



HAL
open science

HOMOSID: une micro-simulation de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France

Anne-Sophie Jannot

► To cite this version:

Anne-Sophie Jannot. HOMOSID: une micro-simulation de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00644026

HAL Id: dumas-00644026

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00644026>

Submitted on 23 Nov 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2011

HOMOSID

Une micro-simulation de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Anne-Sophie JANNOT

Née le 26 septembre 1977 à Woippy

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 15 novembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Patrice François

Membres

M. Jacques Demongeot

M. José Labarère

M. Jean Gaudart

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| NOM | PRENOM | DISCIPLINE |
|-----------------------|-----------------|---|
| ALBALADEJO | Pierre | ANESTHESIE - REANIMATIONS |
| ARVIEUX-BARTHELEMY | Catherine | CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE |
| BACONNIER | Pierre | BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE |
| BAGUET | Jean-Philippe | CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE |
| BALOSSO | Jacques | RADIOTHERAPIE CANCEROLOGIE |
| BARRET | Luc | MEDECINE LEGALE |
| BAUDAIN | Philippe | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE |
| BEANI | Jean-Claude | DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE |
| BENHAMOU | Pierre Yves | ENDOCRINO DIABETO |
| BERGER | François | CANCEROLOGIE |
| BLIN | Dominique | CHIRURGIE CARDIAQUE |
| BOLLA | Michel | CANCEROLOGIE |
| BONAZ | Bruno | HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE |
| BOSSON | Jean-Luc | SANTE PUBLIQUE |
| BOUGEROL | Thierry | PSYCHIATRIE |
| BRAMBILLA | Elisabeth | ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| BRAMBILLA | Christian | PNEUMOLOGIE |
| BRICHON | Pierre-Yves | CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE |
| BRIX | Muriel | CHIR. MAXILLO-FACIALE |
| CAHN | Jean-Yves | CANCEROLOGIE |
| CARPENTIER | Patrick | MEDECINE VASCULAIRE |
| CARPENTIER | Françoise | SAMU |
| CESBRON | Jean-Yves | IMMUNOLOGIE |
| CHABARDES | Stephan | NEUROCHIRURGIE |
| CHABRE | Olivier | ENDOCRINOLOGIE |
| CHAFFANJON | Philippe | CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDO |
| CHAVANON | Olivier | CHIRURGIE CARDIAQUE |
| CHIQUET | Christophe | OPHTALMOLOGIE |
| CHIROSEL | Jean-Paul | ANATOMIE |
| CINQUIN | Philippe | SANTE PUBLIQUE |
| COHEN | Olivier | DELEGATION - HC FORUM (création entreprise) |
| COUTURIER | Pascal | GERIATRIE |
| CRACOWSKI | Jean-Luc | PHARMACOLOGIE |
| DE GAUDEMARI | Régis | MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL |
| DEBILLON | Thierry | PEDIATRIE |
| NOM PRENOM DISCIPLINE | | |
| DEMATTEIS | Maurice | MÉDECINE LÉGALE ET D'ADDICTOLOGIE |
| DEMONGEOT | Jacques | SANTE PUBLIQUE |
| DESCOTES | Jean-Luc | UROLOGIE |
| ESTEVE | François | ID17 /ESRF |
| FAGRET | Daniel | MEDECINE NUCLEAIRE |
| FAUCHERON | Jean-Luc | CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE |
| FAVROT | Marie Christine | BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE |
| FERRETTI | Gilbert | RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE |
| FEUERSTEIN | Claude | GIN |
| FONTAINE | Eric | CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE |
| FRANCOIS | Patrice | VEILLE SANITAIRE SANTE PUBLIQUE |
| GARNIER | Philippe | PEDIATRIE |

| | | |
|------------|---------------|--------------------------------------|
| GAUDIN | Philippe | RHUMATOLOGIE |
| GAY | Emmanuel | NEUROCHIRURGIE |
| GRIFFET | Jacques | CHIRURGIE INFANTILE |
| HALIMI | Serge | DIABETOLOGIE |
| HOMMEL | Marc | NEUROLOGIE |
| JOUK | Pierre-Simon | GENETIQUE ET PROCREATION |
| JUVIN | Robert | RHUMATOLOGIE |
| KAHANE | Philippe | NEUROLOGIE |
| KRACK | Paul | NEUROLOGIE |
| KRAINIK | Alexandre | NEURORADIOLOGIE & IRM |
| LANTUEJOUL | Sylvie | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| LE BAS | Jean-François | NEURORADIOLOGIE & IRM |
| LEBEAU | Jacques | CHIR. MAXILLO-FACIALE |
| LECCIA | Marie-Thérèse | DERMATOLOGIE |
| LEROUX | Dominique | BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE |
| LEROY | Vincent | HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE |
| LETOUBLON | Christian | CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE |
| LEVY | Patrick | PHYSIOLOGIE |
| LUNARDI | Joël | BIOCHIMIE |
| MACHECOURT | Jacques | CARDIOLOGIE |
| MAGNE | Jean-Luc | CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE |
| MAITRE | Anne | MÉDECINE DU TRAVAIL |
| MASSOT | Christian | MEDECINE INTERNE |
| MAURIN | Max | BACTERIOLOGIE |
| MERLOZ | Philippe | ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE |

| NOM | PRENOM | DISCIPLINE |
|------------------------|---------------|------------------------------------|
| MORAND | Patrice | VIROLOGIE |
| MOREL | Françoise | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MORO-SIBILOT | Denis | PNEUMOLOGIE |
| MOUSSEAU | Mireille | ONCOLOGIE MEDICALE |
| MOUTET | François | CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE |
| PASSAGIA | Jean-Guy | NEUROCHIRURGIE |
| PAYEN DE LA GARANDERIE | Jean-François | ANESTHESIE-REANIMATION |
| PELLOUX | Hervé | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE |
| PEPIN | Jean-Louis | PHYSIOLOGIE SOMMEIL |
| PERENNOU | Dominique | REEDUCATION & PHYSIOLOGIE |
| PERNOD | Gilles | MEDECINE VASCULAIRE |
| PIOLAT | Christian | CHIRURGIE INFANTILE |
| PISON | Christophe | PNEUMOLOGIE |
| PLANTAZ | Dominique | PEDIATRIE |
| POLLAK | Pierre | NEUROLOGIE |
| PONS | Jean-Claude | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| RAMBEAUD | J Jacques | UROLOGIE |
| REYT | Emile | O.R.L. |
| RIGHINI | Christian | O.R.L. |
| ROMANET | J. Paul | OPHTALMOLOGIQUE |
| SARAGAGLIA | Dominique | ORTHOPEDIE |
| SCHLATTNER | Uwe | UFR de BIOLOGIE |
| SCHMERBER | Sébastien | O.R.L. |

SEIGNEURIN
SEIGNEURIN
SELE
SESSA
STAHL
TIMSIT
TONETTI
TOUSSAINT
VANZETTO
VUILLEZ
ZAOU
ZARSKI

Daniel
Jean-Marie
Bernard
Carmine
Jean-Paul
Jean-François
Jérôme
Bertrand
Gérald
Jean-Philippe
Philippe
Jean-Pierre

ANATOMIE & CYTOLOGIE
BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE
GENETIQUE & PROCREATION
CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE
INFECTIOLOGIE
REANIMATION MEDICALE
ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CARDIOLOGIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
NEPHROLOGIE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrice FRANÇOIS

Professeur des Universités,

Chef de Service de l'Unité de Qualitative et d'Evaluation Médicale au CHU de Grenoble,

Pour avoir accepté de présider le jury,

et pour vos précieux conseils dans le déroulement de mon
internat,

Veillez trouver l'expression de ma sincère
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jacques DEMONGEOT,

Professeur des Universités,

Responsable du Pôle de Santé Publique,

Pour avoir accepté de diriger ce travail,

et pour m'avoir initiée à l'épidémiologie des maladies
infectieuses

je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Jean GAUDART

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier,

A Monsieur le Professeur José LABARERE,

Professeur des Universités,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Veillez accepter mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Philippe BULET, Directeur du Biopark

Pour m’avoir accueilli dans les locaux et offert tout le soutien logistique et scientifique nécessaire.

A Monsieur Olivier HANSEN,

Pour la mise en œuvre informatique de ce travail.

A Madame Annie Velter, socio-démographe à l’INVS

Pour m’avoir fourni les données de l’enquête EPG 2004

A Monsieur le Docteur Jérôme FAUCONNIER

Pour son encadrement lors de mon stage au DIM de Grenoble.

A Madame le Docteur Christine CANS et à Monsieur le Professeur Pierre-Simon JOUK

Pour leur encadrement, leur enthousiasme et leur disponibilité lors de mon stage au Registre des Handicaps de l’Enfant et Observatoire Périnatal.

A Monsieur le Professeur Thomas PERNEGER

Pour avoir accepté de m’accueillir dans son service aux Hôpitaux Universitaires de Genève.

A Madame le Docteur Françoise CLERGET-DARPOUX,

A Monsieur le Professeur Stanislas LYONNET et à toute son équipe,

Pour leur soutien indéfectible et leurs conseils tout au long de mes études de médecine.

A toute ma famille, et surtout Pierre, Héloïse, Joachim et Joseph,

A mes amis, et particulièrement ceux qui m’ont accueilli chaleureusement dans cette région,

Je dédie cette thèse.

Résumé

Les études concernant l'épidémie du VIH en France chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes n'ont jamais pris en compte la structure d'âge de cette population afin de réaliser des prévisions démographiques. Cette étude est fondée sur un modèle de micro-simulation (stochastique) permettant de réaliser des prévisions démographiques des séropositifs dans cette population, où il existe actuellement une recrudescence de l'épidémie à VIH. Cette simulation modélise les comportements sexuels et la transmission du VIH subséquente, en se basant principalement sur les comportements décrits dans l'enquête Presse Gay 2004 et sur les données de la notification obligatoire du VIH. Une attention particulière a été portée à la prise en compte de la dépendance de chaque paramètre avec l'âge, si cette dépendance était établie. Deux types de relations à risque de transmission ont été envisagés : les relations stables et les partenaires occasionnels. La probabilité de transmission a été modélisée en fonction de la charge virale, qui dépend elle-même du stade de la maladie et de sa prise en charge. Après création d'une base initiale d'individus HSH, chaque individu peut rompre ou se mettre en couple en fonction de son statut, et avoir des relations non protégées avec son partenaire stable et/ou occasionnel. A chaque rapport non protégé avec un partenaire séropositif, un individu séronégatif peut devenir séropositif avec une probabilité dépendant de la charge virale du partenaire. Chaque individu séropositif qui ne connaît pas son statut peut aussi être testé et ainsi accéder à une prise en charge médicale de son infection. Ce modèle est incrémenté au pas de temps mensuel pendant une période de 20 ans. La sensibilité de cette micro-simulation au modèle liant la probabilité de transmission et la charge virale est estimée, de même que l'impact de la mise en place d'une intervention dans la population de type « test and treat », c'est-à-dire un dépistage systématique de la population, associé à un traitement précoce.

Cette micro-simulation a permis de reproduire l'incidence actuelle de l'épidémie à VIH dans la population étudiée et de montrer un vieillissement important des séropositifs dans les 15 ans à venir, avec une prévalence atteignant 40% chez les 60-69 ans, contre 23% actuellement en l'absence d'évolution des paramètres du modèle, avec un taux de reproduction de base autour de 1,4. Elle montre que la mise en place d'une stratégie « test and treat » pourrait permettre d'endiguer cette épidémie, avec un taux de reproduction de base estimé à 0,8, dix ans après la mise en place d'une telle stratégie en l'absence de relâchement des comportements de prévention.

Abstract

HIV epidemic in France in men who have sex with men (MSM) is out of control. To understand such an epidemic, we develop a micro-simulation to make forecasts for HIV-population demography. This simulation is based mainly on the Press Gay 2004 survey which describes sexual behaviours among MSM in France and on the HIV anonymous mandatory notification. Particular attention was paid to the inclusion of the age-structure for each parameter. The principle of this simulation is the following: after simulating an initial MSM population, each individual could find a stable partner or leave his stable partner, have unprotected anal intercourse (UAI) or not with their steady/casual partner. At each UAI with an infected partner, a person could contract HIV with a probability depending on the partner's viral load which depended on the stage of the disease and its management. HIV-positive individual who did not know their status could be tested and thus accessed to management of their infection. This model was incremented monthly for a period of 20 years.

We show that this micro-simulation reproduces the current stable incidence of the HIV epidemic in this population results in a significant ageing of HIV-positive MSM population in the next 15 years with a prevalence reaching 40% in 60-69 years in 2024 against 23% in 2004 and a basic reproduction number around 1.4. We show that the implementation of a "test and treat" strategy could stop this epidemic, with a basic reproduction number estimated at 0.8 ten years after the implementation of such a strategy.

Liste des abréviations

ALD : Affection Longue Durée

ANRS : Agence nationale de la recherche sur le SIDA

ARS : Agence régionale de santé

CepiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

Cisih : Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine

CSF : Contexte de la Sexualité en France (enquête)

EPG : Enquête Presse Gay

FHDH : « French Hospital Database on HIV »

HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

INED : Institut National des Etudes Démographiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale

InVS : Institut national de Veille sanitaire

ONUSIDA : programme de l'Organisation des Nations Unies sur le SIDA

ORS : Observatoire Régional de Santé

RNP : relations non protégées

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

| | |
|---|----|
| Introduction..... | 11 |
| 1 Données et méthodes | 19 |
| 1.1 Les différentes sources de données utilisées..... | 19 |
| 1.1.1 L'enquête Presse Gay..... | 19 |
| 1.1.2 Les tables démographiques publiées par l'INSEE | 20 |
| 1.1.3 L'enquête Contexte de la Sexualité en France | 20 |
| 1.1.4 Le CépiDc | 21 |
| 1.1.5 Institut national de Veille Sanitaire (InVS)..... | 21 |
| 1.1.6 La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH) | 22 |
| 1.2 Description de la micro-simulation..... | 24 |
| 1.2.1 Peut-on utiliser l'enquête EPG2004 pour estimer les paramètres de cette micro- simulation ?..... | 24 |
| 1.2.2 Choix de l'année de départ et des limites d'âge prises en compte dans le modèle | 25 |
| 1.2.3 Méthode pour l'estimation de la démographie initiale des HSH | 26 |
| 1.2.3 Processus de simulation | 27 |
| 1.2.4 Estimation de la probabilité de transmission du VIH | 31 |
| 1.2.5 Scénarios simulés..... | 34 |
| 2. Résultats | 36 |
| 2.1 Paramètres estimés pour la micro-simulation..... | 36 |
| 2.1.1 Démographie initiale..... | 36 |
| 2.1.2 Modélisation des couples | 37 |
| 2.1.3 Estimation du nombre de rapports sexuels non protégés mensuels (d'après EPG 2004) avec les partenaires occasionnels et stables | 43 |
| 2.1.4 Estimation du statut VIH..... | 47 |
| 2.2 Résultats de la micro-simulation..... | 49 |
| 2.2.1 Scénario de base..... | 49 |
| 2.2.2 Sensibilité des résultats à l'estimation de la probabilité de transmission et à la primo- infection | 50 |
| 2.2.3 Impact de la stratégie « test and treat » | 50 |
| 3. Discussion..... | 51 |
| Bibliographie..... | 57 |
| Table des illustrations..... | 62 |
| Annexe | 64 |

Introduction

Le VIH et ses différents stades d'infection

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (Sida), qui est un état affaibli du système immunitaire, le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes.

Les trois modes de contamination sont les rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels, et qui représentent la part la plus importante des contaminations, le contact avec du matériel contaminé (pour les toxicomanes, transfusés, personnel de santé) et la transmission mère-enfant, durant la grossesse, pendant l'accouchement et lors de l'allaitement.

L'infection par le VIH évolue en plusieurs phases pouvant se succéder dans le temps :

- la primo-infection avec ou sans symptômes, phase de séroconversion qui suit la contamination
- une phase de latence, parfois accompagnée d'un état de lymphadénopathie généralisée
- une phase à symptômes mineurs de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine
- la phase d'immunodépression profonde, ou stade de Sida.

Dès l'infection, le virus se réplique activement dans l'organisme : c'est la phase de primo-infection. Cette réplication se stabilise, après quelques semaines, à un niveau moins important que pendant la phase de primo-infection (phase de latence). Le système immunitaire, hyperactivé, compense partiellement la destruction massive des lymphocytes T CD4+ en augmentant leur production, mais l'infection à VIH persiste malgré tout, avec pour conséquence l'émergence et la sélection de virus mutants qui échappent à la réponse immunitaire de l'hôte et le passage au stade SIDA avec une charge virale qui augmente à nouveau.

Depuis le début des années 1990, différentes trithérapies ont vu le jour, pouvant être prescrites en fonction du stade clinique, du taux de lymphocytes T CD4+ et de la charge virale. Lors d'un premier traitement, la quasi-totalité des patients voit sa charge virale plasmatique rendue indétectable dans les six premiers mois.

Les HSH, une population particulièrement touchée en Europe et en Amérique du Nord

L'ONUSIDA (UNAIDS 2010) estime le nombre de nouveaux infectés à 2,6 millions dans le monde en 2009, soit 21% de moins qu'en 1997, pic de l'infection. L'Afrique sub-saharienne est particulièrement touchée, avec 1,8 millions de personnes nouvellement infectées en 2009. On estime que 33,3 millions de personnes étaient séropositives en 2009 dans le monde, soit 27% de plus que 10 ans plus tôt, et que 68% d'entre elles vivent en Afrique subsaharienne.

En Europe centrale et de l'Ouest et en Amérique du Nord, l'ONUSIDA estime que 2,3 millions de personnes sont séropositives, avec 100000 nouvelles infections annuelles et 35000 décès liés au SIDA. L'épidémie du VIH resurgit chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), en particulier en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest. Les données de surveillance épidémiologique de 23 pays européens montrent que le nombre de nouveaux diagnostics de séropositivité a progressé de 86% entre 2000 et 2006 chez les HSH. Le nombre de cas diagnostiqués en 2007 au Royaume-Uni chez les HSH n'a jamais été aussi élevé. Aux Etats-Unis, les nouvelles infections attribuées aux rapports non protégés entre hommes ont augmenté de 50% entre la période 91-93 et 2003-2006. Les mêmes tendances ont été rapportées au Canada. L'augmentation des comportements sexuels à haut risque est associée à cette tendance. Ainsi, des chercheurs catalans ont rapporté que le tiers (32%) des HSH avait eu récemment un rapport anal non protégé avec un partenaire occasionnel. Des enquêtes réalisées au Danemark et à Amsterdam rapportent aussi cette tendance. En France, les homosexuels masculins sont les plus exposés au risque de contamination, avec un taux de prévalence estimé à une valeur près de 100 fois supérieure à la moyenne nationale et un taux d'incidence 200 fois supérieur à la population hétérosexuelle française (Le Vu 2009).

Une épidémie galopante chez les HSH en France

En France, la surveillance de l'infection VIH s'effectue à partir de la notification obligatoire du VIH et du Sida. D'après les données de la notification obligatoire du VIH (Cazein, Lot et al. 2010), le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2009 est estimé à environ 6 650 [IC 95% : 6 400-6 900], nombre en légère augmentation par rapport à 2008 (6 400 [IC 95% : 6 200-6 600]). Environ 2500 d'entre eux ont été contaminés par rapport homosexuel. Ce nombre, qui s'était stabilisé autour de 2 300 en 2007 et 2008, augmente à nouveau significativement en 2009 ($p = 0,01$). Chez les hommes contaminés par rapports homosexuels, la proportion de jeunes de moins de 25 ans a augmenté entre 2003 et 2009 de 8% à 11% (d'environ 140 à 280 cas), tandis que celle des plus de 50 ans est stable

autour de 12%. Les hommes contaminés par rapports homosexuels sont le plus souvent nés en France (86%).

Pour le stade Sida, qui fait lui-aussi l'objet d'une notification obligatoire (Cazein, Lot et al. 2010), le nombre total de personnes ayant développé un Sida en France est estimé à environ 83 000 depuis le début de l'épidémie. Parmi celles-ci, le nombre de personnes vivantes au 31 décembre 2009 est estimé à 35 800. Après la diminution du nombre de cas de Sida, qui avait été très marquée entre 1996 et 1998, la baisse se poursuit de façon plus lente et irrégulière (-10% entre 2008 et 2009). Le nombre de décès de cas de Sida étant toujours plus faible que celui des nouveaux diagnostics, le nombre de personnes ayant développé un Sida et vivantes augmente chaque année. La diminution des cas de Sida entre 2008 et 2009 (environ 1400 cas en 2009) concerne tous les modes de contamination, à l'exception de celui des homosexuels, dont le nombre augmente de 6% entre ces deux années. Parmi les personnes diagnostiquées Sida en 2009 dont le mode de contamination est connu, 62% ont été contaminées par rapports hétérosexuels (8% de femmes nées en France et 19% nées à l'étranger, 15% d'hommes nés en France et 20% nés à l'étranger), 31% par rapports homosexuels et 5% par usage de drogues injectables. L'âge moyen au diagnostic de Sida est de 43,2 ans en 2009 (39,7 ans chez les femmes et 44,6 ans chez les hommes).

Les données issues de la notification obligatoire du VIH ont été extrapolées pour estimer l'incidence du VIH (Le Vu, Le Strat et al.). En effet, lors d'un nouveau diagnostic de VIH, un test d'infection récente (technique permettant de détecter les personnes contaminées depuis moins de 6 mois lors du dépistage) est réalisé et permet d'estimer l'incidence du VIH dans la population testée. L'incidence du VIH a été estimée chez les hétérosexuels à 9 pour 100000 personnes-années, chez les HSH à 1006 pour 100000 personnes-années et chez les usagers de drogues intraveineuses à 86 pour 100000 personnes-années. L'incidence du VIH a diminué entre 2003 et 2008 ($p < 0.0001$), mais reste élevée et stable chez les HSH.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser spécifiquement à l'épidémie à VIH chez les HSH en France et chercher à modéliser sa diffusion.

De nombreuses données disponibles

L'épidémie à VIH chez les HSH en France est largement documentée et a fait l'objet de plusieurs enquêtes. Tout d'abord, l'Enquête Presse Gay (EPG), depuis vingt ans, a pour objectif de suivre les comportements sexuels préventifs des homosexuels lecteurs de la presse gay, leurs modes de vie et de sociabilité, par l'insertion de questionnaires dans la presse identitaire. D'autre part, l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) en 2009 a initié la première enquête de séroprévalence pour le VIH auprès des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) fréquentant des lieux de convivialité gay parisiens (Velter, Barin et al. 2010). L'enquête transversale anonyme a été réalisée à Paris dans 14 établissements commerciaux de convivialité gay (saunas, backrooms et bars). La prévalence pour le VIH était de 17,7%, (IC95% [15,3-20,4]). 20% des HSH séropositifs ignoraient leur séropositivité. L'activité sexuelle et les comportements sexuels à risque étaient importants parmi les HSH séropositifs pour le VIH. Deux autres enquêtes montrent la recrudescence des pratiques sexuelles à risque de transmission du VIH chez les HSH (Bozon 2007; Seng, Rolland et al. 2011). Ces différents travaux permettent de décrire la complexité des comportements sexuels qui sous-tendent la dynamique du VIH dans cette population.

De nombreux travaux (Quinn, Wawer et al. 2000; Gray, Wawer et al. 2001; Pilcher, Tien et al. 2004; Porco, Martin et al. 2004; Xiridou, Geskus et al. 2004; Pilcher, Joaki et al. 2007; Hollingsworth, Anderson et al. 2008; Wilson, Law et al. 2008; Hallett, Smit et al. 2011; Reynolds, Makumbi et al. 2011) ont aussi été menés pour comprendre l'impact des différents stades de la maladie dans la propagation du VIH. Ces travaux montrent que la charge virale varie suivant le stade de l'infection : plus forte au moment de la primo-infection, elle diminue pendant la phase asymptomatique pour augmenter à nouveau pendant le stade SIDA. En revanche, elle est quasiment nulle sous traitement. Ces travaux montrent aussi que la charge virale est fortement corrélée à la probabilité de transmission, corroborant le fait que la probabilité de transmission est très faible sous traitement.

Intérêt d'une micro-simulation pour modéliser la diffusion du VIH

Les modélisations utilisées en épidémiologie trouvent leurs fondements dans les travaux de Bernoulli développés au XVIII^{ème} siècle dont nous allons brièvement expliquer les principes. William Ogilvy Kermack et Anderson Gray McKendrick (Kermack 1927; Kermack and McKendrick 1932; Kermack and McKendrick 1933) proposèrent dans les années 20 et 30, un modèle différentiel, dérivé de ceux de D. Bernoulli et D. Ross (Bernoulli 1760; Ross 1916), dans lequel la population est divisée en individus susceptibles de contracter la maladie (compartiment S), et en individus infectieux (compartiment I).

Des règles spécifient la proportion des individus passant d'une classe à une autre. Ainsi, dans le cas à deux compartiments, il existe une proportion $p(S \rightarrow I)$ d'individus sains devenant infectés et, selon les maladies, il peut aussi exister une proportion $p(I \rightarrow S)$ d'individus infectieux étant guéris. L'acronyme utilisé pour un modèle est généralement fondé sur l'ordre de ses règles. Ainsi, dans le modèle SIS, un individu est initialement sain (S), peut devenir infecté (I), puis être guéri (S). Si la guérison n'est pas possible, comme pour le VIH, alors il s'agit d'un modèle SI.

Classiquement, un modèle compartimental se traduit par un système d'équations différentielles qui sont, dans le cas du modèle SI :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta \frac{I}{N} S \\ \frac{dI}{dt} &= \beta \frac{I}{N} S - (\nu + \mu) I \\ N &= S + I\end{aligned}$$

où S représente le nombre d'individus sains, I le nombre d'individus infectés, β la probabilité pour un individu d'être contaminé lors d'un contact avec un individu sain, μ le taux de mortalité supposé égal au taux de naissance et ν la surmortalité chez les personnes infectées. Si l'on suppose la population totale de taille N constante, comme c'est souvent le cas dans les études épidémiologiques, il est nécessaire de supposer le taux de naissance μ' supérieur au taux de mortalité, permettant l'égalité :

$$\mu' N = \mu S + (\nu + \mu) I$$

D. Bernoulli et R. Ross avaient tous deux déjà proposé le terme croisé kIS dans le modèle dynamique, qui est évidemment crucial pour prendre en compte la dynamique des contacts. Ce terme peut être obtenu comme terme moyen dans un modèle de chocs markovien sous-jacent (Delbrück 1940; Bartholomay 1958; Bartholomay 1958; Bartholomay 1959; McQuarrie 1963; Jachimowski, McQuarrie et al. 1964; McQuarrie, Jachimowski et al. 1964; McQuarrie 1967).

L'introduction des variables permettant de modéliser plus finement l'épidémie, telles que l'âge ou la variabilité spatiale des contacts aboutit à des équations intégro-différentielles difficiles à traiter théoriquement autrement que par simulation. Par exemple, l'introduction de l'âge des individus comme modulant la diffusion de l'épidémie fait intervenir un noyau (« kernel ») d'interaction entre les classes d'âge, avec un très grand nombre de paramètres à estimer à la clé. Pour contourner ce problème, deux stratégies peuvent être mises en œuvre : la discrétisation de l'âge avec l'introduction de matrices de transition ou bien une modélisation stochastique. Les modèles matriciels consistent à introduire plusieurs compartiments pour chaque état (par exemple, un compartiment par classe d'âge pour les sains) et à utiliser des équations simplement matricielles pour modéliser le passage d'un compartiment à un autre (Gaudart, Ghassani et al. 2010; Gaudart, Ghassani et al. 2010; Demongeot, Gaudart et al. In Press; Demongeot, Gaudart et al. In Press). A l'opposé de ces modèles déterministes,

il existe d'autres modèles, dits « stochastiques » (ou individus-centrés ou événementiels ou multi-agents), qui sont construits de façon à refléter l'aléa des comportements individuels. L'idée originelle de ces modèles stochastiques ou de micro-simulation date de D. Bernouilli et leur implémentation permettant la micro-simulation remonte à G. Orcutt (Orcutt, Greenberger et al. 1961) et vise à modéliser des phénomènes sociaux et/ou économiques en repartant des unités élémentaires (l'individu pour le VIH). La différence principale entre ces deux types de modèles (déterministes différentiels et stochastiques) est que les modèles déterministes se basent sur des valeurs moyennes de paramètres, alors que les modèles stochastiques se basent sur les probabilités qu'un individu aille d'un compartiment à un autre. Les modèles stochastiques permettent de prendre en compte l'ensemble des caractéristiques de l'individu pour modéliser sa probabilité de passer d'un état à un autre, et ainsi de pouvoir incorporer, dans la dynamique de contagion, l'influence de son âge, de son comportement sexuel et de sa charge virale. En revanche, les modèles stochastiques présentent l'inconvénient de demander des temps de calcul importants.

Qu'il s'agisse de modélisation déterministe ou stochastique, de nombreuses approches ont été proposées pour modéliser la diffusion du VIH. Nous allons détailler de quelle façon les comportements sexuels, l'âge et la variabilité de la charge virale ont été pris en compte dans ces modélisations.

La prise en compte de l'âge et de la charge virale, facteurs clés pour modéliser la diffusion du VIH

La prise en compte des comportements sexuels est fondée, soit sur des enquêtes sur les comportements sexuels, soit directement sur les données de diffusion du VIH. Plus précisément, pour les données de diffusion, le seul pays du monde où elles sont disponibles est Cuba, où les contacts sexuels des personnes venant de découvrir leur séropositivité sont recensés nominativement. Ainsi, pour ce pays, certains auteurs (Hsieh, De Arazoza et al. 2002; Blum and Tran 2010; Cléménçon, De Arazoza et al. 2011) ont pu caractériser des groupes d'individus dans lesquels la diffusion du VIH était plus ou moins importante via la théorie des graphes, et ainsi estimer le pourcentage d'individus infectés ayant été dépistés, car ils étaient un contact sexuel d'une personne venant de découvrir sa séropositivité. Dans le reste du monde, les contacts ne sont pas recensés et les comportements sexuels sont modélisés à partir d'enquêtes estimant le nombre de partenaires annuels et le taux de formation des couples dans la population étudiée. La plupart des travaux modélisant les comportements sexuels porte sur la transmission hétérosexuelle en Afrique, afin d'expliquer l'importance de l'épidémie dans cette partie du monde. Des micro-simulations faisant intervenir la théorie des graphes (Kretzschmar Martina 1996; Morris and Kretzschmar 2000) ont été développées pour modéliser des relations concomitantes. Dans ces modèles, plusieurs types de relations (stables, occasionnelles, prostitution) ont été envisagés. Ces

travaux montraient l'importance des relations concomitantes dans la diffusion du VIH en Afrique. Ils ont été discrédités depuis (Sawers and Stillwaggon 2010), du fait d'hypothèses sur les comportements irréalistes, justifiant le fait de fonder toute modélisation des comportements sur des grandes enquêtes menées spécifiquement dans la population d'étude. Un logiciel de micro-simulation, STDSIM, visant à modéliser les épidémies concomitantes des principales infections sexuellement transmissibles et leur potentialisation (Van der Ploeg, Van Vliet et al. 1998; Van Vliet, Holmes et al. 1998; Korenromp, van Vliet et al. 2000; Orroth, Freeman et al. 2007), a été développé pour la transmission hétérosexuelle du VIH. Ce modèle fait aussi intervenir les comportements sexuels (formation et rupture des couples, démographie, partenaires occasionnels et relations tarifées). Une autre micro-simulation modélisant l'âge d'entrée dans la vie sexuelle, l'âge au premier mariage et le choix du conjoint en fonction de l'âge permet de mieux prendre en compte l'impact de la prévalence grandissante du VIH avec l'âge (Leclerc, Matthews et al. 2009) et la différence observée pour le pic de prévalence entre hommes et femmes en Afrique et montre que cette différence peut être expliquée par la différence d'âge observée entre conjoints. Cette modélisation permet de montrer que la différence observée pour le pic de prévalence n'est pas liée à une probabilité de transmission asymétrique entre hommes et femmes, montrant l'intérêt de prendre en compte l'âge de façon précise dans la modélisation de la diffusion du VIH. Tous ces modèles sont dédiés à une transmission hétérosexuelle du VIH en Afrique.

Concernant la population HSH, la plupart des modélisations proposées pour prendre en compte les comportements sexuels sont des modélisations déterministes, c'est-à-dire fondées sur la résolution numérique d'équations différentielles et ne prennent jamais en compte l'âge. Xiridou et al (Xiridou, Geskus et al. 2003; Xiridou, Geskus et al. 2004) ont successivement réalisé deux modélisations des comportements sexuels à partir d'enquêtes réalisées sur la population des HSH à Amsterdam, la première pour évaluer la contribution relative des partenaires stables et occasionnels dans la transmission du VIH et la deuxième pour étudier la part de la primo-infection dans la transmission du VIH, en prenant donc en compte à la fois la variabilité de la charge virale et les comportements sexuels dans la modélisation. Wilson et al (Wilson, Hoare et al. 2009) ont utilisé des données australiennes portant sur les HSH pour modéliser la transmission du VIH et estimer la proportion de nouvelles infections à VIH résultant de la transmission par des cas non diagnostiqués, en primo-infection et sous trithérapie. Un article récent (Hallett, Smit et al. 2011) utilisant une modélisation stochastique pour le VIH chez les HSH aux Pays-Bas fait état de deux modèles reliant la charge virale à la probabilité de transmission, l'un donnant une probabilité beaucoup plus faible sous traitement et au stade de primo-infection (Fraser, Hollingsworth et al. 2007) que l'autre (Wilson, Law et al. 2008) et quantifie la probabilité de transmission du VIH au partenaire stable pour les personnes sous traitement.

L'intérêt de prendre en compte le lien entre charge virale et probabilité de transmission du VIH s'est accru depuis que des données récentes montrant l'efficacité d'un traitement précoce sur la diffusion du

VIH (Grinsztejn, Ribaud et al. 2011; Reynolds, Makumbi et al. 2011) en Afrique soulèvent le débat sur la mise en place d'une stratégie de « test and treat » chez les HSH en France. Des travaux de simulation ont déjà permis de simuler la pertinence d'une stratégie de type « test and treat » pour réduire l'incidence du VIH dans les populations d'HSH aux Pays-Bas et à San Francisco (Charlebois, Das et al. 2011; Hallett, Smit et al. 2011). Complexe à mettre en œuvre (Yazdanpanah, Sloan et al. 2011), elle soulève la question d'une possible augmentation concomitante des comportements sexuels à risque de transmission pour le VIH, liée à une prise de conscience du concept « traitement comme moyen de prévention » (Seng, Rolland et al. 2011).

Principes et objectifs de la modélisation proposée

Nous avons développé un modèle de micro-simulation (simulation stochastique) chez les HSH en France prenant en compte l'âge, les comportements sexuels et la variabilité de la charge virale. Ce modèle a été calibré en utilisant de nombreuses sources de données épidémiologiques, cliniques et comportementales disponibles en France sur ce sujet. Chaque variable est calibrée en fonction de l'âge, si besoin est à l'aide d'une fonction paramétrique adaptée, ce qui est une spécificité de ce modèle qui permet de prendre en compte rigoureusement l'âge dans la diffusion de l'épidémie. Nous avons étudié sa sensibilité à la probabilité de transmission prise pour les différents stades de la maladie. Nous avons enfin testé les effets d'une politique interventionnelle de type « test and treat » en évaluant l'impact d'une augmentation concomitante des comportements à risque de transmission du VIH.

1 Données et méthodes

1.1 Les différentes sources de données utilisées

Différentes sources de données ont été utilisées pour estimer les paramètres du modèle. Nous allons détailler ces différentes sources avec les paramètres concernés.

1.1.1 L'enquête Presse Gay

En 2004, l'InVS, avec le soutien scientifique et financier de l'ANRS, a renouvelé l'Enquête Presse Gay (EPG) (Velter 2007). Depuis vingt ans, l'EPG a pour objectif de suivre les comportements sexuels préventifs des homosexuels lecteurs de la presse gay, leurs modes de vie et de sociabilité, par l'insertion de questionnaires dans la presse identitaire. Au total, 6 184 questionnaires remplis par des hommes via la presse écrite, mais aussi via les sites internet, tous deux communautaires, ont été analysés.

L'âge moyen des répondants est de 37 ans. Leur niveau d'étude est élevé (63 % ont suivi des études supérieures au bac). Ils appartiennent à un milieu socio-économique favorisé : 41 % sont cadres ou exercent une profession intellectuelle supérieure, 18 % gagnent 3 000 euros et plus par mois. Ils vivent fréquemment en milieu urbain : 58 % résident dans une agglomération de plus de 100 000 habitants. La très large majorité des répondants se définit homosexuelle (89 %).

Le profil sociodémographique des répondants selon le type de support diffère : les internautes sont en moyenne plus jeunes que les lecteurs de la presse gay (34 ans vs 37 ans). Ils ont un niveau d'études plus élevé (47 % ont suivi des études de second ou troisième cycle parmi les internautes, contre 41 % pour les personnes répondant par voie de presse). Ils résident moins souvent en province (56 % vs 60 %). Ils se définissent plus fréquemment bisexuels (10 % vs 5 %).

Cette enquête comporte plusieurs sections (entre parenthèses, les items utilisés pour estimer les paramètres du modèle) :

- profil (année de naissance pour la démographie initiale)
- vie sociale
- vie sexuelle (âge du premier rapport sexuel)
- relation(s) stable(s) (le fait d'avoir eu une relation stable au cours de 12 derniers mois, la date de début de cette relation, date de rupture de cette relation et, le cas échéant, l'âge du conjoint)
- sexualité avec le partenaire stable (nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois)

- sexualité avec les partenaires occasionnels (fait d'avoir eu un ou plusieurs partenaires occasionnels au cours des 12 derniers mois, nombre de pénétrations anales non protégées au cours des 12 derniers mois avec des partenaires occasionnels)
- sexualité avec l'ensemble des partenaires
- santé
- VIH/SIDA (sérologie connue, proportion d'individus sous traitement).

1.1.2 Les tables démographiques publiées par l'INSEE

L'INSEE publie des tables démographiques qui nous ont permis d'estimer la population masculine en France Métropolitaine par tranche d'âge.

1.1.3 L'enquête Contexte de la Sexualité en France

L'enquête sur le « Contexte de la Sexualité en France » (enquête CSF) a été réalisée en 2006 par l'INSERM et l'INED (Bajos N 2008). La recherche a été soutenue financièrement par l'ANRS, avec le concours de la Fondation de France, de la Direction des Recherches et Etudes Statistiques (DRES) du ministère de la Santé, et de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES). Elle a été menée sous la responsabilité scientifique de Nathalie Bajos (Inserm) et de Michel Bozon (Ined), et coordonnée par Nathalie Beltzer (ORS Ile-de-France). Il s'agit de la troisième enquête nationale sur les comportements sexuels en France, après l'enquête Simon en 1970 et l'enquête « Analyse des Comportements Sexuels en France » (enquête ACSF) en 1992. Comme l'enquête de 1992, il s'agit d'une enquête téléphonique, le téléphone étant un moyen de collecte bien adapté à un thème comme la sexualité. Elle a été menée auprès d'un échantillon aléatoire de la population âgée de 18 à 69 ans. Au total, 12 364 individus ont été interrogés. Parmi eux, 5531 hommes ont répondu sur leur nombre de partenaires masculins au cours des 12 derniers mois (données disponibles par tranche d'âge quinquennal). Cette enquête est généralement utilisée pour estimer la proportion des hommes ayant eu des partenaires masculins au cours des 12 derniers mois dans la population générale masculine, et donc la taille et la démographie des HSH. Cependant, il faut noter que le nombre d'hommes ayant déclaré avoir eu un partenaire sexuel masculin au cours des 12 derniers mois est faible (une centaine) dans cet échantillon et donc cette estimation est imprécise.

1.1.4 Le CépiDc

Le CépiDc, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès, est un laboratoire de l'Inserm dont les missions principales sont la production annuelle de la statistique des causes médicales de décès en France (540 000 décès par an), la diffusion des données et les études et recherches sur les causes médicales de décès. Le CépiDc est Centre Collaborateur OMS pour la Famille des Classifications Internationales des Maladies en langue française (actuellement CIM 10). L'interrogation de leur base de données est possible en ligne et nous a permis d'obtenir le nombre de décès liés au VIH depuis les débuts de l'épidémie.

1.1.5 Institut national de Veille Sanitaire (InVS)

Il existe quatre systèmes de surveillance du VIH coordonnés par l'InVS :

- La notification obligatoire des diagnostics d'infection VIH, mise en place en mars 2003, est initiée par les biologistes, qui doivent déclarer toute personne dont la sérologie VIH est confirmée positive pour la première fois dans leur laboratoire, en utilisant un code d'anonymat. Le médecin prescripteur du test complète ensuite la notification avec les informations épidémiologiques et cliniques dont il dispose. Les notifications sont adressées aux médecins inspecteurs des ARS (Agence régionale de Santé), puis à l'InVS. Cette surveillance permet de décrire les caractéristiques des personnes qui découvrent leur séropositivité. Ces données ont été utilisées pour estimer le nombre de nouvelles infections à VIH diagnostiquées chaque année.
- La surveillance virologique permet, parmi les découvertes de séropositivité chez les adultes, d'estimer la part des contaminations récentes (6 mois) et de suivre l'évolution des sous-types du virus circulant actuellement en France. Cette surveillance, volontaire pour le patient et pour le biologiste, repose sur la réalisation d'un test d'infection récente et d'un sérotypage par le Centre National de Référence (CNR). Ces examens se font grâce à un échantillon de sérum déposé sur buvard par le biologiste à partir du « fond de tube » ayant permis de diagnostiquer l'infection à VIH. Les résultats virologiques sont ensuite transmis à l'InVS, où ils sont couplés aux informations de la notification obligatoire du VIH grâce au code d'anonymat. Ces informations permettent d'estimer l'incidence du VIH chez les HSH (Le Vu, Le Strat et al. 2010).
- la surveillance de l'activité de dépistage du VIH (LaboVIH) concerne, depuis 2001, l'ensemble des laboratoires de ville et hospitaliers (environ 4 300 laboratoires), sollicités

chaque semestre par l'InVS (et par l'intermédiaire de l'Observatoire Régional de Santé de Bretagne, pour cette région). Les données recueillies sont les nombres de personnes testées pour le VIH, hors dons de sang, et de personnes confirmées positives pour la 1ère fois pour le laboratoire. Des estimations nationales sont faites en attribuant aux laboratoires non participants la médiane de l'activité des laboratoires participants de même type (ville ou hospitalier) et de même région. Cette surveillance permet d'interpréter les données issues de la notification obligatoire du VIH et d'en estimer l'exhaustivité.

- La notification obligatoire des cas de Sida est réalisée par les cliniciens, qui doivent déclarer, depuis 1986, tout patient présentant une pathologie inaugurale de Sida, sur la base d'une définition européenne. La notification se fait en utilisant un code d'anonymat, comme pour le VIH. Les notifications sont adressées aux médecins inspecteurs des ARS, puis à l'InVS. Cette surveillance permet de caractériser la population des personnes au stade le plus avancé de la maladie, qui sont soit en échec thérapeutique, soit n'ont pas eu accès à un dépistage du VIH ou à un traitement antirétroviral. Ces données sont utilisées pour estimer l'incidence du SIDA parmi les HSH séropositifs.

1.1.6 La base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH)

En réponse à l'émergence de l'épidémie de VIH/Sida, le ministère chargé de la Santé a créé en 1987 les Csih, Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine dans les CHU. En 1992, un système d'information centré sur le patient a été mis à disposition des Csih autour du logiciel DMI2, propriété du ministère en charge de la Santé. Les données collectées dans le DMI2 ont permis de créer la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH, FHDH pour French Hospital Database on HIV. La base a pour but de recueillir les informations cliniques sur les patients infectés par le VIH et suivis dans des Csih.

Il s'agit d'une cohorte hospitalière, ouverte, multicentrique, ayant inclus des patients à partir de 1989. Pour être inclus dans la base, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH-1 ou le VIH-2, être suivis dans un centre participant, et avoir donné leur consentement éclairé par écrit. Les informations sont recueillies à chaque hospitalisation (classique ou de jour) et à chaque consultation du sujet, si un événement clinique et/ou thérapeutique s'est produit, ou au moins tous les six mois. Les données sont collectées à partir des dossiers médicaux. Elles incluent des données invariables (groupe de transmission, date de première sérologie positive, notion de contage daté, antécédents cliniques et thérapeutiques de l'infection à VIH,...), des données cliniques (pathologies classantes, autres

diagnostics), biologiques (charge virale et CD4, ...), et thérapeutiques (antirétroviraux, prophylaxies primaires et secondaires, traitement des manifestations cliniques). La base comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 des 30 Csih. Sont incluses dans la base les données relatives à 114 564 personnes, dont 107 758 personnes suivies au moins une fois entre le 1er janvier 1992 et le 30 juin 2006, en moyenne pendant 64 mois (suivi médian 49 mois).

Cette base permet d'étudier l'histoire naturelle et l'évolution sous traitement de l'infection par le VIH, ainsi que la survenue de pathologies rares, susceptibles d'être liées à l'exposition aux traitements ou à l'infection à VIH. À côté des travaux de recherches, la base FHDH permet de décrire les patients infectés par le VIH et pris en charge à l'hôpital en France, l'évolution de leurs caractéristiques au fil du temps, ainsi que leurs prises en charge. Ceci est rendu possible par la couverture de la base (de l'ordre de 50 % à 60% des patients pris en charge, 77 449 patients relevant de l'ALD 30 VIH au 30 octobre 2004 d'après les données de la Cnam, à comparer aux 48 410 patients suivis en 2005) et sa représentativité (caractéristiques des patients très semblables à celles observées dans Vespa-VIH, enquête sur les personnes atteintes, qui a recruté des personnes VIH positives dans des centres participant à la base, ainsi que dans des centres n'y participant pas).

1.2 Description de la micro-simulation

1.2.1 Peut-on utiliser l'enquête EPG2004 pour estimer les paramètres de cette micro-simulation ?

La participation à l'enquête EPG2004 étant volontaire, puisqu'il s'agit d'un questionnaire anonyme à remplir, elle est soumise à de nombreux phénomènes de sélection, qui peuvent conduire à fournir des renseignements biaisés sur la population des HSH.

Nous avons voulu savoir si l'échantillon EPG2004 était représentatif de la population des HSH en France pour les paramètres que nous souhaitons étudier. Pour cela, nous avons considéré les résultats de l'enquête CSF, réalisée sur un échantillon aléatoire d'individus, et la cohorte hospitalière ANRS/CO4, qui sont a priori des sources de données non biaisées.

Compte-tenu de la prévalence faible des HSH au sein de la population générale, l'enquête CSF ne regroupe qu'une centaine d'HSH (un HSH étant défini comme un individu ayant eu des rapports avec un homme au cours des 12 derniers mois) et donc caractériser les HSH en utilisant cette enquête n'est pas possible. Cependant, elle permet de fournir une estimation de la proportion d'hommes ayant eu des rapports avec un homme au cours des 12 derniers mois. Ainsi, comme 1,6% des hommes de 18 à 59 ans déclarent avoir eu des relations sexuelles avec des hommes au cours des 12 derniers mois, compte-tenu de la population masculine en France âgée entre 18 et 69 ans estimée autour de 19 millions, on peut estimer à environ 300 000 l'effectif des hommes ayant eu des relations sexuelles avec des hommes en France en 2004.

Comme le principal paramètre qui nous intéresse est la prévalence du VIH chez les HSH en France, nous avons donc comparé les estimations de prévalence à partir de l'enquête EPG2004 et à partir de la cohorte hospitalière:

- pour la cohorte hospitalière, en 2005, le mode de contamination était dû à des relations homosexuelles pour 34% des patients et il n'était pas renseigné pour 11% des patients. Donc, si l'on considère que les données non renseignées sont aléatoires et que la cohorte hospitalière est représentative, il en résulte une estimation de la proportion de HSH égale à 38,2%. Le nombre de personnes séropositives connues en France en 2005 peut être estimé par les patients relevant de l'ALD 30 VIH au 30 octobre 2004, soit 77449. On en déduit que le nombre de séropositifs connus chez les HSH peut être estimé par 38,2% de 77449, soit environ 30000, c'est-à-dire une prévalence autour de 10%.
- dans l'enquête EPG 2004, 810 personnes sur 5735 répondants n'ont jamais été testées. Les personnes ayant déjà été testées sont invitées à donner leur statut. Parmi les 4814 répondants, 3479 se déclarent séronégatifs, 533 séronégatifs lors du dernier test, mais plus certain de l'être encore aujourd'hui, 562 séropositifs, 55 malades du SIDA et 185 déclarent ne pas connaître

leur statut. D'après ces données, on aboutit à une prévalence des personnes testées positives pour le VIH de 11%, proche des estimations obtenues à partir de la cohorte hospitalière.

Nous avons aussi comparé la proportion de personnes connaissant leur statut VIH. D'après EPG 2004, 14,1% n'ont jamais été testées et, parmi celles testées, 14,9% déclarent ne pas connaître leur statut actuel, soit 26,9% au total qui ne connaissent pas leur statut. Cette proportion est comparable à la proportion des personnes ne connaissant pas leur statut parmi les séropositifs : le nombre de patients suivis est estimé entre 73 000 et 88 000 (FHDH), le nombre de personnes contaminées entre 106 000 et 134 000. Le nombre de personnes ignorant leur infection se situe probablement entre 18 000 et 61 000 personnes, soit autour d'un tiers.

Nous avons donc considéré, pour notre étude, que la population EPG2004 était représentative de la population HSH concernant les comportements sexuels et le VIH. Cependant, des différences importantes concernant d'autres aspects (catégories socioprofessionnelles,...) ne peuvent pas être exclues.

1.2.2 Choix de l'année de départ et des limites d'âge prises en compte dans le modèle

Nous avons choisi de démarrer nos simulations en 2004, car l'enquête EPG 2004 a été réalisée en 2004 et donc reflète l'épidémie de VIH chez les HSH en 2004. De plus, une estimation de l'incidence du VIH entre 2004 et 2008 chez les HSH a été réalisée à partir de la notification obligatoire du VIH, ce qui permet de vérifier la pertinence de notre modèle et de le calibrer.

Pour pouvoir modéliser les comportements, nous avons utilisé les données de l'enquête EPG2004. Dans l'enquête EPG 2004, on constate que les données obtenues pour les personnes de plus de 70 ans (nées avant 1935 inclus) sont aberrantes, les personnes déclarant une activité sexuelle supérieure à celle de la tranche précédente, alors qu'on observe une nette tendance à la diminution en fonction de l'âge. Ceci peut être expliqué par la faible représentativité de cette tranche d'âge (50 individus), mais aussi probablement par des erreurs sur la date de naissance ou par une surestimation de cette activité par les déclarants. Cette classe d'âge (individus ayant plus de 70 ans) n'est donc pas considérée pour la modélisation, du fait de l'impossibilité de modéliser leur comportement ultérieurement. Concernant la limite d'âge inférieure, seuls 23 individus sur 5936 individus ayant donné leur année de naissance ont moins de 18 ans. La limite d'âge inférieure choisie est donc 18 ans.

1.2.3 Méthode pour l'estimation de la démographie initiale des HSH

Pour établir la démographie initiale des HSH en 2004, trois facteurs ont été pris en compte :

- l'âge d'entrée dans la vie sexuelle active,
- la mortalité de la population générale,
- la surmortalité spécifique liée au SIDA (facteur de surmortalité très important chez les HSH avant l'avènement des trithérapies). Nous avons négligé toute surmortalité propre aux HSH, autre que celle liée au SIDA. Cette hypothèse a été faite en l'absence de données précises, bien qu'une surmortalité autre que celle liée au SIDA aurait pu être envisagée chez les HSH par rapport à la population générale, du fait que des conduites à risques plus nombreuses chez les HSH que dans la population générale aient été notées antérieurement (Hogg, Strathdee et al. 1997).

Nous avons estimé la distribution de l'âge d'entrée dans la vie sexuelle par l'âge au premier rapport avec un homme (enquête EPG 2004).

Nous avons modélisé la surmortalité liée au SIDA par un rétro-calcul. La surmortalité liée au SIDA intervenant à partir de 1985, nous avons donc choisi de procéder à un rétro-calcul à partir des effectifs de la population HSH de 1985, pour obtenir le nombre de décès liés au SIDA pour chaque classe d'âge. Le nombre de HSH en 2004 (hors prise en compte de l'âge d'entrée dans la vie sexuelle) pour une classe d'âge donnée est estimé par le nombre d'hommes pour la classe d'âge correspondante en 1985 (source INSEE), auquel on applique le taux de mortalité de la population générale (moyenne quinquennale des taux de mortalité, source INED) correspondante entre 1985 et 2004, puis que l'on multiplie par 1,6% (proportion d'HSH dans la population masculine d'après l'enquête CSF) et enfin dont on soustrait le nombre de décès SIDA (source CépiDc) pour cette classe d'âge par tranches de 5 ans. Comme les effectifs masculins ne sont disponibles qu'à partir de 1990 (données INSEE), l'effectif des hommes en 1985 est obtenu par rétro-calcul à partir des données de 1990, en utilisant le taux de mortalité moyen, entre 1985 et 1990, pour chaque tranche d'âge. Les migrations ont été négligées.

Les décès liés au SIDA (source CepiDc) étant fournis par tranche d'âge décennale, nous avons réparti le nombre de décès de façon uniforme entre les 2 classes d'âge quinquennales correspondantes et nous avons estimé la part des HSH à 55%, 45%, 35% et 30% respectivement pour les périodes 1985-89, 1990-94, 1995-99 et 2000-2004. Ces dernières proportions ont été estimées à partir des données de la déclaration obligatoire, en considérant que la proportion des HSH parmi les cas de SIDA notifiés pour une année donnée est la même que la proportion des HSH parmi les décès liés au VIH/SIDA.

1.2.3 Processus de simulation

Le modèle de micro-simulation choisi comporte deux compartiments, les personnes saines et les personnes infectées, et il évolue à partir de la population initiale dont l'obtention vient d'être décrite.

A chaque itération, les individus de la population HSH peuvent se mettre en couple ou rompre avec leur conjoint, avoir des relations non protégées avec leur conjoint, avoir des partenaires occasionnels et avoir des relations non protégées avec eux. De ce comportement, va découler le fait que l'individu va ou non contracter le VIH, s'il n'est pas déjà séropositif (cf. Figure 1).

Plus précisément, la probabilité, pour un individu, de passer du compartiment sain à celui d'infecté est la somme de la probabilité d'être infecté par son partenaire stable et d'être infecté par un partenaire occasionnel. Les co-infections par d'autres infections sexuellement transmissibles ne sont pas prises en compte. La contamination lors de relations protégées est négligée.

Les probabilités de transition suivantes sont estimées préalablement à la micro-simulation: le nombre de rapports non protégés pour chaque individu, avec ses éventuels partenaires stables et occasionnels, les probabilités de rupture et de formation des couples, les probabilités d'avoir des partenaires occasionnels, les probabilités pour ceux qui ont des partenaires stables ou occasionnels d'avoir des relations non protégées avec eux (cf. Figure 1). Ces estimations ont été obtenues principalement à partir de l'enquête EPG, en modélisant la distribution de chaque paramètre en fonction des caractéristiques dont il dépendait significativement.

La probabilité de transmission pour chaque rapport non protégé est estimée suivant la charge virale du conjoint pour les relations stables et par la moyenne des charges virales chez les séropositifs pour les relations occasionnelles, les partenaires occasionnels n'étant pas identifiés.

Une fois dans le compartiment infecté, un individu ne peut pas retourner dans le compartiment sain.

Les constantes vitales sont prises en compte à chaque itération, en appliquant à chaque individu une probabilité de décéder en fonction de son âge égale à celle de la population générale masculine (source INED) et, pour les individus infectés, cette même probabilité à laquelle on ajoute une surmortalité liée au VIH estimée à 6,1 pour 1000 personnes-années. Cette dernière estimation a été obtenue par la cohorte internationale multicentrique CASCADE, portant sur 16534 individus et pour laquelle l'excès de mortalité pour la période 2004-2006 a été estimé à 6,1 pour 1000 personnes-années (Bhaskaran, Hamouda et al. 2008).

De même, à chaque itération, nous avons un flux d'entrée composé d'individus célibataires dont l'âge est estimé suivant la probabilité d'être entré dans la vie sexuelle et dont le statut VIH est sain (tous les individus sont séronégatifs au début de leur vie sexuelle). L'ensemble du processus est décrit Figure 1 et 2.

Figure 1 : Diagramme décrivant le modèle de micro-simulation mis en place pour HomoSid

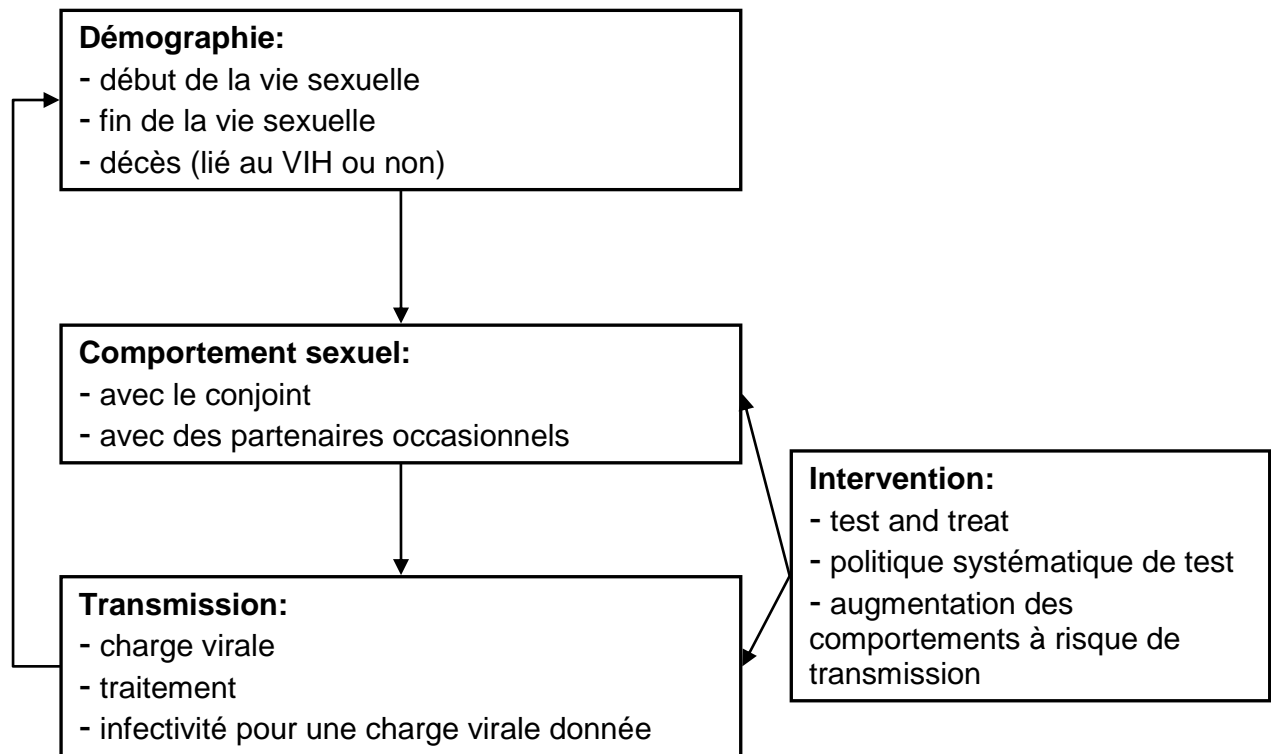
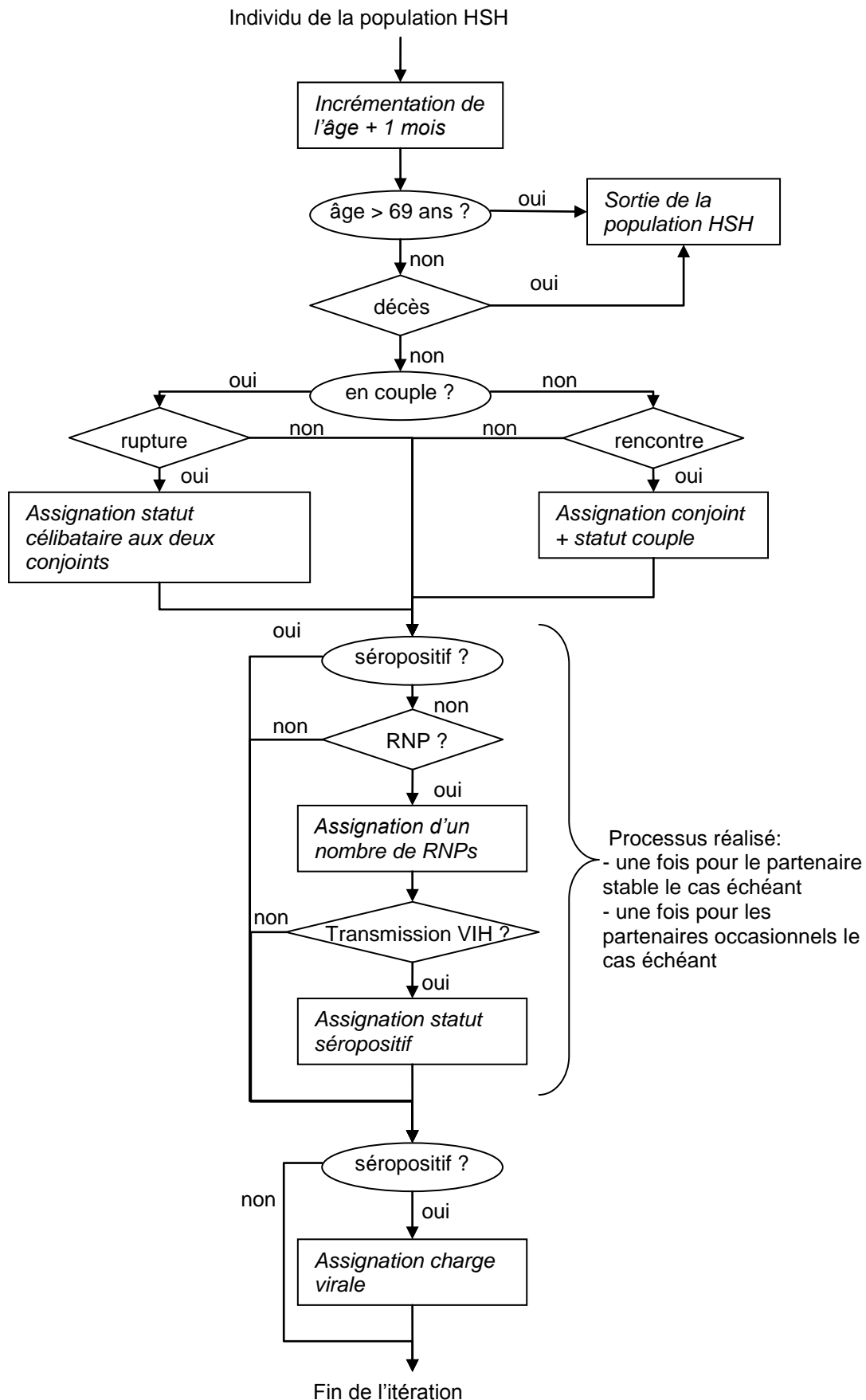


Figure 2 : Diagramme décrivant le parcours d'un individu au cours d'une itération de la micro-simulation (rectangle=action, triangle=intervention d'une probabilité de transition)



L'ensemble du modèle, baptisé « HomoSid », a été codé en Java et une interface conviviale a été développée (cf Figure 3). Les simulations démarrent à partir de 2004. Nous avons considéré que les comportements sexuels étaient constants tout au long de la période simulée. 10000 individus ont été simulés par scénario (soit environ 1500 individus séropositifs au départ), sur une période de 20 ans, au pas de temps mensuel. Les informations relevées au fil de la simulation ont été l'incidence et la prévalence du VIH par âge en 2009, 2014 et 2024. Les intervalles de confiance pour la prévalence et l'incidence ont été estimés en supposant que la distribution du nombre de personnes atteintes et nouvellement atteintes suivait une loi binomiale. Le taux de reproduction de base du VIH, R_0 , c'est-à-dire le nombre moyen d'individus qu'une personne infectieuse pourra infecter tant qu'elle sera contagieuse, a été estimé par l'incidence annuelle divisée par la prévalence annuelle, multipliée par la durée moyenne de contagiosité. Pour calculer la durée moyenne de contagiosité, la mortalité des séropositifs avant 69 ans a été négligée, de même que l'activité sexuelle après 69 ans : la durée moyenne de contagiosité a donc été approximée par (69 - âge moyen à la contamination).

Les nouveaux cas ont été décomposés en fonction du type de partenaire (occasionnel ou stable) à l'origine de la contamination. Le seul paramètre estimé au cours de la micro-simulation était la probabilité de transmission pour les individus au stade asymptomatique. Elle a été estimée par dichotomie en ciblant une incidence stable de 1% par an entre 2004 et 2009 (Le Vu 2009).

Figure 3 : Interface graphique d'HomoSid



1.2.4 Estimation de la probabilité de transmission du VIH

La probabilité de transmission du VIH a été estimée dans la littérature, à travers des études épidémiologiques qui consistaient à suivre une cohorte d'individus séronégatifs et à étudier leur probabilité de séroconversion au cours du temps, en fonction de leur activité sexuelle. Cette probabilité dépend du nombre de rapports, de la charge virale des potentiels contaminants, mais aussi du type de rapport (homosexuel, hétérosexuel, rapports anaux réceptifs, insertifs). De cette revue de la littérature, il résulte que les rapports non anaux ou protégés sont pourvoyeurs d'un risque supplémentaire de transmission négligeable par rapport aux rapports anaux non protégés.

Dans cette étude, nous avons estimé la probabilité de transmission du VIH séparément pour les rapports avec un partenaire stable et pour les rapports avec des partenaires occasionnels. Cette probabilité dépendant de la charge virale du contaminant, nous avons d'abord modélisé la charge virale chez les séropositifs, puis choisi un modèle issu de la littérature pour estimer la probabilité de transmission à partir de la charge virale.

1.2.4.1 Estimation de la charge virale

L'évolution naturelle de la charge virale a été décrite dans plusieurs articles. La phase d'incubation pendant laquelle la multiplication virale est intense atteint un maximum autour du 20^{ème} jour, puis la charge virale décroît lentement pour se stabiliser autour du 54^{ème} jour, date d'entrée dans la phase de latence clinique, qui dure en général plusieurs années. Elle augmente ensuite pendant la phase SIDA. Elle est indétectable chez la majorité des patients traités (83% dans la base ANRS CO4 FHDH).

Deux situations ont été considérées :

- celle où les individus ne se savent pas séropositifs : dans ce cas, la charge virale est modélisée à partir de publications sur l'évolution naturelle de la charge virale après contamination.
- celle où les individus se savent séropositifs : dans ce cas, les charges virales ont été modélisées à partir des données de la base hospitalière (ANRS CO4 FHDH). Ceci permet de prendre en compte les personnes en échappement thérapeutique ou au stade SIDA déclaré.

Pour estimer la distribution de la charge virale pour les individus ne se sachant pas séropositifs, les données de la littérature nous fournissent plusieurs sources.

La première étude sur le sujet (Quinn, Wawer et al. 2000) estimait la distribution des charges virales pour 228 hommes séropositifs vivant en Ouganda. Cette étude estimait que le logarithme du nombre

de copies virales était distribué suivant une loi normale, avec comme moyenne 4,11 et comme écart-type 0,86. Deux autres études (Pilcher, Tien et al. 2004; Pilcher, Joaki et al. 2007) ont modélisé l'évolution des charges virales dans le sang et dans le sperme à partir du début de l'infection. Elles concluent toutes les deux à un modèle où un pic est atteint quelques semaines après la contamination, et où ensuite un nadir est atteint au début du troisième mois après la contamination :

- la première étude de Pilcher (Pilcher, Tien et al. 2004) portait sur 53 individus recrutés, soit peu de temps après la contamination, soit en phase chronique de la maladie. Cette étude faisait l'hypothèse que le pic et le nadir étaient atteints en même temps dans le sang et dans le sperme. Les charges virales estimées au pic (20^{ème} jour après la contamination) et au nadir (54^{ème} jour après la contamination) étaient respectivement de 5,93 et 4,74 log copies/ml dans le sang et 4,40 et 3,21 log copies/ml dans le sperme, ce qui permet d'estimer qu'après la phase de primo-infection, le logarithme du nombre de copies d'ARN se stabilise à 4,74 et, pendant la phase de primo-infection, se stabilise à 5,93, la durée de primo-infection étant égale à un mois.
- la deuxième étude de Pilcher (Pilcher, Joaki et al. 2007) portait sur 951 hommes de la République du Malawi en Afrique australe. Le pic était atteint plus tardivement dans le sperme (30 ± 4 jours) que dans le sang (17 ± 1 jour). Dans chaque compartiment, la charge virale diminuait rapidement, pour atteindre un nadir dix semaines après la contamination (au 68^{ème} jour dans le sperme et au 61^{ème} jour dans le sang). Les différences entre le pic ($4.5 \pm 0.4 \log_{10}$ copies/ml) et le nadir ($2.9 \pm 0.2 \log_{10}$ copies/ml) dans le sperme étaient similaires aux différences obtenues dans le sang (pic, 6.9 ± 0.5 et nadir, 5.1 ± 0.3).

Nous avons utilisé les résultats de cette dernière étude de Pilcher, pour modéliser l'évolution de la charge virale chez les patients non diagnostiqués. Plus précisément, comme nous avons un pas de temps mensuel, nous avons considéré que le patient avait une charge virale spermatique distribuée selon une loi normale de moyenne 4,5 et d'écart-type 0,4, pendant le mois qui suivait sa contamination, puis, pour les mois suivants, selon une loi normale de moyenne 2,9 et d'écart-type 0,2. La durée prise pour la primo-infection (un mois) est inhabituelle dans les études de micro-simulation, qui considère des durées plus longues, sans donner de justification précise. Nous avons choisi de restreindre la durée à un mois, car elle est cohérente avec la cinétique de la charge virale dans le sperme après l'infection (Pilcher, Joaki et al. 2007).

Pour estimer la distribution des charges virales chez les individus se sachant séropositifs, nous avons utilisé la distribution des charges virales sur l'ensemble de la base hospitalière (source : www.ccde.fr), dans laquelle la dernière charge virale estimée en 2007 était manquante dans 13,3% des cas, inférieure à 50 (soit indétectable) dans 62% des cas, inférieure à 500 dans 9,4% des cas, comprise entre 500 et 5000 dans 4,9% des cas, comprise entre 5000 et 30000 dans 4,8% des cas et supérieure à 30000 dans 5,7% des cas. Nous avons donc considéré que, dans 82% des cas, la charge virale était contrôlée (le

log de la charge virale spermatique étant distribué suivant une loi log-normale de moyenne 0,7 et d'écart-type 0,2) et en situation d'échappement viral dans le reste des cas. Pour l'échappement viral, nous avons pris la même distribution que pour les personnes non diagnostiquées en phase chronique. La phase SIDA n'est donc pas prise en compte dans notre étude, du fait du faible nombre de cas de SIDA par an en France (500 par an), et de l'accès rapide au traitement permettant de diminuer la charge virale et de la baisse de l'activité sexuelle au cours du stade SIDA.

1.2.4.2 Estimation du lien entre charge virale et probabilité de transmission

Cette probabilité chez les HSH a été estimée à partir des nombreuses études épidémiologiques ayant essayé de la mesurer et dont nous allons faire l'historique :

- une première étude américaine (DeGruttola, Seage et al. 1989), menée auprès de 329 HSH représentant 155 couples, a permis d'estimer le risque de transmission du VIH, à partir de leur statut HIV et de leur comportement sexuel, en supposant un risque constant de transmission par contact sexuel. Ce risque a été estimé entre 5% et 30%, pour 1000 rapports anaux réceptifs.
- une autre étude américaine (Vittinghoff, Douglas et al. 1999) a estimé la probabilité de contracter le VIH dans des couples discordants à 0,82% (95% IC : 0,24 – 2,76), pour un rapport réceptif non protégé. Cette étude portait sur 2633 personnes-années.
- une étude portant sur 534 HSH à San Francisco (Porco, Martin et al. 2004) a estimé que la probabilité de transmission par contact sexuel du VIH avait diminué de 0,12 à 0,048% après l'avènement des tri-thérapies.
- une étude réalisée en Australie (Jin, Jansson et al. 2010) et portant sur 1427 HSH a estimé la probabilité de transmission par rapport réceptif à 1,43% (95% IC : 0,48 – 2,85), en cas d'éjaculation dans le rectum, à 0,65% (95% IC : 0,15 – 1,53) en cas de retrait et, pour les rapports insertifs, à 0,11% (95% IC : 0,02 – 0,24) chez les hommes circoncis et à 0,62% (95% IC : 0,07 – 1,68) chez les hommes non-circoncis.

Ces études montrent que la probabilité de transmission dépend du type de rapport et de la charge virale. Une étude (Gray, Wawer et al. 2001) a estimé plus précisément la corrélation entre charge virale et probabilité de transmission, dans une cohorte de couples hétérosexuels sérodiscordants (« the Rakai project team ») et a montré que la probabilité de transmission augmentait de 0,0001 à 0,0023 par acte sexuel, lorsqu'on passait de 1700 copies/ml à 38500 copies/ml. Un modèle reliant la probabilité de transmission à la charge virale sanguine en a été déduit (Wilson, Law et al. 2008) :

$$\beta_1 = 2.45^{\log_{10} \frac{V_1}{V_0}} \beta_0,$$

où β_o est la probabilité de transmission par contact sexuel pour la charge virale V_o et βI est la probabilité de transmission par contact sexuel pour la charge virale V_I .

1.2.5 Scénarios simulés

Le modèle précédemment décrit est le scénario de base. Nous avons aussi simulé des scénarios alternatifs.

1.2.5.1 Etude de sensibilité par rapport à la probabilité de transmission du VIH (scénarios P1 et P2)

Un modèle de simulation alternatif est proposé, où le seul paramètre modifié est la relation entre la charge virale et la probabilité de transmission. En effet, les coefficients du modèle choisi sous-tendent une probabilité de transmission 4,2 fois supérieure, pendant la primo-infection, à celle de la période d'infection chronique et, pour les personnes traitées avec charge virale indétectable, 7,2 fois moindre.

Or ce modèle n'est pas consensuel. Ainsi, en utilisant les mêmes données que Wilson (Wilson, Law et al. 2008), Hollingsworth et al (Hollingsworth, Anderson et al. 2008) concluent à une infectivité 26 fois supérieure pendant la période de primo-infection que pendant la période d'infection chronique. Un autre travail conclut à une probabilité de transmission stagnante pour des charges élevées (Fraser, Hollingsworth et al. 2007) (et donc à une probabilité de transmission identique pendant la phase asymptomatique sans traitement et la primo-infection ou le stade SIDA proches), alors que la probabilité de transmission pour les individus traités serait très faible, plus de dix fois inférieure à celle observée chez les individus non traités asymptomatiques. De même, l'essai clinique HPTN 052 (Grinsztejn, Ribaud et al. 2011) comparant la mise sous traitement précoce et retardée, montre que la mise sous traitement (et donc le passage à une charge virale indétectable) diminue la probabilité de transmission de 96%, correspondant à une infectivité 25 fois moindre. Afin d'étudier la sensibilité de l'évolution de la prévalence et de l'incidence du VIH à cette probabilité de transmission, nous avons donc testé l'influence d'une multiplication par 2 du paramètre de la simulation de base (initialement fixé à 2,45 et donc porté à 4,9), ce qui correspond à une probabilité de transmission 12,7 fois supérieure au modèle standard (scénario de base S0) et 33 fois moindre respectivement pendant la primo-infection et sous traitement respectivement, par rapport à la période d'infection chronique (modèle P1). Nous avons aussi étudié l'hypothèse selon laquelle la probabilité de transmission stagne pour des charges virales élevées, en attribuant aux personnes sous primo-infection la même probabilité de transmission qu'aux personnes asymptomatiques non traitées, en conservant le paramètre à 4,9

(modèle P2). Ce dernier modèle permet aussi d'estimer la part de la primo-infection dans la diffusion de l'épidémie.

1.2.5.2 Scénarios interventionnels (I1, I2 et I3)

Les autres scénarios simulés sont des interventions mises en place dix ans après le début de la simulation, soit en 2014. Ils font référence aux différentes études publiées récemment (Charlebois, Das et al. 2011; Reynolds, Makumbi et al. 2011) sur l'intérêt de la stratégie « test and treat », c'est-à-dire la mise en place d'un dépistage systématique du VIH (Yazdanpanah, Sloan et al.) et l'initiation d'un traitement par trithérapie, dès que l'infection est connue. Le premier scénario porte uniquement sur la mise en place d'un traitement précoce. Ainsi, dans le groupe des personnes séropositives connues, le scénario I1 fait l'hypothèse qu'à partir de 2014, toutes les personnes séropositives connues ont une charge virale contrôlée, c'est-à-dire distribuée suivant une loi log-normale de moyenne 0,7 et d'écart-type 0,2. Le deuxième scénario inclut le premier scénario, avec, en plus, un dépistage du VIH annuel à partir de 2014, soit une probabilité mensuelle d'être testé égale à 3%. Le troisième scénario inclut les deux premiers, avec une augmentation des pratiques à risque liée à la prise de conscience du fait que le traitement protège de la transmission. Ainsi, pour ce dernier scénario, les probabilités d'avoir des rapports non protégés avec les partenaires stables et occasionnels sont multipliées par 2, sauf lorsque ces probabilités sont déjà supérieures à 50%, auquel cas ces probabilités plafonnent à 100%.

2. Résultats

2.1 Paramètres estimés pour la micro-simulation

2.1.1 Démographie initiale

La démographie des HSH (cf. Figure 5) a été obtenue en multipliant les effectifs du Tableau 1 par la probabilité d'être entré dans la vie sexuelle (cf Figure 4), puis en lissant les données (fonction smooth de R). L'âge d'entrée dans la vie sexuelle a été modélisé par une loi log-normale de moyenne 2.89 et d'écart-type 0.29 (estimation de ces paramètres par la commande fitdistr de R).

Figure 4 : Distribution de l'âge au premier rapport sexuel avec un homme d'après l'enquête EPG 2004

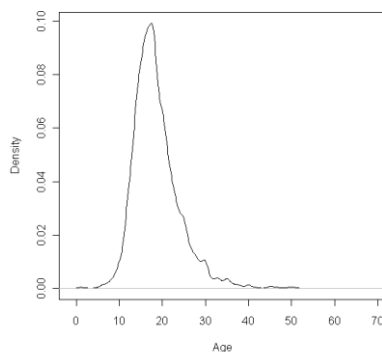
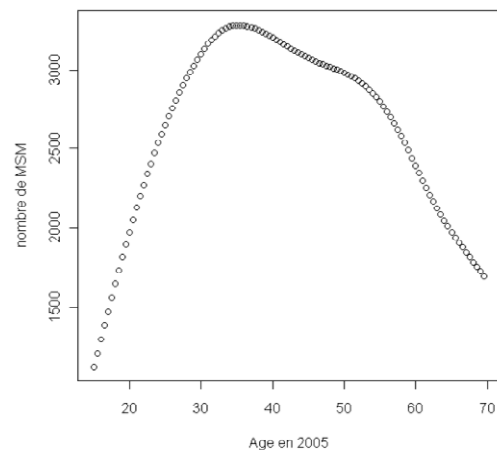


Tableau 1: Estimations prises pour la mortalité attribuable au SIDA chez les HSH

| âge en 2005 | | 25 à 29 ans | 30 à 34 ans | 35 à 39 ans | 40 à 44 ans | 45 à 49 ans | 50 à 54 ans | 55 à 59 ans | 60 à 64 ans | 65 à 69 ans |
|----------------------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| âge en 1985 | | 5 à 9 ans | 10 à 14 ans | 15 à 19 ans | 20 à 24 ans | 25 à 29 ans | 30 à 34 ans | 35 à 39 ans | 40 à 44 ans | 45 à 49 ans |
| ♂ 1990 | | 1907003 | 2213 725 | 2155 674 | 2147 604 | 2128 068 | 2159 881 | 2080 654 | 1455 092 | 1447 351 |
| Tx mortalité moyen 1985-90 | | 0,27 | 0,26 | 0,82 | 1,53 | 1,53 | 1,73 | 2,23 | 3,29 | 5,15 |
| ♂ 1985 | | 1909599 | 2216649 | 2164556 | 2164087 | 2144423 | 2178618 | 2104051 | 1479296 | 1485173 |
| HSH | | 30554 | 35466 | 34633 | 34625 | 34311 | 34858 | 33665 | 23669 | 23763 |
| SIDA | 1985-89 | 0 | 0 | 136 | 136 | 918 | 918 | 776 | 776 | 358 |
| | 1990-94 | 0 | 218 | 218 | 3999 | 3999 | 3217 | 3217 | 1387 | 1387 |
| | 1995-99 | 0 | 76 | 1835 | 1835 | 2198 | 2198 | 961 | 961 | 399 |
| | 2000-04 | 0 | 292 | 292 | 1147 | 1147 | 558 | 558 | 250 | 250 |
| | TOTAL | 0 | 585 | 2480 | 7116 | 8261 | 6891 | 5512 | 3373 | 2393 |
| Part HSH | 1985-89 | 0 | 0 | 75 | 75 | 505 | 505 | 427 | 427 | 197 |
| | 1990-94 | 0 | 98 | 98 | 1799 | 1799 | 1448 | 1448 | 624 | 624 |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 1995-99 | 0 | 26 | 642 | 642 | 769 | 769 | 336 | 336 | 140 |
| | 2000-04 | 0 | 87 | 87 | 344 | 344 | 167 | 167 | 75 | 75 |
| | TOTAL | 0 | 212 | 902 | 2860 | 3417 | 2889 | 2378 | 1462 | 1035 |
| Mortalité | 1985-89 | 0,27 | 0,26 | 0,82 | 1,53 | 1,53 | 1,73 | 2,23 | 3,29 | 5,15 |
| | 1990-94 | 0,22 | 0,75 | 1,44 | 1,62 | 1,95 | 2,45 | 3,37 | 4,83 | 7,15 |
| | 1995-99 | 0,64 | 1,17 | 1,29 | 1,54 | 2,07 | 3,13 | 4,64 | 6,64 | 9,64 |
| | 2000-04 | 0,99 | 1,02 | 1,20 | 1,68 | 2,68 | 4,42 | 6,42 | 8,88 | 12,76 |
| Autres morts | 1985-89 | 42 | 47 | 142 | 264 | 262 | 300 | 374 | 387 | 605 |
| | 1990-94 | 34 | 132 | 248 | 280 | 333 | 425 | 563 | 566 | 837 |
| | 1995-99 | 98 | 207 | 222 | 266 | 354 | 541 | 774 | 775 | 1123 |
| | 2000-04 | 151 | 180 | 207 | 291 | 458 | 764 | 1066 | 1032 | 1478 |
| | TOTAL | 325 | 569 | 820 | 1100 | 1406 | 2030 | 2777 | 2761 | 4044 |

Figure 5 : Démographie estimée des HSH en 2004



2.1.2 Modélisation des couples

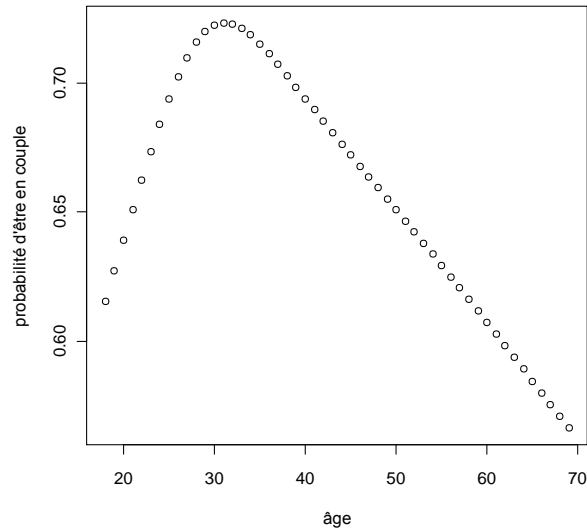
2.1.2.1 Estimation de la probabilité initiale d'être en couple

Cette probabilité varie en fonction de l'âge. Une fonction logistique constituée de 2 parties, une avant 29 ans et l'autre après 30 ans, permet de modéliser cette probabilité.

Le choix de l'âge de rupture pour les deux modèles a été déterminé en minimisant la p-value des coefficients de corrélation de chacun des 2 modèles.

Les probabilités ainsi estimées (jusqu'à 29 ans pour le premier modèle et après 29 ans pour le deuxième) ont ensuite été lissées à l'aide de la fonction smooth.spline (logiciel R). Les probabilités ainsi lissées sont présentées sur la Figure 6.

Figure 6 : Probabilité estimée d'être en couple en fonction de l'âge



2.1.2.2 Estimation de la durée des couples

La durée des couples est une fonction hétéroscédastique de l'âge, car cette durée et sa variabilité augmentent avec l'âge. Nous avons choisi de modéliser, pour chaque âge, la durée des couples exprimée en mois par une distribution Gamma. En effet, cette distribution est appropriée, car elle peut servir à modéliser des durées de vie à risque instantané décroissant.

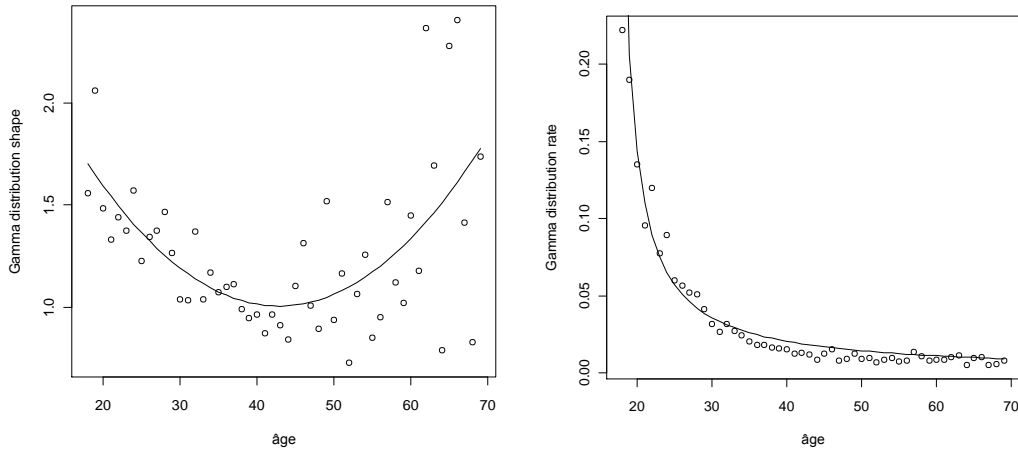
Pour chaque âge, on obtient ainsi deux paramètres : un paramètre de forme (shape) et un paramètre de taux (rate). La Figure 7 montre l'évolution de ces paramètres en fonction de l'âge. On constate sur cette figure que le paramètre de forme et l'âge sont corrélés, ainsi que le paramètre de taux et l'âge (loi inverse). Nous avons modélisé ces corrélations par une loi au carré et une loi inverse respectivement.

Ainsi, nous avons estimé les relations suivantes, pour les paramètres de forme et de taux:

$$\text{Shape} = 3,08 - 9,68 \times 10^{-2} \times \text{âge} + 1,13 \times 10^{-3} \times \text{âge}^2$$

$$\text{Rate} = 1/(2,11 \times \text{âge} - 35,17)$$

Figure 7 : Estimation des paramètres de forme et de taux de la fonction Gamma modélisant la durée des couples en fonction de l'âge



Afin de limiter le nombre de paramètres intervenant dans cette estimation, nous avons regroupé les individus en couple par tranche d'âge quinquennale (sauf la première tranche, qui regroupe les 18-19 ans), les estimations prises pour les probabilités de la durée des couples étant celles obtenues par le modèle pour l'âge du milieu de la tranche (par exemple 22 ans pour la tranche des 20-24 ans).

2.1.2.3 Estimation de l'âge du conjoint

L'âge du conjoint dépend de l'âge de l'individu simulé, suivant une loi qui s'approche d'une distribution normale, dont les paramètres dépendent de l'âge de l'individu et de la durée de la relation (cf. Figure 8).

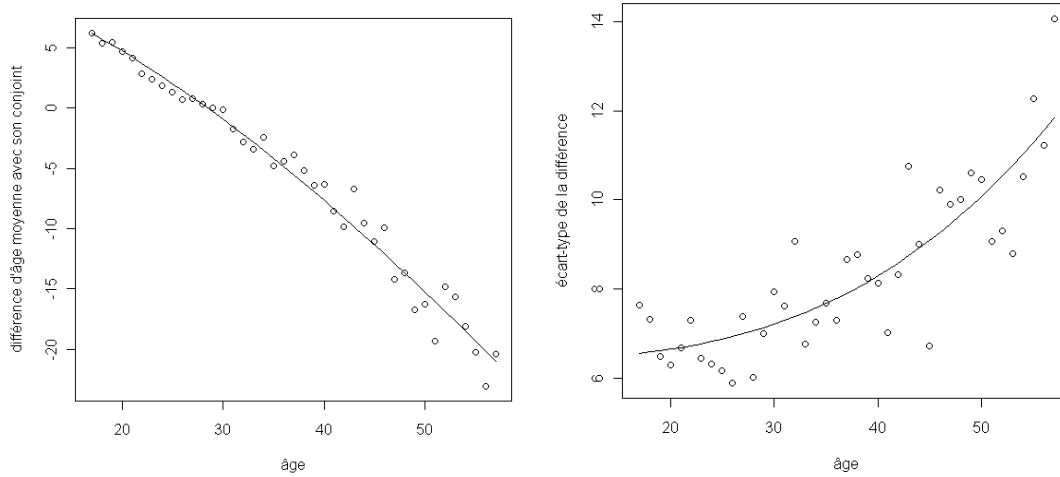
Pour chaque âge, on modélise la différence d'âge entre les conjoints suivant une loi normale. La moyenne (mean) et l'écart-type (sd) de cette différence varient en fonction de l'âge, suivant respectivement une fonction puissance 1,5 et 3. Chaque couple est compté deux fois, une fois par individu simulé.

Ainsi, nous avons les relations suivantes :

$$\text{Mean} = 11,6 - 7,60 \times 10^{-2} \times \text{âge}^{1,5}$$

$$\text{Sd} = 6,42 + 2,93 \times 10^{-5} \times \text{âge}^3$$

Figure 8: Estimation de la moyenne (à gauche) et de l'écart-type (à droite) de la distribution de l'âge du conjoint en fonction de l'âge de l'individu simulé



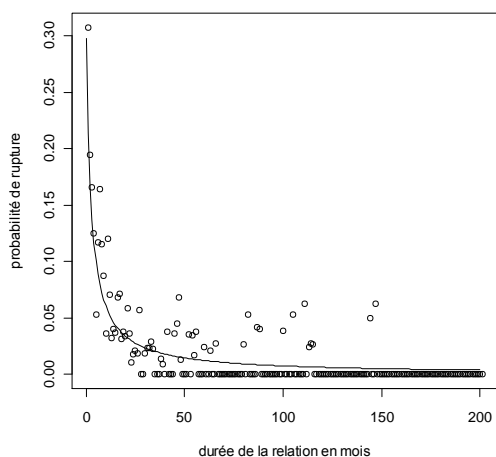
2.1.2.4 Estimation de la probabilité de rupture et de formation des couples

L'estimation de la probabilité de rupture est fondée sur l'analyse des ruptures intervenant dans les trois derniers mois précédant la complétion du questionnaire, le seuil de 3 mois ayant été choisi de façon à avoir suffisamment de ruptures pour la modélisation et de façon à éviter des interférences avec des relations plus récentes, pour ceux qui ont eu plusieurs relations stables au cours des 12 derniers mois.

Cette probabilité de rupture dépend de la durée de la relation (cf. Figure 9), selon une fonction inverse dont les paramètres ont été estimés par la fonction glm (pour « generalized linear model ») du logiciel R, soit :

$$\text{Probabilité de rupture} = 1 / (3,36 - 1,31 \times \text{durée de la relation})$$

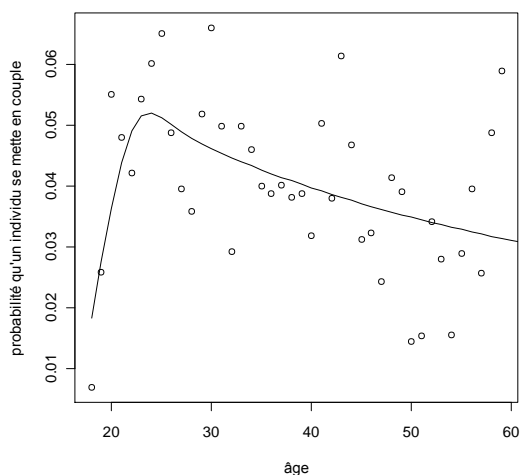
Figure 9: Probabilité de rupture en fonction de la durée de la relation



La probabilité de formation des couples dépend de l'âge de l'individu. Nous avons calculé cette probabilité en prenant le nombre des couples s'étant formés 6 à 12 mois avant la complétion du questionnaire, divisé par le nombre de célibataires à cette période dans notre étude.

Nous avons montré que cette probabilité dépendait de l'âge de l'individu (cf. Figure 10), avec une croissance rapide de cette probabilité entre 18 et 22 ans, puis une lente décroissance. Ceci nous a conduits à modéliser la corrélation entre la probabilité qu'un individu se mette en couple et l'âge, par une fonction linéaire en 2 parties : une allant de 18 à 22 ans et l'autre allant au-delà de 22 ans. La fonction finale modélisant la dépendance entre l'âge et la probabilité pour qu'un individu se mette en couple a été obtenue en lissant les estimations (cf. Figure 10), celles-ci étant sujettes à une grande variabilité.

Figure 10: Probabilité de formation d'un couple en fonction de l'âge



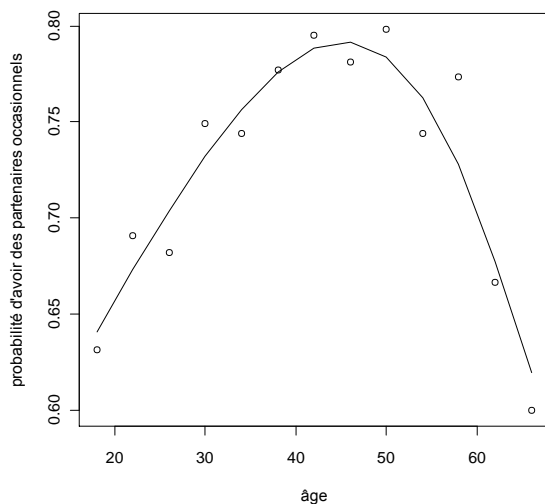
Notre approche conduit inévitablement à sous-estimer le nombre de couples qui se font et se défont rapidement, car nous avons considéré uniquement les couples s'étant formés entre 6 et 12 mois avant l'enquête. Ceci est corrigé en ajoutant un facteur correctif, pour que le nombre de couples qui se forment soit proche du nombre de couples qui se séparent. Au début de la simulation, c'est-à-dire en considérant la démographie initiale, la probabilité de rupture sans correction est égale à 2,65%, alors que la probabilité de formation est égale à 1,26%, soit un coefficient de correction de 0,69 pour la probabilité de formation.

2.1.3 Estimation du nombre de rapports sexuels non protégés mensuels (d'après EPG 2004) avec les partenaires occasionnels et stables

2.1.3.1 Estimation de la probabilité d'avoir des partenaires occasionnels

La probabilité d'avoir des partenaires occasionnels dépend de l'âge (cf. Figure 11). Cette probabilité augmente jusqu'à environ 49 ans, puis diminue, et dépend aussi du statut sérologique de l'individu (test du chi-deux, $p < 2,2 \times 10^{-16}$) et du fait d'être en couple (test du chi-deux, $p < 2,2 \times 10^{-16}$).

Figure 11: Probabilité d'avoir des partenaires occasionnels en fonction de l'âge



La dépendance entre la probabilité d'avoir des partenaires occasionnels et l'âge, le statut sérologique et le fait d'être en couple a été modélisée par une loi logistique :

$$\log \frac{P(\text{partenaire occasionnel})}{1 - P(\text{partenaire occasionnel})} = 2,17 - 5,69 \times 10^{-4} I((49 - \text{âge})^2) - 1,44 \times I_{\text{couple}} + 0,89 \times I_{\text{séropositif}}$$

où I_{couple} prend la valeur 1 quand l'individu est en couple et 0 sinon, et où $I_{\text{séropositif}}$ prend la valeur 1 quand l'individu est séropositif et 0 sinon.

2.1.3.2 Estimation de la probabilité d'avoir des rapports non protégés avec des partenaires occasionnels

Cette probabilité ne dépend pas de l'âge, ni du fait d'être en couple. Elle dépend du statut sérologique (test du chi-deux, $p < 2,2 \times 10^{-16}$) et, pour ceux qui sont en couple, du fait d'avoir des rapports non protégés (RNP) à l'intérieur du couple (test du chi-deux, $p < 2,2 \times 10^{-16}$). L'estimation de cette probabilité est obtenue à l'aide de la fonction suivante :

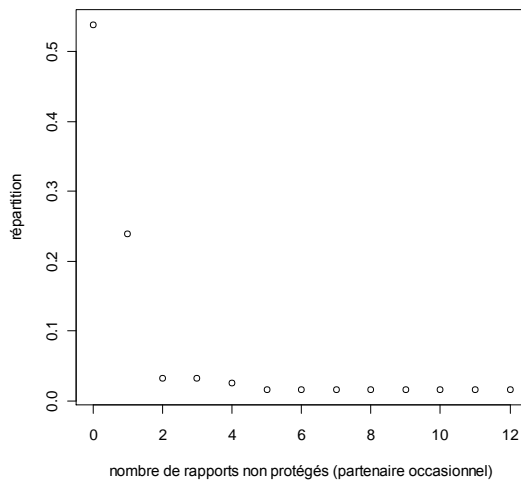
$$\log \frac{P(RNP_{occ})}{1 - P(RNP_{occ})} = -1,93 + 1,55 \times I_{séropositif} + 1,0328 \times I_{RNP\ couple}$$

où $I_{RNP\ couple}$ est égal à 1, si l'individu a des relations non protégées avec son partenaire stable et 0, sinon. On en déduit que la probabilité d'avoir des rapports non protégés (RNP) avec des partenaires occasionnels est la plus faible pour les HSH séronégatifs n'ayant pas de rapports non protégés à l'intérieur du couple (0,13) et la plus forte pour les HSH séropositifs ayant des rapports non protégés à l'intérieur du couple (0,66).

2.1.3.3 Estimation du nombre de rapports non protégés avec des partenaires occasionnels

La plupart des HSH ayant des RNP avec leurs partenaires occasionnels déclarent moins de 12 RNP par an, d'où une probabilité de n'avoir aucun rapport non protégé (cf. Figure 11), pour ceux déclarant avoir eu des RNP au cours des 12 derniers mois, estimée à 53,9% au cours du dernier mois.

Figure 12: Estimation de la fréquence du nombre de rapports non protégés avec des partenaires occasionnels



2.1.3.4 Estimation de la probabilité d'avoir des rapports non protégés avec son partenaire stable

Le fait d'avoir des relations protégées ou non dépend du caractère récent ou non du couple (dichotomisé avec un seuil pris à 9 mois) (test du chi-deux, $p < 2,2 \times 10^{-16}$), de l'âge de l'individu (cf. Figure 13), du fait d'avoir des partenaires occasionnels (test du chi-deux, $p < 1,8 \times 10^{-13}$) et du fait que les individus sont séro-concordants ou non (test du chi-deux, $p < 2,2 \times 10^{-16}$). Nous avons donc estimé les paramètres d'un modèle logistique, où le fait d'avoir des relations non protégées avec son partenaire stable dépend du caractère récent du couple, de l'âge de l'individu, du fait d'avoir des partenaires occasionnels et de la séro-concordance présumée des deux partenaires.

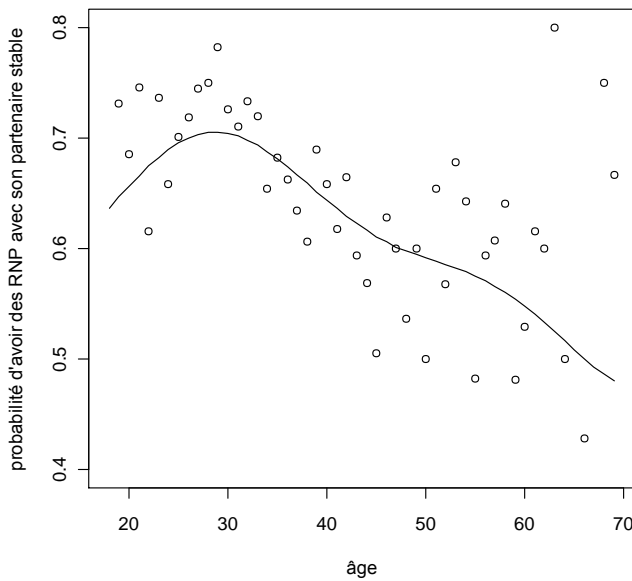
Nous aboutissons aux estimations suivantes (RNP=relations non protégées):

$$\log \frac{P(RNP)}{1 - P(RNP)} = 0,51 + 1,28 \times I_{\text{couple récent}} - 0,0285 \times \hat{\text{age}} + 0,32449 \times I_{\text{partenaire occasionnel}} - 1,85 \times I_{\text{sérodifférents}}$$

où $I_{\text{partenaire occasionnel}}$ prend la valeur 1, quand l'individu a des partenaires occasionnels et 0 sinon, et où

$I_{\text{sérodifférent}}$ prend la valeur 1 quand l'individu a un statut connu pour le VIH différent de celui de son conjoint et 0 sinon.

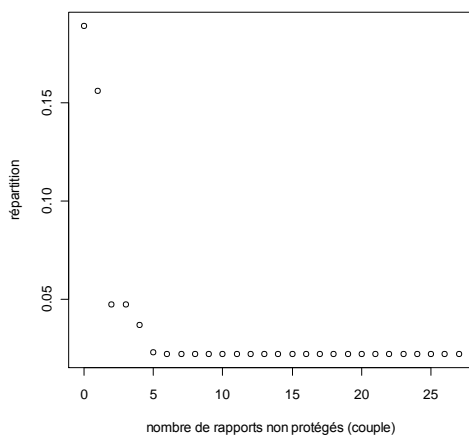
Figure 13: Probabilité d'avoir des RNP avec son partenaire stable en fonction de l'âge



2.1.3.5 Estimation du nombre de rapports non protégés au sein du couple

Ce nombre a été estimé d'après le nombre de rapports non protégés avec le partenaire stable déclaré au cours des 12 derniers mois dans l'enquête EPG 2004 (pour ceux qui ont des RNP avec leur partenaire stable). Un grand nombre de personnes parmi celles ayant des rapports non protégés en déclarent moins de 12 par an, avec une probabilité de n'avoir aucun rapport non protégé mensuel estimée à 18,9%. La répartition de ce nombre est présentée Figure 14.

Figure 14: Histogramme du nombre mensuel estimé de rapports non protégés avec le partenaire stable



2.1.4 Estimation du statut VIH

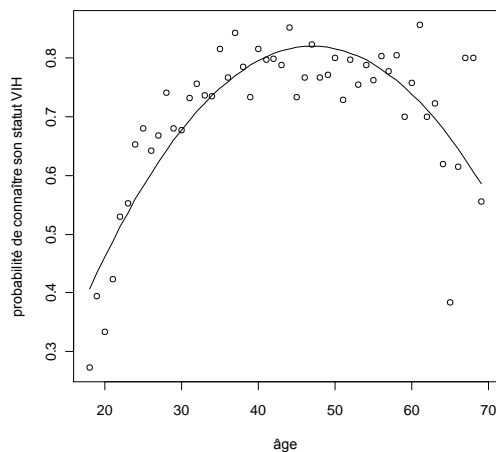
2.1.4.1 Estimation de la prévalence initiale

Pour la modélisation, nous avons simulé de façon indépendante la probabilité de connaître son statut (avoir été diagnostiqué séropositif) et la probabilité d'être séropositif. Il en résulte que la prévalence simulée est environ supérieure d'un tiers à la prévalence connue.

La probabilité de connaître son statut dépend de l'âge, suivant une fonction polynomiale de degré 2 (cf. Figure 15), dont nous avons estimé les paramètres :

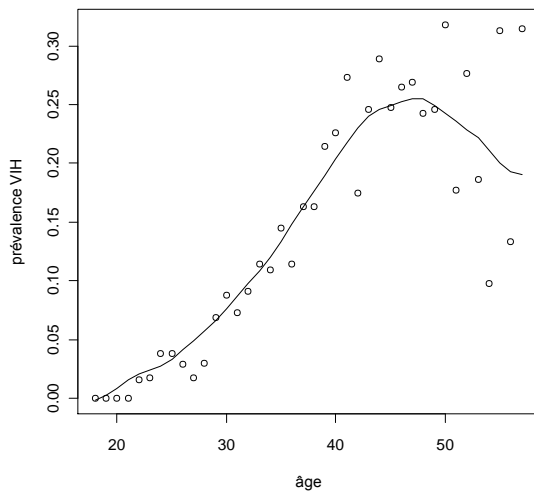
$$P(\text{connaître son statut}) = -0.263 + 0.046 \times \text{âge} - 0.000488 \times \text{âge}^2$$

Figure 15: Estimation de la probabilité de connaître son statut



La probabilité d'être séropositif est calculée comme la proportion de séropositifs parmi ceux qui connaissent leur statut. On suppose donc que la probabilité d'être séropositif est la même, qu'on connaisse son statut ou non. Nous avons fait cette hypothèse, car elle est cohérente avec le fait qu'environ un tiers des personnes ne connaissent pas leur statut au dire des experts, et qu'un tiers des personnes séropositives ne connaissent pas leur séropositivité, d'après l'enquête EPG2004. La prévalence a été obtenue en lissant les données séparément pour les couples et les célibataires. Compte-tenu du faible nombre de séropositifs, nous avons d'abord calculé une moyenne mobile sur 9 ans (4 ans de part et d'autre de l'âge concerné). Nous avons ensuite lissé les données avec une fonction noyau, pour obtenir les estimations finales (cf. Figure 16).

Figure 16: Estimation de la probabilité d'être séropositif, pour ceux qui déclarent connaître leur statut



2.1.4.2 Modélisation de la probabilité d'être testé.

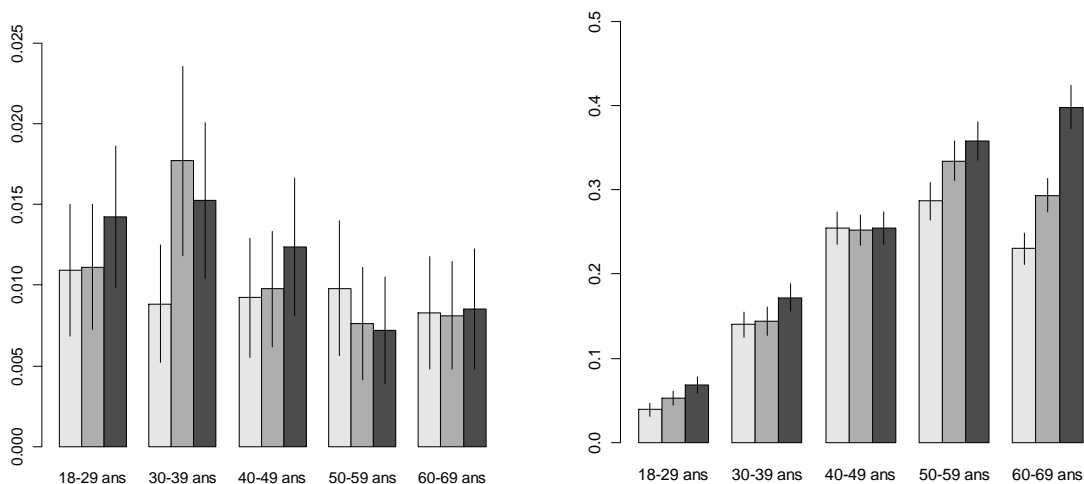
On compte environ 2500 découvertes de séropositivités entre 2004 et 2009 chez les HSH, soit un taux de 7,6 pour 1000 individus HSH. Or 20% des découvertes se font en primo-infection, d'où un nombre de découvertes hors primo-infection de 6 pour 1000 individus. Sachant qu'on a environ 50 individus séropositifs non connus pour 1000, cela fait 6 pour 50 individus, soit, si on considère que $P_{\text{annuelle}}=6/50=1-(1-P_{\text{mensuelle}})^{12}$, on aboutit à $P_{\text{mensuelle}}=1\%$, où P_{annuelle} désigne la probabilité annuelle d'être testé et $P_{\text{mensuelle}}$ la probabilité mensuelle d'être testé. Pour la primo-infection, 1% des HSH sont contaminés dans l'année, et 1,6 pour 1000 individus est dépisté séropositif en primo-infection. Ceci est cohérent avec les données d'une étude récente de simulation, qui prenait un test tous les trois ans comme taux de base dans la population HSH de San Francisco (Charlebois, Das et al.). De la même façon, on estime le taux de test des primo-infectés à 16%.

2.2 Résultats de la micro-simulation

2.2.1 Scénario de base

Le scénario de base a permis l'estimation de la probabilité de transmission pendant la phase asymptomatique à 1,5%. Les résultats chiffrés détaillés sont présentés dans l'Annexe 1. Quant à l'incidence (Figure 17), elle augmente légèrement sur la période d'observation, que ce soit globalement ou par tranche d'âge, passant de 0,9% à 1,1%, avec une forte variabilité. La prévalence augmente significativement sur la période d'étude, et de façon croissante avec l'âge et double quasiment chez les plus de 60 ans, pour atteindre 40% en 2024. L'âge moyen de contamination est autour de 41 ans et l'âge moyen des séropositifs autour de 51 ans et ceci, quel que soit le scénario. La proportion de contamination via les partenaires stables s'échelonne entre 55% et 77%, en fonction de l'année et du scénario testé.

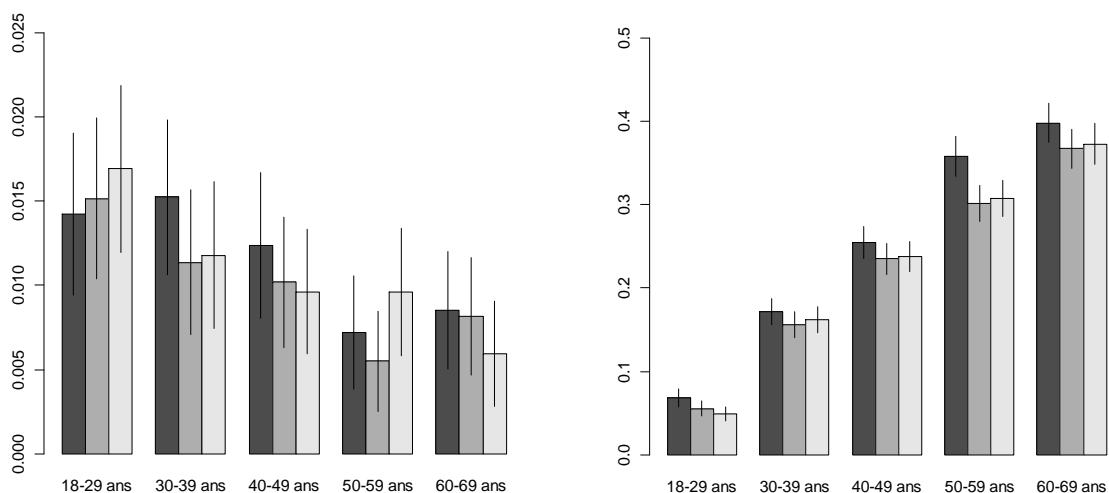
Figure 17 : Incidence (à gauche) et prévalence (à droite) pour le scénario de base par tranche d'âge pour 2009 (gris foncé), 2014 (gris moyen) et 2024 (gris clair). Les boîtes à moustaches représentent les intervalles de confiance



2.2.2 Sensibilité des résultats à l'estimation de la probabilité de transmission et à la primo-infection

Pour le scénario P1, l'incidence n'évolue pas de façon significative (cf. Figure 18), que ce soit globalement ou par tranche d'âge et ne diffère pas significativement du scénario S0. La prévalence estimée en 2024 est significativement moindre que celle estimée avec le scénario S0 pour la tranche d'âge des 50-59 ans. Cette simulation ne permet pas de conclure à la pertinence de l'un ou l'autre scénario, car l'incidence observée dans les deux cas est cohérente avec celle estimée entre 2004 et 2009 (Le Vu, Le Strat et al. 2010). Le scénario P2 donne les mêmes estimations en termes de prévalence et d'incidence que le scénario P1, allant dans le sens d'un faible impact de la primo-infection sur la diffusion du VIH.

Figure 18 : Incidence (à gauche) et prévalence (à droite) en 2024 pour le scénario de base (gris foncé), le scénario P1 (gris moyen) et le scénario P2 (gris clair). Les boîtes à moustaches représentent les intervalles de confiance

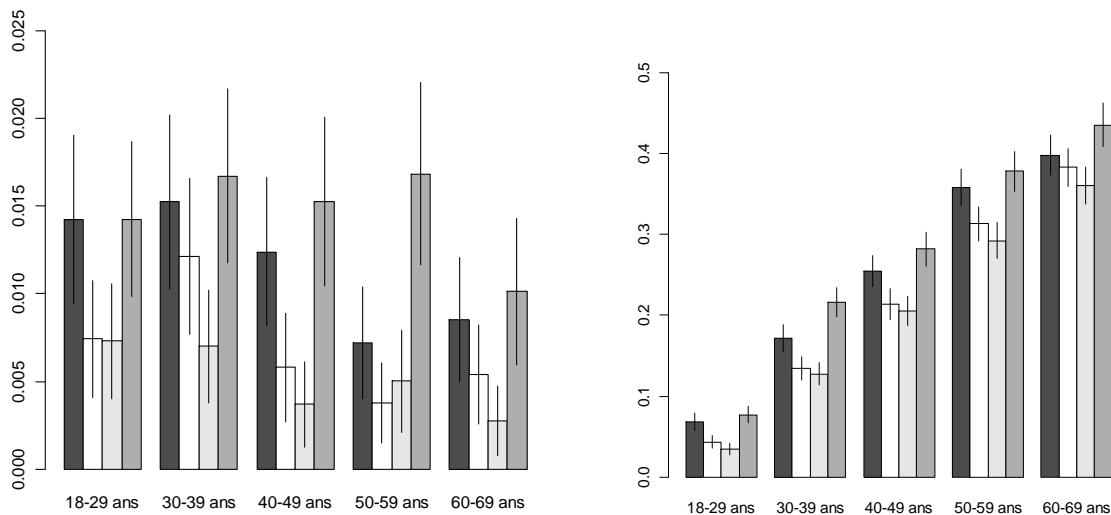


2.2.3 Impact de la stratégie « test and treat »

Pour le scénario I1 où tous les individus traités ont une charge virale négligeable à partir de 2014, on constate une baisse de l'incidence globale et une stagnation de la prévalence (cf. Figure 19). Pour le scénario I2 où les individus voient leur probabilité d'être testés multipliée par 3, avec 91% d'individus séropositifs connus en 2024 contre 75% pour le scénario I1, on observe une baisse plus marquée de

l'incidence que pour I1 et une légère baisse de la prévalence en 2024 par rapport à 2014. Dans les scénarios I1 et I2, l'estimation du taux de reproduction de base devient inférieure à 1 en 2024. Un relâchement important des comportements en matière de prévention des risques de transmission (scénario I3), de façon concomitante à la stratégie de « test and treat », engendre, au contraire des scénarios I1 et I2, une nette augmentation de la prévalence et de l'incidence du VIH, supérieure à celle estimée pour le scénario S0.

Figure 19 : Incidence (à gauche) et prévalence (à droite) en 2024 pour le scénario de base (gris foncé), le scénario I1 (blanc), le scénario I2 (gris clair) et le scénario I3 (gris moyen). Les boîtes à moustaches représentent les intervalles de confiance



3. Discussion

Ce travail montre la pertinence des techniques de micro-simulation pour modéliser la diffusion d'une épidémie faisant intervenir de multiples paramètres. Ce travail se distingue des autres travaux de micro-simulation du fait qu'il n'y a qu'un seul paramètre estimé au cours de la micro-simulation (la probabilité de transmission pendant la phase asymptomatique). Les autres paramètres sont tous estimés préalablement, ce qui permet de prendre en compte leur dépendance avec l'âge et donc de

modéliser au plus près la complexité des comportements sexuels dans la population étudiée. En effet, nous avons vu qu'une majorité des paramètres du modèle dépend très significativement de l'âge, suivant des lois complexes, et il aurait donc été très difficile de faire converger nos simulations en prenant en compte la dépendance entre ces paramètres et l'âge. Certains travaux montrent d'ailleurs la difficulté de faire converger les paramètres d'un modèle de micro-simulation pour obtenir des estimations réalistes, lorsqu'un grand nombre de paramètres est introduit (Leclerc, Matthews et al. 2009).

Cette micro-simulation permet de reproduire l'incidence estimée récemment (Le Vu, Le Strat et al. 2010) dans la population des HSH en France entre 2004 et 2009 et de montrer, d'une part, une augmentation importante de la prévalence passant de 19 à 25% entre 2009 et 2024 en l'absence de modification des comportements et, d'autre part, un vieillissement de la population des HSH séropositifs à un horizon de 15 ans, la tranche des HSH de 60-69 ans passant d'une prévalence de 23% à 40%. Le vieillissement de la population HSH séropositive a déjà fait l'objet d'une étude en Australie (Murray, McDonald et al. 2009), mais des projections aussi lointaines n'avaient pas été envisagées. Aucune projection démographique prenant en compte la dynamique de transmission du VIH n'existe à notre connaissance dans les populations HSH.

Seule l'ONUSIDA a développé une suite d'outils logiciels permettant de faire des prévisions dans les pays où l'épidémie est concentrée dans certains groupes, comme les HSH en France. Il s'agit de la suite Workbook Spectrum, Estimations and Projections par Pays (EPP). La méthode Workbook est une feuille de calcul fondée sur la prévalence dans les groupes ayant des comportements à haut risque et dans les autres groupes courant de moindres risques, ainsi que sur des estimations de la taille de ces différents groupes. Le logiciel EPP peut être ensuite utilisé pour estimer et projeter la prévalence du VIH et son incidence à partir de ces données. Cette projection se fait à partir de l'historique des prévalences, modélisé par une fonction logistique ou double logistique. L'incidence nationale est ensuite introduite dans Spectrum pour calculer le nombre de personnes vivant avec le VIH, celui des nouvelles infections et des décès dus au SIDA, ainsi que les besoins de traitement, le nombre d'orphelins dus au SIDA et d'autres variables. Il s'agit donc de prévisions ne faisant intervenir, ni les comportements sexuels, ni la transmission variable du VIH au cours de l'infection, et donc qui ne permettent pas de comprendre la dynamique du VIH chez les HSH.

Cette micro-simulation permet aussi d'estimer les taux de reproduction de base R_0 pour chacun des scénarios. Ces taux de reproduction de base sont estimés à partir de l'incidence et de la prévalence observée. Or, habituellement, le taux de reproduction de base est estimé pour le VIH par le nombre de partenaires, multiplié par la probabilité de transmission par partenaire et divisé par la durée de contagion (Murray 2002). Cette dernière estimation se place à l'échelle individuelle et non populationnelle, et ne permet donc pas de prendre en compte la saturation de l'épidémie due à la grande taille des populations saines et infectées. En estimant le taux de reproduction de base à partir de la prévalence et l'incidence, la taille de la population est prise en compte et une meilleure estimation de ce paramètre est possible.

La prévalence estimée en 2009 avec ce modèle de micro-simulation est comparable à celle observée pour l'enquête Prévagay conduite en 2009 (Velter, Barin et al. 2010). On s'attendrait pourtant à ce qu'elle soit inférieure, la population ayant participé à Prévagay représentant un sous-groupe ayant des comportements plus à risque que l'ensemble des HSH. Ceci est à mettre en balance avec la taille initiale de la population que nous avons considérée, pour laquelle il existe une grande incertitude, mais aussi avec le fait qu'on maintient un même nombre de personnes au sein de la population HSH. Cette hypothèse est discutable, du fait de la forte mortalité liée au VIH ayant affecté les HSH au cours des années 90. On pourrait donc s'attendre à un accroissement de la population HSH, ce qui pourrait avoir comme conséquence une surestimation de la prévalence dans notre étude.

Le seul paramètre estimé au cours de la micro-simulation est la probabilité de transmission pendant la phase asymptomatique. Celle-ci a été estimée à 1,5%, soit une probabilité de transmission moyenne égale à 0,7%. Ce chiffre peut être considéré comme élevé par rapport à d'autres publications, mais les relations protégées et non protégées sont rarement distinguées dans ces publications. Comme seules les relations non protégées sont considérées ici, le chiffre est en fait cohérent avec l'étude de Jin et al (Jin, Jansson et al. 2010) portant uniquement sur les relations non protégées dans la population des HSH en Australie, où on peut supposer que la couverture en terme de traitement antirétroviral est comparable.

La modélisation que nous proposons néglige deux phénomènes qui peuvent augmenter la diffusion du VIH : les rapports protégés et les co-infections avec d'autres infections sexuellement transmissibles. Tout d'abord, nous n'avons pas pris en compte les relations protégées, en considérant que la probabilité de transmission était négligeable dans ce cas. Plusieurs études (Pinkerton and Abramson

1997; Porco, Martin et al. 2004) estiment que la transmission est réduite à 5% de celle observée lors de rapports non protégés. D'après l'enquête EPG 2004, la moitié environ des individus ayant des rapports anaux avec leur partenaire stable n'utilise jamais de préservatif, justifiant le fait de négliger les rapports avec préservatifs par leur faible nombre et leur faible infectivité. Par contre, les deux-tiers des individus ayant des rapports anaux avec des partenaires occasionnels utilisent toujours des préservatifs. Il en résulte que la transmission via des partenaires occasionnels peut être sous-estimée, mais son impact est limité, la majorité des transmissions s'effectuant via les partenaires stables.

D'autre part, nous n'avons pas pris en compte les co-infections avec d'autres infections sexuellement transmissibles. Depuis le début des années 2000, une recrudescence de trois maladies sexuellement transmissibles a été constatée dans la population HSH en France : la syphilis, les gonococcies et la lymphogranulomatose vénérienne, réapparue en 2003 à Rotterdam. Pour la syphilis, un réseau de surveillance a été mis en place depuis 2000, qui a permis d'estimer le nombre de nouveaux cas de syphilis entre 2004 et 2009 à une valeur tournant autour de 500 cas par an, avec 80% d'HSH dont 50% de séropositifs (Bouyssou, Janier et al. 2011), soit environ 200 cas de syphilis par an chez les HSH séropositifs sur une population d'environ 45000 séropositifs HSH, soit moins de 5 nouveaux cas pour 1000 séropositifs par an. Dans une étude de micro-simulation, les auteurs ont considéré que le risque de transmission du VIH était multiplié par 7,5 pendant 6 mois pour les séropositifs co-infectés par la syphilis au stade primaire dans une population hétérosexuelle (Orroth, Freeman et al. 2007). Cependant, il n'existe aucune estimation à notre connaissance de ce cofacteur, fondée sur des études épidémiologiques chez des HSH. D'autre part, le scénario T2 nous montre que l'impact de la primo-infection est faible sur la diffusion du VIH. D'après ces chiffres, l'impact de la syphilis est moindre que celle de la primo-infection pour le scénario T1: 100 individus atteints en permanence (200 cas annuels avec une durée de 6 mois) de syphilis primaire contre 250 cas mensuels de primo-infection (3000 cas annuels avec une durée de un mois), donne une infectivité multipliée par 7,5 contre 12,7 (scénario T1) pour la primo-infection. Or, dans le scénario T2, nous avons montré que l'impact de la primo-infection est faible dans la diffusion du VIH. Il devrait donc en être de même pour la syphilis. En ce qui concerne les infections à gonocoques, environ 50 cas par an dans la population HSH ont été déclarés entre 2004 et 2008, avec une augmentation franche en 2009 (environ 100 cas) et seulement 14% de séropositifs. Son influence sur la diffusion du VIH peut donc être négligée. Pour la LGV, alors qu'elle était quasi-inexistante en 2002, 282 cas ont été relevés en 2008, tous HSH et à 90% séropositifs (Clerc, Gallay et al. 2011). Les lésions ulcératives dues à la LGV sont considérées comme augmentant

très fortement le risque de transmission du VIH (d'un facteur 25) (Orroth, Freeman et al. 2007). Son impact peut être aussi élevé que celui de la primo-infection, mais, compte-tenu de la symptomatologie très bruyante de cette infection, il est probable que son impact est moindre que celui de la primo-infection, qui a elle-même un impact faible sur la diffusion du VIH.

Ce travail a aussi permis de modéliser l'impact de la stratégie « test and treat » dans la population des HSH. Il montre qu'une telle stratégie permet, à horizon de 10 ans, d'endiguer l'épidémie VIH dans cette population, avec un taux de reproduction de base passant de 1,4 à 0,8. Une autre étude a déjà évalué l'impact d'une stratégie « test and treat » dans la population HSH à San Francisco (Charlebois, Das et al. 2011). Cette étude conclut à une baisse de la prévalence, à horizon de 5 ans, de 4%, ce qui est bien supérieur à nos estimations. Plusieurs facteurs expliquent de telles différences. Tout d'abord, Charlebois et al considèrent un accroissement très faible de la prévalence pour le scénario de base (0,4% contre 3% pour notre modèle). D'autre part, pour les individus traités, la charge virale a été considérée comme nulle pour 80% d'entre eux, après prise en compte d'une période de mise en place du traitement, alors que, dans notre modèle, la probabilité de transmission pour ces personnes est sept fois moindre, et donc loin d'être nulle. Il convient de souligner qu'une étude observationnelle a conclu à une infectivité 25 fois moindre (Grinsztejn, Ribaud et al. 2011) pour les personnes sous traitement. Cependant, il est probable que la compliance pour un essai clinique soit largement supérieure à celle observée dans la pratique courante.

Le dernier scénario que nous avons modélisé (I3) suppose une très forte augmentation des pratiques à risques chez les HSH, de façon concomitante à la stratégie de « test and treat ». Ce dernier scénario prend en compte la prise de conscience du concept « traitement comme moyen de prévention » dans la population des HSH. Cette prise de conscience a déjà été modélisée dans une autre étude (Hallett, Smit et al. 2011), les individus séropositifs adaptant leur comportement (rapports protégés ou non) en fonction de leur charge virale. Cependant, même si une étude récente (Seng, Rolland et al. 2011) montre un tel lien depuis 2006 entre comportement et charge virale chez les individus séropositifs hétérosexuels dans la population française, cette même étude montre une absence de lien significatif entre les comportements à risque de transmission et la charge virale dans une cohorte de 670 HSH séropositifs en France (cohorte ANRS-PRIMO). Donc, si un tel lien existe entre charge virale et comportement sexuel, il n'est pour l'instant que faible et le dernier scénario (I3) simulant une augmentation très forte des comportements sexuels à risque est donc peu vraisemblable. Cette étude

souligne donc au total la pertinence d'une stratégie de type « test and treat » dans la population des HSH, ce qui pourrait permettre, à horizon de 10 ans, de stopper l'épidémie du VIH chez les HSH.

De plus, le modèle que nous proposons ici n'est pas seulement utile pour explorer l'épidémie à VIH chez les HSH en France. Grâce à son interface conviviale et à sa flexibilité pour modifier les paramètres du modèle, il pourrait être appliqué à d'autres populations HSH dans le monde, à la fois pour étudier le VIH, mais aussi pour étudier d'autres maladies sexuellement transmissibles dont le mode de contamination est très proche, comme la syphilis actuellement en recrudescence.

THESE SOUTENUE PAR : Anne-Sophie JANNOT

TITRE : Une micro-simulation de l'épidémie liée au virus de l'immunodéficience humaine dans la population des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes en France

CONCLUSION

Les études concernant l'épidémie à VIH en France chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes n'ont jamais pris en compte la structure d'âge de cette population afin de réaliser des prévisions démographiques. Cette étude est fondée sur un modèle de micro-simulation (stochastique) permettant de réaliser des prévisions démographiques des séropositifs dans cette population, où il existe actuellement une recrudescence de l'épidémie à VIH. Cette simulation modélise les comportements sexuels et la transmission du VIH subséquente en se basant principalement sur les comportements décrits dans l'enquête Presse Gay 2004 et sur les données de la notification obligatoire du VIH. Une attention particulière a été portée à la prise en compte de la dépendance de chaque paramètre avec l'âge, si cette dépendance était établie. Deux types de relations à risque de transmission ont été envisagés : les relations stables et les partenaires occasionnels. La probabilité de transmission a été modélisée en fonction de la charge virale, qui dépend elle-même du stade de la maladie et de sa prise en charge. Après création d'une base initiale d'individus HSH, chaque individu peut rompre ou se mettre en couple en fonction de son statut, avoir des relations non protégées avec son partenaire stable et/ou occasionnel. A chaque rapport non protégé avec un partenaire séropositif, un individu séronégatif peut devenir séropositif avec une probabilité dépendant de la charge virale du partenaire. Chaque individu séropositif qui ne connaît pas son statut peut aussi être testé et ainsi accéder à une prise en charge médicale de son infection. Ce modèle est incrémenté au pas de temps mensuel pendant une période de 20 ans. La sensibilité de cette micro-simulation au modèle liant la probabilité de transmission et la charge virale est estimée, de même que l'impact de la mise en place d'une intervention dans la population de type « test and treat », c'est-à-dire un dépistage systématique de la population, associé à un traitement précoce.

Cette micro-simulation a permis de reproduire l'incidence actuelle de l'épidémie à VIH dans la population étudiée et de montrer un vieillissement important des séropositifs dans les 15 ans à venir, avec une prévalence atteignant 40% chez les 60-69 ans, contre 23% actuellement en l'absence d'évolution des paramètres du modèle, avec un taux de reproduction de base autour de 1,4. Elle montre que la mise en place d'une stratégie « test and treat » pourrait permettre d'endiguer cette épidémie, avec un taux de reproduction de base estimé à 0,8, dix ans après la mise en place d'une telle stratégie en l'absence de relâchement des comportements de prévention.

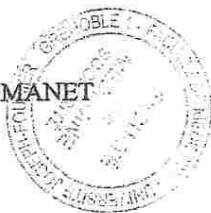
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 21 octobre 2011


LE DOYEN



J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE



PROFESSEUR Patrice FRANCOIS

Bibliographie

- Bajos N, B. B., Beltzer N et l'équipe CSF (2008). " Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé." La Découverte.
- Bartholomay, A. F. (1958). "On the linear birth and death processes of biology as Markov chains." Bulletin of Mathematical Biology **20**(2): 97-118.
- Bartholomay, A. F. (1958). "Stochastic models for chemical reactions: I. Theory of the unimolecular reaction process." Bulletin of Mathematical Biology **20**(3): 175-190.
- Bartholomay, A. F. (1959). "Stochastic models for chemical reactions: II. The unimolecular rate constant." Bulletin of Mathematical Biology **21**(4): 363-373.
- Bernoulli, D. (1760). "Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir." Histoire de l'Acad. Roy. Sci.(Paris) avec Mém. des Math. et Phys. and Mém: 1-45.
- Bhaskaran, K., O. Hamouda, et al. (2008). "Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population." JAMA **300**(1): 51-9.
- Blum, M. G. B. and V. C. Tran (2010). "HIV with contact tracing: a case study in approximate Bayesian computation." Biostatistics **11**(4): 644.
- Bouyssou, A., M. Janier, et al. (2011). "La syphilis en France: analyse des données de surveillance sur 10 ans." BEH **26-27-28**: 295-297.
- Bozon, M. (2007). Sexualité, relations et prévention chez les homosexuels masculins: un nouveau rapport au risque, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales ANRS.
- Cazein, F., F. Lot, et al. (2010). "Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2009." BEH(45-46): 467-472.
- Charlebois, E. D., M. Das, et al. (2011). "Editor's Choice: The Effect of Expanded Antiretroviral Treatment Strategies on the HIV Epidemic among Men Who Have Sex with Men in San Francisco." Clinical infectious diseases **52**(8): 1046.
- Cléménçon, S., H. De Arazoza, et al. (2011). "Hierarchical clustering for graph visualization." Preprint.
- Clerc, M., A. Gallay, et al. (2011). "Évolution du nombre de lymphogranulomatoses vénériennes rectales et d'infections rectales à Chlamydia trachomatis à souches non L en France, 2002- 2009." BEH **26-27-28**: 310-313.
- DeGruttola, V., G. R. Seage, 3rd, et al. (1989). "Infectiousness of HIV between male homosexual partners." J Clin Epidemiol **42**(9): 849-56.
- Delbrück, M. (1940). "Statistical fluctuations in autocatalytic reactions." The Journal of Chemical Physics **8**: 120.
- Demongeot, J., J. Gaudart, et al. (In Press). "Least diffusion zones in morphogenesis and epidemiology." International Journal of Bifurcation and Chaos.
- Demongeot, J., J. Gaudart, et al. (2012). "Demography in epidemics modelling." Communications Pure & Appl. Analysis , **11**: 61-82.
- Fraser, C., T. D. Hollingsworth, et al. (2007). "Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis." Proceedings of the National Academy of Sciences **104**(44): 17441.
- Gaudart, J., M. Ghassani, et al. (2010). "Demography and Diffusion in Epidemics: Malaria and Black Death Spread." Acta Biotheoretica **58**: 277-305.

- Gaudart, J., M. Ghassani, et al. (2010). Demographic and Spatial Factors as Causes of an Epidemic Spread, the Copule Approach: Application to the Retro-prediction of the Black Death Epidemy of 1346. IEEE AINA' 10 & BLSMC' 10, Piscataway, IEEE Proceedings.
- Gray, R. H., M. J. Wawer, et al. (2001). "Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda." Lancet **357**(9263): 1149-53.
- Grinsztejn, B., H. Ribaud, et al. (2011). Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral therapy (ART) on HIV clinical outcomes: results from the HPTN 052 randomized clinical trial.
- Hallett, T. B., C. Smit, et al. (2011). "Estimating the risk of HIV transmission from homosexual men receiving treatment to their HIV-uninfected partners." Sexually transmitted infections **87**(1): 17.
- Hogg, R. S., S. A. Strathdee, et al. (1997). "Modelling the impact of HIV disease on mortality in gay and bisexual men." Int J Epidemiol **26**(3): 657-61.
- Hollingsworth, T. D., R. M. Anderson, et al. (2008). "HIV-1 transmission, by stage of infection." J Infect Dis **198**(5): 687-93.
- Hsieh, Y. H., H. De Arazoza, et al. (2002). "Estimating the number of Cubans infected sexually by human immunodeficiency virus using contact tracing data." International Journal of Epidemiology **31**(3): 679.
- Jachimowski, C. J., D. A. McQuarrie, et al. (1964). "A Stochastic Approach to Enzyme-Substrate Reactions." Biochemistry **3**(11): 1732-1736.
- Jin, F., J. Jansson, et al. (2010). "Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART." AIDS **24**(6): 907-13.
- Kermack, W. M., AG (1927). "A contribution to the mathematical theory of epidemics." I. Bull. Math. Biol. **115**: 700-721.
- Kermack, W. O. and A. G. McKendrick (1932). "Contributions to the mathematical theory of epidemics. II. The problem of endemicity." Proceedings of the Royal Society of London. Series A **138**(834): 55.
- Kermack, W. O. and A. G. McKendrick (1933). "Contributions to the mathematical theory of epidemics. III. Further studies of the problem of endemicity." Proceedings of the Royal Society of London. Series A **141**(843): 94.
- Korenromp, E. L., C. van Vliet, et al. (2000). "HIV spread and partnership reduction for different patterns of sexual behaviour-a study with the microsimulation model STDSIM." Mathematical Population Studies **8**(2): 135-173.
- Kretzschmar Martina, M. (1996). "Measures of concurrency in networks and the spread of infectious disease." Mathematical Biosciences **133**(2): 165-195.
- Le Vu, S. (2009). "Estimation de l'incidence du VIH en France à l'aide d'un test d'infection récente." Institut national de veille sanitaire.
- Le Vu, S., Y. Le Strat, et al. (2010). "Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis." The Lancet Infectious Diseases.
- Leclerc, P. M., A. P. Matthews, et al. (2009). "Fitting the HIV epidemic in Zambia: a two-sex micro-simulation model." PloS one **4**(5): e5439.
- McQuarrie, D. A. (1963). "Kinetics of small systems. I." The Journal of Chemical Physics **38**: 433.
- McQuarrie, D. A. (1967). "Stochastic approach to chemical kinetics." Journal of Applied Probability **4**(3): 413-478.
- McQuarrie, D. A., C. J. Jachimowski, et al. (1964). "Kinetics of small systems. II." The Journal of Chemical Physics **40**: 2914.

- Morris, M. and M. Kretzschmar (2000). "A microsimulation study of the effect of concurrent partnerships on the spread of HIV in Uganda." Mathematical Population Studies **8**(2): 109-133.
- Murray, J. D. (2002). Mathematical biology: an introduction, Springer.
- Murray, J. M., A. M. McDonald, et al. (2009). "Rapidly ageing HIV epidemic among men who have sex with men in Australia." Sexual Health **6**(1): 83-86.
- Orcutt, G. H., M. Greenberger, et al. (1961). Microanalysis of socioeconomic systems: A simulation study, Harper.
- Oroth, K. K., E. E. Freeman, et al. (2007). "Understanding the differences between contrasting HIV epidemics in east and west Africa: results from a simulation model of the Four Cities Study." Sexually transmitted infections **83**(suppl 1): i5.
- Pilcher, C. D., G. Joaki, et al. (2007). "Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection." AIDS **21**(13): 1723-30.
- Pilcher, C. D., H. C. Tien, et al. (2004). "Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV." J Infect Dis **189**(10): 1785-92.
- Pinkerton, S. D. and P. R. Abramson (1997). "Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission." Social Science & Medicine **44**(9): 1303-1312.
- Porco, T. C., J. N. Martin, et al. (2004). "Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy." AIDS **18**(1): 81-8.
- Quinn, T. C., M. J. Wawer, et al. (2000). "Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group." N Engl J Med **342**(13): 921-9.
- Reynolds, S. J., F. Makumbi, et al. (2011). "HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy." AIDS **25**(4): 473.
- Ross, R. (1916). "An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry. Part I." Proceedings of the Royal Society of London. Series A **92**(638): 204.
- Sawers, L. and E. Stillwaggon (2010). "Concurrent sexual partnerships do not explain the HIV epidemics in Africa: a systematic review of the evidence." Journal of the International AIDS Society **13**(1): 1-23.
- Seng, R. m., M. Rolland, et al. (2011). "Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009." AIDS **25**(7): 977-988.
- UNAIDS (2010). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. W. L. C.-i.-P. Data.
- Van der Ploeg, C. P. B., C. Van Vliet, et al. (1998). "STDSIM: a microsimulation model for decision support in STD control." Interfaces: 84-100.
- Van Vliet, C., K. K. Holmes, et al. (1998). "The effectiveness of HIV prevention strategies under alternative scenarios: evaluation with the STDSIM model." Confronting AIDS: Evidence from the developing world.
- Velter, A. (2007). Enquête Presse Gay 2004. Maladies Infectieuses, Institut national de Veille Sanitaire.
- Velter, A., F. Barin, et al. (2010). "Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prevagay 2009." BEH(45-46): 464-467.
- Vittinghoff, E., J. Douglas, et al. (1999). "Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners." Am J Epidemiol **150**(3): 306-11.
- Wilson, D. P., A. Hoare, et al. (2009). "Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions: modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men." Sex Health **6**(1): 19-33.

- Wilson, D. P., M. G. Law, et al. (2008). "Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis." Lancet **372**(9635): 314-20.
- Xiridou, M., R. Geskus, et al. (2003). "The contribution of steady and casual partnerships to the incidence of HIV infection among homosexual men in Amsterdam." AIDS **17**(7): 1029-38.
- Xiridou, M., R. Geskus, et al. (2004). "Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men." AIDS **18**(9): 1311-20.
- Yazdanpanah, Y., C. E. Sloan, et al. (2011). "Routine HIV screening in France: clinical impact and cost-effectiveness." PloS one **5**(10): e13132.

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Diagramme décrivant le modèle de micro-simulation mis en place pour HomoSid | 28 |
| Figure 2 : Diagramme décrivant le parcours d'un individu au cours d'une itération de la micro-simulation (rectangle=action, triangle=intervention d'une probabilité de transition) .. | 29 |
| Figure 3 : Interface graphique d'HomoSid | 30 |
| Figure 4 : Distribution de l'âge au premier rapport sexuel avec un homme d'après l'enquête EPG 2004 | 36 |
| Figure 5 : Démographie estimée des HSH en 2004 | 37 |
| Figure 6 : Probabilité estimée d'être en couple en fonction de l'âge | 38 |
| Figure 7 : Estimation des paramètres de forme et de taux de la fonction Gamma modélisant la durée des couples en fonction de l'âge | 39 |
| Figure 8: Estimation de la moyenne (à gauche) et de l'écart-type (à droite) de la distribution de l'âge du conjoint en fonction de l'âge de l'individu simulé..... | 40 |
| Figure 9: Probabilité de rupture en fonction de la durée de la relation | 40 |
| Figure 10: Probabilité de formation d'un couple en fonction de l'âge..... | 41 |
| Figure 11: Probabilité d'avoir des partenaires occasionnels en fonction de l'âge | 43 |
| Figure 12: Estimation de la fréquence du nombre de rapports non protégés avec des partenaires occasionnels | 45 |
| Figure 13: Probabilité d'avoir des RNP avec son partenaire stable en fonction de l'âge | 46 |
| Figure 14: Histogramme du nombre mensuel estimé de rapports non protégés avec le partenaire stable..... | 46 |
| Figure 15: Estimation de la probabilité de connaître son statut | 47 |
| Figure 16: Estimation de la probabilité d'être séropositif, pour ceux qui déclarent connaître leur statut | 48 |
| Figure 17 : Incidence (à gauche) et prévalence (à droite) pour le scénario de base par tranche d'âge pour 2009 (gris foncé), 2014 (gris moyen) et 2024 (gris clair). Les boîtes à moustaches représentent les intervalles de confiance | 49 |
| Figure 18 : Incidence (à gauche) et prévalence (à droite) en 2024 pour le scénario de base (gris foncé), le scénario P1 (gris moyen) et le scénario P2 (gris clair). Les boîtes à moustaches représentent les intervalles de confiance | 50 |

Figure 19 : Incidence (à gauche) et prévalence (à droite) en 2024 pour le scénario de base (gris foncé), le scénario I1 (blanc), le scénario I2 (gris clair) et le scénario I3 (gris moyen).

Les boîtes à moustaches représentent les intervalles de confiance 51

Annexe

Tableau A1: Estimation de l'incidence par groupe d'âge et par scénario envisagé

| Incidence | 18-29 ans | 30-39 ans | 40-49 ans | 50-59 ans | 60-69 ans | Total | Age moyen | P _{stable} |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|---------------------|
| S0 | | | | | | | | |
| 2009 | 1,1% | 0,9% | 0,9% | 1,0% | 0,8% | 0,9% | 42 ans | 77% |
| 2014 | 1,1% | 1,8% | 1,0% | 0,8% | 0,8% | 1,1% | 41 ans | 65% |
| 2024 | 1,4% | 1,5% | 1,2% | 0,7% | 0,9% | 1,1% | 41 ans | 68% |
| T1 | | | | | | | | |
| 2009 | 1,2% | 0,8% | 0,8% | 0,6% | 0,6% | 0,8% | 40 ans | 65% |
| 2014 | 2,0% | 1,1% | 0,6% | 0,7% | 0,4% | 0,9% | 37 ans | 69% |
| 2024 | 1,5% | 1,1% | 1,0% | 0,5% | 0,8% | 1,0% | 40 ans | 55% |
| T2 | | | | | | | | |
| 2009 | 0,8% | 1,0% | 0,4% | 0,4% | 0,8% | 0,7% | 42 ans | 66% |
| 2014 | 0,9% | 1,5% | 1,0% | 0,4% | 0,6% | 0,9% | 40 ans | 59% |
| 2024 | 1,7% | 1,2% | 1,0% | 1,0% | 0,6% | 1,1% | 40 ans | 62% |
| I1 | | | | | | | | |
| 2009 | 1,4% | 1,1% | 0,6% | 0,8% | 0,6% | 0,9% | 40 ans | 73% |
| 2014 | 1,0% | 1,2% | 1,0% | 0,7% | 0,8% | 0,9% | 42 ans | 68% |
| 2024 | 0,7% | 1,2% | 0,6% | 0,4% | 0,5% | 0,7% | 40 ans | 71% |
| I2 | | | | | | | | |
| 2009 | 1,3% | 0,8% | 0,8% | 0,8% | 0,6% | 0,9% | 41 ans | 64% |
| 2014 | 1,2% | 1,1% | 0,9% | 0,6% | 1,0% | 1,0% | 43 ans | 63% |
| 2024 | 0,7% | 0,7% | 0,4% | 0,5% | 0,3% | 0,5% | 41 ans | 63% |
| I3 | | | | | | | | |
| 2009 | 1,1% | 1,0% | 0,7% | 0,9% | 0,7% | 0,9% | 41 ans | 64% |
| 2014 | 0,9% | 1,3% | 0,8% | 0,7% | 0,4% | 0,8% | 41 ans | 63% |
| 2024 | 1,4% | 1,7% | 1,5% | 1,7% | 1,0% | 1,5% | 43 ans | 55% |

Tableau A2: Estimation de la prévalence par groupe d'âge et par scénario envisagé

| Prévalence | 18-29 ans | 30-39 ans | 40-49 ans | 50-59 ans | 60-69 ans | Total | Age moyen | R0 |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|-----|
| S0 | | | | | | | | |
| 2009 | 4% | 14% | 25% | 29% | 23% | 19% | 50 | 1,5 |
| 2014 | 5% | 14% | 25% | 33% | 29% | 22% | 51 | 1,5 |
| 2024 | 7% | 17% | 25% | 36% | 40% | 25% | 52 | 1,4 |
| T1 | | | | | | | | |
| 2009 | 4% | 13% | 24% | 28% | 21% | 18% | 50 | 1,3 |
| 2014 | 5% | 13% | 21% | 31% | 27% | 20% | 51 | 1,4 |
| 2024 | 6% | 16% | 24% | 30% | 37% | 23% | 52 | 1,3 |
| T2 | | | | | | | | |
| 2009 | 4% | 13% | 24% | 29% | 23% | 18% | 51 | 1,1 |
| 2014 | 4% | 13% | 22% | 31% | 30% | 20% | 52 | 1,4 |
| 2024 | 5% | 16% | 24% | 31% | 37% | 23% | 52 | 1,4 |
| I1 | | | | | | | | |
| 2009 | 4% | 13% | 27% | 30% | 22% | 19% | 50 | 1,4 |
| 2014 | 5% | 14% | 25% | 34% | 31% | 22% | 52 | 1,3 |
| 2024 | 4% | 13% | 21% | 31% | 38% | 22% | 53 | 1,0 |
| I2 | | | | | | | | |
| 2009 | 5% | 15% | 24% | 29% | 22% | 19% | 50 | 1,4 |
| 2014 | 6% | 15% | 24% | 32% | 30% | 21% | 51 | 1,4 |
| 2024 | 3% | 13% | 21% | 29% | 36% | 20% | 53 | 0,8 |
| I3 | | | | | | | | |
| 2009 | 4% | 13% | 26% | 29% | 23% | 19% | 50 | 1,4 |
| 2014 | 5% | 15% | 24% | 34% | 29% | 21% | 51 | 1,2 |
| 2024 | 8% | 22% | 28% | 38% | 44% | 28% | 51 | 1,6 |