4

Dépistage et nouvelles méthodes de prévention de l'infection par le VIH

DÉPISTAGE

Lorsque les premiers tests de dépistage du VIH sont apparus en 1985, les caractéristiques particulières de l'infection par le VIH, son pronostic péjoratif, les possibilités thérapeutiques initialement limitées et un bénéfice individuel imperceptible ont contribué à fonder le système mis en place sur des principes spécifiques, largement dérogatoires par rapport au cadre habituel de la lutte contre les maladies transmissibles.

La forte stigmatisation initiale a aussi contribué à créer l'« exceptionnalisme » du VIH/Sida qui a été marqué par une attention très importante pour le droit des personnes. Cela s'est traduit par l'importance donnée au consentement éclairé, le respect de la confidentialité, la responsabilisation individuelle soutenue par un *counselling* devenu essentiel.

Aujourd'hui, le bénéfice d'une stratégie optimale du dépistage se situe :

– au niveau individuel, par une morbidité et une espérance de vie que l'on peut espérer équivalente à la population générale à condition que la prise en charge soit précoce ;

– au niveau collectif, par une probabilité de voir se modifier le comportement à risque plus forte chez ceux qui se savent contaminés que chez ceux qui l'ignorent, et par la réduction de la transmission de ceux qui sont traités.

Les enjeux du dépistage sont :

– d'augmenter son acceptabilité ;

– d'accroître le nombre de personnes contaminées dépistées ;

– d'augmenter la proportion des personnes testées qui reçoivent leurs résultats ;

– de diminuer le délai entre la contamination et le diagnostic ;

– enfin, de diminuer le nombre de personnes contaminées qui ne reçoivent pas les soins appropriés.

Enjeux du dépistage : le contexte épidémiologique

Les données épidémiologiques nous permettent d'appréhender le nombre de personnes contaminées à dépister, ainsi que la fraction de ceux qui ne reçoivent pas les soins appropriés.

Prévalence et nombre de personnes infectées ignorant leur séropositivité

Selon les méthodes de calcul (rétrocalcul ou méthode directe), la prévalence de l'infection par le VIH en France est estimée entre 113 000 et 141 000 personnes à la fin de 2007, avec 5 200 nouvelles infections (ANRS AC23) et 1 700 décès (Mortalité 2000) par an. Le

nombre de patients suivis est estimé entre 83 000 et 100 000[1]. Ainsi, le nombre de personnes infectées qui ne connaîtraient pas leur infection par le VIH ou qui ne se font pas suivre peut être estimé aux alentours de 36 000, avec un intervalle plausible de 13 000 et 58 000 personnes.

Surveillance de l'infection par le VIH et du Sida au 30 juin 2007[2]

Le nombre de cas d'infection par le VIH diagnostiquées en 2006 et déclarées au 30 juin 2007 est de 3 718. Après prise en compte du délai de déclaration et de la sous-notification (il est estimé que 36 p. 100 des cas diagnostiqués en 2006 ne sont pas notifiés), le nombre de nouveaux diagnostics est estimé à 6 300 en 2006, il était de 7 000 en 2004 et de 6 700 en 2005.

Il ne faut pas confondre ces estimations de nouveaux diagnostics avec le nombre de nouvelles infections. En effet, la proportion d'infection récente (< 6 mois) parmi les patients nouvellement diagnostiqués est estimée à 23 p. 100 et la proportion des patients diagnostiqués alors qu'ils sont au stade Sida est de 14 p. 100. Le premier motif de dépistage reste la présence de signes cliniques ou biologiques (pour 25 p. 100 des femmes et 35 p. 100 des hommes en 2006). Dans ce contexte, la baisse du nombre de nouveaux diagnostics en 2006 n'est pas en faveur d'une diminution de l'épidémie. En d'autres termes, pour diminuer le nombre de personnes infectées qui l'ignorent, il est attendu que le nombre de nouveaux diagnostics augmente.

Les personnes qui découvrent leur séropositivité VIH en 2006 sont en majorité contaminées par rapports hétérosexuels ; cependant, leur nombre diminue entre 2003 et 2006 (sauf chez les hommes de 45 ans et plus et les femmes de 60 ans et plus). La transmission du VIH par rapports homosexuels reste active et, en 2006, ce mode de contamination représente plus de quatre découvertes de séropositivité sur dix chez les hommes et est le seul pour lequel le nombre de découvertes ne diminue pas. La proportion d'infections récentes plus élevée que pour les autres modes de contamination (39 versus 16 p. 100) reflète un recours plus élevé au dépistage dans cette population, mais aussi une incidence plus élevée ; cependant, cette proportion, stable jusqu'en juin 2006, a diminué au cours des deux derniers semestres. Il n'y a pas de signe de reprise de la transmission du VIH chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

En 2006, le statut sérologique était inconnu chez 46 p. 100 des personnes pour lesquelles un diagnostic de Sida a été porté.

Nombre de dépistages en France [4]

En 2006, le nombre de sérologies VIH réalisées par la totalité des laboratoires est estimé à 5 millions (dont les trois quarts en ville). Globalement, 8 p. 100 des sérologies sont effectuées dans le cadre d'une consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG). Le nombre de sérologies VIH a diminué entre 2005 et 2006 (–4 p. 100). Néanmoins, ce nombre a globalement augmenté sur la période 2001-2006, compte tenu du pic important observé en 2005 (+8 p. 100 par rapport à 2004). Le nombre de sérologies VIH effectuées en 2006 rapporté à la population est de 80 pour 1 000 habitants pour l'ensemble de la France. Il est plus élevé en Guyane (146 pour 1 000), en Guadeloupe (136), en Martinique (126), en Île-de-France (109) et en PACA (106) que dans les autres régions (entre 55 et 84 pour 1 000 en métropole, 88 pour 1 000 à La Réunion). Cela situe la France parmi les pays européens dans lesquels le taux de dépistage réalisé par habitant est le plus élevé après la fédération de Russie (130), le Portugal (87), au même niveau que l'Autriche (80) et devant la Belgique (55) (http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/AIDS/Factsheet.htm).

---

(1) Sur la base d'une couverture de 50 à 60 p. 100 de la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (ANRS CO4 FHDH).

(2) Institut du veille sanitaire, situation du VIH-Sida en France. Données au 30 juin 2007 [4].

La proportion de sérologies confirmées positives pour 1 000 sérologies réalisées est estimée à 2,2 en 2006. Elle est plus élevée pour les sérologies effectuées dans un cadre anonyme (CDAG) : 3,5 pour 1 000. Elle varie selon les régions : beaucoup plus élevée en Guyane (14,2 pour 1 000), en Guadeloupe (6,4), en Île-de-France (4,5) et en Martinique (3,2) que dans les autres régions (entre 0,4 et 1,6 pour 1 000). La proportion de sérologies positives a diminué en 2005-2006 (2,2 pour 1 000 sérologies) par rapport aux années 2001-2004 (entre 2,3 et 2,4 pour 1 000, $p < 10^{-4}$).

Retard à la prise en charge

Dans les pays industrialisés, depuis 1996, l'accès aux multithérapies a considérablement amélioré le pronostic clinique des patients séropositifs pour le VIH en réduisant le risque de survenue des événements classant Sida. Au stade avancé de la maladie (stade Sida ou CD4 < 200/mm^3), l'espérance de vie est plus courte, justifiant la recommandation d'un traitement antirétroviral à ce stade. Cependant, de nombreux patients accèdent aux soins à ce stade avancé, et donc tardivement, ce qui constitue une perte de chances.

En France, en 2006, malgré une activité de dépistage importante, il existe un retard à l'accès à une prise en charge à l'hôpital puisque 33,3 p. 100 des patients n'y accèdent qu'à un stade avancé (Sida ou CD4 < 200//mm^3) [5]. Ce retard concerne deux types différents de patients :

– certains d'entre eux ont retardé leur accès aux soins après leur diagnostic d'infection (7,8 p. 100) ;

– d'autres, le cas le plus fréquent (25,5 p. 100), ont été dépistés peu de temps avant leur entrée dans le système de soins, mais longtemps après leur infection. Comme le montre la figure 4-1, avant l'arrivée des multithérapies, en 1995, 44,8 p. 100 des patients étaient pris en charge à l'hôpital à un stade avancé, 27 p. 100 connaissaient leur diagnostic et 17,8 p. 100 l'ignoraient. Ainsi, si l'arrivée des multithérapies a été associée à une diminution

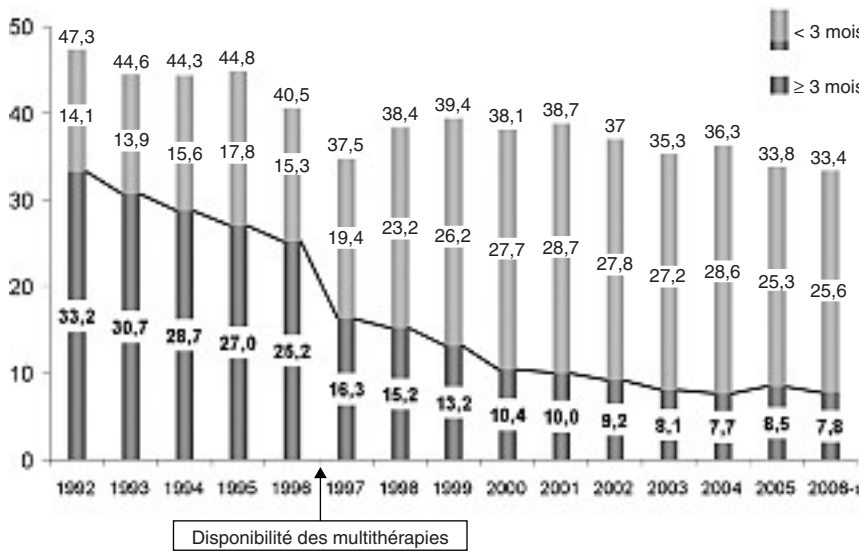

Figure 4-1 Pourcentage de patients ayant le SIDA ou avec un taux de CD4 inférieur ou égal à 200/mm^3 lors de la prise en charge à l'hôpital et dont le diagnostic d'infection par le VIH date de plus ou moins de 3 mois.

de la catégorie des patients qui connaissaient leur diagnostic mais n'étaient pas suivis à l'hôpital, la proportion des patients diagnostiqués à un stade avancé a augmenté depuis 1995 (ANRS CO4 FHDH). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude ANRS EP12 VESPA [3], dans laquelle le taux de prise en charge tardive chez les patients diagnostiqués depuis 1996, avec la même définition (Sida ou CD4 < 200//mm^3), était de 33,1 p. 100.

Dans ANRS CO4 FHDH, les facteurs associés à une prise en charge tardive sont l'âge (odds-ratio [OR] = 3,4 pour les sujets de plus de 60 ans versus ceux de moins de 30 ans), le sexe et l'origine géographique (OR = 1,4 pour les femmes originaires d'Afrique subsaharienne, 1,6 pour les hommes non originaires d'Afrique subsaharienne et 1,9 pour les hommes originaires d'Afrique subsaharienne, comparés aux femmes non originaires d'Afrique subsaharienne). Enfin, tous les groupes de transmission sont pris en charge plus tardivement que les homosexuels (OR = 1,5).

Alors que des multithérapies sont rapidement prescrites aux patients pris en charge tardivement, ceux-ci présentent une surmortalité par rapport aux autres patients, particulièrement importante les six premiers mois (OR = 13,2) et qui persiste les quatre premières années de leur prise en charge, en particulier pour les patients pris en charge au stade de Sida [5].

Il est difficile d'appréhender la prise en charge tardive dans les données de surveillance de la séropositivité, puisque le taux de CD4 n'était pas recueilli jusqu'en 2008. De ce fait, le retard au dépistage est évalué par confrontation des résultats de surveillance du VIH et du Sida. Les dépistages les plus tardifs (diagnostic simultané VIH et Sida) peuvent être rapportés soit au nombre de découvertes de séropositivité, soit au nombre de cas de Sida, ce qui donne des proportions très différentes. Ainsi, 14 p. 100 des personnes qui découvrent leur séropositivité en 2006 sont au stade de Sida et 46 p. 100 des patients au stade Sida ignorait leur séropositivité.

Le retard au dépistage dépend du mode de contamination et de la nationalité : il est moins fréquent chez les homosexuels à la fois parmi ceux qui découvrent leur séropositivité en 2006 (8 p. 100) et ceux qui développent un Sida en 2006 (35 p. 100). Chez les hétérosexuels, parmi ceux qui développent un Sida en 2006, le dépistage tardif est plus fréquent, tant chez les Africains (56 p. 100) que chez les Français (50 p. 100), mais il y a une amélioration récente probable du recours au dépistage chez les Africains : dépistage tardif plus rare chez les Africains (14 p. 100) que chez les Français (19 p. 100) parmi les personnes qui découvrent actuellement leur séropositivité.

Face à ces données, il est nécessaire d'intensifier le dépistage dans les régions à forte prévalence et d'adapter les outils du dispositif dédié au dépistage afin, justement, de mieux dépister.

Stratégies de dépistage

Les stratégies de dépistage en France reposent aujourd'hui sur quatre principes :

– une proposition d'un test de dépistage devant plusieurs types des situations : la prise de risque sexuel ; lors du diagnostic de certaines pathologies (la tuberculose, les IST) ; enfin au cours de certains événements de vie (bilan prénuptial, suivi de grossesse ou interruption de grossesse). Il est théoriquement proposé au moment d'une incarcération dans le cadre d'un bilan de santé. Le test n'est obligatoire que pour les dons du sang, d'organes, de tissus, de cellules, de gamètes et de lait ;

– un dispositif de dépistage spécialisé centré sur les centres de dépistages anonymes et gratuits (CDAG) où il est possible de se faire dépister gratuitement et de manière anonyme. Il existe, en 2008, 180 CDAG hospitaliers et 159 CDAG extrahospitaliers. La liste exhaustive des CDAG est disponible sur le site de SIDA INFO SERVICE. Mais il est aussi possible de se faire dépister dans les centres de dépistage et de diagnostic des IST (CIDDIST), qui sont souvent couplés avec les CDAG, les centres de protection maternelle et infantile (PMI) et les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) ;

– un cadre de prescription fondé sur l'information et le consentement de la personne chez qui le dépistage est proposé et sur une pratique de conseil pré- et post-test, appelée *counseling*. La prescription d'un test de dépistage et le rendu des résultats sont considérés comme des moments propices pour aborder la vie affective et sexuelle, la question des pratiques et des moyens de prévention (prévention primaire), mais aussi pour inscrire la personne séropositive dans une démarche de soins (prévention secondaire) ;

– l'utilisation de deux tests ELISA.

Cette stratégie globale de dépistage a été ponctuée par des campagnes d'information et d'incitation au dépistage régulières menées par l'INPES et les associations de lutte contre le Sida. Mais les principes sont restés les mêmes. Devant le constat de données épidémiologiques qui évoluent peu au fil des années – un nombre élevé de personnes qui ne connaitraient pas leur infection (estimé à 36 000 en 2006) et un nombre élevé de prises en charge de l'infection par le VIH à un stade tardif (33 p. 100 en 2006) –, de nombreux experts pensent qu'il convient aujourd'hui de faire évoluer les stratégies. Le Conseil national du Sida a rendu un rapport sur cette question en novembre 2006 [1] et proposait de changer de paradigme de dépistage afin d'identifier plus de personnes infectées par le VIH asymptomatiques et au stade le plus précoce possible. La HAS doit rendre, à l'automne 2008, des recommandations sur ce sujet.

Il convient de réinterroger les principes de dépistage au regard :

– des *données épidémiologiques*. C'est alors la différenciation des stratégies de dépistage qui est posée en fonction des zones de prévalence (la prévalence en France n'est pas la même d'une région à l'autre, d'un département à l'autre) et en direction des populations les plus exposées (homosexuels, population originaire d'Afrique subsaharienne, population carcérale…) ;

– des *nouveaux tests de dépistage*, plus sensibles et plus spécifiques, qui laissent envisager pour la pratique courante le recours à une seule technique ELISA ;

– de la *mise sur le marché de tests rapides* (recherche d'anticorps anti-VIH). Ils permettent d'offrir des délais de rendu très courts, dans certaines circonstances de renforcer la confidentialité et d'intégrer le dépistage dans des actions de proximité en direction de populations spécifiques. Ils permettent une meilleure acceptation du test et augmentent la proportion des personnes testées auxquelles le résultat est communiqué ;

– des *stratégies de dépistage développées aux États-Unis*. Dans ce pays est promue une stratégie de dépistage généralisée dans les territoires ayant une prévalence supérieure à 0,1 p. 100 des infections par le VIH non dépistées [8], qui a été montrée coût/efficace. Le test est banalisé avec une proposition systématique soumise à l'accord de la personne et est recommandé au moins une fois par an lors de tout recours aux soins ;

– enfin, de la *mise en place des nouvelles coordinations régionales* : les COREVIH. Ils représentent un outil pour réinterroger au niveau local les stratégies en place : offre de dépistage, fonctionnement des CDAG, mise en place de programmes spécifiques de dépistage en direction des populations les plus exposées, utilisation des tests rapides, besoin d'études ad hoc…

Les éléments suivants paraissent aujourd'hui importants.

1. *Développer les propositions de dépistage dans les zones de forte prévalence et en direction des populations les plus exposées*.

• Quatre régions, en France, sont très touchées par l'épidémie par le VIH : les DFA, notamment la Guyane et la Guadeloupe, l'Île-de-France et la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur. Les COREVIH de ces régions doivent impérativement développer des programmes spécifiques de dépistage lors du recours au soins de quelque nature qu'il soit, indépendamment de la recherche de comportements à risque, intégrant de multiples dimensions : la nécessaire banalisation du test (*voir* plus loin), le recours aux tests rapides dans certaines circonstances, la mobilisation des CDAG, CIDDIST, PMI, CPEF, la sensibilisation de l'ensem-

ble des médecins, l'organisation avec l'INPES de campagnes régionales grand public et ciblées sur les populations les plus exposées, le rôle des associations de lutte contre le Sida.

• Les actions à mener en direction des populations les plus exposées méritent aussi de faire l'objet, dans chaque COREVIH, de discussion et de définition de programmes.

S'agissant des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), compte tenu de la prévalence dans ce groupe et du niveau des pratiques de protection, les propositions de tests doivent être régulières et systématiques. Elles permettent de renforcer les messages de prévention et d'aborder la question de la sexualité et des prises de risque, tout en sachant que les stratégies de prévention ne peuvent être que globales et associer l'ensemble des acteurs

S'agissant des personnes originaires d'Afrique subsaharienne, plusieurs actions exemplaires peuvent être soulignées :

– celle de propositions de bilan de santé intégrant le test de dépistage du VIH qui a le mérite de ne pas stigmatiser cette population, à l'image de ce qui est fait dans les centres d'accueil des demandeurs d'asile, au COMEDE. Cela pourrait être proposé aussi dans les permanences d'accès aux soins des hôpitaux où consultent de nombreuses personnes originaires d'Afrique subsaharienne ;

– celle de dépistage hors les murs menés par certains CDAG, qui a souligné l'intérêt de cette démarche [6] ;

– d'autres mériteraient d'être explorées comme celles de proposer un dépistage au conjoint des femmes enceintes.

Une circulaire DGS/DHOS du 23 octobre 2007 relative à la prise en charge des patients migrants/étrangers en situation de vulnérabilité présente une synthèse des principaux dispositifs facilitant l'accès à la prévention, au dépistage et aux soins du VIH/Sida pour les publics migrants/étrangers en situation de vulnérabilité. Quelques informations pratiques y sont délivrées, destinées aux services de maladies infectieuses ainsi qu'à tout service hospitalier accueillant une population migrante/étrangère qui doit être sensibilisée, à chaque occasion, aux questions de prévention, de dépistage et d'accès aux soins précoces pour le VIH/Sida. Le recours à un interprète professionnel ne doit pas être négligé, en rappelant que les interprètes sont formés et soumis à un strict respect de la confidentialité et du secret professionnel.

Pour les personnes en situation de précarité, les propositions de bilan de santé intégrant le test de dépistage du VIH doivent être très largement développées dans les PASS et les lieux de soins des associations humanitaires ou caritatives. Des campagnes de dépistage hors les murs peuvent ici aussi être envisagées

Enfin, s'agissant de la population carcérale, la seule proposition de dépistage à l'entrée en détention est utile, mais reste très insuffisante. Les actions de CDAG en détention ont amélioré l'offre de dépistage mais ont leurs limites, tant la stigmatisation et la discrimination que subissent les personnes séropositives sont grandes. Il est nécessaire de développer de nouveaux programmes expérimentaux qu'il reste à déterminer : intégrer les offres de dépistage (VIH, hépatites, IST…) dans des bilans de santé, renouveler l'offre de dépistage tout au long du séjour en détention. Il est important de s'assurer du consentement explicite de la personne détenue avant d'effectuer un ou des tests de dépistage.

2. *Banaliser les pratiques de dépistage*.

La pratique de *counseling* ou de conseils pré- et post-test apparaît pour beaucoup comme un possible frein aux propositions de tests, notamment en médecine générale. Aborder la vie sexuelle avec un patient est difficile ; c'est souvent vécu comme intrusif et les médecins traitants n'ont pas toujours le temps. Une certaine forme de banalisation du test, sous réserve de l'acceptation explicite du test par le patient, inciterait probablement les médecins traitants ou les médecins des urgences à proposer le test de manière plus fréquente. Les tenants du *counseling* y voient une forme d'abandon des messages de prévention primaire proposée à ceux qui bénificient du test. Pourtant, des travaux ont souligné les limites de ces messages sur les attitudes de prévention chez les personnes

séronégatives [9]. Dans la pratique, la plupart des perscripteurs n'ont pas la formation et donc pas la compétence pour réaliser ce *counseling*. Une proposition d'orientation systématique vers des structures qui ont cette formation et cette compétence, y compris des structures associatives, devrait être promue.

Toutefois la banalisation du test ne signifie pas pour autant l'abandon des stratégies de *counseling* qui apparaissent utiles dans les lieux de dépistage spécialisés (CDAG, CIDDIST). Ces centres font souvent face à des personnes ayant des pratiques sexuelles à risque, chez qui le renforcement des messages de prévention apparaît important. De même, le *counseling* reste nécessaire lorsqu'il existe une démarche volontaire pour se faire tester et, bien entendu, lorsque le résultat est positif.

Dans la pratique, la plupart des prescripteurs n'ont pas la formation et donc, pas la compétence pour réaliser ce *counseling*. Une proposition d'orientation systématique vers des structures qui ont cette formation et cette compétence, y compris des structures associatives, devrait être promue.

3. *Recourir dans certaines situations aux tests rapides*.

Ces tests présentent des avantages importants en termes de rendu de résultats, d'acceptabilité et de confidentialité lorsqu'ils sont réalisés en face à face avec le patient dans un lieu non spécialisé. Ils présentent cependant une limite de sensibilité pendant la période de séroconversion (c'est-à-dire pendant les premières semaines de l'infection) ; cette limite doit être connue des acteurs de santé qui seront amenés à utliser les tests rapides. En cas de résultat négatif, il faudra informer le patient que ce test n'est fiable que s'il n'a pas eu de prises de risque sexuel dans les trois mois qui ont précédé la date du prélèvement.

L'utilisation des tests rapides en CDAG ou dans les CIDDIST permettrait de réduire le nombre de résultats non rendus et probablement d'augmenter la clientèle par une prestation nouvelle et plus réactive. Dans la récente étude d'un CDAG parisien dans et hors les murs, 8 p. 100 ne venaient pas chercher leurs résultats en CDAG et 34 p. 100 lorsque le dépistage avait lieu hors les murs [6].

Les tests rapides pouraient aussi permettre d'envisager de nouvelles stratégies comme le dépistage au cabinet du médecin dans des zones ne disposant pas de laboratoire de biologie à proximité (comme en Guyane, par exemple) ou le dépistage par des structures associatives accueillant les populations les plus exposées au VIH. Il est souhaitable que ces stratégies soient débattues dans les commissions ad hoc des COREVIH.

4. *Faire évoluer les dispositifs spécifiques de CDAG et de CIDDIST*.

À leur création, les CDAG ont été mis en place dans des établissements de santé ou dans des dispensaires antivénériens (DAV) dans tous les départements français, sous la tutelle des collectivités territoriales, pour accueillir, informer, tester et orienter les consultants. Il s'agissait aussi de répondre à une demande de dépistage anonyme et gratuit qui s'effectuait par le biais du don du sang, détournant ainsi la vocation des centres de transfusion sanguine et augmentant considérablement le risque résiduel de transmission du VIH par la transfusion.

Depuis 2000, la recrudescence de certaines IST (syphilis, lymphogranulomatose vénérienne, gonococcies…), en particulier dans des populations touchées par le VIH, et le constat de leur prise en charge hétérogène sur l'ensemble du territoire ont amené à réorganiser la politique de lutte contre les IST. Ainsi la loi relative aux libertés et responsabilités locales du 13 août 2004 a-t-elle redonné à l'État la compétence de lutte contre les IST afin de définir une politique cohérente avec la thématique VIH-Sida et d'assurer une mise en œuvre locale homogène de priorités définies au niveau national. Cette modification législative a abouti à la création des CIDDIST qui sont soit gérés par les collectivités territoriales par convention avec l'État, soit implantés dans des services hospitaliers ou centres de santé habilités par les DDASS.

Un état des lieux réalisé en 2007 sur l'ensemble du territoire (métropole et DOM) a permis de recenser 382 sites se répartissant en 108 CDAG, 30 CIDDIST et 244 ayant une

activité CDAG et CIDDIST. Cent quatre-vingt-quatre de ces consultations ont une implantation extrahospitalière. Douze départements n'ont pas encore de CISDDIST. La liste des consultations de dépistage est disponible sur le site de SIDA INFO SERVICE.

Bien que les consultations dans ces lieux représentent une faible partie de l'activité de dépistage en France (8 p. 100 des tests réalisés en 2006), la proportion de tests positifs (3,9 p. 1000) y est deux fois plus élevée que dans les autres lieux de dépistage et la part des sérologies positives en CDAG représente 11 p. 100 de la totalité des sérologies positives en France (InVS).

L'anonymat proposé systématiquement démarque les CDAG des autres lieux dans lesquels on peut se voir proposer un dépistage du VIH (médecine générale, gynécologues, services hospitaliers, laboratoires d'analyse et de biologie médicale…). Ce principe, bien que recherché par certaines personnes, n'apparaît pas toujours favorable à la continuité des soins. Rendre possible la levée de l'anonymat lors de la consultation médicale permettrait d'orienter rapidement vers une structure de soin en cas de sérologie VIH positive. Par exemple, un rendez-vous serait pris auprès de la structure de soin qui confirmerait ensuite, le cas échéant, que le patient s'y est rendu. Éventuellement, le patient pourrait être accompagné à sa première visite, s'il le souhaite. La levée d'anonymat donnerait aussi aux CDAG la possibilité de participer à la prise en charge des accidents d'exposition, de fournir un traitement post-exposition (TPE) et d'initier un suivi si la situation s'y prête. Toutefois, comme le précise la circulaire DGS/DH/DSS n° 98-423 du 9 juillet 1998 relative aux missions et aux objectifs des CDAG, « l'anonymat ne doit pas être conçu comme une contrainte mais comme une protection de la personne. L'anonymat doit pouvoir, avec l'accord de la personne ou à sa demande, évoluer vers un travail personnalisé protégé par le secret médical ».

Dans cette même circulaire, il est précisé qu'une des missions des CDAG est de faciliter l'accès au dépistage pour les personnes précarisées et les personnes vulnérables au risque, notamment « par des actions hors les murs ou tout autre moyen de donner du sens à la démarche de dépistage ou de la faciliter ». C'est ainsi que les CDAG doivent orienter principalement leur action vers les populations à forte prévalence, y compris dans les régions à plus faible prévalence, ainsi que vers les populations qui ont des difficultés d'accès aux soins.

L'État ayant maintenant la responsabilité des CDAG, financés par l'assurance maladie, et des CIDDIST, qu'il finance directement, il semble opportun de faire évoluer ce dispositif vers une organisation intégrée en une seule structure, ayant un seul mode de financement, un seul bilan d'activité et une mission large de prévention et de dépistage du VIH, des hépatites et des IST. Dans certaines circonstances, ces structures devraient pouvoir assurer une prise en charge ambulatoire, comme c'est déjà le cas pour les IST.

Pour atteindre ces nouveaux objectifs, ces structures auront besoin d'une allocation de moyens financiers à la hauteur de leurs besoins, et non pas en fonction d'enveloppes limitées et concurrentielles telles que les MIG.

Tests de dépistage et de diagnostic biologique

Selon l'arrêté du 4 février 1994, le dépistage des anticorps anti-VIH doit être réalisé sur chaque sérum, par deux techniques différentes dont au moins un test ELISA (arrêté du 4 février 1994, modifiant l'arrêté du 3 avril 1985, fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale ; www.legifrance.gouv.fr) Des tests rapides peuvent être utilisés mais toujours en association avec un test ELISA. Le test ELISA peut ne détecter que les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 ; des test récents sont dits combinés car ils permettent de détecter aussi l'antigène p24. Le test de confirmation, Immunoblot ou Western-blot, sera réalisé sur le premier ou deuxième échantillon prélevé pour écarter toute erreur d'identification. En fonction des résultats ou de la suspicion de syndrome de primo-infection, des analyses supplémentaires peuvent être réalisées telles que la quantification de l'ARN VIH plasmatique. La plupart des autres pays n'utilisent qu'un seul test de dépistage. En 2000, un groupe d'experts de l'ANAES a recommandé que la stratégie utilisée en France soit réévaluée (ANAES, « Stratégies du

diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez le sujet de plus de 18 mois, à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et les donneurs d'organes ou de tissus », www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf) , recommandation réitérée par le CNS en 2006, qui, de plus, proposa l'élargissement des conditions d'utilisation des tests rapides après évaluation et validation par les autorités compétentes. Les performances de l'utilisation d'un ou de deux tests de dépistage VIH ont été évaluées sur 37 530 sérums, incluant 35 sérums de séroconversions, dans trois laboratoires de Virologie [2]. Trois tests ELISA combinés (détection des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24) et trois tests ELISA anticorps anti-VIH ont respectivement été utilisés dans cette étude. La sensibilité des tets Ac-Ag a été de 100 p. 100, celle des tests Ac était comprise entre 98,92 et 99,53 p. 100. De plus, la spécificité est significativement meilleure quand un seul test Ac-Ag est utilisé comparativement à la stratégie comportant deux tests ELISA utilisé en parallèle. Ces résultats montrent que l'utilisation d'un seul test combiné Ag-Ac est une stratégie sensible, spécifique et moins coûteuse que la stratégie actuellement utilisée en France. Parmi les 26 échantillons de séroconversions qui furent testés par un test rapide, agréé à l'AP-HP, 18 furent positifs et 8 négatifs.

Selon la version révisée des STC (spécifications techniques communes) de l'IVD Group (Groupe de diagnostic in vitro au sein de l'Union européenne) récemment adoptée et en instance de publication, les trois critères déterminants pour considérer un test rapide sont : a) la possibilité d'être réalisé auprès du patient (donc pas forcément en laboratoires d'analyses médicales) ; b) la possibilité de les utiliser en tests unitaires ; c) le fait qu'il n'y ait pas d'automatisation. Les tests rapides peuvent être réalisés sur différents fluides biologiques dont le plasma, le sérum, le sang total (en cas de recueil par microponction au bout du doigt) et la salive. Il faut souligner que, si la qualité technique (sensibilité, spécificité) des tests rapides est comparable à celle des tests ELISA détectant les anticorps anti-VIH, ils sont moins sensibles que les ELISA combinés en cas de prélèvement effectué durant la phase de séroconversion. C'est la raison pour laquelle ils sont déconseillés ou proscrits dans les cas de prise de risque datant de moins de 3 mois. L'Afssaps recense onze tests rapides ayant reçu le marquage CE, dont sept sont distribués en France, où ils sont utilisés par des laboratoires d'analyses médicales publics et privés comme l'un des deux tests prévus par la réglementation. Les tests rapides ne doivent pas être confondus avec les autotests (*home tests*), dont aucun à ce jour n'a reçu d'AMM aux États-Unis ou de marquage CE en Europe. Leur usage a été récusé par un avis conjoint du Comité national d'éthique et du Conseil national du Sida. Des produits qualifiés d'autotests (qui sont uniquement des tests rapides) sont toutefois disponibles sur internet. L'absence d'évaluation de la qualité de ces réactifs impose de ne pas en recommander l'usage aux patients et de les inciter à s'orienter vers les structures de dépistage.

La HAS devrait rendre un avis, à l'automne 2008, sur la pertinence de l'utilisation de deux tests de dépistage du VIH et celle d'utiliser les tests rapides dans les différentes stratégies de dépistage.

NOUVELLES MÉTHODES DE PRÉVENTION

La prévention a été essentiellement fondée jusqu'à présent sur l'incitation aux modifications de comportement. Les interventions proposées ont été centrées sur des messages tels que l'utilisation de préservatifs, l'abstinence, le report du premier rapport, la diminution du nombre de partenaires et, chez les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse, l'usage de seringues stériles ou des stratégies de substitution.

Cependant, les interventions fondées sur ces programmes de modification des comportements, y compris la promotion de l'abstinence, n'ont pas montré de modification substantielle des comportements à risque à moyen terme, ni surtout de bénéfice sur la progression de l'épidémie.

D'autres méthodes sont donc actuellement explorées.

Circoncision masculine

Trois études récentes, contrôlées et randomisées, ont révélé une réduction du risque de transmission de la femme à l'homme de 50 à 60 p. 100 chez les hommes adultes circoncis [10-12].

Ces résultats ont conduit l'Organisation mondiale de la santé à promouvoir la circoncision masculine dans les pays à forte prévalence. Cependant, ces études réalisées dans un environnement très spécifique, sur des durées relativement courtes, sans impact direct sur les femmes, et dont l'application en situation réelle pose de nombreux problèmes techniques, culturels et éthiques, font courir le risque d'une modification des pratiques sexuelles annulant son bénéfice potentiel [13]. En aucun cas, cette pratique n'a démontré le moindre bénéfice dans la prévention des relations sexuelles entre hommes. Elle ne se substitue donc pas aux autres méthodes préconisées et ne concerne en aucun cas les pays industrialisés.

Traitement des infections sexuellement transmissibles

Il est démontré que la présence d'infections sexuellement transmissibles augmente significativement le risque de transmission du VIH [14], ce qui impose de les dépister et de les traiter. Cependant, les études cliniques n'ont, à ce jour, pas démontré l'intérêt du traitement de ces infections pour prévenir l'infection par le VIH [15-18]. Un essai récent proposant une prévention secondaire des infections herpétiques n'a pas démontré de bénéfice sur la prévention de la contamination par le VIH [19].

Vaccin anti-VIH

La mise à disposition d'un vaccin permettant d'éviter la contamination par le VIH serait une condition indispensable afin de réduire largement l'extension de l'épidémie. Cependant, les tentatives pour développer un vaccin préventif sont actuellement dans l'impasse. À ce jour, les essais cliniques de phase III se sont révélés être des échecs [20, 21]. On a même pu observer une tendance à une augmentation du risque de contamination VIH chez les personnes ayant reçu le vaccin, particulièrement dans un essai de vaccin contenant un vecteur adénoviral. Le délai avec lequel un vaccin pourrait être disponible reste impossible à préciser.

Microbicides

L'utilisation des microbicides de différente nature (nonoxynol, sulfate de cellulose…) a été proposée pour éviter la transmission du VIH. L'ensemble des essais réalisés avec différents produits ont échoué, sans doute à cause de l'effet irritant de ces microbicides. Au contraire, il a été constaté une augmentation du risque d'infection liée à l'usage des microbicides [23-25]. Des études sont en cours sur des microbicides contenant des produits antirétroviraux. Leurs difficultés de réalisation et leur coût restent un obstacle.

Traitement de pré-exposition

Le bénéfice d'un traitement pré-exposition au SIV a été évoqué par la démonstration de la protection de singes Rhésus macaques lors d'injections sous-cutanées quotidiennes de ténofovir associé à l'emtricitabine [26]. Des essais cliniques réalisés chez des personnes indemnes d'infection par le VIH sont en cours et ont déjà démontré une tolérance satisfaisante [27]. Mais l'efficacité n'est à ce jour pas établie. Ces essais de traitement pré-exposition, qui concernent des populations ayant des pratiques à risque élevé, se révèlent difficiles à accomplir en raison de problèmes scientifiques, logistiques et politiques [28]. À ce jour, cette pratique ne peut être recommandée, tant au niveau individuel que vis-à-vis de populations exposées aux risques.

Utilisation du traitement antirétroviral et prévention de la transmission

Il n'existe aujourd'hui aucun doute sur le fait que le traitement antirétroviral a un effet bénéfique sur le risque de transmission du VIH. L'exemple le plus spectaculaire est celui de la prévention de la transmission entre la mère et l'enfant qui est supérieure à 99 p. 100 lorsque celle-ci bénéficie d'un traitement antirétroviral efficace.

Plusieurs types d'arguments épidémiologiques concourent à établir qu'il existe une réduction du risque de transmission des patients traités. La corrélation entre le niveau de charge virale et le risque de transmission est certainement établie [29].

D'autres études rétrospectives observationnelles confortent cette notion. Une étude rétrospective, réalisée sur 393 couples séro-différents hétérosexuels, comprenant trois périodes entre 1991 et 2002 met en évidence une réduction de 80 p. 100 du risque de transmission après l'introduction des combinaisons thérapeutiques actuelles [30]. Dans une étude observationnelle récente, sur 1 034 couples séro-différents dont 248 partenaires infectés recevant un traitement antirétoviral, 42 partenaires ont été contaminés dont seulement deux de ceux dont le partenaire infecté par le VIH recevait un traitement antirétroviral. Le risque d'être contaminé, lorsque le partenaire infecté par le VIH recevait un traitement antirétroviral, était de 0,19, et cette réduction persistait indépendamment de l'usage de préservatif [31]. Une étude similaire, réalisée chez des patients ougandais débutant un traitement antirétroviral, a montré une réduction de 98 p. 100 du risque de transmission avec une diminution de 45,7 à 1 transmission pour 1 000 personnes par an chez 454 des 926 participants ayant 2 ans de suivi [32]. Des études de cohortes ont également été réalisées, évaluant les bénéfices des traitements antirétroviraux. Une réduction de 60 p. 100 du nombre de cas de contamination par le VIH a été attribuée au traitement antirétroviral dans une cohorte homosexuelle masculine à San Francisco [33], et une réduction de 53 p. 100 des cas a également été mise en évidence à Taïwan à la suite de la mise à disposition de traitements gratuits à partir de 1997 [34]. Plus récemment, une étude au Canada a rapporté une réduction de 50 p. 100 des contaminations attendues [35].

Cependant, l'interprétation de ces données reste difficile car l'ensemble des éléments qui peuvent influer sur l'évolution de l'épidémie ne sont pas toujours pris en compte. L'intérêt individuel de la stratégie de réduction des risques par le traitement antirétroviral ne pourra être évalué que dans un essai randomisé en cours de recrutement. Son objectif est d'évaluer l'efficacité de deux stratégies de traitement dans la prévention de la transmission sexuelle du VIH chez 1 750 couples séro-différents (essai HPTN 052, www.hptn.org). Cet essai concerne des personnes infectées par le VIH ayant plus de 350 CD4/mm^3, qui sont randomisées pour recevoir un traitement immédiat, ou seulement lorsque le taux de CD4 est au-dessous de 350/mm^3, ou lorsque des symptômes se développent. Les résultats de cette étude ne seront cependant connus qu'à la fin de 2012.

Le bénéfice collectif que l'on peut escompter de la mise au traitement des personnes atteintes par le VIH a fait l'objet de nombreuses modélisations [36]. Dans certains de ces modèles, la mise au traitement antirétroviral pourrait même conduire à l'extinction de l'épidémie à partir des années 2050 [37]. Bien entendu, ces modèles dépendent de nombreux facteurs, dont, notamment, l'aptitude des systèmes de santé à dépister les personnes contaminées, le pourcentage de personnes traitées par rapport à celles qui sont contaminées, le moment où ce traitement est débuté, l'efficacité des traitements et l'intensité du relâchement des conduites de prévention. Ces modèles offrent des prédictions dans un éventail de possibilités larges, compte tenu des hypothèses qu'ils sous-tendent. Ils laissent cependant entendre que le traitement antirétroviral pourrait être le meilleur outil de contrôle de l'épidémie que nous ayons aujourd'hui à notre disposition. Ils méritent aussi d'être utilisés en tant qu'outils de recherche de santé publique ou pour faciliter l'interprétation des résultats de ces recherches.

L'ensemble des données disponibles à ce jour suggère un impact favorable de la mise au traitement antirétroviral sur l'extension de l'épidémie. Une réflexion sur la manière d'utiliser au mieux le traitement, comme un outil parmi d'autres des politiques de prévention, est donc

justifiée. Cela nécessiterait de mieux en mesurer l'impact sur les modifications des autres comportements préventifs ainsi que son coût/efficacité, en prenant en compte la tolérance.

Au total, les données permettant d'extrapoler la réduction du risque d'un niveau collectif à des situations individuelles restent trop préliminaires pour permettre des recommandations. Il apparaît donc prématuré à ce jour d'établir des recommandations individuelles, qui doivent continuer à promouvoir les méthodes de prévention éprouvées, notamment l'usage du préservatif (*voir aussi* Chapitre 6).

Encadré : prévention en milieu carcéral

La réforme des soins en milieu carcéral de 1994 a inscrit la prévention comme l'une des missions de base des équipes des UCSA. Les recommandations du rapport d'experts de 2002 et 2006 insistaient déjà sur l'importance de cette activité dans la population carcérale, particulièrement vulnérable. Des efforts constants sont à déployer pour :

– mettre en place ou maintenir des actions d'information et d'éducation sur les risques infectieux et rendre les préservatifs accessibles ;

– assurer le bon fonctionnement des stratégies de substitution des dépendances aux opiacées au sein des établissements pénitentiaires ;

– adapter les outils de prévention au milieu carcéral à l'aide de supports écrits en plusieurs langues et de supports non écrits. Lors des soins et des consultations, la traduction simultanée par des services spécialisés (par exemple, INTER SERVICE MIGRANTS[1]) est préférable à l'utilisation de surveillants et/ou de codétenus ;

– favoriser et évaluer des expériences de participation des personnes détenues aux actions de prévention, notamment en développant la formation de personnes relais et en favorisant l'approche par les pairs ;

– prévoir des relais de la prise en charge médicale afin d'éviter toute rupture de soins.

L'usage de drogue et le partage de seringue sont des pratiques reconnues en détention, mais sont minorées par les autorités compétentes qui refusent de mettre à disposition des seringues stériles et des pailles[2]. Il importe de développer des projets pilotes, comme dans d'autres pays européens, sur la mise en place de programme de réduction des risques liés aux injections en détention

Points forts

- Il y aurait en France près de 36 000 personnes infectées qui ne connaîtraient pas leur infection par le VIH ou qui ne se font pas suivre.
- Le nombre de nouveaux diagnostics est estimé à 6 300 en 2006.
- En France en 2006, malgré une activité de dépistage importante, il existe un retard à l'accès à une prise en charge à l'hôpital : 33,3 p. 100 des patients n'y accèdent qu'à un stade avancé (Sida ou CD4 < 200/mm^3).
- La mise sur le marché de tests rapides permettra d'offrir des délais de rendu de résultats très courts, dans certaines circonstances de renforcer la confidentialité

(1) http://www.ismcorum.org.

(2) 60 p. 100 des usagers de drogue ont effectué un séjour en détention. Parmi eux, 12 p. 100 déclarent s'être injectés en détention et 30 p. 100 ont partagé leur seringue (« Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profil des usagers de drogue en France », étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004).

et d'intégrer le dépistage dans des actions de proximité en direction de populations spécifiques.

- Les COREVIH peuvent contribuer à l'évaluation et à l'impulsion, au niveau local, des stratégies de dépistage.

Le groupe d'experts recommande :

– *aux pouvoirs publics, de définir de nouvelles stratégies de dépistage différenciées en fonction des zones de prévalence et en direction des populations les plus exposées (homosexuels, population originaire d'Afrique subsaharienne, population carcérale…) ;*
– *de recourir, dans certaines situations, aux tests rapides, notamment dans les CDAG et les CIDDIST ;*
– *de faire évoluer les CDAG / CIDDIST : a) vers une organisation intégrée en une seule structure, ayant un seul mode de financement, un seul bilan d'activité ; b) avec une mission large de prévention et de dépistage du VIH, des hépatites et des IST, et de traitement post-exposition comme c'est déjà le cas pour les IST ; c) en organisant des actions de dépistage dites hors les murs.*

BIBLIOGRAPHIE

Dépistage

1. Conseil National du Sida (CNS). Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. Novembre 2006.
2. Costagliola D, Damond F, Palmer P et al. Relative performances of 1 compared to 2 Elisa on the first serum sample to diagnose HIV-1 infection, abstract 909. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, Boston, MA.
3. Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L et al. The VESPA Study Group. Correlates of late HIV diagnosis : implications for testing policy. Int J STD AIDS, 2007, *18* :312-317.
4. InVS. L'infection à VIH/Sida en France et en Europe. BEH, 2007, *46-47*.
5. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P et al. ANRS CO04 French Hospital Database on HIV Clinical Epidemiological Group. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. Antivir Ther, 2007, *12* : 89-96.
6. Plard C, Shelly M, Millot J et al. Dépistages anonymes et gratuits : comparaison de la population rencontrée au centre et en dehors des locaux Santé publique, 2007, *5*.
7. Rousseau-Giral AC. Schmieder E. La prévention sanitaire des maladies sexuellement transmissibles, du Sida et de la tuberculose. Rapport IGAS, janvier 2003, n° 2002, *153*.
8. Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD et al. Routine human immunodeficiency virus testing : an economic evaluation of current guidelines. Am J Med, 2005, *118* : 292-300.
9. Weinhardt LS, Carey MP, Johnson BT et al. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk-behavior : a meta-analytic review of published research, 1985-1997. Am J Public Health, 1999, *89* : 1397-1405.

Nouvelles méthodes de prévention

10. Auver B, Taljaard D, Lagarde E et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction on HIV infection risk : the ANRS Trial. PloS Med, 2005, *2* : e298.
11. Bailey RC, Moses S, Parker C et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya : a randomised controlled trial. Lancet, 2007, *369* : 643-656.
12. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Rakai, Uganda : a randomised controlled trial. Lancet, 2007, *369* : 657-666.

13. Conseil national du Sida. La circoncision : une modalité discutable de réduction des risques de transmission du VIH. Avis adopté lors de la séance plénière du 24 mai 2007.
14. Galvin SR, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. Nat Rev Microbiol, 2004, *2* : 33-42.
15. Grosskurth H, Mosha F, Todd J et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania : randomised controlled trial. Lancet, 1995, *346* : 530-536.
16. Kamali A, Quigley M, Nakiyingi J et al. Syndromic management of sexually-transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda : a community randomised trial. Lancet, 2003, *361* : 645-652.
17. Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D et al. Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda : a randomised community trial. Rakai Project Study Group. Lancet, 1999, *353* : 525-535.
18. Korenromp EL, White RG, Orroth KK et al. Determinants of the impact of sexually transmitted infection treatment on prevention of HIV infection : a synthesis of evidence from the Mwanza, Rakai, and Masaka intervention trials. J Infect Dis, 2005, *191* (*Suppl. 1*) : S168-S178.
19. Celum C. HSV-2 suppressive therapy for prevention of HIV acquisition : results of HPTN 039 [abstract]. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2008, *15* : 32LB.
20. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. J Infect Dis, 2005, *191* : 654-665.
21. Cohen J. Did Merck's failed HIV vaccine cause harm ? Science, 2007, *318* : 1048-1049.
22. Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA et al. A controlled trial of nonoxynol 9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. N Engl J Med, 1998, *339* : 504-510.
23. van Damme L, Ramjee G, Alary M et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers : a randomised controlled trial. Lancet, 2002, *360* : 971-977.
24. Ramjee G, Govinden R, Morar NS et al. A South Africa's experience of the closure of the cellulose sulphate microbicide trial. PLoS Med, 2007, *4* : e235.
25. Feldblum PJ, Adeiga A, Bakare R et al. SAVVY vaginal gel (C31G) for prevention of HIV infection : a randomized controlled trial in Nigeria. PloS One, 2008, *3* : e474.
26. García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. PloS Med, 2008, *5* : e28.
27. Peterson L, Taylor D, Roddy R et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women : a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. PLoS Clin Trials, 2007, *2* : e27.
28. Singh JA, Mills EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV : what went wrong ? PLoS Med, 2005, *2* : e234.
29. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N Engl J Med, 2000, *342* : 921-929.
30. Castilla J, Del Romero J, Hernando V et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. J AIDS, 2005, *40* : 96-101.
31. Kayitenkore K. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006.
32. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. AIDS, 2006, *20* : 85-92.
33. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2004, *18* : 81-88.
34. Fang CT, Hsu HM, Twu SJ et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. J Infect Dis, 2004, *190* : 879-885.
35. Montaner JS, Hogg R, Wood E et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. Lancet, 2006, *368* : 531-536.
36. Lima VD, Johnston K, Hogg RS et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy : a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. J Infect Dis, 2008, *198* : 59-67.
37. Garnett GP, Bartley L, Anderson RM. Antiretroviral therapy to treat and prevent HIV/AIDS in resource-poor settings. Nat Med, 2002, *8* : 651-654.