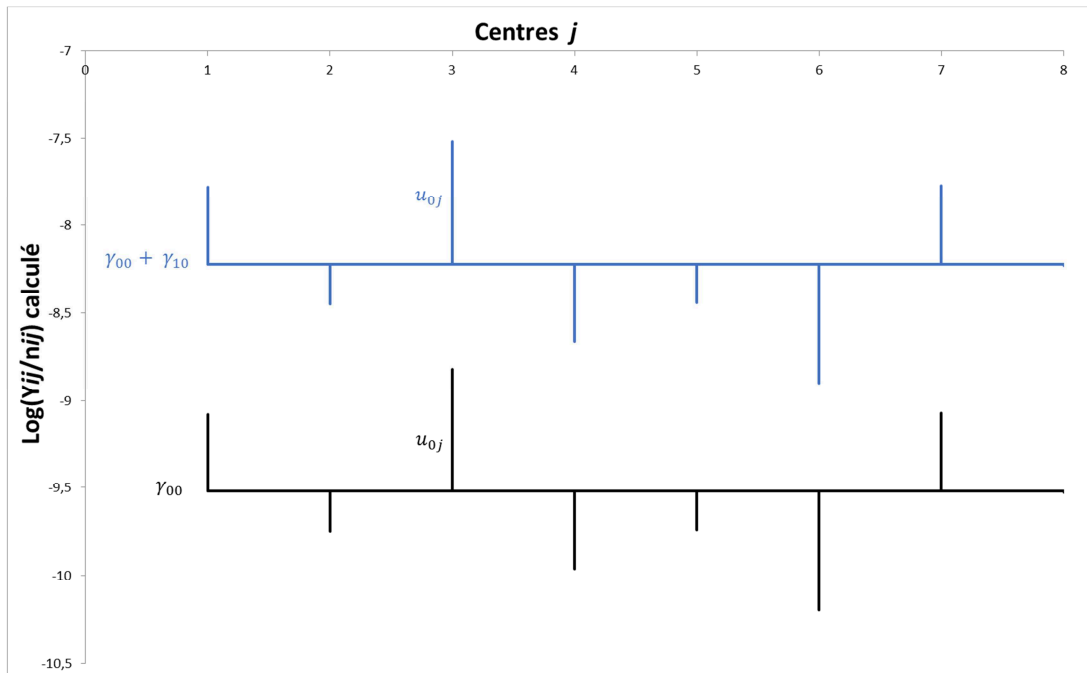


Figure 16 : Représentation graphique de la modélisation de l'étude DICI-VIH*

$$* \log (Y_{ij}/n_{ij}) = \gamma_{00} + \gamma_{10} \times \text{stratégie}_{ij} + u_{0j}$$

La comparaison entre les observations et les estimations théoriques est représentée graphiquement (Figure 17).

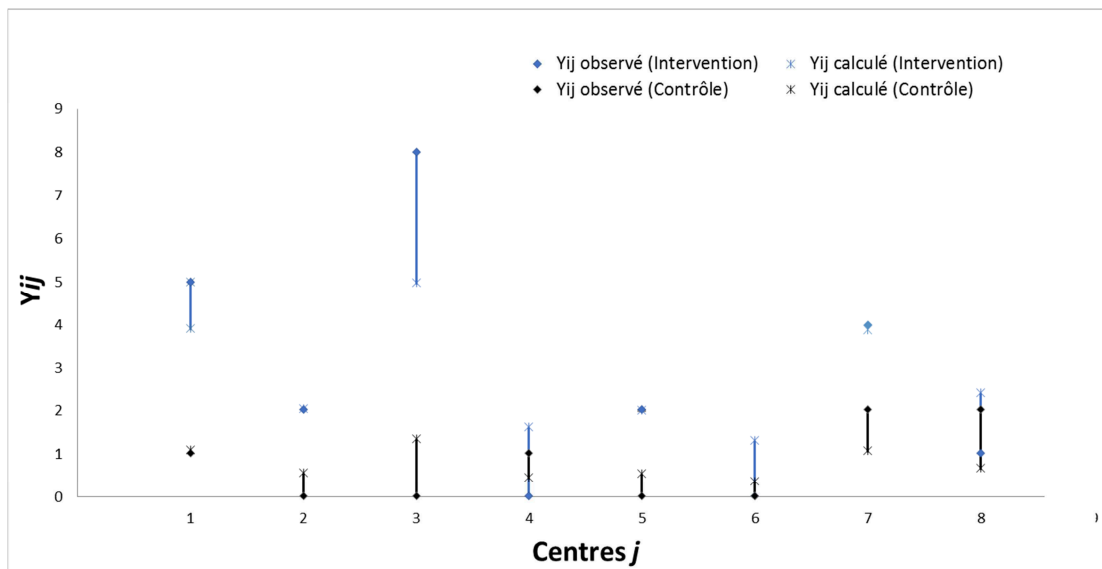


Figure 17 : Comparaison du nombre de nouveaux diagnostics VIH+ observés et calculés

IV.3.iii.d. Adéquation du modèle et robustesse des estimations

Examen des résidus

Les résidus du modèle mixte portent sur deux niveaux au sein d'un centre. Sachant que les résidus du premier niveau suivent une distribution de Poisson et non une loi normale^{199,220}, il n'est pas possible de tester la normalité de ces résidus.

Analyse de sensibilité au niveau du centre

Une analyse de sensibilité a été réalisée au niveau du centre, en excluant successivement de l'échantillon chacun des centres et en estimant les effets fixes des sept échantillons restants. Un seul centre influence l'estimation du paramètre fixe du modèle (*i.e.* stratégie), la réponse à la stratégie ne variant pas à l'exception de ce centre.

Analyse de sensibilité pour le traitement des données manquantes

Etant donné le faible taux de tests rapides faux-positifs, la seule valeur manquante (un test rapide positif non confirmé) a été considérée comme un succès (test positif). Une analyse de sensibilité a toutefois été conduite afin de vérifier que le fait de considérer cette valeur manquante comme un échec plutôt qu'un succès n'a pas d'impact sur l'estimation de l'effet de la stratégie. La réponse reste inchangée quelle que soit l'option considérée pour la donnée manquante (Tableau 10).

Tableau 10 : Estimation des effets fixes en considérant la valeur manquante comme un échec

Variable	Coefficient γ_{10}	Ecart-type	Test t	P value	Risque relatif	(IC 95%) risque relatif
Stratégie	1,25	0,46	2,71	0,0171	3,50	(1,30-9,44)

IV.3.iii.e. Evaluation de la surdispersion des données

Plusieurs arguments indiquent que les données ne sont pas sur-dispersées (Tableau 11)¹⁹⁶ :

1. En moyenne, le ratio entre la statistique de Pearson (« Generalized Chi-Square statistic ») et ses degrés de liberté doit être proche de 1. Cette valeur qui représente l'estimation de la variance résiduelle du modèle, est indicatrice d'une surdispersion si elle est supérieure à 1. Son calcul donne, ici, 0,86, en défaveur d'un problème de surdispersion des données.
2. Il peut être également nécessaire d'examiner les résidus de Pearson (méthode BLUPs imitant les résidus dans la distribution conditionnelle).
Dans le modèle obtenu ici, la statistique de Pearson de la distribution conditionnelle est : $0,96^2=0,93$. Elle est très proche de la dispersion estimée des résidus dans la distribution marginale (0,86) et restait inférieure à 1 ; ce qui n'est également pas en faveur d'une surdispersion des données.
3. La valeur de vraisemblance (-2 log likelihood) obtenue pour l'intercept (55,14) et le Bayesian Information Criterion (BIC) (61,37) sont peu élevés; ce qui est également en faveur d'une bonne spécification de la variation conditionnelle.

Un ajustement du modèle n'est donc pas nécessaire.

Tableau 11 : Estimation de la surdispersion

Statistiques d'ajustement	
-2 log likelihood	55,14
AIC	61,14
AICC	63,14
BIC	61,37
CAIC	64,37
HQIC	59,53
Statistiques d'ajustement pour une distribution conditionnelle	
-2 log L(nevents r. effects)	44,83
Pearson Chi-Square	13,81
Pearson Chi-Square / DF	0,86
Pearson Residual	
Moyenne	Ecart-type
-0,03	0,96

IV.3.iii.f. Analyse de sensibilité

Des analyses additionnelles utilisant le test exact de Fisher et le test de Cochran-Mantel-Haenszel ont été réalisées.

Les résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale, ce qui conforte notre confiance dans la robustesse des estimations (Tableau 12).

Tableau 12 : Autres analyses du critère d'évaluation principal

Méthode	P value	Risque relatif	(IC 95%) risque relatif
Test exact de Fisher	0,0023	3,67	(1,44-11,06)
Cochran-Mantel-Haenszel	0,0037	3,66	(1,44-11,04)

IV.3.iii.g.Coefficients de corrélation inter-cluster et intra-cluster

Le coefficient de corrélation inter-cluster ou inter-période ρ_{12} ¹⁷⁸ et le coefficient de corrélation intra-cluster ρ ont été calculés *a posteriori* à partir de la formule de Donner²²¹ :

Soit :

$i = 1, 2$ la stratégie (soit 1 : contrôle et 2 : intervention),

$j = 1, 2, \dots, k$ le centre ($k = 8$),

Y_{ij} le nombre total d'évènements pendant la stratégie i et dans le centre j ($Y = 0$ ou 1, 1 correspondant à un nouveau diagnostic VIH+).

m_{ij} le nombre de patients observés avec la stratégie i dans le centre j ,

$\widehat{P}_{ij} = Y_{ij} / m_{ij}$ la proportion de succès correspondante,

$\widehat{P} = \sum_i Y_i / \sum_i M_i$ la proportion totale de succès,

Et $M_1 = \sum_j m_{1j}$ et $M_2 = \sum_j m_{2j}$

$$\widehat{\rho}_{12} = \frac{\sum_{j=1}^k (Y_{1j} - m_{1j}\widehat{P})(Y_{2j} - m_{2j}\widehat{P})}{\sqrt{(\sum_{j=1}^k m_{1j}(Y_{1j} - 2Y_{1j}\widehat{P} + m_{1j}\widehat{P}^2))(\sum_{j=1}^k m_{2j}(Y_{2j} - 2Y_{2j}\widehat{P} + m_{2j}\widehat{P}^2))}}$$

et

$$\widehat{\rho} = \frac{\frac{\sum_i \sum_j m_{ij} (\widehat{P}_{ij} - \widehat{P}_i)^2}{2k-2} - \frac{\sum_i \sum_j m_{ij} \widehat{P}_{ij} (1 - \widehat{P}_{ij})}{M_1 + M_2 - 2k}}{\frac{\sum_i \sum_j m_{ij} (\widehat{P}_{ij} - \widehat{P}_i)^2}{2k-2} + \left(\frac{M_1 + M_2 - \sum_i (\frac{\sum_j m_{ij}^2}{M_i})}{2k-2} - 1 \right) \frac{\sum_i \sum_j m_{ij} \widehat{P}_{ij} (1 - \widehat{P}_{ij})}{M_1 + M_2 - 2k}}$$

De très faibles valeurs de ces corrélations sont trouvées :

$$\widehat{\rho}_{12} = -0,00009 \quad \text{et} \quad \widehat{\rho} = 0,00014$$

L'hypothèse émise pour le calcul de la taille d'échantillon (*i.e.* les effets du design en crossover et en cluster s'annulent l'un l'autre) et l'hypothèse de base pour le modèle final (*i.e.* la corrélation inter-cluster est nulle) sont bien confirmées.

IV.3.iii.h. Conclusion sur le critère d'évaluation principal

La proportion de nouveaux diagnostics VIH+ identifiée dans le groupe intervention avec la pratique de dépistage infirmier ciblé combinée à l'approche diagnostique est plus élevée qu'avec l'approche diagnostique seule du groupe contrôle (RR=3,7, IC 95% : 1,4–9,8; $P=0,01$).

Les résultats de l'analyse de sensibilité pour le critère d'évaluation principal sont similaires à ceux de l'analyse principale (Tableau 12).

IV.3.iii.i. Description des patients nouvellement diagnostiqués

Les caractéristiques des patients nouvellement diagnostiqués VIH+ sont décrites dans le Tableau 7 et le Tableau 13.

La proportion de nouveaux diagnostics VIH+ dans la stratégie de dépistage infirmier ciblé seule était 2,4% (IC 95% : 1,0-5,3) pour la population HSH et 0,5% (IC 95% : 0,2-1,0) pour les hétérosexuels nés en AFSS.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients nouvellement diagnostiqués VIH+

	Stratégie contrôle (n=6)	Stratégie intervention (n=22 ^a)
Age en années, médiane (IIQ)	41,5 (34,5-54,8)	40,9 (32,7-48,7)
Sexe masculin, n (%)	4 (66,7)	15 (68,2)
Groupe à risque d'exposition au VIH, n (%)		
HSH	1 (16,7)	8 (36,4)
Origine AFSS	3 (50,0)	13 (59,1)
Partenaire AFSS dans les 10 années précédentes	0 (0,0)	1 (4,5)
Autres	2 (33,3) ^b	0 (0,0)
Symptômes liés au VIH, n (%)	6 (100)	12 (54,5) ^c
Test Western-blot de confirmation, n (%)	6 (100)	21 (95,5)
Phase de la maladie, n (%)		^d
CD4<200 cellules/mm ³ ou SIDA	3 (50,0)	11 (55,0) ^e
CD4 : 200–349 cellules/mm ³	1 (16,7)	1 (5,0)
CD4≥350 cellules/mm ³	2 (33,3)	8 (40,0)
CD4 cellules/mm ³ , médiane (IIQ)	195,5 (102,0-404,0)	168,0 (42,0-519,5) ^d
Moyenne ± ET	225,0 ± 155,6	269,1 ± 257,0
Charge virale (log ₁₀ copies/ml), médiane (IIQ)	6,4 (5,3-7,0) ^f	5,1 (4,0-5,5) ^d
CD4≥350 cellules/mm³ + aucun symptôme lié au VIH, n (%)^g	0 (0)	6 (30,0) ^h
Consultation de prise en charge avec l'infectiologue, n (%)ⁱ	6 (100)	21 (95,5)
Précédent test VIH, n (%)	1 (25,0) ^j	5 (23,8) ^h
Contact avec un service de soins dans les 12 derniers mois, n (%)	3 (50,0)	13 (70,0) ^k

^a Treize patients ont été diagnostiqués suite à un test proposé par un infirmier et 9 suite à un test proposé par un médecin.

^b Les facteurs de risque d'exposition au VIH n'ont pas été identifiés, mais, dans les deux cas, le partenaire était connu comme UDI ou supposé l'être.

^c Trois patients ont été diagnostiqués suite à un test proposé par un infirmier et 9 suite à un test proposé par un médecin.

^d n=20 (2 valeurs manquantes).

^e Quatre patients ont été diagnostiqués suite à un test proposé par un infirmier et 7 suite à un test proposé par un médecin.

^f Trois patients sur six étaient dépistés au stade de la primo-infection.

^g Pour ce critère de jugement secondaire, les groupes ont été comparés en utilisant le test exact de Fisher : $P=0,28$.

^h n=21 (1 valeur manquante). Tous les patients ont été diagnostiqués suite à un test proposé par un infirmier.

ⁱ Pour ce critère de jugement secondaire, les groupes ont été comparés en utilisant le test exact de Fisher : $P>0,99$. La proportion dans les deux groupes de patients nouvellement diagnostiqués VIH+ ayant eu une consultation de prise en charge avec l'infectiologue était de 96,4%.

^j n=4 (2 valeurs manquantes).

^k n=19 (3 valeurs manquantes).

IV.3.iv. Accès aux soins et précocité du dépistage

Vingt et un patients (95,5%) ont été vus pour une première consultation de prise en charge par l'infectiologue pendant les périodes intervention contre six (100%) pendant les périodes contrôle. Il n'est pas observé de différence entre les deux groupes concernant le recours au soin ($P>0,99$).

Pendant les périodes intervention, six patients nouvellement diagnostiqués VIH+ identifiés par le dépistage infirmier ne se présentaient pas à un stade tardif du VIH (*i.e.* pas de symptômes liés au VIH, taux de CD4 \geq 350 cellules/mm³) alors qu'aucun de ceux détectés pendant les périodes contrôle n'avait ces caractéristiques. Il n'est pas non plus observé de différence entre les deux groupes concernant la précocité du dépistage ($P=0,28$).

Il a été choisi ici de comparer les groupes en s'appuyant sur la définition consensuelle de la présentation tardive correspondant à des personnes avec un taux de CD4 $<$ 350 cellules/mm³ ou présentant un événement définissant le stade SIDA, quel que soit le taux de CD4¹⁴. La proposition de dépistage infirmier ciblé ne permet pas de dépister des patients plus précocement que la stratégie contrôle. Il faut toutefois noter que, d'une part, trois patients sur six ont été diagnostiqués au stade de la primo-infection pendant les périodes contrôle. D'autre part, le test statistique réalisé a une puissance très limitée puisque l'échantillon total est de 28 patients (stratégie contrôle, n=6, stratégie intervention, n=22).

Parmi les patients nouvellement diagnostiqués VIH+, 24% (un patient du groupe stratégie contrôle et cinq patients du groupe stratégie intervention) avaient réalisé auparavant un test de dépistage. 65% des patients avaient eu un contact avec le système de soins dans les 12 derniers mois. 38% avaient consulté aux urgences, 38% chez un généraliste, 13% chez un spécialiste et 9% avaient été hospitalisés.

IV.3.v. Positivité des tests

Il était prévu dans le protocole de recherche de comparer les deux groupes de l'étude en termes de positivité des tests bien qu'il était attendu que le groupe contrôle ait une proportion de tests positifs rapportée aux tests réalisés plus élevée.

Comme attendu, la positivité des tests réalisés était de 6,5% dans le groupe stratégie contrôle (6/92) tandis qu'elle était de 0,8% (22/2 977) dans le groupe stratégie intervention ($P<0,001$).

IV.3.vi. Evaluation médico-économique

IV.3.vi.a. Calcul des coûts pendant la stratégie intervention

Une estimation des coûts unitaires hospitaliers associés à l'activité de dépistage du VIH dans les services d'urgences a été réalisée (Tableau 14).

Tableau 14 : Coûts unitaires des ressources hospitalières

	Coût Unitaire (€) ^a
Test rapide VIH (VIKIA HIV1/2, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)	1,65
Test rapide VIH (INSTI™, HIV-1/2, BioLytical Laboratories, Richmond British Columbia, Canada, Nephrotek France)	5,16
Salaire infirmier par année ^b	50 010
Salaire de médecin par année	119 425
Test combiné Antigène-anticorps (incluant les ressources liées à la réalisation du test)	14,58
Confirmation Western blot (incluant les ressources liées à la réalisation du test)	43,20
Consultation avec un infectiologue	22,00

^a 1US\$=0,84 €²¹⁰.

^b Les coûts de personnel ont été estimés à partir des salaires bruts de 2011, sur la base de 1 607 heures de travail annuel.

Les coûts afférents à la stratégie intervention ont également été évalués. Avant chaque période intervention, la formation du personnel dans chaque SAU a consisté en deux heures de formation avec une infirmière (coût : 62,24€) et une heure avec un infectiologue (coût : 74,32€).

Les coûts évalués pendant les périodes intervention ont été obtenus en utilisant une méthode de micro-costing avec une approche de type bottom-up réalisée dans deux SAU pendant une journée.

La procédure de dépistage infirmier y a été évaluée pendant une journée. Les trois principales étapes de la procédure étaient chronométrées :

a) Proposition du questionnaire

Le personnel en charge de cette étape varie d'un SAU à un autre : infirmier, aide-soignant ou personnel administratif d'accueil. Le coût salarial le plus élevé (infirmier) a été considéré pour l'analyse. Cette étape dure une minute en moyenne. Nous avons considéré que cette étape inclut la proposition du questionnaire, sa lecture ainsi que la proposition du test rapide dans le cas où celui-ci n'aboutit pas à la réalisation du test (suite au refus du patient).

b) Réalisation du test rapide

Cette étape réalisée par un infirmier inclut la proposition du test rapide et sa réalisation. Elle dure deux minutes en moyenne.

c) Annonce des résultats

Les résultats négatifs sont annoncés par un infirmier pendant une moyenne de 15 secondes. Les résultats positifs ou deux résultats successifs indéterminés sont donnés par un infirmier, assisté par un médecin du SAU si besoin. A l'analyse, le médecin a été considéré comme systématiquement présent. Cette étape dure une moyenne de 30 minutes.

Le coût d'un test rapide VIH négatif (3,34€) inclut les ressources humaines et l'équipement pour : (1) la proposition du questionnaire par un infirmier (0,52€), (2) la réalisation du test rapide par un infirmier (1,04€), (3) l'annonce du résultat par un infirmier (0,13€) et (4) le test rapide (1,65€). Le test rapide choisi est celui utilisé pendant l'étude DICI-VIH : VIKIA HIV1/2, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France.

Le coût d'un test rapide VIH positif (56,01€) inclut les ressources humaines et l'équipement pour : (1) la proposition du questionnaire, la réalisation du test rapide par un infirmier et le test rapide (3,21€), et (2) l'annonce du résultat par un infirmier (15,60€) et un médecin (37,20€) (52,80€ au total).

IV.3.vi.b. Calcul du rapport coût-efficacité incrémental

Le coût incrémental par patient pendant les périodes intervention comparativement au coût pendant les périodes contrôle est estimé à 0,28 € (Tableau 15, Figure 18). Le rapport coût-efficacité incrémental (ICER) est de 1 319€ par diagnostic VIH+ supplémentaire.

La méthode du bootstrap permet d'évaluer l'incertitude du résultat. Elle consiste en un ré-échantillonnage avec remise. Cinq mille échantillons des participants ont été tirés au sort, certains plusieurs fois et d'autres jamais.

La Figure 18 montre l'incertitude du rapport coût-efficacité du dépistage ciblé par l'intermédiaire d'un nuage de points de la différence de coût moyen par patient et de la différence d'efficacité. L'intervalle de confiance à 95% de l'ICER est de [822; 3228]. Une deuxième analyse de sensibilité par bootstrap avec plus de tirages est actuellement en cours.

Tableau 15 : Coût-efficacité des stratégies

Ressources^a	Stratégie contrôle (n=74 166)	Stratégie intervention (n=74 161)
Formation du personnel		
Coût ^a	NA	1 092€
Proposition du questionnaire n'aboutissant pas à la réalisation du test rapide		
n	NA	14 847
Coût		7 720€
Test rapide VIH négatif		
n	NA	2 855
Coût		9 536€
Test rapide VIH positif		
n	NA	25
Coût		1 400€
Second test rapide suite à un test rapide avec un résultat indéterminé ^b		
n	NA	33
Coût		€93
Test combiné antigène-anticorps + Western blot		
n	92 + 11 ^c	118 + 23 ^d
Coût	1 822€	2 718€
Visite de prise en charge avec un infectiologue		
n	6	23 ^e
Coût	132€	506€
Coûts totaux	1 954€	23 066€
Coût moyen par patient inclus pendant la période de l'étude	0,03€	0,31€
Efficacité : nouveaux diagnostics VIH+ / total de patients inclus pendant la période d'étude	6 / 74 166	22 / 74 161
Coût moyen par nouveau diagnostic VIH+	326€	1 048€
Rapport coût-efficacité / nouveau diagnostic VIH+ supplémentaire (IC 95%)		1 319€ (822-3 228)

NA=Non Applicable.

^a Tous les coûts sont en Euros 2015 (€), 1US\$=0,84 €.

^b Le coût d'un second test rapide inclut la réalisation du test rapide par un infirmier (1,04€), l'annonce du résultat par un infirmier (0,13€) et le test rapide (1,65€).

^c Trois patients avec un test rapide proposé par un médecin associé à un test combiné antigène-anticorps sont inclus.

^d Pendant la stratégie d'intervention, il y a eu 118 tests combinés antigène-anticorps réalisés suite à :

- 97 tests proposés par un médecin (dont 10 associaient un test rapide proposé par un médecin),
- 21 tests proposés par un infirmier :
 - 14 tests rapides positifs (dont 1 statut VIH+ déjà connu et 1 faux-positif au test combiné antigène-anticorps),
 - 1 test rapide avec deux résultats successifs indéterminés,
 - 6 tests rapides négatifs.

De plus, il y a eu 23 confirmations Western blot réalisées suite à :

- 10 tests proposés par un médecin,
- 13 tests proposés par un infirmier (dont 1 statut VIH+ déjà connu).

Dans les deux groupes, les coûts médicaux relatifs au test diagnostic ont été considérés comme négligeables.

^e Les 23 consultations incluaient 2 consultations pour 1 patient avec un statut VIH+ déjà connu et 1 patient faux-positif. De plus, un patient diagnostiqué VIH+ ne s'était pas présenté à la consultation.

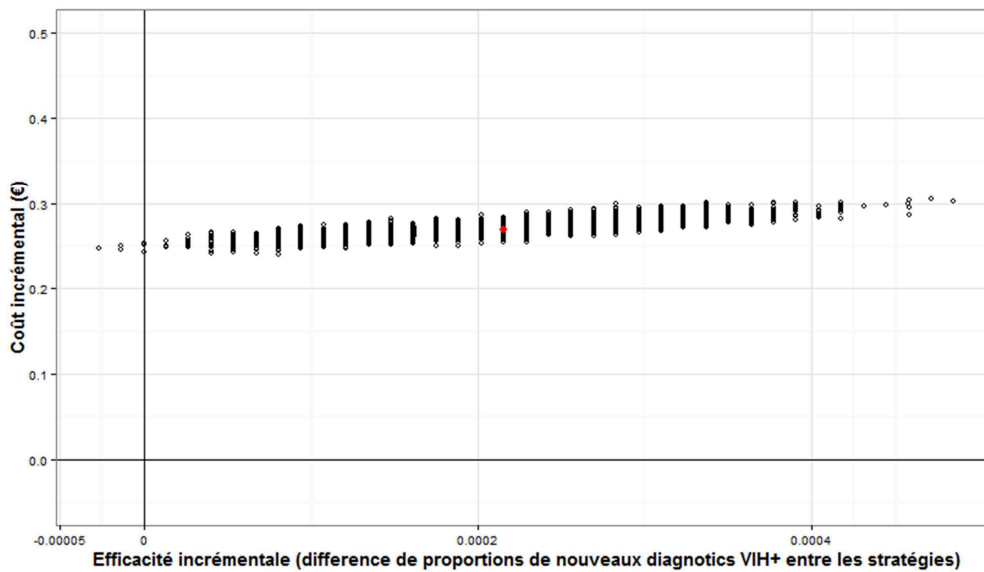


Figure 18 : Estimation du rapport coût-efficacité incrémental

IV.3.vi.a. Analyse de scénario du rapport coût-efficacité incrémental

Une analyse de scénario du rapport coût-efficacité incrémental a été conduite en examinant le type de test rapide utilisé et le personnel impliqué pour l'annonce de résultats positifs :

- Le rapport coût-efficacité a été calculé sur la base de l'utilisation du test rapide INSTI™, HIV-1/2, BioLytical Laboratories, Richmond British Columbia, Canada, Nephrotek France. Ce test est disponible dans les SAU de l'étude. Il a été comparé à l'utilisation du test VIKIA HIV1/2, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France, choisi pour l'étude DICI-VIH.
- L'annonce d'un résultat positif de test rapide par un infirmier seul a été comparée à une annonce par un infirmier et un médecin.

L'analyse de scénario produit un ICER variant de 1 261€ (avec le test rapide le moins cher et un infirmier seul pour l'annonce d'un résultat positif) à 1 961€ (avec un test rapide plus cher et un infirmier et un médecin pour annoncer un résultat positif) (Tableau 16).

Tableau 16 : Analyse de scénario du rapport coût-efficacité incrémental

	Test rapide	Personnel impliqué dans l'annonce du résultat de test positif	Coût incrémental par patient inclus pendant la stratégie intervention par rapport à la stratégie contrôle (€)	Rapport coût-efficacité incrémental (€ / nouveau diagnostic VIH+)
Scénario 1 <i>(analyse principale)</i>	VIKIA HIV1/2, bioMérieux	Infirmier + médecin	0,28	1 319
Scénario 2	INSTI TM , BioLytical Laboratories HIV-1/2,	Infirmier + médecin	0,42	1 961
Scénario 3	VIKIA HIV1/2, bioMérieux	Infirmier	0,27	1 261
Scénario 4	INSTI TM , BioLytical Laboratories HIV-1/2,	Infirmier	0,41	1 903

L'analyse des données médico-économiques de l'étude DICI-VIH a été réalisée en collaboration avec le Pr. I. Durand-Zaleski, P. Mutuon (URC-Eco) et G. Hejblum (UMR S 1136, IPLESP).

IV.3.vii. Extrapolation des données sur une année pour la région Ile-de-France

L'impact de la mise en œuvre de la stratégie intervention pendant une année complète dans 29 SAU d'Ile-de-France a été estimé en prenant en compte les proportions des groupes à risque d'exposition au VIH dans chaque SAU.

En premier lieu, l'estimation a été conduite en utilisant la proportion d'HSH comme « proxy ». Cette proportion est issue de :

- 1) la proportion d'HSH parmi les patients ayant complété un questionnaire dans les 8 SAU au cours de l'étude DICI-VIH : 0,52%.
- 2) la proportion d'HSH parmi les patients ayant complété un questionnaire dans 21 autres SAU d'Ile-de-France en utilisant les données non publiées d'une étude antérieure : 0,37%⁹¹.

Le rapport A entre la proportion d'HSH dans les 21 SAU et celle des HSH dans les 8 SAU de l'étude DICI-VIH est de 0,73.

D'après le rapport sur l'activité des SAU de la Commission Régionale d'Experts Urgences Ile-de-France (CREU), 2 555 962 adultes ont consulté dans les SAU d'Ile-de-France en 2014, incluant 457 803 patients ayant consulté dans les 8 SAU de l'étude DICI-VIH¹⁵⁵.

L'estimation pour une année sur l'ensemble de la région Ile-de-France prend en compte :

- Dans les huit SAU de l'étude DICI-VIH, le nombre de nouveaux diagnostics VIH+ pendant la période d'intervention avec un facteur d'inflation permettant de l'estimer à l'année selon les flux observés pendant l'étude.
- Dans les 21 autres SAU, le nombre de nouveaux diagnostics VIH+ estimé sur une année en tenant compte du rapport A précédemment indiqué et d'un facteur d'inflation basé sur le flux de ces 21 SAU comparativement aux flux des huit services de l'étude DICI-VIH.
- Le nombre de nouveaux diagnostics VIH+ en Ile-de-France déclaré par l'Institut National de Veille Sanitaire pour l'année 2014 : 6 584 nouveaux diagnostics VIH+ en France * 0,44 (proportion de nouveaux diagnostics en Ile-de-France)²²².

En tenant compte de ces estimations, la mise en œuvre de la stratégie intervention pendant une année complète dans les 29 SAU résulterait en 300 nouveaux diagnostics VIH+ supplémentaires. Elle représenterait approximativement 10% des nouveaux diagnostics VIH+ de la région Ile-de-France par an.

Dans le cas où la proportion de patients originaires AFSS est utilisée comme « PROXY », le rapport A correspondant est de 0,25, ce qui aboutit à 150 nouveaux diagnostics VIH+ supplémentaires par an en Ile-de-France, soit approximativement 5% des nouveaux diagnostics VIH+ dans la région.

IV.3.viii. Comparaison des données de l'étude DICI-VIH aux données françaises

IV.3.viii.a. Données concernant les groupes à risque d'exposition au VIH en France

Les données concernant les proportions de groupes à risque d'exposition au VIH extraites des questionnaires DICI-VIH ont été confrontées aux données existantes sur ces groupes en France. Dans le Tableau 17 ci-dessous, sont précisées les données disponibles en France et/ou en Ile-de-France ainsi que la source utilisée.

Tableau 17 : Comparaison de l'étude DICI-VIH aux données françaises concernant les groupes à risque d'exposition au VIH

	Etude DICI-VIH	France métropolitaine	Ile-de-France	Source
HSH, n (%)	383 (2,3)	227 (1,8)	ND ^a	Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé, 2008 ²¹⁸ (Enquête téléphonique 12 364 personnes 18-69 ans entre 2005 et 2006)
Origine AFSS, n (%)	2269 (13,8)	532 868 (0,8)	319 185 (2,7)	Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Recensement population française 2012 ¹⁵⁴
Partenaire AFSS dans les 10 années précédentes, n (%)	613 (3,7)	ND	ND	
>5 partenaires dans les 12 mois précédents, n (%)	932 (5,7)	124 (1,0)	ND	Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé, 2008 ²¹⁸ (Enquête téléphonique 12 364 personnes 18-69 ans entre 2005 et 2006)
UDI une fois dans la vie, n (%)	137 (0,8)	145 000 (0,4 -au sein des 15-64 ans-)	ND	Costes JM, Vaissade L, Colasante E, et al. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France - estimations 2006. Saint-Denis: OFDT; 2009 ²¹⁹ (Estimation centrale avec méthode de capture/recapture à partir de 3 sources : multiplicative, données de personnes sous traitement / multiplicative, données de police / méthode multivariée)

^a ND=Non disponible

Les données disponibles en France métropolitaine ou en Ile-de-France sur les proportions de groupes à risque d'exposition suggèrent des similarités avec les proportions observées lors de l'étude DICI-VIH, concernant notamment les HSH ou les UDI. Nous pouvons en revanche noter une surreprésentation de populations originaires d'AFSS dans l'étude DICI-VIH.

La comparaison des données décrites au Tableau 17 à celles de l'étude DICI-VIH présente cependant des limites. Certaines ont été publiées en 2008 ou 2009 ; elles ont alors près de dix ans. Celles issues de l'INSEE correspondent aux données des personnes originaires d'Afrique, hors Maroc, Algérie, Tunisie ; elles présentent donc une certaine imprécision puisque l'Afrique Sub-Saharienne ne correspond pas à ce découpage géographique (Libye, Egypte et Sahara occidental n'étant pas compris dans l'Afrique Sub-Saharienne). De plus, la complexité d'évaluation des facteurs observés du fait de leur caractère sensible ou caché, concernant l'usage de drogues par injection ou la sexualité par exemple, et la variabilité de la taille des échantillons, impactent également, la précision des valeurs données.

Dans ce contexte, les données des études présentées au Tableau 17 sont décrites à partir de leurs estimations centrales (alors qu'il existe plusieurs estimations pour l'UDI par exemple). Les comparaisons aux données de l'étude DICI-VIH sont réalisées à titre informatif ; les définitions des groupes à risque d'exposition au VIH pouvant ne pas être exactement juxtaposables selon les études considérées.

IV.3.viii.b. Activité de dépistage du VIH et taux de positivité en France

Les taux de positivité observés dans le cadre de l'étude DICI-VIH ont été confrontés aux données existantes sur le dépistage en France. Celles-ci nous ont été transmises par M^{me} F. Lot de l'INVS (Santé publique France) et sont extraites des données que les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG, actuels CeGIDD) ont communiqué en 2014.

En 2014, 315 394 tests de dépistage VIH avaient été réalisés dans les CDAG en France, dont 1 160 tests s'étaient avérés positifs, soit un taux de positivité de 0,37%.

La même année, 81 270 tests étaient réalisés dans les CDAG d'Ile-de-France avec 446 tests VIH positifs, soit un taux de positivité de 0,55%. Le taux de positivité était similaire aux années précédentes.

IV.3.viii.a. Coûts de l'activité de dépistage du VIH en France

Les données de coût rapportées à l'efficacité du dépistage (*i.e.* le nombre de nouveaux diagnostics VIH+) observées au cours de l'étude DICI-VIH dans les services d'urgences ont été confrontées à celles de centres spécialisés dans le dépistage en France. Ces centres étaient les CDAG et CIDDIST avant la création des CeGIDD. Le financement de ces centres conjugait jusqu'en 2015 des crédits Assurance maladie pour les CDAG et des crédits d'Etat pour les CIDDIST, pour un montant global annuel estimé à environ 54 millions d'euros²²³. En prenant en compte le nombre de tests positifs annuels de ces centres estimé à 1 160 pour 315 394 tests (données fournies par Mme F. Lot, INVS / Santé publique France), le coût moyen par test positif en CDAG ou CIDDIST est estimé à 46 000€ approximativement. Le nombre de sites CDAG et CIDDIST recensés en 2012 est de 368 en France²²³ et de 62 en Ile-de-France.

En prenant en compte le coût moyen annuel d'une structure de dépistage estimé à 146 700€ et le nombre de tests positifs de ces centres estimé à 446 pour 81 270 tests (données fournies par Mme F. Lot, INVS / Santé publique France), le coût moyen par test positif en Ile-de-France est estimé à 20 399€.

Ces valeurs globales de coût-efficacité des structures de dépistage en France permettent d'établir une référence qui peut être confrontée à la valeur observée du dépistage dans les services d'urgences. Les estimations issues des structures de dépistage sont toutefois relativement imprécises et sont à considérer avec prudence. Il faut noter de plus que le budget de fonctionnement des services d'urgences n'a pas été compris dans l'évaluation du coût car il concerne une activité de soins plus globale d'une part, et, d'autre part, le dépistage infirmier a vocation à s'intégrer dans l'activité de soins sans personnel supplémentaire.

IV.4. DISCUSSION

Bien que l'approche ciblée du dépistage du VIH existe depuis de nombreuses années^{82,163}, sa faisabilité et son efficacité dans des services de soins non spécialisés ont rarement été évaluées.

Nos résultats montrent que le dépistage ciblé du VIH peut être réalisé par les infirmiers dans les SAU et qu'en association à la démarche diagnostique médicale, il augmente significativement l'identification de nouveaux diagnostics du VIH à un faible coût.

Deux études monocentriques ont précédemment comparé en 2013 le dépistage ciblé à une stratégie généralisée dans des SAU ; elles ont conduit à des résultats contrastés^{105,122}. L'étude randomisée de Lyons *et al.* s'appuyant sur du personnel dédié pour le dépistage ne montrait pas de bénéfices de la stratégie ciblée¹⁰⁵. Cependant, le nombre de tests réalisés était proche dans chaque bras (1 451 tests dans le groupe dépistage ciblé vs. 1 911 tests dans le groupe dépistage généralisé) (Tableau 18), ce qui soulevait des questions concernant les critères utilisés pour le ciblage. Selon les auteurs, cette étude n'était pas suffisante pour conclure entre les deux stratégies et il était proposé que l'approche ciblée soit réajustée et de nouveau explorée.

A l'opposé, Haukoos *et al.* ont suggéré, lors d'une étude avant-après, que le dépistage ciblé était associé à une augmentation du nombre de nouveaux diagnostics VIH+ comparativement à la stratégie généralisée¹²². Il faut toutefois rappeler que dans ces études, moins de la moitié de la population identifiée à risque d'exposition au VIH était réellement testée^{105,122} (Tableau 18).

A notre connaissance, aucune étude multicentrique, randomisée, contrôlée n'avait été conduite sur le sujet avant l'étude DICI-VIH.

De manière différente des deux études citées, nous n'avons pas comparé la stratégie ciblée au dépistage généralisé mais à une démarche diagnostique seule. Etant donné le faible intérêt de santé publique de la stratégie généralisée et la charge de travail liée⁹¹, il était en effet peu probable que le dépistage généralisé soit mis en place en France.

Tableau 18 : Etudes évaluant l'efficacité du dépistage ciblé dans les structures de soins non-spécialisées

	Haukoos 2013	Lyons 2013	DICI-VIH
Pays, ville ou région	US, Denver	US, Cincinnati	France, Ile-de-France
Sites	Dans 1 hôpital : 1 SAU adulte + enfant, 1 centre « urgent care » adulte	4 unités de soins d'1 SAU	8 SAU
Groupes	Ciblé vs. généralisé	Ciblé vs. généralisé	Ciblé + diagnostic vs. diagnostic
Méthode	Avant / Après (4 mois chaque, washout 3 mois), pas de randomisation	RCT en cluster (4 périodes de 6 heures, 4 unités)	RCT en cluster
Personnel	Infirmiers, médecins et "social workers" en cas de tests positifs	10 à 12 « conseillers » dédiés	IDE, aides-soignants, agents accueil, et personnel de recherche
Patients éligibles	28 506 vs. 29 510	11 409 (global pour les 2 périodes) : 10 728 + 681 avec données manquantes	74 161 vs.74 166
Proposition du questionnaire ou 1 ^{er} contact pour l'étude	-	Patients contactés : 9 572 / 11 409 (85%). Soit : 4 880 - ciblé- vs. 4 692 –généralisé-	17 727 / 53 612 (33%)
Acceptation du questionnaire parmi les patients éligibles	17 726 / 28 506 (62%)	-	16 468 / 53 612 (31%)
Patients à risque d'exposition au VIH	1 718 / 17 726 (10%)	3 067 / 4 880 (63%)	4 341 / 16 468 (26%)
Proposition du dépistage	1 584 / 1 718 (92%) vs. 19 634 / 29 510 (67%)	3 067 / 4 880 (63%) vs.4 692 / 11 409/2 (21%)	3 995 / 4 341 (92%)
Acceptation du dépistage	551 / 1 584 (35%) vs.3591 / 19 634 (18%)	1 454 / 3 067 (47%) vs.1 915 / 4 692 (41%)	2 818 / 3 995 (71%)
Proportion de dépistage ciblé parmi les patients à risque d'exposition au VIH	551 / 1 718 (32%)	1 451 / 3 067 (47%)	2 818 / 4 341 (65%)
Dans les 2 groupes : patients testés parmi les éligibles de l'étude	551 / 28 506 (2%) vs.3 591 / 29 510 (12%)	1 451 / 11 409/2 (25%) vs.1 911 / 11 409/2 (33%)	2 818 + 97 / 74 161 (4%) vs.92 / 74 166 (0,1%)
Nouveaux diagnostics VIH+	7 / 551 (1,3%) vs.7 / 3 591 (0,2%) RR=10,4 (IC 95% : 3,4-32,0)	3 / 1 451 (0,2%, IC 95% : 0.06-0.5) vs.6 / 1 911 (0,3%, IC 95% : 0.1-0.6)	22 / 2 818 + 97 (0,8%) vs. 6/92 (6,5%) RR=3,7 (IC 95% : 1,4-9,8)

Le premier résultat important de l'essai DICI-VIH est que le dépistage infirmier ciblé du VIH peut être intégré dans les SAU. Une large proportion de patients (93%) a accepté de remplir le questionnaire permettant d'identifier les plus exposés. Les quelques cas de refus

proviennent principalement de patients souffrant de pathologies aiguës ou opposés d'emblée au questionnaire avant même d'être informé de son sujet. La plupart des patients ont été enclins à révéler des informations personnelles, ce qui va à l'encontre d'une notion communément rencontrée et défavorable au dépistage ciblé, considérant que les patients hésitent à donner des informations personnelles sensibles.

De plus, le nombre de refus d'être dépisté (29%) est limité. La proportion de refus est proche de celle observée dans les mêmes SAU avec une pratique de dépistage généralisé au cours de deux précédentes études (37% et 30%)^{91,92}. Dans l'étude DICI-VIH, les refus des patients sont d'ailleurs motivés principalement par le fait d'avoir eu récemment un test ; ceci avait également été précédemment documenté^{91,105,212,213}. Enfin, deux tiers des patients identifiés comme appartenant aux populations clés (65%) ont eu un test de dépistage. Cette proportion est supérieure à celle observée dans les urgences de Cincinnati (47%)¹⁰⁵ et de Denver (32%)¹²². Cependant, à Denver, le score de risque d'exposition au VIH était directement complété par les soignants dans le dossier électronique des patients et plus de patients avaient été questionnés sur leur risque d'exposition. Il convient de souligner que, dans les huit SAU de l'étude DICI-VIH, les groupes à risque d'exposition sont surreprésentés comparativement à la population générale d'Ile-de-France, en particulier les patients originaires d'AFSS (Tableau 17). Cette situation reflète la sélection des services concernant leurs populations à risque d'exposition.

Le deuxième résultat important de l'étude est que la stratégie ciblée augmente l'identification de nouveaux diagnostics VIH+ par rapport à la stratégie contrôle. De plus, la proportion de résultats positifs issus du dépistage infirmier ciblé seul est similaire à celle observée dans les centres de dépistage de la région (0,46% vs. 0,55%, respectivement).

Le dépistage infirmier ciblé du VIH a conduit à de nouveaux diagnostics uniquement dans les deux principaux groupes à risque d'exposition au VIH (HSH, AFSS) et non chez les patients avec un partenaire originaire d'AFSS, avec plus de cinq partenaires dans l'année ou avec usage de drogues par injection. Ce résultat correspond aux caractéristiques de l'épidémie en France²²⁴.

De plus, la majorité des patients nouvellement diagnostiqués VIH+ (96%) a initié une prise en charge avec un infectiologue, un résultat bien au-dessus de la proportion moyenne de recours aux soins (76% après un test positif dans les SAU américains²²⁵, et 67% et 87% dans les SAU français^{91,92}) ; ce qui représente un résultat intéressant face à l'enjeu majeur d'entrée dans le soin des personnes diagnostiquées après un dépistage dans ce contexte.

Comme il a été constaté dans d'autres études¹⁸, moins d'un quart des patients nouvellement diagnostiqués VIH+ a réalisé auparavant un test de dépistage et 65% ont eu un contact avec le système de soins dans les 12 derniers mois, incluant un passage aux urgences pour 38% des patients ayant eu un nouveau diagnostic VIH+.

L'extrapolation de nos résultats sur une période d'un an dans 29 SAU d'Ile-de-France pour lesquels la proportion de patients appartenant aux groupes à risque d'exposition au VIH est connue⁹¹, montre que la mise en place du dépistage ciblé conduirait à approximativement 300 nouveaux diagnostics annuels du VIH, accroissant ainsi le nombre de nouveaux diagnostics de 10% chaque année dans la région²²².

L'estimation du rapport coût-efficacité de l'étude DICI-VIH est en faveur du dépistage ciblé du VIH. L'ICER observé de 1 319€ par diagnostic VIH+ supplémentaire reste limité. A titre de comparaison, le coût moyen par nouveau diagnostic dans les centres de dépistage de la région était de 20 400€ en 2015²²³. De plus, le taux de positivité des tests de dépistage infirmier ciblé dans l'étude DICI-VIH (0,5%, IC 95% : 0,3-0,8) dépasse le seuil de 0,1% pour lequel la stratégie généralisée est considérée coût-efficace^{49,58-60}. Dans l'étude DICI-VIH, le coût du travail infirmier représente environ 60% des coûts de la stratégie intervention. En outre, plus de la moitié des coûts associés au test rapide VIH positif est attribuable au temps passé par les médecins pour l'annonce des résultats positifs. Tout au long de cette étude, les infirmiers ont demandé aux médecins de donner conjointement les résultats positifs. Le rapport coût-efficacité de la stratégie ciblée serait donc susceptible à terme de s'améliorer si les infirmiers prenaient progressivement en charge cette responsabilité.

D'autres évaluations médico-économiques indiquées au Tableau 19 sont en faveur du dépistage ciblé^{25,226-228}. Conduites dans des structures de soins variées, les études adoptaient majoritairement le dépistage généralisé comme groupe de comparaison et les

résultats étaient présentés dans une perspective sociétale, en coût par jour ou année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) ou par infection évitée, ce qui en limite la comparaison aux résultats de l'étude DICI-VIH.

Tableau 19 : Etudes médico-économiques évaluant le dépistage ciblé dans les structures de soins non-spécialisées

	Holtgrave 2007	Dowdy 2011	Long 2014	Castel 2015	DICI-VIH
Pays	US	US	GB	US	France
Sites	US	1 SAU	GB	46 sites (cliniques, hôpitaux, organisations communautaires) classés par approche de dépistage	8 SAU
Groupes	4 groupes: généralisé, "behavioral offset", généralisé + « counselling » vs. ciblé	Ciblé	Ciblé vs. généralisé	Ciblé vs. généralisé	Ciblé + diagnostic vs. diagnostic
Méthode	Simulation Rapport coût/efficacité moyen	16 mois dépistage ciblé Analyse coût- utilité	Simulation Rapport coût/efficacité moyen	Analyse rétrospective	RCT en cluster
Coûts ^a	Coût par infection évitée : 49 882€ (ciblé) vs. 199 205€ (généralisé)	69 132 € par an. Gain de 38€ par patient testé (IC 95% :17€-189€). Gain de 2,7 jours de vie pondérée par la qualité de vie (95% IC=1,71-4,01)	20 459€/QALY (ciblé) vs. 78 330 €/QALY -avec réduction de 50% des prises de risque sexuel- à 123 925€/QALY -sans réduction de prise de risque- (généralisé)	Coûts totaux : 495 301€ (ciblé) vs. 3 002 211€ (généralisé). Coût par nouveau diagnostic VIH+ : 2 072€ vs. 6 513€ ICER=151 019€ par infection évitée	Coûts totaux : 23 066€ (0,31€/patient inclus) (ciblé) vs. 1 954€ (0,03€/inclus) (diagnostic) Coût par nouveau diagnostic VIH+ : 1 048€ vs. 326€ ICER=1 319€ par nouveau diagnostic VIH+

^a 1US\$=0,84€, 1 £ sterling=1,17€

En ce qui concerne le dépistage généralisé, l'estimation des gains en matière de survie et coût-efficacité permettait à d'autres auteurs en France⁵⁸ ou ailleurs^{59,60,229,230} de conclure en faveur de ce dépistage généralisé du VIH dont les coûts étaient comparés à ceux du suivi de patients diagnostiqués VIH+ ou du dépistage d'autres pathologies chroniques. Les mêmes limites de comparaison étaient rencontrées : une seule étude utilisait un critère de jugement similaire à celui de l'étude DICI-VIH (*i.e.* ICER par nouveau diagnostic VIH+)²³¹. Cependant, dans cette étude, l'évaluation du dépistage généralisé aux

urgences y était exposée dans le contexte américain pour lequel le coût par personne testée est plus élevé ; ce qui la rend peu transposable au contexte français.

L'ICER du dépistage ciblé du VIH dans le contexte français aurait pu aussi être comparé à celui du dépistage d'autres pathologies, hépatite C ou Chlamydia par exemple, mais, là encore dans les travaux disponibles, l'ICER était exprimé différemment, en coût par QALY notamment^{58,232}. Enfin, des estimations de coûts pour le dépistage par TROD VIH existent en France mais principalement pour un usage en milieu communautaire²³³.

Une limite de l'étude DICI-VIH est liée au fait que le questionnaire DICI-VIH a été offert à environ un tiers des patients mais ceci reflète les conditions contraintes des services en pratique courante. Une telle limite opérationnelle de l'intégration du dépistage du VIH dans les services d'urgences a déjà été décrite^{91,92,122,234}. La proportion de patients qui pourrait être captée avec la mise en œuvre du dépistage ciblé sur le long terme reste à estimer.

Contrairement à de précédentes études conduites dans les services d'urgences où un score individualisé était utilisé pour identifier les patients les plus exposés^{53,122}, un bref questionnaire a été utilisé ici et apparaît comme étant un outil applicable dans des services de soins surchargés.

Enfin, les données DICI-VIH ont été obtenues dans des SAU avec une proportion élevée de populations à risque d'exposition au VIH. Bien que les résultats ne puissent pas être applicables à tous les services, ils pourraient être utiles pour améliorer l'adaptation des politiques de dépistage aux dynamiques locales de l'infection à VIH dans des pays à épidémie concentrée.

Résumé du chapitre V

~

L'étude DICI-VIH conduite dans les services d'urgences entre juin 2014 et juin 2015 a montré que le dépistage ciblé du VIH, au moyen d'un bref questionnaire et de tests rapides proposés par les infirmiers, est réalisable et efficace en combinaison avec l'approche diagnostique médicale. Il est également associé à un coût limité. Cette stratégie n'avait jamais été évaluée à large échelle.

Dans des pays où l'épidémie du VIH est concentrée, ce mode de dépistage dans les lieux de soins s'avère être une approche intéressante pour identifier les personnes qui ne connaîtraient pas leur séropositivité.

En complément d'autres programmes de dépistage, le dépistage ciblé participe ainsi à un accès rapide aux soins, réduisant la transmission ultérieure et contribuant au contrôle de l'épidémie du VIH.

Cette étude fait l'objet d'un article soumis en cours d'évaluation par les rapporteurs :
Leblanc J, Hejblum G, Costagliola D *et al.*, Nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: The DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial.

V. DISCUSSION GENERALE

Nous reprendrons dans cette partie les points forts et limites des trois précédents chapitres afin d'en réaliser la synthèse et élargir la discussion.

V.1. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

La revue systématique de la littérature avait pour objectif de dresser un état des lieux de la participation infirmière au dépistage du VIH dans les pays à épidémie concentrée. Cette revue a adopté une méthode systématique impliquant des critères de sélection précis ainsi que l'évaluation de la qualité des études par des auteurs indépendants à l'aide d'un outil approprié. La revue rassemble pour moitié des publications quantitatives et, pour l'autre moitié des publications qualitatives ou mixtes. Cette approche mixte a permis d'adopter une perspective large et constitue une démarche incontournable pour ce thème du dépistage dont la mise en œuvre est très dépendante de son acceptation par les différents acteurs, patients ou soignants. La revue a confirmé l'intérêt de mise en œuvre de ce dépistage en soulignant que les infirmiers sont fréquemment impliqués dans l'activité de dépistage du VIH et qu'ils occupent une position unique pour atteindre une large population de patients.

En revanche, l'évaluation de l'impact de l'approche infirmière présente plusieurs limites. D'une part, seule une partie des études comportait un groupe contrôle et très peu d'études étaient randomisées. D'autre part, il était retrouvé une grande hétérogénéité des études en termes de design, populations, objectifs ou critères d'évaluation. Ce constat appelle d'ailleurs à une plus grande standardisation des études évaluant les stratégies de dépistage. L'approche mixte adoptée ici constitue un atout certain pour cette thématique du dépistage mais contribue à l'hétérogénéité des données évaluées. Il en résulte la nécessité de distinguer les résultats quantitatifs et qualitatifs. A ce jour, l'étude qualitative des perceptions des infirmiers et des soignants a été peu documentée et ceci encourage à poursuivre son analyse afin de sélectionner des modèles de dépistage adaptés. Enfin, il convient de noter qu'aucune donnée expliquant les résultats intéressants de la participation infirmière comparativement à celle d'autres professionnels de santé n'était retrouvée. De ce fait, seules des hypothèses sur l'apport infirmier peuvent être émises. La profession

infirmière pourrait avoir développé un intérêt et des compétences solides dans le domaine du dépistage et de la prévention qui expliqueraient les différences notées en termes de proposition ou réalisation en faveur des infirmiers. Sous une autre perspective, les activités de prévention et de dépistage proposées par des infirmiers pourraient être mieux acceptées par les patients.

Dans un ouvrage sur la qualité des soins et la sécurité des patients, il est souligné que la contribution infirmière est souvent mal définie alors qu'elle peut constituer un levier décisionnel important pour les politiques de santé²³⁵. Ainsi, il apparaît important de mieux mesurer l'intérêt et les modalités de réalisation du dépistage du VIH par les équipes infirmières. Au-delà de l'importance de cette thématique pour la profession infirmière, c'est l'optimisation de l'activité de dépistage pour les patients et un plus grand bénéfice de santé publique qui sont visés.

V.2. METHODOLOGIE DE L'ESSAI DICI-VIH

L'évaluation d'une nouvelle pratique de dépistage du VIH par les infirmiers dans les services d'urgences d'Ile-de-France a reposé sur une méthodologie originale. Un essai en cluster et crossover en deux périodes a été choisi. Cette approche pragmatique permet l'évaluation d'une stratégie en pratique courante et vise une meilleure mesure de l'applicabilité de la démarche. L'essai a permis la collection de données d'efficacité, de faisabilité, de coût et d'acceptabilité. Il faut noter qu'en dépit de ces avantages, la méthode adoptée de randomisation en cluster ne peut remplacer la randomisation individuelle quand celle-ci est possible. La randomisation en cluster est fréquemment choisie pour des interventions introduites à l'échelle d'une équipe de soins ou qui peuvent affecter le flux de travail. C'était le cas pour DICI-VIH qui repose sur l'implication de l'ensemble de l'équipe infirmière des urgences et en particulier sur les infirmiers organisateurs de l'accueil.

Le choix de ce mode de randomisation nécessite une plus grande attention lors du calcul de nombre de sujets nécessaire, puis de l'analyse et de l'interprétation des résultats. Des outils statistiques adaptés et une littérature importante sont disponibles en ce sens. A ces éléments statistiques, s'ajoute une complexité logistique pour un essai impliquant

différents centres sur de longues durées, périodes 'sensibles' de l'année comprises, et imposant un fonctionnement dépendant de la randomisation des périodes et des contraintes de temps, en ce qui concerne le délai de washout par exemple. Les durées des périodes étaient de plus dépendantes du flux des services et nécessitaient un ajustement constant. Une implication soutenue de l'équipe coordinatrice de la recherche était donc requise tout au long des périodes d'inclusion.

Enfin, de manière novatrice et récente dans le domaine de la recherche clinique en France, l'évaluation de la pratique infirmière de dépistage au cours d'une recherche en soins courants reposait sur les professionnels infirmiers eux-mêmes puisque dans chaque service d'urgences, l'investigateur principal identifié était un infirmier ou un cadre infirmier.

V.3. RESULTATS DE L'ESSAI DICI-VIH

L'étude DICI-VIH est, à notre connaissance, la première à évaluer la faisabilité, l'efficacité et le coût de mise en œuvre d'un dépistage ciblé du VIH à large échelle dans des structures de soins non spécialisées.

L'essai de supériorité a été conçu en supposant que la stratégie combinée de dépistage ciblé et démarche diagnostique conduite à des résultats similaires en nombre de nouveaux diagnostics, pour un moindre nombre de tests par rapport au dépistage généralisé combiné à une approche diagnostique. Les résultats ont montré que le dépistage ciblé est faisable, efficace et peu coûteux. Il a également été souligné que le recours au soin était très élevé dans l'étude en général.

L'efficacité de la stratégie ciblée a été mise en évidence dans un large échantillon de patients issus de huit services d'urgences. Ces services représentent environ 20% de l'activité des SAU d'Ile-de-France¹⁵⁵, région particulièrement touchée par l'épidémie puisque 42% des cas français y sont nouvellement diagnostiqués chaque année². Ces résultats pourraient ainsi contribuer à améliorer les recommandations sur le dépistage en France et dans des pays avec une dynamique épidémique similaire de l'infection à VIH. Il faut toutefois souligner que la sélection des sites de l'étude avec une forte proportion de populations

exposées limite sa « généralisabilité », les résultats de l'essai étant applicables seulement à des structures ayant un profil similaire de populations.

Un résultat principal de l'étude DICI-VIH est que le ciblage du dépistage du VIH est faisable et bien accepté dans ces services d'urgences. Ce constat propose des éléments de réponse aux questionnements d'ordre éthique ou discriminatoire que pouvait soulever la démarche ciblée avant qu'elle ne soit mise en œuvre¹³⁷, l'approche ciblée étant au centre de deux positions opposées : *i.e.* ne pas proposer de dépistage du VIH de peur d'aborder des sujets sensibles et *a contrario* le proposer à tous pour ne pas discriminer. L'étude DICI-VIH a permis de montrer que ni les patients, ni les soignants n'ont été réticents à ce mode de dépistage reposant sur l'identification de facteurs de risque d'exposition (une pratique utilisée dans d'autres pathologies infectieuses par exemple), à partir d'un questionnaire conçu de manière non discriminatoire et confidentielle. Pour explorer les questions d'acceptabilité, l'analyse qualitative des données de l'étude DICI-VIH sera essentielle. La démarche ciblée étudiée aux Etats Unis à partir de 2013 n'a sans doute pas rencontré les mêmes interrogations. L'emploi de catégorisations de type social, sexuel ou ethnique (catégories « white », « black » ou « hispanic » par exemple) fréquent dans les publications sur le dépistage amène à penser que le concept de ciblage y est peut-être moins difficile à envisager^{84,93,131}.

Le questionnaire DICI-VIH voulu volontairement simple pour être applicable dans des services recevant des flux élevés de patients devra, en outre, être adapté au contexte épidémiologique. Ainsi, serait-il pertinent à terme d'évaluer sur le plan épidémiologique l'intégration des patients originaires de Guyane et des départements et régions d'outre-mer actuellement non inclus dans le dépistage ciblé proposé^{2,42}. Ces patients représentaient 4% des questionnaires complétés dans l'étude DICI-VIH. La construction d'un score ajustable aux données de l'épidémie, incorporé à un questionnaire global d'admission dans le service d'urgences et/ou intégré au support informatique, pourrait alors être un atout pour la mise en œuvre d'un tel dépistage.

La pratique de dépistage reposait sur l'implication primordiale des personnels des services d'urgences, assistés par du personnel de recherche. Cette organisation mixte a

rendu possible la mise en place de la stratégie de dépistage dans un lieu de soins très sollicité. Le personnel de recherche formait et accompagnait les nombreux professionnels de ces services et pouvait également participer à l'effort de dépistage. Dès lors que la démarche ciblée du dépistage a été initiée, que son efficacité et faisabilité ont été étudiées en pratique courante, son évaluation sur un plus long terme est maintenant nécessaire afin de juger de sa pérennisation.

V.4. ARTICULATION ENTRE LES DONNEES ANALYSEES ET LES RECOMMANDATIONS NATIONALES

En France, les recommandations encore en cours début 2017 préconisent de mettre en place par les professionnels de santé un dépistage du VIH à l'attention de l'ensemble de la population, hors notion d'exposition, afin de lever les freins à un dépistage volontaire^{46,57}. Parallèlement, les incitations à « *se concentrer sur les catégories prioritaires* » à partir d'une offre de dépistage ciblé sont maintenues⁴⁶. Cependant, le dépistage généralisé du VIH a été remis en cause dans les pays à épidémie concentrée, en raison de son efficacité modeste et de la surcharge de travail engendrée^{8,51,82,91,132,148-152}.

En France, ce mode de dépistage n'a pas été mis en œuvre par les médecins généralistes ou dans les services d'urgences. Comme le précisait le Haut Conseil de la Santé Publique début 2016 dans le cadre de l'évaluation du Plan national de lutte contre le VIH-sida de 2010 : « *La mesure la plus importante dans le plan mais la moins bien appliquée est certainement le dépistage généralisé de toute la population. Aujourd'hui, il ne correspond en fait ni à l'épidémiologie de la maladie en France ni aux pratiques (...)* »⁴³. A la demande de la Direction Générale de la Santé, les recommandations actuelles de dépistage sont en cours de révision par la Haute Autorité de Santé (HAS). La diffusion de cette « *Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH en France : dépistage en population générale et dépistage ciblé* »²³⁶ est prévue courant 2017.

C'est dans ce contexte que l'étude DICI-VIH a été conçue en 2012-2013. Les structures non spécialisées, comme les services d'urgences, constituent un lieu de soins

privilegié et un observatoire de la population adapté à l'évaluation du dépistage ciblé. L'essai DICI-VIH apporte les premières données françaises sur la mise en œuvre, dans un lieu de soins non spécialisé, de cette stratégie encouragée sur le plan international par l'OMS³. Ses résultats encourageants pour la région Ile-de-France seront à confirmer par d'autres explorations.

En outre, proposer davantage de dépistages représente un coût supplémentaire. Dans l'étude DICI-VIH, le coût estimé est faible. Cette conclusion doit être discutée à l'échelle sociétale en tenant compte, d'une part, du prix des traitements et du parcours de soin des personnes nouvellement diagnostiquées, de la réduction de la transmission qui en résulte⁵⁸, de l'adaptation des stratégies préventives pour les personnes diagnostiquées VIH+ et pour celles testées négatives (ce qui est complexe à estimer^{26,27}) et, d'autre part, en tenant compte du coût pour le système de santé d'un dépistage plus tardif. Dans une étude française de 2012, la moyenne de coût annuel des soins pour un patient était en effet d'autant plus élevée qu'il débutait la prise en charge tardivement (environ 36 500€ pour un patient avec un taux de CD4<50 cellules/mm³ vs. 19 200€ avec un taux de CD4>500 cellules/mm³)²³⁷. Dans l'hypothèse où le dépistage ciblé serait encouragé, son application devra être anticipée par une organisation du système de soins²⁹, avec mise à disposition des TROD, mise en place de formations pour les professionnels et encadrement du dispositif, ce qui représente un engagement financier des établissements ainsi qu'un engagement des responsables des services hospitaliers concernés.

Les recommandations sur le dépistage du VIH et leur actualisation ont pour objectif d'adopter des pratiques permettant de capter les personnes plus tôt dans la cascade de soins afin d'augmenter le bénéfice individuel, réduire le risque de transmission tout en limitant l'impact pour le système de soins en matière de ressources et de coûts. Le dépistage ciblé du VIH proposé dans les structures non spécialisées pourrait à ce titre s'ajouter au dispositif existant de dépistage et prévention qui est continuellement à développer et à explorer afin de banaliser l'offre.

V.5. LE DEPISTAGE DU VIH PAR LA PROFESSION INFIRMIERE

La révision des stratégies de dépistage à partir de 2009 a permis de passer d'un système basé sur la promotion du recours spontané au dépistage à une démarche plus volontariste. Les recommandations nationales sur le dépistage généralisé du VIH ciblaient principalement les professionnels de santé de premier recours, et en particulier les médecins généralistes. Mais elles ont également été l'occasion d'impliquer d'autres acteurs, notamment l'infirmier mentionné comme étant un des acteurs du dispositif⁶². Celui-ci a une place importante à assumer dans ce champ de la prévention en étant l'un des premiers interlocuteurs des patients dans les services hospitaliers et dans le secteur libéral.

L'incitation à une stratégie volontariste du dépistage a donné plus de place à l'initiative du médecin⁴² mais cette activité a été peu prise en compte. Il était souligné à cet égard dans une étude descriptive que les comportements des médecins concernant le dépistage du VIH étaient fortement liés à leurs modèles de pratiques en matière de prévention¹⁵⁰.

Au sein de l'hôpital, la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST), article L. 6112-1, a confirmé les activités de dépistage et de prévention en tant que mission de service public des établissements de santé²³⁸. Ainsi, il a été souligné que l'organisation de la prise en charge du VIH à l'hôpital ne devait pas se limiter à l'approche curative mais devait également « *intégrer la prévention primaire et secondaire du VIH et des IST. Il s'agit de traduire concrètement par un personnel soignant et donc un financement dédié des actes préventifs inclus dans le suivi VIH* »²⁹.

Le professionnel infirmier a ici un atout certain. La prévention et le dépistage sont des composantes principales du soin infirmier alors que ces domaines peuvent être moins présents dans la sphère médicale. Le programme de formation infirmière initiale de 2009 rappelle ainsi que ce champ du soin infirmier constitue une des compétences phares de la profession^{71,239}.

Dans le domaine du dépistage du VIH, de la même manière que pour les médecins, il n'existera sans doute pas une uniforme implication des infirmiers¹⁵⁰. Une partie des infirmiers pourra être favorable à un rôle actif dans le dépistage et intégrer les prochaines recommandations, si les ressources de la structure le permettent. Une autre partie sera susceptible d'être moins encline à introduire cette composante préventive. Il reste dès lors à déterminer comment l'activité de dépistage du VIH sera majoritairement appropriée par les infirmiers exerçant à l'hôpital ou en dehors.

En outre, cette activité remodèle en France les rapports entre médecins et infirmiers. L'infirmier voit ses missions évoluer : la proposition du test devient son initiative et cette action a un impact décisif sur l'inscription du patient dans un processus de soin curatif. En adoptant un objectif de prévention secondaire visant à limiter l'évolution de l'infection à VIH et à en réduire les conséquences, cette activité infirmière innovante s'approche d'une démarche curative tout en s'inscrivant dans le rôle propre infirmier. Elle fait appel à la notion de transfert de compétences pour un nouveau partage des responsabilités^{240,241}. Les infirmiers investissent ici une activité traditionnellement assurée par les médecins, évoquant de manière plus éloignée la notion de pratiques avancées qui correspondent d'ailleurs à une tendance internationale^{235,242,243}. En revanche, l'activité ne correspond pas ici à une spécialisation infirmière ; toute la profession est concernée.

Il devient alors nécessaire que les professionnels infirmiers soient formés pour pouvoir assumer cette activité de dépistage du VIH et pour assumer les étapes de réalisation, comme c'était le cas dans l'étude DICI-VIH. La proposition de modules de formation spécifiques en formation initiale ou continue devrait permettre l'intégration de l'activité, ce qui représente toutefois des ajustements souvent longs et exigeants des curricula de formation. Une certaine autonomie d'action sera alors possible pour les infirmiers, celle-ci étant accompagnée d'une collaboration avec les médecins pour proposer aux patients une prise en charge globale⁹⁵. Les dispositions réglementaires sur l'utilisation des TROD rappellent à cet effet que l'acte est réalisé par l'infirmier sous la responsabilité du médecin⁶². Dans le contexte des urgences, le binôme infirmier – médecin qui est bien établi pourrait alors être un facteur favorisant⁹⁵.

L'investissement de la profession infirmière dans le dépistage et la prévention est aujourd'hui en pleine évolution dans de nombreux domaines. Des exemples relatifs à la prévention en santé au travail basée sur la conduite d'entretiens infirmiers ou le suivi de la contraception sont notables^{80,244}. Ainsi, d'après un arrêté du 11 juin 2013, la réalisation d'un test à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique ne constituait pas un examen de biologie médicale et avait été octroyée aux infirmiers par le législateur dans le cas de l'infection à VIH mais aussi pour le diagnostic de grossesse, d'ovulation, ainsi que pour les tests de surveillance d'anomalies urinaires ou de contrôle glycémique²⁴⁵. Cet arrêté a cependant été annulé par le Conseil d'Etat en avril 2015²⁴⁶. Un projet d'arrêté intégrant les TROD VIH et hépatite C est actuellement en cours de rédaction à destination des professionnels de santé et des acteurs communautaires, le dépistage en milieu associatif prenant en effet de l'ampleur²⁴⁷.

Pour des maladies transmissibles liées au VIH telles que l'hépatite B ou la syphilis pour lesquelles des TROD sont, ou devraient être, disponibles prochainement, le rôle que les infirmiers peuvent jouer en matière de dépistage gagnerait à être clarifié. En effet, selon des recommandations récentes, le dépistage combiné par TROD VIH / VHC / VHB est à encourager en raison de similitudes épidémiologiques des facteurs de risque, de la fréquence des co-infections et d'une éventuelle plus grande efficacité liée à la mutualisation des ressources^{43,44,233,248}. Le dépistage ciblé des populations les plus exposées pour ces pathologies est donc à explorer dès lors que les conditions techniques seront réunies avec la mise à disposition de TROD combinés performants et si les infirmiers ont la possibilité réglementaire de participer à ce dépistage. En bénéfice secondaire, il peut être espéré ainsi que le dépistage combiné contribuera à limiter la situation d'exceptionnalisme de l'infection à VIH^{50,54,137} en l'intégrant dans une offre globale de santé sexuelle.

Le degré d'implication des infirmiers dans le dépistage du VIH et de pathologies associées devra être étudié. Il restera à déterminer comment ces activités de dépistage peuvent favoriser l'émergence d'un domaine d'activité propre et sans doute légitimant²⁴⁹. L'infirmier a une place importante à assumer dans ce champ de la prévention et de la recherche interventionnelle sur le dépistage en particulier.

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

A l'heure d'une forte mobilisation internationale pour supprimer la transmission du VIH en 2030, les progrès en matière de dépistage ont un rôle clé en permettant au plus grand nombre de personnes porteuses de l'infection à VIH de connaître leur statut sérologique et de recevoir un traitement dès le diagnostic⁴².

Le travail de recherche présenté ici avait pour objectif de mieux cerner le rôle que les infirmiers peuvent jouer dans ce dépistage et évaluer, dans un pays où l'épidémie du VIH est concentrée, une nouvelle forme de dépistage par les équipes des services d'urgences. Ces résultats fournissent de nouvelles données encourageant l'adaptation des stratégies de dépistage du VIH proposées dans les structures de santé non spécialisées et l'implication infirmière dans ces programmes.

De nouvelles perspectives de recherche peuvent alors être formulées.

Faisabilité, acceptabilité et performance

Les études publiées portant sur le dépistage ciblé du VIH et conduites dans les services d'urgences ont principalement abordé son efficacité. La faisabilité et l'acceptabilité du dépistage ont été peu explorées, à la fois en ce qui concerne l'évolution dans le temps de la proposition de dépistage ou les facteurs de participation des patients et soignants. Ces éléments sont pourtant cruciaux pour une mise en œuvre du dépistage sur le long terme et ceci reste aujourd'hui une question ouverte²³⁴. Les données de l'étude DICI-VIH permettront de l'explorer en caractérisant les conditions professionnelles et institutionnelles d'une contribution des services d'urgences au dépistage du VIH et à l'atteinte des populations clés. Ainsi des questions incontournables, comme les freins au dépistage chez les soignants qui ont déjà été révélés avec le dépistage généralisé du VIH^{250,251}, pourront être étudiées. Sur un plan plus général, une simulation des données d'efficacité et de coût-efficacité du dépistage ciblé à l'échelle de l'Ile-de-France pourrait aussi être envisagée.

Dépistage infirmier et intégration

Ces éléments d'éclairage pourraient faciliter l'introduction du dépistage ciblé du VIH dans des services déjà en forte tension en s'appuyant sur une facette encore insuffisamment exploitée du rôle infirmier. Dans un rapport français sur la réduction et prévention des risques, les auteurs incitaient à une « *médicalisation de la prévention* »²⁹. L'idée pourrait ici être complétée et transposée en une « paramédicalisation de la prévention et du dépistage ». Les infirmiers doivent pour cela pouvoir prendre part aux débats sur le sujet. La participation des cliniciens concernés par le dépistage dans les groupes de travail favoriserait une expertise plurielle et constituerait les bases nécessaires de cette « médicalisation et paramédicalisation du dépistage ».

La diffusion des recommandations ainsi que leur intégration dans la pratique sont alors essentielles. Ainsi, le groupe de travail de l'HAS qui réajuste actuellement les stratégies de dépistage du VIH a comme premier objectif d'étudier la manière dont l'information sur les précédentes recommandations a été relayée et sur la manière dont leur mise en œuvre a été encouragée et suivie par les professionnels de santé. En premier lieu, la question de la dissémination des résultats des expérimentations se pose. Dans le cadre de l'étude DICI-VIH, elle a été faite auprès de chaque centre ayant participé et est planifiée auprès de représentants des usagers. En se conformant aux recommandations nationales à venir (qui, à l'heure de l'écriture de ce manuscrit, sont proches d'être publiées), les infirmiers pourraient intégrer pleinement l'activité de dépistage du VIH au sein de leurs missions. Un approfondissement de la formation dans ce domaine devra prioritairement en résulter afin de généraliser l'offre infirmière de dépistage.

Pour confirmer les conditions de généralisation de cette nouvelle stratégie de dépistage ciblé, des études d'implémentation (ou « *implementation survey* ») pourraient être utiles²⁵². Il est en effet largement connu que de nombreuses années sont nécessaires pour que les résultats publiés de recherches et les directives changent la pratique clinique. D'après Bernstein, les raisons de cet écart entre la preuve et la pratique sont nombreuses et expliquent l'essor récent de la recherche en « *dissémination et implémentation* » utilisant des designs d'étude spécifiques²⁵³. Ces études décrites notamment dans le contexte infirmier

sont préconisées lorsque les bénéfices de l'intervention ont été mis en évidence mais que leur assimilation réelle en pratique n'est pas connue. En outre, dès l'étape d'évaluation de l'efficacité, les recherches sur le dépistage adoptent aujourd'hui plus fréquemment des designs permettant d'aboutir à un plus haut niveau de preuves^{106,248}, dynamique qui ne peut qu'être encouragée puisqu'elle produit un argumentaire plus solide pour la mise en œuvre future de l'intervention²⁵⁴.

Synergie des activités de dépistage et diagnostic

La démarche de dépistage du VIH étudiée reposait sur la combinaison d'une participation infirmière au dépistage et d'une implication médicale pour le diagnostic. Le volet médical a été peu décrit dans ce document mais il est évident que c'est la complémentarité des deux activités de dépistage et de diagnostic qui est à conforter. La démarche diagnostique qui existe depuis de nombreuses années n'est, elle-même, pas uniforme, les opportunités manquées pour des personnes se présentant avec des symptômes évocateurs de l'infection étant encore fréquentes¹⁶⁻¹⁸. La mobilisation des équipes infirmières et médicales pour ce sujet est donc à poursuivre dans un intérêt commun et sous des formes qui peuvent encore être améliorées. L'objectif visé ici, tel que décrit par Frieden²⁵⁵ et Haukoos⁴⁷, est de maximiser la portée des efforts de santé publique tout en minimisant l'utilisation des ressources pour « *passer d'un outil de diagnostic sporadiquement appliqué à une modalité universelle de dépistage* »⁴⁷.

Un contexte dynamique, d'autres lieux de dépistage, d'autres pathologies

Ce travail de recherche a pris forme dans un contexte incluant à la fois la disponibilité d'un nouveau dispositif médical (à savoir le TROD VIH), des efforts de « banalisation » du dépistage du VIH, la diversification des acteurs y participant, la mise en place du traitement universel précoce ainsi que la prévention combinée incluant la PrEP⁴³. Il s'inscrit également dans un contexte d'émergence des infirmiers dans la démarche de recherche clinique. Les modes de dépistage du VIH, les acteurs, structures et dispositifs médicaux, sont ainsi en pleine évolution : citons l'autotest de dépistage du VIH récemment disponible en pharmacie, le dispositif de test combiné à venir ou l'organisation du dépistage communautaire qui

permet d'atteindre des personnes réticentes à fréquenter les lieux de dépistage classique^{63,233,247,256}.

Prenant forme au sein de ce dispositif de dépistage et de prévention, ce sujet de recherche reposait sur le contexte hospitalier des services d'urgences dans l'objectif d'évaluation d'un nouveau mode de dépistage du VIH mais l'appropriation du dépistage ciblé par les infirmiers dépasse largement ce contexte. D'autres explorations de l'intérêt de santé publique du dépistage du VIH seraient ainsi pertinentes auprès d'infirmiers exerçant en services hospitaliers généraux, en secteur libéral ou en maison de santé où le rôle infirmier prend une dimension nouvelle avec des coopérations entre professionnels²⁵⁷ ou enfin auprès d'infirmiers exerçant dans divers lieux d'accueil de populations exposées.

Les résultats dans le domaine du VIH qui en découleront pourront servir de base à des démarches similaires dans le cadre de problématiques connexes des hépatites et IST et pour des programmes de prévention en santé sexuelle qui doivent être substantiellement augmentés dans les populations exposées⁴³.

Suivant les recommandations de l'OMS en faveur d'un dépistage ciblé du VIH à l'échelle internationale, les résultats d'expérimentations issues de contextes d'épidémie généralisée du VIH seraient également d'intérêt en apportant des points de comparaison à la stratégie ciblée française visant une épidémie concentrée.

Le nouveau maillage de l'offre de dépistage incite à envisager des projets innovants en France et au-delà en collaboration avec l'ensemble des partenaires de la prévention et du dépistage : infirmiers et médecins qu'ils soient hospitaliers ou libéraux, acteurs communautaires, pharmaciens ou sages-femmes par exemple. Ces projets reposeraient sur une optimisation et une synergie des compétences au sein des équipes afin de proposer une prise en charge élargie dans le domaine de la santé sexuelle : du dépistage au diagnostic, de la prévention au soin.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization. Global AIDS Update 2016. UNAIDS. 2016. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. Published: May 2016. Accessed date: 23/02/2017.
2. Santé publique France. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique. 29/11/2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-et-les-IST-bacteriennes.-Point-epidemiologique-du-29-novembre-2016>. Published: November 2016. Accessed date: 02/05/2017.
3. World Health Organization (WHO). Consolidated Guidelines on HIV Testing Services 2015. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1. Published: July 2015. Accessed date: 02/05/2017.
4. Lert F. Vers Paris sans SIDA. Mairie de Paris. 2016. <http://presse.paris.fr/wp-content/uploads/2016/02/Vers-Paris-sans-SIDA-29012016.pdf>. Published: February 2016. Accessed date: 23/02/2017.
5. Cremieux AC, D'Almeida KW, de Truchis P, et al. Undiagnosed HIV prevalence based on nontargeted screening in emergency departments. *AIDS* 2012; **26**(11): 1445-8.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data-United States and 6 dependent areas-2014. 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-supplemental-report-vol-21-4.pdf>. Published: July 2016. Accessed date: 02/05/2017.
7. Skingsley A, Yin Z, Kirwan P, et al. Public Health England. HIV in the UK – Situation Report 2015: data to end 2014, London. 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/477702/HIV_in_the_UK_2015_report.pdf. Published: November 2015. Accessed date: 02/05/2017.
8. Supervie V, Ndawinz JD, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS* 2014; **28**(12): 1797-804.
9. Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015; **175**(4): 588-96.
10. Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS* 2012; **26**(7): 893-6.
11. Cazein F, Barin F, Le Strat Y, et al. Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France: evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **60**(4): e114-7.
12. Yin Z, Brown AE, Hughes G, Nardone A, Gill ON, Delpech VC & contributors. HIV in the United Kingdom 2014 Report. Public Health England, London. November 2014. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/401662/2014_PHE_HIV_annual_report_draft_Final_07-01-2015.pdf. Published: November 2014. Accessed date: 11/04/2017.
13. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report 2015; vol. 27. Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas. 2016. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2015-vol-27.pdf>. Published: November 2016. Accessed date: 23/02/2017.
14. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011; **12**(1): 61-4.
15. Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2015. *Bull Epidemiol Hebd* 2016; **41-42**: 745-8.
16. Raben D, Mocroft A, Rayment M, et al. Auditing HIV Testing Rates across Europe: Results from the HIDES 2 Study. *PLoS One* 2015; **10**(11): e0140845.
17. Champenois K, Cousien A, Cuzin L, et al. Missed opportunities for HIV testing in newly-HIV-diagnosed patients, a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 200.

18. Lyons MS, Lindsell CJ, Wayne DB, et al. Comparison of missed opportunities for earlier HIV diagnosis in 3 geographically proximate emergency departments. *Ann Emerg Med* 2011; **58**(1 Suppl 1): S17-22.e1.
19. Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **64**(2): 197-203.
20. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007; **12**(1): 89-96.
21. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**(9): 795-807.
22. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; **373**(9): 808-22.
23. 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): 966-71.
24. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; **365**(6): 493-505.
25. Long EF, Mandalia R, Mandalia S, Alistar SS, Beck EJ, Brandeau ML. Expanded HIV testing in low-prevalence, high-income countries: a cost-effectiveness analysis for the United Kingdom. *PLoS One* 2014; **9**(4): e95735.
26. Fonner VA, Denison J, Kennedy CE, O'Reilly K, Sweat M. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): Cd001224.
27. Khosropour CM, Dombrowski JC, Kerani RP, Katz DA, Barbee LA, Golden MR. Changes in Condomless Sex and Serosorting Among Men Who Have Sex With Men After HIV Diagnosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**(4): 475-81.
28. Fauci AS. An HIV Vaccine: Mapping Uncharted Territory. *JAMA* 2016; **316**(2): 143-4.
29. Pialoux G, Lert F. MISSION RDRs. Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST, 2009.
30. Costagliola D, Delaugerre C. VIH et sida. Dossier d'information INSERM. 2014. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vih-et-sida>. Published: December 2014. Accessed date: 23/02/2017.
31. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, 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): 1173-80.
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. Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J, et al. Uptake of Home-Based HIV Testing, Linkage to Care, and Community Attitudes about ART in Rural KwaZulu-Natal, South Africa: Descriptive Results from the First Phase of the ANRS 12249 TasP Cluster-Randomised Trial. *PLoS Med* 2016; **13**(8): e1002107.
34. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**(23): 2237-46.
35. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; **363**(27): 2587-99.
36. 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): 332-5.
37. Auvert B, Taljaard D, Rech D, 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.
38. Marshall E, Rain-Taljaard R, Tsepe M, et al. Sequential Cross-Sectional Surveys in Orange Farm, a Township of South Africa, Revealed a Constant Low Voluntary Medical Male

- Circumcision Uptake among Adults despite Demand Creation Campaigns and High Acceptability. *PLoS One* 2016; **11**(7): e0158675.
39. 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): 447-58.
 40. Mayaphi SH, Martin DJ, Quinn TC, et al. Detection of Acute and Early HIV-1 Infections in an HIV Hyper-Endemic Area with Limited Resources. *PLoS One* 2016; **11**(10): e0164943.
 41. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, 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): 256-68.
 42. Haute Autorité de Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. 2013. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf. Published: 2013. Accessed date: 07/02/2017.
 43. Haut Conseil de la Santé Publique. Evaluation du Plan national de lutte contre le VIH-sida et les IST 2010-2014. 2016. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=547>. Published February 2016. Accessed date: 11/01/2017.
 44. Bottero J, Brouard C, Roudot-Thoraval F, et al. 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. *Liver Int* 2016; **36**(10): 1442-9.
 45. Lyons MS, Lindsell CJ, Haukoos JS, et al. Nomenclature and definitions for emergency department human immunodeficiency virus (HIV) testing: report from the 2007 conference of the National Emergency Department HIV Testing Consortium. *Acad Emerg Med* 2009; **16**(2): 168-77.
 46. Ministère de la Santé et des Sports. Plan national de lutte contre le VIH-Sida et les IST 2010-2014. 2010. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf. Published: November 2010. Accessed date: 02/05/2017.
 47. Haukoos JS, Thrun MW. Eliminating prevention counseling to improve HIV screening. *JAMA* 2013; **310**(16): 1679-80.
 48. Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, et al. Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; **310**(16): 1701-10.
 49. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006; **55**(Rr-14): 1-17; quiz CE1-4.
 50. Bayer R, Fairchild AL. Changing the paradigm for HIV testing--the end of exceptionalism. *N Engl J Med* 2006; **355**(7): 647-9.
 51. McNulty M, Cifu AS, Pitrak D. HIV Screening. *JAMA* 2016; **316**(2): 213-4.
 52. Chou R, Selph S, Dana T, et al. Screening for HIV: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2012; **157**(10): 706-18.
 53. Montoy JC, Dow WH, Kaplan BC. Patient choice in opt-in, active choice, and opt-out HIV screening: randomized clinical trial. *BMJ* 2016; **532**: h6895.
 54. De Cock KM, Johnson AM. From exceptionalism to normalisation: a reappraisal of attitudes and practice around HIV testing. *BMJ* 1998; **316**(7127): 290-3.
 55. From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for HIV testing services for inpatients and outpatients in acute-care hospital settings. *JAMA* 1993; **269**(16): 2071-2.
 56. British HIV Association (BHIVA). British Association of Sexual Health and HIV (BASHH), British HIV Association (BHIVA) and the British Infection Society (BIS). UK National Guidelines for HIV Testing 2008. <http://www.bhiva.org/documents/guidelines/testing/glineshivtest08.pdf>. Published: September 2008. Accessed date: 02/05/2017.
 57. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH, Stratégies et dispositif de dépistage, Synthèse et recommandations. 2009.

- http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_depistage_vih_HAS_2009-2.pdf. Published: October 2009. Accessed date: 23/02/2017.
58. Yazdanpanah Y, Sloan CE, Charlois-Ou C, et al. Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2010; **5**(10): e13132.
59. Sanders GD, Bayoumi AM, Sundaram V, et al. Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2005; **352**(6): 570-85.
60. Paltiel AD, Weinstein MC, Kimmel AD, et al. Expanded screening for HIV in the United States--an analysis of cost-effectiveness. *N Engl J Med* 2005; **352**(6): 586-95.
61. Wang Y, Guo J, Lu W. Effects of rapid versus standard HIV voluntary counselling and testing on receipt rate of HIV test results: a meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2015; **26**(3): 196-205.
62. Légifrance. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2). 2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023093746&dateTexte=&categorieLien=id>. Published: November 2010. Accessed date: 23/02/2017.
63. Gouvernement.fr. Autotests de dépistage du VIH. 2015. <http://www.gouvernement.fr/argumentaire/autotests-de-depistage-du-vih-2862>. Published: November 2015. Accessed date: 23/02/2017.
64. Witzel TC, Rodger AJ. New initiatives to develop self-testing for HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2016.
65. Greacen T, Kersaudy-Rahib D, Le Gall JM, Lydie N, Ghosn J, Champenois K. Comparing the Information and Support Needs of Different Population Groups in Preparation for 2015 Government Approval for HIV Self-testing in France. *PLoS One* 2016; **11**(3): e0152567.
66. Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS One* 2010; **5**(7): e11581.
67. Légifrance. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence. 2010. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2010/5/28/SASP0908446A/jo>. Published: May 2010. Accessed date: 23/02/2017.
68. Hing E, Uddin S. Centers for Disease Control and Prevention. Physician assistant and advance practice nurse care in hospital outpatient departments: United States, 2008-2009. *National Center for Health Statistics, NCHS Data Brief* 2011; **77**(Nov.): 1-8.
69. McDonald AL, Langford IH, Boldero N. The future of community nursing in the United Kingdom: district nursing, health visiting and school nursing. *J Adv Nurs* 1997; **26**(2): 257-65.
70. Stanley JM, Werner KE, Apple K. Positioning advanced practice registered nurses for health care reform: consensus on APRN regulation. *J Prof Nurs* 2009; **25**(6): 340-8.
71. Légifrance. Arrêté du 31 juillet 2009 relatif au diplôme d'Etat d'infirmier. 2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020961044>. Published: July 2009. Accessed date: 07/02/2017.
72. Munday PE, Allan A, Hearne S, Gubbay A. The role of the nurse in screening asymptomatic male and female patients in a sexual health clinic. *Int J STD AIDS* 2005; **16**(4): 281-3.
73. Middleton J. Voluntary HIV-screening at the first prenatal visit. *J Nurse Midwifery* 1989; **34**(6): 349-51.
74. Walter EB, Lampe MA, Livingston E, Royce RA. How do North Carolina prenatal care providers counsel and test pregnant women for HIV? Survey measures knowledge of HIV testing benefits. *N C Med J* 1998; **59**(2): 105-9.
75. Huis A, Schoonhoven L, Grol R, Donders R, Hulscher M, van Achterberg T. Impact of a team and leaders-directed strategy to improve nurses' adherence to hand hygiene guidelines: a cluster randomised trial. *Int J Nurs Stud* 2013; **50**(4): 464-74.
76. Hemming K, Ryan R, Gill P, Westerby P, Jolly K, Marshall T. Targeted case finding in the prevention of cardiovascular disease: a stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2016; **66**(651): e758-67.

77. Barker AL, Morello RT, Wolfe R, et al. 6-PACK programme to decrease fall injuries in acute hospitals: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2016; **352**: h6781.
78. Tierney M, O'Dea A, Danyliv A, et al. Feasibility, acceptability and uptake rates of gestational diabetes mellitus screening in primary care vs secondary care: findings from a randomised controlled mixed methods trial. *Diabetologia* 2015; **58**(11): 2486-93.
79. Lawton BA, Rose SB, Elley CR, Bromhead C, MacDonald EJ, Baker MG. Increasing the uptake of opportunistic chlamydia screening: a pilot study in general practice. *J Prim Health Care* 2010; **2**(3): 199-207.
80. Légifrance. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article 88. 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/SASX0822640L/jo#JORFARTI000020879808>. Published: July 2009. Accessed date: 23/02/2017.
81. Kennedy CE, Fonner VA, Sweat MD, Okero FA, Baggaley R, O'Reilly KR. Provider-initiated HIV testing and counseling in low- and middle-income countries: a systematic review. *AIDS Behav* 2013; **17**(5): 1571-90.
82. Haukoos JS. The Impact of Nontargeted HIV Screening in Emergency Departments and the Ongoing Need for Targeted Strategies. *Arch Intern Med* 2012; **172**(1): 20-2.
83. Haukoos JS, White DA, Lyons MS, et al. Operational methods of HIV testing in emergency departments: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2011; **58**(1 Suppl 1): S96-103.
84. White DA, Scribner AN, Schulden JD, Branson BM, Heffelfinger JD. Results of a rapid HIV screening and diagnostic testing program in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 2009; **54**(1): 56-64.
85. Brilhault, G. Les établissements de santé - Edition 2016. Panoramas de la DREES Santé, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. 2016. <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pano-etab-sante-2016.pdf>. Published: July 2016. Accessed date: 02/05/2017.
86. Babcock Irvin C, Wyer PC, Gerson LW. Preventive care in the emergency department, Part II: Clinical preventive services--an emergency medicine evidence-based review. Society for Academic Emergency Medicine Public Health and Education Task Force Preventive Services Work Group. *Acad Emerg Med* 2000; **7**(9): 1042-54.
87. Moran GJ, Callahan ML. HIV screening in emergency departments. Editors' introduction. *Ann Emerg Med* 2011; **58**(1 Suppl 1): S2.
88. Bernstein SL, Bernstein E, Boudreaux ED, et al. Public health considerations in knowledge translation in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2007; **14**(11): 1036-41.
89. Bernstein SL, D'Onofrio G. Public health in the emergency department: Academic Emergency Medicine consensus conference executive summary. *Acad Emerg Med* 2009; **16**(11): 1037-9.
90. Supervie V, Marty L, Lacombe JM, Dray-Spira R, Costagliola D. Looking Beyond the Cascade of HIV Care to End the AIDS Epidemic: Estimation of the Time Interval From HIV Infection to Viral Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**(3): 348-55.
91. d'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, et al. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med* 2012; **172**(1): 12-20.
92. Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, et al. Twelve Months of Routine HIV Screening in 6 Emergency Departments in the Paris Area: Results from the ANRS URDEP Study. *PLoS One* 2012; **7**(10): e46437.
93. Haukoos JS, Hopkins E, Conroy AA, et al. Routine opt-out HIV screening and detection of HIV infection in emergency department patients. *JAMA* 2010; **304**(3): 284-92.
94. Rayment M, Thornton A, Mandalia S, et al. HIV testing in non-traditional settings - the HINTS study: a multi-centre observational study of feasibility and acceptability. *PLoS One* 2012; **7**(6): e39530.
95. Leblanc J, d'Almeida KW, Lert F, Cremieux A-C. Participation of healthcare staff and nurse autonomy for HIV/AIDS screening. *Rech Soins Infirm* 2012; **108**: 43-52.
96. Ministère de la Santé- de la Jeunesse- des Sports et de la Vie associative. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts

- sous la direction du Pr. Patrick Yeni 2010. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf. Published: November 2009. Accessed date: 23/02/2017.
97. d'Almeida KW. Changement de paradigme dans le dépistage du VIH : intérêt d'un dépistage systématique de la population générale dans les urgences hospitalières françaises. Exemple d'une intervention dans 29 services d'urgences hospitalières d'Ile-de-France, 221 p. : Thèse Santé publique - Epidémiologie : Versailles St-Quentin-en-Yvelines; 2013.
 98. Khoshnood K, Wilson KS, Filardo G, Liu Z, Keung NH, Wu Z. Assessing the efficacy of a voluntary HIV counseling and testing intervention for pregnant women and male partners in Urumqi City, China. *AIDS Behav* 2006; **10**(6): 671-81.
 99. Calderon Y, Haughey M, Bijur PE, et al. An educational HIV pretest counseling video program for off-hours testing in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006; **48**(1): 21-7.
 100. Calderon Y, Haughey M, Leider J, Bijur PE, Gennis P, Bauman LJ. Increasing willingness to be tested for human immunodeficiency virus in the emergency department during off-hour tours: a randomized trial. *Sex Transm Dis* 2007; **34**(12): 1025-9.
 101. Walensky RP, Arbelaez C, Reichmann WM, et al. Revising expectations from rapid HIV tests in the emergency department. *Ann Intern Med* 2008; **149**(3): 153-60.
 102. Walensky RP, Reichmann WM, Arbelaez C, et al. Counselor- versus provider-based HIV screening in the emergency department: results from the universal screening for HIV infection in the emergency room (USHER) randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; **58**(1 Suppl. 1): S126-32.e1-4.
 103. Anaya HD, Hoang T, Golden JF, et al. Improving HIV screening and receipt of results by nurse-initiated streamlined counseling and rapid testing. *J Gen Intern Med* 2008; **23**(6): 800-7.
 104. Sundaram V, Lazzeroni LC, Douglass LR, Sanders GD, Tempio P, Owens DK. A randomized trial of computer-based reminders and audit and feedback to improve HIV screening in a primary care setting. *Int J STD AIDS* 2009; **20**(8): 527-33.
 105. Lyons MS, Lindsell CJ, Ruffner AH, et al. Randomized comparison of universal and targeted HIV screening in the emergency department. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **64**(3): 315-23.
 106. Leber W, McMullen H, Anderson J, et al. Promotion of rapid testing for HIV in primary care (RHIVA2): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2015; **2**(6): e229-35.
 107. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; **13**(2): 217-24.
 108. Green S, Higgins J, Alderson P, Clarke M, Mulrow C, Oxman A. Chapter 1: Introduction. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
 109. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, The PRISMA Group. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; **339**:b2700.
 110. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; **158**(3): 200-7.
 111. Sandelowski M, Voils CI, Barroso J. Defining and Designing Mixed Research Synthesis Studies. *Res Sch* 2006; **13**(1): 29.
 112. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015. Methodology for JBI Scoping Reviews. 2015. http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf. Published: 2015. Accessed date: 07/02/2017.
 113. Harden. A. Mixed-Methods Systematic Reviews: Integrating Quantitative and Qualitative Findings. Technical Brief no. 25; 2010. 2010. http://ktdrr.org/ktdlibrary/articles_pubs/ncddrwork/focus/focus25/Focus25.pdf. Published: 2010. Accessed date: 23/02/2017.

114. Pluye P, Hong QN. Combining the power of stories and the power of numbers: mixed methods research and mixed studies reviews. *Annu Rev Public Health* 2014; **35**: 29-45.
115. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud* 2013; **50**(5): 587-92.
116. Kassai B, Sonie S, Shah N, Boissel JP. Literature search parameters marginally improved the pooled estimate accuracy for ultrasound in detecting deep venous thrombosis. *J Clin Epidemiol* 2006; **59**(7): 710-4.
117. O'Connor D, Green S, Higgins J, . Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
118. Pluye P, Robert E, Cargo M, et al. Proposal: A mixed methods appraisal tool for systematic mixed studies reviews. 2011. <http://mixedmethodsappraisaltoolpublic.pbworks.com>. Published: 2011. Accessed date: 23/02/2017.
119. Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; **7**: 4.
120. Dixon-Woods M, Agarwal S, Jones D, Young B, Sutton A. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *J Health Serv Res Policy* 2005; **10**(1): 45-53.
121. Carey MP, Coury-Doniger P, Senn TE, Vanable PA, Urban MA. Improving HIV rapid testing rates among STD clinic patients: a randomized controlled trial. *Health Psychol* 2008; **27**(6): 833-8.
122. Haukoos JS, Hopkins E, Bender B, et al. Comparison of enhanced targeted rapid HIV screening using the Denver HIV risk score to nontargeted rapid HIV screening in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2013; **61**(3): 353-61.
123. Cohan D, Sarnquist C, Gomez E, Feakins C, Maldonado Y, Zetola N. Increased uptake of HIV testing with the integration of nurse-initiated HIV testing into routine prenatal care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **49**(5): 571-3. .
124. Herbert R, Ashraf AN, Yates TA, et al. Nurse-delivered universal point-of-care testing for HIV in an open-access returning traveller clinic. *HIV Med* 2012; **13**(8): 499-504.
125. Clerk N, Antunes G, Williams J, Dibble W. Improving the uptake of HIV testing in patients with tuberculosis. *The British Journal of Nursing* 2013; **22**(11): 634-7.
126. Kinsler JJ, Sayles JN, Cunningham WE, Mahajan A. Preference for physician vs. nurse-initiated opt-out screening on HIV test acceptance. *AIDS Care* 2013; **25**(11): 1442-5.
127. Hack CM, Scarfi CA, Sivitz AB, Rosen MD. Implementing routine HIV screening in an urban pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2013; **29**(3): 319-23.
128. Knapp H, Anaya HD, Feld JE, Hoang T, Goetz MB. Launching nurse-initiated HIV rapid testing in Veterans Affairs primary care: a comprehensive overview of a self-sustaining implementation. *Int J STD AIDS* 2011; **22**(12): 734-7.
129. Anaya HD, Butler JN, Solomon JL, et al. Implementation of nurse-initiated rapid HIV testing at high-prevalence primary care sites within the U.S. Veterans Affairs Health Care System. *Sex Transm Dis* 2013; **40**(4): 341-5.
130. Anderson BL, Simhan HN, Landers DV. Improving Universal Prenatal Screening for Human Immunodeficiency Virus. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; **12**(3-4): 115-20.
131. McNaghten AD, Valverde EE, Blair JM, Johnson CH, Freedman MS, Sullivan PS. Routine HIV testing among providers of HIV care in the United States, 2009. *PLoS One* 2014; **8**(1): e51231.
132. Arbelaez C, Wright EA, Losina E, et al. Emergency provider attitudes and barriers to universal HIV testing in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 2012; **42**(1): 7-14.
133. Hecht CR, Smith MD, Radonich K, Kozlovskaya O, Totten VY. A Comparison of Patient and Staff Attitudes About Emergency Department-Based HIV Testing in 2 Urban Hospitals. *Ann Emerg Med* 2011; **58**(1 Suppl. 1): S28-32.e1-4.

134. Anaya HD, Bokhour B, Feld J, Golden JF, Asch SM, Knapp H. Implementation of routine rapid HIV testing within the U.S. Department of Veterans Affairs Healthcare System. *J Healthc Qual* 2012; **34**(5): 7-14.
135. Costello JF, Sliney A, MacLeod C, Carpentier M, Garofalo R, Flanigan T. Implementation of routine HIV testing in an acute care hospital in Rhode Island: a nurse-initiated opt-out pilot project. *The Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 2013; **24**(5): 460-8.
136. Chen JC, Goetz MB, Feld JE, et al. A provider participatory implementation model for HIV testing in an ED. *The American Journal of Emergency Medicine* 2011; **29**(4): 418-26.
137. Thornton AC, Rayment M, Elam G, et al. Exploring staff attitudes to routine HIV testing in non-traditional settings: a qualitative study in four healthcare facilities. *Sex Transm Infect* 2012; **88**(8): 601-6.
138. d'Almeida KW, Pateron D, Kierzek G, et al. Understanding providers' offering and patients' acceptance of HIV screening in emergency departments: a multilevel analysis. ANRS 95008, Paris, France. *PLoS One* 2013; **8**(4): e62686.
139. deMarco RF, Gallagher D, Bradley-Springer L, Jones SG, Visk J. Recommendations and reality: Perceived patient, provider, and policy barriers to implementing routine HIV screening and proposed solutions. *Nurs Outlook* 2012; **60**(2): 72-80.
140. Mumma BE, Suffoletto BP. Less encouraging lessons from the front lines: barriers to implementation of an emergency department-based HIV screening program. *Ann Emerg Med* 2011; **58**(1 Suppl. 1): S44-8.
141. Ahmed I, Sutton AJ, Riley RD. Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ* 2012; **344**: d7762.
142. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): Mr000006.
143. Rogstad KE, Bramham L, Lowbury R, Kinghorn GR. Use of a leaflet to replace verbal pretest discussion for HIV: effects and acceptability. *Sex Transm Infect* 2003; **79**(3): 243-5.
144. Simpson WM, Johnstone FD, Boyd FM, et al. A randomised controlled trial of different approaches to universal antenatal HIV testing: uptake and acceptability and Annex: Antenatal HIV testing - assessment of a routine voluntary approach. *Health Technol Assess* 1999; **3**(4): 1-112.
145. Christianson M, Berglin B, Johansson EE. 'It should be an ordinary thing'--a qualitative study about young people's experiences of taking the HIV-test and receiving the test result. *Scand J Caring Sci* 2010; **24**(4): 678-83.
146. Leblanc J, Burnet E, D'Almeida KW, Lert F, Simon T, Cremieux AC. The role of nurses in HIV screening in health care facilities: A systematic review. *Int J Nurs Stud* 2015; **52**(9): 1495-513.
147. Cremieux A, Wilson d'Almeida K, Kierzek G, et al. Acceptabilité et faisabilité du dépistage systématique du VIH. *Bull Epidemiol Hebd* 2010; **45-46**: 460-3.
148. Elmahdi R, Gerver SM, Gomez Guillen G, Fidler S, Cooke G, Ward H. Low levels of HIV test coverage in clinical settings in the U.K.: a systematic review of adherence to 2008 guidelines. *Sex Transm Infect* 2014; **90**(2): 119-24.
149. Tai M, Merchant RC. HIV testing in US emergency departments, outpatient ambulatory medical departments, and physician offices, 1992-2010. *AIDS Care* 2014; **26**(9): 1105-8.
150. Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. *Inpes, coll Barometres santé* 2011: 137-55.
151. Hoover JB, Tao G, Heffelfinger JD. Monitoring HIV testing at visits to emergency departments in the United States: very-low rate of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**(1): 90-4.
152. Hartney T, Kennedy I, Crook P, Nardone A. Expanded HIV testing in high-prevalence areas in England: results of a 2012 audit of sexual health commissioners. *HIV Med* 2014; **15**(4): 251-4.

153. Haute Autorité de Santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf. Published: October 2011. Accessed date: 23/02/2017.
154. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE), French national population census 2016. 2016. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau_local.asp?ref_id=NAT1&millesime=2012&niveau=2&nivgeo=REG&codgeo=11. Accessed date: 11/04/2017.
155. Commission Régionale d'Experts Urgences Île de France (CREU). Activité des services d'urgence Ile de France 2015. 2016. <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/Urgences-CREU-Rapport-IDF-2015.pdf>. Published: November 2016. Accessed date: 02/05/2017.
156. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **60**(4): 421-7.
157. Menza TW, Hughes JP, Celum CL, Golden MR. Prediction of HIV acquisition among men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2009; **36**(9): 547-55.
158. Haukoos JS, Lyons MS, Lindsell CJ, et al. Derivation and validation of the Denver Human Immunodeficiency Virus (HIV) risk score for targeted HIV screening. *Am J Epidemiol* 2012; **175**(8): 838-46.
159. Hsieh YH, Haukoos JS, Rothman RE. Validation of an abbreviated version of the Denver HIV risk score for prediction of HIV infection in an urban ED. *Am J Emerg Med* 2014; **32**(7): 775-9.
160. Perisse AR, Langenberg P, Hungerford L, et al. Egocentric network data provide additional information for characterizing an individual's HIV risk profile. *AIDS* 2010; **24**(2): 291-8.
161. Haukoos JS, Hopkins E, Bucossi MM, et al. Validation of a Quantitative HIV Risk Prediction Tool Using a National HIV Testing Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015.
162. Gerbert B, Bronstone A, McPhee S, Pantilat S, Allerton M. Development and testing of an HIV-risk screening instrument for use in health care settings. *Am J Prev Med* 1998; **15**(2): 103-13.
163. Chen Z, Branson B, Ballenger A, Peterman TA. Risk assessment to improve targeting of HIV counseling and testing services for STD clinic patients. *Sex Transm Dis* 1998; **25**(10): 539-43.
164. Felsen UR, Bellin EY, Cunningham CO, Zingman BS. Development of an electronic medical record-based algorithm to identify patients with unknown HIV status. *AIDS Care* 2014; **26**(10): 1318-25.
165. Miller WC, Leone PA, McCoy S, Nguyen TQ, Williams DE, Pilcher CD. Targeted testing for acute HIV infection in North Carolina. *AIDS* 2009; **23**(7): 835-43.
166. Cazein F LSY, Pillonel J et al. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010: *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(43-44):446-454.
167. Velter A, Barin F, Bouyssou A, et al. HIV prevalence and sexual risk behaviors associated with awareness of HIV status among men who have sex with men in Paris, France. *AIDS Behav* 2013; **17**(4): 1266-78.
168. Parienti JJ, Kuss O. Cluster-crossover design: a method for limiting clusters level effect in community-intervention studies. *Contemp Clin Trials* 2007; **28**(3): 316-23.
169. Turner RM, White IR, Croudace T. Analysis of cluster randomized cross-over trial data: a comparison of methods. *Stat Med* 2007; **26**(2): 274-89.
170. Meurer WJ, Lewis RJ. Cluster randomized trials: evaluating treatments applied to groups. *JAMA* 2015; **313**(20): 2068-9.
171. Murray DM, Varnell SP, Blitstein JL. Design and analysis of group-randomized trials: a review of recent methodological developments. *Am J Public Health* 2004; **94**(3): 423-32.
172. Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. *PLoS Med* 2009; **6**(5): e1000065.
173. Campbell MJ, Donner A, Klar N. Developments in cluster randomized trials and Statistics in Medicine. *Stat Med* 2007; **26**(1): 2-19.
174. Donner A, Klar N. Design and analysis of cluster randomization trials in health research. London: Arnold; 2000.

175. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ* 2008; **336**(7649): 876-80.
176. Murray DM. Design and analysis of group-randomized trials: Oxford University Press, USA; 1998.
177. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2012; **345**: e5661.
178. Giraudeau B, Ravaud P, Donner A. Sample size calculation for cluster randomized cross-over trials. *Stat Med* 2008; **27**(27): 5578-85.
179. Hemming K, Haines TP, Chilton PJ, Girling AJ, Lilford RJ. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ* 2015; **350**: h391.
180. Eldridge SM, Ukoumunne OC, Carlin JB. The intra-cluster correlation coefficient in cluster randomized trials: A review of definitions. *Int Stat Rev* 2009; **77**: 378–94.
181. Kerry SM, Bland JM. The intracluster correlation coefficient in cluster randomisation. *BMJ* 1998; **316**(7142): 1455.
182. Kim HY, Preisser JS, Rozier RG, Valiyaparambil JV. Multilevel analysis of group-randomized trials with binary outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; **34**(4): 241-51.
183. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, loos V, et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet* 2009; **374**(9702): 1687-93.
184. Milstone AM, Elward A, Song X, et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 2013; **381**(9872): 1099-106.
185. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; **313**(4): 369-78.
186. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **312**(14): 1429-37.
187. van Duijn PJ, Bonten MJ. Antibiotic rotation strategies to reduce antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria in European intensive care units: study protocol for a cluster-randomized crossover controlled trial. *Trials* 2014; **15**: 277.
188. Sahai H, Khurshid A. Formulae and tables for the determination of sample sizes and power in clinical trials for testing differences in proportions for the two-sample design: a review. *Stat Med* 1996; **15**(1): 1-21.
189. Bouyer J. Méthodes statistiques Médecine – Biologie. 2011.
190. Hintze, J. PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com.
191. Tobi H, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. Small proportions: what to report for confidence intervals? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; **14**(4): 239-47.
192. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med* 1998; **17**(8): 857-72.
193. R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
194. Molenberghs G, Verbeke G. Models for Discrete Longitudinal Data. Part 4, Chapters 13-16: Springer New York; 2006.
195. Austin PC. Estimating multilevel logistic regression models when the number of clusters is low: a comparison of different statistical software procedures. *Int J Biostat* 2010; **6**(1): Article 16.
196. SAS Institute Inc. SAS/STAT ® 9.2 User's Guide, Second Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc. <https://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm> p2227. Published: September 2009. Accessed date: 03/10/2016.
197. Li P, Redden DT. Comparing denominator degrees of freedom approximations for the generalized linear mixed model in analyzing binary outcome in small sample cluster-randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2015; **15**: 38.
198. Plantier JC, Maniez M, Barin F, et al. Evaluation of a new rapid test: VIKIA® HIV 1/2. 17th International AIDS Conference (AIDS 2008); August 3-8, 2008, Mexico City, Mexico, Abstract THPE0053.

199. Chaix B, Chauvin P. The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; **50**(5): 489-99.
200. Zou GY, Donner A. Extension of the modified Poisson regression model to prospective studies with correlated binary data. *Stat Methods Med Res* 2013; **22**(6): 661-70.
201. Eldridge S, Kerry S. A practical guide to cluster randomised trials in health services research. John Wiley & Sons ed; 2012.
202. Ukoumunne OC, Carlin JB, Gulliford MC. A simulation study of odds ratio estimation for binary outcomes from cluster randomized trials. *Stat Med* 2007; **26**(18): 3415-28.
203. Campbell MJ, Mason S, Nicholl J. Relative Risks, Odds Ratios and Cluster Randomised Trials. http://www.shef.ac.uk/polopoly_fs/1.356651!/file/Cluster_Trials_Odds_ratios_and_relative_risks_SIS_Padua.pdf. Accessed date: 23/02/2017.
204. Taupin P. Rapport de stage. DESS Méthodologie et statistique en recherche biomédicale. Sous la direction de J.P. Jaïs.: Université Paris XI - Faculté de médecine Paris-Sud; 2001.
205. Littell RC, Stroup WW, Milliken GA, Wolfinger RD, Schabenberger O. SAS for Mixed Models, Second Edition, p546: Cary, NC: SAS institute Inc.; 2006.
206. Littell RC, Stroup WW, Milliken GA, Wolfinger RD, Schabenberger O. SAS for Mixed Models, Second Edition, p532: Cary, NC: SAS institute Inc.; 2006.
207. Verbeke G, Molenberghs G. Advanced Modeling Techniques. <https://perswww.kuleuven.be/~u0018341/documents/amt.pdf>.
208. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004; **159**(7): 702-6.
209. Haute Autorité de Santé. Construction d'un outil de micro-costing en chirurgie ambulatoire. Méthodologie et résultats des sites pilotes. 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/methodes_et_outils_construction_dun_outil_de_micro-costing_en_chirurgie_ambulatoire.pdf. Published: Janvier 2015. Accessed date: 21/02/2017.
210. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Purchasing parity power for 2014. 2016. http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4. Accessed date: 12/04/2016.
211. Echoutcome. European Consortium in Healthcare Outcomes and Cost-Benefit Research. Final report. 2013. http://cordis.europa.eu/publication/rcn/16155_en.html. Published: April 2013. Accessed date: 21/02/2017.
212. Cunningham C, Doran B, DeLuca J, Dyksterhouse R, Asgary R, Sacajiu G. Routine opt-out testing in an urban community health center. *AIDS Patient Care STDS* 2009; **23**(8): 619-23.
213. Schechter-Perkins EM, Koppelman E, Mitchell PM, Morgan JR, Kutzen R, Drainoni ML. Characteristics of patients who accept and decline ED rapid HIV testing. *Am J Emerg Med* 2014; **32**(9): 1109-12.
214. Pisculli ML, Reichmann WM, Losina E, et al. Factors associated with refusal of rapid HIV testing in an emergency department. *AIDS Behav* 2011; **15**(4): 734-42.
215. Brown AW, Li P, Bohan Brown MM. Best (but oft-forgotten) practices: designing, analyzing, and reporting cluster randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2015; **102**(2): 241-8.
216. Leblanc J, Rousseau A, Hejblum G, et al. The impact of nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: study protocol for the DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial. *BMC Infect Dis* 2016; **16**(1): 51.
217. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-Explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 2013; **16**(2): 231-50.
218. Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé. La Découverte ed. Paris; 2008.
219. Costes JM, Vaissade L, Colasante E, et al. Prévalence de l'usage problématique de drogues en France - estimations 2006. Saint-Denis: OFDT; 2009.

220. Molenberghs G, Verbeke G. Models for Discrete Longitudinal Data. Part 1, Chapter 3: Springer New York; 2006.
221. Donner A, Klar N, Zou G. Methods for the statistical analysis of binary data in split-cluster designs. *Biometrics* 2004; **60**(4): 919-25.
222. Institut National de Veille Sanitaire. Infection par le VIH/SIDA et les IST. Point épidémiologique 23/11/2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Infection-par-le-VIH-SIDA-et-les-IST.-Point-epidemiologique-du-23-novembre-2015>. Published: November 2015. Accessed date: 11/04/2017.
223. Ministère de la Santé et des Sports. Aminata Sarr. Création des CEGIDD. Fusion des CDAG et CIDDIST. 2015. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/s2_m_fusion_cdag_ciddist_a_sarr.pdf. Published: March 2015. Accessed date: 02/05/2017.
224. Marty L, Cazein F, Pillonel J, Costagliola D, Supervie V. Mapping the HIV epidemic to improve prevention and care: the case of France. 21st International AIDS Conference (AIDS 2016); July 18-22, 2016, Durban, South Africa, Abstract TUAC0203.
225. Marks G, Gardner LI, Craw J, Crepaz N. Entry and retention in medical care among HIV-diagnosed persons: a meta-analysis. *AIDS* 2010; **24**(17): 2665-78.
226. Castel AD, Choi S, Dor A, et al. Comparing Cost-Effectiveness of HIV Testing Strategies: Targeted and Routine Testing in Washington, DC. *PLoS One* 2015; **10**(10): e0139605.
227. Holtgrave DR. Costs and consequences of the US Centers for Disease Control and Prevention's recommendations for opt-out HIV testing. *PLoS Med* 2007; **4**(6): e194.
228. Dowdy DW, Rodriguez RM, Hare CB, Kaplan B. Cost-effectiveness of targeted human immunodeficiency virus screening in an urban emergency department. *Acad Emerg Med* 2011; **18**(7): 745-53.
229. Yazdanpanah Y, Perelman J, DiLorenzo MA, et al. Routine HIV screening in Portugal: clinical impact and cost-effectiveness. *PLoS One* 2013; **8**(12): e84173.
230. Hsieh YH, Holtgrave DR, Peterson S, Gaydos CA, Rothman RE. Novel emergency department registration kiosk for HIV screening is cost-effective. *AIDS Care* 2016; **28**(4): 483-6.
231. Haukoos JS, Campbell JD, Conroy AA, et al. Programmatic cost evaluation of nontargeted opt-out rapid HIV screening in the emergency department. *PLoS One* 2013; **8**(12): e81565.
232. Schackman BR, Leff JA, Barter DM, et al. Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addiction* 2015; **110**(1): 129-43.
233. Haute Autorité de Santé. Place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/recommandatin_place_des_tests_rapides_dorientation_diagnostique_trod_dans_la_strategie_de_depistage_de_lhepatite_b.pdf. Published: July 2016. Accessed date: 23/02/2017.
234. Rayment M, Rae C, Ghooloo F, et al. Routine HIV testing in the emergency department: tough lessons in sustainability. *HIV Med* 2013; **14 Suppl 3**: 6-9.
235. Secrétariat International Des Infirmières et Infirmiers de l'Espace Francophone (SIDIEF). La qualité des soins et la sécurité des patients : une priorité mondiale: Rapport SIDIEF; 2015.
236. Haute Autorité de Santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection par le VIH en France : dépistage en population générale et dépistage ciblé - Feuille de route. 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-par-le-vih-en-france-depistage-en-population-generale-et-depistage-cible-feuille-de-route. Published: April 2015. Accessed date: 23/02/2017.
237. Sloan CE, Champenois K, Choisy P, et al. Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2012; **26**(1): 45-56.
238. Légifrance. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article L. 6112-1. 2009.

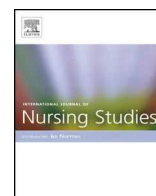
- <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/SASX0822640L/jo#JORFARTI000020879808>
. Published: July 2009. Accessed date: 03/01/2017.
239. Weber MT. [3/10. The competence-based approach]. *Soins* 2009; (734): 57-8.
240. Haute Autorité de Santé. Délégation, transferts, nouveaux métiers... Comment favoriser des formes nouvelles de coopération entre professionnels de santé ? Recommandation HAS en collaboration avec l'ONDPS. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/reco_cooperation_vvd_16_avril_2008_04_16_1_2_23_31_188.pdf. Published: April 2008. Accessed date: 23/02/2017.
241. Légifrance. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Article L. 4011-1. 2009. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000020897405&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100408>. Published: July 2009. Accessed date: 23/02/2017.
242. Delamaire M, Lafortune G. Nurses in Advanced Roles: A Description and Evaluation of Experiences in 12 Developed Countries. *OECD Health Working Papers* 2010; **54**.
243. Bourgueil Y, Marek A, Mousques J. Practice, role and position of nurses in primary care in six European countries, in Ontario and in Quebec. *Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé* 2006; **57**.
244. Légifrance. Circulaire DGT/ n° 13 du 9 novembre 2012 relative à la mise en oeuvre de la politique de la réforme de la médecine du travail et des services de santé au travail. 2012. http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2012/11/cir_36058.pdf. Published: November 2012. Accessed date: 23/02/2017.
245. Légifrance. Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques. 2013. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027545594&categorieLien=id>. Published: June 2013. Accessed date: 23/02/2017.
246. Légifrance. Décision n° 371236 du 8 avril 2015 du Conseil d'Etat statuant au contentieux 2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030467550>. Published: April 2015. Accessed date: 23/02/2017.
247. Thornton AC, Delpech V, Kall MM, Nardone A. HIV testing in community settings in resource-rich countries: a systematic review of the evidence. *HIV Med* 2012; **13**(7): 416-26.
248. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, et al. Simultaneous Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B-Hepatitis C Point-of-Care Tests Improve Outcomes in Linkage-to-Care: Results of a Randomized Control Trial in Persons Without Healthcare Coverage. *Open Forum Infect Dis* 2015; **2**(4): ofv162.
249. Freidson E, editor. Profession of medicine. A study of the sociology of applied knowledge. New York: Dodd, Mead and Co.; 1973.
250. Burke R, Sepkowitz K, Bernstein K, Karpati A, Myers J, Tsoi BB, EM. Why don't physicians test for HIV? A review of the US literature. *AIDS* 2007; **21**(12): 1617-24.
251. Deblonde J, De Koker P, Hamers FF, Fontaine J, Luchters S, Temmerman M. Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review. *Eur J Public Health* 2010; **20**(4): 422-32.
252. Richards DA, Hallberg IR. Complex interventions in health: an overview of research methods: Routledge; 2015.
253. Bernstein SL, Stoney CM, Rothman RE. Dissemination and implementation research in emergency medicine. *Acad Emerg Med* 2015; **22**(2): 229-36.
254. Auerbach AD, Landefeld CS, Shojanian KG. The tension between needing to improve care and knowing how to do it. *N Engl J Med* 2007; **357**(6): 608-13.
255. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010; **100**(4): 590-5.
256. Champenois K, Le Gall JM, Jacquemin C, et al. ANRS-COM'TEST: description of a community-based HIV testing intervention in non-medical settings for men who have sex with men. *BMJ Open* 2012; **2**(2): e000693.

257. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé. Evaluation ASALEE : Daphnee (Doctor and Advanced Public Health Nurse Experiment Evaluation). Evaluation de l'expérimentation de coopération entre généralistes et infirmières Asalée. Protocole d'évaluation. 2015. <http://www.irdes.fr/recherche/projets/daphnee-doctor-and-advanced-public-health-nurse-experiment-evaluation/evaluation-asalee-daphnee-protocole-d-evaluation.pdf>. Published: June 2015. Accessed date: 23/02/2017.

VIII. ANNEXES

- Annexe 1 : Article 1
- Annexe 2 : Article 2
- Annexe 3 : Questionnaire de l'étude DICI-VIH
- Annexe 4 : Localisation des centres de l'étude DICI-VIH
- Annexe 5 : Caractéristiques des centres et durées des périodes de l'étude DICI-VIH

ANNEXE 1 : ARTICLE 1



Review

The role of nurses in HIV screening in health care facilities: A systematic review



Judith Leblanc^{a,b,i,*}, Espérie Burnet^c, Kayigan Wilson D'Almeida^d, France Lert^d,
Tabassome Simon^{e,f,g}, Anne-Claude Crémieux^{h,i}

^a Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Clinical Research Center of East of Paris (CRC-Est), 184, rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris, France

^b Doctoral School of Public Health 420, Versailles Saint-Quentin University, Versailles, France

^c AP-HP, Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Centre Parisien, Paris, France

^d Epidemiology and Population Health Research Center, Team 11 Inserm U1018, Villejuif, France

^e AP-HP, Hôpital St Antoine, Department of Clinical Pharmacology, Clinical Research Center of East of Paris (CRC-Est), Paris, France

^f INSERM U-698, Paris, France

^g University Pierre et Marie Curie, Paris 6, Paris, France

^h AP-HP, Hôpital Raymond-Poincaré, Infectious disease department, Garches, France

ⁱ EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 November 2014

Received in revised form 26 March 2015

Accepted 3 April 2015

Keywords:

Emergency service

Health care facilities, manpower and

services

HIV

Nurse

Nursing

Review, systematic

Screening

ABSTRACT

Objective: To examine nurse-driven HIV screening in various health care settings in terms of its impact on test offering, acceptance and delivery rates, nursing responsibilities, staff perceptions and long-term implementation.

Design: Systematic review.

Review methods: The systematic review conducted in September 2014 adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Two independent reviewers extracted and summarised the eligible studies using a standardised form.

Study eligibility criteria: All studies published from 2004 to 2014 that explored nurse-driven HIV screening practice in health care facilities in countries with comparable concentrated HIV epidemics were included.

Data sources: MEDLINE, EBSCO CINAHL.

Results: Overall, 30 quantitative, qualitative and mixed methods studies fulfilled the eligibility criteria. The studies showed a trend in higher test offering, better acceptance and higher delivery rates with the implementation of nurse-driven HIV screening. However, among the 23 studies (77%) that evaluated these aims, only 13 studies (56%) had a control group, and 4 studies (17%) were randomised controlled trials (RCT) in few centres (i.e., 1 or 2). In 2 studies that compared nurse-driven HIV test offering to physician intervention, the participation of nurses was higher than that of physicians (85% vs. 54%, $p < 0.001$; 47% vs. 28%, $p < 0.05$). In a third study, the intervention of a dedicated nurse increased the test offering from 96.5% to 99.5% (OR = 7.27, 95% CI = 1.02–316.9). Acceptance rates increased with the nurse intervention in 2 RCTs (75% vs. 71%, $p = 0.025$; 45% vs. 19%, $p < 0.05$) and in a cohort study (74.8% vs. 84.3%, OR = 1.82, 95% CI = 1.14–2.88), whereas it decreased in 2

* Corresponding author at: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Clinical Research Center of East of Paris (CRC-Est), 184, rue du Faubourg St Antoine, 75012 Paris, France. Tel.: +33 1 49 28 22 02.

E-mail addresses: judith.leblanc@sat.aphp.fr (J. Leblanc), esperieburnet@gmail.com (E. Burnet), kayigan.wilson@inserm.fr (K.W. D'Almeida), france.lert@inserm.fr (F. Lert), tabassome.simon@chusa.jussieu.fr (T. Simon), anne-claude.cremieux@rpc.aphp.fr (A.-C. Crémieux).

other studies. The testing rates increased in 7 out of 10 studies, with a maximum absolute increase of 65.9%. Nurse-driven HIV screening was evaluated at the time of routine HIV screening implementation in 27 studies (90%) and provided nurses with new responsibilities in 9 studies (30%). The few studies (23%) that explored how health care professionals, including nurses, perceived the strategy showed that this approach was well received. However, several operational barriers, such as lack of time, prevented its long-term implementation.

Conclusion: The review supports the implementation of nurse-driven HIV screening. However, the evaluation of the impact of the nurse approach by RCTs was scarce, calling for additional research to better evaluate the impact of the nursing profession's contribution to HIV screening. Moreover, the perceptions of nurses and health care staff were seldom evaluated and require further exploration to improve nurse-driven HIV screening implementation.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

What is already known about the topic?

- Late diagnosis of HIV remains common place in countries with concentrated epidemics even though early diagnosis and early antiretroviral therapy initiation decrease mortality, morbidity and onward transmission.
- Nurses have been involved in preventative care and HIV screening in many countries, particularly in specialised and prenatal care settings.

What this paper adds?

- Nurses have been involved in HIV screening in non-specialised settings, such as Emergency Departments, over the past 10 years as a result of the implementation of national recommendations for routine screening.
- Nurse participation has shown a trend in higher test offering, acceptance and delivery rates compared to other healthcare professionals' interventions. However, randomised controlled trials evaluating these aims were scarce.
- The implementation of nurse-driven HIV screening faces operational barriers, such as lack of time and staffing limitations, that might be improved following an evaluation of nurses' and other healthcare professionals' perceptions of its feasibility.

1. Background

Over the past several years, the nursing profession has undergone major changes in many countries in terms of scope of practice, particularly in the field of preventive and public health. In the United States and the United Kingdom, for example, the evolution of nursing qualifications and post-graduate specialisation has enabled nurses to play an essential role in increasing the reach of preventive care (Hing and Uddin, 2011; McDonald et al., 1997; Stanley et al., 2009). In France, a new curriculum raised the nursing diploma to the equivalent of a Bachelor's degree in 2009 and emphasised the involvement of nurses in preventive care and public health, as reaching the greatest possible number of patients is crucial in this field (MSS, 2009).

In the field of HIV/AIDS care and prevention, the identification of HIV-infected persons and implementation of follow-up care is a critical public health issue. In countries with concentrated epidemics (i.e., where "HIV

has spread rapidly in a defined sub-population, but is not well-established in the general population" (WHO, 2007)), late diagnosis remains common-place (Cazein et al., 2010; Haukoos et al., 2010; McNaghten et al., 2014) even though early diagnosis and antiretroviral therapy initiation have been shown to decrease mortality, morbidity and onward transmission (Cohen et al., 2011; Lanoy et al., 2007).

Over the last decade, national guidelines have fostered the implementation of systematic HIV screening in all health care settings.

In the United States, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) published a set of recommendations in 2006. These recommendations promoted routine HIV screening for all individuals aged 13–64 who present to any health care facility unless the prevalence of undiagnosed HIV infection had been documented to be lower than 0.1% (CDC, 2006). These recommendations encouraged the participation of all providers, including nurses, in expanding the reach of HIV screening (CDC, 2006). In 2008, the British HIV Association (BHIVA) also issued a set of national guidelines for HIV screening that aimed to reduce the number of patients with undiagnosed HIV, stating that "all doctors, nurses and midwives should be able to obtain informed consent for an HIV test in the same way that they currently do for any other medical investigation" (BHIVA, 2008). Two years later, the French Ministry of Public Health, *Ministère de la santé et des sports* (MSS), published a directive that encouraged routine HIV screening in all health care settings, including the Emergency Department (ED) (MSS, 2010).

Before such recommendations were published, nurses had been involved in HIV screening, particularly in specialised and prenatal care settings (Middleton, 1989; Munday et al., 2005; Walter et al., 1998). Over the past decade, with the publication of national guidelines, they have been encouraged to participate more actively in the promotion of screening, thus advancing their clinical skills and core competencies. Therefore, it is pertinent to analyse the results of studies that were published in the last 10 years that address the topic of "nurse-driven HIV screening", i.e., obtaining consent for and administering the test, in countries characterised by similarly concentrated HIV epidemics (WHO, 2007). A review of the literature provided a means to gain an understanding of the role that the nursing profession has recently played in the field of HIV/AIDS care and prevention and to gain

insight into how HIV screening strategies might be improved.

2. Review questions

The research questions of this review were as follows:

What responsibilities have nurses undertaken in health care settings in countries with similarly concentrated HIV epidemics in the context of HIV screening in the past decade?

What has been the impact of nurse-driven HIV screening on test offering, acceptance and delivery rates, staff perceptions and long-term implementation?

3. Methods

This report adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) method for reporting on systematic reviews (Moher et al., 2009).

3.1. Search strategy

Relevant scientific quantitative, qualitative and mixed method studies were researched in September 2014 using two electronic databases, EBSCO CINAHL (1982–2014) and MEDLINE (1950–2014). For the search, we used both free-text terms and medical subject headings (MeSH) (Kassai et al., 2006). The search strategy was as follows: (“nurses” OR nurse) AND (“hiv” OR HIV) AND (“mass screening” OR “screening”) AND (“Emergency Service, Hospital” OR “Health Care Facilities, Manpower, and Services”). Language restriction was applied. Only papers in the English or French language were eligible. The reference lists of the identified studies were manually reviewed. Finally, experts in the field were consulted regarding any relevant ongoing or recently published articles.

3.2. Study selection

The titles and abstracts of the search results were independently assessed for eligibility and relevance by two of the authors to exclude publications that did not meet the predefined inclusion and exclusion criteria (Table 1). Decisions concerning the final inclusion of the studies

after retrieval of the full texts of the papers were made by one reviewer and validated by the second reviewer. Disagreements between reviewers were resolved by consensus.

3.3. Quality assessment

Each published article was independently assessed for methodological quality by two reviewers using a quality rating tool that was adapted for mixed studies reviews, the Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) – Version 2011 (Pluye et al., 2011). The MMAT enabled us to classify the studies into 5 categories from 0% (research questions not clearly stated), low (score = 25%), moderate (score = 50%), high (score 75%) and very high methodological quality (score = 100%). The MMAT had been pre-defined to exclude studies with a 0% rating and to keep studies with a 25% rating if they gave informative data on the review's subject areas. If agreement between the two authors could not be reached, a third author determined the quality.

3.4. Data collection and analysis

Two review authors independently extracted the data from the included studies using a predefined data extraction form. Disagreements were resolved by consensus and with the help of a third review author. The outcomes of the studies were categorised by the two review authors according to the 5 following themes: (1) general characteristics of the studies (objectives, description of the intervention, design, type of study, sample, health care setting), (2) test offering, acceptance and delivery rates, (3) nurse responsibilities, (4) staff perceptions and (5) long-term implementation of nurse-driven HIV screening. To explore the 3 last themes, two review authors independently conducted a thematic analysis based on the approach described by Lucas et al. (2007) and Dixon-Woods et al. (2005). Emerging themes were considered for relevance across studies and classified into several categories once every relevant element of each study had been categorised and once the authors reached a consensus. The classification grid was as follows: [I] nursing responsibilities (i) the participation of nurses in obtaining consent, administering the test and informing patients of a negative or reactive result, (ii) legal

Table 1
Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria for papers	
1.	<i>Intervention:</i> Studies on HIV screening conducted by nurses in health care facilities in a concentrated HIV epidemic context, i.e., “where HIV has spread rapidly in a defined sub-population, but is not well-established in the general population” (WHO, 2007).
2.	<i>Participants:</i> Studies in which data are collected from nurses with other health care staff or patients.
3.	<i>Outcomes:</i> Studies describing nurse responsibilities, or studies describing test offering, acceptance and delivery rates in nurse-driven HIV screening contexts with or without a comparison with other types of screening methods, or studies describing the perceptions of nursing staff or other health care staff of nurse-driven HIV screening, or studies presenting long-term implementation of nurse-driven HIV screening.
4.	<i>Type of studies:</i> Published quantitative, qualitative or mixed method studies from 2004 to 2014.
5.	<i>Languages:</i> Papers in English or French language.
Exclusion criteria	
1.	Letters, commentaries, editorials, notes, non-systematic literature review, case reports, study protocols, news or erratum.
2.	Duplicates

requirements for nurses to participate in the screening process and (iii) conditions of implementation of the screening process. [II] Staff perceptions (i) their opinion of the screening strategy and their satisfaction with applying it, (ii) the integration of the screening process into the health care unit or facility and its acceptance as a nurse responsibility (iii) facilitators and barriers to its implementation. [III] Long term implementation feasibility (i) offering and testing rates and (ii) staff acceptance.

If trials were published more than once, the most detailed report on the nurse-driven HIV screening intervention was selected. Papers based on the same study were included if they provided accurate and additional information.

4. Results

The search yielded 245 studies, of which 54 were identified as relevant based on their title. After evaluating the abstracts and full texts, 30 studies were retrieved (Fig. 1). Three studies were excluded at the full-text stage (a re-audit with case notes, a short communication, and a non-systematic literature review).

4.1. Study characteristics (Table 2)

4.1.1. Country of origin

Overall, 3 studies (10%) were conducted in France, 6 (20%) in the United Kingdom and 21 (70%) in the United States. The references are sorted by country and year in Table 2.

4.1.2. Type of research and methodological quality

Among the 30 studies, 16 (53.3%) were quantitative, 6 (20%) qualitative and 8 (26.7%) mixed methods. Five

studies were rated as low, 4 as moderate, 16 as high and 5 as very high methodological quality. Four studies (13.3%) were randomised controlled trials (RCTs) (Anaya et al., 2008; Carey et al., 2008; Munday et al., 2005; Walensky et al., 2011) in few centres (single-centre or 2-site). The RCTs were rated as moderate ($n=3$) or high ($n=1$) methodological quality.

4.1.3. Participants and setting

Twenty studies provided data on patients, 6 on staff and 4 on both patients and staff, resulting in a total of 64,289 patients and 2605 staff members involved (Table 2). The sample sizes ranged from 31 to 13,229 patients and from 25 to 1354 staff members. The studies mainly took place in EDs ($n=14$, 45.1%), outpatient clinics and primary care settings ($n=4$, 12.9%) and antenatal care and women's health clinics ($n=4$, 12.9%).

4.1.4. Type of HIV screening and nurse intervention

Most of the published studies ($n=27/30$ studies, 90%) assessed the feasibility of routine screening and were largely conducted at the time of or shortly after the publication of national recommendations. Only one study evaluated a targeted approach to HIV screening, whereby patients were tested based on identified risk factors (Haukoos et al., 2013). Nurses implemented the entire process of screening (offering, performing, result disclosure) in 9 studies (30%) and carried out only part of the process in the other studies. Rapid tests were used in 16 studies (53.3%) (Table 2).

4.2. HIV test offering, acceptance and testing rates

Twenty-three studies (76.7%) evaluated either test offering rates or self-reported HIV test offering, patient acceptance rates, or testing delivery rates (Table 3). Of

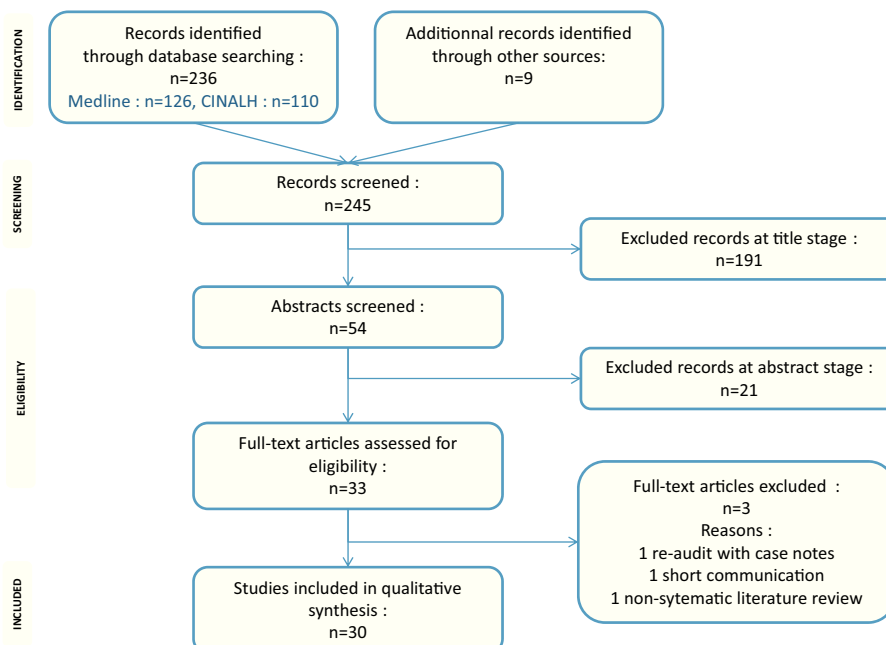


Fig. 1. PRISMA flow diagram of the article selection process.

Table 2
Overview of retrieved studies (sorted by country and year).

Country	Author, Year	Objectives	Design	Setting	HIV test offering rates or self-reported HIV test offering	Patient acceptance rates	Testing delivery rates	Other results	Scoring MMAT
United States	Anderson B.L., 2004 ^c	To evaluate the impact of an educational intervention by a dedicated nurse on universal HIV screening	Retrospective cohort study (2001–2002)	A prenatal care (PNC) ¹ clinic 499 patients (293 before the intervention, 206 after the intervention)	Before the nurse educational intervention: 96.5% vs. 99.5% after the intervention. 3% of improvement statistically significant (OR = 7.27, 95% CI = 1.02–316.9)	Before the nurse educational intervention: 74.8% vs. 84.3% after the intervention. 9.5% of improvement statistically significant (OR = 1.82, 95% CI = 1.14–2.88)	Unknown	Not applicable	100%
United States	Anderson J.E., 2005 ^c	To identify relevant factors associated with universal testing among patients	Cross-sectional study using self-administered questionnaires (1999)	PNC settings in 4 areas 1354 staff (location 1: 608, location 2: 336, location 3: 256, location 4: 151)	95–99% of providers reported that they routinely offered HIV testing to all pregnant women	Unknown	12–62% of providers reported that all of their patients were tested. Nurse–midwives reported a lower percentage of universal testing than family practice physicians and residents ($p < 0.05$)	Not applicable	75%
United States	Kropp R.Y., 2006 ^c	To compare rates of timely PNC initiation, HIV test counselling, offering, and acceptance between Hispanic and non-Hispanic women	Cross-sectional study (semi-structured survey and sample of pregnant/recently delivered women) (2000)	PNC settings in 4 California counties 1363 patients	69.5% Hispanic women (315/453) vs. 76.7% for non-Hispanic women (693/904) ($p = 0.002$)	89.5% Hispanic women (282/315) vs. 90.3% for non-Hispanic women (626/693) ($p = 0.662$)	Not applicable	Not applicable	25%
United States	Carey M.P., 2008 ^b	To evaluate 2 interventions promoting rapid HIV testing among patients who initially declined testing: educational DVD vs. a stage-based behavioural counselling (SBC) provided by a nurse	Randomised controlled trial (RCT) ² (November 2006–March 2007)	A sexually transmitted disease (STD) ³ clinic 60 patients (Educational DVD group: 31, SBC group: 29)	Not applicable	45% patients (13/29) receiving SBC accepted testing vs. 19% of the patients (6/31) who viewed an educational DVD ($p < 0.05$).	Unknown	Not applicable	75%

Table 2 (Continued)

Country	Author, Year	Objectives	Design	Setting	HIV test offering rates or self-reported HIV test offering	Patient acceptance rates	Testing delivery rates	Other results	Scoring MMAT
United States	Anaya H.D., 2008 ^{a,b,d,e}	To evaluate the impact on routine HIV screening of: model A (traditional counselling/testing), model B (nurse-initiated screening, traditional counselling/testing), model C (nurse-initiated screening, streamlined counselling/RT ⁴)	RCT	Two Veterans Administration (VA) ⁵ , primary/urgent care clinics 251 patients (model A: 83, model B: 84, model C:84)	Unknown	Unknown	40.2% (33/83) with model A, 84.5% (71/84) with model B, 89.3% (75/84) with model C; $p < 0.01$, aOR: 2.26 (1.71–3.00)	Not applicable	50%
United States	Cohan D., 2008 ^c	To evaluate temporal trends in routine HIV testing uptake, before and after transitioning from dedicated HIV test counsellors to nurse-initiated, routine HIV testing	Cohort study (counsellor: January 2003–June 2005, nurse: July 2005–July 2006)	A PNC unit in a public hospital 2313 patients	Unknown	Unknown	Testing uptake increases after the transition [1.2% per month (95% CI: 0.6–1.9)] from 28.7% to 97%.	Not applicable	50%
United States	White M.D., 2009 ^{a,d,e}	To describe the outcomes of integrating a rapid HIV testing public health initiative proposed by triage nurses	Experimental uncontrolled study (April 2005–December 2006)	An urban Emergency Department (ED) ⁶ 9466 patients (with screening + diagnostic testing) on 118,324 ED visits	38.2% (45,159/118,324)	18.3% (21,626/118,324)	6.7% (7923/118,324) with screening vs. 1.3% (1543/118,324) with diagnostic testing	Not applicable	75%
United States	Cunningham C., 2009 ^b	To examine the acceptability of routine opt-out HIV testing proposed either by a physician or a HIV tester in a primary care (PC) ⁷ center	Experimental uncontrolled study (July 2007–March 2008)	An urban community health centre 300 patients	Unknown	35% (105/300)	Unknown	Not applicable	75%
United States	Knapp H., 2011 ^{b,d,e}	To use foundational pilot findings to guide the implementation of an HIV RT intervention conducted by nurses and to evaluate its sustainability over the course of 1 year	Cross-sectional study and qualitative study, making use of 10 interviews (2008)	A VA outpatient clinic 96 patients + data per month (not available) 10 providers	Unknown	Unknown	Total monthly average of testing: year 1 (blood testing only): 46.6 tests per month, year 2 (blood testing and RT): 79.2 tests per month ($p < 0.0001$)	Not applicable	25%

United States	Walensky R.P., 2011 ^{a,c}	To compare rates of routine HIV RT, test offer, and acceptance when conducted by dedicated HIV counsellors vs. emergency service assistants (nursing assistants)	RCT (February 2007–July 2008)	One urban ED 4855 patients (counsellor arm: 2446, provider arm: 2409)	Counsellor arm: 80% (1959/2446) vs. provider arm: 36% (861/2409); $p < 0.001$	Counsellor arm: 71% (1382/1959) vs. provider arm: 75% (643/861), $p = 0.02$	Counsellor arm : 57% (1382/2446) vs. provider arm: 27% (643/2409), $p < 0.001$	Not applicable	50%
United States	Chen J.C., 2011 ^{a,c}	To explore the implementation of non-targeted opt-in HIV RTs by nurses and physicians and staff attitudes	Qualitative study (semi-structured interviews with providers 3 months after implementation) (2008)	ED of a VA hospital 121 patients 22 providers	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Barriers included written consent, electronic documentation, time constraints, and belief that screening is not a core ED duty. Facilitators included ease of test administration, belief that ED patients are at higher risk, and flexibility in tailoring screening efforts to patient volume. 18% of providers favoured non-targeted HIV screening, 27% favoured the current model of testing at nonpeak hours, 32% supported diagnostic testing, and 18% favoured no testing or "other."	75%
United States	Mumma B.E., 2011 ^{a,c}	To describe barriers to the implementation of a routine HIV screening programme	Qualitative study of the first 12 weeks after the implementation of a pilot programme (2009)	One urban ED 395 patients	Not applicable	Not applicable	Not applicable	The feasibility of a HIV screening programme was determined to be dependent on resource availability, public health culture, institutional requirements, and HIV testing laws. The authors recommend strategies to overcome the barriers to implementing an HIV screening programme in the ED.	75%

Table 2 (Continued)

Country	Author, Year	Objectives	Design	Setting	HIV test offering rates or self-reported HIV test offering	Patient acceptance rates	Testing delivery rates	Other results	Scoring MMAT
United States	Hecht C.R., 2011 ^a	To compare patient attitudes vs. staff attitudes towards offering routine HIV testing	Cross-sectional study (questionnaires completed by patients and staff including physicians and nurses) (December 2007–June 2009)	ED of 2 urban, academic, tertiary care hospitals 457 patients 85 staff	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Nearly 90% of patients were in favour of ED-based HIV testing, whereas only one-third of the staff supported HIV testing. Patients preferred to have HIV test results delivered by a physician. Only one-third of attending physicians felt comfortable disclosing a positive result. Patients and staff both viewed privacy and confidentiality as significant barriers to ED-based HIV testing. Staff feared that routine HIV testing would add to their workload.	100%
United States	Anaya H.D., 2012 ^{b,d,e}	To describe staff perceptions of HIV testing and the introduction of routine Nurse-initiated Rapid Testing (NRT) ⁸ , to evaluate practitioner perceptions of the barriers and facilitators and to assess the RT activities	Qualitative study (semi-structured interviews with pre-identified key informants and front-line practitioners)	Two VA PC clinics 33 staff	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Findings indicated concerns regarding training and incorporating NRT into the workflow. Nursing staff availability, the presence of nursing/HIV testing proponent(s) and the possibility of integrating NRT into nursing scope of practice were important requirements for successful implementation.	75%
United States	Arbelaez C., 2012 ^{b,e}	To examine the willingness of providers to offer HIV test and the perceived barriers to implementation of routine HIV testing.	Cross-sectional study (questionnaires completed by providers prior to the initiation of an RCT (Dec. 2006) and 6 months after) (July 2007)	One ED 108 staff (physician/physician assistants: 53, nurse/nursing assistant: 55)	<i>After 6 months, 55% of providers (59/108) were supportive of routine HIV testing. The physician/PA group was significantly less willing to offer an HIV test than the staff group (physician/physician assistants 28% (15/53) vs. nurse/nursing assistant 47% (26/55), p < 0.05). 38% (41/108) were willing to offer testing themselves most or all of the time.</i>	Not applicable	Not applicable	The most frequently cited barriers to offering a test were inadequate time, inadequate resources, and concerns regarding the provision of follow-up care. These barriers were highly correlated with the providers' support of testing programmes in general.	100%

United States	Anaya H.D., 2013 ^{b,d,e}	To describe the implementation of routine HIV NRT and the corresponding increase in HIV testing	Cross-sectional study	Two PC clinics in VA hospitals 4886 patients among 36,036 eligible patients	Unknown	Unknown	28.6% (2364/8265) at site 1 and 9.1% (2522/27,771) at site 2 vs. 1.2% (101/8417) and 0.04% (10/26,646) during the 6-month pre-intervention period ($p < 0.05$)	Not applicable	75%
United States	McNaghten A.D., 2013 ^b	To assess associations between testing behaviours and provider (physicians, nurse practitioners and physician assistants) and practice characteristics. To determine factors associated with offering HIV screening	Cross-sectional study with data from the CDC's Medical Monitoring Project Provider Survey (June–September 2009)	Outpatient settings 735 staff	<i>Those most likely to offer HIV testing were nurse practitioners (85%, 58/68) vs. physicians (54%, 218/401): aOR = 5.6, 95% CI = 2.6–11.9, providers under the age of 50, of African American descent, and with high HIV-infected patient loads.</i>	Not applicable	Not applicable	Not applicable	100%
United States	Costello JF, 2013 ^d	To describe a pilot programme in which nurses offered HIV testing to all patients ages 18–64	Qualitative study (2011)	One adult inpatient unit at an acute care hospital. Description of the programme from the nurses	Not applicable	Not applicable	Not applicable	This article described a pilot programme, Standing Orders for Routine Testing, in response to changes in state law and regulations. After education sessions, nurses offered HIV testing to all patients ages 18–64 upon admission following standing orders.	25%
United States	Hack C.M., 2013 ^{a,e}	To describe the results of the implementation of routine, non-targeted opt-in HIV screening. The first 3 months of non-targeted screening were compared with those of 3 months of targeted, diagnostic HIV testing	Cross-sectional study 2008–2009	Urban, paediatric ED in a university hospital 2645 patients aged 13–20 years	11% (300/2645)	74% (224/300). Increase in acceptance of HIV testing was correlated with increasing age ($p < 0.05$).	95% (213/224). Routine testing increased the number of patients tested by 446% (1.47% (39/2645) vs. 8.05% (213/2645))	Not applicable	75%

Table 2 (Continued)

Country	Author, Year	Objectives	Design	Setting	HIV test offering rates or self-reported HIV test offering	Patient acceptance rates	Testing delivery rates	Other results	Scoring MMAT
United States	Haukoos J.S., 2013 ^{a,e}	To compare the effectiveness of targeted HIV screening of patients identified as high-risk using the Denver HIV Risk Score with non-targeted HIV screening	Before–after design during 2 separate 4-month periods (2010–2011)	One urban ED and 1 urgent care unit 5309 patients (3591 of 29,510 eligible patients during non-targeted phase (A), 1718 identified as high-risk of 28,506 eligible patients during targeted phase (B))	During phase A, 67% (19,634/29,510) . During phase B, 17,726 (62%) completed the score. Of those identified as high risk (1718 (10%, 95% CI 9–11%)), 92% (1584/1718) were offered testing.	During phase A, 18% (3591/19,634) vs.35% (551/1584) during phase B	During phase A, 18% (3591/19,634) vs. 35% (551/1584) during phase B	Not applicable	75%
United States	Kinsler J.J., 2013 ^{b,e}	To assess patient acceptability of provider-initiated routine opt-out HIV screening compared with nurse-initiated screening	Cross-sectional study	Two outpatient clinics 220 patients	Unknown	77% (170/220). Acceptance was higher in the physician-initiated model (45%, 100/220) vs. nurse-initiated model (55%, 120/220) (aOR = 2.92; 95% CI = 1.37–6.22).	Unknown	Not applicable	75%
United Kingdom	Munday P.E., 2005 ^b	To compare the performance of doctors and nurses in screening of asymptomatic patients	RCT	A sexual health clinic 278 patients randomised (59 female patients and 50 male patients saw a doctor, 76 female patients and 42 male patients saw a nurse)	Unknown	Unknown	Doctors: 66% of female patients (39/59), 64% of male patients (32/50) vs. nurses : 49% (37/76) and 57% (24/42), NS	90% patients were very satisfied with the service provided and most were prepared to see a nurse on a subsequent visit.	50%
United Kingdom	Handy P, 2006 ^{b,d}	To describe the evaluation of a new service: 'I'm OK?' drop-in, nurse-led clinic for asymptomatic patients	Retrospective cohort and cross-sectional study (questionnaires completed by randomly selected patients) (October 2004–February 2005)	Drop-in, nurse-led STD clinic 509 patients 100 patients (questionnaire)	Unknown	94% (479/509)	Unknown	98% of the 100 randomly selected patients recorded that they would access such a session in the future if necessary.	25%

United Kingdom	Herbert R., 2012 ^{b,c}	To compare testing rates during targeted HIV testing/clinical diagnosis by doctors (phase 0), universal offer of HIV test by nurses with laboratory testing (phase 1) and after 4 months with a point-of-care test (phase 2)	Controlled non-randomized study (August 2008–December 2010)	An open-access returning traveller clinic 4965 patients (phase 0: 1342, phase 1: 792, phase 2: 2831)	Unknown	Unknown	2.8% (38/1342) in phase 0 vs. 23.1% (183/792) in phase 1, 44.5% (1261/2831) during phase 2 ($p < .0001$).	Not applicable	75%
United Kingdom	Thornton A., 2012 ^{a,b}	To describe staff attitudes towards and experience of the routine offer of an HIV test during a 3-month period	Qualitative study (focus groups conducted with staff before/after the implementation of routine testing) (2009–2010)	One ED, 1 acute care unit (ACU) ⁹ , 1 outpatient dermatology department, and 1 PC setting 87 staff	Not applicable	Not applicable	Not applicable	The authors identified 4 major themes: 1. Stigma of HIV and exceptionalisation of HIV testing as a barrier to the offer and acceptance of the test. There was a clear evolution of staff perceptions after the implementation of routine testing with rising awareness of patient acceptance; 2. Use of routine testing compared with a targeted strategy as a means of improving the acceptability of testing; 3. Need for defining a skill set for the purpose of testing; 4. Operational barriers to its implementation, in particular time required for testing, maintaining confidentiality and result disclosure. The main barriers to HIV testing were operational.	75%

Table 2 (Continued)

Country	Author, Year	Objectives	Design	Setting	HIV test offering rates or self-reported HIV test offering	Patient acceptance rates	Testing delivery rates	Other results	Scoring MMAT
United Kingdom	Rayment M., 2012 ^{a,b}	To assess the feasibility and acceptability of testing for patients and staff that routinely offer HIV tests	Cross-sectional study and qualitative study (questionnaires completed by staff before testing began and by patients) (2009–2010)	One ED, 1 acute care unit (ACU), 1 outpatient dermatology department, and 1 PC setting 4105 patients among 13,855 eligible patients 1003 patients (questionnaires) 146 providers	44.7% (6194/13,855)	66.8% (4105/6194). Patients were more likely to accept tests when offered by a medical student or doctor vs. by a nurse or a trained tested from a non-clinical background. The offer of an HIV test was acceptable to 92% of patient respondents.	66.8% (4105/6194)	96% of the staff supported the expansion of HIV testing, but only 54% stated that they would feel comfortable delivering the test themselves. If HIV testing were to be included as a routine part of patient care, additional staff training and infrastructural resources would be required.	75%
United Kingdom	Clerk N., 2013 ^b	To determine if a change in testing rates had occurred after the introduction of nurse-led HIV testing by TB nurse specialists	Cross-sectional study (2008)	TB out-patient clinic 31 patients	90.3% (28/31) patients with new cases of active TB during a 12-month period.	87.1% (27/31).	87.1% (27/31) vs. 21.2% (7/33) during a previous study.	Not applicable	25%
France	Leblanc J., 2012 ^{a,d,e}	To analyse covariates of health care staff participation along with positioning towards nurse autonomy in routine HIV screening	Qualitative study (25 semi-structured interviews with nurses, nurse supervisors, physicians during an interventional study) (2010)	5 EDs 25 staffs	Not applicable	Not applicable	Not applicable	The participation of nurses, nurse supervisors and physicians was associated with interest in HIV and prevention, the multidisciplinary of the approach, a generalist background, short professional experience, and the perception of the process as easy to implement. After training sessions, HIV screening could be included in nurse responsibilities.	75%
France	Casalino E., 2012 ^{a,c}	To examine the feasibility of routine RT HIV screening and to evaluate the follow-up care of newly diagnosed persons	Experimental uncontrolled study (December 2009–December 2010)	6 EDs 7936 patients among 183,957 eligible persons	6.2% (11,401/183,957)	69.6% (7936/11,401)	90.9% (7215/7936) (overall screening rate: 3.9%, 7215/183,957)	Not applicable	75%

France	d'Almeida K.W., 2013 ^{a,d,e}	To assess the ED's characteristics regarding the offer and acceptance rates of a non-targeted HIV rapid-test screening	Experimental uncontrolled study (May 2009–September 2010)	29 EDs 13,229 patients among 78,411 eligible patients	26.7% (20,962/78,411), varying from 11% to 88%	63.1% (13,229/ 20,962) , varying from 44% to 87%	Not applicable	Nurses offered testing to all patients either with or without supplemental staff (hybrid staff model A, indigenous staff model B). The model B was more frequent in EDs with a lower daily patient flow and a higher staff support score during the intervention. In both models, the offer rate was associated with patient flow and decreased over time. Acceptance was poorly associated with ED characteristics in model B EDs, whereas model A EDs showed lower rates during weekends.	100%
--------	---------------------------------------	--	---	--	--	--	----------------	---	------

^a 14 studies in EDs: (Anaya et al., 2008; Arbelaez et al., 2012; Casalino et al., 2012; Chen et al., 2011; d'Almeida et al., 2013; Hack et al., 2013; Haukoos et al., 2013; Hecht et al., 2011; Leblanc et al., 2012; Mumma and Suffoletto, 2011; Rayment et al., 2012; Thornton et al., 2012; Walensky et al., 2011; White et al., 2009).

^b 14 studies in outpatient clinics and primary care settings: (Anaya et al., 2008, 2012, 2013; Carey et al., 2008; Clerk et al., 2013; Cunningham et al., 2009; Handy et al., 2006; Herbert et al., 2012; Kinsler et al., 2013; Knapp et al., 2011; McNaghten et al., 2014; Munday et al., 2005; Rayment et al., 2012; Thornton et al., 2012)

^c 4 studies in antenatal and women's health care settings: (Anderson et al., 2004, 2005; Cohan et al., 2008; Kropp et al., 2006).

^d 9 studies: Nurses implemented the whole process of screening (offering, performing, result disclosure).

^e 16 studies: Rapid tests were used for HIV screening.

¹ PNC: Pre-Natal Care.

² RCT: Randomised Controlled Trial.

³ STD: Sexually Transmitted Disease.

⁴ RT: Rapid Test.

⁵ VA: Veterans Administration.

⁶ ED: Emergency Department.

⁷ PC: Primary Care.

⁸ NRT: Nurse-initiated Rapid Testing.

⁹ ACU: Acute Care Unit.

Table 3

References of the studies describing HIV test offering, patient acceptance and testing delivery rates.

23 studies evaluated either test offering rates (or self-reported HIV test offering), patient acceptance rates, or testing delivery rates:	Anaya et al., 2008, 2013; Anderson et al., 2004, 2005; Arbelaez et al., 2012; Carey et al., 2008; Casalino et al., 2012; Clerk et al., 2013; Cohan et al., 2008; Cunningham et al., 2009; d'Almeida et al., 2013; Hack et al., 2013; Handy et al., 2006; Haukoos et al., 2013; Herbert et al., 2012; Kinsler et al., 2013; Knapp et al., 2011; Kropp et al., 2006; McNaghten et al., 2014; Munday et al., 2005; Rayment et al., 2012; Walensky et al., 2011; White et al., 2009
Of the 23 studies cited above, 13 studies compared the results of nurse-driven HIV testing to other testing approaches:	Anaya et al., 2008, 2013; Anderson et al., 2004, 2005; Carey et al., 2008; Clerk et al., 2013; Cohan et al., 2008; Hack et al., 2013; Herbert et al., 2012; Kinsler et al., 2013; Knapp et al., 2011; McNaghten et al., 2014; Munday et al., 2005
13 studies evaluated test offering:	Anderson et al., 2004, 2005; Arbelaez et al., 2012; Casalino et al., 2012; Clerk et al., 2013; d'Almeida et al., 2013; Hack et al., 2013; Haukoos et al., 2013; Kropp et al., 2006; McNaghten et al., 2014; Rayment et al., 2012; Walensky et al., 2011; White et al., 2009
14 studies evaluated patient acceptance rates:	Anderson et al., 2004; Carey et al., 2008; Casalino et al., 2012; Clerk et al., 2013; Cunningham et al., 2009; d'Almeida et al., 2013; Hack et al., 2013; Handy et al., 2006; Haukoos et al., 2013; Kinsler et al., 2013; Kropp et al., 2006; Rayment et al., 2012; Walensky et al., 2011; White et al., 2009
10 studies showed that more than 60% of patients agreed to nurse-driven HIV screening:	Anderson et al., 2004; Casalino et al., 2012; Clerk et al., 2013; d'Almeida et al., 2013; Hack et al., 2013; Handy et al., 2006; Kinsler et al., 2013; Kropp et al., 2006; Rayment et al., 2012; Walensky et al., 2011
14 studies evaluated testing delivery rates:	Anaya et al., 2008, 2013; Anderson et al., 2005; Clerk et al., 2013; Cohan et al., 2008; d'Almeida et al., 2013; Hack et al., 2013; Haukoos et al., 2013; Herbert et al., 2012; Knapp et al., 2011; Munday et al., 2005; Rayment et al., 2012; Walensky et al., 2011; White et al., 2009
10 studies compared nurse interventions to physician or counsellor interventions:	Anaya et al., 2008, 2013; Anderson et al., 2005; Clerk et al., 2013; Cohan et al., 2008; Hack et al., 2013; Herbert et al., 2012; Knapp et al., 2011; Munday et al., 2005; Walensky et al., 2011
7 studies with a control group showed that nurse participation increased testing rates:	Anaya et al., 2008, 2013; Clerk et al., 2013; Cohan et al., 2008; Hack et al., 2013; Herbert et al., 2012; Knapp et al., 2011

these studies, 13 (56%) compared the results of nurse-driven HIV testing to other testing approaches (Table 3). Three of the 4 RCTs were specifically designed to evaluate nurse interventions (Anaya et al., 2008; Carey et al., 2008; Munday et al., 2005). In 4 other studies, nurse-driven HIV testing was associated with the participation of other staff in the HIV testing process and analysed in tandem (Anderson et al., 2004; Hack et al., 2013; Munday et al., 2005; Walensky et al., 2011). In the 13 studies comparing the results of nurse-driven HIV testing to other testing approaches, 4 did not clearly describe the testing methods. Five studies used laboratory testing in the compared groups associated with counselling (Anaya et al., 2008; Cohan et al., 2008; Herbert et al., 2012) or with pre-test discussion (Clerk et al., 2013; Munday et al., 2005). Two studies used rapid testing in both groups associated with pre-test discussion or counselling (Hack et al., 2013; Kinsler et al., 2013) and the 2 remaining studies compared rapid testing performed by nurses to laboratory testing performed by other healthcare professionals (Anaya et al., 2013; Knapp et al., 2011).

4.2.1. Test offering

Thirteen studies (43.3%) evaluated test offering (Table 3). Four of these studies examined whether nurses offered HIV testing (as charted in patient records or self-reported) more frequently than other staff (Anderson et al., 2004; Arbelaez et al., 2012; McNaghten et al., 2014; Walensky et al., 2011). Among them, 2 studies yielded a higher participation of nurses in the offering of HIV screening compared to physicians. A cross-sectional study that utilised self-reported tests offered to all patients of

735 staff members reported participation from 54% of physicians and 85% of Nurse Practitioners (adjusted Odds Ratio (aOR): 5.6, 95% CI = 2.6–11.9, $p < 0.001$) (McNaghten et al., 2014). Furthermore, a cross-sectional study that asked 108 staff members to complete a questionnaire regarding test offering reported participation from 28% of ED physicians and 47% of ED nurses and nursing assistants ($p < 0.05$) (Arbelaez et al., 2012). During a retrospective cohort study, the intervention of a dedicated nurse increased test offering from 96.5% to 99.5% (OR = 7.27, 95% CI = 1.02–316.9) (Anderson et al., 2004). However, during an RCT that was conducted by Walensky et al., the offering rate was higher in the extra-staff counsellor arm than in the ED provider arm, which included nurses (80% of the randomised patients vs. 36%; $p < 0.001$).

4.2.2. Acceptance rates

Fourteen studies (46.7%) evaluated patient acceptance rates (Table 3). Among them, 10 studies (71.4%) showed that more than 60% of patients agreed to nurse-driven HIV screening, suggesting that the practice was widely accepted by patients (Table 3). In 5 studies, nurse-driven HIV screening was compared with other interventions (Anderson et al., 2004; Carey et al., 2008; Kinsler et al., 2013; Rayment et al., 2012; Walensky et al., 2011). A cross-sectional study found that HIV test acceptance was higher with the physician-initiated model (permanent staff) than the nurse-driven HIV screening model (new staff members) (aOR = 2.92; 95% CI = 1.37–6.22) (Kinsler et al., 2013). Similarly, in a cross-sectional study, Rayment et al. found that patients were more likely to accept tests when a medical student or doctor offered them. During a

retrospective cohort study, the intervention of a dedicated nurse increased acceptance from 74.8% to 84.3% (OR = 1.82, 95% CI = 1.14–2.88) (Anderson et al., 2004). In 2 RCTs, nurse-driven HIV screening increased the acceptance rates. In the RCT that was conducted by Walensky et al., the acceptance rate was 71% in the counsellor arm vs. 75% in the ED provider arm ($p=0.025$). In the RCT that was conducted by Carey et al., the acceptance rates of patients who initially declined testing was higher following the nurse's intervention than following an educational DVD (45% vs. 19%, $p < 0.05$).

4.2.3. Testing rates

Fourteen studies (46.7%) evaluated testing delivery rates (Table 3). Among them, 10 studies (71.4%) compared nurse interventions to physician or counsellor interventions. Seven studies with a control group showed that nurse participation increased testing rates, with a minimum absolute increase of 6.6% (from 1.47% to 8.05%) (Hack et al., 2013) and a maximum absolute increase of 65.9% (from 21.2% to 87.1%) (Table 3). An RCT that was conducted by Anaya et al. showed that testing rates increased with the offer of rapid testing by a nurse combined with streamlined patient counselling compared to traditional testing initiated by a physician combined with pre-test counselling, blood draw and subsequent visit for result disclosure (89.3% vs. 40.2%, $p < 0.01$) (aOR: 2.26 (1.71–3.00)). Moreover, during a cross-sectional study, the introduction of nurse-driven HIV screening resulted in an increase in HIV rapid test screening and in overall HIV testing rates (monthly means: 46.6 at year 1 (blood testing only) vs. 79.2 at year 2 (blood testing and rapid test), $p < 0.0001$) (Knapp et al., 2011). In the RCT that was conducted by Munday et al., there was no difference in HIV testing rates between doctors and nurses. In the RCT that was conducted by Walensky et al., the testing uptake was higher when conducted by dedicated HIV counsellors compared to ED providers (57% vs. 27%; $p < 0.001$).

In short, nurse-driven HIV screening, compared to physician or counsellor intervention, increased test offering in 3 out of 4 studies, increased acceptance rates in 3 out of 5 studies and increased delivery rates in 7 out of 10 studies.

4.3. Nurse responsibilities

In the selected studies, nurses had the responsibility of implementing the HIV screening process alongside physicians. Other staff members who participated in the screening process included nurse practitioners in 4 studies (Hecht et al., 2011; Knapp et al., 2011; McNaghten et al., 2014; Munday et al., 2005), emergency service assistants or nursing assistants in 2 studies (Arbelaez et al., 2012; Walensky et al., 2011) and licensed vocational nurses in 2 studies (Anaya et al., 2012; Kinsler et al., 2013). In 9 studies (30%), implementing the screening process and obtaining consent for the test were a novelty, particularly for nurses who worked in non-specialised settings. This result was evident in all 3 countries. In these cases, either the facility or the health authority was required to provide a specific legal framework. In the United States, the

participation of nurses in HIV screening was sanctioned by standing orders that were congruent with state law and core nursing competencies ($n = 5/21$ studies, 23.8%). This enabled nurses to offer and administer either traditional testing or rapid testing without a physician's order. In France, for the purposes of two interventional studies that were conducted in EDs in 2009, following a training session, nurses gained the responsibility of obtaining consent, delivering the rapid test and informing patients of a negative result (Casalino et al., 2012; Leblanc et al., 2012). This change in the French nursing scope of practice was then generalised by new legislation in 2010. In the United Kingdom, nurses participated in the HIV screening process; however, none of the studies that were found in the review addressed the British nursing scope of practice.

Six studies (20%) specified that nurses disclosed negative results only, whereas physicians delivered positive results (Anaya et al., 2013; Casalino et al., 2012; Costello et al., 2013; Leblanc et al., 2012; Walensky et al., 2011; White et al., 2009). Nurses delivered positive results in one study (Chen et al., 2011). In a second study, they were assisted by a physician (Knapp et al., 2011).

Prior to the introduction of the nurse-driven HIV screening protocol, site-specific requirements, such as initial nurse training, physician supervision and available resources, were addressed (Anaya et al., 2012; Arbelaez et al., 2012; Chen et al., 2011; Leblanc et al., 2012). Leblanc et al. (2012) showed that ED nurses believed that they had the skills to practice the routine HIV screening process and accepted this new responsibility under the condition that it be sufficiently structured with prior training and physician collaboration. A similar need for training was noted by 72% of staff members (including 23% of nurses) in a separate study, with 54% of the staff members reporting that they were comfortable offering the test (Rayment et al., 2012).

4.4. Staff perceptions

Information on how nurses and providers perceived the nurse-driven HIV screening model was scarce. Of the 30 studies in the review, 7 studies (United Kingdom: 2, France: 1, United States: 4) (23.3%) used qualitative or mixed methods to explore staff perceptions by identifying facilitators of and barriers to routine HIV screening (Anaya et al., 2012; Arbelaez et al., 2012; Chen et al., 2011; Hecht et al., 2011; Leblanc et al., 2012; Rayment et al., 2012; Thornton et al., 2012). In these studies, the participants were physicians, nurses, emergency service assistants, managers, laboratory staff and allied health professionals. Two of these 7 studies separated their results by profession (Arbelaez et al., 2012; Leblanc et al., 2012). Only one study specifically evaluated the question from the nurse's perspective (Leblanc et al., 2012).

Overall, the majority of the nurses and providers supported routine HIV screening in the health care settings under consideration and regarded this screening approach as beneficial for the patient population (Anaya et al., 2012; Chen et al., 2011; Leblanc et al., 2012; Rayment et al., 2012; Thornton et al., 2012). During a qualitative study, ED nurses expressed a high level of satisfaction with

administering HIV rapid tests (4.6 on a scale of 1–5); however, some ED providers considered that screening activities fell outside the scope of their duties, although the exact number that held this belief was not specified in the results (Chen et al., 2011). In 5 other EDs where HIV screening was considered to be an essential mission of emergency care, they were eager to put the screening process into practice (18 of 25 interviewed staff, including 15 nurses) (Leblanc et al., 2012). In this study, the majority of nurses considered that nurse-driven HIV screening confirmed the profession's mandate in the fields of preventative care and public health care.

In addition to nurse participation in and enthusiasm for the screening process, its implementation was facilitated by the ease of HIV test administration, the possibility of structuring rapid testing during nonpeak hours, the provider interest in HIV and prevention, and a multidisciplinary approach with the involvement of managers and other health care staff (Chen et al., 2011; d'Almeida et al., 2013; Leblanc et al., 2012).

Nine studies documented organisational barriers, such as insufficient time, legal limitations, lack of knowledge of recommendations and costs (Anaya et al., 2013; Clerk et al., 2013; Costello et al., 2013; d'Almeida et al., 2013; deMarco et al., 2012; McNaghten et al., 2014; Mumma and Suffoletto, 2011; Walensky et al., 2011; White et al., 2009). Additional major barriers for staff members were the concern over delivering a positive test result (Hecht et al., 2011; Leblanc et al., 2012; Thornton et al., 2012) and uneasiness when discussing sensitive topics, such as risk factors, with patients or discomfort with maintaining confidentiality (Anaya et al., 2012; Arbelaez et al., 2012; Chen et al., 2011; Hecht et al., 2011; Kinsler et al., 2013; Rayment et al., 2012; Thornton et al., 2012). The stigma and discrimination associated with HIV were also viewed as a barrier to the offer and acceptance of HIV testing, in particular before the implementation of the HIV screening intervention (Anaya et al., 2012; Hecht et al., 2011; Thornton et al., 2012). In Thornton et al.'s qualitative study (2012), the staff had anticipated that patients might feel stigmatised by having a proposition of HIV screening. The study revealed, however, that no such perception was found. Provision of HIV testing in a non-specialist setting was viewed as a possible tool to reduce HIV-related stigma among patients and healthcare professionals alike.

4.5. Long-term implementation of nurse-driven HIV screening

Given these barriers, the feasibility of implementing nurse-driven HIV screening over the long term remains an open question. In 5 studies that were conducted in EDs, neither nurses nor other members of the staff undertook the responsibility of systematically testing every patient, even though they had acquired the skills and responsibilities to do so (Arbelaez et al., 2012; Casalino et al., 2012; d'Almeida et al., 2013; Knapp et al., 2011; Thornton et al., 2012). One cross-sectional study showed that only 55% of emergency providers (including 43% of nurses) were supportive of routine HIV screening at six months and that only 38% were willing to offer the HIV test most or all

of the time (Arbelaez et al., 2012). Two studies showed that the proposal rate decreased over time. During a year-long interventional study, the proposal rate decreased from 10.6% during the first 3 months to 2.5% during the last 3 months. According to the authors, this was likely because the ED teams were not convinced of the program's utility and the lack of reinforcement during the study (Casalino et al., 2012). The same downward trend was found by d'Almeida et al., who covered 29 EDs. Only 1 study, which was conducted in an outpatient clinic, showed an increase in HIV testing 1 year after the introduction of nurse-driven screening (46.6 at year 1 vs. 79.2 at year 2, $p < 0.0001$) (Knapp et al., 2011). The authors did not explore the reasons for this increase.

According to half of the nurses who were interviewed in Leblanc et al.'s (2012) study, nurse-driven HIV screening in EDs was possible on a wider scale over the long-term but would have been more feasible if it had targeted a specific patient population. The study that evaluated the targeted strategy did not evaluate this aspect (Haukoos et al., 2013). Thornton et al. (2012) showed different results, suggesting that staff perceptions towards targeted HIV screening should be further explored.

5. Discussion

To our knowledge, this is the first systematic review to evaluate nurse-driven HIV screening. In the past decade, such screening has been generalised in various health care settings following the publication of national recommendations (BHIVA, 2008; CDC, 2006; MSS, 2010).

The review showed that nursing teams from non-specialised units, such as EDs, were involved in routine screening. The ED setting was predominant due to its high patient flow and broad population spectrum (White et al., 2009), including low-income groups, uninsured individuals and minorities, which have a higher risk of undiagnosed HIV infection. An adjustment of practice standards was often required to allow nurses to order and administer tests and to deliver results, particularly in France, where the government centrally regulates the profession.

Interestingly, only a few studies examined whether test offering, acceptance and delivery rates varied according to who offered to perform the test (e.g., nurse, physician, counsellor). In those studies, nurse-driven HIV screening tended to increase test offering, acceptance and delivery rates. The current review showed that nurses were in a unique position to reach a large patient population (Anaya et al., 2012; Costello et al., 2013; Hack et al., 2013; Herbert et al., 2012; Knapp et al., 2011; Leblanc et al., 2012). Nevertheless, only half of the studies (56%) had a control group and 4 studies were RCTs which were single-centre or took place in few centres.

Nurse and support staff perceptions were not consistently evaluated. Only 2 studies, 1 in the United States and 1 in France, analysed the interviews that were conducted with physicians separately from those conducted with nurses. However, Anaya et al. (2013) and Costello et al. (2013) mentioned that further studies on staff acceptance of nurse-driven HIV screening were under way. Barriers such as staffing, workload and, most likely, the lack of available

evidence demonstrating the public health benefits of a routine screening strategy, have hindered its long-term implementation (d'Almeida et al., 2012; Haukoos, 2012; McNaghten et al., 2014; White et al., 2009). Other models of nurse-driven HIV screening might therefore be interesting to investigate, as would health care provider perceptions. Indeed, recent studies have demonstrated the necessity of evaluating the efficacy of a more targeted strategy (Haukoos et al., 2013; Lyons et al., 2013), which could be conducted by nurses (Haukoos et al., 2013).

One of the limitations of the present review is that the results of the studies were not easy to combine given the heterogeneity of study design, objectives, comparison group, sample size, patient eligibility and outcomes. In addition, the selected studies did not provide precise information on nurse population characteristics or the evolution of the nursing scope of practice in each country. However, the heterogeneity of the results was limited because the literature search was narrowed to only three countries, although there was an over-representation of studies conducted in the United States. Despite differences in screening organisation and national differences in health care delivery models, these three countries have similar recommendations regarding HIV screening in health care facilities. Although the findings of this review showed that nurses achieved better results than other health care professionals, there is no evidence justifying why nurses were more effective, nor is there sufficient evaluation of associated costs. Moreover, the introduction of nurse-driven HIV screening was often combined with the simplification of pre-test counselling (Christianson et al., 2010; Rogstad et al., 2003; Simpson et al., 1999) as recommended by national and international guidelines (CDC, 2006; MSS, 2010; WHO, 2007) and with the introduction of the rapid testing method, which has the advantage of timely result disclosure. Therefore, the increase in testing rates might have been the result of the test being offered by a nurse, of a less time consuming testing process, or of the introduction of the rapid testing method itself. However, in three studies, counselling associated with laboratory testing was used in the two groups (nurse-driven strategy and comparison group) (Anaya et al., 2008; Cohan et al., 2008; Herbert et al., 2012). In another study, pre-test discussion with laboratory testing was compared in both groups (Clerk et al., 2013). In those 4 studies, testing rates supported nurse-driven HIV screening. Those results suggest that the contribution of nurses is not only related to the replacement of pre-test counselling with pre-test discussion or to the introduction of point of care testing.

The systematic review supports the implementation of HIV screening performed by nurses, which has been shown to be more effective than screening performed by other healthcare professionals. However, it also demonstrates that there is a need for additional research, particularly for controlled clinical trials, in order to better evaluate the contribution of nurses to HIV screening and to conclude on the most effective and feasible strategy. Haukoos et al. (2011) reached a similar conclusion in a systematic review on HIV testing in EDs. As this review indicates, the generalisation of HIV testing could nonetheless allow

nurses to play a central role in reaching at risk individuals that might otherwise go undiagnosed. In countries with concentrated HIV epidemics, such as the United Kingdom, the United States and France, their role in HIV screening follows the trend of diversifying nursing responsibilities (Berland, 2003; Delamaire and Lafortune, 2010), specifically in the context of preventive health (Bourgueil et al., 2006). The investigation of the requirements for wide-scale implementation of nurse-driven HIV screening could therefore lead to such screening becoming part of core nursing practice in a variety of health care services and thus expand the reach of public health programmes.

Acknowledgments

The authors would like to express their gratitude to Pr David Richards for contributing expertise and advice.

This research was supported through the authors' involvement in the European Science Foundation Research Network Programme 'REFLECTION' – 09-RNP-049.

Conflict of interest: None declared.

Funding: None.

Ethical approval: Not applicable.

References

- Anaya, H.D., Bokhour, B., Feld, J., Golden, J.F., Asch, S.M., Knapp, H., 2012. Implementation of routine rapid HIV testing within the U.S. Department of Veterans Affairs Healthcare System. *J. Healthc. Qual.* 34 (5), 7–14.
- Anaya, H.D., Butler, J.N., Solomon, J.L., Knapp, H., Hoang, T., Kan, V., Rodriguez-Barradas, M.C., Hare, K.A., Kertz, B., Bokhour, B., 2013. Implementation of nurse-initiated rapid HIV testing at high-prevalence primary care sites within the U.S. Veterans Affairs Health Care System. *Sex. Transm. Dis.* 40 (4), 341–345.
- Anaya, H.D., Hoang, T., Golden, J.F., Goetz, M.B., Gifford, A., Bowman, C., Osborn, T., Owens, D.K., Sanders, G.D., Asch, S.M., 2008. Improving HIV screening and receipt of results by nurse-initiated streamlined counseling and rapid testing. *J. Gen. Intern. Med.* 23 (6), 800–807.
- Anderson, B.L., Simhan, H.N., Landers, D.V., 2004. Improving universal prenatal screening for human immunodeficiency virus. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 12 (3–4), 115–120.
- Anderson, J.E., Koenig, L.J., Lampe, M.A., Wright, R., Leiss, J., Saul, J., 2005. Achieving universal HIV screening in prenatal care in the United States: provider persistence pays off. *AIDS Patient Care STDs* 19 (4), 247–252.
- Arbelaez, C., Wright, E.A., Losina, E., Millen, J.C., Kimmel, S., Dooley, M., Reichmann, W.M., Mikulinsky, R., Walensky, R.P., 2012. Emergency provider attitudes and barriers to universal HIV testing in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 42 (1), 7–14.
- Berland, Y., 2003. *Coopération des professions de santé: le transfert de tâches et de compétences.* Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées, France.
- BHIVA, 2008. UK national guidelines for HIV testing. In: BHIVA guidelines. Retrieved on 18/11/2014 from <http://www.bhiva.org/HIVTesting2008.aspx>.
- Bourgueil, Y., Marek, A., Mousques, J., 2006. Practice, role and position of nurses in primary care in six European countries, in Ontario and in Quebec. *Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé*, pp. 57.
- Carey, M.P., Coury-Doniger, P., Senn, T.E., Venable, P.A., Urban, M.A., 2008. Improving HIV rapid testing rates among STD clinic patients: a randomized controlled trial. *Health Psychol.* 27 (6), 833–838.
- Casalino, E., Bernot, B., Bouchaud, O., Chakib Alloui, C., Choquet, C., Bouvet, E., Damond, F., Firmin, S., Delobelle, A., Ename Nkoumazok, B., Der Sahakian, G., Viard, J.-P., Zak Dit Zbar, O., Aslangul, E., Krivine, A., Zundel, J., Ghosn, J., Nordmann, P., Claessens, Y.-E., Tah, T., Riou, B., Gautheret-Dejean, A., Katlama, C., Hausfater, P., Brun-Vézinet, F., Costagliola, D., 2012. Twelve months of routine HIV screening in

- 6 emergency departments in the Paris area: Results from the ANRS URDEP study. *PLoS ONE* 7 (10), e46437.
- Cazein, F., Lot, F., Pillonel, J., Pinget, R., Bousquet, V., Le Strat, Y., Le Vu, S., Leclerc, M., Benyelles, L., Haguy, H., Brunet, S., Thierry, D., Barin, F., Semaille, C., 2010. Surveillance de l'infection à VIH-SIDA en France. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 45–46, 467–472.
- CDC, 2006. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), pp. 1–17. Retrieved on 18/11/2014 from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>.
- Chen, J.C., Goetz, M.B., Feld, J.E., Taylor, A., Anaya, H.D., Burgess, J., Flores, R.M., Gidwani, R.A., Knapp, H., Ocampo, E.H., Asch, S.M., 2011. A provider participatory implementation model for HIV testing in an ED. *Am. J. Emerg. Med.* 29 (4), 418–426.
- Christianson, M., Berglin, B., Johansson, E.E., 2010. 'It should be an ordinary thing' – a qualitative study about young people's experiences of taking the HIV-test and receiving the test result. *Scand. J. Caring Sci.* 24 (4), 678–683.
- Clerk, N., Antunes, G., Williams, J., Dibble, W., 2013. Improving the uptake of HIV testing in patients with tuberculosis. *Br. J. Nurs.* 22 (11), 634–637.
- Cohan, D., Sarnquist, C., Gomez, E., Feakins, C., Maldonado, Y., Zetola, N., 2008. Increased uptake of HIV testing with the integration of nurse-initiated HIV testing into routine prenatal care. *J. Acq. Immune Defic. Syndr.* 49 (5), 571–573.
- Cohen, M.S., Chen, Y.Q., Mc Cauley, M., Gamble, T., Hoesneipour, M.C., Kumarasamy, N., Hakim, J.G., Kumwenda, J., Grinsztejn, B., Pilotto, J.H.S., Godbole, S.V., Mehendale, S., Chariyalertsak, S., Santos, B.R., Mayer, K.H., Hoffman, I.F., Eshleman, S., Piwowar-Manning, E., Wang, L., Makhema, J., Mills, L.A., de Bruyn, G., Sanne, I., Eron, J., Gallant, J., Havlir, D., Swindells, S., Ribaudo, H., Elharrar, V., Burns, D., Taha, T.E., Nielsen-Saines, K., Celentano, D., Essex, M., Fleming, T.R., 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 365 (6), 493–505.
- Costello, J.F., Sliney, A., MacLeod, C., Carpentier, M., Garofalo, R., Flanagan, T., 2013. Implementation of routine HIV testing in an acute care hospital in Rhode Island: a nurse-initiated opt-out pilot project. *J. Assoc. Nurs. AIDS Care* 24 (5), 460–468.
- Cunningham, C., Doran, B., DeLuca, J., Dyksterhouse, R., Asgary, R., Sacajiu, G., 2009. Routine opt-out testing in an urban community health center. *AIDS Patient Care STDs* 23 (8), 619–623.
- d'Almeida, K.W., Kerzick, G., de Truchis, P., Le Vu, S., Pateron, D., Renaud, B., 2012. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch. Intern. Med.* 172 (1), 12–20.
- d'Almeida, K.W., Pateron, D., Kierzek, G., Renaud, B., Semaille, C., de Truchis, P., Simon, F., Leblanc, J., Lert, F., Le Vu, S., Crémieux, A.-C., 2013. Understanding providers' offering and patients' acceptance of HIV screening in emergency departments: a multilevel analysis. *ANRS 95008, Paris, France. PLOS ONE* 8 (4), e62686.
- Delamair, M., Lafortune, G., 2010. Nurses in advanced roles: a description and evaluation of experiences in 12 developed countries: OECD Health Working Papers 54.
- deMarco, R.F., Gallagher, D., Bradley-Springer, L., Jones, S.G., Visk, J., 2012. Recommendations and reality: perceived patient, provider, and policy barriers to implementing routine HIV screening and proposed solutions. *Nurs. Outlook* 60 (2), 72–80.
- Dixon-Woods, M., Agarwal, S., Jones, D., Young, B., Sutton, A., 2005. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *J. Health Serv. Res. Policy* 45–53.
- Hack, C.M., Scarfi, C.A., Sivitz, A.B., Rosen, M.D., 2013. Implementing routine HIV screening in an urban pediatric emergency department. *Pediatric Emerg. Care* 29 (3), 319–323.
- Handy, P., Pattman, R.S., Richards, J., 2006. 'I'm OK? Evaluation of a new walk-in quick-check clinic. *Int. J. STD AIDS* 17 (10), 677–680.
- Haukoos, J.S., 2012. The impact of nontargeted HIV screening in emergency departments and the ongoing need for targeted strategies. *Arch. Intern. Med.* 172 (1), 20–22.
- Haukoos, J.S., Hopkins, E., Bender, B., Sasson, C., Al-Tayyib, A.A., Thrun, M.W., Consortium, D.E.D.H.T.R., 2013. Comparison of enhanced targeted rapid HIV screening using the Denver HIV risk score to nontargeted rapid HIV screening in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 61 (3), 353–361.
- Haukoos, J.S., Hopkins, E., Conroy, A.A., Silverman, M., Byyny, R.L., Eisert, S., Thrun, M.W., Wilson, M.L., Hutchinson, A.B., Forsyth, J., Johnson, S.C., Heffelfinger, J.D., 2010. Routine opt-out HIV screening and detection of HIV infection in emergency department patients. *J. Am. Med. Assoc.* 304 (3), 284–292.
- Haukoos, J.S., White, D.A., Lyons, M.S., Hopkins, E., Calderon, Y., Kalish, B., Rothman, R.E., 2011. Operational methods of HIV testing in emergency departments: a systematic review. *Ann Emerg Med* 58 (1 Suppl. 1), S96–S103.
- Hecht, C.R., Smith, M.D., Radonich, K., Kozlovskaya, O., Totten, V.Y., 2011. A comparison of patient and staff attitudes about emergency department-based HIV testing in 2 urban hospitals. *Ann. Emerg. Med.* 58 (1 (Suppl. 1)), S28–32.e21–24.
- Herbert, R., Ashraf, A.N., Yates, T.A., Spriggs, K., Malinnag, M., Durward-Brown, E., Phillips, D., Mewse, E., Daniel, A., Armstrong, M., Kidd, I.M., Waite, J., Wilks, P., Burns, F., Bailey, R., Brown, M., 2012. Nurse-delivered universal point-of-care testing for HIV in an open-access returning traveller clinic. *HIV Med.* 13 (8), 499–504.
- Hing, E., Uddin, S., 2011. Centers for Disease Control and Prevention. Physician Assistant and Advance Practice Nurse Care in Hospital Outpatient Departments: United States, 2008–2009 National Center for Health Statistics, pp. 1–8 NCHS Data Brief 77 (Nov.).
- Kassai, B., Sonie, S., Shah, N., Boissel, J.P., 2006. Literature search parameters marginally improved the pooled estimate accuracy for ultrasound in detecting deep venous thrombosis. *J. Clin. Epidemiol.* 59 (7), 710–714.
- Kinsler, J.J., Sayles, J.N., Cunningham, W.E., Mahajan, A., 2013. Preference for physician vs. nurse-initiated opt-out screening on HIV test acceptance. *AIDS Care* 25 (11), 1442–1445.
- Knapp, H., Anaya, H.D., Feld, J.E., Hoang, T., Goetz, M.B., 2011. Launching nurse-initiated HIV rapid testing in Veterans Affairs primary care: a comprehensive overview of a self-sustaining implementation. *Int. J. STD AIDS* 22 (12), 734–737.
- Kropp, R.Y., Sarnquist, C.C., Montgomery, E.T., Ruiz, J.D., Maldonado, Y.A., 2006. A comparison of perinatal HIV prevention opportunities for Hispanic and non-Hispanic women in California. *AIDS Educ. Prev.* 18 (5), 430–443.
- Lanoy, E., Mary-Krause, M., Tattevin, P., Perbost, I., Poizot-Martin, I., Dupont, C., 2007. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir. Ther.* 12 (1), 89–96.
- Leblanc, J., d'Almeida, K.W., Lert, F., Crémieux, A.-C., 2012. Participation of healthcare staff and nurse autonomy for HIV/AIDS screening. *Rech. Soins Infirmiers* 108, 43–52.
- Lucas, P.J., Baird, J., Arai, L., Law, C., Roberts, H.M., 2007. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med. Res. Methodol.* 7, 4.
- Lyons, M.S., Lindsell, C.J., Ruffner, A.H., Wayne, D.B., Hart, K.W., Sperling, M.I., Trott, A.T., Fichtenbaum, C.J., 2013. Randomized comparison of universal and targeted HIV screening in the emergency department. *J. Acq. Immune Def. Syndr.* 64 (3), 315–323.
- McDonald, A.L., Langford, I.H., Boldero, N., 1997. The future of community nursing in the United Kingdom: district nursing, health visiting and school nursing. *J. Adv. Nurs.* 26 (2), 257–265.
- McNaghten, A.D., Valverde, E.E., Blair, J.M., Johnson, C.H., Freedman, M.S., Sullivan, P.S., 2014. Routine HIV testing among providers of HIV care in the United States, 2009. *PLOS ONE* 8 (1), e51231.
- Middleton, J., 1989. Voluntary HIV-screening at the first prenatal visit. *J Nurse Midw.* 34 (6), 349–351.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., The PRISMA Group, 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339, b2700, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>.
- MSS, 2009. Arrêté du 31 juillet 2009 relatif au diplôme d'Etat d'infirmier. Retrieved on 18/11/2014 from <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020961044>.
- MSS, 2010. Plan national de lutte contre le VIH-Sida et les IST, pp. 2010–2014. Retrieved on 18/11/2014 from http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf.
- Mumma, B.E., Suffoletto, B.P., 2011. Less encouraging lessons from the front lines: barriers to implementation of an emergency department-based HIV screening program. *Ann. Emerg. Med.* 58 (1 (Suppl. 1)), S44–S48.
- Munday, P.E., Allan, A., Hearne, S., Gubbay, A., 2005. The role of the nurse in screening asymptomatic male and female patients in a sexual health clinic. *Int. J. STD & AIDS* 16 (4), 281–283.
- Pluye, P., Robert, E., Cargo, M., Bartlett, G., O' Cathain, A., Griffiths, F., Boardman, F., Gagnon, M.P., Rousseau, M.C., 2011. Proposal: A mixed methods appraisal tool for systematic mixed studies reviews. Retrieved on 18/11/2014 from <http://mixedmethodsappraisaltoolpublic.pbworks.com>. Archived by WebCiteU at <http://www.webcitation.org/5tTRtC9yJ>.

- Rayment, M., Thornton, A., Mandalia, S., Elam, G., Atkins, M., Jones, R., Nardone, A., Roberts, P., Tenant-Flowers, M., Anderson, J., Sullivan, A.K., 2012. HIV testing in non-traditional settings – the HINTS study: a multi-centre observational study of feasibility and acceptability. *PLoS ONE* 7 (6), e39530.
- Rogstad, K.E., Bramham, L., Lowbury, R., Kinghorn, G.R., 2003. Use of a leaflet to replace verbal pretest discussion for HIV: effects and acceptability. *Sex. Transm. Infect.* 79 (3), 243–245.
- Simpson, W.M., Johnstone, F.D., Boyd, F.M., Goldberg, D.J., Hart, G.J., Gormley, S.M., Hamilton, B.A., 1999. A randomised controlled trial of different approaches to universal antenatal HIV testing: uptake and acceptability and annex: antenatal HIV testing – assessment of a routine voluntary approach. *Health Technol. Assess.* 3 (4), 1–112.
- Stanley, J.M., Werner, K.E., Apple, K., 2009. Positioning advanced practice registered nurses for health care reform: consensus on APRN regulation. *J. Prof. Nurs.* 25 (6), 340–348.
- Thornton, A.C., Rayment, M., Elam, G., Atkins, M., Jones, R., Nardone, A., Roberts, P., Tenant-Flowers, M., Anderson, J., Sullivan, A.K., Group, H.S., 2012. Exploring staff attitudes to routine HIV testing in non-traditional settings: a qualitative study in four healthcare facilities. *Sex. Transm. Infect.* 88 (8), 601–606.
- Walensky, R.P., Reichmann, W.M., Arbelaez, C., Wright, E., Katz, J.N., Seage 3rd, G.R., Safren, S.A., Hare, A.Q., Novais, A., Losina, E., 2011. Counselor- versus provider-based HIV screening in the emergency department: results from the universal screening for HIV infection in the emergency room (USHER) randomized controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 58 (1 (Suppl. 1)), S126–132.e121–124.
- Walter, E.B., Lampe, M.A., Livingston, E., Royce, R.A., 1998. How do North Carolina prenatal care providers counsel and test pregnant women for HIV? Survey measures knowledge of HIV testing benefits. *N. C. Med. J.* 59 (2), 105–109.
- White, D.A., Scribner, A.N., Schulden, J.D., Branson, B.M., Heffelfinger, J.D., 2009. Results of a rapid HIV screening and diagnostic testing program in an urban emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 54 (1), 56–64.
- WHO, 2007. *Guidance on Provider-Initiated HIV Testing and Counselling in Health Facilities*. WHO, Geneva, pp. 6.

ANNEXE 2 : ARTICLE 2

STUDY PROTOCOL

Open Access



The impact of nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: study protocol for the DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial

Judith Leblanc^{1,2*}, Alexandra Rousseau³, Gilles Hejblum⁴, Isabelle Durand-Zaleski^{5,6,7}, Pierre de Truchis⁸, France Lert⁹, Dominique Costagliola⁴, Tabassome Simon^{10,11} and Anne-Claude Crémieux^{8,12}

Abstract

Background: In 2010, to reduce late HIV diagnosis, the French national health agency endorsed non-targeted HIV screening in health care settings. Despite these recommendations, non-targeted screening has not been implemented and only physician-directed diagnostic testing is currently performed. A survey conducted in 2010 in 29 French Emergency Departments (EDs) showed that non-targeted nurse-driven screening was feasible though only a few new HIV diagnoses were identified, predominantly among high-risk groups. A strategy targeting high-risk groups combined with current practice could be shown to be feasible, more efficient and cost-effective than current practice alone.

Methods/Design: DICI-VIH (acronym for nurse-driven targeted HIV screening) is a multicentre, cluster-randomized, two-period crossover trial. The primary objective is to compare the effectiveness of 2 strategies for diagnosing HIV among adult patients visiting EDs: nurse-driven targeted HIV screening combined with current practice (physician-directed diagnostic testing) versus current practice alone. Main secondary objectives are to compare access to specialist consultation and how early HIV diagnosis occurs in the course of the disease between the 2 groups, and to evaluate the implementation, acceptability and cost-effectiveness of nurse-driven targeted screening. The 2 strategies take place during 2 randomly assigned periods in 8 EDs of metropolitan Paris, where 42 % of France's new HIV patients are diagnosed every year. All patients aged 18 to 64, not presenting secondary to HIV exposure are included. During the intervention period, patients are invited to fill a 7-item questionnaire (country of birth, sexual partners and injection drug use) in order to select individuals who are offered a rapid test. If the rapid test is reactive, a follow-up visit with an infectious disease specialist is scheduled within 72 h. Assuming an 80 % statistical power and a 5 % type 1 error, with 1.04 and 3.38 new diagnoses per 10,000 patients in the control and targeted groups respectively, a sample size of 140,000 patients was estimated corresponding to 8,750 patients per ED and per period. Inclusions started in June 2014. Results are expected by mid-2016.

(Continued on next page)

* Correspondence: judith.leblanc@aphp.fr

¹Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Clinical Research Center of East of Paris (CRC-Est), F75012 Paris, France

²Université Paris Saclay - Université Versailles Saint-Quentin, Doctoral School of Public Health (EDSP), UMR 1173, F92380 Garches, France

Full list of author information is available at the end of the article



(Continued from previous page)

Discussion: The DICI-VIH study is the first large randomized controlled trial designed to assess nurse-driven targeted HIV screening. This study can provide valuable information on HIV screening in health care settings.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT02127424 (29 April 2014).

Keywords: Decision support techniques, Emergency service, Hospital, HIV, HIV infections, Mass screening, Nurses, Nursing, Prevention and control, Randomized controlled trial, Risk factors

Background

Optimizing HIV screening and reducing late diagnosis remain challenging issues in most countries [1–4]. Indeed, late HIV diagnosis is associated with increased mortality [5]. Moreover, the early introduction of antiretroviral treatment provides net benefits on both morbidity and mortality and reduces secondary transmission [6–8].

In France, although 5 million HIV screening tests are performed each year [9], 25 % of new HIV diagnoses were discovered at a late stage in 2013 (<200 CD4/mm³ or AIDS stage) [1]. Until 2010, screening strategies aimed to encourage voluntary testing in specialist clinics or through a primary care physician. In 2010, mirroring what had already been suggested in other countries [10, 11], national recommendations encouraged French healthcare staff to conduct non-targeted screening among the 15 to 70 year old population, in order to reach patients who wouldn't voluntarily get tested [12, 13]. In this context, nurses were given the possibility of offering, performing and delivering the result of an HIV rapid test [14].

A study conducted in the metropolitan Paris area evaluated the effectiveness of nurse-driven non-targeted HIV screening in 29 public hospital Emergency Departments (EDs) [15]. EDs were considered to be an ideal setting to evaluate HIV screening strategies as they receive an average of 18.5 million visits annually, representing over 25 % of the general population, including low-income groups, the uninsured and other minorities at highest risk of HIV exposure [16]. This study concluded that non-targeted HIV screening was feasible and well accepted by patients [15, 17]. However, only 18 patients out of 12,754 tested patients were newly diagnosed, yielding a prevalence of 0.14 % (95 % CI [0.08 %–0.22 %]). These patients belonged to the highest risk groups (i. e. men who have sex with men (MSM), immigrants from generalized epidemic areas). These results and those from other studies conducted in France, in the United States and the United Kingdom showed that non-targeted screening was feasible in health care settings and that it provided a means to reach a large number of patients [18–20]. Nevertheless, the corresponding effectiveness in diagnosing HIV is subject to debate [15, 18, 21–23].

Studies evaluating nurse-driven HIV screening, compared to screening performed by other health care staff, showed a trend in higher test offering, better acceptance and higher delivery rates with the implementation of nurse-driven HIV screening [24]. However, a progressive decrease in test offering rates from nurses and other staff over time has been observed, most likely resulting from a loss of motivation related to the small number of new diagnoses, which were concentrated in patients at high risk of HIV exposure [20, 25, 26]. It has been suggested that nurse-driven HIV screening in EDs was possible on a wider scale over the long-term but would be more feasible if it targeted a specific patient population [27].

Recent studies conducted in the United States, the United Kingdom and Spain have supported targeted screening efforts [28–32]. Indeed, in these countries, the hidden epidemic is less prevalent than expected [33] and is, overall, concentrated in the highest risk groups [15, 18, 34, 35]. The studies showed that targeted screening was associated with identification of newly HIV diagnoses when compared to non-targeted screening [28, 31]. Only one study, conducted in a single centre, did not observe any benefit from using a targeted strategy [36]. However, in these studies, less than 50 % of the population identified as being at high risk of HIV exposure were actually tested [31, 36] and cost-effectiveness analysis was not always provided, thus requiring prospective multicentre trials with cost-effectiveness analysis.

Rationale for the study design

The DICI-VIH study (a French acronym for *Dépistage infirmier ciblé du VIH*, nurse-driven targeted HIV screening) is a multicentre, cluster-randomized two-period crossover trial comparing the effectiveness of targeted screening combined with current practice to that of current practice alone. Several study designs can be explored to evaluate the effectiveness of targeted screening in health care settings. It could be compared either to non-targeted screening or to current practice, which is most often limited to diagnostic testing. However, given both the low frequency of new diagnoses in non-

targeted screening strategies and the burden of its implementation, non-targeted screening is not likely to be carried out in France. Indeed, the results of a questionnaire submitted in February 2013 showed that none of the EDs included in the present study had adopted it. Moreover, studies show that non-targeted screening has not been implemented in the United States or in the United Kingdom several years after the publication of the recommendations [26, 31, 37, 38]. It therefore seems relevant to evaluate the effectiveness of a combined strategy of targeted screening and current practice in comparison with current practice alone in order to draw conclusions on whether or not it is worthwhile to recommend this strategy in EDs.

Individual randomization in each ED would require the intermittent involvement of nurses in targeted screening, raising practical and organizational concerns, as well as generalizability issues since a triage nurse would never be able to intermittently apply the targeted strategy. Therefore, a cluster-randomized design was chosen to compare the 2 strategies. The centres were selected based on the overall high risk of exposure to HIV of their patient populations (see Study settings) and were assumed to differ in terms of organization and care practices. Thus, a cluster-randomized two-period crossover design, in which all clusters apply each strategy over 2 distinct periods (the objective of the randomization process being to randomly assign which strategy is applied first in each cluster), enables the observation of matched-pair differences between the strategies within each ED [39, 40].

Primary objective

To compare the effectiveness of 2 strategies for diagnosing HIV among adult patients visiting EDs: nurse-driven targeted HIV screening combined with current practice (physician-directed HIV diagnostic testing) versus current practice alone.

Secondary objectives

The secondary objectives are to compare the 2 groups in terms of:

- Access to a specialist consultation within 3 months following the HIV diagnosis,
- Proportion of positive tests among tests performed,
- How early HIV diagnosis occurs in the course of the disease.

During the period with nurse-driven targeted HIV screening, the implementation of nurse-driven targeted HIV screening is described by the proposition rate and completion rate of the DICI-VIH questionnaire (Fig. 1), the rate of patients found to be at risk, the test offering

rate, the acceptance rate, the screening rate, the rate of positive tests and the evaluation of factors associated with patient refusal to be tested. During this period, the acceptability of nurse-driven targeted HIV screening by providers and patient perceptions of the process are assessed.

The costs and cost-effectiveness of the 2 strategies are also compared.

Methods

Study design

The DICI-VIH study is a multicentre ($n = 8$), cluster-randomized, two-period crossover trial.

The 2 strategies under comparison are:

- Current practice alone, consisting of physician-directed HIV diagnostic testing, which involves a medical interview and HIV test. This strategy is further referred to as the control strategy (Fig. 2).
- Nurse-driven targeted HIV screening combined with current practice. Nurse-driven targeted HIV screening by nurses consists in obtaining information on patient risk status from the DICI-VIH self-reported risk assessment questionnaire (Fig. 1) and, when applicable, offering, performing and delivering the result of a capillary HIV rapid test (Fig. 3). This strategy is further referred to as the intervention strategy.

EDs were identified before randomization. Eight EDs were selected and consented to participate (see Study settings). The randomization process assigned to each ED which strategy is to be applied in the first period (the alternative strategy being applied in the second period), with half of the clusters applying the control strategy in the first period, and the remaining half applying the intervention strategy (Fig. 2). The allocation schedule was computer generated. Both study periods are separated by a 4-week washout period. An equal number of participants had to be included in each centre for each period; thus the duration of the study periods vary per ED and per period.

Study outcomes

Primary outcome

The main outcome measure is the proportion of new HIV diagnoses among 18 to 64 year old patients presenting to the EDs (with the exception of those presenting secondary to HIV exposure) during the inclusion periods.

Secondary outcomes

The secondary outcomes are as follows:

PLEASE FILL OUT THIS QUESTIONNAIRE BY CHECKING THE SQUARE CORRESPONDING TO YOUR RESPONSE

1 Your are :

Male

Female

2 What are your month and year of birth :

Month Year

3 Where were you born?

Metropolitan France

Overseas France (DOM-TOM)

Europe (outside France)

Americas (North, South, Central)

Asia, Middle East

Oceania/Caribbean

North Africa

Sub-Saharan Africa

If you were not born in Metropolitan France, please specify your country of birth:

In what year did you arrive in France Metropolitan ?

4 During the past 10 years
Have you had a sexual partner born in one of the following regions?

Asia, Middle East Yes Non

North Africa Yes Non

Sub-Saharan Africa Yes Non

If yes, please specify the country/countries

5 At least once in your life
Have you injected an illicit drug?

Yes No

6 During the past 12 months
Have you had sexual relations with more than 5 partners?

Oui No

7 For the men only
Have you, at least once in your life, had sexual relations with a man?

Yes No

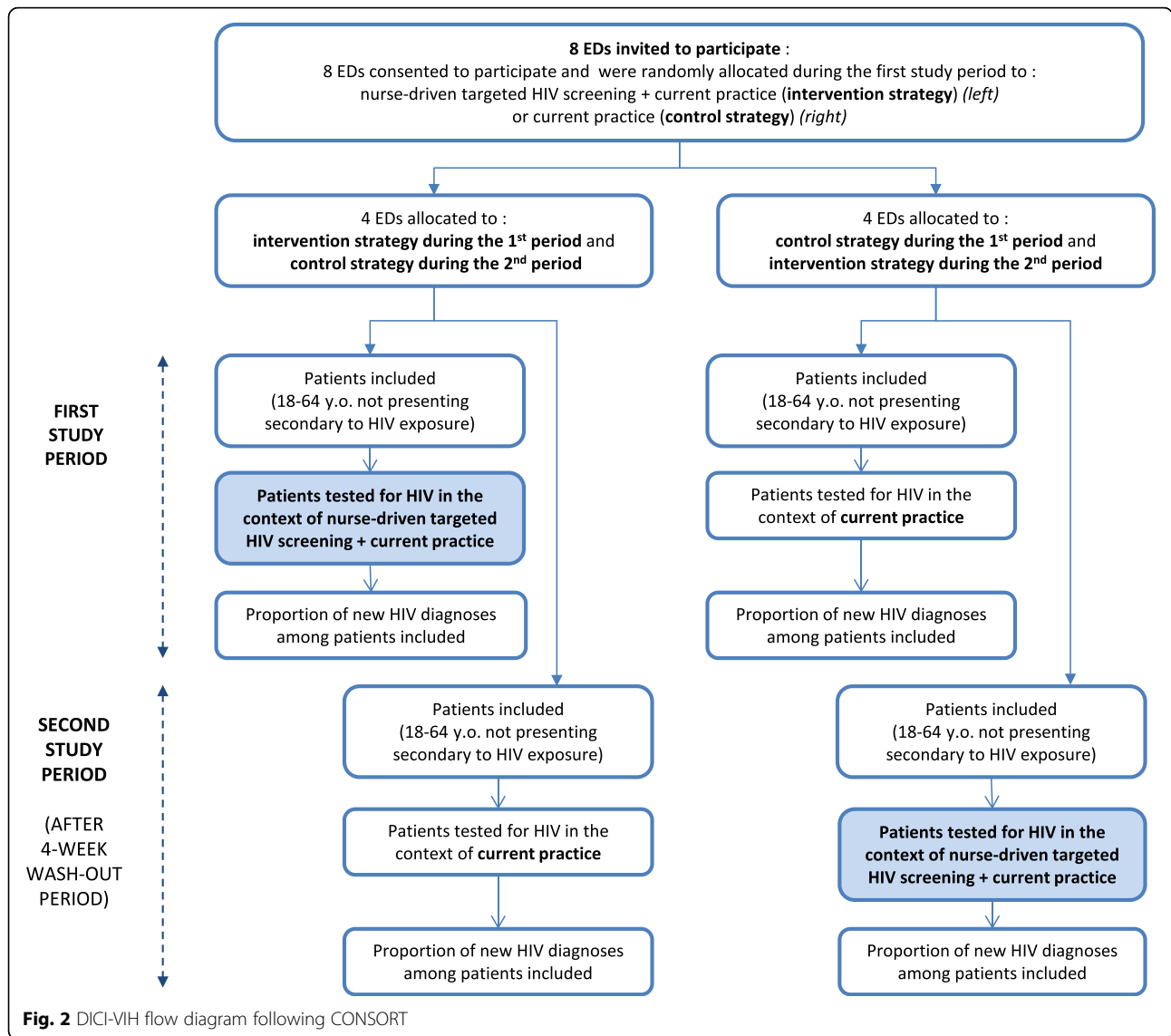
End of questionnaire;
thank you for your participation.

Fig. 1 DICI-VIH questionnaire

- Proportion of patients newly diagnosed HIV positive who present for a specialist consultation within the 3 months following the test among those newly diagnosed HIV positive,
- Proportion of new HIV diagnoses among tests performed,
- How early diagnosis occurs in the course of the disease, defined as the proportion of patients that are newly diagnosed with CD4 counts >200/mm³ with no HIV-related symptoms, CD4 counts >350/mm³ with no HIV-related symptoms, and CD4 counts >500/mm³ with no HIV-related symptoms.

During the intervention period, the implementation of nurse-driven targeted HIV screening strategy is described by:

- The distribution rate of the DICI-VIH questionnaire: number of distributed questionnaires among included patients unaware of their HIV status and whose clinical presentation is compatible with the completion of the questionnaire,
- The completion rate of the DICI-VIH questionnaire: number of questionnaires completed among included patients unaware of their HIV status and whose clinical presentation is compatible with the completion of the questionnaire,
- The rate of patients found to be at risk: number of patients found to be at risk among included patients who filled the questionnaire,
- The test offering rate: number of patients who were offered a rapid test by nurses among patients found to be at risk,



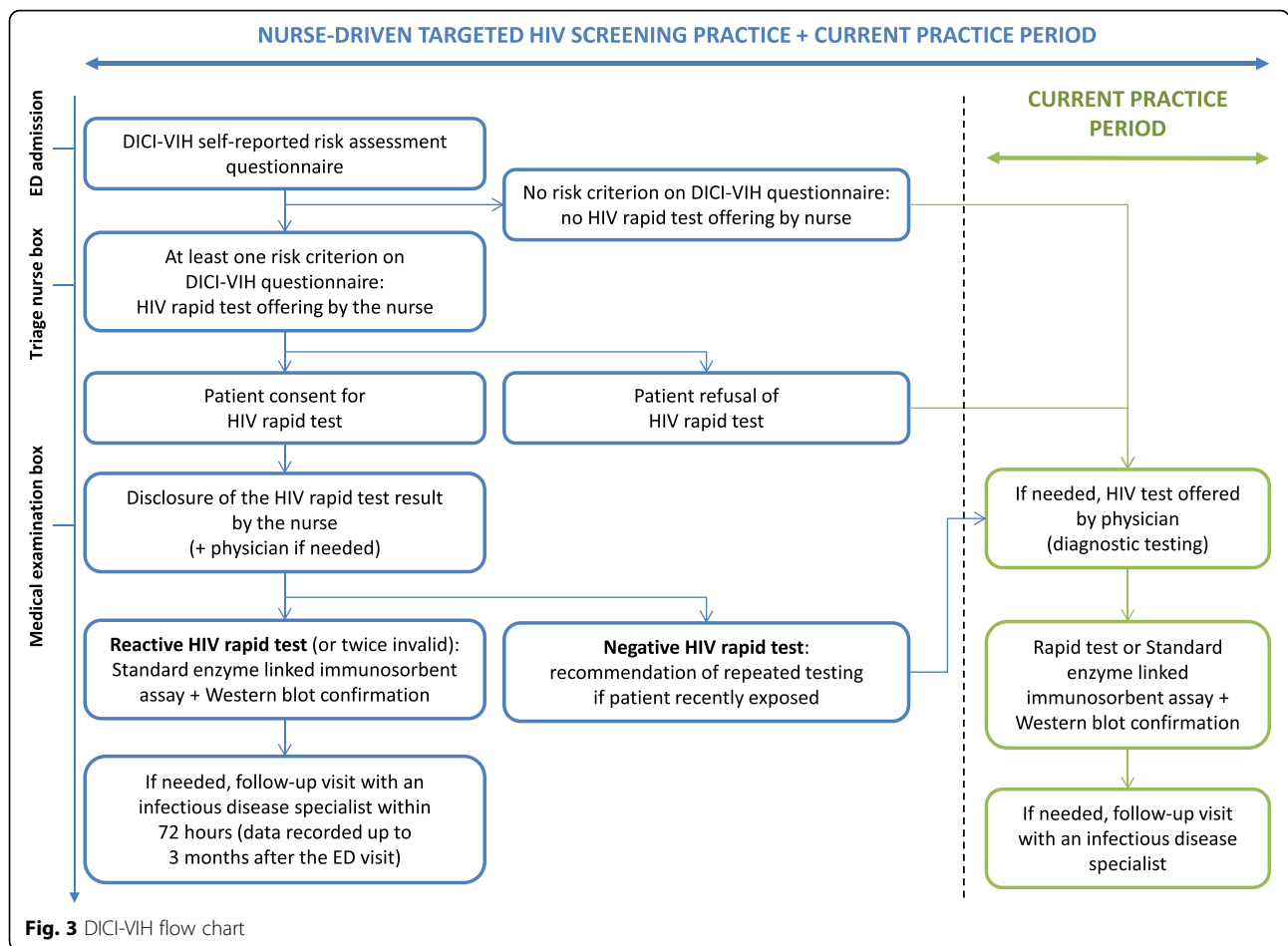
- The acceptance rate: number of patients who accepted to be tested among patients who were offered a rapid test,
- The screening rate: number of rapid tests performed by nurses among patients found to be at risk,
- The rate of positive tests and rate of confirmed positive tests among rapid tests performed by nurses,
- The factors associated with patient refusal to be tested.

During this period, the acceptability of nurse-driven targeted HIV screening by providers and patient perceptions of the process are described qualitatively, as detailed in section 9.

The costs and cost-effectiveness of each strategy are also evaluated and are detailed in section 9.

Study settings

The evaluation of nurse-driven targeted HIV screening is conducted in the metropolitan Paris area (*Ile-de-France*), which is one of the most affected regions of France, with 42 % of France's new HIV diagnoses annually [1, 9]. The selection of public hospital EDs was undertaken based on the overall high risk of exposure to HIV of their respective patient populations. Using the data from a previous study undertaken in 29 EDs reflecting the diversity of the ED settings in the Paris metropolitan area [15], 8 centres were selected as 8 % of their patients met the main targeted screening criteria (MSM, Sub Saharan African origin). The heads of the 8 EDs and their nurse supervisors were contacted and asked to participate by the research team. They all agreed to participate.



Study participants

All patients aged 18 to 64 consulting in the ED during the recruitment periods are included, with the exception of those presenting secondary to HIV exposure through sexual or blood contact of less than 48 h.

During the nurse-driven targeted HIV screening period, the DICI-VIH questionnaire is distributed to patients unaware of their HIV status and whose clinical presentation is compatible with providing consent and with the completion of the questionnaire (the questionnaire is not distributed to patients with acute life-threatening conditions, altered consciousness, severe neuropsychiatric disorders, language barriers or who are under arrest).

Study strategies

Control strategy

During the control period, the physician can offer to perform an HIV test (rapid test or standard enzyme linked immunosorbent assay and Western blot confirmation) based on the presence of HIV-related symptoms, following current practice (Fig. 3).

Intervention strategy

During the intervention period, the HIV rapid test is offered to patients identified as being at risk of HIV exposure based on their answers to the DICI-VIH questionnaire (at least 1 YES to the 5 following questions: lifetime exposure to male-to-male sexual contact, >5 sexual partners in the last 12 months, Sub-Saharan African origin or partner from a Sub-Saharan country in the last 10 years, lifetime injection drug use), Fig. 1. The triage nurse offers screening prior to the medical examination (Fig. 3).

Once the patient provides consent, the rapid test (VIKIA HIV1/2, bioMérieux, Marcy l’Etoile, France) is performed. If the result is reactive or if 2 sequential rapid test results are invalid, the nurse performs a blood draw for standard enzyme linked immunosorbent assay and Western blot confirmation. A follow-up visit with an infectious disease specialist (who has agreed to serve as a referral in the study) is arranged within 72 h. The infectious disease specialist can contact the patient by phone if he/she does not attend the initial appointment.

If the rapid test is negative, the nurse recommends repeating the test when exposure is recent.

If the triage nurse does not offer the test to a patient because he/she does not meet risk criteria or declines the test or if the triage nurse omits to offer it, the physician can offer an HIV test to patients presenting with HIV-related symptoms, following current practice.

Study procedures

Prior to the start of the intervention period with nurse-driven targeted screening, staff members (nurses, nurse supervisors, physicians, nurse assistants) of the corresponding ED will have participated in a 60-min training session organized by the research coordinator and an infectious disease specialist. The training session includes an educational lecture, an HIV rapid test demonstration, hands-on practice, and information about how to disclose test results, whether negative or reactive.

In each participating ED, the nurses are supported by a clinical research nurse or clinical research assistant and are responsible for daily patient inclusion and for collecting study data in the electronic case-report form (eCRF).

The research coordinator meets the ED teams bi-monthly to discuss any issues related to the protocol and to evaluate study progress. In addition, a one-page study newsletter is regularly given to the ED teams.

Designing the DICI-VIH self-reported risk assessment questionnaire

The DICI-VIH self-reported risk assessment questionnaire (Fig. 1), adapted to the French population, was designed in 2012 by an expert panel to help identify patients who have an increased probability of undiagnosed HIV infection. The questionnaire is based on variables associated with HIV infection (male-to-male sexual contact, multiple partners, country of birth and partner's country of birth, lifetime injection drug use) [35, 41, 42]. Question wording was similar to that used for the Denver score [31, 43] and in pre blood donation assessments (France, United States, United Kingdom) so as to ensure the questionnaire's acceptability.

To our knowledge, no score has been developed in France to predict the likelihood of unknown positive HIV status in the general population. Previous studies on non-targeted screening in metropolitan Paris failed to provide sufficient information to enable the building of such a score due to the small number of identified positive HIV cases [15, 20]. Furthermore, the scores and predictive factors published in the international literature cannot be used as they were most often developed in the United States and are not applicable to the French context [32, 43–51].

The DICI-VIH questionnaire was tested in February 2013 in one study centre. Participants completed the 7-item DICI-VIH questionnaire and a 6-item survey

assessing its acceptability on a 4 point-scale rating their understanding of- and comfort with the questions. This questionnaire was submitted to patients presenting to the ED during 3 half days in the same week. It was completed by 52 of the 54 patients (24 male, 30 female) who were invited to participate, with a response rate of 96 %. Only 2 patients refused to participate due to their clinical presentation, which was not compatible with the completion of the questionnaire. No difficulties in answering the questionnaire or issues of confidentiality were identified. Ninety-eight per cent of the participants (51/52) were comfortable with the questions and were willing to disclose their HIV risks knowing that the healthcare staff would see the information. Only 1 patient declared that he was not comfortable answering the question relating to male-to-male sexual contact. 18 % of patients disclosed at least 1 risk ($n = 2$ for male-to-male sexual contact, $n = 4$ for > 5 sexual partners, $n = 1$ for Sub Saharan African origin, $n = 1$ for partner from a Sub Saharan country, $n = 1$ for injection drug use).

Data collection and management

During both periods, general data of patient flow are collected on a daily basis in each centre by the research team on a paper CRF, including:

- Total number of patients,
- Number of patients aged 18 to 64 not presenting secondary to HIV exposure,
- Number of patients aged 18 to 64 not presenting secondary to HIV exposure who are tested for HIV (either rapid test or Standard enzyme linked immunosorbent assay) as ordered by a physician,
- Number of patients whose HIV diagnosis is confirmed to be positive by serology,
- Number of patients newly diagnosed HIV positive presenting for a specialist consultation and their characteristics (CD4 counts, viral load, HIV, HBV, HCV and Syphilis serological status and their clinical presentation). These data are downloaded with the help of the laboratory personnel in each hospital and the infectious disease specialist.

Additionally, during the nurse-driven targeted HIV period, data are also recorded by the research team on a paper CRF:

- Number of patients aged 18 to 64 not presenting secondary to HIV exposure, unaware of their HIV status and whose clinical presentation is compatible with the completion of the questionnaire,
- Number of patients who were distributed the DICI-VIH questionnaire and who filled it out,
- Number of patients found to be at risk,

- Number of patients found to be at risk and who were offered a rapid test by a nurse,
- Number of patients found to be at risk and tested by a nurse,
- Number of patients tested with a reactive rapid test (confirmed or not confirmed positive by serology),
- Number of patients whose HIV diagnosis is confirmed to be positive by serology.

With the help of the research team, nurses collect individual data from the DICI-VIH questionnaire (patient risk assessment on the patient page (Fig. 1) and offering rate, acceptance rate and screening rate on the nurse page) on an e-CRF. The quality of these data is controlled on site by the monitoring team.

Upon study completion, ED flow data, including patient baseline characteristics, degree of severity and time spent in the ED will be extracted from the electronic patient-level ED database.

A data manager collects all study data on a secure password-protected server. A quality team, independent from the coordination team, will perform an internal audit of data completeness and will ensure the individual data matches the data collected on the e-CRF.

Sample size

We assumed that the crossover design, which results in matched-pair data within each centre (increased statistical power of the comparison test), and the effect of the cluster study design (increased between-cluster variability decreasing the statistical power) cancel each other out, see [52] webappendix p1, [53].

The sample size calculation was performed with a comparison between 2 proportions with the hypothesis of superiority.

We hypothesize that, during the intervention period, the proportion of newly diagnosed HIV patients is similar to that found in non-targeted screening combined with current practice. Based on previous data [15], the proportion of new HIV diagnoses was expected at 1.04 and 3.38 per 10,000 patients, in the control strategy and in the intervention strategy respectively. Accordingly, a study sample of 140,000 patients which corresponds to the screening of 8,750 patients per centre and per period, would lead to a statistical power of 80 % with a 5 % two-sided type 1 error rate, using Fisher's exact test (Pass v11.0.1 software [54]).

Statistical analysis

The statistical analysis will follow the intention-to-treat approach. A statistical analysis report will be written to describe all the findings according to the CONSORT statement recommendations [55].

The baseline characteristics of centres and patients will be described for each intervention group. Categorical variables will be described as numbers and percentages. Continuous variables will be reported using means and standard deviations or medians and interquartile ranges.

For the primary outcome, we will use generalized linear mixed modelling (Poisson mixed model) to provide statistical estimates controlling for each cluster, with the strategy intervention as a fixed effect and clusters as a random effect. The impact of the implementation order of intervention and control organization in the 2 periods on this outcome will be assessed. Additional sensitivity analysis could be performed with a permutation test.

Given the low rate of false positive rapid tests, any missing value (reactive rapid test not confirmed) will be considered as a success (positive test) in the analysis. Additional sensitivity analyses will also consider missing values as 1) success in the intervention group (HIV+ diagnosis confirmed) and failure in the control group (HIV- diagnosis confirmed); 2) failure in the intervention group and success in the control group.

The secondary outcomes regarding the presentation of patients newly diagnosed HIV positive for specialist consultation within 3 months and the rate of positive tests will be compared in the 2 groups using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test when applicable. Any missing value for the rate of positive tests (reactive rapid test not confirmed) will be considered as a success (positive test).

Early diagnosis measured as the proportion of patients with CD4 counts $>200/\text{mm}^3$ with no HIV-related symptoms will be compared between the 2 groups using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test when applicable. The 2 other thresholds ($>350/\text{mm}^3$, $>500/\text{mm}^3$) with no HIV-related symptoms will also be explored. The missing values will not be replaced.

Results of the DICI-VIH questionnaires will be described.

Additional analyses

Factors associated with patient refusal of nurse-driven targeted HIV screening

In half the centres, all patients who have completed the DICI-VIH questionnaire, are at risk of HIV exposure and eligible for nurse-driven targeted HIV screening are considered over randomly selected 32-h observation periods of ED activity during 7 consecutive days. The patient characteristics reported in the DICI-VIH questionnaire, history of HIV testing and perceived HIV risk will be compared between patients refusing to be tested and patients accepting the rapid test in the

context of nurse-driven targeted HIV screening. A descriptive analysis of these data will be performed.

Patient perceptions of nurse-driven targeted HIV screening

The respondents' perceptions of the DICI-VIH questionnaire, of being offered an HIV rapid test, of result disclosure and of HIV screening in general are collected over a week-long period in 4 of the centres. The study team interviews all the patients who fill out the DICI-VIH questionnaire using a face-to-face questionnaire. A descriptive analysis of these data will be performed. The patients refusing to fill the DICI-VIH questionnaire are not considered in this study; this is a limitation of the evaluation.

Acceptability of nurse-driven targeted HIV screening by providers

The acceptability of nurse-driven targeted HIV screening by providers will be studied using an ethnographic approach (direct observation, in depth interviews and questionnaires). The objectives of this qualitative section are to 1) identify individual, team-related and structural factors that might influence the implementation of the intervention, 2) evaluate how the staff perceived the implementation of the strategy (during the trial and in routine practice) and 3) evaluate the nurse's role and involvement in the process.

In each centre, nurses answer a short questionnaire before and after the study completion in order to evaluate their perceptions of the intervention strategy and if/how their perceptions evolve after the study. The questions refer to nurse competences related to the intervention strategy and to the potential long-term implementation in EDs. In each centre, at the end of the study, individual in depth interviews with nurses, nurse assistants, nurse supervisors, physicians and directors of nursing practice are conducted in order to qualitatively collect their perceptions after the implementation of the evaluated strategy.

With the help of the questionnaires, in depth interviews and direct observation during the trial conducted by the research coordinator, factors influencing the participation in the nurse-driven targeted HIV screening are collected. These factors will be analysed in association with the centre's overall nurse test offering rate.

Cost and cost-effectiveness evaluation

The economic evaluation will have 3 phases: 1) estimation of the intervention strategy costs per patient tested through micro costing, 2) comparison of diagnostic costs with and without targeted screening, 3) estimation of an incremental cost-effectiveness ratio if the strategy with the greatest effectiveness also has the highest cost. In this case, the effectiveness of this strategy, compared to

the alternative strategy, will be expressed in terms of extra HIV patient newly diagnosed. If the intervention strategy shows both effectiveness and cost-effectiveness, we will consider modelling the impact on the epidemic's dynamics in Paris metropolitan area.

Organization of the trial

The study adheres to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) statement [56].

Ethical aspects

The study was approved by the *Ile-de-France XI* Committee for Patient Protection (No. 13084, January 21, 2014, N°IDRCB: 2013-AO1569-36) and by the French Data Protection Authorities responsible for database security (*Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS)* and *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)*).

Funding/support

The DICI-VIH study is funded by the *Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS France Recherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites)*, Paris, France. This work is supported by a grant from *Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)*, "Doctorat en recherche infirmière" programme, Paris, France. Rapid tests are provided free of charge by bioMérieux, Marcy l'Etoile, France. These 3 supporting entities have no involvement in the study design, data collection, analysis, interpretation, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Data monitoring

A data monitoring committee is established and brings together the contributors of the protocol, 2 external public health specialists and an ED nurse supervisor. This committee is involved in the organization of the trial and reviews the quality of the data collected. During the trial, the members can decide which measures to adopt in case of unforeseen circumstances.

Discussion

In countries with concentrated epidemics, targeted HIV screening strategies have not been sufficiently evaluated [31]. The DICI-VIH trial was designed to assess the effectiveness and cost-effectiveness of nurse-driven targeted HIV screening compared to routine practice in French EDs. To date, no multicentre randomized controlled trial has evaluated the effectiveness of targeted HIV screening compared to current practice in health care settings.

Several features of the trial are of particular interest. First, the trial will evaluate the feasibility of a targeting tool used by nurses on a large panel of patients in the context of EDs. Following the example of a previous study, which used a self-administered questionnaire [15], the present study is based on the DIC1-VIH self-reported risk assessment questionnaire, thus avoiding having to verbally ask patients personal and sensitive questions. Moreover, in order to minimize the impact of the screening strategy on the clinical care process, the questionnaire is distributed during patient admission and the triage nurses receive patients who have already filled out the DIC1-VIH questionnaire.

Secondly, this study enables the evaluation of the intervention's effectiveness as well as the staff's perceptions on the acceptability of the intervention by using a mixed method approach (quantitative and qualitative data). Indeed, both patient and staff perceptions of the intervention are necessary prerequisites for the successful implementation of a new HIV screening program [57].

Thirdly, in the context of limited financial resources, it is essential to evaluate public health interventions before their implementation. The costs and cost-effectiveness of nurse-driven targeted HIV screening will therefore be evaluated.

Fourth, the chosen cluster-randomized and crossover design has a methodological advantage. It reduces the risk of contamination between both strategies. With individual randomization, nurses would intermittently apply the targeted strategy and the risk of contamination may decrease observed outcome differences between the 2 strategies. Moreover, this discontinuous organization could never be applied in routine practice in EDs, raising major concerns in terms of generalizability of the results of such a study.

There are some limitations to consider with the present study design. First, due to the consecutive inclusion periods in this cross-over study, there could be a risk of inter-period contamination in the centres that received the intervention first. The risk will be assessed during the analysis. However, this risk should be low as the periods are separated by a 4-week washout period and because providers are different in the 2 groups. Indeed, screening is offered by nurses during the intervention period whereas only physicians are involved during the control period. Second, in a trial requiring active patient and provider participation, the implementation of the 2 strategies will be associated with some variability between clusters regarding the proportion of new HIV diagnosis. This is not a default on the contrary; the cluster-randomized two-period crossover design is actually an asset for the estimation of between-cluster variability [58]. Moreover, assessing and understanding differences in intervention effectiveness and adherence

from one ED to another is a core part of the analysis. In addition, the factors associated with screening refusal will be evaluated in the present study. They have already been explored in studies on non-targeted screening and results suggest that refusal is not associated with belonging to the highest risk groups [15, 59–61]. Third, the number of clusters ($n = 8$) is relatively small, with an associated limited statistical power of the test of interaction between intervention order and intervention effectiveness [62].

If the effectiveness of the intervention strategy is confirmed, the results of this trial could contribute to the development of recommendations and nurse-driven targeted HIV screening could be generalized in the French EDs of areas with high HIV prevalence. Finally, although the results may not be directly applicable to other countries, they could be helpful for decision makers in countries with concentrated epidemics.

Conclusion

To our knowledge, the DIC1-VIH study is the first large randomized controlled trial designed to assess the benefits of nurse-driven targeted HIV screening in EDs. Findings from this study will contribute to the development of HIV screening strategies, and to the promotion of nurse participation in prevention and public health programs.

Trial status

Inclusions started in June 2014. Initial results are expected by mid-2016.

Abbreviations

CRF: Case Report Form; DIC1-VIH: *Dépistage Infirmier Ciblé du VIH*, Nurse-driven HIV targeted screening; eCRF: Electronic Case Report Form; MSM: Men who have Sex with Men.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JL, AC, TS conceived the study and helped draft the manuscript. AR, GH, DC, ID, PT, FL participated in the design of the study. AR, GH, JL performed the sample size calculation. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to express their gratitude to C. Semaille, D. Pateron, F. Simon, K. d'Almeida, J. Côté, H. Piquet, M. Cachanado, L. Bérard and all the clinical research nurses (CRC-Est) for contributing expertise and support to the conception of the study as well as Espérie Burnet for her help in re-reading of the manuscript.

This research was supported through the authors' involvement in the European Science Foundation Research Network Programme 'REFLECTION' – 09-RNP-049.

Author details

¹Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Clinical Research Center of East of Paris (CRC-Est), F75012 Paris, France. ²Université Paris Saclay - Université Versailles Saint-Quentin, Doctoral School of Public Health (EDSP), UMR 1173, F92380

Garches, France. ³AP-HP, Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Clinical Research Unit of East of Paris (URC-Est), F75012 Paris, France. ⁴Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), F75012 Paris, France. ⁵AP-HP, Hôpital Hôtel-Dieu, URC Eco Île-de-France, F75004 Paris, France. ⁶Université Paris Diderot, Univ Paris 07, INSERM, ECEVE, UMR 1123, F75019 Paris, France. ⁷AP-HP, Hôpital Henri-Mondor, Santé publique, F94010 Créteil, France. ⁸AP-HP, Hôpital Raymond-Poincaré, Infectious Disease Department, F92380 Garches, France. ⁹Université Paris Sud, Univ Paris 11, INSERM, Centre for research in Epidemiology and population health, U 1018, F94800 Villejuif, France. ¹⁰AP-HP, Groupe Hospitalier des Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Department of clinical pharmacology and Clinical Research Center of East of Paris (CRC-Est), F75012 Paris, France. ¹¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, UMR 1148, F75018 Paris, France. ¹²Université Versailles Saint-Quentin, UMR 1173, F92380 Garches, France.

Received: 26 October 2015 Accepted: 25 January 2016

Published online: 01 February 2016

References

- Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003–2013. *Bull Epidemiol Hebdmadaire*. 2015;9:10:152–61.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report 2013. [http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/2013/surveillance_Report_vol_25.html]. Published February 2015. Accessed date: 15/10/2015]
- Consolidated Guidelines on HIV Testing Services 2015. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1]. Published July 2015. Accessed date: 15/10/2015]
- Yin Z, Brown AE, Hughes G, Nardone A, Gill ON, Delpuch VC, et al. HIV in the United Kingdom 2014 Report. Public Health England, London [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/401662/2014_PHE_HIV_annual_report_draft_Final_07-01-2015.pdf]. Published November 2014. Accessed date: 15/10/2015]
- Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(2):197–203.
- Cohen MS, Chen YQ, Mc Cauley 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.
- Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795–807.
- Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808–22.
- Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, Ramus C, Bouche N, Le Vu S, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003–2013. *Bull Epidemiol Hebdmadaire*. 2014;32–33:534–40.
- Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings [<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5514a1.htm>]. Published December 2006. Accessed date: 15/10/2015]
- British HIV Association. UK National Guidelines for HIV Testing 2008 [<http://www.bhiva.org/documents/guidelines/testing/glineshivtest08.pdf>]. Published September 2008. Accessed date: 15/10/2015]
- Ministère de la Santé et des Sports. Plan national de lutte contre le VIH-Sida et les IST 2010–2014 [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_lutte_contre_le_VIH-SIDA_et_les_IST_2010-2014.pdf]. Published November 2010. Accessed date: 15/10/2015]
- Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH, Stratégies et dispositif de dépistage, Synthèse et recommandations [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_depistage_vih_HAS_2009-2.pdf]. Published October 2009. Accessed date: 15/10/2015]
- Légifrance. Arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) [<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023093746&dateTexte&categorieLien=id>]. Published November 2010. Accessed date: 15/10/2015]
- d'Almeida KW, Kerzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D, Renaud B. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 Emergency Departments. *Arch Intern Med*. 2012;172(1):12–20.
- Boisguérin B, Brilhault G. Le panorama des établissements de santé édition 2013. Drees. Collection Études et statistiques, 2013: 168.
- Cremlieux A, Wilson d'Almeida K, Kierzek G, De Truchis P, Le Vu S, Pateron D, et al. Acceptabilité et faisabilité du dépistage systématique du VIH. *Bull Epidemiol Hebdmadaire*. 2010;45–46:460–3.
- Haukoos JS. The impact of nontargeted HIV screening in emergency departments and the ongoing need for targeted strategies. *Arch Intern Med*. 2012;172(1):20–2.
- Rayment M, Thornton A, Mandalia S, Elam G, Atkins M, Jones R, et al. HIV testing in non-traditional settings - the HINTS study: a multi-centre observational study of feasibility and acceptability. *PLoS One*. 2012;7(6): e39530.
- Casalino E, Bernot B, Bouchaud O, Chakib Alloui C, Choquet C, Bouvet E, et al. Twelve months of routine HIV screening in 6 emergency departments in the Paris area: results from the ANRS URDEP study. *PLoS One*. 2012;7(10):e46437.
- Gautier A. Baromètre santé médecins généralistes 2009. Inpes, coll Barometres santé. 2011:137–155.
- Hoover JB, Tao G, Heffelfinger JD. Monitoring HIV testing at visits to emergency departments in the United States: very-low rate of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):90–4.
- Hartney T, Kennedy I, Crook P, Nardone A. Expanded HIV testing in high-prevalence areas in England: results of a 2012 audit of sexual health commissioners. *HIV Med*. 2014;15(4):251–4.
- Leblanc J, Burnet E, D'Almeida KW, Lert F, Simon T, Cremlieux AC. The role of nurses in HIV screening in health care facilities: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(9):1495–513.
- d'Almeida KW, Pateron D, Kierzek G, Renaud B, Semaille C, de Truchis P, et al. Understanding providers' offering and patients' acceptance of HIV screening in emergency departments: a multilevel analysis. *ANRS 95008, Paris, France. PLoS One*. 2013;8(4):e62686.
- Arbelaez C, Wright EA, Losina E, Millen JC, Kimmel S, Dooley M, et al. Emergency provider attitudes and barriers to universal HIV testing in the emergency department. *J Emerg Med*. 2012;42(1):7–14.
- Leblanc J, d'Almeida KW, Lert F, Cremlieux A-C. Participation of healthcare staff and nurse autonomy for HIV/AIDS screening. *Rech Soins Infirm*. 2012;108:43–52.
- Elias MJ, Gomez-Ayerbe C, Muriel A, Calonge ME, Diaz A, Elias PP, et al. Comparison of routine versus targeted HIV testing strategies: coverage and estimated missed infections in emergency room and primary care centre. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19671.
- Long EF, Mandalia R, Mandalia S, Alistar SS, Beck EJ, Brandeau ML. Expanded HIV testing in low-prevalence, high-income countries: a cost-effectiveness analysis for the United Kingdom. *PLoS One*. 2014;9(4):e95735.
- Borges CM, Pathela P, Pirillo R, Blank S. Targeting the use of pooled HIV RNA screening to reduce cost in health department STD clinics: New York City, 2009–2011. *Public health reports (Washington, DC : 1974)* 2015. 2015; 130(1):81–6.
- Haukoos JS, Hopkins E, Bender B, Sasson C, Al-Tayyib AA, Thrun MW, et al. DEDHTR: comparison of enhanced targeted rapid HIV screening using the Denver HIV risk score to nontargeted rapid HIV screening in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):353–61.
- Miller WC, Leone PA, McCoy S, Nguyen TQ, Williams DE, Pilcher CD. Targeted testing for acute HIV infection in North Carolina. *Aids*. 2009;23(7):835–43.
- Supervie V, Ndawinz J, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS*. 2014;28(12): 1797–804. doi:10.1097/QAD.0000000000000270.
- Cremlieux A, d'Almeida K, De Truchis P, Simon F, Le Strat Y, Bousquet V, et al. Undiagnosed HIV prevalence based on nontargeted screening in emergency departments. *AIDS*. 2012;26(11):1445–8. doi:10.1097/QAD.1440b1013e328355373f.
- Cazein F, Barin F, Le Strat Y, Pillonel J, Le Vu S, Lot F, et al. Prevalence and characteristics of individuals with undiagnosed HIV infection in France: evidence from a survey on hepatitis B and C seroprevalence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):e114–7. doi:10.1097/QAI.1090b1013e318256b318253fd.

36. Lyons MS, Lindsell CJ, Ruffner AH, Wayne DB, Hart KW, Sperling MI, et al. Randomized comparison of universal and targeted HIV screening in the emergency department. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;64(3):315–23.
37. Mumma BE, Suffoletto BP. Less encouraging lessons from the front lines: barriers to implementation of an emergency department-based HIV screening program. *Ann Emerg Med*. 2011;58(1 Suppl 1):S44–8.
38. Rayment M, Rae C, Ghooloo F, Doku E, Hardie J, Finlay S, et al. Routine HIV testing in the emergency department: tough lessons in sustainability. *HIV Med*. 2013;14 Suppl 3:6–9.
39. Parienti JJ, Kuss O. Cluster-crossover design: a method for limiting clusters level effect in community-intervention studies. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(3):316–23.
40. Turner RM, White IR, Croudace T. Analysis of cluster randomized cross-over trial data: a comparison of methods. *Stat Med*. 2007;26(2):274–89.
41. Cazein FLSY, Pillonel J, et al. Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003–2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011;43–44:446–54.
42. Velter A, Barin F, Bouyssou A, Guinard J, Leon L, Le Vu S, et al. HIV prevalence and sexual risk behaviors associated with awareness of HIV status among men who have sex with men in Paris, France. *AIDS Behav*. 2013;17(4):1266–78.
43. Haukoos JS, Lyons MS, Lindsell CJ, Hopkins E, Bender B, Rothman RE, et al. Derivation and validation of the Denver Human Immunodeficiency Virus (HIV) risk score for targeted HIV screening. *Am J Epidemiol*. 2012;175(8):838–46.
44. Smith DK, Pals SL, Herbst JH, Shinde S, Carey JW. Development of a clinical screening index predictive of incident HIV infection among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):421–7.
45. Menza TW, Hughes JP, Celum CL, Golden MR. Prediction of HIV acquisition among men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2009;36(9):547–55.
46. Hsieh YH, Haukoos JS, Rothman RE. Validation of an abbreviated version of the Denver HIV risk score for prediction of HIV infection in an urban ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32(7):775–9.
47. Perisse AR, Langenberg P, Hungerford L, Boulay M, Charurat M, Schechter M, et al. Egocentric network data provide additional information for characterizing an individual's HIV risk profile. *Aids*. 2010;24(2):291–8.
48. Haukoos JS, Hopkins E, Bucossi MM, Lyons MS, Rothman RE, White DA, et al. Validation of a quantitative HIV risk prediction tool using a national HIV testing cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(5):599–603.
49. Gerbert B, Bronstone A, McPhee S, Pantilat S, Allerton M. Development and testing of an HIV-risk screening instrument for use in health care settings. *Am J Prev Med*. 1998;15(2):103–13.
50. Chen Z, Branson B, Ballenger A, Peterman TA. Risk assessment to improve targeting of HIV counseling and testing services for STD clinic patients. *Sex Transm Dis*. 1998;25(10):539–43.
51. Felsen UR, Bellin EY, Cunningham CO, Zingman BS. Development of an electronic medical record-based algorithm to identify patients with unknown HIV status. *AIDS Care*. 2014;26(10):1318–25.
52. Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, Iloos V, Boelle PY, Salomon L, Simon T, et al. Comparison of routine and on-demand prescription of chest radiographs in mechanically ventilated adults: a multicentre, cluster-randomised, two-period crossover study. *Lancet*. 2009;374(9702):1687–93.
53. Giraudeau B, Ravaud P, Donner A. Sample size calculation for cluster randomized cross-over trials. *Stat Med*. 2008;27(27):5578–85.
54. Hintze, J. PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com]. Accessed 15 Oct 2015.
55. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5661.
56. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200–7.
57. Hecht CR, Smith MD, Radonich K, Kozlovskaya O, Totten VY. A Comparison of Patient and Staff Attitudes About Emergency Department-Based HIV Testing in 2 Urban Hospitals. *Ann Emerg Med*. 2011;58(1 Suppl 1):S28–32. e21–24.
58. Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. *PLoS Med*. 2009;6(5), e1000065.
59. Cunningham C, Doran B, DeLuca J, Dyksterhouse R, Asgary R, Sacajiu G. Routine opt-out testing in an urban community health center. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23(8):619–23.
60. Schechter-Perkins EM, Koppelman E, Mitchell PM, Morgan JR, Kutzen R, Drainoni ML. Characteristics of patients who accept and decline ED rapid HIV testing. *Am J Emerg Med*. 2014;32(9):1109–12.
61. Pisculli ML, Reichmann WM, Losina E, Donnell-Fink LA, Arbelaez C, Katz JN, et al. Factors associated with refusal of rapid HIV testing in an emergency department. *AIDS Behav*. 2011;15(4):734–42.
62. Brown AW, Li P, Bohan Brown MM. Best (but oft-forgotten) practices: designing, analyzing, and reporting cluster randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):241–8.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE DICI-VIH

PARTIE A REMPLIR PAR L'INFIRMIER(E)

Le patient accepte de participer à l'étude et ne s'oppose pas à la réalisation du test :

Oui Non

8 Test rapide réalisé : Oui Non

SI TEST NON RÉALISÉ

9 Motifs (Plusieurs choix possibles) :

Ne remplit pas les critères d'éligibilité au dépistage infirmier ciblé du VIH :

- Age < 18 ans ou > 64 ans
- Urgence vitale
- Dans l'impossibilité de donner un accord (privé de liberté, état d'ébriété, CNA...)
- Séropositivité connue
- Consulte dans le cadre d'un accident d'exposition au VIH
- Ne présente pas de critères de ciblage

Refus :

- Déclare un test récent :
date : /
Mois Année
- Déclare ne pas avoir de risque
- Autre refus

Consultant parti

Impossibilité liée au service

Commentaires :

Nom de l'infirmier(e) :

Signature :

SI TEST RÉALISÉ

10 Heure de lancement du test : h

11 Heure de lecture du test : h

12 Résultat du test :

- Négatif
- Positif
Si test positif : Prélèvement sanguin : Oui Non
Si non : motif _____
- Ininterprétable
Refaire le test : Négatif
 Positif
 Ininterprétable
Si 2 tests ininterprétables :
Prélèvement sanguin : Oui Non
Si non : motif _____

13 Rendu du résultat au consultant :

Oui Non

Si non : motif _____

14 Temps infirmier passé pour la proposition du test, sa réalisation (sans le délai d'obtention du résultat) et le rendu de résultat :

5 mn 10 mn 15 mn 20 mn 30 mn
 45 mn 1 h ou plus (Ne compléter qu'une seule case)

15 Intervention infirmier(e) de recherche clinique :

Proposition Oui Non
Réalisation Oui Non
Rendu résultat Oui Non

ÉTUDE

Le dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France [DICI-VIH]



Madame, Monsieur,

Date

N° DOSSIER :

Centre Patient

Dans les dernières années, grâce à la recherche, beaucoup de progrès ont été accomplis pour lutter contre le sida, mais beaucoup reste à faire. Aujourd'hui, nous menons avec l'ANRS et l'AP-HP une recherche infirmière pour améliorer le dépistage en France. En effet, dans notre pays, plusieurs milliers de personnes sont atteintes par le virus du sida et ne le savent pas. Dépister le virus du sida permet de se soigner le plus tôt possible avec toutes les chances de préserver sa santé, et d'éviter de transmettre le virus à son conjoint ou son partenaire sans le savoir.

Nous vous proposons de participer à cette étude réalisée dans cet hôpital. Pour cette étude, nous avons besoin de vous poser quelques questions. Le questionnaire est confidentiel. Il ne sera pas joint à votre dossier médical. Une fois complété, il sera rendu anonyme et ne sera utilisé que pour établir des statistiques pour la recherche.

Vous le remettrez directement à l'infirmière qui vous prendra en charge dans la pièce d'accueil et d'orientation. Si vous le souhaitez, l'infirmière pourra vous aider à le remplir. Si cela apparaît utile au vu de vos réponses, l'infirmière vous proposera un dépistage gratuit du VIH par test rapide réalisé à l'aide d'une piqûre au bout du doigt.

Votre participation à l'étude est volontaire. Votre éventuel refus est sans conséquence sur les soins que vous recevrez dans ce service.

Nous vous remercions pour votre participation.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche le 21/01/2014. Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès de l'équipe en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du coordonnateur de la recherche : J. LEBLANC, 01 49 28 22 02, Etude DICI-VIH, AP-HP



Coller ici l'étiquette patient

N° DOSSIER :

Centre Patient

MERCI DE REMPLIR CE QUESTIONNAIRE EN COCHANT
LA CASE CORRESPONDANT À VOTRE RÉPONSE 

1 Vous êtes :

- Un homme
 Une femme

**2 Quelle est votre mois et votre année
de naissance :**

Mois Année

3 Dans quelle région êtes-vous né(e) ?

- France métropolitaine
 France DOM-TOM
 Europe (hors France)
 Amérique
 Asie-Moyen Orient
 Océanie / Caraïbes
 Afrique du Nord
 Afrique Subsaharienne

Si vous n'êtes pas né(e) en France métropolitaine, pouvez-vous
préciser le pays :

Et l'année d'arrivée en France métropolitaine :

**4 Dans les 10 dernières années :
Avez-vous eu un(e) partenaire né(e)
dans une des régions suivantes :**

Asie-Moyen Orient : Oui Non

Afrique du Nord : Oui Non

Afrique Subsaharienne : Oui Non

Si oui, pouvez-vous préciser le(s) pays :

**5 Au moins 1 fois dans votre vie :
Avez-vous pris une drogue par injection ?**


Oui Non

**6 Dans les 12 derniers mois :
Avez-vous eu des relations sexuelles
avec plus de 5 partenaires ?**

Oui Non

**7 Uniquement pour les hommes :
Avez-vous, au moins 1 fois dans votre vie,
eu une relation sexuelle avec un homme ?**

Oui Non

 Fin du questionnaire,
merci de votre participation.



ANNEXE 4 : LOCALISATION DES CENTRES DE L'ETUDE DICI-VIH



ANNEXE 5 : CARACTERISTIQUES DES CENTRES ET DUREES DES PERIODES DE L'ETUDE DICI-VIH

Tableau 20 : Caractéristiques des centres de l'étude DICI-VIH

Caractéristiques ^a	SAU1	SAU2	SAU3	SAU4	SAU5	SAU6	SAU7	SAU8
Salles pour l'examen des patients, n	13	13	12	15	10	8	8	12
Infirmiers, n	63	31	77	48	44	27	41	59
Aides-soignants, n	56	18	46	44	43	20	34	46
Médecins, n	23	21	22	13	19	16	16	24

SAU : Service d'Accueil des Urgences

^a Caractéristiques structurelles de chaque SAU en 2014, Médiane (IIQ) :

Salles pour l'examen des patients : 12 (10–13). Personnel (Equivalent temps plein) : Infirmiers: 46 (39–60); Aides-soignants : 44 (31–46); Médecins : 20 (16–22).

Tableau 21 : Durées des périodes de l'étude DICI-VIH

Périodes ^a	SAU1	SAU2	SAU3	SAU4	SAU5	SAU6	SAU7	SAU8
Période intervention, jour	76	76	61	84	102	101	111	84
Période contrôle, jour	76	73	57	88	103	105	110	90
Période washout, jour	36	66	27	51	32	30	30	30

SAU : Service d'Accueil des Urgences

^a Durées des périodes intervention, contrôle et washout (jour), respectivement, Médiane (IIQ) : 84 (76–101); 89 (75–103); 31 (30–39).

Titre : L'apport infirmier dans le dépistage : l'exemple du dépistage infirmier ciblé du VIH par test rapide dans les services d'urgences d'Ile-de-France

Mots clés : Dépistage, Dépistage ciblé, Essai contrôlé randomisé, Infirmier, Services d'accueil des urgences, VIH.

Résumé : Parce qu'il favorise l'initiation précoce du traitement qui limite la morbi-mortalité et les transmissions secondaires, le dépistage du VIH est essentiel au contrôle de l'épidémie. En France, plusieurs milliers de personnes ignorent encore leur séropositivité et un quart des diagnostics du VIH est tardif. La participation infirmière au dépistage du VIH suscite un vif intérêt car elle permet d'élargir les acteurs impliqués. Nous avons suggéré à partir d'une revue de littérature systématique que, dans les pays à épidémie concentrée du VIH comme la France, les Etats Unis ou le Royaume Uni, les infirmiers pouvaient renforcer l'offre et la réalisation du dépistage du VIH. Dans ces pays, les autorités de santé ont préconisé un dépistage généralisé (non ciblé) du VIH dans les structures de santé non spécialisées. En raison de son efficacité modeste et de la charge de travail associée, cette recommandation a progressivement été

remise en cause. L'étude DICI-VIH a été conçue pour explorer un nouveau mode, ciblé, de dépistage du VIH par les infirmiers dans les services d'urgences d'Ile-de-France, une région à forte prévalence. Nous avons montré, à l'aide d'un essai à large échelle randomisé en cluster et crossover en deux périodes, que ce mode de dépistage constitue une approche intéressante. En optimisant l'utilisation des ressources consacrées au dépistage dans les services d'urgences, cette stratégie ciblant un nombre limité de patients est réalisable et efficace pour identifier les personnes qui ne connaîtraient pas leur séropositivité et, de plus, son coût est limité. Ces résultats fournissent de nouvelles données permettant l'adaptation des stratégies de dépistage du VIH proposées dans les régions où l'épidémie est concentrée. Ils participent également à l'évaluation de l'implication infirmière dans les programmes de dépistage.

Title : The nurse's contribution to screening: the example of nurse-driven targeted HIV screening by rapid tests in the Emergency departments of the Paris metropolitan area

Keywords : Mass screening, Targeted screening, Randomized controlled trial, Nurses, Emergency service, hospital, HIV.

Abstract : Screening is essential to controlling the HIV epidemic as it ensures early treatment initiation, which limits morbidity, mortality and secondary transmission. In France, thousands of individuals remain unaware of their HIV status and a quarter of diagnoses occur at a late stage of infection. Nurse participation in HIV screening is widely discussed as a means by which to get a greater number of actors involved. Through a systematic review we suggested that, in countries with concentrated epidemics such as France, the United States and the United Kingdom, nurses could increase the number of screening tests being offered and performed.

In these countries, Health authorities have recommended non-targeted systematic HIV screening in non-specialized health care settings. While this recommendation has gradually been questioned due to its limited effectiveness and associated increased

workload, the DICI-VIH trial was designed to explore a new targeted method of HIV screening, performed by nurses in the Emergency Departments of the Paris metropolitan area, where HIV prevalence is high. A large-scale trial with a cluster-randomized two-period crossover design showed that this screening strategy is a compelling approach. By limiting the use of resources allocated to screening in Emergency Departments and by targeting a limited number of patients, this strategy is shown to be feasible and effective in identifying individuals who are unaware of their HIV status. It is also associated with limited costs. These results contribute new data to the discussion on how to best adapt HIV screening strategies in contexts where the epidemic is concentrated and to the evaluation of the contribution of the nursing profession to screening programs.