



FACTEURS ASSOCIES AU DIAGNOSTIC TARDIF CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH) SUIVIES AU CHU DE NANTES

L Bruneau

► To cite this version:

L Bruneau. FACTEURS ASSOCIES AU DIAGNOSTIC TARDIF CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH) SUIVIES AU CHU DE NANTES. Santé publique et épidémiologie. Université de Nantes, Faculté de Médecine, 2015. Français. NNT : . tel-02156541

HAL Id: tel-02156541

<https://inserm.hal.science/tel-02156541>

Submitted on 14 Jun 2019

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 DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Santé publique et médecine sociale

par

Léa BRUNEAU
née le 20 décembre 1985 au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2015

**FACTEURS ASSOCIES AU DIAGNOSTIC TARDIF
CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH)
SUIVIES AU CHU DE NANTES**

Présidente :
Directeur de thèse :
Membres du jury :

Madame le Professeur Leïla Moret
Monsieur le Professeur François Raffi
Monsieur le Professeur Jacques Barrier
Monsieur le Docteur Matthieu Hanf
Monsieur le Docteur Brice Leclère

Remerciements

Je remercie sincèrement le Professeur François RAFFI pour m'avoir fait confiance, encouragée et permis les valorisations de ce travail, ainsi que pour me faire l'honneur d'être mon directeur de thèse.

Je remercie le Professeur Leïla MORET, qui me suit depuis le début de mon internat en santé publique, pour me faire l'honneur d'être ma présidente de thèse.

Je remercie vivement le Professeur Jacques BARRIER pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

Un grand merci au Docteur Matthieu HANF pour son encadrement régulier et ses idées brillantes. Il est rare de rencontrer dans le travail une personne de si grande qualité et faisant preuve d'autant de générosité.

Au Docteur Brice LECLERE, qui endosse son rôle d'AHU avec brio.

A toute l'équipe du COREVIH des Pays de la Loire pour la mise à disposition des données et les documents transmis.

Aux médecins cliniciens du CHU de Nantes suivant les patients VIH pour la saisie des données.

A mes chers parents qui m'encouragent depuis de si longues années et à mon frère sans qui je n'aurais fait ces études. Merci à eux également pour la relecture du présent manuscrit.

A mes co-internes, mes amis de toujours et du moment.

A tous les professionnels que j'ai rencontrés et qui m'ont formée au cours de mes semestres d'internat.

A la santé publique, spécialité formidable qui mériterait d'être davantage connue et reconnue.

Sommaire

1	Introduction	6
1.1	Les enjeux du dépistage de l'infection à VIH	6
1.2	Définition du diagnostic tardif et ses limites – régression quantile	9
1.3	Facteurs contextuels et modèles multiniveaux	11
1.4	Objectif et hypothèses	12
2	Méthodes	13
2.1	Schéma et contexte de l'étude	13
2.2	Population d'étude.....	13
2.2.1	Critères d'inclusion	13
2.2.2	Critère d'exclusion.....	14
2.3	Définition et mesure des variables.....	14
2.3.1	Critère de jugement principal.....	14
2.3.2	Variables explicatives individuelles.....	14
2.3.3	Variables explicatives contextuelles communales	15
2.4	Recueil et informatisation des données	16
2.5	Analyse des données	16
3	Résultats	19
3.1	Population étudiée.....	19
3.2	Description	19
3.3	Méthode classique : régression logistique simple	21
3.4	Méthode 1 : régression logistique multiniveau	22
3.5	Méthode 2 : régression quantile simple	24
4	Discussion.....	26
4.1	Synthèse des résultats	26
4.2	Limites de l'étude	26
4.3	Points forts de l'étude.....	28
4.4	Généralisation des résultats	28
4.5	Mise en perspective	29

4.6	Implications en santé publique	30
4.6.1	Quelles stratégies de dépistage : ciblé vs organisé ?	30
4.6.2	Autotests et tests rapides d'orientation diagnostique (TROD).....	31
5	Conclusion	32
6	Références.....	33
7	Annexes	37

Abréviations

AES : Accident d'exposition au sang

APL : Accessibilité potentielle localisée

ARV : Antirétroviraux

CHU : Centre hospitalier universitaire

CDAG : Centre de dépistage anonyme et gratuit

COREVIH : Coordination régionale de lutte contre le VIH

DRESS : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

HAS : Haute autorité de santé

HSH : Homme ayant des rapports sexuels avec des hommes

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

LP : Late presentation

PDL : Pays de la Loire

PVVIH : Personnes vivant avec le VIH

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

UDIV : Usager de drogues par voie intraveineuse

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

1 Introduction

1.1 Les enjeux du dépistage de l'infection à VIH

A l'ère où le traitement antirétroviral (ARV) est efficace et disponible depuis presque 20 ans en France, les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH) ont la possibilité d'enrayer leur maladie et d'augmenter considérablement leur espérance de vie. Un des bénéfices du traitement est de réduire la morbi-mortalité des PVVIH en assurant une meilleure préservation du système immunitaire, une réduction de l'inflammation systémique chronique et de prévenir l'évolution de la maladie vers le stade du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida). Les patients traités dont le système immunitaire n'est pas déficient ont une mortalité comparable à celle de la population générale (1).

De plus, le traitement offre une possibilité préventive en réduisant le risque de transmission du VIH puisque la corrélation entre le niveau de virus plasmatique et le risque de transmission a été établi (2). Une personne avec une charge virale indétectable a peu de risque de transmettre le virus.

Ainsi, l'infection par le VIH a subi une réelle transformation ces dernières années passant d'une maladie irrémédiablement létale à une pathologie chronique dans les pays à hauts revenus comme la France. Cependant, cette dernière revêt une particularité supplémentaire par rapport aux autres maladies chroniques puisque le caractère transmissible de l'infection virale et l'émergence possible de virus résistants en cas de mauvaise observance du traitement donnent une dimension collective à l'exigence de qualité individuelle. Aujourd'hui, connaître son statut sérologique le plus tôt possible présente un intérêt individuel et collectif.

En effet, les personnes qui ignorent leur séropositivité et celles qui débutent les ARV à un stade avancé de la maladie ne peuvent pas bénéficier de l'intégralité des avantages du traitement et favorisent la diffusion de l'épidémie. Les personnes dont l'infection par le VIH n'est pas diagnostiquée seraient à l'origine de 60% des nouvelles contaminations sexuelles (3).

Plus de trois quarts des tests de dépistage (77%) sont réalisés par des laboratoires de ville, ce qui indique que les sérologies sont prescrites en général par les médecins généralistes, et ce deux fois sur trois à la demande du consultant, le reste (23%) étant réalisé par des laboratoires hospitaliers. La part des sérologies initiées dans les consultations de dépistage anonymes et gratuites est d'environ 7% (4).

Malgré les stratégies de conseil et de dépistage mises en places, on estimait en 2010, à 30 000 le nombre d'individus ignorant leur séropositivité en France (« épidémie cachée ») (5). En 2013, 6 220 personnes (intervalle de confiance à 95% : [5 759-6 881]) ont découvert leur séropositivité VIH et 11% d'entre elles étaient diagnostiquées très tardivement au stade sida (6).

En dépit du grand nombre de dépistages réalisés en France (5,2 millions de sérologies VIH en 2013) (4), des défis sont à relever si l'on souhaite réduire la durée entre la contamination et le diagnostic, diagnostiquer le plus souvent possible l'infection au moment de la primo-infection et faire baisser le nombre de diagnostics tardifs.

L'amélioration du dispositif de dépistage est indispensable et fait partie des missions des coordinations régionales de lutte contre le VIH (COREVIH). La commission dépistage du COREVIH des Pays de la Loire (PDL) a notamment pour objectif d'harmoniser les pratiques de dépistage du VIH dans la région et d'améliorer les dispositifs. Il existe 42 lieux de dépistage pour le VIH en PDL [centre hospitalier, centre de dépistage anonyme et gratuit (CDAG)- centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles (CIDDIST), centre de planification ou d'éducation familiale (CPEF), permanence d'accès aux soins de santé (PASS)...etc.] dont 11 en Loire-Atlantique, en sus des médecins généralistes et laboratoires d'analyse médicale.

Selon le COREVIH des PDL, 3 903 personnes séropositives ou malades du sida ont été suivies dans les établissements de santé de la région en 2014 (file active), dont 1 881 suivies au CHU de Nantes. En 2014, en PDL, 158 personnes ont découvert leur séropositivité VIH et 21,5% d'entre elles étaient diagnostiquées tardivement ($CD4 < 200/mm^3$ ou stade sida) (7).

On estime à près de 1 000 le nombre d'individus ignorant leur séropositivité au VIH en PDL (8).

Le diagnostic constitue l'étape initiale de la « cascade » de la prise en charge des PVVIH. Ce terme est utilisé pour caractériser la proportion de personnes diagnostiquées, puis liées aux soins, puis sous ARV et enfin avec une charge virale contrôlée au sein des PVVIH (**Figure 1**). C'est une manière de schématiser ou de séquencer les grandes étapes de la prise en charge des PVVIH.

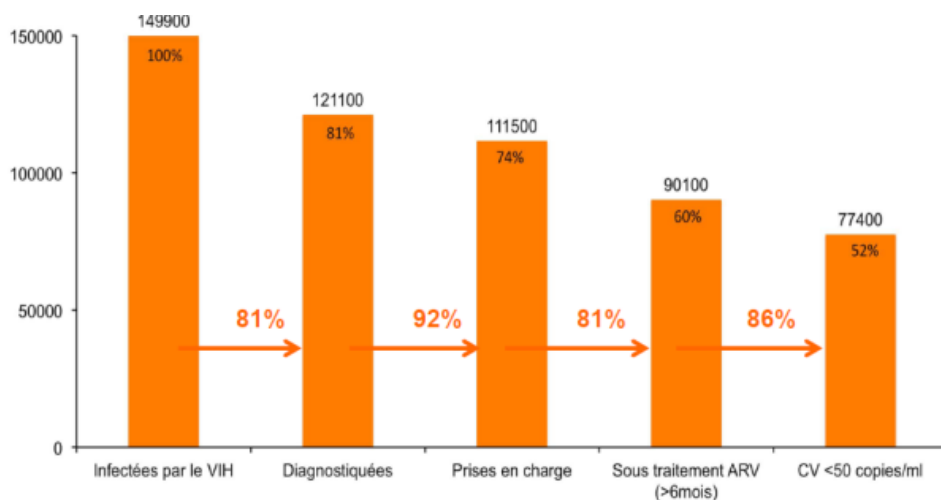


Figure 1 : Cascade de la prise en charge des PVVIH en France (Supervie *et al.* 2010)

Dans la littérature, on retrouve souvent le terme plus général de présentation tardive ou « late presentation » (LP) en anglais. Ce terme est employé stricto sensu pour définir le stade tardif de la maladie retrouvé lors de la présentation, c'est-à-dire lors de la première consultation suivant le diagnostic avec l'infectiologue. Ainsi, cela implique que la présentation tardive puisse refléter un diagnostic tardif « late diagnosis » et/ou un délai trop long entre le diagnostic et la 1^{ère} consultation « delayed presentation to care » (9). Les « late presenters » ne sont pas forcément des diagnostics tardifs (patient 1 de la **Figure 2**), en revanche une personne diagnostiquée tardivement sera forcément « late presenter » (patients 2 et 4 de la **Figure 2**). En réalité, dans la littérature, le terme de LP est souvent employé pour parler de diagnostic tardif et vice-versa.

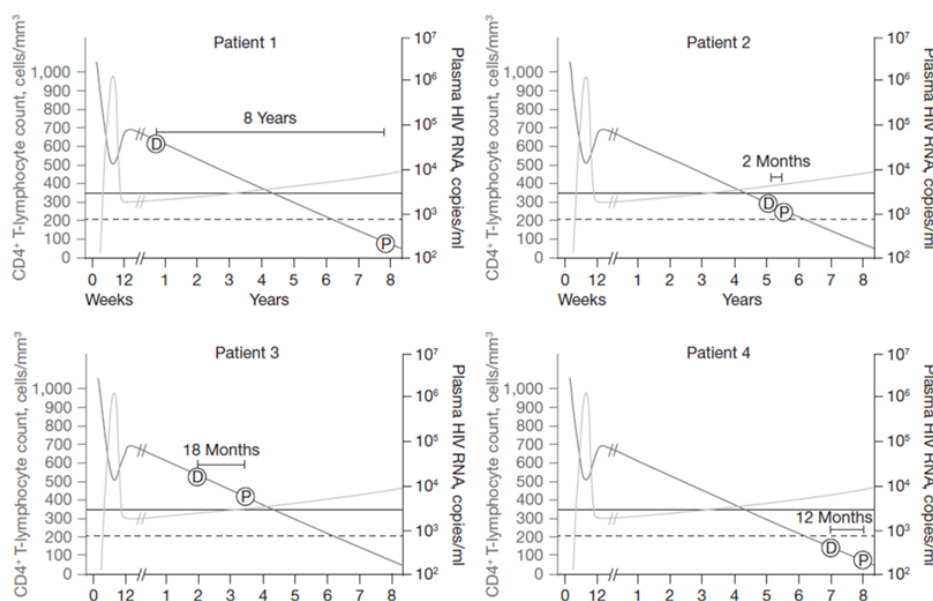


Figure 2 : Caractéristiques du diagnostic tardif : D (< 350 CD4/mm³ au diagnostic), de l'entrée retardée dans les soins (≥ 3 mois) et de la présentation tardive : P (< 350 CD4/mm³ à la présentation) parmi 4 patients théoriques - (Kozak *et al.* 2013)

Ces patients diagnostiqués tardivement et/ou qui ont une entrée retardée dans les soins autrement dit les « late presenters », représentent des opportunités manquées pour enrayer l'épidémie du VIH et améliorer la santé individuelle. Ainsi, l'identification des facteurs associés au diagnostic tardif est essentielle pour adapter les stratégies des campagnes de dépistage.

1.2 Définition du diagnostic tardif et ses limites – régression quantile

L'infection par le VIH se traduit par une perte progressive des lymphocytes CD4 ayant pour conséquence une immunodépression, responsable de manifestations (infections et tumeurs) opportunistes définissant le stade sida.

Certains auteurs ont retrouvé plus de 20 définitions différentes pour le diagnostic tardif et/ou la présentation tardive dans les articles écrits sur le sujet (10), qui varient en fonction du seuil de CD4 choisi, de la prise en compte ou non de signes cliniques évoquant un stade sida et de la fenêtre de temps acceptée entre la mesure des CD4 et la date du diagnostic ou de la première consultation.

Pour harmoniser et faciliter les comparaisons entre les pays et même au sein d'un même pays, le groupe européen des LP (ELPG : European Late Presenter Group) et la cohorte VIH du Royaume-Uni (UK CHIC : The UK collaborative HIV cohort) ont proposé en 2011 qu'une même définition soit utilisée (10). Ainsi, ils définissent la présentation tardive comme une personne se présentant lors de la consultation initiale avec un taux de CD4 $< 350/\text{mm}^3$ ou avec une pathologie classante sida quel que soit le taux de CD4.

Cette définition a été déclinée également pour le diagnostic tardif proprement dit par la « collaboration of observational HIV epidemiological research europe study » (COHERE) comme étant une personne diagnostiquée avec un taux de CD4 $< 350 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ ou avec une pathologie classante sida quel que soit le taux de CD4, dans les 6 mois suivant le diagnostic (11).

A un autre degré, la notion de présentation à un stade avancé, « presentation with advanced disease » (PAD), est définie de la même manière mais avec un seuil de $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ (10,11).

Ainsi, le modèle de régression logistique semble tout à fait approprié pour étudier les facteurs de risque associés au diagnostic tardif de l'infection à VIH. C'est d'ailleurs ce modèle qui est le plus souvent utilisé dans les articles écrits sur le sujet (12–17).

En effet, en statistiques, le modèle de régression logistique, appartenant à la famille des modèles linéaires généralisés, permet d'étudier la relation entre une variable dépendante Y

qualitative binaire ou dichotomique (c'est-à-dire comportant 2 catégories : diagnostic tardif ($CD4 < 350/mm^3$) versus (vs) diagnostic précoce ($CD4 \geq 350/mm^3$) et une ou plusieurs variables explicatives $X_1, X_2, \dots, X_p$ qui peuvent être quantitatives ou qualitatives. L'intérêt principal de la régression logistique et son succès en épidémiologie viennent du fait que les paramètres de régression s'interprètent en termes de rapport de cote (« odds ratio ») qui sous certaines conditions, sont une bonne approximation du risque relatif. Son utilisation fréquente en épidémiologie médicale vient également du fait que bon nombre d'événements étudiés ont 2 modalités de réponse possible (exemple : « malade » vs « pas malade »).

Cependant, certaines limites peuvent être apportées à la définition consensuelle du diagnostic tardif au sujet du seuil empirique de 350 $CD4/mm^3$ employé (18). En effet, un certain nombre d'arguments biomédicaux vont en faveur d'une initiation de plus en plus précoce des ARV pour obtenir une meilleure préservation du système immunitaire, une réduction de l'inflammation systémique chronique et une diminution du risque de transmission du virus. Le seuil de $CD4$ pour la mise en route des ARV au cours du temps n'a cessé d'augmenter, passant de 200 $CD4/mm^3$ avant 2008 à 350 après 2008 puis à 500 en 2010. Les recommandations françaises depuis 2013 et de l'organisation mondiale de la santé (OMS) depuis le 30 septembre 2015, préconisent la mise sous traitement ARV le plus précocement possible après le diagnostic et ce quel que soit le taux de lymphocytes $CD4$ plasmatique (19,20). Les « late presenters » que l'on considérait hier ne sont plus forcément les « late presenters » que l'on doit considérer aujourd'hui.

Ainsi, l'utilisation d'un seuil particulier peut ne pas être la méthode la plus pertinente pour identifier les facteurs associés au diagnostic tardif. Utiliser un seuil prédéfini est problématique car les facteurs peuvent avoir un impact différent aux différents points de la distribution du taux de $CD4$. Pour s'affranchir de ce problème, il est possible de déterminer simultanément les facteurs associés aux différents niveaux de $CD4$ en utilisant un modèle statistique de régression quantile (21,22). Celle-ci permet par rapport à la régression logistique de s'affranchir d'un seuil, pouvant être arbitraire. Elle a l'avantage par rapport à la régression linéaire classique de fournir une description plus précise, puisqu'elle s'intéresse à l'ensemble de la distribution conditionnelle de la variable d'intérêt et non seulement à la moyenne de celle-ci. En effet, ce modèle permet d'évaluer comment les quantiles conditionnels de la variable à expliquer se déforment en fonction des déterminants. Elle est plus adaptée également si les données comprennent des valeurs extrêmes ou aberrantes. Elle a de surcroît l'avantage de pouvoir quantifier la perte ou le gain de $CD4$ associé à un facteur de risque particulier. Ainsi, la régression quantile permet de mieux comprendre si les déterminants du taux de $CD4$ au diagnostic changent ou non aux différents niveaux de la distribution des $CD4$.

1.3 Facteurs contextuels et modèles multiniveaux

D'autre part, jusqu'à une période récente, l'épidémiologie s'était essentiellement focalisée sur l'étude des déterminants individuels, dissociés du contexte géographique, économique ou social (23). Cependant, l'existence d'effets du contexte sur la santé des individus et leur accès aux soins fait l'objet d'un intérêt et d'une reconnaissance croissants (24). On appelle facteurs contextuels, des variables qui caractérisent des groupes d'individus et doivent comme telles être mesurées à ce niveau. Ils peuvent renvoyer par exemple à l'environnement géographique ou socio-économique de résidence. Concernant l'effet du niveau socio-économique, des travaux nord-européens ont montré que l'indigence du contexte résidentiel influait sur de nombreuses variables de santé, augmentant notamment les risques de contracter une maladie chronique (25). D'autre part, des répartitions géographiques caractéristiques ont été identifiées pour plusieurs indicateurs de santé (indicateurs de mortalité et de morbidité). Des disparités de santé intra régionales entre zones urbaines et zones rurales, entre centres urbains et périphéries urbaines, révélatrices de réorganisations socio-territoriales au sein de la société française, ont également été mises en évidence (26).

Certaines études ont souligné que la prise en compte des facteurs contextuels dans les analyses, en plus des caractéristiques individuelles, pouvait permettre une meilleure identification des populations à risque lors de l'élaboration des programmes de prévention ou de dépistage (27,28).

Aussi, des modèles multiniveaux (appelés aussi modèles à effets mixtes/aléatoires ou modèles hiérarchiques) permettent de tenir compte de la structure hiérarchique des données, incluant les individus (niveau 1 ou micro-niveau) nichés dans un niveau supérieur plus vaste (niveau 2 ou macro-niveau), par exemple les individus habitant au sein de la même commune (29). Ce type d'analyse permet en quelque sorte de dissocier les effets de composition, liés aux caractéristiques des individus vivant dans les territoires étudiés, des effets proprement contextuels liés à celles du territoire. La méthode statistique de modélisation multiniveau a l'avantage de prendre en compte simultanément des variables individuelles et des variables caractérisant le « contexte ». Leur intérêt est de distinguer la variabilité existant au niveau individuel de la variabilité inter-groupe (29).

En France, le dépistage de l'infection à VIH est accessible. Cependant, certaines populations notamment très exposées, peuvent avoir des difficultés spécifiques d'accès liées à leur environnement. Par exemple, les populations immigrées vivant dans des quartiers populaires où il y a une moindre proximité des CDAG et une moindre densité médicale peuvent avoir des difficultés d'accès au dépistage. (30).

1.4 Objectif et hypothèses

Ainsi, l'objectif principal de la présente étude était d'améliorer l'identification des facteurs de risque associés au diagnostic tardif des PVVIH suivies au CHU de Nantes, en utilisant en plus de la méthode classique de régression logistique, 2 méthodes statistiques alternatives :

- D'une part, l'analyse multiniveau en prenant simultanément en compte des facteurs "contextuels" à l'échelon communal et des facteurs individuels (Méthode 1).
- D'autre part, la régression quantile en déterminant simultanément les facteurs associés aux différents niveaux de CD4 au moment du diagnostic (Méthode 2).

Les hypothèses étaient les suivantes :

- Les facteurs contextuels peuvent impacter sur le diagnostic tardif de l'infection à VIH.
- Les facteurs associés au diagnostic tardif n'ont pas le même impact à tous les niveaux de CD4.

L'amélioration de l'identification des facteurs de risque du diagnostic tardif pourrait permettre d'améliorer et d'optimiser les stratégies de dépistage du VIH.

2 Méthodes

2.1 Schéma et contexte de l'étude

Cette étude observationnelle, longitudinale, monocentrique et explicative a inclus des patients diagnostiqués pour une infection VIH entre janvier 2000 et juillet 2014.

Nadis® est un dossier médical informatisé de spécialité dédié à la prise en charge des patients infectés par le VIH et/ou les hépatites virales B et C. Initialement, Nadis® a été développé puis installé dans 7 services pilotes prenant en charge des patients séropositifs VIH de centres hospitaliers universitaires (CHU) français entre 2000 et 2001 (31). En novembre 2010, 69 centres hospitaliers, répartis dans 21 COREVIH, étaient équipés de Nadis® (32). Cet outil permet la saisie en temps réel, dans une base de données structurée, des caractéristiques du patient, de ses traitements et de ses bilans biologiques (33). C'est un outil de gestion de la consultation médicale, de l'hospitalisation et d'aide à la décision. Il permet l'édition de nombreux états (ordonnances de prescription, lettres et comptes rendus...etc.) ainsi que l'élaboration de tableaux de bord d'activité.

La mise en commun des bases de données de tous les centres équipés permet de constituer une large cohorte de patients VIH et fournit une photographie instantanée de la prise en charge de l'infection à VIH à partir d'un échantillon représentatif de la population infectée par le VIH en France.

Cette analyse exploratoire a été réalisée à partir des données de la cohorte Nadis® de patients VIH suivis au CHU de Nantes. Celui-ci est le centre prenant en charge le plus grand nombre de PVVIH dans la région PDL. Le dossier médical électronique Nadis® est utilisé par le CHU de Nantes depuis 2001 (site pilote).

2.2 Population d'étude

La population effective (source) de cette étude concernait l'ensemble des patients VIH suivis au CHU de Nantes, dont les données sont enregistrées dans le logiciel informatique de soins Nadis®.

2.2.1 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude, les patients :

- avec une infection VIH de type 1 et/ou 2 diagnostiquée entre janvier 2000 et juillet 2014,
- pris en charge au CHU de Nantes en Loire-Atlantique (quel que soit leur département de résidence),

- âgés de plus de 18 ans au moment du diagnostic et
- ayant un taux de CD4 dans les 6 mois suivant le diagnostic enregistré dans le logiciel Nadis®.

2.2.2 Critère d'exclusion

Les patients avec des adresses non conformes ont été exclus de l'analyse.

2.3 Définition et mesure des variables

2.3.1 Critère de jugement principal

Le critère concernait le taux de CD4/mm³ dans les 6 premiers mois suivant la date du diagnostic VIH. Ce délai de 6 mois a été choisi en référence à la définition consensuelle de la COHERE (11).

Le taux de CD4 et la date du diagnostic étaient présents dans la base de données Nadis®.

Le taux de CD4 a été dichotomisé selon le seuil de 350 CD4/mm³ pour les analyses par régression logistique. Ce seuil a été retenu dans l'étude car il est utilisé dans la définition consensuelle de l'ELPG (10). Un diagnostic était défini comme tardif si le taux de CD4 était inférieur à 350/mm³ sur la prise de sang au moment du dépistage ou si la personne était diagnostiquée au stade sida. Etait considéré comme précoce, tout diagnostic au stade de primo-infection ou avec des CD4 supérieurs ou égaux à 350/mm³, en l'absence de pathologie sida.

Le taux de CD4 a été gardé en continue pour la régression quantile.

2.3.2 Variables explicatives individuelles

Les variables cliniques et sociodémographiques recueillies et importantes à prendre en compte étaient : le sexe, l'âge au moment du diagnostic (divisé en 4 classes : ≤ 30 ans, 30-39 ans, 40-49 ans et ≥ 50 ans ou gardé en continue), l'année du diagnostic VIH (en quartile ou en continue), le mode de contamination [hétérosexuel ; hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) ; autres : usager de drogues par voie intraveineuse (UDIV), transmission materno-fœtale, accident d'exposition au sang (AES), transfusion sanguine], la présence ou non d'une co-infection [au virus de l'hépatite B (VHB) et/ou au virus de l'hépatite C (VHC)], le pays de naissance (France, étranger, inconnu), la situation d'emploi (actif, inactif, autres : étudiant, retraité, invalide, pension, inconnu) et la situation familiale (en couple, seul, inconnu).

Ces variables étaient recueillies dans le logiciel de soins Nadis®.

2.3.3 Variables explicatives contextuelles communales

2.3.3.1 Niveau d'urbanisation des communes

L'unité urbaine, concept développé par l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), a été utilisée pour définir le degré d'urbanisation des communes de résidence des patients. La notion d'unité urbaine repose sur la continuité du bâti et le nombre d'habitants (34).

Dans cette étude, une classification établie par l'INSEE du statut des communes en 3 catégories : rural, intermédiaire (quasi-rural et quasi-urbain) et urbain a été utilisée.

Les communes rurales sont définies selon l'INSEE comme des communes sans zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre 2 constructions) d'au moins 2 000 habitants ou dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu d'au moins 2 000 habitants. Les communes quasi-rurales et quasi-urbaines comportent entre 2000 et 99 999 habitants et les communes urbaines ont plus de 100 000 habitants. L'actuel découpage date de 2010 et est basé sur le recensement de la population effectué en 2007.

Les communes de résidence des patients étaient inscrites dans le logiciel Nadis® par les médecins ou les secrétaires lors du renseignement des données administratives des patients. Les adresses étaient modifiées au fur et à mesure dans le logiciel lors des déménagements éventuels, en écrasant les adresses précédentes.

A noter que la commune constitue la plus petite subdivision administrative française.

Une correspondance a été établie entre chaque commune et son code INSEE puis entre le code INSEE et le niveau urbain, quasi-urbain/quasi-rural ou rural via les classifications mises à disposition par l'INSEE (35).

2.3.3.2 Niveau socio-économique des communes

Le niveau socio-économique des communes a été mesuré à l'aide d'un index de déprivation socio-économique, construit par analyse en composantes principales, selon une méthode publiée précédemment (36). Cet index a combiné 4 indicateurs socio-économiques de l'INSEE : le revenu médian par ménage, le pourcentage de bacheliers dans la population de plus de 15 ans, le pourcentage d'ouvriers dans la population active et le taux de chômage. Alors que les 2 premières variables représentaient une dimension négative du désavantage social, les deux dernières en représentaient une dimension positive. Lorsque les variables utilisées possédaient des données manquantes, une procédure d'imputation a été utilisée.

Cet index a ensuite été divisé en 2 catégories selon la médiane. La première catégorie comprenait les communes les plus défavorisées.

2.3.3.3 Offre de soins extrahospitaliers par commune

Pour mesurer l'accessibilité aux médecins généralistes de chaque commune, un nouvel indicateur de la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS), l'accessibilité potentielle localisée (APL), a été utilisé (37). Il a pour avantage de tenir compte du niveau d'activité des médecins pour mesurer l'offre et du taux de recours différencié par âge des habitants pour mesurer la demande. En 2010, l'APL était en moyenne de 71 équivalents temps plein de médecins généralistes libéraux pour 100 000 habitants en France. Cet indicateur est en moyenne plus élevé pour les habitants des communes urbaines. Pour l'analyse statistique, il a été divisé en 2 catégories selon la médiane. La première catégorie comprenait les communes avec le plus faible accès aux médecins généralistes.

2.4 Recueil et informatisation des données

Le recueil de la plupart des données a été effectué via le logiciel de soins informatisé Nadis® déployé en PDL, utilisé en temps réel par le personnel médical, paramédical et administratif pour le suivi de leurs patients lors des consultations et en hôpital de jour.

L'extraction des données a été effectuée fin juillet 2014 par le data manager du COREVIH sous la forme d'une base Excel® anonymisée.

Un contrôle à la saisie des données et une validation continue est assurée par les techniciens d'étude clinique. De plus, un contrôle qualité de la base nantaise est effectué annuellement.

Les patients inclus dans Nadis® ont préalablement signé un formulaire d'information et de consentement. L'utilisation des données a été approuvée par la commission nationale informatique et libertés (CNIL).

2.5 Analyse des données

Une analyse descriptive des données a tout d'abord été réalisée.

La stratégie d'analyse était d'effectuer tout d'abord une régression logistique « simple », faisant office de méthode « référence » car classiquement utilisée pour rechercher les facteurs associés au diagnostic tardif ; puis d'effectuer dans un second temps une analyse par régression logistique en multiniveau et une régression quantile.

2.5.1.1 Méthode classique : régression logistique simple

La mesure de l'association entre le critère de jugement (variable qualitative binaire) et les variables explicatives a été estimée par des rapports de cotes (RC) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%). Les p-value ont également été calculées (seuil de significativité $< 0,05$). Les RC étaient considérés comme statistiquement significatifs si leurs IC à 95% ne comprenaient pas la valeur 1. Les variables individuelles ont été prises en compte dans ce modèle (**Tableau 2**).

2.5.1.2 Méthode 1 : régression logistique multiniveau

La méthode statistique de modélisation multiniveau a permis de prendre en compte simultanément les variables individuelles (niveau 1) et des variables contextuelles communales (niveau 2) : niveau d'urbanisation, niveau socio-économique et APL. Le niveau d'effet mixte était stipulé par le code INSEE. La mesure de l'association entre le critère de jugement (variable qualitative binaire) a été estimée par des RC et leurs IC à 95%. Les RC étaient considérés comme statistiquement significatifs si leurs IC à 95% ne comprenaient pas la valeur 1.

Plusieurs modèles ont été testés, ajustés sur les variables individuelles et sur chacune des variables contextuelles (niveau d'urbanisation, niveau socio-économique et APL) en raison des corrélations qui existent entre ces variables, ainsi que sur les 3 variables contextuelles en même temps (modèles 1, 2, 3 et 4 du **Tableau 3**).

2.5.1.3 Méthode 2 : régression quantile simple

La variation de la distribution des CD4 au diagnostic en fonction des variables explicatives a été étudiée tous les 5 percentiles du 5^{ème} au 95^{ème} quantile de CD4 et ceci afin d'avoir un aperçu de l'ensemble de la distribution des CD4. Par exemple, le 10^{ème} percentile signifie que 10% des individus de l'échantillon se situe en-dessous de la valeur du 10^{ème} percentile de CD4 et 90% des individus de l'échantillon au-dessus. La mesure de l'association entre le critère de jugement (variable quantitative) et les variables explicatives a été estimée par le coefficient β et des IC à 95% ont été calculés par bootstrapping avec 1000 répliques. Le β reflète les changements des taux de CD4 associés aux différentes catégories des variables explicatives, comparé à la catégorie de référence. Les résultats ont été présentés sous forme de graphiques (**Figure 1**). Les coefficients pour chaque quantile ont été calculés et étaient considérés comme statistiquement significatifs si leurs IC à 95% ne croisaient pas l'axe de la valeur 0 (ligne pointillée). Les variables individuelles ont été prises en compte dans ce modèle.

Pour chacune des 3 méthodes statistiques :

Toutes les variables ont été testées en analyse univariée (**Tableau 4** de l'**Annexe 1** et **Tableau 5** de l'**Annexe 2**, non montrée pour la régression quantile) puis elles ont toutes été incluses dans une analyse multivariée (en raison d'un nombre suffisant d'observations). Les données manquantes ont été classées dans les catégories « inconnu ».

Les analyses ont été réalisées sous R® (package lme4 et quantreg).

3 Résultats

3.1 Population étudiée

Sur les patients répondant aux critères d'inclusion, 3 personnes ont été exclues car elles présentaient une adresse de résidence non conforme.

Au total, la population étudiée s'élevait à 1 179 patients.

3.2 Description

Les caractéristiques des 1 179 PVVIH incluses dans l'étude sont résumées dans le **Tableau 1**. L'échantillon était composé de 68% d'hommes (n=800). La majorité des hommes (54,4%, n=435) étaient diagnostiqués avec un taux de CD4 > 350/mm³. En revanche, dans cet échantillon, 53,8% (n=204) des femmes étaient diagnostiquées tardivement (CD4 < 350/mm³ ou sida). La moyenne d'âge lors du diagnostic était de 37 ans. Les plus de 50 ans avaient dans 62,2% des cas (n=97) un diagnostic VIH fait tardivement.

Dans l'échantillon, 48,3% des personnes (n=569) avaient un taux de CD4 < 350/mm³ ou un événement classant sida au moment du diagnostic. Le taux médian de CD4 au diagnostic était de 366/mm³ [écart interquartile (EI) : 206-558].

Cinquante-six pour cent des PVVIH étaient d'origine française (n=663) et 33% nées à l'étranger (n=392). Environ 59% (n=232) des personnes nées à l'étranger avaient des taux de CD4 < 350/mm³ (ou sida) au moment du diagnostic. Quarante-sept pour cent (n=559) des PVVIH avaient été contaminées lors de rapports hétérosexuels et 52,6% (n=294) d'entre elles étaient diagnostiquées tardivement. Quarante pour cent des patients avaient été contaminés lors de rapports homosexuels (n=470) et 61,9% d'entre eux étaient diagnostiqués avec un taux de CD4 > 350/mm³. Dans l'étude, la prévalence de la co-infection par le VHB ou le VHC était de 9%. Environ, 57% d'entre eux étaient diagnostiqués tardivement.

Concernant les caractéristiques sociales individuelles, 48% des PVVIH étaient actives professionnellement et 44% vivaient seules. Parmi les inactifs professionnellement, 54% (n=128) avaient été diagnostiqués avec un taux de CD4 < 350/mm³ et parmi ceux vivant en couple, la majorité (52,2%, n=222) étaient diagnostiqués tardivement.

Au sujet des facteurs contextuels, 70% des PVVIH (n=829) de l'échantillon résidaient en zone urbaine. Quatre-vingt-deux pour cent (n=962) des patients de l'échantillon résidaient en Loire-Atlantique et 47% à Nantes (n=554).

Tableau 1 : Caractéristiques des PVVIH suivies au CHU de Nantes, 2000-2014 (n=1179)

<i>Facteurs</i>		n (%)	Diagnostic tardif CD4 < 350/mm ³ ou sida n (%)	Diagnostic précoce CD4 ≥ 350/mm ³ n (%)	Taux de CD4 au diagnostic/mm ³	
					Médiane	EI 25-75
Total		1179 (100%)	569 (48,3)	610 (51,7)	366	206-558
Age au diagnostic VIH	< 30 ans	373 (32%)	142 (38,1)	231 (61,9)	432	288-619
	30-39 ans	378 (32%)	185 (48,9)	193 (51,1)	360	188-539
	40-49 ans	272 (23%)	145 (53,3)	127 (46,7)	336	170-551
	≥ 50 ans	156 (13%)	97 (62,2)	59 (37,8)	256	98-472
Pays de naissance	France	663 (56%)	281 (42,4)	382 (57,6)	418	222-601
	Etranger	392 (33%)	232 (59,2)	160 (40,8)	312	182-464
	Inconnu	124 (11%)	56 (45,2)	68 (54,8)	373	228-553
Situation d'emploi	Actif	562 (48%)	227 (40,4)	335 (59,6)	425	242-586
	Inactif	237 (20%)	128 (54)	109 (46)	331	186-556
	Autre	110 (9%)	63 (57,3)	47 (42,7)	300	158-547
	Inconnu	270 (23%)	151 (55,9)	119 (44,1)	320	164-496
Sexe	Homme	800 (68%)	365 (45,6)	435 (54,4)	394	197-562
	Femme	379 (32%)	204 (53,8)	175 (46,2)	334	215-539
Mode de contamination	Hétérosexuel	559 (47%)	294 (52,6)	265 (47,4)	335	190-530
	HSH	470 (40%)	179 (38,1)	291 (61,9)	440	253-608
	Autres	150 (13%)	54 (36)	96 (64)	291	121-429
Année du diagnostic	2000-2003	307 (26%)	159 (51,8)	148 (48,2)	334	154-560
	2004-2006	283 (24%)	141 (49,8)	142 (50,2)	357	219-543
	2007-2010	327 (28%)	153 (46,8)	174 (53,2)	389	212-550
	2011-2014	262 (22%)	116 (44,3)	146 (55,7)	396	220-592
Co-infection VHB et/ou VHC	Non	1067 (91%)	505 (47,3)	562 (52,7)	372	215-560
	Oui	112 (9%)	64 (57,1)	48 (42,9)	302	136-525
Composition du foyer	Couple	425 (36%)	222 (52,2)	203 (47,8)	336	208-552
	Seul	523 (44%)	232 (44,3)	291 (55,7)	401	211-572
	Inconnu	231 (20%)	115 (49,8)	116 (50,2)	362	190-544
Niveau d'urbanisation de la commune de résidence	Urbain	829 (70%)	379 (45,7)	450 (54,3)	389	225-564
	Rural	141 (12%)	72 (51,1)	69 (48,9)	342	119-572
	Quasi-urbain/Quasi-rural	209 (18%)	118 (56,5)	91 (43,5)	314	138-511
Niveau socio-économique de la commune de résidence	Elevé	660 (56%)	303 (45,9)	357 (54,1)	393	224-574
	Faible	519 (44%)	266 (51,2)	253 (48,8)	342	181-544
APL de la commune de résidence	Elevée	779 (66%)	371 (47,6)	408 (52,4)	372	211-558
	Faible	400 (34%)	198 (49,5)	202 (50,5)	359	185-557

EI : écart interquartile – APL : Accessibilité potentielle localisée

Quarante-quatre pour cent des PVVIH résidaient dans des communes à niveau socio-économique faible. Parmi ceux-là, plus de la moitié étaient diagnostiqués tardivement (51,2%, n=266). Parmi les PVVIH résidant dans une commune avec une APL élevée, 52,4% (n=408) étaient diagnostiquées précocement.

3.3 Méthode classique : régression logistique simple

Les résultats de la régression logistique multivariée sont présentés dans le **Tableau 2**. Dans cette étude, les personnes âgées de 30 à 39 ans avaient 1,7 fois plus de risque d'être diagnostiquées tardivement que les personnes de moins de 30 ans et ce de manière significative, et après ajustement sur le pays de naissance, le statut d'emploi, le sexe, le mode de contamination, l'année du diagnostic, la co-infection et la composition du foyer (RCa = 1,66 ; IC95% : [1,22-2,26]). Une association significative était également retrouvée entre le diagnostic tardif et les autres catégories d'âge, association d'autant plus élevée que l'âge était élevé (RCa 40-49 ans = 2,28 ; IC95% : [1,62-3,21] et RCa ≥ 50 ans = 2,69 ; IC95% : [1,74-4,15]). Les personnes nées à l'étranger avaient de manière significative plus de risque d'être diagnostiquées tardivement que les personnes d'origine française, et ce ajusté sur les autres variables (RCa = 1,73 ; IC95% : [1,26-2,38]).

Tableau 2 : Facteurs associés au diagnostic tardif (< 350 CD4/mm³) chez les PVVIH suivies au CHU de Nantes, 2000-2014 (n=1179), modèle logistique simple multivarié

<i>Facteurs</i>		RCa [IC95%]	p-value
<i>Age au diagnostic</i>	≤ 30 ans	1	référence
	30-39 ans	1,66 [1,22-2,26]	0,001
	40-49 ans	2,28 [1,62-3,21]	<0,0001
	≥ 50 ans	2,69 [1,74-4,15]	<0,0001
<i>Pays de naissance</i>	France	1	référence
	Etranger	1,73 [1,26-2,38]	<0,0001
	Inconnu	0,77 [0,49-1,19]	0,23
<i>Statut d'emploi</i>	Actif	1	référence
	Inactif	1,44 [1,03-2,03]	0,04
	Autre	1,68 [1,05-2,68]	0,03
	Inconnu	2,06 [1,40-3,03]	0,0002
<i>Sexe</i>	Homme	1,03 [0,74-1,42]	0,87
	Femme	1	référence
<i>Mode de contamination</i>	Hétérosexuel	1,30 [0,93-1,81]	0,12
	HSH	1	référence
	Autres	1,98 [1,28-3,08]	0,002
<i>Année du diagnostic VIH</i>	2000-2003	1,71 [1,17-2,48]	0,005
	2004-2006	1,31 [0,90-1,89]	0,16
	2007-2010	1,21 [0,84-1,73]	0,30
	2011-2014	1	référence
<i>Co-infection VHB et/ou VHC</i>	Non	1	référence
	Oui	1,23 [0,81-1,86]	0,34
<i>Composition du foyer</i>	Couple	1,34 [1,02-1,77]	0,03
	Seul	1	référence
	Inconnu	0,90 [0,61-1,34]	0,61

RCa : Rapport de cote ajusté

Les personnes inactives professionnellement ou avec une situation d'emploi « autre » (retraité, invalide, titulaire d'une pension de réversion ou étudiant) avaient de manière significative plus de risque d'être diagnostiqué avec un taux de CD4 < 350/mm³ (ou stade sida) par rapport aux actifs (RCa *inactif* = 1,44; IC95% : [1,03-2,03] et RCa *autre* = 1,68 ; IC95% : [1,05-2,68]).

Le statut « en couple » (RCa = 1,34 ; IC95% : [1,02-1,77]) et le mode de contamination « autres » par voie non sexuelle (RCa = 1,98 ; IC95% : [1,28-3,08]) étaient également identifiés comme des facteurs de risque de diagnostic tardif par rapport respectivement au statut « vit seul » et le mode de contamination homosexuel (HSH).

Les personnes diagnostiquées entre 2000 et 2003 avaient 1,7 fois plus de risque d'être diagnostiqués tardivement que ceux diagnostiqués plus récemment entre 2011 et 2014, et ce de manière significative et ajusté sur les autres variables (RCa = 1,71 ; IC95% : [1,17-2,48]). Aucune association significative n'était retrouvée entre les autres catégories d'année du diagnostic et le diagnostic tardif, ajusté sur les autres variables.

Dans cette analyse, aucune association significative n'était retrouvée entre le diagnostic tardif et le sexe, la co-infection par le VHB ou VHC et le mode de transmission hétérosexuel.

3.4 Méthode 1 : régression logistique multiniveau

Les résultats de l'analyse multiniveau multivariée sont présentés dans le **Tableau 3**. Concernant les facteurs contextuels, l'APL des communes n'était pas associé significativement au diagnostic tardif (modèles 3 et 4). En revanche, les personnes résidant en milieu quasi-urbain et quasi-rural avaient de manière significative 1,7 fois plus de risque d'être diagnostiqués tardivement que les personnes vivant dans des communes urbaines et ce ajusté sur les variables individuelles et autres variables contextuelles (Modèle 4 : RCa = 1,69 ; IC95% : [1,13-2,52]). Le lieu de résidence dans une commune rurale n'était pas associé significativement au diagnostic tardif (Modèles 4 : RCa = 1,50 ; IC95% : [0,94-2,40]). Le niveau socio-économique de la commune était à la limite de la significativité (Modèle 2 : RCa = 1,28 ; IC95% : [0,99-1,64]), après un ajustement notamment sur le statut socio-économique individuel (statut d'emploi, composition du foyer). Les personnes résidant dans des communes défavorisées socio-économiquement étaient plus à risque de diagnostic tardif (à la limite de la significativité).

Dans cette analyse multiniveau, les RC et les IC à 95% des variables individuelles différaient très peu de ceux de l'analyse logistique simple.

Tableau 3 : Facteurs associés au diagnostic tardif (< 350 CD4/mm³) chez les PVVIH suivies au CHU de Nantes, 2000-2014 (n=1179), modèle logistique multiniveau multivarié

		MODELE 1	MODELE 2 Niveau	MODELE 3	MODELE 4 3 variables contextuelles
		Urbanisation	S.Economique	APL	
<i>Facteurs individuels</i>		RCa [IC95%]	RCa [IC95%]	RCa [IC95%]	RCa [IC95%]
Age au diagnostic	≤ 30 ans	1	1	1	1
	30-39 ans	1,65 [1,21-2,25]	1,65 [1,22-2,25]	1,66 [1,22-2,26]	1,66 [1,22-2,25]
	40-49 ans	2,27 [1,61-3,20]	2,25 [1,60-3,17]	2,26 [1,60-3,19]	2,27 [1,61-3,19]
	≥ 50 ans	2,59 [1,67-4,01]	2,63 [1,70-4,07]	2,62 [1,69-4,07]	2,60 [1,68-4,03]
Pays de naissance	France	1	1	1	1
	Etranger	1,93 [1,39-2,67]	1,84 [1,33-2,54]	1,85 [1,33-2,57]	1,92 [1,38-2,66]
	Inconnu	0,80 [0,52-1,25]	0,78 [0,50-1,21]	0,77 [0,49-1,20]	0,80 [0,52-1,25]
Statut d'emploi	Actif	1	1	1	1
	Inactif	1,45 [1,03-2,04]	1,44 [1,02-2,02]	1,46 [1,04-2,06]	1,43 [1,02-2,02]
	Autre	1,68 [1,05-2,69]	1,68 [1,05-2,69]	1,70 [1,06-2,72]	1,69 [1,06-2,71]
	Inconnu	2,02 [1,37-2,98]	2,02 [1,37-2,97]	2,05 [1,39-3,03]	2,01 [1,36-2,96]
Sexe	Homme	1,03 [0,74-1,42]	1,03 [0,74-1,42]	1,03 [0,75-1,43]	1,02 [0,74-1,42]
	Femme	1	1	1	1
Mode de contamination	Hétérosexuel	1,28 [0,92-1,79]	1,28 [0,92-1,78]	1,29 [0,92-1,79]	1,29 [0,92-1,79]
	HSH	1	1	1	1
	Autres	1,91 [1,23-2,98]	1,95 [1,25-3,04]	1,96 [1,25-3,06]	1,93 [1,24-3,01]
Année du diagnostic VIH	2000-2003	1,62 [1,11-2,36]	1,66 [1,14-2,42]	1,67 [1,14-2,43]	1,61 [1,10-2,34]
	2004-2006	1,28 [0,88-1,86]	1,29 [0,89-1,87]	1,29 [0,89-1,87]	1,27 [0,87-1,84]
	2007-2010	1,17 [0,82-1,68]	1,19 [0,83-1,70]	1,20 [0,83-1,72]	1,17 [0,81-1,67]
	2011-2014	1	1	1	1
Co-infection VHB et/ou VHC	Non	1	1	1	1
	Oui	1,22 [0,81-1,86]	1,23 [0,81-1,87]	1,23 [0,81-1,88]	1,23 [0,81-1,87]
Composition du foyer	Couple	1,33 [1,01-1,74]	1,33 [1,01-1,76]	1,31 [0,99-1,73]	1,34 [1,02-1,76]
	Seul	1	1	1	1
	Inconnu	0,88 [0,59-1,32]	0,90 [0,60-1,34]	0,88 [0,59-1,32]	0,89 [0,60-1,33]
Facteurs contextuels de la commune de résidence					
Niveau d'urbanisation	Urbain	1			1
	Rural	1,41 [0,96-2,06]			1,50 [0,94-2,40]
	Quasi-urbain/Quasi-rural	1,65 [1,19-2,30]			1,69 [1,13-2,52]
Niveau socio-économique	Elevé		1		1
	Faible		1,28 [0,99-1,64]		1,07 [0,74-1,53]
APL	Elevée			1	1
	Faible			0,94 [0,65-1,36]	0,85 [0,60-1,21]

RCa : Rapport de cote ajusté – APL : Accessibilité potentielle localisée

L'âge élevé (> 30 ans), l'inactivité professionnelle, le statut d'emploi « autre », le mode de contamination non sexuel, la naissance dans un pays étranger, la période de diagnostic 2000-2003 et le fait d'être en couple étaient également des facteurs associés de manière significative au diagnostic tardif VIH.

3.5 Méthode 2 : régression quantile simple

Les résultats de la régression quantile multivariée sont présentés dans la **Figure 3**.

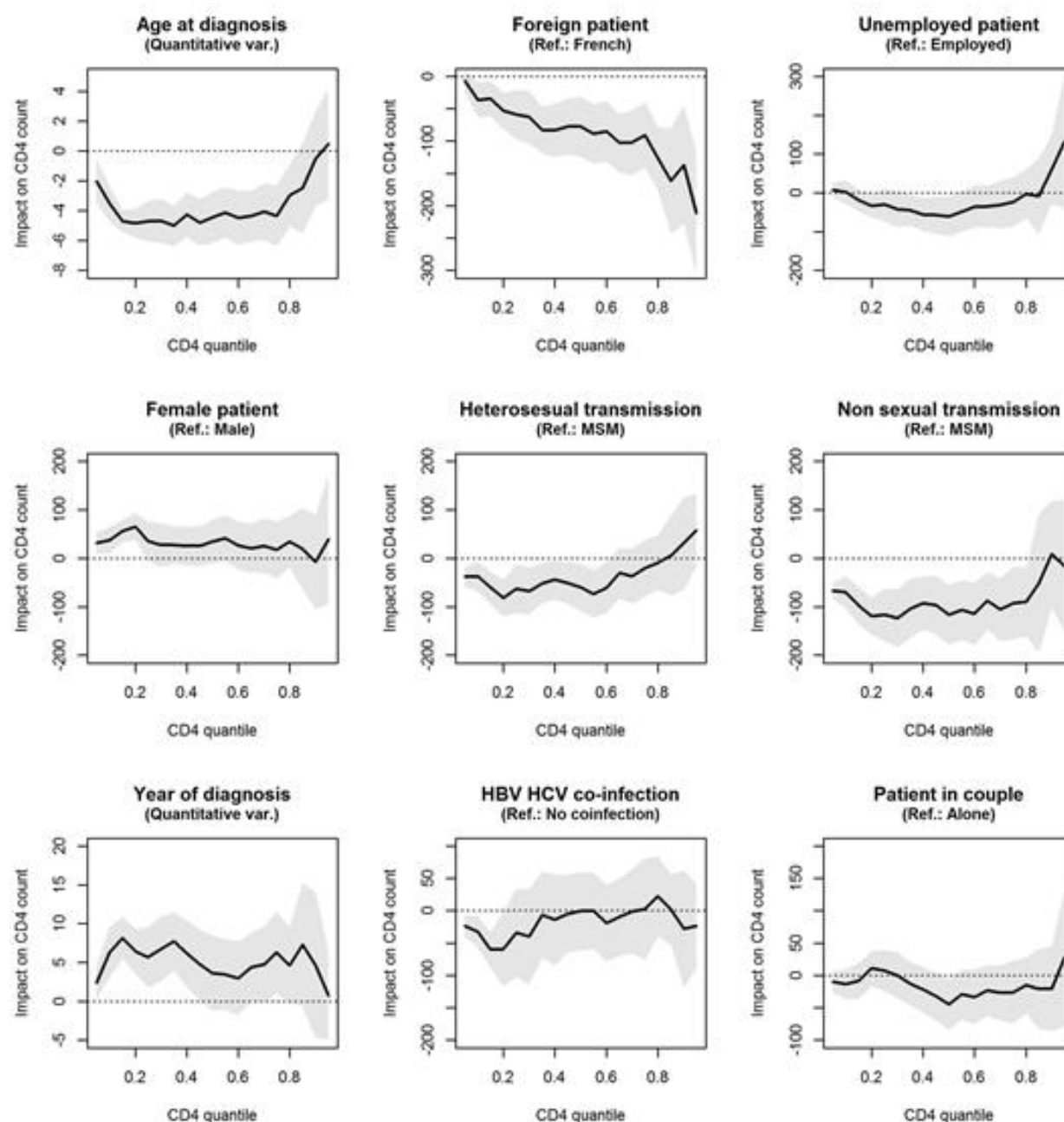


Figure 3: Régression quantile multivariée entre le taux de CD4 dans les 6 mois suivant le diagnostic et les facteurs chez les PVVIH suivies au CHU de Nantes, 2000-2014 (n=1179)

L'axe des abscisses représente les quantiles de la distribution du taux de CD4 et l'axe des ordonnées représente le changement de CD4 associé à la variation d'une unité de la variable explicative étudiée, en maintenant les autres variables à un niveau constant. La variation est considérée comme significative à un quantile quand l'IC à 95% (aire grise) ne traverse pas la ligne pointillée (valeur 0).

Le sexe féminin était associé positivement au taux de CD4 au diagnostic, uniquement pour les quantiles les plus bas ($\leq 20^{\text{ème}}$ quantile) avec une association oscillant entre 32 (IC 95% : [10-53]) et 66 (IC 95% : [38-93]) CD4/mm³, par rapport au sexe masculin.

L'effet de l'âge au diagnostic sur les CD4 était significatif pour la majorité des quantiles ($\leq 80^{\text{ème}}$ quantile) et plus prononcé pour les quantiles intermédiaires. Un âge élevé était associé significativement à des taux plus bas de CD4 au diagnostic. Au $50^{\text{ème}}$ quantile, une augmentation de 10 ans était associée à une diminution de 44 (IC 95% : [27-61]) CD4/mm³ au diagnostic. Les personnes infectées par transmission hétérosexuelle ou par voie non sexuelle avaient significativement des taux plus bas de CD4 au diagnostic par rapport aux HSH pour respectivement les quantiles $\leq 60^{\text{ème}}$ et $\leq 80^{\text{ème}}$ quantiles. Ces effets étaient équitablement constants à travers les quantiles mais plus prononcés pour ceux infectés par voie non sexuelle.

La significativité de l'association entre l'année du diagnostic et les CD4 au diagnostic était présente uniquement pour les quantiles inférieurs au $45^{\text{ème}}$ quantile. Au $20^{\text{ème}}$ quantile, une augmentation de 10 ans était associée significativement à une augmentation de 64 (IC 95% : [36-93]) CD4/mm³ au diagnostic.

Etre né à l'étranger était inversement associé au taux de CD4 au diagnostic. La force de cette association avait tendance à augmenter avec les quantiles les plus hauts. Au $50^{\text{ème}}$ quantile, les personnes nées à l'étranger avaient en moyenne 78 (IC 95% : [31-124]) CD4/mm³ de moins que les patients nés en France.

La co-infection (VHB ou VHC) était associée négativement au taux de CD4, uniquement pour les quantiles les plus bas ($\leq 20^{\text{ème}}$ quantiles). Pour ces quantiles, la diminution des CD4 au diagnostic oscillait entre 23 (IC 95% : [7-40]) et 59 (IC 95 % : [2-117]) CD4/mm³.

Les patients inactifs avaient significativement des taux plus bas de CD4 au diagnostic par rapport aux personnes actives professionnellement uniquement pour les quantiles intermédiaires (entre les $35^{\text{ème}}$ et $50^{\text{ème}}$ quantiles). Au $50^{\text{ème}}$ quantile, être inactif était associé à une diminution de 61 (IC 95% : [11-111]) CD4/mm³ comparé aux patients actifs.

Etre en couple n'était pas associé significativement au taux de CD4 au diagnostic quel que soit le quantile étudié.

4 Discussion

4.1 Synthèse des résultats

Au total, dans cette étude réalisée chez les PVVIH suivies au CHU de Nantes, diagnostiquées entre 2000 et 2014, l'analyse multivariée avec régression logistique simple (seuil de 350 CD4/mm³), montrait que le diagnostic tardif du VIH était lié à la naissance dans un pays étranger, au mode de transmission non sexuel et augmentait avec l'âge. Les autres facteurs associés au diagnostic tardif étaient l'inactivité professionnelle, être en couple et la période de diagnostic 2000-2003. Dans cette analyse, le sexe masculin et le mode de transmission hétérosexuel n'étaient pas retrouvés comme des facteurs de risque.

La 2^{ème} analyse en multiniveau a permis de mettre en évidence que certains facteurs liés au contexte de résidence jouaient également sur le diagnostic tardif du VIH. En effet, le lieu de résidence quasi-urbain/quasi-rural était associé significativement à un diagnostic tardif. Il semblerait que cela puisse être expliqué en partie par le niveau socio-économique des communes et d'autres variables non explorées dans la présente étude. Cette analyse permet de plus d'affiner la justesse des RC et IC à 95% de certaines variables individuelles en ajustant sur les variables contextuelles.

Enfin, la 3^{ème} analyse permet d'avoir une vision plus fine de la façon dont les variables explicatives influencent les taux de CD4 au diagnostic, en s'affranchissant d'un seuil particulier. Elle permet de quantifier réellement la différence en plus ou moins des CD4 au diagnostic entre les catégories. L'impact des variables sur les différents quantiles oscillait entre 30 et 200 CD4, ce qui est non négligeable cliniquement. Il est très intéressant de constater que l'influence des variables explicatives est différente aux différents niveaux de CD4. Certaines variables qui n'apparaissent pas significatives dans les 2 premières analyses le sont en fait pour les plus faibles quantiles de CD4 (sexe, mode de transmission hétérosexuel, co-infection VHB et VHC). Elle met également en évidence que le seul facteur significatif pour tous les quantiles de CD4 au diagnostic est la naissance dans un pays étranger.

Choisir la méthode statistique adaptée aux types de données et variables dont on dispose est un travail préalable essentiel à toute étude (38).

4.2 Limites de l'étude

La principale limite de cette étude est le faible effectif et le manque de puissance qu'il engendre, pouvant expliquer la difficulté à mettre en évidence la significativité de certaines

associations dans les 2 premières analyses (niveau socio-économique communal, lieu de résidence rural, mode de contamination hétérosexuel...).

Une autre limite importante à souligner est la saisie hétérogène des données dans Nadis® par différents professionnels, pouvant introduire des biais de mesure non différentiels. La variabilité de saisie des facteurs étudiés est toutefois diminuée par les contrôles qualité réguliers de la base.

D'autre part, il y avait un nombre important de données manquantes qui ont été parfois classées dans les catégories « inconnu » pour certaines variables explicatives, pouvant surestimer ou sous-estimer la mesure de l'association entre le critère de jugement et ces variables explicatives. Des analyses de sensibilité pourront être réalisées pour essayer de prendre en compte ce biais en utilisant par exemple des procédures d'imputation multiple. Un mail de sensibilisation a été envoyé aux médecins de la région des PDL pour encourager l'exhaustivité de la saisie des données, même si il est clair que cela représente une activité chronophage pour eux.

Les personnes ne possédant pas de taux de CD4 enregistré dans les 6 premiers mois après le diagnostic ont été ignorées et n'ont pas été incluses dans l'étude, cela a pu sous-estimer le nombre de diagnostic tardifs.

Certaines données étudiées sont évolutives dans le temps (statut d'emploi, composition du foyer, commune de résidence). L'utilisation du système d'audit trail du logiciel Nadis® aurait permis de savoir quand l'adresse par exemple avait été modifiée et de savoir s'il y avait eu un déménagement.

Le choix a été fait de prendre en compte l'accessibilité aux médecins généralistes comme facteur contextuel au lieu de la distance entre commune de résidence et CDAG ; d'une part parce que la grande majorité des sérologies VIH sont prescrites par les médecins généralistes et d'autre part parce que dans une étude préliminaire (39), ce critère ne ressortait pas comme statistiquement associé au diagnostic tardif.

Par ailleurs, il aurait également été intéressant de combiner une analyse par régression quantile et un modèle multiniveau, mais cela est plus complexe à réaliser statistiquement.

Dans cette étude, nous nous sommes focalisés uniquement sur le taux de CD4 au diagnostic. Il serait également intéressant de réaliser une étude sur le délai d'entrée dans les soins après un dépistage positif (« delayed presentation to care ») pour répondre à la question plus globale des facteurs de risque associés aux « late presenters ». En France, l'accès universel aux soins doit permettre la prise en charge rapide des personnes

nouvellement diagnostiquées sans obstacle financier. Cependant, l'absence d'affiliation à l'assurance maladie ou le fait d'être un étranger sans droit au séjour peuvent retarder l'entrée dans le soin en raison de démarches administratives et de la peur de la répression. On dispose de très peu d'information sur le délai entre le dépistage positif et le contact avec le service de soins (40).

Par ailleurs, certains auteurs soulignent que les CD4 sont un indicateur imparfait du stade de la maladie au diagnostic (40). En effet, la diminution des CD4 est hétérogène entre les individus et est liée à un certain nombre de paramètres dont la charge virale. De plus, l'utilisation des mêmes seuils pour les taux de CD4 comme indicateur du diagnostic tardif chez les hommes et les femmes et chez les Français et les immigrés africains mériterait d'être réexaminée. En effet, la comparaison de cohortes africaines et européennes, celles-ci distinguant en leur sein les migrants africains, indique des niveaux plus bas et une diminution plus lente de CD4 dans les cohortes de Côte d'Ivoire par rapport aux cohortes de patients français (41). Ces différences suggèrent des processus divers et d'éventuels biais d'observation, mais sont encore incomplètement comprises.

4.3 Points forts de l'étude

L'originalité de cette étude réside dans l'utilisation d'outils et de méthodes statistiques habituellement peu employés pour l'identification des facteurs de risque du diagnostic VIH tardif. A ma connaissance, seules des études américaines (42) ont mis en évidence une association entre le niveau d'urbanisation du lieu de résidence et les CD4 au diagnostic, à partir d'une analyse multiniveau. Par ailleurs, malgré les avantages conférés par la régression quantile, une seule étude a utilisé cette méthode (43) et était focalisée sur la variation des CD4 à la présentation selon l'année du diagnostic VIH.

Les données à caractère social, présentes dans le logiciel Nadis® (statut d'emploi, composition du foyer) sont très intéressantes à exploiter pour ce type d'étude.

De plus, elles ont été couplées à d'autres variables construites et calculées à partir de données en accès libre (open data) mises à disposition par certains organismes (INSEE et DRESS).

4.4 Généralisation des résultats

Les résultats de cette étude ne sont pas extrapolables à un autre établissement ou à un autre département. Cependant, la réalisation d'une telle étude avec une taille d'échantillon plus conséquente, en regroupant les bases de données de plusieurs centres équipés par le logiciel Nadis® serait fortement intéressante (44) et permettrait d'être représentative de la file active hospitalière française.

4.5 Mise en perspective

Nos résultats semblent cohérents avec la littérature. Beaucoup d'études retrouvent également que la naissance dans un pays étranger (11,13,16), l'âge élevé (11,13,14,16,17), le mode de transmission non sexuel (11,14) et hétérosexuel (16,17), le sexe masculin (11,17,43), la co-infection au VHB ou VHC (45), l'inactivité professionnelle (46) et une période de diagnostic ancienne (11,17) soient des facteurs de risque de diagnostic tardif.

Deux études réalisées aux Etats-Unis montrent que le lieu de résidence en zone rurale est associé à un diagnostic tardif de l'infection par le VIH (42,47). L'une d'entre elle, publiée en 2014, mettait en évidence que les personnes résidant en milieu rural avaient 1,39 fois plus de risque d'être diagnostiquées tardivement que les individus résidant en milieu urbain dans l'état de Floride entre 2007 et 2011 (RC = 1,39 et IC 95% : [1,17-1,66]) (42).

Les classifications employées pour définir le niveau rural et le niveau urbain dans ces études sont différentes de la nôtre. En effet, dans l'étude menée en Caroline du Sud (47), ils utilisaient une classification dichotomique de la « South Carolina State Budget and Control Board » (SC SBCB.) où les zones rurales correspondaient à des communes de moins de 25 000 habitants et les communes urbaines à plus de 25 000 habitants. Leur zone rurale engloberait en partie nos zones quasi-rurales et quasi-urbaines. L'étude de Trepka (42) quant à elle utilisait la classification « Rural-Urban Commuting Areas » (RUCAs) développée par le centre de recherche sur la santé rurale et le service de recherche en économie de l'université de Washington (48) qui est basée sur la taille des villages et des villes et les connexions entre les lieux mesurées par le trajet pour aller travailler. Ils utilisaient la classification C de la RUCAs qui regroupe dans la catégorie rurale 3 sous-catégories : les petites villes rurales isolées de moins de 2 500 habitants et où il n'y a pas de transport pour aller travailler vers des zones urbanisées ainsi que les autres petites villes rurales et les grandes villes rurales. Leur catégorie rurale correspondrait donc en partie à nos zones quasi-rurales et quasi-urbaines.

La raison principale avancée concernant le fait que les hommes soient plus à risque de diagnostic tardif est qu'ils ont moins recours au système de soins que les femmes. Celles-ci, au début de la grossesse, se voient par exemple systématiquement proposer une sérologie VIH (49). Concernant les migrants, notamment originaires d'Afrique sub-saharienne, leur contamination ancienne dans le pays d'origine est une des raisons avancées pour leur risque accru de diagnostic tardif (14). Vient à cela s'ajouter la barrière de la langue, une stigmatisation de ces populations et un manque de sensibilisation et de connaissances vis-à-vis de la pathologie (50). L'âge supérieur à 30 ans, comme facteur de risque de diagnostic tardif peut également s'expliquer par une moindre perception du risque de contamination et donc une moindre proposition de dépistage par les médecins chez cette population (17).

4.6 Implications en santé publique

4.6.1 Quelles stratégies de dépistage : ciblé vs organisé ?

Lorsque les premiers tests de dépistage du VIH sont apparus en 1985, les caractéristiques particulières de l'infection par le VIH (phase initiale asymptomatique), son pronostic mortel, les possibilités thérapeutiques alors limitées ont contribué à fonder le dispositif de dépistage sur des principes spécifiques au VIH contrastant avec les stratégies interventionnistes traditionnelles de contrôle des maladies transmissibles (51). Dans un tel contexte, les campagnes en faveur du dépistage ont été axées sur la responsabilisation individuelle et en 1992, l'OMS rappelait « qu'aucune considération de santé publique ne peut légitimer des mesures de lutte contre le sida attentatoires aux droits des individus et notamment des mesures tendant à l'instauration d'un dépistage obligatoire ». Cela s'est traduit par l'importance donnée à la démarche volontaire, au consentement éclairé lors d'une proposition de dépistage, au respect de la confidentialité et à l'accompagnement par des entretiens d'information-conseil (« counseling ») personnalisés.

Cependant, les individus associent le dépistage à l'exposition ou davantage à la perception qu'ils ont de leur exposition et les études montrent que le dépistage est fortement associé aux comportements à risque, ce qui fait que bon nombre de personnes ne vont pas se dépister. De plus, depuis 1996, nous avons à disposition des traitements ARV efficaces ce qui permet un changement de paradigme dans le dépistage du VIH. L'ignorance du statut sérologique représente désormais une perte de chance thérapeutique pour la personne infectée.

C'est ainsi qu'en 2009, la Haute autorité de santé (HAS) a réalisé un état des lieux des stratégies de dépistage de l'infection du VIH et certaines études révélaient que les personnes dépistées les plus tardivement n'appartenaient pas forcément aux groupes dits à risque d'infection par le VIH (49). L'HAS a alors émis des recommandations en faveur d'un dépistage généralisé à l'ensemble de la population de 15 à 70 ans hors notion d'exposition à un risque particulier. Puis, le plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014 a impulsé une stratégie de dépistage combiné reposant sur 3 axes : en direction de l'ensemble de la population, indépendamment d'une notion de risque d'exposition, mais aussi en promouvant une offre de dépistage ciblé et régulier pour des populations à forte incidence et dans certaines circonstances.

A l'heure actuelle, l'incitation et la facilitation du dépistage volontaire reste le pilier principal de la stratégie du dépistage. Le dépistage ciblé par populations et circonstances a l'objectif de dépister plus de patients et plus précocement. La stratégie de dépistage de l'ensemble de

la population devrait être réajustée en demandant aux médecins généralistes et spécialistes, quel que soit leur mode d'exercice, d'accentuer leur attention sur les situations cliniques et biologiques classiques devant amener au dépistage et de saisir les opportunités d'un dépistage large chez des personnes sans test récent ou dans des situations à risques.

Malgré les nouvelles recommandations, les principes libéraux issus de la première période du sida ont fortement imprégné les attitudes vis-à-vis du dépistage du VIH. Ces principes mettent en avant l'information et l'autonomie de l'individu par rapport aux principes de la « santé publique ancienne » qui reposait sur l'obligation et le contrôle des populations.

Jusqu'à présent, le « dépistage pour tous » semble avoir été peu appliqué en raison de la faible acceptabilité par les généralistes, qui sont les premiers concernés par une telle recommandation, perçue comme trop large pour une maladie aussi rare, très concentrée et associée à des critères identifiables (19).

Cette étude vient souligner de nouveau que certains groupes à incidence élevée (HSH) ne sont pas nécessairement ceux diagnostiqués les plus tardivement et que les groupes dits à faible risque d'infection par le VIH (âge > 30 ans, transmission hétérosexuelle ou non sexuelle, en couple) sont dépistés les plus tardivement.

Les résultats de cette étude suggèrent également que le dépistage en Loire-Atlantique doit être développé en dehors des grandes villes, particulièrement dans des communes situées en périphérie urbaine ou dans les villes isolées.

De plus, cette étude souligne que les actions visant à diminuer les obstacles au dépistage chez les migrants est toujours nécessaire.

4.6.2 Autotests et tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

En sus de la traditionnelle sérologie VIH de dépistage (prise de sang) obtenue sur prescription médicale ou dans les laboratoires d'analyse médicale, de nouvelles modalités de dépistage du VIH émergent dans le paysage français. Ces avancées récentes en termes de test de dépistage [autotest et test rapide d'orientation diagnostique (TROD)] sont susceptibles de révolutionner les modalités du dépistage VIH.

4.6.2.1 Les autotests

Les autotests de dépistage du VIH ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) récemment en France et sont disponibles en vente libre (sans prescription médicale) dans les pharmacies d'officine françaises depuis le 15 septembre 2015. La France est le troisième pays à adopter de tels autotests, après les États-Unis en 2012, et le Royaume-Uni en avril dernier. Ces autotests s'adressent à tous. Ils sont destinés à être utilisés chez soi. Le

prélèvement et l'interprétation sont effectués directement par l'intéressé. Seul le pharmacien peut le remettre à l'utilisateur, avec les conseils adaptés. Tout résultat positif doit être confirmé par un test conventionnel de type Elisa de 4^{ème} génération. Un résultat négatif ne peut être interprété en cas de prise de risque datant de moins de 3 mois.

Il s'agit de tests de dépistage à résultat rapide (30 minutes) et en France ils sont réalisés sur sang total par prélèvement capillaire (piqûre au bout du doigt).

Ces autotests sont réellement susceptibles d'élargir les offres et les opportunités de dépistage, en s'affranchissant d'une prescription médicale. Cependant, il reste à l'initiative de l'utilisateur de vouloir le réaliser ou non.

4.6.2.2 Les TROD

Les TROD sont utilisés lors de dépistage hors les murs avec des équipes mobiles de terrain (CDAG, association). Un intérêt à l'usage des TROD est de pouvoir atteindre des populations qui ne se dépistent pas ou pas assez souvent, notamment en les mettant en œuvre lors de démarches de dépistage délocalisé. Ces stratégies sont utilisées dans une logique de dépistage communautaire et semblent intéressantes au vu des résultats de cette étude montrant que les personnes vivant en milieu quasi-rural et quasi-urbain sont plus à risque de diagnostic tardif.

Les TROD, de la même manière que les autotests, ne nécessitent pas de procédure automatisée au laboratoire, donnent un résultat rapide et s'effectue par prélèvement capillaire au bout du doigt. De même, un résultat négatif ne peut être interprété en cas de prise de risque datant de moins de 3 mois. En revanche, la réalisation et l'interprétation du test sont encadrées par un professionnel de santé.

5 Conclusion

L'utilisation de méthodes statistiques alternatives est à encourager pour les études portant sur l'identification des facteurs de risque associés au diagnostic tardif VIH. Les résultats de cette étude suggèrent que le dépistage VIH doit être développé dans les périphéries urbaines et les grandes villes isolées défavorisées socio-économiquement, ainsi que ciblé chez certaines populations dites à faibles risque d'infection (âge > 30 ans, hétérosexuel, en couple), mais aussi chez les migrants.

Les modalités de dépistage récentes (auto-test et TROD) constituent de nouvelles pistes et stratégies pour atteindre les populations à risque de diagnostic tardif.

6 Références

1. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol.* avr 2012;41(2):433-45.
2. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 juin 2010;375(9731):2092-8.
3. Supervie V. Charge virale communautaire : de l'idée à la réalisation. *Transcriptases VIH et virus des hépatites.* Hiver -2012 2011;(147):15-7.
4. Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, Ramus C, Bouche N, Le Vu S, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2013. *BEH.* 28 nov 2014;(32-33):534-40.
5. Supervie V. Délai entre infection et diagnostique et épidémie cachée du VIH en France [Internet]. Séminaire ANRS; 2013 avr 25 [cité 17 sept 2015]; Paris. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=supervie+charge+virale+communautaire&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=Q4r6Vc7UDcWua4qwoLAI#q=d%C3%A9lai+entre+infection+et+diagnostique+et+%C3%A9pid%C3%A9mie+cach%C3%A9+du+VIH+en+france+ANRS
6. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de SIDA, France, 2003-2013. *BEH.* 24 mars 2015;(9-10):152-61.
7. Billaud E. Rapport épidémiologique 2014 [Internet]. Séance plénière du COREVIH des Pays de la Loire; 2015 juin 18 [cité 17 sept 2015]; Nantes. Disponible sur: <http://www.corevih-pdl.fr/images/pleni%C3%A8re/pr%C3%A9sentation%20pl%C3%A9ni%C3%A8re%2018-06-2015%201%201%201.pdf>
8. Douillard S. Feuille de route commission dépistage 2015-2019 [Internet]. 2015 [cité 17 sept 2015]. Disponible sur: http://www.corevih-pdl.fr/images/menu_commission/Depistage/Feuille%20de%20route%20%20COMMISSION%20DEPISTAGE%202015-2019%20V%20valide.pdf
9. Kozak M, Zinski A, Leeper C, Willig JH, Mugavero MJ. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation in HIV: proposed definitions, methodological considerations and health implications. *Antivir Ther.* 2013;18(1):17-23.
10. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med.* janv 2011;12(1):61-4.
11. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte A d'Arminio, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001510.
12. Ndiaye B, Salleron J, Vincent A, Bataille P, Bonnevie F, Choisy P, et al. Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997-2007. *BMC Infect Dis.* 2011;11:11.

13. Buetikofer S, Wandeler G, Kouyos R, Weber R, Ledergerber B. Prevalence and risk factors of late presentation for HIV diagnosis and care in a tertiary referral centre in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13961.
14. Wilson K d'Almeida, Dray-Spira R, Aubrière C, Hamelin C, Spire B, Lert F, et al. Frequency and correlates of late presentation for HIV infection in France: older adults are a risk group - results from the ANRS-VESPA2 Study, France. *AIDS Care.* 2014;26 Suppl 1:S83-93.
15. Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink H, Voss L, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med.* mars 2012;13(3):172-81.
16. Yombi JC, Jonckheere S, Vincent A, Wilmes D, Vandercam B, Belkhir L. Late presentation for human immunodeficiency virus HIV diagnosis results of a Belgian single centre. *Acta Clin Belg.* févr 2014;69(1):33-9.
17. Celesia BM, Castronuovo D, Pinzone MR, Bellissimo F, Mughini MT, Lupo G, et al. Late presentation of HIV infection: predictors of delayed diagnosis and survival in Eastern Sicily. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* août 2013;17(16):2218-24.
18. MacCarthy S, Bangsberg DR, Fink G, Reich M, Gruskin S. Late presentation to HIV/AIDS testing, treatment or continued care: clarifying the use of CD4 evaluation in the consensus definition. *HIV Med.* mars 2014;15(3):130-4.
19. Morlat P, CNS, ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Rapport 2013 [Internet]. [cité 16 sept 2015]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
20. World Health Organization, Department of HIV/AIDS, World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. [Internet]. 2015 [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf
21. Beyerlein A. Quantile regression-opportunities and challenges from a user's perspective. *Am J Epidemiol.* 1 août 2014;180(3):330-1.
22. Bennette C, Vickers A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:21.
23. Diez-Roux AV. Multilevel analysis in public health research. *Annu Rev Public Health.* 2000;21:171-92.
24. Diez Roux AV. Investigating neighborhood and area effects on health. *Am J Public Health.* nov 2001;91(11):1783-9.
25. Malmström M, Johansson SE, Sundquist J. A hierarchical analysis of long-term illness and mortality in socially deprived areas. *Soc Sci Med* 1982. août 2001;53(3):265-75.
26. Audureau E. Etude des déterminants géographiques et spatiaux de la qualité de vie liée à la santé en France [Internet]. Paris 5; 2012 [cité 17 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2012PA05S015>
27. Diez Roux AV. Next steps in understanding the multilevel determinants of health. *J Epidemiol Community Health.* nov 2008;62(11):957-9.

28. Palmer RF, Graham JW, White EL, Hansen WB. Applying multilevel analytic strategies in adolescent substance use prevention research. *Prev Med.* juin 1998;27(3):328-36.
29. Chaix B, Chauvin P. [The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* oct 2002;50(5):489-99.
30. ANRS. Dépistage de l'infection VIH en France 2009-2011 : synthèse des études et recherches [Internet]. EDK; 2013 [cité 17 sept 2015]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=D%C3%A9pistage+de+l%27infection+VIH+en+France+2009-2011+:+synth%C3%A8se+des+%C3%A9tudes+et+recherches+&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=GNz6VfH8lcmxad-3l8gC
31. Pugliese P, Cuzin L, Enel P, Agher R, Alfandari S, Billaud E, et al. [NADIS 2000, development of an electronic medical record for patients infected by HIV, HBV and HCV]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 22 févr 2003;32(7):299-303.
32. Lvoff N. Avancement de l'implantation d'E-Nadis [Internet]. Forum 2010 Nadis; 2010 [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.corevihest.fr/nadis/forum2010.asp>
33. Agher R, Duvivier C, Katlama C, Gérard Y, Yazdanpanah Y, Billaud E, et al. [The Nadis cohort: 6236 HIV-infected patients followed up in French university hospitals]. *Médecine Mal Infect.* août 2005;35(7-8):407-10.
34. Insee - Définitions et méthodes - Unité urbaine [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/unite-urbaine.htm>
35. Insee - Définitions et méthodes - Les unités urbaines [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=zonages/unites_urbaines.htm
36. Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. *BEH.* 8 mars 2011;8_9):87-90.
37. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Accessibilité Potentielle Localisée (APL) aux médecins généralistes libéraux [Internet]. [cité 27 sept 2015]. Disponible sur: http://www.data.drees.sante.gouv.fr/ReportFolders/reportFolders.aspx?IF_ActivePath=P,490,530
38. Hanf M, Guégan J-F, Ahmed I, Nacher M. Disentangling the complexity of infectious diseases: Time is ripe to improve the first-line statistical toolbox for epidemiologists. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* janv 2014;21:497-505.
39. Bruneau L. Lieu de vie et prise en charge des personnes adultes vivant avec le VIH (PVVIH) en Loire-Atlantique. Bordeaux; 2014.
40. Lert F. Dépistage de l'infection VIH en France 2009-2011. Synthèse des études et recherches [Internet]. ANRS; 2013 sept [cité 29 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.anrs.fr/Ressources-et-publications/Publications/Publications-ANRS/Depistage-de-l-infection-VIH-en-France-2009-2011.-Synthese-des-etudes-et-recherches>

41. Lewden C, Thiébaut R, Boufassa F, Coulibaly A, Malateste K, Seng R, et al. Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Côte d'Ivoire and France: the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. févr 2010;53(2):260-5.
42. Trepka MJ, Fennie KP, Sheehan DM, Lutfi K, Maddox L, Lieb S. Late HIV diagnosis: Differences by rural/urban residence, Florida, 2007-2011. *AIDS Patient Care STDs*. avr 2014;28(4):188-97.
43. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, Angeletti C, Mussini C, Porter K, et al. Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 nov 2008;49(3):282-6.
44. de la Tribonnière X, Pugliese P, Cabié A, Cuzin L, Billaud E, Poizot-Martin I, et al. [Demographic, clinical, immunovirological and therapeutic features of 8714 HIV infected French patients included in the Nadis Hospital Cohorte in 2006]. *Médecine Mal Infect*. juin 2008;38(6):299-308.
45. Agaba PA, Meloni ST, Sule HM, Agbaji OO, Ekeh PN, Job GC, et al. Patients who present late to HIV care and associated risk factors in Nigeria. *HIV Med*. août 2014;15(7):396-405.
46. Mannheimer SB, Wang L, Wilton L, Van Tieu H, Del Rio C, Buchbinder S, et al. Infrequent HIV testing and late HIV diagnosis are common among a cohort of black men who have sex with men in 6 US cities. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 déc 2014;67(4):438-45.
47. Weis KE, Liese AD, Hussey J, Gibson JJ, Duffus WA. Associations of rural residence with timing of HIV diagnosis and stage of disease at diagnosis, South Carolina 2001-2005. *J Rural Health Off J Am Rural Health Assoc Natl Rural Health Care Assoc*. 2010;26(2):105-12.
48. Hart LG, Larson EH, Lishner DM. Rural definitions for health policy and research. *Am J Public Health*. juill 2005;95(7):1149-55.
49. Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Lang T, et al. Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. *Int J STD AIDS*. 1 mai 2007;18(5):312-7.
50. Ojikutu B, Nnaji C, Sithole J, Schneider KL, Higgins-Biddle M, Cranston K, et al. All black people are not alike: differences in HIV testing patterns, knowledge, and experience of stigma between U.S.-born and non-U.S.-born blacks in Massachusetts. *AIDS Patient Care STDs*. janv 2013;27(1):45-54.
51. Smith JH, Whiteside A. The history of AIDS exceptionalism. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:47.

7 Annexes

Annexe 1

Tableau 4 : Facteurs associés au diagnostic tardif (< 350 CD4/mm³) chez les PVVIH suivies au CHU de Nantes, 2000-2014 (n=1179), modèle logistique simple, analyse univariée

<i>Facteurs</i>		Rcb [IC95%]	p-value
<i>Age au diagnostic</i>	≤ 30 ans	1	référence
	30-39 ans	1,56 [1,17-2,08]	0,002
	40-49 ans	1,86 [1,35-2,55]	<0,0001
	≥ 50 ans	2,67 [1,82-3,93]	<0,0001
<i>Pays de naissance</i>	France	1	référence
	Etranger	1,97 [1,53-2,54]	<0,0001
	Inconnu	1,12 [0,76-1,65]	0,57
<i>Statut d'emploi</i>	Actif	1	référence
	Inactif	1,73 [1,28-2,35]	0,001
	Autre	1,98 [1,31-2,99]	0,0004
	Inconnu	1,87 [1,40-2,51]	<0,0001
<i>Sexe</i>	Homme	0,72 [0,56-0,92]	0,008
	Femme	1	référence
<i>Mode de contamination</i>	Hétérosexuel	1,80 [1,41-2,31]	<0,0001
	HSH	1	référence
	Autres	2,89 [1,97-4,23]	<0,0001
<i>Année du diagnostic VIH</i>	2000-2003	1,35 [0,97-1,88]	0,07
	2004-2006	1,25 [0,89-1,75]	0,20
	2007-2010	1,11 [0,80-1,53]	0,54
	2011-2014	1	référence
<i>Co-infection VHB et/ou VHC</i>	Non	1	référence
	Oui	1,48 [1,00-2,20]	0,049
<i>Composition du foyer</i>	Couple	1,37 [1,06-1,77]	0,02
	Seul	1	référence
	Inconnu	1,24 [0,91-1,70]	0,17

Rcb : Rapport de cote brut

Annexe 2

Tableau 5 : Facteurs associés au diagnostic tardif (< 350 CD4/mm³) chez les PVVIH suivies au CHU de Nantes, 2000-2014 (n=1179), modèle logistique multiniveau univarié

<i>Facteurs individuels</i>		RCb [IC95%]
<i>Age au diagnostic</i>	≤ 30 ans	1
	30-39 ans	1,56 [1,16-2,08]
	40-49 ans	1,84 [1,34-2,53]
	≥ 50 ans	2,63 [1,78-3,88]
<i>Pays de naissance</i>	France	1
	Etranger	2,19 [1,67-2,85]
	Inconnu	1,12 [0,75-1,66]
<i>Statut d'emploi</i>	Actif	1
	Inactif	1,79 [1,31-2,44]
	Autre	1,98 [1,30-3,00]
	Inconnu	1,86 [1,38-2,50]
<i>Sexe</i>	Homme	0,71 [0,55-0,91]
	Femme	1
<i>Mode de contamination</i>	Hétérosexuel	1,82 [1,42-2,34]
	HSB	1
	Autres	2,92 [1,99-4,29]
<i>Année du diagnostic VIH</i>	2000-2003	1,32 [0,94-1,84]
	2004-2006	1,22 [0,87-1,72]
	2007-2010	1,08 [0,78-1,51]
	2011-2014	1
<i>Co-infection VHB et/ou VHC</i>	Non	1
	Oui	1,50 [1,01-2,24]
<i>Composition du foyer</i>	Couple	1,35 [1,04-1,75]
	Seul	1
	Inconnu	1,22 [0,89-1,67]
<i>Facteurs contextuels de la commune de résidence</i>		
<i>Niveau d'urbanisation</i>	Urbain	1
	Rural	1,24 [0,87-1,77]
	Quasi-urbain/Quasi-rural	1,54 [1,13-2,09]
<i>Niveau socio-économique</i>	Elevé	1
	Faible	1,24 [0,98-1,56]
<i>APL</i>	Elevée	1
	Faible	0,92 [0,66-1,29]

RCb : Rapport de cote brut – APL : Accessibilité potentielle localisée

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Pr Leïla MORET
Directeur - PHU11
Santé Publique, Santé au Travail
Pharmacie, Stérilisation
Hôpital de la Croix-Lévy - 85, rue St Jacques
CHU de NANTES - 44093 NANTES Cedex 1

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Professeur François RAFFI
Maladies Infectieuses et
Maladies Tropicales
CHU de NANTES

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse :

**Facteurs associés au diagnostic tardif
chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), suivies au CHU de Nantes**

RESUME

En 2010, le nombre de personnes ignorant leur séropositivité au VIH en France s'élevait à 30 000. Les personnes diagnostiquées tardivement ne peuvent pas bénéficier de l'intégralité des avantages du traitement antirétroviral et favorisent la diffusion de l'épidémie. L'objectif de cette étude était d'améliorer l'identification des facteurs de risque associés au diagnostic tardif des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) suivies au CHU de Nantes, en utilisant en plus de la méthode classique de régression logistique, 2 méthodes statistiques alternatives : l'analyse multiniveau et la régression quantile.

Cette étude a inclus 1179 patients PVVIH suivies au CHU de Nantes et diagnostiquées entre 2000 et 2014. Des variables individuelles et contextuelles communales (niveau d'urbanisation, niveau socio-économique, accessibilité aux médecins généralistes) ont été simultanément prises en compte dans l'analyse multiniveau (diagnostic tardif si < 350 CD4/mm³). La variation de la distribution du taux de CD4 au diagnostic en fonction des variables explicatives a été étudiée tous les 5 percentiles de CD4 pour la régression quantile.

Dans l'analyse multiniveau, les facteurs associés au diagnostic tardif étaient le milieu de résidence quasi-rural/quasi-urbain (RCa = 1,69 ; IC95% : [1,13-2,52]), la naissance dans un pays étranger, le mode de transmission non sexuel, l'âge élevé, l'inactivité professionnelle, être en couple et la période de diagnostic entre 2000 et 2003. Avec la régression quantile, le sexe masculin, le mode de transmission hétérosexuel et la co-infection VHB et VHC étaient également associés négativement au taux de CD4 seulement à certains quantiles. L'impact de ces variables sur les différents quantiles oscillait entre 30 et 200 CD4.

Les résultats de cette étude suggèrent que le dépistage VIH doit être développé dans les périphéries urbaines et les grandes villes isolées ainsi que ciblé chez certaines populations dites à faibles risque d'infection (âge > 30 ans, hétérosexuel, en couple) mais aussi chez les migrants.

MOTS-CLES

VIH ; diagnostic tardif ; analyse multiniveau ; régression quantile