



HAL
open science

Modélisation et analyse en coût-efficacité des stratégies de prévention, de dépistage et de traitement de l'infection par le VIH à Ndhiwa, Kenya

Liêm Binh Luong Nguyen

► **To cite this version:**

Liêm Binh Luong Nguyen. Modélisation et analyse en coût-efficacité des stratégies de prévention, de dépistage et de traitement de l'infection par le VIH à Ndhiwa, Kenya. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5233 . tel-04552533

HAL Id: tel-04552533

<https://theses.hal.science/tel-04552533>

Submitted on 19 Apr 2024

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.



**Thèse de doctorat
Université de Paris**

**Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique à Paris
Epidémiologie et sciences de l'information biomédicale
Spécialité Epidémiologie**

*Unité mixte de recherche 1137 IAME équipe DeSCID
Sciences de la décision dans la prévention, le contrôle et le soin des maladies infectieuses*

**Modélisation et analyse en coût-efficacité des stratégies de
prévention, de dépistage et de traitement de l'infection par
le VIH à Ndhiwa, Kenya**

Par Liem Binh LUONG

Dirigée par le Pr Yazdan Yazdanpanah
Présentée et soutenue publiquement à Paris le 29 mars 2021

Composition du jury :

Pr. Yazdan YAZDANPANAH, PU-PH, Université de Paris, directeur de thèse

Pr. Charles CAZANAVE, PU-PH, Université de Bordeaux, rapporteur

Dr. Xavier ANGLARET, DR, Université de Bordeaux, rapporteur

Pr. Odile LAUNAY, PU-PH, Université de Paris, examinatrice

Pr. Kenneth A. FREEDBERG, MD MSc, Harvard University, examinateur

Pr. Isabelle DURAND-ZALESKI, PU-PH, Université Paris-Est Créteil, examinatrice

Dr. Catherine HEWISON, MD MPH, Médecin sans Frontière, examinatrice

Remerciements

Au Pr. Yazdanpanah, non seulement comme directeur de thèse et ancien chef de service, mais aussi pour sa pratique de la médecine et de la recherche. Depuis notre première conversation en 2010 jusqu'à maintenant, je le remercie pour la liberté qu'il m'a laissé, l'honnêteté et la bienveillance à mon égard. Sa modernité est une source d'inspiration.

Au Pr. Kenneth A. Freedberg pour m'avoir accueilli et formé dans son laboratoire. Grâce à lui j'ai pu me former à la santé publique, à la modélisation et vivre une de mes meilleures périodes de ma vie à Boston. Il est un exemple d'intégrité scientifique, de patience et de management. « East or West, home is the best ».

Au Dr. Xavier Anglaret, qui a immédiatement accepté d'être mon rapporteur de thèse. Ses travaux ont été indispensables à la réalisation de ma thèse, je suis très honoré qu'il juge mon travail

Au Pr. Charles Cazanave, mon autre rapporteur de thèse, qui représente pour moi le meilleur de la nouvelle génération d'infectiologues universitaires.

Au Pr. Odile Launay, membre du jury. Je suis très reconnaissant de sa confiance et de me permettre de découvrir par ailleurs la vaccinologie, un domaine où je compte utiliser toutes les compétences acquises dans ce travail.

Au Pr. Isabelle Durand-Zaleski, membre du jury. Ses travaux en médico-économie sont pour moi une référence. J'espère pouvoir collaborer avec elle et son équipe.

Au Dr. Catherine Hewison, membre du jury. Son expérience comme directrice médicale à MSF, ses connaissances de terrain et son point de vue (ainsi que celui de son organisation) sont indispensables.

A l'équipe de MSF qui m'ont accompagné et aidé : Pierre Mendiharat, Elisabeth Szumilin, David Maman, Sitima Wanjala, William Hennequin. Leurs bienveillances, leurs écoutes et leurs critiques constructives ont grandement aidé à la pertinence de ce travail.

A Jean-François Delfraissy, Philippe Sansonetti, Pierre Marie Girard, Muriel Vray, Olivier Lortholary, Caroline Charlier-Woerther. Ces personnes qui m'ont encouragé, pris le temps de m'aider dans mes choix, et me présenter les bonnes personnes.

A tous mes collègues des laboratoires IAME et CEPAC pour leur aide précieuse : Sylvie Deuffic-Burban, Rochelle Walenski, Ingrid Bassett, Guillaume Mabileau, Anne Perozziello, Minh Patrick Le, Emmanuelle Papat, Dieynaba N'Diaye, Sarah Jolivet, Rachel Maclean, Michael Girouard, Tai Ge Hou, Elizabeth Barks, Benjamin Osher.

A ma famille : Lương Cần Liêm et Nguyễn Thanh Châu, mes parents qui m'ont toujours soutenu et essayé de rendre ma vie plus facile que la leur, sans me faire oublier d'où je viens. Je remercie ma sœur, Châu Minh Lương Nguyễn, et mon beau-frère, Minh Mẫn Nguyễn

Nhơn, pour un soutien quotidien dans tous les aspects. A mes quatre grand parents, Nguyễn Thành Thôi, Huỳnh Thị Tuyết, Lương Phán, Nguyễn Thị Lợi. Leur mémoire et leur histoire m'accompagnent.

A Thiên Bảo Lê Quang, qui m'apporte joie et bonheur au mon quotidien.

A mes collègues et amis infectiologues. J'ai bien vécu l'internat et le clinicat grâce à eux : Adrien Galy, Claire Tantet, Paul Loubet, Ornella Cabras, Alexandra Serris, Claire Rouzaud, Charles Burdet.

A mes amis des Etats-Unis, de France, du Vietnam (et d'ailleurs), pour les conversations et les échanges qui me font grandir et m'inspirent : Majdi Osman, Thoai Ngo, Xin Shu She, My Tam Nguyen, Samuel Law, Phuong Lan Nguyen, Anh Cuong Nguyen, Thanh Mai Nguyen, Olivier Morin, Florent de Bodman, Antonin Levy, Rachel Sberro, Morgane Cheminant, et tant d'autres.

Enfin, à la mémoire de Jennifer Delfraissy, qui est décédée pendant ma thèse. Un de mes plus grands regrets est n'avoir eu le temps de la remercier pour son aide cruciale.

Titre : Modélisation et analyse en coût-efficacité des stratégies de prévention, de dépistage et de traitement de l'infection par le VIH à Ndhiwa, Kenya

Résumé :

Médecin Sans Frontière (MSF) intervient depuis les années 1980 à Ndhiwa, un sous-comté du Sud-Ouest du Kenya, où sévit une épidémie généralisée de VIH, avec une prévalence à 24% et une incidence à 2,2/100 personnes année (PA). Conformément aux objectifs de l'ONUSIDA 90-90-90, puis 95-95-95, MSF a décidé de mettre en place différentes interventions pour diminuer l'incidence de l'infection par le VIH.

Dans un premier temps, nous avons développé un modèle mathématique de la transmission et de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH à Ndhiwa afin d'étudier l'efficacité et le coût efficacité de trois niveaux d'interventions sur le continuum de soin. Nous avons ainsi estimé qu'en maintenant l'offre de soins à son niveau actuel, sans intervention, l'incidence de l'infection par le VIH diminuerait à 1,51/100 PA en 2032, tandis que seules les interventions de rétention et la combinaison de toutes les stratégies faisaient baisser l'incidence respectivement à 1,03/100 PA et 0,75/100 PA. Comparé au standard de soins, la stratégie de rétention avait un rapport incrémental de coût-efficacité de 130€/année de vie gagnée (AVG) tandis que La combinaison des interventions atteint un ICER de 370€/AVG.

Dans un deuxième temps, nous avons modélisé l'efficacité d'une intervention qui améliorerait le continuum de soin de 90-90-90 à 95-95-95, comparée à une intervention qui implémenterait une prophylaxie pré-exposition (PrEP) sur une population à haut risque avec un taux de couverture de 10%. Nous estimons que dans une épidémie généralisée où le continuum de soin atteint 90-90-90, l'amélioration du continuum de soin à 95-95-95 est plus efficace que la PrEP pour diminuer l'incidence de l'infection par le VIH

En conclusion, les résultats de notre travail soulignent les effets synergiques et très coût-efficace d'interventions multimodales sur le continuum de soin, et leur rôle important aussi important que la PrEP pour diminuer l'incidence de l'infection par le VIH.

Mots Clefs : VIH, Kenya, Continuum de soin, Prophylaxie pré-exposition, Coût-efficacité

Title:**Abstract :**

Médecin Sans Frontière (MSF) have been working since the early 1980's on HIV care delivery in Ndhiwa, a rural sub-county in Southwest Kenya. This area suffers from a generalized HIV epidemic, with 24% prevalence and 2.2/100 person years (PY) incidence. In line with the UNAIDS 90-90-90 and 95-95-95 targets, MSF has implemented interventions to decrease HIV incidence.

In the first part of this work, we have developed a mathematical model of HIV natural history and transmission in Ndhiwa to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of three different interventions on HIV continuum of care. We estimated that current standard of care would decrease HIV incidence to 1.51/100 PY in 2032, whereas only retention intervention and combined interventions would further decrease HIV incidence to 1.03/100 PY and 0,75/100 PY, respectively. Compared to standard of care, retention to care intervention has an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 130€/years of live saved (YLS) whereas combined intervention has an ICER of 370€/YLS.

In the second part, we modeled the effectiveness of the improvement of continuum of care from 90-90-90 to 95-95-95, compared with a Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) intervention with 10% coverage in high-risk group. We found that in the context of generalized epidemic where continuum of care reach 90-90-90, an improvement to 95-95-95 would be more effective than PrEP to decrease incidence.

To conclude, combined interventions on HIV continuum of care have synergic effects and are very cost-effective. We also underlined the importance of maintaining a high level continuum of care to decrease HIV incidence, which is as important as PrEP to fight the HIV pandemic.

Keywords : HIV, Kenya, Continuum of care, Pre-exposure prophylaxy, Cost-effectiveness

Table of contents

I. Abréviations.....	8
II. Listes des publications en rapport avec la thèse	9
III. Préambule	10
IV. Introduction.....	12
IV.1 L'infection par le VIH : de la maladie virale chronique à l'origine d'une pandémie mondiale.	12
IV.1.1 Une brève introduction sur l'infection par le VIH et ses mécanismes.	12
IV.1.2 Les données récentes de l'infection par le VIH et de son fardeau.....	13
IV.2 Le traitement ARV, son utilisation et le concept de continuum de soins et les objectifs ONUSIDA	13
IV.2.1 Le traitement des patients infectés.....	13
IV.2.2 Traiter les personnes non-infectées : La prophylaxie pré-exposition.....	17
IV.2.3 Les objectifs d'ONUSIDA pour éliminer l'infection par le VIH	18
IV.3 L'épidémie de VIH au Kenya	18
IV.3.1 L'épidémie de VIH à Ndhiwa, dans le sud-ouest Kenyan.....	19
IV.4 La modélisation et l'analyse coût-efficacité de l'épidémie de VIH en Afrique.....	21
IV.4.1 L'utilité de la modélisation de l'épidémie de VIH	21
IV.4.2 Les éléments clés nécessaires à la modélisation pour une analyse en coût-efficacité. 22	
V. Objectifs.....	28
VI. Dépistage volontaire communautaire de l'infection par le VIH, liaison au soin, et rétention dans les soins au Kenya : modélisation de l'impact clinique et du coût-efficacité.....	30
Résumé.....	30
FIGURE LEGENDS	54
Figure A1: Model Structure of the Disease Module	55

VII. Comparaison de l'efficacité d'une stratégie d'amélioration du continuum de soin et de la prophylaxie pré-exposition du VIH : une modélisation.....	57
Résumé.....	57
VIII. Discussion générale et Perspectives	78
VIII.1 Mise en perspectives des résultats principaux.....	78
VIII.2 Les choix scientifiques dans le cadre d'une collaboration avec une ONG	82
VIII.3 Perspectives.....	84
VIII.3.1 Améliorer notre modèle pour répondre à des questions plus poussées	84
VIII.3.2 Faire dialoguer les types de modèles et trouver la bonne échelle d'utilisation ..	85
IX. Références bibliographiques.....	86

I. Abréviations

ARV : Anti-Rétroviraux

AVG : Année de vie gagnée

DALY : disability adjusted life-year (espérance de vie corrigée de l'incapacité)

HAART : highly active anti-retroviral therapy (traitement antirétroviral hautement actif)

HAS : Haute Autorité de santé

HSH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes

ISPOR : professional society for health economics and outcomes research

MMWR : Morbidity and Mortality Weekly Report

MSF : Médecins Sans Frontières

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : organisation non gouvernementale

ONU : Organisation des Nations Unies

QALY : quality adjusted life year (année de vie pondérée par la qualité)

PA : personne-année

PIB : produit intérieur brut

PrEP : pre-exposure prophylaxy (prophylaxie pré-exposition)

PTME : prévention de la transmission mère enfant)

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise

TasP : treatment as prevention (traitement comme prévention)

TDF : tenofovir disoproxil fumarate

VCT : voluntary community testing (Dépistage volontaire Communautaire)

VIH : virus d'immunodéficience Humaine

VMMC : voluntary masculine medical circumcision (circoncision médicale volontaire)

II. Listes des publications en rapport avec la thèse

Luong Nguyen LB, Freedberg KA, Wanjala S, Maman D, Szumilin E, Mendiharat P, Yazdanpanah Y. Comparative effectiveness of interventions to improve the HIV continuum of care and HIV Pre-Exposure Prophylaxis in Kenya: a model-based analysis. *J Infect Dis.* 2020 Oct 27;:jiaa633. doi: 10.1093/infdis/jiaa633. Online ahead of print. PMID: 33106850

Luong Nguyen LB, Yazdanpanah Y, Maman D, Wanjala S, Vandenbulcke A, Price J, Parker RA, Hennequin W, Mendiharat P, Freedberg KA. Voluntary Community Human Immunodeficiency Virus Testing, Linkage, and Retention in Care Interventions in Kenya: Modeling the Clinical Impact and Cost-effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2018 May 8. doi: 10.1093/cid/ciy173

III. Préambule

Depuis 1981, date du premier cas rapporté de syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) dans le Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), la prise en charge du SIDA et de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a drastiquement changé (Centers for Disease Control (CDC), 1981). Durant 15 ans, l'infection par le VIH, responsable d'une pandémie, a été, à de rares exceptions, associée à un pronostic sombre. Elle a profondément marqué des communautés vulnérables dans les pays développés (comme celle des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), les usagers de drogue par voie intraveineuse, les travailleurs du sexe), et dans les pays en voie de développement (notamment Africains), qui ont été négativement et significativement affectés sur le plan démographique et économique. La pandémie VIH a donc été une menace mondiale et son combat reconnu et intégré dans le 6^e objectif du millénaire de l'Organisation des Nations Unies (ONU) en 2000 et ré-affirmé en 2015, dans le 3^{eme} objectif de développement durable (United Nations, 2008, 2015). Cette prise de conscience entraîna un effort inédit pour contrôler l'épidémie, particulièrement en Afrique, où la lutte contre la pandémie impliqua États, organisations non gouvernementales (ONG) et les organisations communautaires. Ces efforts combinés se sont structurés au niveau international par la création de l'ONUSIDA en 1994 et du Fond Mondial en 2002. La Zidovudine, la première molécule à l'efficacité prouvée en 1985, seulement 1 an après l'identification du virus, et la "Highly Active Anti-Retroviral Therapy" (HAART) en 1996, ont transformé le pronostic de l'infection : l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique. Ainsi, la généralisation de l'accès au traitement anti-rétroviral (ARV) a permis de diminuer le nombre de décès lié au VIH dans le monde de 1,9 million en 2004, à 600 000 en 2017 (ONUSIDA (UNAIDS), 2018). De plus, les traitements actuels préviennent la transmission du VIH de deux manières : en prévenant la transmission du virus venant des patients infectés (traitement comme prévention, ou TasP), et en bloquant l'entrée du virus chez les individus non infectés (prophylaxie pré-exposition, ou PrEP). Le Kenya est l'illustration d'un pays en développement traversé par les différentes évolutions épidémiologiques et thérapeutiques du VIH : tandis que la prévalence nationale y est de 4,7%, certaines régions affichent des taux de prévalence et d'incidence d'infections par le VIH parmi les plus élevées au monde. Ainsi, dans le sous-comté de Ndhiwa, dans l'Ouest Kenyan, Médecin sans frontières (MSF) a réalisé une enquête épidémiologique montrant une prévalence de 24,1% et une incidence jusqu'à 2,2/100 personne-année (PA).

MSF est impliquée dans la prise en charge de l'infection par le VIH depuis le début de l'épidémie dans la région : elle a été la première structure à pouvoir fournir des ARV dans le pays. A présent que le Kenya a structuré son offre de soin du VIH, MSF envisage de déployer des interventions de large ampleur afin de casser la courbe épidémique, et de potentiellement se désengager et transférer ses activités au ministère de la santé de la province de Nyanza (là où se trouve Ndhiwa).

Ce travail a pour ambition de guider les autorités de santé publique du Kenya pour planifier de futures interventions pour combattre l'épidémie par le VIH : éliminer la maladie via des interventions ambitieuses, depuis la prévention jusqu'à une meilleure prise en charge de cette maladie chronique. Afin d'identifier les interventions les plus efficaces, nous utilisons la modélisation mathématique et l'analyse en coût efficacité, qui est un outil utile pour établir des projections épidémiologiques et estimer la valeur des ressources dépensées. De façon plus générale, nous pensons que ce travail pourrait servir d'exemple pour d'autres contextes avec une épidémiologie similaire.

IV. Introduction

IV.1 L'infection par le VIH : de la maladie virale chronique à l'origine d'une pandémie mondiale.

IV.1.1 Une brève introduction sur l'infection par le VIH et ses mécanismes.

Le VIH est un virus à ARN enveloppé, membre de la famille des *Retroviridae*, qui appartient au genre des *Lentivirus* (caractérisé par une période d'incubation longue). Il a été isolé pour la première fois par le Professeur L. Montagnier et ses collaborateurs à l'Institut Pasteur de Paris en 1983 (Barre-Sinoussi et al., 1983).

Les cibles du VIH sont principalement les lymphocytes T CD4 + et les monocytes. Les lymphocytes T CD4 + sont des cibles "parfaites" pour la réplication virale. En effet, ces cellules, de par leur rôle de mémoire immunitaire, présente une demi-vie longue avec un *corpus* immunitaire normalement dédié à leur préservation. Par ailleurs, le mode de réplication du VIH permet l'infection de nouvelles cellules, et le mode d'action des lymphocytes T (contenant le provirus) en favorise également la prolifération par division cellulaire.

Les différents stades de l'infection par le VIH sont :

- La primo-infection, qui suit la contamination. Elle est pour la plupart du temps asymptomatique. Même si elle peut être symptomatique, le plus souvent sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal. A ce stade, il y a une destruction massive des lymphocytes T CD4 +, une charge virale très élevée et l'incorporation du virus dans les compartiments profonds (en particulier le système nerveux central).
- L'infection chronique, qui peut se manifester par des adénopathies diffuses. C'est un stade de stabilité immunitaire, qui entraîne une baisse lente des lymphocytes T CD4 +, aboutissant au stade SIDA. La durée de ce stade est très variable, il peut durer plusieurs dizaines d'années.
- Le stade SIDA, qui est symptomatique. Ici, les infections invasives sont plus fréquentes et les infections opportunistes apparaissent à cause du niveau d'immuno-dépression induit par un taux bas de lymphocyte T CD4 +. Il a été montré que le taux de lymphocytes T CD4+ est très prédictif des infections opportunistes (Yazdanpanah et al., 2001). Par exemple, un taux de lymphocytes T CD4+ <200/ μ L est prédictif de la pneumocystose, un taux <50/ μ L de toxoplasmose disséminée.

En l'absence de traitement, et hormis les personnes « VIH contrôleurs » qui représentent moins de 1% des personnes infectées, la progression de la maladie vers le stade SIDA et le décès est inéluctable (Lambotte et al., 2005). Enfin, en plus d'évènement infectieux, d'autres maladies, comme des cancers (sarcome de Kaposi, cancer du poumon) et des évènements cardiovasculaires, peuvent survenir.

IV.1.2 Les données récentes de l'infection par le VIH et de son fardeau

Comme nous le voyons, l'infection par le VIH présente la caractéristique d'être une maladie infectieuse, pouvant être longtemps être contagieuse tout en étant peu symptomatique, et sans immunité protectrice. Ces caractéristiques ont expliqué son « succès » épidémique, avec au pic mondial de l'épidémie en 1997, 3,3 millions d'infections, et une diminution de l'espérance de vie dans les pays africains les plus touchés (GBD 2015 HIV Collaborators, 2016; McGuire et al., 2005). Heureusement, grâce à une coordination mondiale, la mise en place de stratégies de préventions et surtout l'avènement des ARV, une baisse de la mortalité et de l'incidence de l'épidémie a pu être obtenue. Cependant, beaucoup de chemin reste à faire avant l'avènement d'une « génération sans SIDA » (McNairy and El-Sadr, 2014). Ainsi, les dernières données épidémiologiques d'ONUSIDA en 2018 a estimé à 38,0 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH, dont 1,8 millions enfant de moins de 15 ans. Parmi eux, seulement 67% avaient accès aux ARV en 2017. De plus, l'incidence annuelle mondiale est estimée à 1,7 millions, et 690 000 décès liés au VIH en 2019 (GBD 2017 HIV collaborators, 2019; UNAIDS).

IV.2 Le traitement ARV, son utilisation et le concept de continuum de soins et les objectifs ONUSIDA

IV.2.1 Le traitement des patients infectés

IV.2.1.1 Les bénéfices individuels et concept de continuum de soin

Les traitements ARV qui ont été développés ont tous pour but de bloquer la réplication virale, par plusieurs mécanismes, et les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéases sont les classes thérapeutiques les plus importantes. La combinaison de différentes classes thérapeutiques dans l'HAART peut aboutir au contrôle de la charge virale, ce qui signifie que le taux plasmatique de VIH est indétectable, et que le taux de lymphocytes T CD4 + peut

devenir normal. De plus, il a été montré que le traitement ARV et la normalisation du taux de lymphocytes T CD4+ entraîne non seulement l'absence d'infections opportunistes, mais aussi une baisse de l'inflammation responsables du sur-risque de maladies cardiovasculaires et de cancer observés dans la population infectée par le VIH, même si celui-ci n'est pas totalement normalisé : de manière générale, l'espérance de vie des patients sous traitement efficace est très proche de celle des patients non infectés (Trickey et al., 2017). On peut ainsi clairement affirmer que l'HAART a marqué un tournant dans la prise en charge de l'infection par le VIH : alors que les patients infectés progressaient inéluctablement vers le stade SIDA et le décès, ils s'amélioraient et vivaient.

Le traitement ARV étant efficace s'il est donné à vie, il a été rapidement pressenti que le passage à l'échelle du succès individuel d'un patient au succès épidémiologique de santé publique se heurtait à des défis opérationnels importants : d'une part, le dépistage et le diagnostic des personnes infectées (asymptomatiques), et d'autre part la prise en charge au long terme des malades. Ces défis sont d'autant plus importants qu'ils touchent des populations vulnérables n'ayant pas accès au système de soin (ou dont le système de soin ne veut pas prioritairement s'occuper). Dans les pays en voie de développement, s'ajoutent les problèmes logistiques, comme la chaîne d'approvisionnement des ARV, mais aussi des outils de suivi de l'évolution de la maladie (comme la mesure de la charge virale).

L'enjeu du diagnostic est celui de la lutte contre la stigmatisation. L'infection par le VIH a tous les atours d'une maladie honteuse : celle d'une contamination sexuelle possible (et d'une possible contamination de sa descendance), celle associée à des groupes sociaux discriminés, et celle d'une maladie mortelle. Pour surmonter ces obstacles, différentes stratégies ont été mises au point : des tests rapides pouvant être réalisés à domicile (auto-test, tests rapides ressemblant à des tests de grossesse), des stratégies de dépistages en population ambulatoire (« community-based testing » ou « home-based testing »), des campagnes d'informations, l'utilisation d'outils numériques (Paschen-Wolff et al., 2019).

A la suite de l'accès au diagnostic vient la liaison aux soins (linkage to care), qui est généralement définie par la proportion de patients diagnostiqués se présentant pour soins. En effet, le développement de stratégies de dépistage et de diagnostic « hors les murs », qui permettent un meilleur taux de couverture, s'accompagne de mesures nécessaires pour inciter les personnes à se présenter dans les structures de soin, et d'y être suivi.

Une fois le premier contact avec le système de soin établi, le défi suivant est de pouvoir d'une part suivre le patient jusqu'à la mise sous traitement, mais surtout s'assurer d'une bonne observance au long terme : c'est la notion de rétention aux soins (retention to care). Jusqu'à la fin des années 2000, les recommandations de mise sous traitement reposaient sur le taux de lymphocytes T CD4 +, afin de trouver le bon équilibre entre le bénéfice de la prévention des infections opportunistes, et les contraintes et les effets secondaires des premiers traitements ARV : cette nécessité d'avoir un dépistage précoce mais parfois une mise au traitement retardée a entraîné des difficultés dans le suivi des patients, avec un risque de perte de vue. Avec l'avènement du traitement universel, grâce aux effets prouvés d'un traitement précoce, la simplification des posologies et de la bonne tolérance des nouvelles molécules, le principal défi reste l'adhérence au traitement, permettant ainsi de prévenir la sélection de virus résistants, dont la propagation mettrait en péril le contrôle de l'épidémie.

Différentes stratégies sont mises en œuvre pour améliorer l'adhérence au traitement. Un moyen essentiel est la simplification thérapeutique, qui consiste à diminuer et simplifier les prises médicamenteuses. Cette stratégie a ainsi été permise des formulations galéniques comprenant 3 ARV en 1 (atrimpla®, triumeq®), par l'amélioration des paramètres pharmacodynamique et pharmacocinétique des ARV, avec notamment des médicaments sous forme retard qui peuvent s'administrer par injection mensuel (comme pour la rilpivirine, un inhibiteur non nucléosidique), mais aussi par le concept d'allègement thérapeutique où un patient est traité par bi-thérapie voire monothérapie d'inhibiteurs de protéase. Ainsi, l'enjeu actuel des stratégies thérapeutiques est de trouver les meilleures combinaisons d'ARV pour traiter toutes personnes diagnostiquées.

Un autre moyen pour améliorer l'adhérence est la simplification et l'amélioration de l'accès à la surveillance. Ainsi, une surveillance par la charge virale seule est recommandée (par rapport aux CD4), et différentes technologiques comme l'utilisation de « point of care » (POC), ou de papiers buvards. Les patients ayant une bonne observance et un bon contrôle virologique ne doivent maintenant être vus que tous les 6 mois. L'utilisation des technologies digitales est aussi testée pour éviter au patient de se déplacer.

Enfin, du point de vue de la santé publique, il s'agit de faciliter l'accès au traitement, d'un point de vue logistique : assurer un approvisionnement constant et une prise en charge financière (une des raisons d'être du Fonds mondial), et symbolique avec la lutte contre la stigmatisation de la maladie.

Pour classer et hiérarchiser toutes ces interventions, ainsi que celles ayant pour objectif d'orienter efficacement et durablement les personnes diagnostiquées vers les structures de soin, le concept de « cascade de soins » (devenu celui de « continuum de soins ») a d'abord été formalisé par Greenberg en 2009, puis adopté par le plan américain de lutte contre le VIH/SIDA, puis par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (Greenberg et al., 2009; White House Office of National AIDS Policy., 2010). Ce concept a pour but de formaliser les différentes étapes de la prise en charge des patients, du diagnostic initial jusqu'au contrôle à long terme de la charge virale. Cet outil est utile pour classer différentes interventions dont l'objectif final est le contrôle de la charge virale pour les personnes vivantes avec le VIH. Cette approche a souligné les efforts nécessaires pour atteindre les populations clés selon la définition de l'ONUSIDA, c'est-à-dire les groupes de population qui sont particulièrement vulnérables au VIH et n'ont souvent pas accès à des services adéquats. Il a été identifié 5 populations clés : les HSH, les professionnel(le)s du sexe, les personnes transgenres, les consommateurs de drogues injectables ainsi que les personnes incarcérées. Ces population ayant un accès limité aux structures de soin, des programmes d'interventions spécifiques doivent pouvoir être mis en place (MacCarthy et al., 2015). Malgré l'absence de consensus sur les différentes étapes du continuum de soin, les étapes les plus utilisées sont la proportion de personnes testées, celle liées aux soins, et celle retenues dans les soins et enfin celle avec une charge virale contrôlée.

IV.2.1.2 Du bénéfice individuel au bénéfice collectif : Le traitement comme prévention

L'utilisation des ARV pour bloquer la transmission du VIH a d'abord été montré dans la prévention de la transmission mère-enfant lors de l'accouchement (Connor et al., 1994). Après la mise sur le marché des inhibiteurs de protéases (une classe thérapeutique d'ARV) qui permettent un bon contrôle de la charge virale au long cours, des données issues de cohortes observationnelles ont suggéré que le contrôle de la charge virale bloque la transmission horizontale. La fameuse étude HPTN 052, randomisée contrôlée sur 1763 couples séro-discordants, a prouvé l'efficacité du TasP : elle a constaté 96% de réduction de la transmission du VIH parmi les couples hétérosexuels séro-discordant où le partenaire infecté était mis sous ARV quel que soit le taux de lymphocytes T CD4+ comparé à une mise sous traitement lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ était inférieur à 250/ μ L (recommandations à l'époque). De plus, il n'y avait aucune transmission dans les couples où la charge virale de la personne infectée était indétectable (définie comme une

charge virale inférieure à 400 copies/mL) (Cohen et al., 2011). Le TasP est aussi efficace pour la prévention du VIH parmi les HSH : trois études, Opposites Attract, and PARTNER + PARTNER2 (une extension de l'étude PARTNER sur les couples HSH séro-discordant), rapportent des résultats similaires (Bavinton et al., 2018; Rodger et al., 2019). Pour les cas d'infections, il n'a pas été montré de lien phylogénétique lorsque le partenaire avait une charge indétectable, ou bien les couples avaient des relations sexuelles non protégées et ne prenaient pas la PrEP. Actuellement, le contrôle de la charge virale par le traitement ARV est maintenant reconnu comme l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir la transmission du VIH. Les ARV étant bien tolérés, ces données ont été un argument supplémentaire pour recommander le traitement ARV pour tous les patients infectés, quel que soit leur taux de de lymphocytes T CD4 +.

IV.2.2 Traiter les personnes non-infectées : La prophylaxie pré-exposition

En s'ajoutant à l'utilisation de préservatifs et à la circoncision médicale volontaire, la PrEP est un moyen intéressant dans la prévention du VIH : elle est utilisée pour prévenir de l'infection du VIH parmi les personnes à haut risque de s'infecter. Ce concept a été d'abord testé via des traitements locaux. Après des résultats probants dans le modèle simien, le tenofovir disoproxil fumarate (TDF) s'est imposé comme la molécule de choix grâce à plusieurs facteurs : 1) le profil de sécurité, qui permet au TDF d'être donné aux sujets sains de façon sûre, 2) le profil pharmacologique, qui permet d'atteindre les compartiments génitaux et d'être donné une fois par jour, 3) une très bonne efficacité sur les souches VIH sauvage, avec une barrière de sélection haute (faible probabilité de sélectionner des clones résistants), 4) pas d'interaction médicamenteuse, en particulier avec les contraceptifs hormonaux ou les drogues récréatives (Subbarao et al., 2006; Tsai et al., 1995).

Ces données encourageantes ont été confirmées par la suite par la recherche clinique. Cependant, ces études ont montré que l'adhérence était cruciale pour l'efficacité de la PrEP. Dans la population de HSH, l'implémentation de la PrEP a permis une diminution de l'incidence de l'infection par le VIH dans les pays développés (Grulich et al., 2018). Dans la population à transmission hétérosexuelle, 4 grands essais randomisés contrôlés ont été publiés sur la PrEP ; deux ont montré une diminution de 62% et 75% de la transmission dans les couples séro-discordant (Baeten et al., 2012; Thigpen et al., 2012), tandis que deux autres ont eu des résultats négatifs chez les femmes à

haut risque (la plupart étant des travailleuses du sexe). La discordance entre ces essais cliniques a été principalement expliquée par la différence d'adhérence au traitement : seulement 30% à 40% des participants dans le groupe interventionnel avait des taux détectables de TDF, tandis qu'il était de 80% à 90% dans les études positives (Marrazzo et al., 2015; Van Damme et al., 2012). La difficulté de la mise en œuvre de la PrEP, de l'identification des populations bénéficiaires à leur adhérence, ont ainsi conduits certains auteurs à faire le parallèle entre cascade de soin et cascade de prévention (Hargreaves et al., 2016).

IV.2.3 Les objectifs d'ONUSIDA pour éliminer l'infection par le VIH

En utilisant le concept de continuum de soin comme grille d'analyse, l'ONUSIDA a fait campagne pour les objectifs de 90-90-90 en 2020, c'est-à-dire 90% de taux de dépistage parmi les infectés, 81% de traité (90% x 90%), et 73% avec une charge virale contrôlée (90% x 90% x 90%) (UNAIDS, 2014a). L'ONUSIDA a plus récemment établi des objectifs encore plus élevés, appelés les « fast track targets » pour 2030; avec comme objectif de réduire le taux d'incidence de 89%, et une décroissance de la mortalité liée au VIH de 81% (UNAIDS, 2014b). Pour atteindre ces objectifs, les nouveaux objectifs de continuum des soins sont de « 95-95-95 » en 2030.

IV.3 L'épidémie de VIH au Kenya

Le Kenya est un pays d'une superficie équivalente à la France métropolitaine, qui compte près de 48 millions d'habitants, et de nombreux groupes ethniques. C'est une république parlementaire. Bien qu'encore pauvre, il a cependant une économie dynamique (dont les revenus sont tirés du tourisme et de la finance), et des institutions relativement stables. Depuis 2013, le pays est divisé en 47 comtés semi-autonomes (dont le comté d'Homa Bay qui contient le sous-comté de Ndhiwa).

Le Kenya subit la 5^{ème} plus grande épidémie du monde de VIH/SIDA (à égalité avec l'Ouganda), avec 1,5 millions de personnes infectées en 2019 et 21 000 décès liés au SIDA (UNAIDS). Même si ces chiffres restent élevés, le Kenya a fait des progrès majeurs depuis 1996, où 10,5% des Kenyans étaient infectés par le VIH, contre 4,5% actuellement (UNAIDS, 2019). Ces progrès sont principalement dus à la mise à disposition rapide de soins pour les patients infectés par le VIH, piloté par le National AIDS and STI control programme (NAS COP), qui coordonne la politique de santé publique contre l'infection par le VIH (Kenya National AIDS Control Council, 2016). L'épidémiologie de l'infection par le VIH est bimodale. En zone urbaine, elle touche

principalement les populations clés, tandis qu'en zone rurale (notamment dans le sud-ouest du pays, autour du lac Victoria, à Ndhiwa), c'est une épidémie généralisée se propageant principalement par transmission hétérosexuelle. Ainsi, le succès de la réduction de la prévalence nationale doit être modéré par les fortes disparités régionales : 65% des 35 000 nouvelles infections chaque année se produisent dans 9 des 47 comtés du pays, principalement sur la côte occidentale (le long du lac Victoria) (Kenyan Ministry of Health, 2017). De plus, l'incidence a progressé dans les grandes villes comme Nairobi ou Mombasa, de plus de 50% (Council (Kenya), 2016). De ce fait, la prévalence du VIH, dont la moyenne nationale est de 4,5% pour la population adulte, varie de 0,1% à Wajir à 25,4% à Homa Bay (PEPFAR, 2016). Les recommandations élaborées par le NASCOP préconisent depuis 2018 un traitement universel. Elles recommandent de plus la PrEP pour les personnes à risques, tout en continuant à pénaliser l'homosexualité.

Concernant les objectifs des 90-90-90 définis par l'ONUSIDA, 90% des personnes infectées (enfants et adultes) sont ainsi informées de leur diagnostic, 78,6% de ces personnes sont sous ARV et 91% des personnes sous ARV sont contrôlées virologiquement. Comme pour les chiffres nationaux de prévalence et d'incidence, ces données recouvrent des grandes inégalités.

IV.3.1 L'épidémie de VIH à Ndhiwa, dans le sud-ouest Kenyan

Ndhiwa est un sous-comté récemment créé en 2008 d'une superficie de 712 km² dans la province de Nyanza, et fait partie du comté de Homa Bay. D'après le dernier recensement officiel de 2009, la population du district de Ndhiwa comptait 172 212 personnes (47,6 % d'hommes), et 44,6% âgés de 15 à 59 ans. En 2012, MSF a réalisé une enquête sur l'infection par le VIH et a constaté qu'elle était hyper-endémique : avec une incidence estimée à 2,2/100 PA, et une prévalence de 24,1%, ce sont des chiffres parmi les plus élevés au monde (David Maman et al., 2013). Le continuum de soin y est loin des objectifs ambitieux de l'OMS (voir Figure 1).

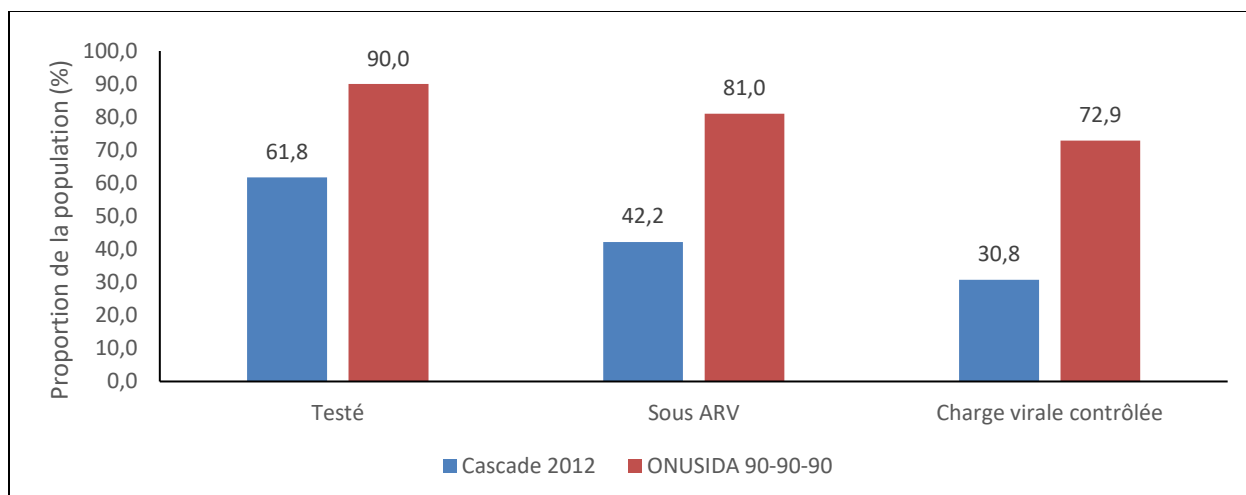


Figure 1. Continuum de soin à Ndhiwa en 2012 (en bleu) et objectifs ONUSIDA pour 2020 (en rouge). Les proportions sont notées en haut de chaque colonne.

Face à ces résultats, MSF et ses partenaires ont décidé de lancer une série d'interventions pour casser la courbe (i.e. diminuer l'incidence) selon une série d'interventions, qui inclut le dépistage communautaire volontaire, la liaison aux soins, des interventions de rétention (dans le système de soins) et l'amélioration du taux de contrôle virologique sous ARV (tableau 1). Le contrôle de l'épidémie passe ainsi par les objectifs de l'ONUSIDA .

Tableau 1. Résumé des interventions prévues par MSF pour diminuer l'incidence de l'infection par le VIH au Kenya
<p>Interventions de prévention</p> <ul style="list-style-type: none"> Campagne de circoncisions médicales volontaires masculines (VMMC) Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)
<p>Interventions de soins</p> <ul style="list-style-type: none"> Campagne de dépistage communautaire volontaire (VCT) Amélioration de la mortalité hospitalière Renforcement de suivi de laboratoire (achat de machines) Formation du personnel hospitalier dans la prise en charge du VIH Construction de dispensaires

IV.4 La modélisation et l'analyse coût-efficacité de l'épidémie de VIH en Afrique

L'Afrique est le continent où la majorité des nouvelles infections se produisent, mais où les ressources financières sont les plus limitées. Si de nombreuses interventions y ont été testées et ont montré leur efficacité, elles l'ont été dans le cadre de la recherche clinique interventionnelle, c'est-à-dire dans des contextes opérationnels, budgétaires et socio-culturels spécifiques et très contrôlés. La modélisation est une approche complémentaire qui présente des possibilités intéressantes.

Tout d'abord, elle permet de comparer plusieurs interventions entre elles et de façon simultanée, qui ne peuvent parfois pas être réalisées pour des raisons éthiques ou de faisabilité. Ainsi, les essais cliniques ne peuvent souvent comparer que deux ou trois interventions, tandis que la modélisation permet de multiplier les comparaisons en fonction du groupe d'âge, de l'efficacité d'une intervention testée, ou bien la combinaison de plusieurs interventions. Prenons par exemple l'essai clinique 1, randomisé, contrôlé comparant le traitement ARV A comparé au traitement ARV B, et l'essai clinique 2, randomisé, contrôlé, comparant le traitement ARV B au traitement ARV C. En utilisant un bon modèle d'histoire naturelle de la maladie, et grâce aux données des essais 1 et 2, on pourrait comparer les traitements A, B et C. De plus, en modifiant certains paramètres de l'histoire de la maladie, la modélisation permet aussi de comparer l'efficacité d'interventions dans des contextes épidémiques différents.

Deuxièmement, la modélisation permet d'utiliser plusieurs critères de jugements : d'une part des critères d'efficacité à court terme (incidence, prévalence) et à long terme (l'espérance de vie, le nombre de décès évités), mais aussi d'y adosser des critères de coûts, permettant l'analyse médico-économique, et en particulier l'analyse en coût-efficacité.

IV.4.1 L'utilité de la modélisation de l'épidémie de VIH

La modélisation mathématique a largement été utilisée dans la recherche sur le VIH de façon concomitante aux progrès sur les différents traitements du VIH. La première raison est que l'infection par le VIH est une maladie longue, dont l'évolution sans traitement conduit vers le développement d'infections opportunistes et le décès sur une durée pouvant s'étaler sur plusieurs années. La modélisation mathématique permet de simuler cette évolution et d'en projeter les conséquences à long-terme. La deuxième raison en est que l'histoire naturelle de l'infection par le VIH, très bien documentée avant l'arrivée de traitements efficace, est caractérisée par des

marqueurs biologiques qui sont prédictifs de l'évolution clinique à moyen et long terme : le taux de lymphocytes T CD4 + est très bien corrélé avec la survenue d'infection opportuniste, et la charge virale l'est avec le taux de transmission (Yazdanpanah et al., 2001). La troisième raison est le grand nombre d'interventions testées à toutes les étapes de la cascade de soin. Il serait impossible de pouvoir mettre en place des essais cliniques comparant les interventions pour chaque étape de la cascade de soin, tout en explorant différentes modalités de combinaison de ces interventions entre elles. Une autre raison est le contexte politique et économique. Si nous avons vu que la lutte contre le VIH est devenue un effort mondial avec une coordination internationale remarquable, le financement de cette lutte vient principalement de bailleurs de fonds internationaux, ou des pays développés. Ainsi, la modélisation comme outil est le produit de ce besoin de planification au niveau mondial par les agences internationales, qui dépasse le cadre des Etats. Cette utilisation programmatique est justement illustrée par les objectifs d'ONUSIDA 90-90-90 puis 95-95-95 qui justifient ces cibles par l'utilisation de modèles mathématiques (UNAIDS, 2014a, 2014b). Finalement, une autre raison est l'utilisation de la modélisation pour guider les recommandations de dépistage lorsque l'obtention de données épidémiologiques posent des questions de faisabilité ou d'éthique. Un exemple est l'utilisation d'un modèle pédiatrique pour les recommandations OMS de la PTME (Ciaranello et al., 2013).

IV.4.2 Les éléments clés nécessaires à la modélisation pour une analyse en coût-efficacité.

IV.4.2.1 La définition du cadre de l'évaluation

D'une façon générale, l'objectif générique d'une évaluation médico économique est de mettre en regard les différentiels de coûts et de résultats en termes de santé d'une intervention par rapport à d'autres. Différentes recommandations ont été ainsi émises par l'OMS, mais aussi des sociétés savantes (Société internationale pour la pharmacoeconomie et la recherche sur les résultats, ISPOR) ou des autorités réglementaires (la Haute Autorité de Santé en France, HAS) pour définir le cadre de cette évaluation (Haute Autorité de Santé, 2020; ISPOR, 2021). Toutes les recommandations convergent vers des recommandations générales pour garantir la validité mais aussi la comparaison entre les différentes évaluations.

Définir les stratégies de santé : Il faut les définir explicitement, notamment celle faisant référence (standard de soin ou *status quo*). Pour toute intervention envisagée, préciser si elle modifie, s'additionne ou se substitue à la stratégie déjà en place.

Perspective : elle détermine les personnes ou institutions pour lesquelles l'efficacité et le coût vont être considérés. La plupart des analyses en coût-efficacité adopte une perspective collective (ou sociétale modifiée), qui signifie que tous les coûts directs sont pris en compte, que cela soit la part des États, des assurances ou des patients. Cette perspective se distingue de la perspective sociétale, qui prend en compte les coûts indirects (comme la perte de productivité).

Population d'analyse : Il est recommandé d'inclure l'ensemble des individus dont la santé est affectée par l'intervention évaluée, de manière directe (comme par exemple l'ensemble des individus infectés par le VIH), ou indirecte (les personnes à risque d'être infectée). Ainsi, dans le cas de la modélisation du VIH, pour les analyses s'intéressant à la dynamique de l'épidémie, l'ensemble de la population doit être considérée.

Horizon temporel : L'horizon temporel est la période de temps pendant laquelle les coûts et les effets de santé sont pris en compte dans l'évaluation. Il est choisi tout en s'assurant de la fiabilité des informations recueillies (incertitudes liées à des projections à long terme). Il y a deux possibilités : il est soit « vie entière », c'est-à-dire que la modélisation et l'analyse se fait jusqu'au décès des individus modélisés, ou bien de durée déterminée. Cette durée correspond soit à l'absence d'effet sur le long terme, soit à une incertitude trop grande due à l'extrapolation des données, soit au fait que la population d'analyse est pluri-générationnelle (comme c'est le cas dans ce travail).

IV.4.2.2 Le choix du modèle

Tous les modèles mathématiques sont des extensions du modèle S (*Susceptible*) – I (*infected*) – R (*Remission*), mis au point par Kermack et McKendrick en 1927. Pour l'infection par le VIH, l'histoire naturelle de la maladie est divisée en différents états de santé (ou compartiments) pertinents sur le plan clinique, c'est-à-dire avec une probabilité homogène de décès. Ainsi, ils sont souvent basés sur le taux de lymphocytes T CD4 +. La plupart des modèles mathématiques sont des modèles déterministes (Jacobsen and Walensky, 2016). Dans les modèles déterministes, les probabilités de transitions sont fixées, avec, dans le cas de l'infection par le VIH, une transition inexorable vers le décès en l'absence de traitement. Ces probabilités sont issues des différentes

études épidémiologiques, notamment avant l'arrivée des traitements efficaces. Les modèles peuvent le plus souvent se présenter sous la forme de modèles à temps continu ou bien des modèles à temps discret, comme un modèle de chaîne de Markov ou une micro-simulation. Les modèles à temps continu, qu'on appelle parfois compartimentaux, les probabilités sont des équations différentielles (en fonction du temps). Dans les modèles dits de « cohortes de Markov », les probabilités se présentent sous la forme de matrice de transition, qui compile les probabilités de transition par unité de temps. Pour pouvoir modéliser différentes populations, on peut utiliser des modèles de structure identique avec des paramètres de valeurs différentes.

Avec l'accumulation de données épidémiologiques, l'augmentation des puissances de calculs des ordinateurs, il a été possible d'introduire un degré de stochasticité pour prendre en compte l'aléa des paramètres. Ainsi, dans les modèles compartimentaux, les paramètres peuvent être remplacés par des variables aléatoires caractérisées par des distributions de probabilité (distribution de type bêta notamment pour les probabilités et les proportions), ou être testée par des séries de simulations dites de « Monte-Carlo », où les paramètres sont choisis de façon aléatoire selon des distributions. En ce qui concerne les modèles de Markov, une extension possible est la micro-simulation. Dans une micro-simulation, qui s'apparente aussi à une simulation de Monte-Carlo, la trajectoire de chaque individu est modélisée par un modèle de Markov dont les valeurs de la matrice de transition sont choisies aléatoirement selon une distribution. De plus, les micro-simulations permettent d'avoir une « mémoire », c'est-à-dire que les passages antérieurs par des états de santé peuvent être pris en compte. Cet avantage permet ainsi de simplifier la modélisation, ce qui permet d'approcher une modélisation individu-centrée, particulièrement utile pour modéliser les trajectoires de soins et les perdus de vue.

Enfin, une dernière amélioration a porté sur le passage de modèles statiques aux modèles dynamiques. Nous présentons les modèles dynamiques selon deux utilisations : celle de la modélisation de cohortes ouvertes, et celle de la modélisation de la transmission de la maladie.

Historiquement, les modèles s'appliquaient à de cohortes fermées, c'est-à-dire que les caractéristiques de la population modélisée (taille, structure d'âges etc) étaient fixées à l'initiation de la modélisation. Maintenant, on modélise plus volontiers des cohortes ouvertes, qui permettent de changer les caractéristiques de la population au fur et à mesure. Ainsi, les mouvements de populations (migrations, naissances), peuvent ainsi être pris en compte.

Dans les modèles statiques, la transmission de la maladie est généralement modélisée par une probabilité d'infection (en rapport avec un taux d'incidence), qui est fixée et qui ne dépend pas de l'évolution du nombre de personnes contaminées (la prévalence), ou bien d'intervention qui visent à diminuer la transmission de la maladie (TasP, PrEP ou circoncision par exemple). En effet, la probabilité de transmission du virus dépend de la charge virale, qui augmente avec un taux de lymphocytes T CD4 + bas, et le nombre de contacts entre les individus ou entre les différentes populations.

Dans un modèle dynamique, la probabilité d'infection varie en fonction de la prévalence de la maladie, et de la distribution des personnes infectées selon leur risque de transmission.

IV.4.2.3 Les paramètres

Les probabilités de transition (paramètres) d'un état de santé à un autre, sont obtenues de plusieurs sources. Les probabilités de transitions de l'histoire naturelle, comme le déclin du taux de lymphocytes T CD4 + sans traitement, ou l'incidence des infections opportunistes et leurs taux de mortalité associé sont tirés d'études observationnelles de patients infectés par le VIH avant la disponibilité de la HAART. Les caractéristiques de la cohorte modélisée, qui incluent les données socio-démographiques et les paramètres du continuum de soin, sont généralement extraites d'enquêtes démographiques, de rapports institutionnels ou d'études épidémiologiques. Le choix des paramètres pour leur utilisation dans un modèle doit être documenté, et justifié. Ainsi, les études récentes, de haut niveau de preuve, proches de la cohorte modélisée, doivent être privilégiées. Viennent ensuite les études dans des contextes plus lointain, plus anciennes, ou avec des données avec moins de précisions... Enfin, les paramètres avec une forte incertitude sont calibrés sur des données épidémiologiques connus pour que modèle puisse retrouver les paramètres épidémiologiques, comme les courbes de survie, l'incidence ou la prévalence.

Une fois que le modèle de l'histoire naturelle est validé, l'impact des interventions est ensuite modélisé en changeant les probabilités de transitions. Par exemple, les interventions de traitement peuvent être modélisées en changeant la mortalité (efficacité du traitement), pour une certaine proportion de la population (taux de couverture) ; les stratégies de prévention du VIH peuvent être modélisées en changeant la valeur de la charge virale (pour modéliser la TasP), ce qui va modifier en conséquence la probabilité de transmission, ou bien en changeant directement la probabilité de transmission (pour modéliser la PrEP).

Tandis que les premiers modèles étudiaient la survenue des infections opportunistes, leur prévention et leur impact sur la mortalité, l'expansion d'un traitement ARV efficace a fait glisser les sujets d'études sur les critères d'éligibilité et d'initiation des traitements. Maintenant que les ARV ont montré leur capacité à stabiliser la maladie, les dernières analyses de coût-efficacité se concentrent désormais sur les meilleures stratégies de prévention (Jacobsen and Walensky, 2016).

Comme nous le voyons, le choix actuel de modèle mathématique est large, et leur sophistication permet d'étudier finement les programmes d'interventions. Cependant, deux considérations conceptuelles sont importantes à prendre en compte. D'une part « l'illusion de la précision » fait perdre de vue qu'un modèle n'est qu'une simplification de la réalité, et permet de répondre le plus précisément possible qu'à une question, sans pouvoir capturer la complexité et toutes les dimensions d'une maladie ou d'une société. Deuxièmement, les modèles complexes nécessitent non seulement des paramètres très précis qui peuvent être impossible à obtenir ou même ne pas avoir pas de signification pratique, mais nécessitent aussi des ressources humaines et techniques importantes, limitant ainsi la diffusion de cette approche.

IV.4.2.4 L'analyse en coût-efficacité : une brève introduction et la façon dont elle peut guider les politiques publiques

L'analyse en coût-efficacité consiste à comparer le coût et l'efficacité de différentes interventions de santé. L'efficacité (effectiveness) est généralement exprimée en années de vie gagnée (AVG ou YLS pour years of live saved), espérance de vie corrigée de l'incapacité (DALY pour disability-adjusted life years) ou année de vie pondérée par la qualité (QALY pour quality adjusted life year). Ces mesures ont été d'abord pensées pour comparer les interventions de santé entre elles. Ainsi, les analyses en coût-efficacité doivent être planifiées de façon parallèle aux essais cliniques, ou bien via la modélisation. Cette dernière constitue la majorité des cas, où les résultats des essais cliniques permettent d'alimenter les modèles en définissant les valeurs des paramètres.

Les coûts sont exprimés en unité monétaire et ajustés à l'inflation. L'estimation du coût est cruciale, mais en même temps difficile à mesurer, car sa définition peut être large. Cela peut comprendre de façon extensive les coûts directs liés aux soins (par exemple les coûts d'hospitalisation), mais aussi les coûts pour des ressources dont l'utilisation n'est pas exclusive aux soins (par exemple l'utilisation d'un téléphone pour des campagnes d'appel téléphonique). Le

temps « patient » peut aussi être évalué : par la perte de productivité due à la maladie et sa prise en charge, mais aussi les coûts cachés par le temps informel des proches, qui peut se traduire aussi par une perte de productivité (Hunink et al., 2014). Finalement, les coûts qui doivent être inclus dans l'analyse de coût dépendent du choix de la perspective de l'analyse.

Il y a deux approches générales pour recueillir les coûts. La première approche, que l'on peut appeler approche par coût brute (« gross costing »), est une approche verticale (« top down ») : les coûts sont estimés en partant des tarifs ou des budgets dépensés au niveau des payeurs (qui peuvent être ajustés selon des facteurs locaux). La seconde approche, appelée micro-costing (« bottom up »), s'opère en décomposant les soins et les interventions en différentes unités de coût. Par exemple, les coûts d'hospitalisations peuvent être le produit du coût d'hospitalisation journalier et de la durée de séjour. Le coût du standard de soin est généralement divisé en coûts d'hospitalisation et coûts en ambulatoire, tandis que les coûts d'interventions sont divisés en coûts initiaux, coûts fixes et coûts variables. Les coûts initiaux sont les fonds initialement dépensés pour débiter l'intervention (par exemple la formation initiale, l'achat d'équipement). Les coûts fixes sont les coûts récurrents de l'intervention (location de matériel, salaires). Les coûts variables sont les coûts qui dépendent de l'activité de l'intervention, comme par exemple les coûts liés au traitement ARV, qui dépendent du nombre de patients traités. Ces coûts sont ensuite divisés en coûts humains, coûts matériels et coûts logistiques.

L'analyse en coût-efficacité permet d'estimer le ratio incrémental en coût-efficacité (ICER) qui compare deux stratégies : c'est le rapport de la différence en coût sur la différence en efficacité.

Si l'ICER doit être calculé pour toute analyse en coût-efficacité, il n'y a pas de consensus sur le bon seuil qui déterminerait si une intervention est coût-efficace, ou ne l'est pas. Pendant longtemps, une référence de seuil reposait sur une décision de la commission macroéconomie et santé de l'OMS, qui a sous-entendu en 2001 qu'une intervention était considérée comme coût-efficace si l'ICER était en dessous de trois fois le PIB/habitant pour un pays donné. Cependant, cette hypothèse a été remise en question par des experts de l'OMS, qui estiment que ce seuil est trop haut, que le facteur 3 n'avait pas de justification (Bertram et al., 2016; Marseille et al., 2015). Le consensus actuel tend à considérer qu'un seuil d'une fois le PIB/habitant est acceptable. A noter que cette notion de seuil est aussi liée à la disposition à payer qui dépend de la pathologie considérée et des choix sociétaux : ainsi, il apparaît qu'elle est beaucoup plus élevée dans les pathologies graves dont le pronostic est sombre à court terme (comme le cancer ou les soins de

réanimations) que les pathologies perçues comme moins grave ou plus lointaine (comme la prévention de la dépression).

Si le nombre d'analyses en coût-efficacité augmente, il persiste néanmoins quelques malentendus ou mauvaises interprétations qu'il faut clarifier :

- Une intervention coût-efficace ne signifie pas qu'elle permet d'économiser de l'argent. Au contraire, une intervention coût-efficace signifie que la ressource est dépensée de façon efficiente, pour le bénéfice attendu (quantifié en QALY, DALY, AVG). Au cas où une intervention permet un bénéfice en termes de santé mais permet aussi de dépenser moins, on utilise le terme de « cost-saving ».
- Une intervention coût-efficace ne signifie pas qu'elle soit abordable. Cela peut être expliqué de deux raisons. La première raison est que la valeur de l'ICER doit s'interpréter dans le contexte où l'analyse est produite. Les discussions autour de la notion de seuil d'un ICER pour déterminer si il est coût-efficace, par rapport au PIB/habitant, montre bien qu'une intervention peut être coût efficace en France (PIB/habitant en 2019 : 49 435 \$/hab) mais pas au Kenya : (PIB/habitant en 4 509\$/hab) (World bank).
- L'ICER ne prend en compte que le coût par unité de santé, mais pas le total du coût qui devrait être dépensé pour couvrir l'ensemble des populations concernés. Ainsi, une intervention de santé, même très coût-efficace, mais qui concernerait une partie importante de la population, se traduit par un budget conséquent qui pourrait ne pas être provisionné. Pour essayer de mieux appréhender cette problématique du point de vue d'un financeur, une analyse d'impact budgétaire accompagne souvent une analyse en coût-efficacité.

V. Objectifs

L'objectif de ce travail était de pouvoir apporter à MSF, au ministère de la santé de Nyanza et ses partenaires, des estimations sur l'efficacité et le coût-efficacité de différentes interventions sur le continuum de soin chez des patients infectés par le VIH, et de comparer l'efficacité de la PrEP chez les patients non infectés et d'un continuum de soin chez les patients infectés sur l'incidence de l'infection par le VIH. La réalisation de cet objectif nécessite de construire un modèle

mathématique de l'histoire naturelle, la transmission et le continuum de soins de l'infection par le
VIH.

VI. Dépistage volontaire communautaire de l'infection par le VIH, liaison au soin, et rétention dans les soins au Kenya : modélisation de l'impact clinique et du coût-efficacité

Résumé

Dans ce premier travail, l'objectif était de comparer l'efficacité et le coût-efficacité de plusieurs interventions réalisées par MSF et ses partenaires à Ndhiwa, dans le sud-ouest Kenyan, dans le but de diminuer l'incidence des infections par le VIH. Grâce à la mise au point d'un modèle mathématique de l'histoire naturelle et de la transmission de l'infection par le VIH, quatre interventions étaient testées : 1) Le dépistage volontaire communautaire (par une campagne de dépistage en porte à porte avec test rapide VIH), 2) la même intervention renforcée par une intervention de liaison au soin (utilisation de machines *point of care CD4* et de bons de transport vers un dispensaire), 3) une intervention de rétention dans les soins, et enfin 4) Les trois stratégies combinées.

Nous avons mis au point un modèle de micro-simulation dynamique, en cohorte ouverte, de l'infection par le VIH dans la région de Ndhiwa. Le cycle temporel est annuel, et l'horizon temporel est de 20 ans à partir de 2012. Le module de l'histoire naturelle de la maladie divise la population générale en sept états de santé selon la maladie : non-infecté, primo-infection, infection chronique non traitée, infection chronique avec contrôle virologique sous traitement antirétroviral, infection chronique en échappement thérapeutique, et décès. Les états de santé d'infection par le VIH sont divisés en 5 strates selon le taux de CD4 : $CD4 > 500/\mu L$, $351-500/\mu L$, $201-350/\mu L$, $101-200/\mu L$, $51-100/\mu L$, $\leq 50/\mu L$. Ainsi, à chaque cycle, la probabilité de développer une infection opportuniste, dépend de cette strate, avec un déclin du taux de CD4 sans traitement, et au contraire une ascension du taux de CD4 sous traitement efficace.

La modélisation de la transmission du VIH se fait selon le nombre de relations sexuelles par mois, et une probabilité de transmission du VIH à chaque rapport. Pour calculer le nombre de relations sexuelles, la population est divisée en deux groupes : groupe à haut risque (avec un nombre important de relations sexuelles) qui représente 12% de la population générale et le groupe à bas risque (88% de la population générale). La probabilité de transmission du VIH à chaque rapport est pondérée en fonction de la distribution du groupe à risque dans les états de santé, où nous avons associé à chaque état de santé une charge virale et un risque de transmission. Cette probabilité est

actualisée à chaque cycle temporel. Après initialisation du modèle en 1970, le modèle est calibré sur l'incidence et la prévalence de l'infection par le VIH, ainsi que sur les étapes du continuum de soin d'après l'étude NHIPS de MSF en 2012. Ensuite, nous avons modélisé l'efficacité de 3 interventions, qui concerne l'amélioration de chaque étape du continuum de soin pris séparément (les autres étapes du continuum des soins restant identique), et la combinaison des trois stratégies prises dans leur ensemble : dans la stratégie de VCT, la proportion de personnes testées atteignait 90% en 2020; dans l'intervention de liaison au soin, c'est la proportion de personnes testées consultant au moins un médecin qui passe à 90% en 2020, tandis que dans l'intervention de rétention dans les soins, c'est la proportion de personnes traitées avec une suppression virale qui passait à 90% en 2020.

En maintenant l'offre de soins à son niveau actuel, l'incidence de l'infection par le VIH atteindrait 1,51/100 PA en 2032 ; les interventions de rétention et de combinaison de toutes les stratégies feraient baisser l'incidence respectivement à 1,03/100 PA et 0,75/100 PA. La stratégie de rétention avait un ICER de 130€/AVG comparé au standard de soins ; la combinaison des interventions atteint un ICER de 370€/AVG comparé à la stratégie de rétention dans les soins. Les interventions de VCT et VCT + liaison au soin coûtaient plus et étaient moins efficaces que les stratégies de rétention et de combinaison. Les analyses de sensibilité ont montré que la prévalence du VIH était le paramètre qui impactait le plus les résultats. L'analyse d'impact budgétaire montre que l'expansion budgétaire est due à la prise en charge ambulatoire, tandis que les coûts liés aux hospitalisations diminuent.

En conclusion, seules les interventions de rétention dans les soins et une intervention combinée sont capables de diminuer l'incidence de l'infection par VIH. De plus, la combinaison des trois interventions a un effet multiplicateur, tout en étant très coût-efficace.

Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2018 dans *Clinical Infectious Disease*.

Voluntary Community Human Immunodeficiency Virus Testing, Linkage, and Retention in Care Interventions in Kenya: Modeling the Clinical Impact and Cost-effectiveness

Liem B. Luong Nguyen,^{1,2,3} Yazdan Yazdanpanah,^{1,2,3} David Maman,⁴ Sitima Wanjala,⁵ Alexandra Vandenbulcke,⁵ Jianthi Price,⁵ Robert A. Parker,⁶ William Hennequin,⁵ Pierre Mendiharat,⁵ and Kenneth A. Freedberg^{6,7}

¹Infection, Antimicrobials, Modelling, Evolution, UMR 1137, INSERM, ²University Pierre and Marie Curie University Paris 06, ED393, ³Paris Diderot University, Sorbonne Paris Cité, ⁴Epicentre, and ⁵Médecins Sans Frontières France, Paris; and ⁶Medical Practice Evaluation Center and Divisions of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, and ⁷Department of Health Policy and Management, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts

Background. In southwest Kenya, the prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) infection is about 25%. Médecins Sans Frontières has implemented a voluntary community testing (VCT) program, with linkage to care and retention interventions, to achieve the Joint United Nations Program on HIV and AIDS (UNAIDS) 90-90-90 targets by 2017. We assessed the effectiveness and cost-effectiveness of these interventions.

Methods. We developed a time-discrete, dynamic microsimulation model to project HIV incidence over time in the adult population in Kenya. We modeled 4 strategies: VCT, VCT-plus-linkage to care, a retention intervention, and all 3 interventions combined. Effectiveness outcomes included HIV incidence, years of life saved (YLS), cost (2014 €), and cost-effectiveness. We performed sensitivity analyses on key model parameters.

Results. With current care, the projected HIV incidence for 2032 was 1.51/100 person-years (PY); the retention and combined interventions decreased incidence to 1.03/100 PY and 0.75/100 PY, respectively. For 100 000 individuals, the retention intervention had an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €130/YLS compared with current care; the combined intervention incremental cost-effectiveness ratio was €370/YLS compared with the retention intervention. VCT and VCT-plus-linkage interventions cost more and saved fewer life-years than the retention and combined interventions. Baseline HIV prevalence had the greatest impact on the results.

Conclusions. Interventions targeting VCT, linkage to care, and retention would decrease HIV incidence rate over 15 years in rural Kenya if planned targets are achieved. These interventions together would be more effective and cost-effective than targeting a single stage of the HIV care cascade.

Keywords. HIV; voluntary community testing; cascade of care; cost-effectiveness; Kenya.

There continue to be 2.5 million new human immunodeficiency virus (HIV) infections per year worldwide, and HIV remains the leading cause of mortality in sub-Saharan Africa [1, 2]. To achieve an “HIV-free generation,” improvements along the HIV “treatment cascade” are among the most effective interventions [2, 3]. The Joint United Nations Program on HIV and AIDS (UNAIDS) has advocated for the “90-90-90” target by 2020, aiming to reach 90% HIV testing coverage of

the infected population, 90% of those infected receiving anti-retroviral therapy (ART), and 90% of those receiving ART achieving viral suppression [4].

Ndhiwa is a recently created subcounty, part of Homa Bay County, in southwest Kenya. Its prevalence of HIV is among the highest in the country, at 24.1% [5]. Médecins Sans Frontières (MSF) has recently scaled up its activity within Ndhiwa in partnership with the Kenyan Ministry of Health. This scale-up includes voluntary community testing (VCT), linkage to care using point-of-care CD4 cell count testing, and a retention intervention including improvement in ART coverage and earlier initiation of ART, retention in care, and viral suppression efforts, as well as program monitoring and evaluation. The goal of the MSF program is to meet the UNAIDS 90-90-90 targets in 4 years and then transfer program control to the province. The objective of the current study was to assess the effectiveness, cost, and cost-effectiveness of the overall program and its interventions.

Received 28 October 2017; editorial decision 20 February 2018; accepted 2 April 2018.

Presented in part: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 13–16 February 2017.

Correspondence: L. B. Luong Nguyen, 46 Rue Henri Huchard, Paris 75877, Paris Cedex 18, France (lluongnguyen@partners.org).

Clinical Infectious Diseases® 2018;XX(00):1–8

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciy173

METHODS

Analytic Overview

We developed a dynamic, open cohort, agent-based model of HIV disease progression and transmission to compare 4 strategies: (1) VCT; (2) VCT-plus-linkage to care; (3) a retention intervention including scale-up to treatment for all, improvement of ART coverage, and viral suppression; and (4) the above 3 interventions combined. Effectiveness of interventions on the short-term cascade of care was a model input by calibrating to UNAIDS targets, effectiveness of interventions on long-term cascade of care, years of life saved (YLS), and incidence were model outputs. We also projected the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for each strategy. The ICER is calculated as the difference in cost divided by the difference in YLS for each strategy, compared with the next less costly strategy.

We accounted for both the health gains and medical costs for HIV-infected patients and for the timing, decreased survival, and increased costs associated with projected HIV transmissions. We classified a strategy as “cost-effective” if the ICER was <0.5 times the 2016 per capita gross domestic product (GDP) in Kenya (€515) [6]. For cost-effectiveness calculations, costs and YLS of both the index and transmitted cases were discounted at 3% per year. We conducted a budget impact analysis, evaluating the total undiscounted costs of the interventions in the Ndhiwa subcounty setting [7]. The study time horizon was 15 years; the interventions would be initiated between 2014 and 2017 and maintained. For the budget impact analysis, we also evaluated costs at 2 and 5 years after implementation of the interventions.

Model Structure

The model has 2 modules: the HIV disease and the dynamic transmission modules. The HIV disease module divides the population into 6 health states stratified by sex: no infection, primary HIV infection and not treated, chronic infection and not treated, chronic infection and suppressed with ART, chronic infection and not suppressed with ART, and dead. HIV-infected patients have a monthly probability of HIV diagnosis by routine testing, linkage if tested, and treatment if linked. Patients have a monthly probability of hospitalization related to HIV infection, and a probability of having HIV infection diagnosed when hospitalized. For treated patients, we included 1 ART regimen, as is currently the standard in Ndhiwa subcounty.

The dynamic transmission module divides the population into 2 risk groups. The high-risk group is defined by the number of contacts (Table 1). The probability of transmission is calculated using the methods of McCormick et al [8]. We ran the model for an initialization period of 30 years (roughly the beginning of the HIV epidemic in the region to the first ART distribution in the late 1990s) to obtain steady-state HIV prevalence and incidence, corresponding to epidemiological data from the Kenyan AIDS indicator Survey and the Ndhiwa HIV in Population Survey (NHIPS), a cross-sectional study conducted by MSF [5]. The structure of the model is further detailed in the [Supplementary Material](#).

Input Data

Cohort

The modeled cohort mirrors the adult population of Ndhiwa. Characteristics were drawn from the NHIPS [5].

Natural History

Natural history input data for CD4 cell count decline, non-AIDS, and AIDS mortality rates were obtained from literature on African cohorts (see [Supplementary Material, Table 1](#)) [9, 10]. We calibrated the HIV testing probability using the median CD4 cell count at diagnosis and the proportion of patients with a diagnosis of World Health Organization stage 3 or 4 disease as well as MSF data on the cascade of care (Table 1) [5, 11]. We calibrated the cascade of care in the standard-of-care scenario using data from the NHIPS study, by adjusting variables for which we did not have reliable values, that is, the probability of having HIV infection diagnosed during hospitalization and the monthly probability of having HIV infection diagnosed in the community. For MSF data on the cascade of care, we calibrated the model to obtain the effectiveness data for each strategy for the first 4 years, and we then assessed long-term effectiveness by analyzing the projected HIV cascade at 15 years.

VCT Strategy

For the UNAIDS testing target, we increase the base-case background testing rate from 62% of the tested population to 90% of the population tested in 2 years.

VCT-Plus-Linkage Strategy

In addition to increasing the background testing through a VCT intervention, we increase linkage to care from a baseline of 60% to 90%.

Retention Intervention Strategy

The comprehensive retention strategy includes improving retention, increasing ART coverage, and improving viral suppression to achieve overall 90% suppression at 1 year among those receiving ART.

Costs

Standard-of-care costs consist of both outpatient costs and hospital costs. Outpatient costs were estimated at €257 per person per year (Table 1 and [Supplementary Material](#)). Hospitalization costs were estimated at €101 per hospitalization (Table 1 and [Supplementary Material](#)). Intervention costs include start-up, fixed, and variable costs; each of these include laboratory, logistics, and human resource components (Table 1 and [Supplementary Material](#)). All costs were derived from Kenyan national and MSF data.

Budget Impact Analysis

For the budget impact analysis, we considered the total undiscounted costs of interventions for the adult population of Ndhiwa (270 000

Table 1. Input Parameters for a Modeling Analysis of Combination Human Immunodeficiency virus Treatment Strategies in Rural Kenya

Parameter	Base-Case Value	Reference
Baseline cohort characteristics		
Age, median (IQR), y	30 (21–44)	[5]
Female/male sex, %	52/48	[5]
CD4 cell count at diagnosis, mean (SD), cells/ μ L	560 (230)	[24]
Baseline cascade of care		
Probability of HIV diagnosis if major event	0.40	Calibration to [5]
Probability of background testing, monthly	0.008	Calibration to [5]
Probability of linkage to care when tested	0.65	Calibration to [5]
Probability of retention in care when linked, monthly	0.97	Calibration to [5]
Probability of treatment, monthly		
CD4 cell count $>200/\mu$ L	0.20	Calibration to [5]
CD4 cell count $\leq 200/\mu$ L	0.70	Calibration to [5]
Viral suppression rate at 1 y (95% CI)	0.80 (.77–.83)	[5]
Costs of current care (2014 €)		
Outpatient, yearly ^a	257	Assumption
Consultation	9	MSF (unpublished)
ART regimen (tenofovir, lamivudine and efavirenz), monthly	10	MSF (unpublished)
HIV RNA testing	49	MSF (unpublished)
CD4 count testing	21	MSF (unpublished)
Inpatient, per stay ^b	101	
Hospitalization cost, daily	24.25	MSF (unpublished)
Admission fee	4	MSF (unpublished)
Planned interventions		
Voluntary community testing		
Effectiveness target by MSF		
Sensitivity	1.0	Assumption
Specificity	1.0	Assumption
Testing coverage (in 2 y)	0.9	Assumption
Overall start-up cost (2014 €)		
Laboratory	4763	MSF (unpublished)
Logistics	31 883	MSF (unpublished)
Human resources	38 835	MSF (unpublished)
Fixed cost (2014 €), monthly		
Laboratory	NA	Assumption
Logistics	3310	MSF (unpublished)
Human resources	4616	MSF (unpublished)
Variable cost (2014 €)		
Laboratory (per kit)	10	MSF (unpublished)
Logistics (gas, per liter)	2	MSF (unpublished)
Human resources	NA	Assumption
Linkage		
Effectiveness target by MSF		
Probability of linkage to care	0.9	Assumption
Start-up cost (2014 €)		
Laboratory	4763	MSF (unpublished)
Logistics	31 883	MSF (unpublished)
Human resources	38 835	MSF (unpublished)
Fixed cost (2014 €)		
Laboratory	NA	Assumption
Logistics	3310	MSF (unpublished)
Human resources	9232	MSF (unpublished)

Table 1. Continued

Parameter	Base-Case Value	Reference
Variable costs (2016 €)	NA	Assumption
Retention intervention		
Targeted cascade		
Suppression rate at 1 y	0.9	Assumption
Start-up cost (2014 €)		
Laboratory	119 942	MSF (unpublished)
Logistics	1431	MSF (unpublished)
Human resource	419 836	MSF (unpublished)
Fixed cost (2014 €), monthly		
Laboratory	6644	MSF (unpublished)
Logistics	3030	MSF (unpublished)
Human resources	11 061	MSF (unpublished)

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; MSF, Médecins Sans Frontières; NA, not applicable; SD, standard deviation.

^aCalculated based on 2 consultations per year with HIV RNA measurement, 1-time CD4 cell count, and 12 months of ART.

^bCalculated based on a single upfront admission fee and multiplying the daily hospitalization cost by the average length of stay (4 days).

persons) for each strategy. The variable costs included outpatient costs and hospitalization costs, as described above. We assessed outcomes at 2 and 5 years after implementation of the interventions.

Sensitivity Analyses

In sensitivity analyses we assessed uncertainty in parameter estimates. We first considered uncertainties in input variables, such as the probability of HIV being diagnosed during hospitalization, HIV routine testing coverage, linkage to care, retention in care, and access to ART. Second, we varied the efficacies and cost of the intervention strategies to assess how changes affected the overall results. Finally, we also varied HIV prevalence. In 2-way and multiway sensitivity analysis, we varied all interventions to the upper bound (best-case scenario) or the lower bound (worst-case scenario) of expected efficacies.

RESULTS

Model Validation

The HIV prevalence in the modeled population in Ndhwa sub-county in 2012 was 23.1%, compared with 24.1% reported in the NHIPS study; the incidence of HIV infection was 1.9/100 PY in the model versus 2.2/100 PY in the study [5]. Testing coverage of the infected population in 2012 was 63.2% in the model versus 61.8% in the NHIPS study; the proportion of patients tested and linked to care was 59.6% versus 57.4%; the proportion tested, linked, and retained in care, 58.3% versus 56.2%; the proportion receiving ART, 38.4% versus 42.2%; and the proportion with virological suppression achieved, 30.8% versus 28.2% (Supplementary Table 2).

Base-Case Scenario

Cascade of Care

Under the VCT strategy alone, over the 15-year time horizon of the analysis (until 2032), HIV testing increased to 93.8%

coverage, but ART coverage remained low, with 68.5% of the infected population receiving ART and only 36.2% virologically suppressed (Supplementary Table 2). The VCT-plus-linkage intervention achieved 94.0% testing coverage, with ART coverage and suppression rates of 70.9% and 37.4%, respectively. The retention intervention strategy improved suppression to 49.6%. Finally, the combined intervention led to 95.6% test coverage and 94.2% linked to care, with virological suppression achieved in 56.1% of patients by 2032. Note that if MSF reached its intervention targets, the UNAIDS 90-90-90 target was closest to being met with the combined intervention within 3 years after strategy implementation, with 97.0% tested, 94.2% receiving ART, and 68.8% suppressed (see Supplementary Table 2).

Clinical Outcomes and Cost-effectiveness

The current cost of care for 100 000 persons was €42 919 500 over 15 years; this increased to €45 102 400 for the retention intervention, €48 745 100 for VCT, €49 293 100 for the combined intervention, and €51 573 900 for VCT-plus-linkage interventions (Table 2). The VCT-plus-linkage intervention cost more and saved fewer life-years than the combined intervention. The VCT intervention also cost more and was less effective in terms of YLS than the retention intervention. Implementing the retention intervention resulted in an ICER of €130/YLS compared with current care. Implementing the combined intervention saved 11 369 YLS compared with the retention intervention (and 28 565 YLS compared with current care), with an ICER of €370/YLS (Figure 1). The combined intervention is cost-effective by World Health Organization criteria, well below 0.5 times the 2016 annual per capita GDP of Kenya of €515 [12].

HIV Incidence

In the base-case scenario, incidence decreased over time and stabilized at 1.51/100 PY (Figure 2). The VCT strategy decreased incidence to 1.39/100 PY, VCT-plus-linkage to 1.32/100 PY, and the retention intervention strategy to 1.03/100 PY. The combined intervention showed the greatest incidence decrease, to 0.75/100 PY.

Sensitivity Analyses

One-Way Sensitivity Analyses

First, we increased the value of key parameters used to calibrate the base case. Decreasing the probability of HIV diagnosis through hospitalization to 0.2 (vs 0.4 in the base-case scenario) increased the proportion of undiagnosed HIV infection in the HIV population, making interventions more cost-effective, decreasing the ICER to €175/YLS (Figure 3). To extrapolate our results, we also varied parameters such as HIV prevalence. Decreasing HIV prevalence to 1% yielded an ICER of €2550/YLS for the combined intervention. Second, we varied efficacies of the intervention strategies. Decreasing efficacies to achieve coverage of 90% versus 80% did not lead to major increases in the ICER (from €370/YLS in the base-case scenario to €570/YLS).

Table 2. Cost, Effectiveness, and Cost-effectiveness of Human Immunodeficiency Virus Testing and Treatment Strategies 15 Years After the Interventions in Rural Kenya^a

Strategy	Cost, ^a €	Years of Life Saved ^a	ICER ^b
Current care	42 919 500
Retention	45 102 400	17 200	130
VCT	48 745 100	4 750	Dominated ^c
Combined	49 293 100	28 570	370
VCT-plus-linkage	51 573 900	6 910	Dominated ^c

Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; VCT, voluntary community testing.

^aCosts and years of life saved are estimated for 100 000 inhabitants and are discounted at 3% per year.

^bThe ICER is calculated as the difference in the cost of the compared interventions divided by the difference in their life expectancy. Each strategy is compared with the next most effective strategy.

^cDominated means that the strategy costs more and is less effective or is less cost effective than a combination of other strategies.

Two-Way Sensitivity Analyses

In 2-way sensitivity analysis, we varied the HIV prevalence and fixed costs of the interventions. Even when fixed costs were doubled, the combined intervention remained cost-effective at an HIV prevalence of 3% (the overall Kenyan prevalence); it was no longer cost-effective only when HIV prevalence was <1% (Figure 4).

Multiway Sensitivity Analyses

In the best-case scenario (upper bound of intervention efficacies), the combined intervention decreased HIV incidence at 15 years to the same range as the base-case scenario (0.89/100 PY) and resulted in an improved ICER of €110/YLS. HIV incidence was higher under the worst-case scenario (1.27/100 PY), but the outcome remained cost-effective (ICER, €600/YLS) (Figure 3).

Budget Impact

For the 270 000 persons projected to be affected by the MSF intervention (24.7% are HIV-infected), the total undiscounted HIV-related costs for the combined intervention were projected to be €64 million over 2 and €130 million over 5 years (Figure 5). Cost increases were primarily driven by outpatient care costs, from €84 million in the base-case scenario to €113 million for the combined intervention at year 5 (including an increase in ART costs from €43 million to €69 million), and a decrease in costs associated with hospitalizations, from €19 million to €4 million (from 18.6% to 10.9% of the total budget).

DISCUSSION

UNAIDS has set ambitious targets for 2020, which would lead to 73% viral suppression [13]. We used data from an HIV-endemic region of Western Kenya to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions that aim to these targets.

Beyond the individual clinical benefits to HIV-infected individuals, VCT and VCT-plus-linkage alone did not change HIV

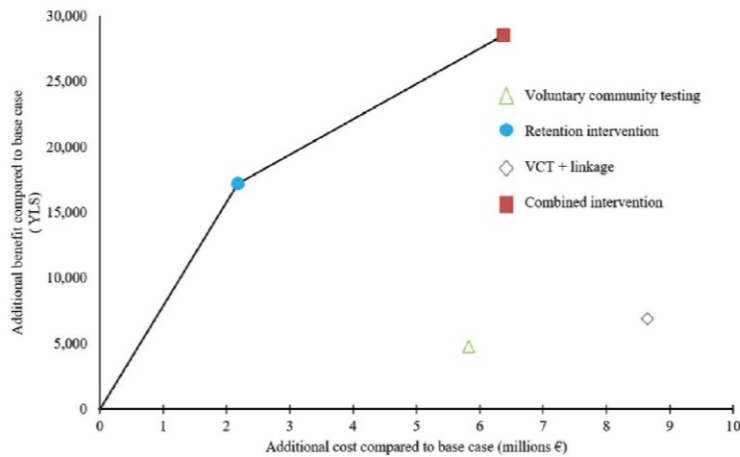


Figure 1. Each strategy with the corresponding efficacy in years of life saved (YLS) and cost. The bold line defines the efficiency frontier: the strategies lying on the curve, the retention and the combined intervention, are more economically efficient than those lying to the right of the curve, providing added value for resources. The slope of the bold line represents the incremental cost-effectiveness ratio (€130/YLS for the retention intervention and €370/YLS for the combined intervention). Abbreviation: VCT, voluntary community testing.

incidence, whereas a retention intervention decreased incidence modestly. In contrast, we found that the combination of interventions targeting different stages of the HIV cascade had clear individual and population benefits. Although the absolute number of suppressed patients was higher with VCT, the proportion virologically suppressed was too low to decrease incidence. Adding a linkage to care intervention to the VCT strategy yielded a higher proportion of patients suppressed but was not sufficient to decrease HIV incidence. The retention intervention did not address testing coverage and linkage, which are among the most challenging steps in the cascade of care [5, 14, 15]. Therefore, with these strategies implemented individually, a sizeable proportion of HIV-infected persons remain untreated

and contribute to HIV transmission. The combination of all 3 interventions led to the greatest decrease in HIV incidence, about 50% within 15 years. The combined intervention not only improved survival of HIV-infected patients but also averted infections and therefore yielded even more YLS.

The strategies evaluated include a wide range of interventions with plausible targets [16]. Findings from studies in Kenya and Swaziland suggest that it is possible to reach the target of 90% testing coverage of the population in a subcounty [14, 17, 18]. Although current linkage and retention rates are already high in this region of Kenya, MSF aims to further improve linkage and retention while increasing the number of patients tested. This scale-up of linkage to care efforts and ART

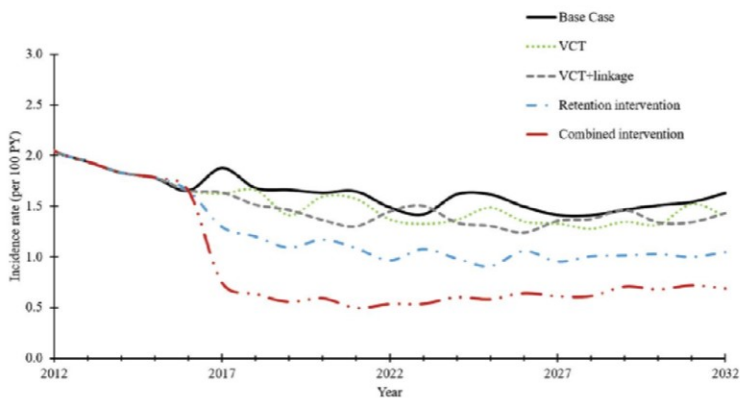


Figure 2. Evolution of human immunodeficiency virus incidence over time under 4 strategies compared with the base-case scenario: voluntary community testing (VCT), VCT-plus-linkage, a retention intervention, and the combined intervention. Interventions started in 2014. Current care (base case) is represented by the solid black line. Abbreviation: PY, person-years.

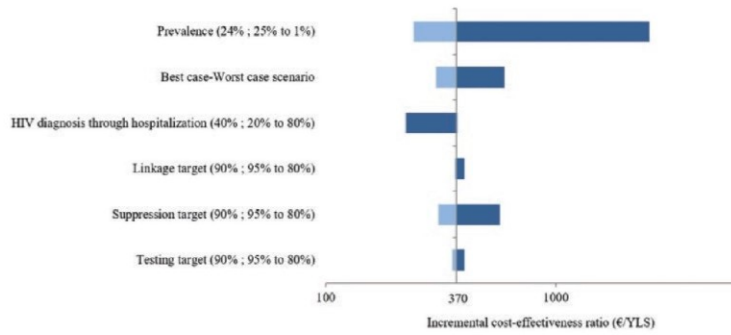


Figure 3. One-way and scenario sensitivity analysis (tornado diagram). In a 1-way sensitivity analysis, we assess the change in the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the combined intervention compared with the base case by varying 1 parameter at a time. Each parameter shows the base case value; range tested in parentheses. The worst-case scenario examines the ICER if all interventions achieve the lower efficacy estimate (testing, linkage, and suppression targets: each 0.8), and the best-case scenario examines the ICER if all interventions achieve the higher efficacy estimate (testing, linkage, and suppression targets: each 0.95). Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; YLS, years of life saved.

access expansion has already been done in a similar setting in Malawi [16].

We evaluated the impact of interventions to improve each step in the care cascade. A cost-effectiveness study in South Africa on community-based HIV testing and counseling showed a decrease in incidence from 2.3/100 PY to 1.7/100 PY over 10 years, with an ICER <20% of GDP per capita [19]. Heffernan et al [20] showed that using point-of-care CD4 count testing to improve linkage to care for patients in South Africa was cost-effective, with an estimated ICER of US \$4470 per disability-adjusted life-year (DALY) averted. Ying et al [21] evaluated the effect of HIV testing and counseling and expansion of ART in South Africa. They found a decrease in HIV incidence of 51.6%, with an ICER of US \$1710 per quality-adjusted life-year (QALY). One study has evaluated the cost and effect of interventions at different stages of HIV care in Kenya [22]. In that model-based

study, consistent with our findings, a combination of 5 interventions (including improved linkage, point-of-care CD4 cell counts, voluntary counseling and testing with point-of-care CD4 cell counts, and outreach to improve retention in pre-ART care and on-ART) led to a much larger impact, averting 1.10 million DALYs between 2010 and 2030, 25% of expected new infections, and it was cost-effective (US \$571 per DALY averted).

In addition to cascade interventions, alternative strategies are also being examined to decrease incidence. A recent modeling study from Anderson et al [23] examined different prevention strategies in Kenya, mainly outside the cascade of care on targeted populations and locations. These included male circumcision, behavior change communication, early ART, and preexposure prophylaxis. Anderson et al found that a focused approach to these interventions could yield to 33% decrease in incident cases.

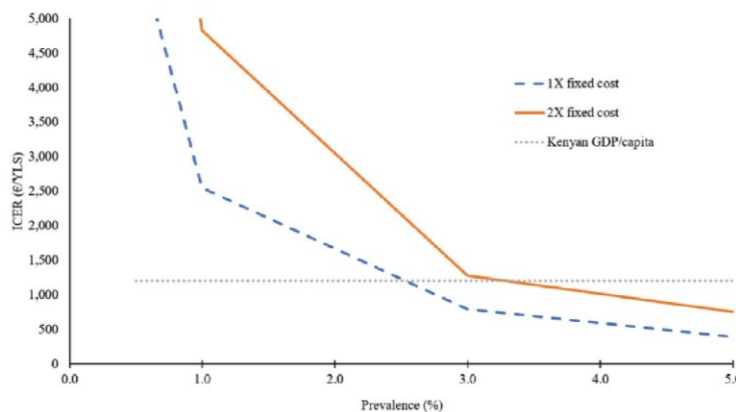


Figure 4. Two-way sensitivity analysis on the combined intervention. We represent the variation in the ICER for the combined intervention with the fixed cost and doubling of the fixed cost, as a function of human immunodeficiency virus prevalence. The dotted green line represents the annual Kenyan per capita GDP of €1030. Abbreviations: GDP, gross domestic product; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; YLS, years of life saved.

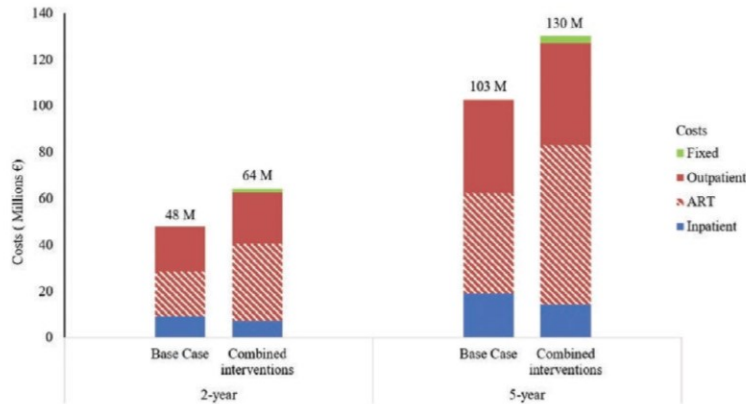


Figure 5. Budget impact analysis. This represents the total undiscounted human immunodeficiency virus (HIV)-related cost for the population over 2 years and 5 years under the current care and the combined intervention. HIV-related costs include inpatient costs (mainly hospitalization costs), outpatient costs (costs of consultations, prophylaxis for opportunistic diseases, CD4 cell counts, and HIV RNA laboratory monitoring in patients receiving antiretroviral therapy [ART], and ART costs), and fixed cost (for the combined intervention). Start-up costs are not represented because they are negligible.

We showed that the combined intervention was cost-effective in the context of the Kenyan per capita GDP, although there is debate about the appropriate threshold for cost-effectiveness [6]. Although they are cost-effective, the affordability of these interventions may be challenging. When we considered the budget impact analysis, the total undiscounted additional costs of the combined intervention 2 years after the implementation of the strategy would reach 80% of the total healthcare budget planned by the Province Ministry of Health (Homa Bay County Government, Unpublished).

As with all model-based studies, this analysis is subject to limitations. We derived natural history input parameters from different African cohorts [9, 10]. Moreover, we structured the model based on assumptions including patients who become lost to follow-up (see [Supplementary Material](#)). Clinical effectiveness was assessed according to YLS. We were not able to assess cost-effectiveness in terms of QALYs, owing to the lack of adequate data. Because each QALY is less than a full year, if all health states were quality adjusted, the cost-effectiveness ratios would have been slightly increased. We also assumed a uniform cost for scaling up the testing and retention intervention. In sensitivity analysis, however, we found that getting close to the 90-90-90 targets remained cost-effective over a wide range of input parameter values. Furthermore, we did not consider second-line ART in this analysis. Consequently, our model predicts a high number of unsuppressed patients when only a single ART line is available, which is why the overall 73% suppression rate set by the UNAIDS target was not met in this analysis. Second-line treatment is currently not widely accessible to HIV-infected persons in this region; our results suggest that implementation of second-line therapy will be critical to sustain a high rate of virological suppression and to further limit the epidemic.

In conclusion, we developed a dynamic simulation model to assess the HIV epidemic in a district in rural Kenya with high HIV prevalence. Using clinical, epidemiological, and cost data,

we found that the combined intervention of testing, linkage, and retention in care with extension of ART scale-up could make it feasible to achieve the UNAIDS 90-90-90 goals and be both effective at an individual and a population level and cost-effective. VCT and VCT-plus-linkage alone were not sufficient to achieve a decrease in incidence, whereas a retention intervention alone had a moderate effect. Combining these interventions will markedly decrease HIV incidence and should be pursued in rural Kenya.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyrighted and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Disclaimer. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. L. B. L. N. had full access to all the data in the study and final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication.

Financial support. This work was supported by Médecins Sans Frontières (MSF) France and the Harvard University Center for AIDS Research, a program funded by the National Institutes of Health (grant P30 AI060354) and supported by the following National Institutes of Health cofunding and participating institutes and centers: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Cancer Institute, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute on Drug Abuse, National Institute of Mental Health, National Institute on Aging, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute of General Medical Science, National Institute on Minority Health and Health Disparities, Fogarty International Center, and Office of AIDS Research.

Potential conflicts of interest. S. W., A. V., J. P., W. H., and P. M. are employees of the funder (MSF). All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Human Development Network, the World Bank; Institute for Health Metrics and Evaluation. The global burden of disease: generating evidence, guiding policy—sub-Saharan Africa regional edition. The World Bank, 2013. Available at: <http://documents.worldbank.org/curated/en/2013/08/18187588/global-burden-disease-generating-evidence-guiding-policy-sub-saharan-africa-regional-edition>. Accessed 3 February 2018.
2. McNairy ML, El-Sadr WM. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV transmission: what will it take? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1003–11.
3. Granich R, Williams B, Montaner J. Fifteen million people on antiretroviral treatment by 2015: treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8:41–9.
4. UNAIDS. 90–90–90—An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>. Accessed 3 February 2018.
5. Maman D, Zeh C, Mukui I, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* 2015; 29:1557–65.
6. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* 2016; 94:925–30.
7. Garattini L, van de Vooren K. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. *Eur J Health Econ* 2011; 12:499–502.
8. McCormick AW, Abuelezam NN, Rhode ER, et al. Development, calibration and performance of an HIV transmission model incorporating natural history and behavioral patterns: application in South Africa. *PLoS One* 2014; 9:e98272.
9. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al; ANRS 12222 Morbidity/Mortality Study Group. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* 2012; 54:714–23.
10. Kwenza ZA. HIV in fishing communities: prevalence, incidence, risk factors, and interventions [CROI abstract 171]. *Top Antivir Med* 2016; 24:71.
11. Amornkul PN, Karita E, Kamali A, et al; IAVI Africa HIV Prevention Partnership. Disease progression by infecting HIV-1 subtype in a seroconverter cohort in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2013; 27:2775–86.
12. World Bank. GDP per capita (current US\$). Available at: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>. Accessed 3 February 2018.
13. Sidibé M, Loures L, Samb B. The UNAIDS 90–90–90 target: a clear choice for ending AIDS and for sustainable health and development. *J Int AIDS Soc* 2016; 19:21133.
14. Dalal W, Feikin DR, Amolloh M, et al. Home-based HIV testing and counseling in rural and urban Kenyan communities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62:e47–54.
15. Grabbe KL, Menzies N, Taegtmeier M, et al. Increasing access to HIV counseling and testing through mobile services in Kenya: strategies, utilization, and cost-effectiveness. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54:317–23.
16. Maman D, Chilima B, Masiku C, et al. Closer to 90–90–90: the cascade of care after 10 years of ART scale-up in rural Malawi: a population study. *J Int AIDS Soc* 2016; 19:20673.
17. Genberg BL, Naanyu V, Wachira J, et al. Linkage to and engagement in HIV care in western Kenya: an observational study using population-based estimates from home-based counselling and testing. *Lancet HIV* 2015; 2:e20–6.
18. Blaizot S, Riche B, Teck R, et al. Potential impact of implementing pre-exposure prophylaxis (PrEP) among young women in combination with scaling-up antiretroviral therapy and male circumcision on HIV incidence in Shiselweni region, Swaziland: a modelling study [IAS abstract 2646]. Abstracts from the 2017 Ninth IAS Conference on HIV science. Paris, France, 2017. Available at: <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/2646>. Accessed 3 February 2018.
19. Smith JA, Sharma M, Levin C, et al. Cost-effectiveness of community-based strategies to strengthen the continuum of HIV care in rural South Africa: a health economic modelling analysis. *Lancet HIV* 2015; 2:e159–68.
20. Heffernan A, Barber E, Thomas R, Fraser C, Pickles M, Cori A. Impact and cost-effectiveness of point-of-care CD4 testing on the HIV epidemic in South Africa. *PLoS One* 2016; 11:e0158303.
21. Ying R, Sharma M, Celum C, et al. Home testing and counselling to reduce HIV incidence in a generalised epidemic setting: a mathematical modelling analysis. *Lancet HIV* 2016; 3:e275–82.
22. Olney JJ, Braitstein P, Eaton JW, et al. Evaluating strategies to improve HIV care outcomes in Kenya: a modelling study. *Lancet HIV* 2016; 3:e592–600.
23. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, et al. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet* 2014; 384:249–56.
24. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, et al; CASCADE Collaboration in EuroCoord. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4⁺ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 53:817–25.

**Voluntary Community HIV Testing, Linkage, and Retention in Care interventions in
Kenya: Clinical Impact and Cost-effectiveness**

Supplementary Appendix

Liem B Luong Nguyen, MD, Msc

Yazdan Yazdanpanah, MD, PhD

David Maman, MD, PhD

Sitima Wanjala, MD, MBA

Alexandra Vandenbulcke, MD

Jianthi Price

Robert A. Parker, ScD

William Hennequin

Pierre Mendiharat

Kenneth A. Freedberg, MD, MSc

ADDITIONAL METHODS

HIV disease module

Structure: We divide the population into 6 health states by sex: no infection, primary HIV infection and not treated, chronic infection and not treated, chronic infection and suppressed on ART, chronic infection and not suppressed on ART, and dead (Appendix Fig A1). Each health state has a specific monthly probability of death from non-AIDS-related causes. The health states for the HIV-infected population, stratified according to CD4 count, have a probability of dying from chronic AIDS, or during hospitalization from major events as defined by any diseases that would lead to a fatal outcome, i.e., qualifying for WHO stage 3 or 4 HIV infection, tuberculosis, malaria, bacterial muco-cutaneous infections, or any event with hospital admission [1]. HIV-infected people with no major events have a monthly probability of getting diagnosed with HIV (via routine testing), linkage to care, and treatment. We define “tested” as any individual who has been tested once; “linked” as any tested patient who presented to a healthcare facility at least once; and “retained” as any patient who has been tested, linked, and who regularly attends healthcare facilities. One line of ART is standard in Ndhiwa sub-county. Treated patients have a monthly probability of remaining virologically suppressed. Males and females are modeled separately to model transmission and use specific inputs related to sex.

Assumptions: We assume that survivors of major events who have an HIV test and are diagnosed with HIV are linked to care. We also assume that the probability of HIV diagnosis is independent of CD4 count. We assume that patients who are lost to follow-up can only re-enter care upon hospitalization. Patients not virologically suppressed while on ART are considered not retained in care.

Table A1. Supplementary input parameters for a modeling analysis of combination HIV treatment strategies in rural Kenya (continued)

Variable	Base case value (range)	Reference
Transmission characteristics		
Probability of transmission per contact		
Acute infection	0.0082	Adapted from [4]
Infected, not treated	0.0023	Adapted from [4]
Treated, suppressed	0.0001	Adapted from [4]
Treated, not suppressed	0.001	Adapted from [4]
Initial population		
Population size	270,000	
Population increase	3%/year	[3]
Initial infected male number	5	calibration
Initial infected female number	5	calibration
Low-risk population		
Proportion	88%	Estimation
Number of contacts (monthly)	4	[9]
High-risk population		
Proportion	12%	Estimation
Number of contacts (monthly)	35	Assumption

Table A1. Supplementary input parameters for a modeling analysis of combination HIV treatment strategies in rural Kenya (continued)

Variable	Base case value (range)	Reference
Natural History		
Probability of chronic AIDS mortality by CD4 count, monthly $\leq 50/\mu\text{L}$ (95% CI)	0.007978	[7]
On ART		
CD4 evolution (cells/month)	+ 8	[8]
Independent protective effect of ART on Hospitalization probability	0.68	[7]

Table A1. Supplementary input parameters for a modeling analysis of combination HIV treatment strategies in rural Kenya

Variable	Base case value (range)	Reference
Natural History		
CD4 decline (cells/ μ L/month)		
First 12 months (IQR)	-10 (9.5-11)	[2]
After 12 months (IQR)	-2 (0-2.3)	[2]
Probability of being hospitalized by CD4 count, monthly		
>500/ μ L	0.020 (0.012;0.033)	[1]
351-500/ μ L	0.022 (0.015;0.031)	[1]
201-350/ μ L	0.043 (0.033;0.054)	[1]
101-200/ μ L	0.084 (0.065;0.104)	[1]
51-100/ μ L	0.142 (0.104;0.183)	[1]
\leq 50/ μ L	0.165 (0.122;0.211)	[1]
Probability of dying during hospitalization, monthly		
>500/ μ L (95% CI)	0.025 (0.002;0.141)	[1]
351-500/ μ L (95% CI)	0.060 (0.021;0.171)	[1]
201-350/ μ L (95% CI)	0.080 (0.043;0.142)	[1]
101-200/ μ L (95% CI)	0.169 (0.105;0.268)	[1]
51-100/ μ L (95% CI)	0.187 (0.105;0.325)	[1]
\leq 50/ μ L (95% CI)	0.342 (0.215;0.549)	[1]
Probability of chronic AIDS mortality by CD4 count, monthly		
>500/ μ L (95% CI)	0.000135	[7]
351-500/ μ L (95% CI)	0.000315	[7]
201-350/ μ L (95% CI)	0.000495	[7]
101-200/ μ L (95% CI)	0.001349	[7]
51-100/ μ L (95% CI)	0.001843	[7]

IQR: Interquartile range, **CI:** Confidence interval. **AIDS:** Acquired immune deficiency syndrome. **ART:** Antiretroviral therapy

REFERENCES

1. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:714–723.
2. Amornkul PN, Karita E, Kamali A, et al. Disease progression by infecting HIV-1 subtype in a seroconverter cohort in sub-Saharan Africa: *AIDS* **2013**; 27:2775–2786.
3. Maman D, Zeh C, Mukui I, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* **2015**; 29:1557–1565.
4. McCormick AW, Abuelezam NN, Rhode ER, et al. Development, calibration and performance of an HIV transmission model incorporating natural history and behavioral patterns: application in South Africa. *PLoS ONE* **2014**; 9:e98272.
5. National AIDS and STI Control Program (NASCOP). 2012 Kenya AIDS indicator Survey. 2012;
6. HIV in fishing communities: prevalence, incidence, risk factors, and interventions. CROI Conference. Available at: <http://www.croiconference.org/sessions/hiv-fishing-communities-prevalence-incidence-risk-factors-and-interventions>. Accessed 11 March 2016.
7. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, et al. The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther (Lond)* **2007**; 12:543–551.
8. McKinnon LR, Kimani M, Wachihi C, et al. Effect of baseline HIV disease parameters on CD4+ T cell recovery after antiretroviral therapy initiation in Kenyan women. *PLoS ONE* **2010**; 5:e11434.
9. Pickering H, Okongo M, Bwanika K, Nnalusiba B, Whitworth J. Sexual behaviour in a fishing community on Lake Victoria, Uganda. *Health Transit Rev* **1997**; 7:13–20.

ADDITIONAL RESULTS

Base case scenario

Cumulative deaths averted: We analyzed cumulative deaths averted per 100,000 population for the evaluated strategies, implemented from 2014 to 2016, and then projected forward compared to the base case. The VCT intervention led to 160,000 cumulative deaths, meaning 3,000 deaths averted. The VCT + linkage intervention resulted in 158,000 cumulative deaths, or 5,000 deaths averted. The retention intervention had 150,000 cumulative deaths, with 13,000 deaths averted. Finally, with the combined intervention, there would be around 145,000 cumulative deaths, or 18,000 deaths averted. VCT: Voluntary community testing

Retention intervention strategy: The comprehensive retention strategy includes improving retention in care, increasing ART coverage, and improving viral suppression rates to achieve an overall 90% suppression rate at one year among those on ART.

Intervention costs: Start-up, fixed, and variable costs include laboratory, logistics, and human resources. Laboratory costs were based on market price in the sub-county. Logistics prices were based on MSF estimates. Human resource costs (wages) were the same as those of public servant salaries.

(PtrPa) depends on an infected individual's health state (see Table A1). The probability of transmission per month (PtrPm) for each partnership is calculated using the following equation:

$$\text{PtrPm} = 1 - (1 - \text{PtrPa})^n$$

where n is the number of acts per partnership per month.

Monthly update of prevalence and incidence: Prevalence is updated each month with the newly infected individuals, and incidence is updated each year.

Assumptions: The model accounts for heterosexual transmission and allows for a random number of contacts within the population. We assign a range of viral loads to each health state to derive the probability of transmission.

Inputs: The proportion of the population at high-risk of transmission and the monthly number of contacts per risk group were estimated using the 2012 Kenyan AIDS and STI Survey and published studies [5,6]. The high-risk population, which primarily includes sex workers, fishmongers, and polygamists, represents 12% of the total population, and has an average of 35 contacts per month. The low-risk population (88% of the population) has an average of 4 contacts per month. For each health state, we include a mean viral load to derive the probability of transmission per contact.

Modeling strategies

VCT strategy: For the UNAIDS testing target, we increase the base case background testing rate from 62% of the tested population within the last 12 years to 90% of the population tested in two years.

VCT + linkage strategy: In addition to increasing the background testing through a VCT intervention, we increase linkage to care from a baseline of 60% to 90%.

Inputs: To model CD4 decline in primary HIV infection, we use the rate of -10 cells/ μ L per month. This occurs for the first 12 months. The rate of CD4 decline for chronic untreated infection is -2 cells/ μ L per month [2]. To model non-AIDS and AIDS-related mortality, rates were derived from the World Population Prospect Report (WHO, 2008), which provides AIDS-deleted life tables. AIDS-associated mortality, which occurs only through hospitalizations, was derived from Anglaret et al. [1].

Costs of care: For outpatient costs, we used the Kenyan guidelines on HIV care to assess the frequency of consultations and laboratory tests (CD4 tests and viral load measurements), as well as the costs charged to patients in Homa Bay County hospital. For inpatient costs, we added one-time admission fees (4 €), chest X ray (6€) and blood transfusion (3€), each was performed once per hospitalization on average. Mean drug cost/day was calculated based on a sample of 100 patients with HIV hospitalized in the County hospital.

Dynamic transmission module

Model initialization: Simulated patients are generated with random draws of characteristics from distributions of age and sex. The population is divided into two risk groups: high-risk and low-risk. The high-risk group is defined by the number of contacts (main manuscript; Table 1). We ran the model for an initialization period of 30 years (roughly from the beginning of the HIV epidemic in the region to the first ART distribution in the late 1990s) to obtain steady state of HIV prevalence and incidence, corresponding to epidemiological data from the Kenyan AIDS indicator Survey and the NHIPS Study [3].

Transmission: The probability of transmission is calculated using the methods of McCormick et al. [4]. The probability of HIV transmission at each sexual act with an HIV infected individual

Table A2. Clinical outcomes of testing and treatment strategies for a model-based analysis in rural Kenya

Cascade of Care	Year				
	2014	2017	2020	2027	2032
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Current care					
Infected	61,590	68,742	75,339	88,864	97,605
Tested	40,484 (65.7)	48,646 (70.8)	55,554 (73.7)	68,577 (77.2)	75,784 (77.6)
Linked	38,428 (62.4)	46,587 (67.8)	53,540 (71.1)	66,625 (75.0)	73,727 (75.5)
Retained	37,653 (61.1)	45,862 (66.7)	52,811 (70.1)	65,917 (74.2)	73,019 (74.8)
On ART	26,478 (43.0)	35,266 (51.3)	42,868 (56.9)	55,788 (62.8)	62,338 (63.9)
Suppressed on ART	20,415 (33.1)	24,958 (36.3)	27,958 (37.1)	31,920 (35.9)	33,851 (34.7)
Non suppressed	6,063 (9.8)	10,308 (15.0)	14,910 (19.8)	23,868 (26.9)	28,487 (29.2)
Voluntary Community Testing					
Infected	6,1590	68,378	74,438	86,785	94,968
Tested	40,484 (65.7)	63,041 (92.2)	69,553 (93.4)	81,435 (93.8)	89,092 (93.8)
Linked	38,428 (62.4)	56,093 (82.0)	62,860 (84.4)	75,039 (86.5)	82,169 (86.5)

ART: Antiretroviral therapy. **VCT:** Voluntary Community Testing.

Table A2. Clinical outcomes of testing and treatment strategies for a model-based analysis in rural Kenya (continued)

Cascade of Care	Year				
	2014	2017	2020	2027	2032
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Voluntary Community Testing					
Retained	37,653 (61.1)	54,985 (80.4)	61,868 (83.1)	74,198 (85.5)	81,251 (85.6)
On ART	26,478 (43.0)	37,865 (55.4)	46,610 (62.6)	59,308 (68.3)	65,025 (68.5)
Suppressed on ART	20,415 (33.1)	27,232 (39.8)	30,808 (41.4)	33,336 (38.4)	34,368 (36.2)
Not suppressed	6,063 (9.8)	10,633 (15.6)	15,802 (21.2)	25,972 (29.9)	30,657 (32.3)
VCT + linkage					
Infected	61,590	68,454	74,326	86,446	94,837
Tested	40,484 (65.7)	63,066 (92.1)	69,543 (93.6)	81,384 (94.1)	89,121 (94.0)
Linked	38,428 (62.4)	60,409 (88.2)	67,406 (90.7)	79,642 (92.1)	87,263 (92.0)
Retained	37,653 (61.1)	59,178 (86.4)	66,323 (89.2)	78,610 (90.9)	86,120 (90.8)
On ART	26,478 (43.0)	38,964 (56.9)	48,395 (65.1)	61,802 (71.5)	67,206 (70.9)

Table A2. Clinical outcomes of testing and treatment strategies for a model-based analysis in rural Kenya (continued)

Cascade of Care	Year				
	2014	2017	2020	2027	2032
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
VCT + linkage					
Suppressed on ART	20,415 (33.1)	28,249 (41.3)	32,369 (43.6)	34,927 (40.4)	35,442 (37.4)
Not suppressed	6,063 (9.8)	10,715 (15.7)	16,026 (21.6)	26,875 (31.1)	31,764 (33.5)
Retention intervention					
Infected	61,590	66,272	70,264	78,795	85,031
Tested	40,484 (65.7)	49,201 (74.2)	55,871 (79.5)	65,216 (82.8)	69,675 (81.9)
Linked	38,428 (62.4)	47,216 (71.2)	54,158 (77.1)	63,918 (81.1)	68,329 (80.4)
Retained	37,653 (61.1)	46,912 (70.8)	53,981 (76.8)	63,802 (81.0)	68,215 (80.2)
On ART	26,478 (43.0)	46,626 (70.4)	53,723 (76.5)	63,585 (80.7)	67,981 (79.9)
Suppressed on ART	20,415 (33.1)	36,632 (55.3)	39,704 (56.5)	41,351 (52.5)	42,139 (49.6)
Not suppressed	6,063 (9.8)	9,994 (15.1)	14,019 (20.0)	22,234 (28.2)	25,842 (30.4)

Table A2. Clinical outcomes of testing and treatment strategies for a model-based analysis in rural Kenya (continued)

Cascade of Care	Year				
	2014	2017	2020	2027	2032
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Combined intervention					
Infected	61,590	64,095	65,470	69,499	72,592
Tested	40,484 (65.7)	61,671 (96.2)	63,477 (97.0)	66,851 (96.2)	69,377 (95.6)
Linked	38,428 (62.4)	59,212 (92.4)	62,050 (94.8)	65,998 (95.0)	68,411 (94.2)
Retained	37,653 (61.1)	58,805 (91.7)	61,835 (94.4)	65,893 (94.8)	68,288 (94.1)
On ART	26,478 (43.0)	58,597 (91.4)	61,702 (94.2)	65,733 (94.6)	68,116 (93.8)
Suppressed on ART	20,415 (33.1)	47,110 (73.5)	45,011 (68.8)	40,956 (58.9)	40,728 (56.1)
Not suppressed	6,063 (9.8)	11,487 (17.9)	16,691 (25.5)	24,777 (35.7)	27,388 (37.7)

FIGURE LEGENDS

Figure A1: Structure of the model. Figure A represents the health states (except the death state).

Each individual enters the model in the not-infected health. Every month, individuals can be infected with a probability corresponding to the incidence, which is updated annually, through the dynamic transmission module. All infected patients transition to “primary infection.”

Individuals with primary HIV can be diagnosed, tested, linked, and treated with transition to the “chronically infected (not treated)” or the “suppressed on ART” state. Those in the latter state can move to the “suppressed on ART” health state or to HIV infection “non-suppressed on ART” state. Individuals can either die or stay in their current health state during any of the states depicted (with a maximal duration of 1 year for the primary infection health state). Figure B is a detailed overview of the infected health states (“Primary infection” or “Chronic HIV”). Infected individuals can be diagnosed through background testing, linked, retained, and treated if eligible, or they can be diagnosed through a major event. In this case, they are considered to be linked. These individuals have a monthly probability of being retained and treated if eligible. Individuals can stay in their current state or become lost to follow-up during any of the states. Those who are lost to follow-up can return to care through hospitalizations. The different strategies: VCT, Linkage, and RI are represented in boxes where they improve the probabilities. VCT: Voluntary community testing. RI: Retention interventions. I: Incidence

Figure A2: Cumulative deaths (vertical axis) over time (horizontal axis) under 4 strategies compared to the base case: VCT, VCT+linkage, retention intervention, and the combined intervention. These are the cumulative deaths comparing the strategy and the base case scenario, since entry into the cohort. Numbers are shown for an initial cohort size of 100,000 individuals in 2012, increasing as individuals age into the cohort. VCT: voluntary community testing.

Figure A1: Model Structure of the Disease Module

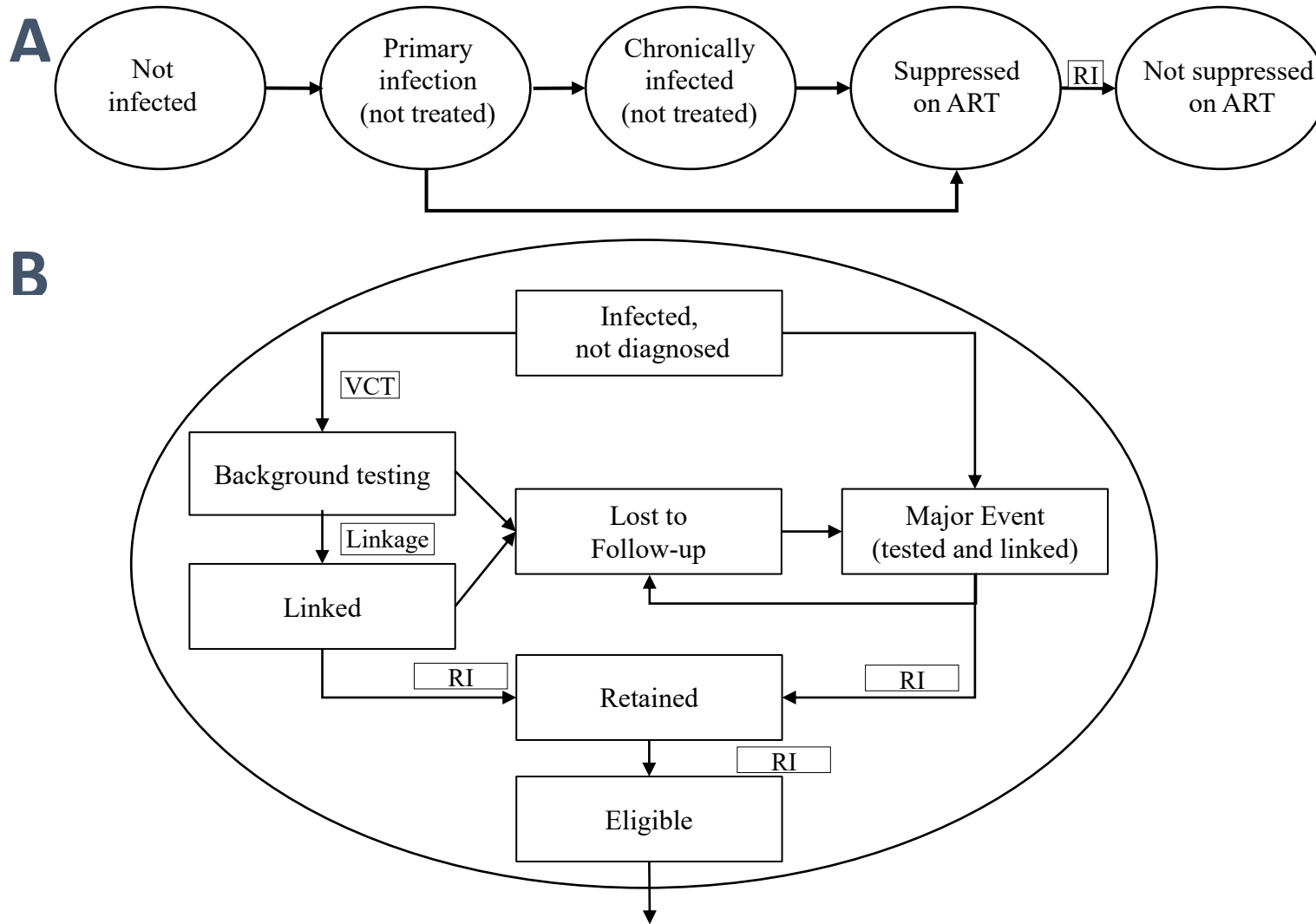
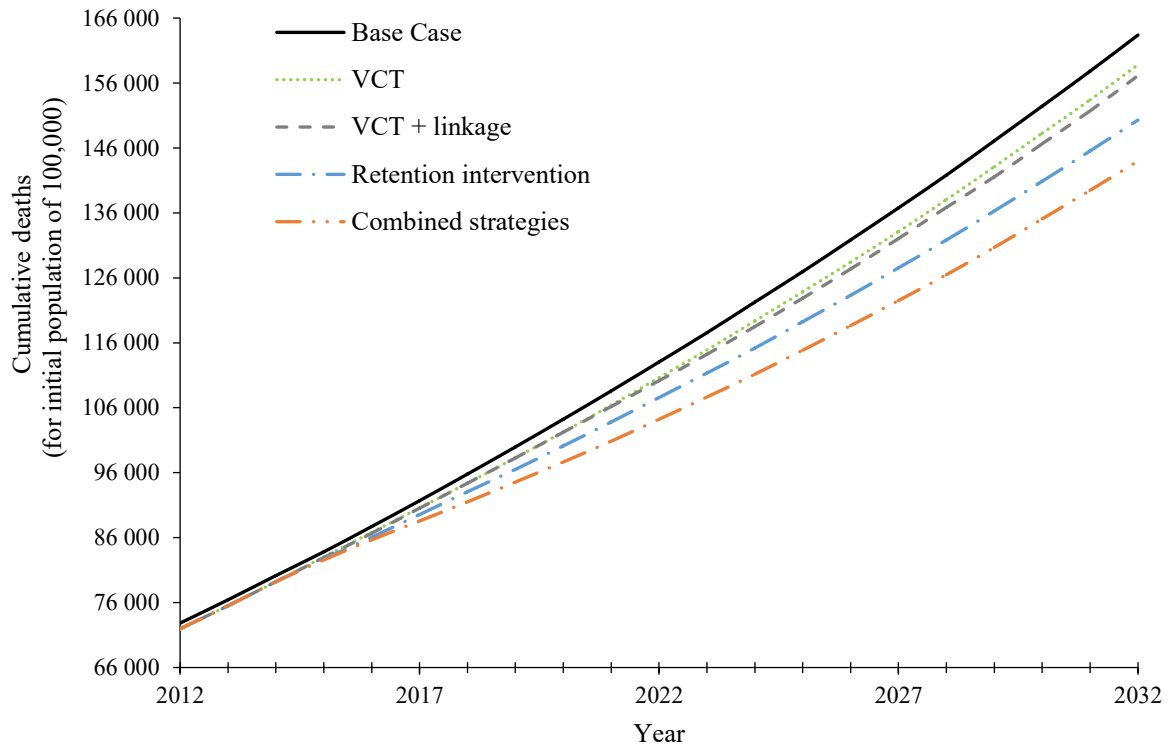


Figure A2



VII. Comparaison de l'efficacité d'une stratégie d'amélioration du continuum de soin et de la prophylaxie pré-exposition du VIH : une modélisation

Résumé

Sur la base des résultats de notre premier travail, l'objectif de ce deuxième travail était de modéliser l'efficacité d'une intervention qui améliorerait le continuum de soin de 90-90-90 à 95-95-95, comparée à une intervention qui implémenterait la PreP avec un taux de couverture de 10% sur une population à haut risque, toujours dans un contexte de continuum de soin à 90-90-90. Cet objectif de continuum de soin à 95-95-95 notamment été promu par l'ONUSIDA pour 2030.

Pour cela, nous avons mis à jour le modèle précédent en y ajoutant une deuxième ligne de traitement ART, et en y affinant le module de transmission. Dans ce travail, nous avons distingué les relations sexuelles entre individus du même groupe à risque et entre individus de groupe à risque différent.

En prenant comme point de départ un continuum de soin à 90-90-90 en 2020 et maintenu au même niveau jusqu'en 2030, nous avons modélisé deux interventions : 1) une amélioration du continuum de soin à un niveau de 95-95-95 en 2030 et 2) une intervention de PreP auprès de la population à haut risque, avec un taux de couverture à 10%.

En maintenant un continuum de soin à 90-90-90, l'incidence du VIH en 2030 atteindrait 0,37/100 PA. L'amélioration du continuum de soin à 95-95-95 permettrait d'éviter jusqu'à 21,5% des infections, tandis que la PrEP éviterait 8,0% des infections, et la combinaison d'un continuum de soin à 95-95-95 et de la PrEP éviterait 31,8% des infections. Les analyses de sensibilité montrent qu'une intervention de PreP doit atteindre un taux de couverture de plus de 20% pour éviter autant d'infections qu'un continuum de soin de 95-95-95.

En conclusion, dans une épidémie généralisée où le continuum de soin atteint 90-90-90, l'amélioration du continuum de soin à 95-95-95 est plus efficace pour diminuer l'incidence que la PreP.

Le travail a été publié dans the *Journal of Infectious Diseases* en octobre 2020.

Comparative Effectiveness of Interventions to Improve the HIV Continuum of Care and HIV Preexposure Prophylaxis in Kenya: A Model-Based Analysis

Liem B. Luong Nguyen,^{1,2,*} Kenneth A. Freedberg,^{3,4} Sitima Wanjala,⁵ David Maman,⁵ Elisabeth Szumilin,⁵ Pierre Mendiharat,⁵ and Yazdan Yazdanpanah¹

¹Université de Paris, Infection Antimicrobien Modelisation Evolution, INSERM, Paris, France, ²Unité des Maladies Emergentes, Institut Pasteur, Paris, France, ³Medical Practice Evaluation Center, Divisions of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, ⁴Department of Health Policy and Management, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA, and ⁵Médecins Sans Frontières, Paris, France

Background. In Western Kenya up to one-quarter of the adult population was human immunodeficiency virus (HIV)-infected in 2012. The Ministry of Health, Médecins Sans Frontières, and partners implemented an HIV program that surpassed the 90-90-90 UNAIDS targets. In this generalized epidemic, we compared the effectiveness of preexposure prophylaxis (PrEP) with improving continuum of care.

Methods. We developed a dynamic microsimulation model to project HIV incidence and infections averted to 2030. We modeled 3 strategies compared to a 90-90-90 continuum of care base case: (1) scaling up the continuum of care to 95-95-95, (2) PrEP targeting young adults with 10% coverage, and (3) scaling up to 95-95-95 and PrEP combined.

Results. In the base case, by 2030 HIV incidence was 0.37/100 person-years. Improving continuum levels to 95-95-95 averted 21.5% of infections, PrEP averted 8.0%, and combining 95-95-95 and PrEP averted 31.8%. Sensitivity analysis showed that PrEP coverage had to exceed 20% to avert as many infections as reaching 95-95-95.

Conclusions. In a generalized HIV epidemic with continuum of care levels at 90-90-90, improving the continuum to 95-95-95 is more effective than providing PrEP. Continued improvement in the continuum of care will have the greatest impact on decreasing new HIV infections.

Keywords. HIV; preexposure prophylaxis; continuum of care; Kenya.

There continue to be 1.4 to 2.4 million new human immunodeficiency virus (HIV) infections per year worldwide, and HIV remains the leading cause of mortality in sub-Saharan Africa [1–3]. To reduce HIV infections, improvement in the HIV continuum of care is among the most effective interventions [2, 4]. The Joint United Nations Program on HIV and AIDS (UNAIDS) in 2014 advocated the 90-90-90 target for 2020, aiming to reach 90% HIV testing coverage of the infected population, 90% of those infected on antiretroviral therapy (ART), and 90% of those on ART achieving viral suppression [5].

Ndhiwa is a recently created subcounty, part of Homa Bay County, in Southwest Kenya, with one of the highest HIV prevalences in Kenya at 24.1% [6]. Médecins Sans Frontières

(MSF) has scaled up its activity within Ndhiwa in partnership with the Kenyan Ministry of Health (MoH) since 2014. A recent MSF cross-sectional study, the Ndhiwa HIV Impact Population Survey (NHIPS), found that in 2018 the MoH, MSF, and other partners interventions had exceeded the 90-90-90 targets [7]. UNAIDS has now identified a more ambitious continuum set of fast-track targets for 2030; the goal is a reduction in new HIV infections by 89% and a decrease in AIDS-related deaths by 81% [8]. To achieve these goals, the new continuum of care targets are 95-95-95 by 2030.

Preexposure prophylaxis (PrEP) is another promising HIV prevention intervention. It consists of providing 2-drug ART to HIV-negative people to prevent transmission. Four major randomized controlled trials have been published on PrEP to prevent heterosexual transmission; 2 showed a decrease in HIV transmission in men and women [9, 10], while 2 others had negative results in younger adult women (including sex workers) [11, 12]. The discrepancy in the results of these trials has been explained mostly by differences in adherence to PrEP [11, 12].

The objective of this study is to compare the effectiveness of PrEP in a generalized epidemic like that in Ndhiwa, Southwest Kenya with achieving continuum of care targets of 95-95-95.

Received 10 June 2020; editorial decision 29 September 2020; accepted 12 October 2020; published online October 27, 2020.

Correspondence: Liem Binh Luong Nguyen, MD, MSc, 46 Rue Henri Huchard, Paris, 75877 Paris Cedex 18, France (liem-binh.luong@pasteur.fr).

The Journal of Infectious Diseases® 2020;XX:1-8

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

DOI: 10.1093/infdis/jiaa633

METHODS

Analytic Overview

We developed a dynamic, open cohort, agent-based model of HIV disease progression and transmission to evaluate the effectiveness of PrEP compared with improved continuum targets or added to the current continuum of care [13]. We examined PrEP initially with 10% coverage in younger adults (defined below). Continuum of care intervention impact was modeled by calibrating model inputs to the NHIPS survey in 2012 and the 90-90-90 UNAIDS targets in 2020 [5, 6, 8]. We evaluated continuum of care, incidence, prevalence, and infections averted. The study time horizon was through 2030, 10 years after implementation of the interventions.

Model Structure

The model has 2 different modules: the HIV disease module and the dynamic transmission module. The HIV disease module divides the population into 6 health states stratified by sex: no HIV infection, primary HIV infection not treated, chronic infection not treated, chronic infection suppressed on ART, chronic infection not suppressed on ART, and death. HIV-infected patients not diagnosed have a monthly probability of

HIV diagnosis by routine testing, linkage to care if tested, and treatment if linked. Patients have a monthly probability of hospitalization related to HIV infection, and a probability of being diagnosed with HIV when hospitalized. For treated patients, we included 2 sequential ART regimens, because third-line treatment is rarely accessible in this setting [14, 15].

The dynamic transmission module divides the population into 2 risk groups. The younger adult (YA) group is defined by a high incidence of HIV infection and high number of contacts (Table 1). It is made up of women aged 15–30 years and men aged 20–40 years. The rest of the adult population, men aged 15–19 and 40+ years, and women aged 30+ years, defines the older adult (OA) group. The YA group is characterized by a higher incidence but lower prevalence compared to the OA group. Because most infected patients from the YA group survive and become part of the OA group, where HIV infection still occurs, prevalence is higher in OAs than in YAs. Contacts can occur within the same risk group, or with individuals of the other risk group (Table 1). The probability of transmission by health state is calculated using the methods of McCormick et al [16]. The structure of the model is further detailed in the [Supplementary Material](#).

Table 1. Input Parameters for a Modeling Analysis of Combination HIV Prevention Strategies in Rural Kenya

Parameter	Base Case Value	Reference
Baseline cohort characteristics		
Mean age, y (range)	31.5 (15–99)	[6]
Female/male, %	55/45	From [6]
Mean CD4 count at diagnosis, cells/ μ L (SD)	560 (230)	[37]
Transmission characteristics		
Probability of transmission per contact		
Acute infection	0.0082	Adapted from [16]
Infected, not treated	0.0023	Adapted from [16]
Treated, suppressed	0.0001	Adapted from [16]
Treated, not suppressed	0.001	Adapted from [16]
Older adult population		
Proportion, %	53	[7]
Number of contacts, monthly	4.5	Calibration to [6]
Proportion of contacts with older adult, %	93	Calibration to [6]
Younger adult population		
Proportion, %	47	[7]
Number of contacts, monthly	6	Calibration to [6]
Proportion of contacts with younger adult, %	91	Calibration to [6]
Parameter	Base case value	Reference
Baseline continuum of care		
Probability of being diagnosed if major event	0.40	Calibration to [6]
Probability of being diagnosed through background testing, monthly	0.03	Calibration to [6]
Probability of linkage to care when tested	0.90	Calibration to [6]
Probability of retention in care when linked, monthly	0.99	Calibration to [6]
Viral suppression rate at 1 y	0.99	Calibration to [6]
PrEP interventions		
Risk reduction, %	0.75	[10]
Coverage, among high-risk population, %	10	Assumption

Abbreviation: PrEP, preexposure prophylaxis.

Input Data

Cohort

The modeled cohort mirrors the adult population (> 15 years) of Ndhwa: 55% female with a population increase of 3.8%/year. Characteristics of the study cohort were drawn from the NHIPS, a cross-sectional study conducted by MSF in 2012 (Table 1) [6, 7].

Natural History

The natural history input data for CD4 count decline, non-AIDS mortality, and AIDS-related mortality were derived from literature on African cohorts (Supplementary Table 1) [18, 19]. We calibrated the HIV testing probability based on the median CD4 count at diagnosis and the proportion of patients diagnosed with World Health Organization (WHO) clinical stage 3 or 4 disease, as well as MSF data for the continuum of care (Table 1) [6, 7].

Continuum of Care

We ran the model for an initialization period of 30 years (roughly the beginning of the HIV epidemic in the region to the beginning of ART distribution in the late 1990s), and calibrated HIV prevalence, incidence and continuum of care to fit the 2012 epidemiological data from the Kenyan AIDS Indicator Survey and the NHIPS studies [6].

Strategies

95-95-95 Interventions

We modeled this intervention by calibrating the continuum of care to the 95-95-95 targets in 2030.

PrEP Interventions

Risk reduction in HIV infection with PrEP was 75%, as found in the Partners-PrEP study, which studied heterosexual couples in Uganda and Kenya [10]. This risk reduction includes the combination of PrEP adherence and efficacy. Coverage is defined by the proportion of the population reached by the PrEP intervention. We examined a 10% level of coverage in the YA group in the base case.

95-95-95 + PrEP Interventions

We modeled both continuum of care and PrEP interventions together.

Sensitivity Analyses

In sensitivity analyses we assessed uncertainty in parameter estimates.

One-Way Sensitivity Analyses

We first considered uncertainties in input variables, such as inputs to the transmission module (numbers of contacts, proportion of contact between risk groups). Second, we varied the efficacies of the intervention strategies to assess how changes

in these parameters affected the overall results, such as PrEP adherence, coverage, and also the continuum of care. In particular, MoH, MSF, and partners continuum of care metrics are already high in Ndhwa, with 93.4% tested, 96.8% on ART among tested, and 97.7% suppression among those on ART in 2018 [7]; we used these levels in a sensitivity analysis.

Two-Way and Multiway Sensitivity Analyses

We varied all interventions to the upper bound (optimistic case scenario) or the lower bound (pessimistic case scenario) of expected efficacies.

RESULTS

Model Validation

In 2012, the HIV prevalence in the modeled population in Ndhwa subcounty was 20.9% in the overall population, 18.5% in the YA population and 26.1% in the OA population, compared to 24.1%, 22.0%, and 26.7% in the NHIPS study [6]. HIV incidence in the modeled population was 1.77/100 person-years (PY) in 2012, compared to 1.90/100 PY in the NHIPS study [6]. Testing coverage of the infected population in 2012 was 61.3% in the model and 61.8% in the NHIPS study, the proportion of patients on ART was 39.8% versus 42.2%, and proportion of patients who achieved virological suppression was 33.4% versus 28.2%.

Impact of Improved Continuum of Care Interventions

Scaling-up continuum of care interventions from 90-90-90 in 2020 to 95-95-95 in 2030 would decrease incidence from 0.77/100 PY in 2020 to 0.27/100 PY, or a 66% reduction, by 2030 in the YA group (22.5% of infections averted) (Figure 1 and Table 2), from 0.43 to 0.20/100 PY, or 58% reduction, in the OA group (18.2% of infections averted), and from 0.66 to 0.24/100 PY, or 63% reduction, in the overall population (21.5% of infections averted) (Figure 1 and Table 2).

Impact of Adding PrEP Intervention

In the YA group, in 2030, PrEP interventions with 10% coverage decreased incidence to 0.34/100 PY (56% reduction), which resulted in 9.9% of infections averted (Figure 1 and Table 2). In the OA group, in 2030, PrEP interventions with 10% coverage in YA group decreased incidence to 0.28/100 PY (34% reduction), resulting in 2.0% of infections averted. The PrEP intervention was more effective in the YA group than in the OA group. In the overall population, in 2030, PrEP with 10% coverage in the YA group decreased incidence to 0.32/100 PY (51% reduction), which resulted in 8.0% of infections averted (Figure 1 and Table 2).

Impact of Improved Continuum of Care Combined With PrEP

In the YA group, in 2030, improved continuum of care to 95-95-95 with the PrEP interventions decreased incidence to 0.22/100 PY (71% reduction), which resulted in 33.7% of infections

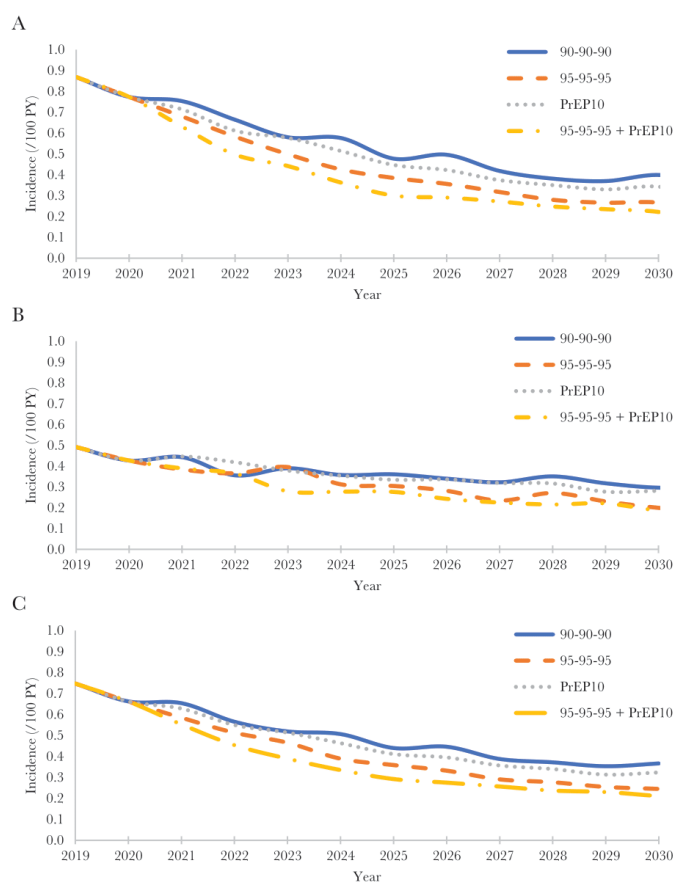


Figure 1. HIV incidence per 100 PY over time for 3 strategies compared to the base case (90-90-90), in the younger adult group (A), older adult group (B), and overall population (C) with 10% PrEP coverage, 95-95-95, and 95-95-95 plus 10% PrEP % coverage. Abbreviations: 90-90-90, 90% HIV testing coverage, 90% of those infected on ART, and 90% of those on ART achieving viral suppression; 95-95-95, 95% HIV testing coverage, 95% of those infected on ART, and 95% of those on ART achieving viral suppression; ART, antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; PrEP10, preexposure prophylaxis 10% coverage; PY, person year.

averted. In the OA group, in 2030, improved continuum of care and PrEP interventions decreased incidence to 0.19/100 PY (56% reduction), which resulted in 25.8% of infections averted. In the overall population, in 2030, incidence decreased to 0.21/100 PY (68% reduction), which resulted in 31.8% of infections averted (Figure 1 and Table 2).

Impact on Prevalence

Improved Continuum of Care Interventions

We projected a prevalence in 2030 of 8.6% in the overall population, with 3.6% in the YA and 19.3% in the OA group (Table 2).

Adding PrEP Intervention

PrEP intervention with 10% coverage decreased prevalence in the overall population to 9.1%, in the YA group to 4.0%, and in the OA group to 20.0% (Table 2).

Improved Continuum of Care and PrEP Interventions

Prevalence decreased in the overall population to 8.4%, in the YA group to 3.3%, and in the OA group to 19.4% (Table 2).

Sensitivity Analyses

One-Way Sensitivity Analyses

First, we varied the value of key parameters used to calibrate the base case. Specifically, we changed transmission

Table 2. HIV Prevalence in 2020 and 2030 and Infection Averted in 2030 as a Function of Continuum of Care With Addition of PrEP in Rural Kenya

Population	2020	2030			
		90-90-90	95-95-95	PrEP 10%	95-95-95 + PrEP 10%
Younger adults^a					
Incidence/100 PY	0.77	0.40	0.27	0.34	0.22
Infections averted, %	22.5	9.9	33.7
Prevalence, %	10.4	4.3	3.6	4.0	3.3
Older adults^b					
Incidence/100 PY	0.43	0.30	0.20	0.28	0.19
Infections averted, %	18.2	2.0	25.8
Prevalence, %	26.9	20.1	19.3	20.0	19.4
Overall					
Incidence/100 PY	0.66	0.37	0.24	0.32	0.21
Infections averted, %	21.5	8.0	31.8
Prevalence, %	15.7	9.3	8.6	9.1	8.4

Abbreviations: 90-90-90, 90% HIV testing coverage, 90% of those infected on antiretroviral therapy (ART), and 90% of those on ART achieving viral suppression; 95-95-95, 95% HIV testing coverage, 95% of those infected on ART, and 95% of those on ART achieving viral suppression; PrEP, preexposure prophylaxis; PY, person-years.

^aYounger adult: women 15–30 years, men 15–40 years.

^bOlder adult: women >30 years, men >40 years.

parameters by increasing the proportion of sexual contacts between the YA and OA groups, from 91% of sexual contacts of the YA group within the YA group in the base case to 59%, resulting in 51% of the sexual contacts of the OA group within the OA group (versus 93% for the base case, for details see [Supplementary Material](#)). This resulted in higher effectiveness of PrEP with 10% coverage in the OA: 11.0% of infections averted in the YA group, 4.2% in the OA group, and 9.5% in the overall population.

Two-Way Sensitivity Analyses

In two-way sensitivity analyses, we varied PrEP effectiveness and coverage to test the robustness of the results regarding infections averted. We found that PrEP was as effective as the 95-95-95 continuum of care when it reached 20% coverage, when using the same effectiveness as in the base case

([Figure 2](#)). Overall, the proportion of infections averted reached 85.5% in the YA group with 90% PrEP efficacy and 90% coverage, or 66.6% of infections averted in the overall population ([Figure 2](#)).

Multway Sensitivity Analyses

In multway sensitivity analyses, we adapted the base case to the continuum of care achieved by MoH, MSF, and partners in 2018 and maintained that through 2030, which would result in 98.3% tested among infected, 99.6% on ART among tested, and 98.2% with viral suppression among patients on ART (overall 96.3% viral suppression). With these continuum of care targets, in the model PrEP was as effective as in the base case scenario, with 11.4% of infections averted in YAs, 1.2% of infections averted in OAs, and 7.8% in the overall population.

Population	PrEP efficacy (%)	PrEP coverage (%)					
		10	20	30	50	70	90
YA	50	5.6	16.1	22.0	37.5	46.2	56.4
	75	9.9	24.1	33.5	52.5	64.2	77.4
	90	17.1	28.0	37.2	56.1	72.2	85.5
OA	50	0.0	2.9	2.3	3.0	3.3	7.6
	75	2.0	2.9	3.0	4.6	9.5	8.8
	90	5.1	9.0	8.0	9.6	12.1	12.4
Overall	50	4.2	12.9	17.4	42.0	35.6	44.4
	75	8.0	18.9	27.2	43.4	51.5	61.3
	90	14.2	23.3	28.6	35.6	56.8	66.6

Infections averted: ■ : <25.0%, ■ : 25.0% to 50.0%, ■ : > 50.0%.

Figure 2. Two-way sensitivity analyses (heat map). Percent of HIV infections averted with PrEP compared to base case (90-90-90), projected to 2030 in younger adult and overall population, depending on PrEP coverage and efficacy. Red represents the situation where infections averted were <25.0%, yellow from 25.0% to 50.0%, and green > 50.0%. Abbreviations: 90-90-90, 90% HIV testing coverage, 90% of those infected on ART, and 90% of those on ART achieving viral suppression; HIV, human immunodeficiency virus; OA, older adult; PrEP, preexposure prophylaxis; YA, young adult.

DISCUSSION

The ambitious 90-90-90 continuum of care targets, set by UNAIDS in 2014, still leave a sizeable proportion of people with HIV with unsuppressed viremia [8]. To get closer to ending the HIV epidemic, additional strategies are being focused on, specifically PrEP [8, 20]. Kenya has started the most ambitious PrEP roll-out program in Africa, while on its way to reaching the 90-90-90 targets [21]. While PrEP has been presented as the best complementary intervention to 90-90-90, the comparative effectiveness of a high level of continuum of care interventions and PrEP, in the era of universal test and treat (UTT), is not well understood.

We expanded upon a model of the 90-90-90 targets to assess incidence, prevalence and infections averted with the addition of PrEP [13]. We found that maintaining the continuum of care to 90-90-90 would further substantially decrease incidence, by 63% in the overall population. This improved not only the survival of people with HIV, but also averted infections and therefore yielded additional years of life saved.

We found that in the context of a generalized epidemic, with high continuum of care targets already reached, PrEP has only modest additional effects on infections averted and decreasing incidence. We also found that achieving a 95-95-95 continuum of care will have a greater impact on the epidemic than achieving 90-90-90 targets with the addition of PrEP to a YA population, if PrEP coverage is below 20%. In a generalized HIV epidemic, transmission occurs more frequently in the OA group, compared to in a risk group-driven epidemic. Hence, PrEP is not as effective as it has been shown to be in epidemics driven by smaller risk groups, such as men who have sex with men (MSM) or people who inject drugs [22, 23]. Mixing between risk groups is higher in a generalized epidemic than in a concentrated epidemic because the proportion of sexual contacts between YA and OA groups is higher. Second, there is a competing mechanism between viral load suppression interventions, which control the source of transmission, and PrEP, which controls infection at “destination”.

These competing efficacies have been described in previous model-based analyses [24–27]. In an early study in South Africa, Pretorius et al compared the effectiveness and cost-effectiveness of PrEP versus UTT, with 65% of the total HIV population treated, following WHO recommendations at that time [24]. With optimistic PrEP efficacy assumptions (90% overall efficacy), they found that PrEP benefit decreases rapidly as ART coverage increases and becomes negligible with UTT. However, this study did not model a generalized epidemic. Cremin et al used the same model to compare different ART expansion policies and PrEP coverage [25]. Their results favored ART expansion to 80% of infected individuals with CD4 count <350 cells/ μ L, and then PrEP. They also modeled PrEP targeted to an age-group population (age 15–24 years) and found that increasing PrEP coverage to 40% yields as few as 5% additional infections

averted [25]. Alistar et al compared universal ART access and PrEP in South Africa and found, similar to our analysis, that PrEP effectiveness decreases with higher ART coverage, down to 20% of infections averted with PrEP added to ART coverage expansion [26]. More recently, Blaizot et al studied the comparative cost-effectiveness of ART expansion, voluntary medical male circumcision, and PrEP [28]. They used a compartmental model with no dynamic transmission, and ART expansion modeled to reach UNAIDS 90-90-90 targets. Their findings were consistent with ours: “ART for all” was the single most effective intervention to decrease incidence, and PrEP had a modest additional effect on incidence [28]. Our study adds importantly to this literature by including dynamic transmission, and by comparing continuum of care outcomes rather than treatment eligibility [28].

Although, the impact of “ART for all” on HIV incidence has been illustrated in model-based studies, results are more inconsistent in large-scale trials that have evaluated the effect of universal testing and treatment in the community. In the PopART study, a community-randomized trial conducted in Zambia and South-Africa, home-based HIV testing and universal ART did not lead to a lower incidence of HIV infection than standard care, although this was not anticipated and although the proportion of patients with viral suppression was 16% higher in the intervention group [29]. The Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH) study in Kenya and Uganda, which embedded treatment as prevention in an integrated multidisease model, also did not show an effect on HIV incidence, even with 90% viral suppression among those on ART. This may have been related to intensive baseline community-based HIV testing in both the intervention and control groups [30]. The Ya Tsie study in Botswana had 88% viral suppression in the intervention group and showed a 30% lower incidence in the intervention compared to the control group, but the difference was not significant [31]. These clinical trials illustrate the challenge in achieving ART coverage targets in young people, men, and communities at high risk of HIV infection, such as those with increased mobility. Notably, linkage to care and retention are crucial in achieving high levels of viral suppression, and are difficult to achieve [32].

There are, in addition, important challenges to implementing PrEP in generalized epidemic settings such as in Southwest Kenya. The high-risk population is difficult to define, and so is the level of coverage [33]. This population represents a high proportion of the overall population, and to cover this population with PrEP is both difficult and costly. We considered PrEP coverage at 10% to be a realistic target. Even in developed countries, where the epidemic is driven by risk groups such as MSM, which are smaller in size, and with higher PrEP acceptability rates, few coverage rates achieve 20%: the EPIC-NSW prospective cohort study in Australia reached 19.6% of the sexually active gay-identifying men

[22]. In the United States, in the National Cohort of Gay and Bisexual Men, only 12.9% of eligible men were on PrEP [34]. In Kenya, oral PrEP has been included in national guidelines since 2016. As of October 2018, 1498 facilities provided PrEP nationally; in Homa Bay, which includes Ndhiwa, 156 facilities have delivered PrEP to 3906 clients [35]. PrEP coverage was assessed in the SEARCH study in Western Kenya in 2016 [36]. They classified 33.2% of the overall adult HIV-negative population as at elevated HIV risk, and achieved 24.0% PrEP uptake within 90 days. However, one-third of participants who self-reported adherence had drug concentrations that indicated low adherence; adolescents and young adults had the lowest uptake. Further, 17% of community members had neither HIV testing nor risk assessment. This suggests additional educational and outreach efforts will be needed, particularly in younger groups, but that PrEP coverage can be successfully increased.

Overall, despite competing efficacies, both UTT and PrEP face challenges in reaching key high-risk populations. Efforts to reach them could benefit both UTT and PrEP interventions.

As with all model-based studies, this analysis is subject to limitations. We derived natural history input parameters from different African cohorts [18, 19]. We structured the model based on assumptions including patients who become lost to follow-up, informed assumptions on risk group proportions and behavior, and transmission between individuals occurring randomly among risk groups. However, our sensitivity analyses on risk group proportions and transmission parameters did not change the overall results. Finally, we did not perform cost-effectiveness analysis, which would be valuable for health authorities. In the era of UTT and expected low HIV incidence, the cost-effectiveness of PrEP should be assessed depending on the context. As UNAIDS recommends that PrEP should be offered to high-risk groups, defined by incidence higher than 3.0/100 PY, cost-effectiveness studies can be used to weigh the value of PrEP roll-out compared to ART expansion in these populations [37].

In conclusion, based on current data for Southwest Kenya, we found that PrEP interventions have limited effect in the context of a high level of continuum of care coverage. Implementing PrEP, with its high cost and challenging feasibility, should be carefully weighed against efforts to further improve the HIV continuum of care in such settings.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *The Journal of Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Author contribution. L. B. L. N. has full access to all the data in the study and final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication.

Financial support. This work was supported by Médecins sans Frontières.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

Presented in part: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 7–11 March 2020, Boston, MA.

References

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics—2019 fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed 16 May 2020.
2. McNairy ML, El-Sadr WM. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV transmission: what will it take? *Clin Infect Dis* **2014**; 58:1003–11.
3. GBD 2017 HIV Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV* **2019**; 6:e831–59.
4. Granich R, Williams B, Montaner J. Fifteen million people on antiretroviral treatment by 2015: treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* **2013**; 8:41–9.
5. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic, **2014**. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf. Accessed 16 May 2020.
6. Maman D, Zeh C, Mukui J, et al. Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* **2015**; 29:1557–65.
7. Conan N. Progress in viral load suppression among HIV-infected people in two high HIV prevalence settings. Oral Presentation, MSF Scientific Day 2018.
8. UNAIDS. Fast track: ending the AIDS epidemic by 2030. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/fast_track. Accessed 16 May 2020.
9. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* **2012**; 367:423–34.
10. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* **2012**; 367:399–410.

11. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al; VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* **2015**; 372:509–18.
12. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al; FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* **2012**; 367:411–22.
13. Luong Nguyen LB, Yazdanpanah Y, Maman D, et al. Voluntary community human immunodeficiency virus testing, linkage, and retention in care interventions in Kenya: modeling the clinical impact and cost-effectiveness. *Clin Infect Dis* **2018**; 67:719–26.
14. Ousley J, Niyibizi AA, Wanjala S, et al. High proportions of patients with advanced HIV are antiretroviral therapy experienced: hospitalization outcomes from 2 sub-Saharan African sites. *Clin Infect Dis* **2018**; 66:126–31.
15. Kantor R, DeLong A, Schreier L, et al. HIV-1 second-line failure and drug resistance at high-level and low-level viremia in Western Kenya. *AIDS* **2018**; 32:2485–96.
16. McCormick AW, Abuelezam NN, Rhode ER, et al. Development, calibration and performance of an HIV transmission model incorporating natural history and behavioral patterns: application in South Africa. *PLoS One* **2014**; 9:e98272.
17. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:817–25.
18. Amornkul PN, Karita E, Kamali A, et al. Disease progression by infecting HIV-1 subtype in a seroconverter cohort in sub-Saharan Africa. *AIDS* **2013**; 27:2775–86.
19. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al; ANRS 12222 Morbidity/Mortality Study Group. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:714–23.
20. Rivet Amico K, Bekker LG. Global PrEP roll-out: recommendations for programmatic success. *Lancet HIV* **2019**; 6:e137–40.
21. PrEP Kenya Home page. PrEP. <https://prep.nascop.org>. Accessed 16 May 2020.
22. Grulich AE, Guy R, Amin J, et al; Expanded PrEP Implementation in Communities New South Wales (EPIC-NSW) Research Group. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV* **2018**; 5:e629–37.
23. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, et al; PrEPX Study Team. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA* **2019**; 321:1380–90.
24. Pretorius C, Stover J, Bollinger L, Bacaër N, Williams B. Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa. *PLoS One* **2010**; 5:e13646.
25. 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**; 27:447–58.
26. Alistar SS, Grant PM, Bendavid E. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *BMC Med* **2014**; 12:46.
27. Luz PM, Osher B, Grinsztejn B, et al. The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. *J Int AIDS Soc* **2018**; 21:e25096.
28. Blaizot S, Huerga H, Riche B, et al. Combined interventions to reduce HIV incidence in KwaZulu-Natal: a modelling study. *BMC Infect Dis* **2017**; 17:522.
29. Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, et al. Effect of universal testing and treatment on HIV incidence—HPTN 071 (PopART). *New Engl J Med* **2019**; 381:207–18.
30. Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, et al. HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med* **2019**; 381:219–29.
31. Makhema J, Wirth KE, Pretorius Holme M, et al. Universal testing, expanded treatment, and incidence of HIV infection in Botswana. *N Engl J Med* **2019**; 381:230–42.
32. Brault MA, Spiegelman D, Abdool Karim SS, Vermund SH. Integrating and interpreting findings from the latest treatment as prevention trials. *Curr HIV/AIDS Rep* **2020**; 17:249–58.
33. Dunbar MS, Kripke K, Haberer J, et al. Understanding and measuring uptake and coverage of oral pre-exposure prophylaxis delivery among adolescent girls and young women in sub-Saharan Africa. *Sex Health* **2018**; 15:513–21.
34. Parsons JT, Rendina HJ, Lassiter JM, Whitfield THF, Starks TJ, Grov C. Uptake of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in a national cohort of gay and bisexual men in the United States: the motivational PrEP cascade. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2017**; 74:285–92.
35. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP). PrEP implementation status reports. <https://prep.nascop.org/reports/>. Accessed 2 September 2020.
36. Koss CA, Charlebois ED, Ayieko J, et al; SEARCH Collaboration. Uptake, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis offered after population HIV testing in rural Kenya and Uganda: 72-week interim analysis of observational data from the SEARCH study. *Lancet HIV* **2020**; 7:e249–61.
37. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>. Accessed 16 May 2020.

1 **Comparative effectiveness of interventions to improve the HIV cascade of care and HIV**

2 **Pre-Exposure Prophylaxis interventions: a model-based analysis**

3 **Supplementary Appendix**

4 Liem B. Luong Nguyen, MD, Msc

5 Kenneth A. Freedberg, MD, MSc

6 Sitima Wanjala, MD, MBA

7 David Maman, MD, PhD

8 Elisabeth Szumilin, MD, MPH

9 Pierre Mendiharat, MBA, Msc

10 Yazdan Yazdanpanah, MD, PhD

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25 **ADDITIONAL METHODS**

26

27 ***HIV disease module***

28 Structure: We divide the population into 6 health states, stratified by sex: no infection, primary
29 HIV infection and not treated, chronic infection and not treated, chronic infection and suppressed
30 on ART, chronic infection and not suppressed on ART, and dead (Appendix Figure A1). Each
31 health state has a specific monthly probability of death from non-AIDS-related causes. The
32 health states for the HIV-infected population, stratified according to CD4 count, have a
33 probability of dying from chronic AIDS, or during hospitalization from major events as defined
34 by any diseases that would lead to a fatal outcome, i.e., qualifying for WHO stage 3 or 4 HIV
35 infection, tuberculosis, malaria, bacterial muco-cutaneous infections, or any event with hospital
36 admission [1]. HIV-infected people with no major events have a monthly probability of getting
37 diagnosed with HIV (via routine testing), linkage to care, and treatment. We define “tested” as
38 any individual who has been tested once; “linked” as any tested patient who presented to a
39 healthcare facility at least once; and “retained” as any patient who has been tested, linked, and
40 who regularly attends healthcare facilities. We used two lines of ART as is standard in Ndhiwa
41 sub-county [2,3]. Treated patients have a monthly probability of remaining virologically
42 suppressed. Males and females are modeled separately to model transmission and use specific
43 inputs related to sex.

44

45 Assumptions: We assume that survivors of major events who have an HIV test and are diagnosed
46 with HIV are linked to care. We also assume that the probability of HIV diagnosis is independent
47 of CD4 count. We assume that patients who are lost to follow-up can only re-enter care upon

48 hospitalization. Patients not virologically suppressed while on ART are considered not retained
49 in care.

50

51 Inputs: To model CD4 decline in primary HIV infection, we use the rate of -10 cells/ μ L per
52 month. This occurs for the first 12 months. The rate of CD4 decline for chronic untreated
53 infection is -2 cells/ μ L per month [4]. To model non-AIDS and AIDS-related mortality,
54 rates were derived from the World Population Prospect Report (WHO, 2008), which provides
55 AIDS-deleted life tables. AIDS-associated mortality, which occurs only through hospitalizations,
56 was derived from Anglaret et al. [1].

57

58 ***Dynamic transmission module***

59 Model initialization: Simulated patients are generated with random draws of characteristics from
60 distributions of age and sex. The population is divided into two risk groups: younger adult (YA)
61 and older adult (OA), the YA group characterized by higher sexual contact, is made up of
62 women aged 15-30 years and men aged 20-40 years (main manuscript; Table 1). The rest of the
63 adult population, men aged 15-19 years and 40+, and women aged 30+, defines the Older Adult
64 (OA) group. We ran the model for an initialization period of 30 years (roughly from the
65 beginning of the HIV epidemic in the region to the first ART distribution in the late 1990s) to
66 obtain steady state HIV prevalence and incidence, corresponding to epidemiological data from
67 the Kenyan AIDS indicator Survey and the NHIPS Study [3].

68

69 Transmission: The probability of transmission is calculated using the methods of McCormick et
70 al. [4]. The probability of HIV transmission at each sexual act with an HIV-infected individual

71 (PtrPa) depends on the infected individual's health state (see Table A1). The probability of
 72 transmission per month (PtrPm) for each partnership is calculated using the following equation:

$$73 \quad \text{PtrPm} = 1 - (1 - \text{PtrPa})^n$$

74 where n is the number of acts per partnership per month.

75

76 Transmission within and between risk groups: YA group has a n sexual contacts (or n' for OA
 77 group) per month. If α is the proportion of contacts within the same group (or α' for OA group)
 78 and β within the other group (β' for OA group), it has $\alpha * n$ contacts with individuals within the
 79 same group ($\alpha' * n$ for OA group) and $\beta * n$ with individuals within the other risk group ($\beta' * n$ for
 80 OA group), where $\alpha > \beta$.

81 The relationship between α , α' , β , β' is:

$$82 \quad n = \alpha * n + \beta * n$$

$$83 \quad n' = \alpha' * n' + \beta' * n'$$

$$84 \quad \beta * n = \beta' * n'$$

$$85 \quad \text{Or } \beta' = \frac{n}{n'} * \beta$$

$$86 \quad n > n', \text{ which means } \beta < \beta'$$

$$87 \quad \text{with } \beta' < 0.5$$

88 This means that for a given value of β , n/n' varies from 1.0 to a maximum value for β' to be less
 89 than 0.5 and allows us to calculate the other transmission parameters (β' , α and α') (Figure A2).

90

91 Monthly update of prevalence and incidence: Prevalence is updated each month with the newly
 92 infected individuals, and incidence is updated each year.

93 Assumptions: The model accounts for heterosexual transmission and allows for a random
94 number of contacts within the risk population. We assign a range of viral loads to each health
95 state to derive the probability of transmission.

96 Inputs: The proportion of the population at high-risk of transmission (YA population) and the
97 monthly number of contacts per risk group were estimated using the 2012 Kenyan AIDS and STI
98 Survey and published studies [5,6]. The YA population has been defined by a high incidence,
99 which translates to a steep increase in prevalence. Notably, the YA group has higher incidence
100 but lower prevalence (main manuscript; Table 1). For each health state, we include a mean viral
101 load to derive the probability of transmission per contact.

102

103 **REFERENCES**

- 104 1. Anglaret X, Minga A, Gabillard D, et al. AIDS and non-AIDS morbidity and mortality
105 across the spectrum of CD4 cell counts in HIV-infected adults before starting antiretroviral
106 therapy in Cote d'Ivoire. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:714–723.
- 107 2. Ousley J, Niyibizi AA, Wanjala S, et al. High proportions of patients with advanced HIV
108 are antiretroviral therapy experienced: hospitalization outcomes from 2 sub-Saharan African
109 sites. *Clin Infect Dis* **2018**; 66:S126–S131.
- 110 3. Kantor R, DeLong A, Schreier L, et al. HIV-1 second-line failure and drug resistance at
111 high-level and low-level viremia in Western Kenya. *AIDS* **2018**; 32:2485.
- 112 4. Amornkul PN, Karita E, Kamali A, et al. Disease progression by infecting HIV-1 subtype
113 in a seroconverter cohort in sub-Saharan Africa: *AIDS* **2013**; 27:2775–2786.
- 114 5. National AIDS and STI Control Program (NASCOP). 2012 Kenya AIDS indicator
115 Survey. 2012
- 116 6. HIV in fishing communities: prevalence, incidence, risk Factors, and interventions |
117 CROI Conference. Available at: [http://www.croiconference.org/sessions/hiv-fishing-](http://www.croiconference.org/sessions/hiv-fishing-communities-prevalence-incidence-risk-factors-and-interventions)
118 [communities-prevalence-incidence-risk-factors-and-interventions](http://www.croiconference.org/sessions/hiv-fishing-communities-prevalence-incidence-risk-factors-and-interventions). Accessed 16 May 2020.
- 119 7. Losina E, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S, et al. The independent effect of highly
120 active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-
121 infected adults in Côte d'Ivoire. *Antivir Ther (Lond)* **2007**; 12:543–551.

- 122 8. McKinnon LR, Kimani M, Wachihi C, et al. Effect of baseline HIV disease parameters
123 on CD4+ T cell recovery after antiretroviral therapy initiation in Kenyan women. PLoS ONE
124 **2010**; 5:e11434.
- 125 9. McCormick AW, Abuelezam NN, Rhode ER, et al. Development, calibration and
126 performance of an HIV transmission model incorporating natural history and behavioral patterns:
127 application in South Africa. PLoS ONE **2014**; 9:e98272.
- 128
- 129

Table A1. Supplementary input parameters for a modeling analysis of combination HIV treatment strategies in rural Kenya

Parameter	Base case value	Reference
Natural History		
CD4 decline (cells/ μ L/month)		
First 12 months (IQR)	-10 (9.5-11)	[4]
After 12 months (IQR)	-2 (0-2.3)	[4]
Probability of being hospitalized by CD4 count, monthly		
>500/ μ L (95% CI)	0.020 (0.012;0.033)	[1]
351-500/ μ L (95% CI)	0.022 (0.015;0.031)	[1]
201-350/ μ L (95% CI)	0.043 (0.033;0.054)	[1]
101-200/ μ L (95% CI)	0.084 (0.065;0.104)	[1]
51-100/ μ L (95% CI)	0.142 (0.104;0.183)	[1]
\leq 50/ μ L (95% CI)	0.165 (0.122;0.211)	[1]
Probability of dying during hospitalization, monthly		
>500/ μ L (95% CI)	0.025 (0.003;0.142)	[1]
351-500/ μ L (95% CI)	0.060 (0.021;0.171)	[1]
201-350/ μ L (95% CI)	0.081 (0.043;0.142)	[1]
101-200/ μ L (95% CI)	0.169 (0.105;0.268)	[1]
51-100/ μ L (95% CI)	0.187 (0.105;0.325)	[1]
\leq 50/ μ L (95% CI)	0.342 (0.215;0.549)	[1]
Probability of chronic AIDS mortality by CD4 count, monthly		
>500/ μ L (95% CI)	0.000135	[7]
351-500/ μ L (95% CI)	0.000315	[7]
201-350/ μ L (95% CI)	0.000495	[7]
101-200/ μ L (95% CI)	0.001349	[7]
51-100/ μ L (95% CI)	0.001843	[7]

Table A1. Supplementary input parameters for a modeling analysis of combination HIV treatment strategies in rural Kenya (continued)

Parameter	Base case value (range)	Reference
Natural History		
Probability of chronic AIDS mortality by CD4 count, monthly $\leq 50/\mu\text{L}$ (95% CI)	0.007978	[7]
On ART		
CD4 increase (cells/month)	+ 8*	[8]
Independent protective effect of ART on Hospitalization probability	0.68	[7]

IQR: Interquartile range, **CI:** Confidence interval. **AIDS:** Acquired immune deficiency syndrome. **ART:** Antiretroviral therapy

*up to 560 cells/ μL

FIGURE LEGENDS

Figure A1: Structure of the model. Figure A represents the health states (except the death state). Each individual enters the model in the not-infected health state. Each month, individuals can be infected with a probability corresponding to the incidence, which is updated annually, through the dynamic transmission module. All infected patients transition to “primary infection.” Individuals with primary HIV can be diagnosed, tested, linked, and treated with transition to the “chronically infected (not treated)” or the “suppressed on ART” state. Those in the latter state can move to the “suppressed on ART” health state or to HIV infection “non-suppressed on ART” state. Individuals can either die or stay in their current health state during any of the states depicted (with a maximal duration of 1 year for the primary infection health state). Figure B is a detailed overview of the infected health states (“Primary infection” or “Chronically infected”). Infected individuals can be diagnosed through background testing, linked, retained, and treated if eligible, or they can be diagnosed through a major event. In this case, they are considered to be linked. These individuals have a monthly probability of being retained and treated if eligible. Individuals can stay in their current state or become lost to follow-up during any of the states. Those who are lost to follow-up can return to care through hospitalizations. I: Incidence

Figure A2: Relationship between the ratio of number of contacts in YA and OA groups (vertical axis) and the proportion of contact in the YA group with the OA group (horizontal axis). The blue area represents the possible value of the ratio that satisfies the model parameter conditions.

Figure A1

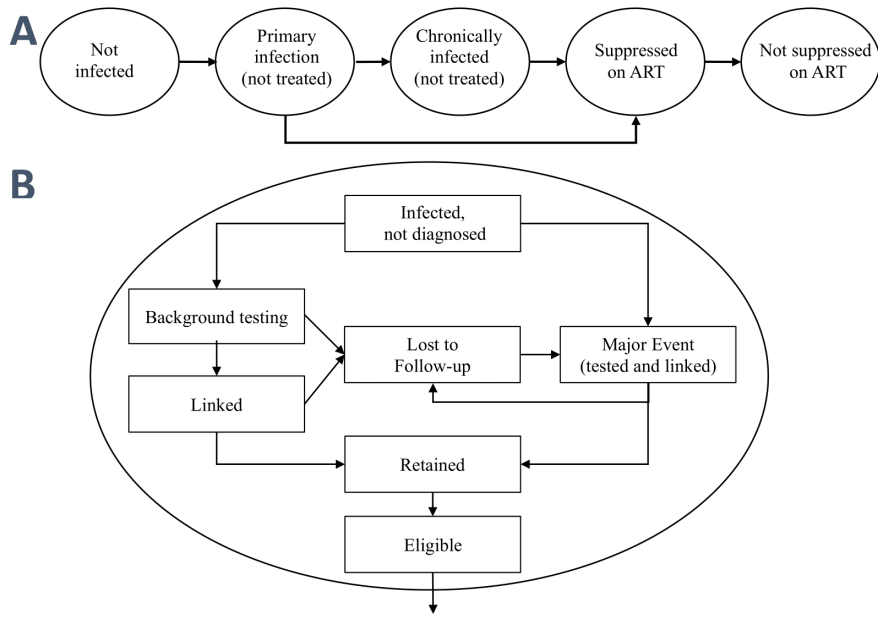
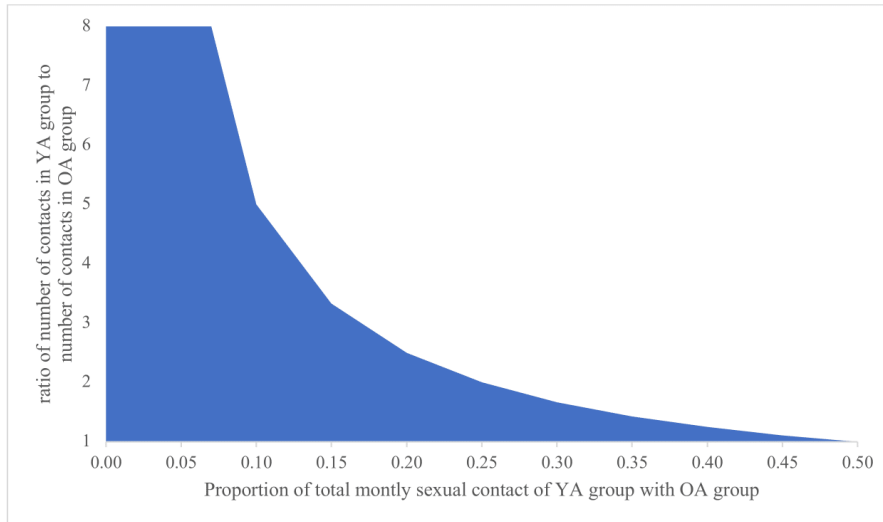


Figure A2



VIII. Discussion générale et Perspectives

VIII.1 Mise en perspectives des résultats principaux

En l'absence de traitement curatif et de vaccin, l'élimination du VIH ne peut reposer que sur le contrôle de la maladie pour prévenir la transmission (conceptualisé par le continuum de soin), et des stratégies ambitieuses de prévention (conceptualisé par le continuum de prévention). Le traitement ARV est le pilier de ces axes d'interventions. C'est dans cette optique qu'ONUSIDA a fixé des objectifs ambitieux dans le continuum de soin, à 90-90-90 en 2020 et 95-95-95 en 2030, et promeut l'utilisation de la PreP dans les populations clés. Cependant, le chemin pour atteindre ces objectifs ambitieux, mais finalement réalisables, est laissé ouvert aux États.

La réalisation de ces objectifs est complexe, surtout pour les pays en voie de développement comme le Kenya, et particulièrement dans des contextes d'épidémie généralisée, comme à Ndhiwa. En effet, il s'agit de choisir les bonnes interventions non seulement selon leur efficacité, mais aussi leur faisabilité (c'est-à-dire, principalement leur coût). Les travaux menés dans le cadre de cette thèse, rapportés dans ce manuscrit, visent à apporter des éléments de réponses en utilisant la modélisation mathématique et l'analyse en coût-efficacité.

Dans un premier temps, grâce à la mise au point d'un modèle mathématique de l'histoire naturelle et de la transmission du VIH, nous avons pu modéliser des interventions sur le continuum de soin que MSF et ses partenaires avaient prévu de faire à Ndhiwa, et nous avons pu montrer qu'une baisse de l'incidence pouvait être obtenue : une intervention pour améliorer la proportion de patients dont la charge virale est contrôlée permettrait de baisser l'incidence de 1,31/100 PA à 1,03/100 PA ; aussi, la combinaison d'interventions de dépistage, de liaison et de rétention aux soins permettait de baisser drastiquement et de façon synergique l'incidence de l'infection par le VIH à 0,72/100 PA. Notre étude démontre que les interventions conduites en même temps ont plus d'impact sur l'incidence que chaque intervention prise séparément. Du point de vue de l'analyse en coût-efficacité, seules les interventions de rétention dans les soins et les stratégies combinées devaient être prises en compte, et elles sont toutes très coût-efficaces, avec respectivement un ICER de 130 €/AVG et 260 €/AVG. Notre analyse d'impact budgétaire a montré aussi la différence dans les postes de dépenses, avec une baisse des coûts d'hospitalisation mais une augmentation de la prise en charge ambulatoire. Notre analyse d'impact budgétaire, en se plaçant du point de vue du ministère de la santé Kenyan, a montré que si les interventions étaient coût-efficaces, le budget à consacrer était néanmoins significatif, compte tenu du grand nombre de personnes à tester, suivre et traiter.

Dans un deuxième temps, nous avons voulu comparer les stratégies de TasP et celles de la PrEP. Ces deux approches s'adressent à deux populations différentes : d'un côté les personnes infectées, de l'autre les personnes non-infectées mais à haut risque. Pour pouvoir répondre à cette question de manière satisfaisante, nous avons modifié le module de transmission pour pouvoir comparer l'utilisation d'ART dans des interventions de soin atteignant un continuum de soin à 95-95-95, et l'utilisation d'ART dans un continuum de soin à 90-90-90 avec une intervention de PrEP à 10% dans la population à haut risque, définie par des tranches d'âge. Nous montrons que dans un contexte d'épidémie généralisée, l'amélioration de l'intervention de soin reste la plus efficace, permettant d'éviter 21,5% des infections, tandis que la PrEP éviterait 8,0% des infections ; par ailleurs, la combinaison d'un continuum de soin à 95-95-95 et de la PrEP éviterait 31,8% des infections. Nos analyses de sensibilité ont aussi montré qu'un taux de couverture à 20% pour la PrEP était nécessaire pour obtenir une efficacité similaire à celle d'un continuum de soin à 95-95-95. Considérant les incertitudes opérationnelles de la mise en place de la PrEP, et la faisabilité de la réalisation des objectifs d'ONUSIDA, nous pensons avoir montré qu'un meilleur continuum de soin est bénéfique non seulement pour les patients, mais aussi pour la dynamique de l'épidémie.

L'interprétation des résultats doivent d'abord se faire à la lumière des résultats de la littérature quant à la réalisation possible de tels objectifs de continuum de soin.

En effet, l'impact du traitement universel sur l'incidence a depuis longtemps été modélisé, mais les données épidémiologiques sont beaucoup plus récentes avec des effets mitigés sur l'incidence. Par exemple, dans l'étude PopART, qui est un essai randomisé sur des interventions communautaires en Zambie et en Afrique du Sud, le dépistage à domicile et l'accès universel aux ARV n'a pas conduit à une diminution de l'incidence de l'infection par le VIH, malgré une proportion de personnes infectées par le VIH avec un contrôle virologique supérieure (+16%) au groupe contrôle (Hayes et al., 2019). Dans cette étude, trois groupes étaient comparés : le groupe A qui incluait la combinaison d'une intervention de prévention et d'un traitement universel, un groupe B avec une stratégie de prévention et une mise sous traitement selon les recommandations officielles, et un groupe C, avec seulement le standard de soin. Il est à noter que l'étude s'est déroulée de 2013 à 2018, et que le standard de soin a changé en 2016, avec la recommandation d'un traitement universel. Les résultats ont effectivement montré que le taux de suppression viral à 3 ans était supérieur dans le groupe A (71,9%, atteignant presque les objectifs ONUSIDA 90-90-90, vs 67,5% dans le groupe B et 60,2% dans le groupe C), mais qu'une différence significative de l'incidence n'a pas pu être démontrée. Du fait du changement

dans les recommandations de traitement rendant équivalent les participants du groupe A et ceux du groupe B, une analyse post-hoc en incorporant les participants du groupe A et du groupe B, est la seule à montrer une réduction significative de l'incidence de 20% par rapport au groupe C (rate ratio ajusté à 0.81; IC 95%, 0,66 à 0,99) (Hayes et al., 2019).

L'étude Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH), réalisée au Kenya et en Ouganda, qui a intégré le TaSP et une prise en charge globale de plusieurs maladies, n'a pas non plus montré de diminution dans l'incidence du VIH, avec 90% de contrôle virologique parmi les patients sous ARV. Cependant, l'absence de différence pourrait être due à un haut niveau de continuum de soin dans le bras contrôle (Havlir et al., 2019). L'étude Ya Tsie au Botswana est l'étude la plus fructueuse avec un taux de 88% de suppression virale, qui a conduit à une diminution de 30% de l'incidence dans le bras intervention par rapport au bras contrôle, mais la différence n'est pas significative (Makhema et al., 2019). Cette absence de différence est expliquée par un taux déjà élevé de suppression virale dans le bras contrôle (70% des patients infectés par le VIH), les perdus de vues et les flux migratoires. Finalement, ces études soulignent le défi logistique de l'implémentation d'une stratégie de traitement universel, ainsi que la difficulté d'en mesurer l'effet. Notamment, la liaison au soin et la rétention sont cruciales pour atteindre un haut niveau de contrôle virologique, ce qui est particulièrement difficile à atteindre dans les populations vulnérables, comme illustrés par ces différences entre les résultats issus de la modélisation et de l'épidémiologie (Brault et al., 2020).

Contrairement aux résultats mitigés d'un continuum de soin de haut niveau sur l'incidence, la PrEP a montré son efficacité dans la diminution de l'incidence dans des populations bien définies, comme la population de HSH, dans les pays développés comme l'Australie, le Royaume Uni, ou la France (Grulich et al., 2018; McCormack et al., 2016; Molina et al., 2015). Ces résultats encourageants obtenus dans des contextes d'épidémies centrés sur des populations à haut risque ont naturellement conduit à espérer des résultats similaires dans des contextes d'épidémies généralisées, comme à Ndhiwa.

Plusieurs défis cependant se posent : d'une part, la faisabilité à large échelle, dans des pays en voie de développement, de campagnes de communication en faveur de la PrEP. D'autre part, la difficulté de bien identifier les personnes à risque, et donc aussi le taux de couverture. Sur ces deux aspects, l'article de Koss et collaborateur apportent des données importantes (Koss et al., 2018). En effet, cette étude décrit la cascade de prévention pour la PrEP dans des populations rurales du Kenya et de l'Ouganda, donc dans un contexte très proche de Ndhiwa. L'intervention, extrêmement intensive, comprenant, des actions communautaires qui

impliquaient les autorités politiques et religieuses, des agents de santé formés spécialement pour l'intervention, l'utilisation d'un algorithme d'identification des personnes à haut risque, et des nombreuses consultations, peut être considérée comme le niveau maximum d'une politique de prévention. Le but de cette étude était de mesurer d'une part la proportion de la population considérée à haut risque, ensuite la proportion de personnes prenant la PrEP parmi la population à haut risque au bout de 90 jours et au bout de 72 semaines (18 mois). Ainsi, sur un total de plus de 70 000 personnes, 18,7% des personnes ont été considérés à haut risque d'être infectés par le VIH (couple séro-discordant, auto-identification, identification par un score de risque). Parmi ces personnes, 27% ont initié la PrEP dans les 90 premiers jours, et 56% d'entre elles (soit 15% du total) étaient toujours engagées dans les soins à 72 semaines. A noter qu'un tiers des personnes disant prendre régulièrement la PrEP avait des concentrations satisfaisantes dans les prélèvements de cheveux. De façon plus générale, cette étude souligne la difficulté de bien définir les personnes à risques qui peuvent être dans des situations sociales et épidémiologiques diverses. En effet, les populations clés, faisant partie des populations à risque, sont par définition difficiles à bien quantifier et à atteindre, ce qui rend l'estimation d'un taux de couverture ardue. De plus, il faut prendre en considération les risques psycho-sociaux dans le processus d'identification et de désignation en population générale des personnes à risques, et ainsi revêtir ces individus des stigmates sociaux qui y sont associés.

En résumé, on peut voir que les interventions de TasP et de PrEP, si elles s'appuient toutes les deux sur l'usage générique des ARV, diffèrent dans leur implémentation : la population VIH à traiter ne demande qu'à être identifiée, tandis que celle éligible à la PrEP est à identifier. L'accès au traitement des personnes infectées est bien exploré par la recherche interventionnelle et bien engagé dans la plupart des pays touchés par l'infection par le VIH, tandis que la PrEP, comme toutes politiques de prévention, peine encore à être organisée à large échelle. Nos travaux de modélisation, comme d'autres, tendent à favoriser le continuum de soin, mais un tel bénéfice épidémiologique doit être démontré. Si le bénéfice de la PrEP est démontré dans des populations clés, elle se heurte à des difficultés logistiques dans des contextes d'épidémie généralisée. Au-delà même du choix à faire (ou ne pas faire) entre TasP et PrEP comme meilleure stratégie de prévention de transmission, il s'agit de bien articuler les deux stratégies, en prenant comme point central une évaluation personnalisée initiale, permettant de mettre immédiatement sous ARV les patients diagnostiqués, et de proposer la PrEP aux personnes à haut risque. Autrement dit, il faudrait éviter une politique de massive et systématique, au risque d'être accusé de traiter systématiquement une large partie de la population, notamment dans les

contextes d'épidémies généralisée, où la mise sous PrEP des personnes à haut risque représente 33% de la population séro négative au Kenya (Koss et al., 2018).

VIII.2 Les choix scientifiques dans le cadre d'une collaboration avec une ONG

Cette thèse est le fruit d'une collaboration entre MSF, l'unité de recherche Inserm « Infection, Antimicrobial, Modelling and Evolution » (IAME), et le Medical Practice Evaluation Center (au sein du Massachusetts General Hospital, à Boston, Etats-Unis). Ce travail a eu deux ambitions initiales : d'une part pouvoir répondre à des questions scientifiques, mais aussi de pouvoir répondre aux besoins opérationnels d'une ONG. Ainsi, c'est MSF qui a initié l'idée de réaliser une modélisation et une étude coût-efficacité. Cette initiative, qui pourrait sembler contre-intuitive en regard de l'éthique humanitaire de l'ONG, a été guidée par le besoin de pouvoir transférer ses activités aux autorités kényanes, qui ne disposeraient pas des mêmes moyens que MSF pour la prise en charge du VIH à Ndhiwa (Didier Fassin, 2010). Nos résultats ont pu être présentés à MSF France, et il est aussi prévu de les présenter au ministère de la santé kényan. Une des premières étapes de ce travail a été de se rendre à Ndhiwa, pour rencontrer les partenaires de terrain (y compris des responsables politiques et administratifs kényans) et comprendre l'action de MSF. Nous avons ainsi constaté certaines limitations techniques (de notre part), ainsi que des contraintes logistiques (de terrain) et dû dissiper des malentendus ou des attentes auxquelles nous n'avons pas pu répondre. Ainsi, notre modèle n'a pas permis de répondre à une demande de MSF qui était de pouvoir construire un modèle qui puisse donner des estimations en temps réel en fonction des données d'activités de MSF, et de prédire le niveau du continuum de soin. Cela a été dû, d'une part, au délai pris pour calibrer le modèle mathématique sur l'épidémie de Ndhiwa (qui comprend la recherche du meilleur paramètre dans la littérature, le temps de calcul et de traitement du modèle), et d'autre part à l'incapacité d'avoir une routine d'analyse en fonction des données recueillies. MSF agit en coordination avec d'autres ONG et les autorités sanitaires dans la lutte contre l'épidémie, et les données de MSF ne sauraient refléter les activités de l'ensemble des acteurs de la santé de la région : les stratégies modélisées ne sont pas celles atteintes seulement par MSF mais aussi par ses partenaires. Ne pouvant pas documenter et modéliser en temps réel, les paramètres d'efficacité dans les analyses de coût-efficacité effectuées sont basés sur des objectifs programmatiques, et non sur les données d'efficacité obtenues sur le terrain. Ces contraintes ont été expliquées à MSF pour justifier ce changement de perspective, qui finalement épouse la nature même de ces

analyses : être un outil de planification et de décision de politiques de santé publique avant qu'elles soient mises en place ou terminées.

Cette distanciation par rapport au terrain nous a aussi amenés à opérer des choix scientifiques. Ainsi, nous n'avons pas modélisé l'impact de la VMMC, ni celui de la PTME. En effet, nous n'avons pas modélisé la VMMC car nous voulions nous concentrer sur les différentes stratégies en lien avec le continuum de soin. De plus, les données disponibles sur l'efficacité à long terme de la circoncision et la capacité à circoncire une large proportion de la population adulte masculine étaient indéterminées (surtout de la part de MSF). D'autres part, nous n'avons pas modélisé la transmission materno-foetale, car ce volet a été particulièrement bien modélisé ailleurs, et aurait ajouté un niveau de complexité élevé à notre modèle.

Nous estimons cependant que nos ambitions initiales ont pu être satisfaites, avec des résultats intéressants du point de vue scientifique et pour MSF. Du point de vue scientifique, notre travail est l'un des premiers à vraiment comparer l'efficacité et le coût-efficacité de plusieurs interventions qui se situent à chaque niveau du continuum de soin, se basant sur des données épidémiologiques fines, puis de les comparer avec la PrEP dans un objectif de diminution de l'incidence. Ces travaux ont pu être valorisés en congrès nationaux et internationaux. Du point de vue de MSF, les résultats présents ont permis d'une part de confirmer et quantifier l'efficacité et la pertinence d'engager d'importantes ressources dans le contrôle épidémique, et d'autre part de permettre de considérer d'autres interventions comme la PrEP, montrant l'intérêt de continuer à se concentrer sur des interventions sur le continuum de soin. Enfin, pour le Kenya, notre travail permet de compléter d'autres travaux entrepris de leur part, comme l'étude NHIP-2, dont les résultats sont concordants avec notre travail de modélisation, et un travail de thèse sur les représentations du VIH et leur impact sur le recours aux soins.

Enfin, nous espérons que d'autres travaux de modélisation et de coût-efficacité seront conduits, que ce soit sur l'infection par le VIH dans d'autres contextes ou bien appliqués à d'autres pathologies comme l'hépatite C ou la tuberculose. La modélisation mathématique est souvent vue comme le prolongement des études épidémiologiques, permettant d'extrapoler les données recueillies sur le terrain afin de faire des projections et construire des scénarios, afin d'aider à la programmation de politiques de santé publique. Cependant, la modélisation mathématique, dans son exercice de reconstruction de l'histoire naturelle de la maladie et de sa transmission, met en exergue l'incertitude de certaines valeurs qui peuvent s'avérer cruciales, et ainsi générer des hypothèses de recherche et argumenter en faveur de la conduite d'études supplémentaires

afin de réduire ces incertitudes. Nous espérons que les perspectives que nous ouvrons puissent nous seulement contribuer au débat scientifique mais aussi enrichir les réflexions de MSF.

VIII.3 Perspectives

VIII.3.1 Améliorer notre modèle pour répondre à des questions plus poussées

Plusieurs orientations peuvent être prises pour améliorer le modèle. Une voie « technique » serait de complexifier le modèle pour étudier d'autres questions de recherche à explorer. Sur la voie du continuum de soin, il nous semble intéressant de mieux prendre en compte les différentes modalités du suivi des patients, notamment la surveillance de la charge virale qui peut se faire soit de façon classique par PCR, soit par des POC ou bien par papier buvard. Ainsi, l'accès à la charge virale reste un défi de santé publique, notamment dans les pays où l'épidémie touche des régions rurales (comme c'est le cas au Kenya ou en Asie du Sud Est). Sur les stratégies de préventions, il faudrait pouvoir améliorer la modélisation de la transmission du virus, modélisant individuellement les couples ou des interactions entre groupes de risques (« modélisation en réseau »). Nous pouvons prendre pour exemple le travail de Walensky et al. pour modéliser le coût efficacité de la stratégie de TaSP (Walensky et al., 2014). Les derniers modèles améliorés dans ce sens ont ainsi pu montrer le caractère « optimiste » des premiers modèles simplifiant les dynamiques de transmission, qui ont abouti à l'intérêt croissant de la PrEP comme outil de contrôle épidémique (Akullian et al., 2020).

D'autre part, une voie « transversale » pourrait aussi être engagée. Ce modèle pourrait être utilisé dans d'autres pays où MSF est confronté au même contexte d'une volonté de transfert sur des terrains d'épidémie généralisée par le VIH (notamment la Zambie ou l'Afrique du Sud). Pour ce faire, il faudrait re-calibrer l'incidence, la prévalence et le continuum de soin, ainsi que les données de coût, sur les données spécifiques au contexte étudié.

L'amélioration de la qualité des paramètres nécessite un recueil de données de qualité, et de façon suivie au cours du temps. Elle est souhaitable et est bénéfique, non seulement pour des travaux de recherches scientifiques mais aussi pour le système de surveillance de santé publique dans cette région où le contrôle de l'épidémie de VIH doit être maintenu à long terme.

VIII.3.2 Faire dialoguer les types de modèles et trouver la bonne échelle d'utilisation

Les modèles sont des schématisations qui permettent de tester des hypothèses, et dont la validité d'une extrapolation au monde « réel » est appréciée par ceux qui les comprennent. Le choix du modèle (qu'il soit animal, mathématique, ou conceptuel), relève d'un parti pris scientifique et disciplinaire. Ainsi, l'épidémie de VIH à Ndhiwa est bien étudiée de ce point de vue, notamment au niveau des relations sexuelles transactionnelles, ou bien l'implémentation de la PrEP et les représentations de la maladie (Camlin et al., 2013, 2017; Kwena et al., 2014). Ainsi, il nous a semblé important de pouvoir confronter nos travaux avec des modèles conceptuels utilisés dans les études ethnographiques ou qualitatives, ou les modèles de la recherche interventionnelle, pour améliorer la structure et les données de notre modèle. Les résultats issus des travaux de cette thèse sont ainsi issus d'échanges fructueux avec les acteurs de terrain et les scientifiques rencontrés lors des congrès ce qui a notamment conduit à changer radicalement le module de transmission entre le premier et le deuxième travail, notamment dans la définition de la population à haut risque.

En conclusion, nous sommes conscients que notre travail est une reproduction partielle et partielle de la réalité, qu'elle ne peut pas reproduire la diversité des trajectoires individuelles, ni même de petits groupes dont les données épidémiologiques sont limitées et difficilement modélisables dans leurs importantes spécificités. En revanche, l'utilisation de modèles mathématiques et de l'analyse coût-efficacité ont un impact direct sur les politiques de santé publiques à grande échelle (régionale ou nationale), notamment par leur utilisation par les autorités de santé nationales et les bailleurs de fonds à l'échelle internationale, dont dépendent beaucoup les pays (notamment Africain). La « globalisation » de l'aide contre l'infection par le VIH, qui a permis de débloquent des sommes très importantes pour le financement de la recherche mais aussi l'accès aux ARV a nécessité des outils standardisés pour planifier, mesurer et comparer les interventions mais aussi les pays. Si ce mouvement pourrait entraîner une mise en concurrence entre États pour l'obtention de fonds, nous espérons néanmoins que notre travail, qui utilise des outils standardisés, puisse être largement mis à la disposition des acteurs locaux (universités, ONG, soignants), et être transférable d'un contexte à un autre. Plutôt qu'une mise en concurrence, cette « globalisation » doit permettre une facilité d'échange et de collaboration entre acteurs locaux.

IX. Références bibliographiques

- Akullian, A., Morrison, M., Garnett, G.P., Mnisi, Z., Lukhele, N., Bridenbecker, D., and Bershteyn, A. (2020). The effect of 90-90-90 on HIV-1 incidence and mortality in eSwatini: a mathematical modelling study. *The Lancet HIV* ; 7, e348–e358.
- Alistar, S.S., Grant, P.M., and Bendavid, E. (2014). Comparative effectiveness and cost-effectiveness of antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in South Africa. *BMC Med* ; 12, 46.
- Amornkul, P.N., Karita, E., Kamali, A., Rida, W.N., Sanders, E.J., Lakhi, S., Price, M.A., Kilembe, W., Cormier, E., Anzala, O., et al. (2013). Disease progression by infecting HIV-1 subtype in a seroconverter cohort in sub-Saharan Africa. *AIDS* ; 27, 2775–2786.
- Anderson, S.-J., Cherutich, P., Kilonzo, N., Cremin, I., Fecht, D., Kimanga, D., Harper, M., Masha, R.L., Ngongo, P.B., Maina, W., et al. (2014). Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet* ; 384, 249–256.
- Baeten, J.M., Donnell, D., Ndase, P., Mugo, N.R., Campbell, J.D., Wangisi, J., Tappero, J.W., Bukusi, E.A., Cohen, C.R., Katabira, E., et al. (2012). Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N. Engl. J. Med.* ; 367, 399–410.
- Bank, H.D.N. the W., and Univ, I. for H.M. and E. (2013). The global burden of disease : generating evidence, guiding policy - sub-Saharan Africa regional edition (The World Bank).
- Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., et al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* ; 220, 868–871.
- Bavinton, B.R., Pinto, A.N., Phanuphak, N., Grinsztejn, B., Prestage, G.P., Zablotska-Manos, I.B., Jin, F., Fairley, C.K., Moore, R., Roth, N., et al. (2018). Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* ; 5, e438–e447.
- Bertram, M.Y., Lauer, J.A., De Joncheere, K., Edejer, T., Hutubessy, R., Kieny, M.-P., and Hill, S.R. (2016). Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* ; 94, 925–930.
- Blaizot, S., Maman, D., Riche, B., Mukui, I., Kirubi, B., Ecochard, R., and Etard, J.-F. (2016). Potential impact of multiple interventions on HIV incidence in a hyperendemic region in Western Kenya: a modelling study. *BMC Infect. Dis.* ; 16, 189.
- Blaizot, S., Huerga, H., Riche, B., Ellman, T., Shroufi, A., Etard, J.-F., and Ecochard, R. (2017). Combined interventions to reduce HIV incidence in KwaZulu-Natal: a modelling study. *BMC Infect. Dis.* ; 17, 522.

Brault, M.A., Spiegelman, D., Abdool Karim, S.S., and Vermund, S.H. (2020). Integrating and interpreting findings from the latest treatment as prevention trials. *Curr HIV/AIDS Rep* ; 17, 249–258.

Brauman, R (2001). La responsabilité humanitaire. Available at <https://www.msf-crash.org/fr/publications/acteurs-et-pratiques-humanitaires/la-responsabilite-humanitaire>. Accessed 27 Feb. 2021

Camlin, C.S., Kwena, Z.A., and Dworkin, S.L. (2013). Jaboya vs. jakambi: status, negotiation, and hiv risks among female migrants in the “sex for fish” economy in nyanza province, kenya. *AIDS Educ Prev* ; 25, 216–231.

Camlin, C.S., El Ayadi, A.M., Kwena, Z.A., McFarland, W., Johnson, M.O., Neilands, T.B., Bukusi, E.A., and Cohen, C.R. (2017). High mobility and HIV prevalence among female market traders in east Africa in 2014. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* ; 74, e121–e128.

Centers for Disease Control (CDC) (1981). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR*; 30, 250–252.

Ciaranello, A.L., Perez, F., Engelsmann, B., Walensky, R.P., Mushavi, A., Rusibamayila, A., Keatinge, J., Park, J.-E., Maruva, M., Cerda, R., et al. (2013). Cost-effectiveness of World Health Organization 2010 guidelines for prevention of mother-to-child HIV transmission in Zimbabwe. *Clin Infect Dis* ; 56, 430–446.

Cohen, M.S., Chen, Y.Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M.C., Kumarasamy, N., Hakim, J.G., Kumwenda, J., Grinsztejn, B., Pilotto, J.H.S., et al. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* ; 365, 493–505.

Connor, E.M., Sperling, R.S., Gelber, R., Kiselev, P., Scott, G., O’Sullivan, M.J., VanDyke, R., Bey, M., Shearer, W., and Jacobson, R.L. (1994). Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N. Engl. J. Med.* ; 331, 1173–1180.

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

Dalal, W., Feikin, D.R., Amolloh, M., Ransom, R., Burke, H., Lugalia, F., Ouma, A., Laserson, K.F., Mermin, J., Breiman, R.F., et al. (2013). Home-based HIV testing and counseling in rural and urban Kenyan communities. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* ; 62, e47-54.

Maman, D., Mukui, I., Kirubi, B., Riche, B., Zeh, C., Welte, A., Masson, S., Szumilin, E., Etard, JF. (2013). High incidence despite increasing coverage in western Kenya: the Ndhiwa HIV Impact in Population Study. ICASA conference (Cape Town)

Didier Fassin (2010). La raison humanitaire : une histoire morale du temps présent. Ed. EHESS (Seuil/Gallimard)

Dunbar, M.S., Kripke, K., Haberer, J., Castor, D., Dalal, S., Mukoma, W., Mullick, S., Patel, P., Reed, J., Subedar, H., et al. (2018). Understanding and measuring uptake and coverage of oral pre-exposure prophylaxis delivery among adolescent girls and young women in sub-Saharan Africa. *Sex Health* ; 15, 513–521.

Garattini, L., and van de Vooren, K. (2011). Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. *Eur J Health Econ* ; 12, 499–502.

GBD 2015 HIV Collaborators (2016). Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* ; 3, e361–e387.

GBD 2017 HIV collaborators (2019). Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017. *Lancet HIV* ; 6, e831–e859.

Genberg, B.L., Naanyu, V., Wachira, J., Hogan, J.W., Sang, E., Nyambura, M., Odawa, M., Duefield, C., Ndege, S., and Braitstein, P. (2015). Linkage to and engagement in HIV care in western Kenya: An observational study using population-based estimates from home-based counseling and testing. *Lancet HIV* ; 2, e20–e26.

Grabbe, K.L., Menzies, N., Taegtmeier, M., Emukule, G., Angala, P., Mwega, I., Musango, G., and Marum, E. (2010). Increasing access to HIV counseling and testing through mobile services in Kenya: strategies, utilization, and cost-effectiveness. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* ; 54, 317–323.

Granich, R., Williams, B., and Montaner, J. (2013). Fifteen million people on antiretroviral treatment by 2015: treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* ; 8, 41–49.

Greenberg, A.E., Hader, S.L., Masur, H., Young, A.T., Skillicorn, J., and Dieffenbach, C.W. (2009). Fighting HIV/AIDS in Washington, D.C. *Health Aff (Millwood)* ; 28, 1677–1687.

Grulich, A.E., Guy, R., Amin, J., Jin, F., Selvey, C., Holden, J., Schmidt, H.-M.A., Zablotska, I., Price, K., Whittaker, B., et al. (2018). Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV* ; 5, e629–e637.

Hargreaves, J.R., Delany-Moretlwe, S., Hallett, T.B., Johnson, S., Kapiga, S., Bhattacharjee, P., Dallabetta, G., and Garnett, G.P. (2016). The HIV prevention cascade: integrating theories of epidemiological, behavioural, and social science into programme design and monitoring. *The Lancet HIV* ; 3, e318–e322.

Haute Autorité de Santé (2020). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Available at https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has. Accessed 26 Feb 2021.

Havlir, D.V., Balzer, L.B., Charlebois, E.D., Clark, T.D., Kwarisiima, D., Ayieko, J., Kabami, J., Sang, N., Liegler, T., Chamie, G., et al. (2019). HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N. Engl. J. Med* ; 381, 219–229.

Hayes, R.J., Donnell, D., Floyd, S., Mandla, N., Bwalya, J., Sabapathy, K., Yang, B., Phiri, M., Schaap, A., Eshleman, S.H., et al. (2019). Effect of universal testing and treatment on hiv incidence — hptn 071 (popart). *N. Engl. J. Med.* ; 381, 207–218.

Heffernan, A., Barber, E., Thomas, R., Fraser, C., Pickles, M., and Cori, A. (2016). Impact and cost-effectiveness of point-of-care CD4 testing on the HIV epidemic in South Africa. *PLoS ONE* ; 11, e0158303.

Hunink, M.G.M., Weinstein, M.C., Wittenberg, E., Drummond, M.F., Pliskin, J.S., Wong, J.B., and Glasziou, P.P. (2014). *Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values* (Cambridge: Cambridge University Press).

The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) (2021). ISPOR - Good Practices Reports & More. Available at <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices>. Accessed 26 February 2021

Jacobsen, M.M., and Walensky, R.P. (2016). Modeling and Cost-Effectiveness in HIV Prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* ; 13, 64–75.

Kantor, R., DeLong, A., Schreier, L., Reitsma, M., Kemboi, E., Orido, M., Obonge, S., Boinett, R., Rono, M., Emonyi, W., et al. (2018). HIV-1 second-line failure and drug resistance at high-level and low-level viremia in Western Kenya. *AIDS* ; 32, 2485.

Kenya National AIDS Control Council (2016). Kenya AIDS Strategic Framework 2014/15–2018/19. Available at <https://nacc.or.ke/kenya-aids-strategic-framework-kasf/>. Accessed 26 February 2021.

Kenyan Ministry of Health, National AIDS Control Council. (2016). Kenya AIDS Response Progress Report 2016. Available at https://nacc.or.ke/wp-content/uploads/2016/11/Kenya-AIDS-Progress-Report_web.pdf. Accessed 27 February 2021.

Kenyan Ministry of Health (2017). Kenya HIV Prevention Revolution Road Map. Available at https://nacc.or.ke/kenya_hiv_prevention_revolution_road_map. Accessed 26 February 2021.

Koss, C.A., Ayieko, J., Mwangwa, F., Owaraganise, A., Kwarisiima, D., Balzer, L.B., Plenty, A., Sang, N., Kabami, J., Ruel, T.D., et al. (2018). Early adopters of HIV preexposure prophylaxis in a population-based combination prevention study in rural Kenya and Uganda. *Clin. Infect. Dis.* ; 67, 1853–1860.

Kwena, Z., Mwanzo, I., Shisanya, C., Camlin, C., Turan, J., Achiro, L., and Bukusi, E. (2014). Predictors of extra-marital partnerships among women married to fishermen along lake victoria in Kisumu county, Kenya. *PLoS One* ; 9, e95298.

Lambotte, O., Boufassa, F., Madec, Y., Nguyen, A., Goujard, C., Meyer, L., Rouzioux, C., Venet, A., Delfraissy, J.-F., and Group, S.-H.S. (2005). HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1—infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* ; 41, 1053–1056.

- Lodi, S., Phillips, A., Touloumi, G., Geskus, R., Meyer, L., Thiébaud, R., Pantazis, N., Amo, J.D., Johnson, A.M., Babiker, A., et al. (2011). Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4⁺ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin. Infect. Dis.* ; 53, 817–825.
- Losina, E., Yazdanpanah, Y., Deuffic-Burban, S., Wang, B., Wolf, L.L., Messou, E., Gabillard, D., Seyler, C., Freedberg, K.A., and Anglaret, X. (2007). The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. *Antivir. Ther. (Lond.)* ; 12, 543–551.
- Luong Nguyen, L.B., Yazdanpanah, Y., Maman, D., Wanjala, S., Vandembulcke, A., Price, J., Parker, R.A., Hennequin, W., Mendiherat, P., and Freedberg, K.A. (2018). voluntary community human immunodeficiency virus testing, linkage, and retention in care interventions in Kenya: modeling the clinical impact and cost-effectiveness. *Clin. Infect. Dis.*; 67, 719–726.
- Luz, P.M., Osher, B., Grinsztejn, B., Maclean, R.L., Losina, E., Stern, M.E., Struchiner, C.J., Parker, R.A., Freedberg, K.A., Mesquita, F., et al. (2018). The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. *J Int AIDS Soc* ; 21, e25096.
- MacCarthy, S., Hoffmann, M., Ferguson, L., Nunn, A., Irvin, R., Bangsberg, D., Gruskin, S., and Dourado, I. (2015). The HIV care cascade: models, measures and moving forward. *Journal of the International AIDS Society* ; 18, 19395.
- Makhema, J., Wirth, K.E., Pretorius Holme, M., Gaolathe, T., Mmalane, M., Kadima, E., Chakalisa, U., Bennett, K., Leidner, J., Manyake, K., et al. (2019). Universal testing, expanded treatment, and incidence of HIV infection in Botswana. *N. Engl. J. Med* ; 381, 230–242.
- Maman, D., Zeh, C., Mukui, I., Kirubi, B., Masson, S., Opolo, V., Szumilin, E., Riche, B., and Etard, J.-F. (2015). Cascade of HIV care and population viral suppression in a high-burden region of Kenya. *AIDS* ; 29, 1557–1565.
- Maman, D., Chilima, B., Masiku, C., Ayouba, A., Masson, S., Szumilin, E., Peeters, M., Ford, N., Heinzemann, A., Riche, B., et al. (2016). Closer to 90-90-90. The cascade of care after 10 years of ART scale-up in rural Malawi: a population study. *J Int AIDS Soc* ; 19, 20673.
- Marrazzo, J.M., Ramjee, G., Richardson, B.A., Gomez, K., Mgodhi, N., Nair, G., Palanee, T., Nakabiito, C., van der Straten, A., Noguchi, L., et al. (2015). Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N. Engl. J. Med* ; 372, 509–518.
- Marseille, E., Larson, B., Kazi, D.S., Kahn, J.G., and Rosen, S. (2015). Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* ; 93, 118–124.
- McCormack, S., Dunn, D.T., Desai, M., Dolling, D.I., Gafos, M., Gilson, R., Sullivan, A.K., Clarke, A., Reeves, I., Schembri, G., et al. (2016). Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet* ; 387, 53–60.

McCormick, A.W., Abuelezam, N.N., Rhode, E.R., Hou, T., Walensky, R.P., Pei, P.P., Becker, J.E., DiLorenzo, M.A., Losina, E., Freedberg, K.A., et al. (2014). Development, calibration and performance of an HIV transmission model incorporating natural history and behavioral patterns: application in South Africa. *PLoS ONE* ; 9, e98272.

McGuire, A.L., Barer, J.M., Montaner, J.S.G., and Hogg, R.S. (2005). There and back again: the impact of adult HIV prevalence on national life expectancies. *HIV Medicine* ; 6, 57–58.

McKinnon, L.R., Kimani, M., Wachihi, C., Nagelkerke, N.J., Muriuki, F.K., Kariri, A., Lester, R.T., Gelmon, L., Ball, T.B., Plummer, F.A., et al. (2010). Effect of baseline HIV disease parameters on CD4+ T cell recovery after antiretroviral therapy initiation in Kenyan women. *PLoS ONE* ; 5, e11434.

McNairy, M.L., and El-Sadr, W.M. (2014). Antiretroviral therapy for the prevention of HIV transmission: what will it take? *Clin. Infect. Dis.* ; 58, 1003–1011.

Molina, J.-M., Capitant, C., Spire, B., Pialoux, G., Cotte, L., Charreau, I., Tremblay, C., Le Gall, J.-M., Cua, E., Pasquet, A., et al. (2015). On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 2237–2246.

National AIDS and STI Control Program (NASCO) (2012). 2012 Kenya AIDS indicator Survey. Available at <https://nacc.or.ke/kais-2012-final-report/>. Accessed 26 Feb 2021

Nolwenn Conan Progress in viral load suppression among HIV-infected people in two high HIV prevalence settings. MSF scientific Day 2019

ONUSIDA (UNAIDS) (2018). Statistiques Mondiales sur le VIH en 2017, Fiche d'information - Journée Mondiale du SIDA 2018. Available at <http://www.emro.who.int/fr/asd/asd-infocus/world-health-day-2018.html>. Accessed 27 Feb. 2021

Ousley, J., Niyibizi, A.A., Wanjala, S., Vandenbulcke, A., Kirubi, B., Omwoyo, W., Price, J., Salumu, L., Szumilin, E., Spiers, S., et al. (2018). High Proportions of Patients With Advanced HIV Are Antiretroviral Therapy Experienced: Hospitalization Outcomes From 2 Sub-Saharan African Sites. *Clin Infect Dis* ; 66, S126–S131.

Parsons, J.T., Rendina, H.J., Lassiter, J.M., Whitfield, T.H.F., Starks, T.J., and Grov, C. (2017). Uptake of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in a National Cohort of Gay and Bisexual Men in the United States. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* ; 74, 285–292.

Paschen-Wolff, M.M., Restar, A., Gandhi, A.D., Serafino, S., and Sandfort, T. (2019). A systematic review of interventions that promote frequent HIV testing. *AIDS Behav* ; 23, 860–874.

PEPFAR (2016). Kenya Country Operational Plan : Strategic direction summary. Available at <https://www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/Kenya-13.pdf>. Accessed 16 Feb. 2021

Pickering, H., Okongo, M., Bwanika, K., Nnalusiba, B., and Whitworth, J. (1997). Sexual behaviour in a fishing community on Lake Victoria, Uganda. *Health Transit Rev* , 7, 13–20.

Pretorius, C., Stover, J., Bollinger, L., Bacaër, N., and Williams, B. (2010). Evaluating the cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) and its impact on HIV-1 transmission in South Africa. *PLoS One* ; 5, e13646.

Rivet Amico, K., and Bekker, L.-G. (2019). Global PrEP roll-out: recommendations for programmatic success. *Lancet HIV* ; 6, e137–e140.

Rodger, A.J., Cambiano, V., Bruun, T., Vernazza, P., Collins, S., Degen, O., Corbelli, G.M., Estrada, V., Geretti, A.M., Beloukas, A., et al. (2019). Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* ; 393, 2428–2438.

Sidibé, M., Loures, L., and Samb, B. (2016). The UNAIDS 90-90-90 target: a clear choice for ending AIDS and for sustainable health and development. *J Int AIDS Soc* ; 19, 21133.

Smith, J.A., Sharma, M., Levin, C., Baeten, J.M., van Rooyen, H., Celum, C., Hallett, T.B., and Barnabas, R.V. (2015). Cost-effectiveness of community-based strategies to strengthen the continuum of HIV care in rural South Africa: a health economic modelling analysis. *Lancet HIV* 2, e159–e168.

Subbarao, S., Otten, R.A., Ramos, A., Kim, C., Jackson, E., Monsour, M., Adams, D.R., Bashirian, S., Johnson, J., Soriano, V., et al. (2006). Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J. Infect. Dis.* ; 194, 904–911.

Thigpen, M.C., Kebaabetswe, P.M., Paxton, L.A., Smith, D.K., Rose, C.E., Segolodi, T.M., Henderson, F.L., Pathak, S.R., Soud, F.A., Chillag, K.L., et al. (2012). Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N. Engl. J Med* ; 367, 423–434.

Traeger, M.W., Cornelisse, V.J., Asselin, J., Price, B., Roth, N.J., Willcox, J., Tee, B.K., Fairley, C.K., Chang, C.C., Armishaw, J., et al. (2019). Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA* ; 321, 1380–1390.

Trickey, A., May, M.T., Vehreschild, J.-J., Obel, N., Gill, M.J., Crane, H.M., Boesecke, C., Patterson, S., Grabar, S., Cazanave, C., et al. (2017). Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV* ; 4, e349–e356.

Tsai, C.C., Follis, K.E., Sabo, A., Beck, T.W., Grant, R.F., Bischofberger, N., Benveniste, R.E., and Black, R. (1995). Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science* ; 270, 1197–1199.

UNAIDS (2014). 90–90–90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Available at <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>. Accessed 27 Feb. 2021

UNAIDS (2014). Fast track: Ending the AIDS epidemic by 2030. Available at https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/fast_track. Accessed 27 Feb. 2021

UNAIDS (2019). Kenya, country factsheets. Available at <https://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/kenya>. Accessed 27 Feb. 2021

UNAIDS AIDSinfo. Available at <https://aidsinfo.unaids.org/>. Accessed 27 Feb. 2021

United Nations (2008). United Nations Millennium Development Goals. Ed United Nations.

United Nations (2015). Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages (United Nations). Available at <https://www.un.org/millenniumgoals/>. Accessed 27 Feb. 2021

Van Damme, L., Corneli, A., Ahmed, K., Agot, K., Lombaard, J., Kapiga, S., Malahleha, M., Owino, F., Manongi, R., Onyango, J., et al. (2012). Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N. Engl. J. Med.* 367, 411–422.

Walensky, R.P., Cohen, M.S., and Freedberg, K.A. (2014). Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples. *N. Engl. J. Med.* ; 370, 581–582.

White House Office of National AIDS Policy. (2010). National HIV/AIDS Strategy for the United States. Available at: <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/uploads/NHAS.pdf>. Accessed 27 Feb. 2021

World bank GDP per capita (current US\$). Available at <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>. Accessed 27 Feb. 2021

Yazdanpanah, Y., Chêne, G., Losina, E., Goldie, S.J., Merchadou, L.D., Alfandari, S., Seage, G.R., Sullivan, L., Marimoutou, C., Paltiel, A.D., et al. (2001). Incidence of primary opportunistic infections in two human immunodeficiency virus-infected French clinical cohorts. *Int J Epidemiol* ; 30, 864–871.

Ying, R., Sharma, M., Celum, C., Baeten, J.M., van Rooyen, H., Hughes, J.P., Garnett, G., and Barnabas, R.V. (2016). Home testing and counselling to reduce HIV incidence in a generalised epidemic setting: a mathematical modelling analysis. *Lancet HIV* ; 3, e275-282.