

# Évaluation du rapport coût-efficacité de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) et de son impact sur la transmission du VIH-1 en Afrique du Sud

Carel Pretorius, John Stover, Lori Bollinger, Nicolas Bacaër, Brian Williams

Publié: 5 novembre 2010 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646>

## Abstrait

### Contexte

Les modélisateurs mathématiques ont accordé peu d'attention à la question de savoir comment la prophylaxie pré-exposition (PrEP) peut avoir un impact sur une épidémie généralisée de VIH et sa rentabilité, dans le contexte des stratégies de contrôle telles que la promotion de l'utilisation du préservatif.

### Méthodologie / Principales conclusions

Nous utilisons un modèle structuré en fonction de l'âge et du sexe de l'épidémie de VIH généralisée en Afrique du Sud pour étudier l'impact potentiel de la PrEP dans la prévention de nouvelles infections. Le modèle utilise des données sur la mortalité, la fécondité, le partenariat et l'utilisation du préservatif structurées par âge pour modéliser la propagation du VIH et le passage de la prévalence de pointe aux groupes d'âge plus avancés. Le modèle montre que la couverture universelle de la PrEP devrait être trop élevée pour avoir un effet significatif sur la réduction de l'incidence alors que la couverture du traitement antirétroviral augmente. La PrEP ciblée sur les femmes âgées de 15 à 35 ans préviendrait 10% -25% (resp. 13% -28%) des infections dans ce groupe et 5% -12% (respectivement 7% -16%) de toutes les infections pour la période 2014-2025 si l'incidence de référence est de 0,5% par an à 2025 (respectivement 0,8% par an à 2025). Le coût serait de 12 500 \$ à 20 000 \$ par infection évitée, selon le niveau de couverture du traitement antirétroviral et l'incidence de base. Un scénario optimiste d'une couverture PrEP de 30% à 60%, une efficacité d'au moins 90%, un changement de comportement chez les utilisateurs de PrEP et une couverture ART inférieure à trois fois ses niveaux de 2010 est nécessaire pour atteindre ce résultat. Le ciblage de la PrEP chez les femmes de 25 à 35 ans (présentant le risque d'infection le plus élevé) améliore légèrement l'impact et la rentabilité. Des niveaux relativement faibles de substitution de préservatifs (par exemple, 30%) n'annulent pas l'efficacité de la PrEP, mais réduisent la rentabilité de 35% à 40%.

### Conclusions / Importance

La PrEP peut prévenir jusqu'à 30% des nouvelles infections dans les groupes d'âge ciblés des femmes les plus exposées au risque d'infection. La rentabilité de la PrEP par rapport à la TAR diminue rapidement à mesure que la couverture ART augmente au-delà de trois fois sa couverture en 2010, après quoi le programme ART fournirait une couverture à plus de 65% des individus VIH+. Pour avoir un impact relativement élevé et rentable sur la réduction des infections dans les épidémies généralisées, la PrEP doit utiliser une fenêtre d'opportunité jusqu'à ce que le TAR ait été étendu au-delà de ce niveau.

**Citation:** Pretorius C, Stover J, Bollinger L, Bacaër N, Williams B (2010) Évaluer la rentabilité de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) et son impact sur la transmission du VIH-1 en Afrique du Sud. PLoS ONE 5 (11): e13646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646>

**Éditeur:** Landon Myer, Université du Cap, Afrique du Sud

**Reçu** le 12 juillet 2010; **Accepté:** le 24 septembre 2010; **Publié:** 5 novembre 2010

**Copyright:** © 2010 Pretorius et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la licence d'attribution Creative Commons, qui permet l'utilisation, la distribution et la reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

**Financement:** Le soutien à ce travail a été fourni par la Fondation Bill et Melinda Gates sous la subvention GH5182. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

**Intérêts concurrents:** Les auteurs ont déclaré qu'il n'existe aucun intérêt concurrent.

## introduction

La thérapie antirétrovirale (ART) constitue la base de nombreuses stratégies thérapeutiques et prophylactiques liées au VIH [1]. Les thérapies combinées ont empêché la progression vers le sida et ont réduit la mortalité chez de nombreux individus infectés par le VIH [2], [3]. L'utilisation de schémas antirétroviraux tels que la zidovudine et la névirapine a été très efficace pour prévenir les transmissions (avant et après l'accouchement) de la mère à l'enfant [4]. La prophylaxie post-exposition (PPE) utilisant principalement la zidovudine est recommandée chez les personnes qui ont été reconnues récemment exposées au VIH en raison d'une utilisation non protégée du sexe ou de l'aiguille ou d'une exposition accidentelle pendant les soins de santé. Les décideurs et les chercheurs étudient maintenant les moyens d'étendre l'utilisation de la thérapie antirétrovirale pour limiter la propagation du VIH au niveau de la population.

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) préconise l'utilisation du traitement antirétroviral par les personnes qui prévoient une exposition à l'infection par le VIH, y compris les professionnelles du sexe, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et les couples sérodiscordants. Bien qu'il soit considéré comme une protection efficace pour les hommes et les femmes à risque, il offre une stratégie féminine prometteuse et opportune pour les femmes à haut risque [5] .

Le fumarate de ténofovir disoproxyle (TDF) et une combinaison de TDF et d'emtricitabine (FTC) sont au centre des essais en cours sur la PrEP. Leur innocuité pour le traitement de l'infection chez les +personnes séropositives est bien établie [6] . Des essais d'innocuité au Cameroun, au Ghana et au Nigéria ont montré que le TDF oral une fois par jour était bien toléré par les –participants au VIH au cours de leur participation à l'étude. Cependant, il existe diverses préoccupations documentées concernant l'utilisation du TDF et du FTC dans les programmes de PrEP. Ceux-ci incluent l'émergence possible de la pharmacorésistance et l'activité du TDF contre la fonction hépatique et ses conséquences pour ceux qui hébergent le virus de l'hépatite B (HBV) [7] .

Les résultats de l'essai CAPRISA 004, annoncé lors de la conférence sur le sida 2010 à Vienne [8] , indiquent que le gel microbicide à base de TDF est efficace à 39% pour prévenir la transmission du VIH chez les femmes [9] . Une réduction de 54% des nouvelles infections a été observée chez les femmes ayant une adhérence élevée au gel. Les résultats sont prometteurs pour divers essais de PrEP qui sont en cours pour tester l'innocuité et l'efficacité du TDF (et probablement aussi pour FTC) lorsqu'il est utilisé comme un outil de prévention. L'essai VOICE en cours en Ouganda, Afrique du Sud, Zambie, Zimbabwe et Malawi est un essai comparatif randomisé comparant trois groupes oraux (ténofovir, emtricitabine / ténofovir et placebo) à deux groupes topiques (gel de ténofovir vs placebo). Ce sera un test clé des résultats d'innocuité et d'efficacité de l'essai CAPRISA 004. Les essais iPrEx au Brésil, en Équateur, au Pérou, en Afrique du Sud, en Thaïlande et aux États-Unis, et les essais FEM-PrEP au Kenya, au Malawi, en Afrique du Sud, en Tanzanie et en Zambie sont également notables [10] . En supposant que tous les essais sont qualifiés pour passer à leur stade final, c.-à-d. Si des problèmes de sécurité n'apparaissent pas et si l'effet protecteur de la PrEP est établi au début de ces essais, il faudra attendre plusieurs années avant d'utiliser la PrEP. sont formulés.

Entre-temps, des millions de nouvelles infections apparaîtront, au moins en Afrique subsaharienne (ASS). Une projection d'incidence de l'épidémie de VIH en Afrique du Sud en 2020 montre que sans une intervention supplémentaire, et en supposant un taux optimiste d'utilisation du préservatif et une expansion du programme national de TAR, le taux d'incidence du VIH pourrait encore être de 0,5% par an [11] , ce qui se traduit par plus de 200 000 nouvelles infections chaque année après 2020 en Afrique du Sud.

Le rapport coût-efficacité de la PrEP, un élément clé des lignes directrices sur la PrEP, est affecté par sa couverture éventuelle et la possibilité de nouveaux profils de résistance, ce qui nécessiterait des protocoles coûteux de gestion de la résistance qui n'ont pas encore été formulés. En outre, l'épidémie de VIH dans les pays d'Afrique subsaharienne, où la PrEP a le potentiel d'éviter des millions de nouvelles infections (environ 2,7 à 3,2 millions d'estimations dans [12] ), connaît actuellement des transitions complexes. Si la PrEP est intégrée dans les stratégies de lutte à long terme pour les épidémies généralisées en Afrique subsaharienne, elle sera introduite comme une composante d'une boîte à outils d'interventions, chacune étant adaptée à une couverture réalisable. Il sera crucial mais très difficile de démontrer l'impact relatif de la PrEP sur le fardeau de la maladie et son rapport coût-efficacité.

Des modèles mathématiques ont été utilisés pour étudier l'impact potentiel de la PrEP au niveau national. Abbas et al. [12] ont étudié le rôle potentiel de la PrEP sur l'évolution future de l'épidémie de VIH en Zambie et Vissers et al. étudié l'impact potentiel au Botswana, dans la province de Nyanza au Kenya et en Inde [5] . Dans la mesure où ces modèles reflètent des situations épidémiques dans des contextes à ressources limitées, leurs résultats indiquent une réduction substantielle du nombre de nouvelles infections si la PrEP était utilisée comme stratégie de lutte en Afrique subsaharienne. Les deux articles soulignent l'interaction entre la couverture de la PrEP et la désinhibition comportementale en tant que raisons de préoccupation majeure. Dans [12], cette interaction est étudiée en créant des scénarios d'augmentation de l'activité sexuelle sous PrEP, tandis que [5] considère également une diminution de l'utilisation du préservatif. Paltiel et al. [13] ont utilisé un modèle de simulation pour évaluer l'infection à vie des groupes à haut risque aux États-Unis dans le cadre de différents scénarios de PrEP. Leur travail montre que les estimations coût-efficacité dépendent de manière critique des hypothèses d'incidence de base.

Les deux auteurs [5] et [12] mentionnent l'impact potentiel de l'expansion des programmes de traitement antirétroviral qui n'offrent pas encore une couverture adéquate aux personnes déjà infectées. L'objectif de cet article est d'évaluer la PrEP parallèlement aux interventions d'ART et d'utilisation du préservatif, à l'aide d'enquêtes nationales sur le VIH et la démographie. À cette fin, nous avons développé un modèle structuré par âge qui est contextualisé à l'épidémie sud-africaine, en accordant une attention à la distribution des risques relatifs d'infection entre les catégories d'âge. En Afrique du Sud, par exemple, la catégorie de risque la plus élevée serait celle des femmes de 25 à 35 ans (Fig.10 [11] ).

## Méthodes

### Structure du modèle

Le modèle présenté ici est l'élaboration d'un modèle structuré par âge pour l'épidémie de VIH généralisée en Afrique du Sud [11] . Il utilise des enquêtes nationales en Afrique du Sud (2002, 2005 et 2008) pour dériver des paramètres et suivre le modèle général de manière raisonnablement précise. Le modèle a été spécifiquement conçu pour refléter une pyramide des âges, la prévalence du VIH et des statistiques de mortalité globales équivalentes à celles de l'Afrique du Sud. Dans cette adaptation, les individus dans le modèle sont stratifiés selon l'âge, le sexe, la maladie et l'état du traitement: susceptibles, recevant une PrEP, infectés, recevant un traitement antirétroviral.

La propagation du VIH est modélisée mécaniquement à travers la formation d'une relation stable, régie par le taux d'âge auquel les femmes changent et choisissent leurs partenaires. Le modèle ne contient pas de structure de risque supplémentaire, bien que de nombreux facteurs soient liés à la propagation rapide du VIH en Afrique du Sud. Ceux-ci comprennent les travailleurs migrants des mines et les travailleuses du sexe [14] , l'âge élevé au premier mariage [15] et les faibles niveaux de circoncision masculine [16] . Ces facteurs sont indirectement pris en compte en initiant le modèle avec une prévalence initiale élevée. La formation ultérieure de l'épidémie de VIH généralisée est modélisée de manière adéquate par les hétérogénéités induites par l'âge dans le modèle. Le modèle suit le temps écoulé depuis l'infection, mais n'inclut pas de diminution de l'infectiosité avec le temps écoulé depuis l'infection, comme c'est le cas dans de nombreux modèles du VIH (p. Ex. [12] ).

Des modèles VIH plus complexes ont été développés pour l'épidémie sud-africaine de VIH. Parmi les plus notables sont ceux de Johnson et al. Cela comprend l'âge, divers groupes à risque, d'autres MST, le temps écoulé depuis l'infection et d'autres facteurs [17] , [18] . Le modèle présenté ici capte l'épidémie par des mécanismes et une complexité plus simples sans compromettre significativement l'adéquation à l'âge, la mortalité, le comportement et d'autres données, y compris l'enquête de population de 2008 [19] .

Entre autres objectifs, notre modèle a été utilisé à l'origine pour étudier le programme d'ART en expansion en Afrique du Sud, y compris une éventuelle expansion vers l'accès universel aux tests et au traitement (UTT). Notre modèle structuré par âge (par opposition aux modèles sans détails démographiques tels que le modèle utilisé dans Granich et al. [20] ) suggère qu'un taux de test annuel inférieur d'environ 20% de tous les adultes serait suffisant pour contrôler l'épidémie dans un décennie après la couverture complète est atteinte, une constatation également rapportée dans [21] . Ici, nous nous concentrons sur l'impact potentiel de l'UTT sur l'épidémie généralisée de VIH en Afrique du Sud à l'impact potentiel de la PrEP, ainsi que l'examen de l'interaction entre les deux stratégies.

#### Présentation de la PrEP

L'ajout simple d'une catégorie de personnes recevant la PrEP est représenté sur la figure 1 et les valeurs des paramètres sont indiquées dans le texte S1 . Les personnes sensibles s'inscrivent à la PrEP à un certain taux. Ils peuvent acquérir une infection pendant la PrEP, selon son efficacité. Une fraction des sujets sensibles peut acquérir une infection peu de temps après l'instauration de la PrEP. (Ici signifie brièvement dans un pas de temps du modèle, qui est d'un an.) Les utilisateurs de PrEP sensibles peuvent «abandonner» et arrêter l'utilisation de la PrEP. Les utilisateurs de la PrEP VIH cessent d'utiliser la PrEP à la suite d'un dépistage régulier des utilisateurs de la PrEP. Ceux qui n'ont pas été infectés avant d'arrêter la PrEP retournent dans la catégorie sensible. Les personnes qui poursuivent l'utilisation de la PrEP s'inscrivent à un TARV (généralement) plus rapidement qu'elles ne le feraient en vertu du taux de dépistage et de traitement prévu du programme national de TARV. La probabilité de transmission du VIH de personnes PrEP ou ART aux personnes sensibles est supposé être 10% de celle d'autres VIH + personnes.

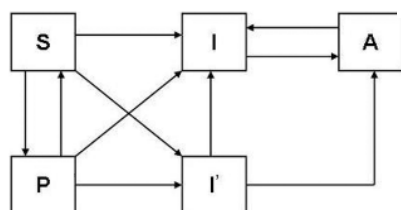


Figure 1. Schéma simple du modèle.

PrEP sensible à la S, infectée par I, recevant la PrEP, infectée pendant la PrEP, recevant l'ART.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.g001>

Le TDF et le FTC sont tous deux sensibles à des mutations en un point pouvant conférer une résistance [7] . Certains chercheurs s'inquiètent de la possibilité que la pharmacorésistance résultant de l'utilisation monothérapeutique de ces schémas pourrait renverser les programmes de contrôle basés sur l'ART [22] . Cependant, dans la représentation relativement simple incluse dans [12] , la pharmacorésistance ne semblait pas résulter des programmes de PrEP. Un degré limité de pharmacorésistance à la suite de l'utilisation de la PrEP est également prévu par [23] and [24] . Une étude récente étudie l'interaction entre l'utilisation de la PrEP, le changement de comportement et la transmission de souches pharmacorésistantes [25] . Un de ses résultats surprenants est que la PrEP ciblée sur les groupes à haut risque présentant un comportement à risque stable pourrait conduire à une diminution de la transmission du VIH et donc à une diminution des niveaux observés par la suite de souches pharmacorésistantes. Il convient également de noter que l'essai CAPRISA 004 n'a signalé aucune résistance détectée chez les séroconvertisseurs utilisant un gel microbicide à base de TDF [9] .

Nous avons évité les nuances de la modélisation de la résistance afin de mettre l'accent sur le rapport coût-efficacité de la PrEP dans l'expansion des programmes de traitement antirétroviral (pour le traitement). Grâce à un dépistage régulier, qui est inclus dans notre modèle, la possibilité de l'accumulation dans la population générale sera réduite.

#### Hypothèses programmatiques

Si la PrEP est adoptée comme stratégie de lutte contre les épidémies de VIH généralisées, il est probable que l'accent sera également mis sur le TCU. Les deux PrEP (dans [12] ) et UTT (dans [20] ) sont préconisées comme des moyens rentables d'éviter un grand nombre de nouvelles infections. Ces approches doivent surmonter des défis réglementaires et programmatiques similaires. Bien qu'il n'y ait actuellement aucun plaidoyer pour utiliser la PrEP dans les pays où la couverture du traitement antirétroviral est inadéquate, elle peut certainement devenir un point litigieux, vu que les canaux de distribution de ces deux stratégies basées sur le TAR sont susceptibles de se chevaucher.

Lorsque la PrEP est encouragée au sein de certains petits groupes à haut risque, cela limiterait les futurs compromis entre PrEP et ART en matière d'utilisation de TAR pour le traitement (UTT) ou de prévention (PrEP) ou les deux. Cependant, au niveau national, les groupes à haut risque sont à la fois grands et difficiles à identifier, la CSW autour des zones minières étant une exception possible. Il est donc raisonnable de comparer les scénarios prévus de couverture de la PrEP à ceux des programmes antirétroviraux nationaux actuels et à leur extension potentielle. De plus, l'efficacité et la rentabilité relative de la PrEP dépendront de la couverture antirétrovirale au moment de son introduction.

Nous faisons une simple comparaison entre la couverture et l'impact potentiel sur l'incidence du VIH des programmes de TAR et de PrEP par rapport à un scénario de base où la couverture de TAR augmente à son rythme actuel. Le taux est choisi de manière à ce que 40% des individus, confrontés à des risques concurrents de traitement ou de décès, s'inscrivent à l'ART. Ce mécanisme a donné un ajustement raisonnable au nombre total de cas recevant un traitement antirétroviral (Fig.8b [11] ). Il est supposé que les deux interventions débiteront en 2014 et seront pleinement mises à l'échelle d'ici 2019 pour atteindre un taux d'inscription et de test spécifique. On suppose que 20% de tous les sujets réceptifs confirmés âgés de plus de 15 ans s'inscriront chaque année à la PrEP et que 20% des personnes séropositives s'inscriront à un traitement antirétroviral dans le cadre d'un scénario universel de test et de traitement. Nous supposons avec optimisme, suite à une découverte récente que ART peut être efficace à 90% dans la prévention de la transmission [26] , que la PrEP est efficace à 90% dans la prévention de l'infection. Nous supposons un taux d'abandon annuel de 1,5% pour les deux programmes [11] .

Une question clé pour la politique PrEP est de savoir si la couverture pourrait être réduite et l'impact de la PrEP maintenue en ciblant les groupes les plus à risque d'infection? Quel est l'impact attendu de l'extension de la couverture antirétrovirale sur l'efficacité de la PrEP? Nous utilisons divers scénarios pour explorer la sensibilité des résultats d'impact de la PrEP modélisés en

fonction des changements dans les valeurs des paramètres qui reflètent le ciblage de la PrEP, l'efficacité et la désinhibition comportementale.

Les bénéfices de toute nouvelle intervention réduisant le risque d'infection peuvent être annulés par la compensation du risque ou la désinhibition comportementale, comme le démontrent diverses études d'impact sur la circoncision masculine [27], [28]. Par exemple, les personnes utilisant la PrEP peuvent ressentir moins le besoin d'utiliser des préservatifs. D'un autre côté, les niveaux d'utilisation du préservatif peuvent être maintenus si les programmes de PrEP incluent des conseils et un plaidoyer pour décourager l'utilisation de la PrEP pour remplacer l'effet protecteur de l'utilisation du préservatif [5]. Pour évaluer les conséquences de la substitution de préservatifs chez les utilisateurs de la PrEP, nous utilisons différents niveaux de substitution de préservatifs dans notre analyse de sensibilité ciblée-PrEP.

#### Hypothèses de coûts

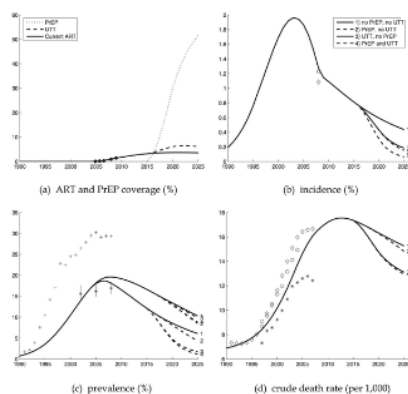
Nos hypothèses concernant le coût de la PrEP sont également simples. Lorsque TDF est destiné aux femmes, ce coût peut inclure 1) conseil volontaire (VCT) pour limiter le nombre de femmes VIH inscrites en PrEP, 2) divers tests, dont des tests de créatinine sérique pour surveiller la fonction rénale et détecter les anomalies, tests hépatite B et test de grossesse, 3) le coût annuel de TDF. Nous faisons l'hypothèse que la PrEP sera disponible à un coût annuel de 150 \$ par personne et par année. Les coûts unitaires sont les suivants: coût annuel de 12 \$ pour le conseil et le dépistage du VIH [29], 4 \$ pour le test de la créatinine sérique (le Service national des laboratoires de santé de l'Afrique du Sud effectue actuellement moins de 5 \$) régime (une hypothèse optimiste). Des tests plus fréquents et l'incapacité de négocier de faibles coûts, en particulier les coûts de PrEP pour les programmes de PrEP à grande échelle, augmenteraient considérablement ce coût. Comme dans [11], [20], nous supposons que le traitement antirétroviral sera disponible à un coût moyen (pour les traitements de première et de deuxième ligne) de 600 \$ par année, soit quatre fois le coût annuel de la PrEP.

## Résultats

### PrEP universelle et UTT: impact comparatif

Pour étudier l'impact des stratégies PrEP et UTT, nous avons construit quatre scénarios. Dans le scénario 1, il n'y a pas de couverture ART supplémentaire (c'est-à-dire pas d'UTT) et pas de PrEP. Dans le scénario 2, il y a une PrEP mais pas d'UTT. Dans le scénario 3, il y a UTT mais pas de PrEP. Dans le scénario 4, il y a à la fois UTT et PrEP. Dans cette comparaison, la PrEP et l'UTT fonctionnent selon les hypothèses programmatiques décrites ci-dessus.

La figure 2a compare la couverture des stratégies non ciblées PrEP et UTT en termes de pourcentage de la population totale inscrite dans les programmes respectifs. Pour la ligne continue, la couverture dans le cadre du programme national actuel d'ART augmente sans intervention supplémentaire. Les points de données 2004-2006 proviennent de Dorrington et al. [30] et les points de données 2007-2008 sont des estimations fournies par l'OMS, l'ONUSIDA et l'UNICEF [31]. En 2010, la couverture antirétrovirale représenterait  $\approx 1,4\%$  de la population totale et fournirait un traitement antirétroviral à  $\approx 50\%$  des personnes dans le besoin. Il s'agit de l'estimation de couverture de 2009 rapportée dans [32], elle-même basée sur les estimations STATSA qui doivent encore être ajustées pour refléter le changement de politique des critères d'éligibilité des femmes enceintes annoncé en décembre 2009. En 2025 le programme ART, sans intervention supplémentaire, fournira une couverture à 3,6% de la population totale au taux d'expansion actuel. Les personnes infectées par le VIH seraient infectées pendant une durée moyenne de 9,6 ans avant de commencer un TAR selon notre modèle.



**Figure 2. PrEP et UTT: impact et couverture à 2025.**

(a) Le pourcentage actuel d'adultes sous ART (ligne continue), la couverture élargie de TAR sous UTT (ligne pointillée) et la couverture PrEP (ligne pointillée). (b) L'incidence du VIH chez les adultes (âge  $\geq 15$ ) dans le modèle et les estimations de l'ONUSIDA (diamant) et de l'ASSA (carré) de 2008 [33]. (c) Prévalence du VIH dans les consultations prénatales (les points les plus élevés) signalées dans [19] et dans la population âgée de 15 à 49 ans (lignes pleines supérieures et points de données verticaux), comme indiqué dans [33]. La ligne continue inférieure montre la prévalence des personnes séropositives sans TAR dans la population âgée de 15 à 49 ans. (d) Taux brut de mortalité. Les données de Statistics South Africa (\*) [36], Anderson et al. [37] (◊), et le US Census Bureau [38] (◊).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.g002>

La couverture UTT et PrEP est représentée par les lignes pointillées et en pointillés respectivement. Avec ce programme UTC, 6,5% de la population totale recevrait un traitement antirétroviral en 2025, initiant le traitement 6,7 ans après l'infection et atteignant plus de personnes ayant besoin d'un traitement. En 2006, environ la moitié de la population était composée d'adultes et près de 20% de ces adultes étaient séropositifs (figure 2c). Ainsi, presque tous  $2 \times 6,5 / 20 \approx 65\%$  des individus VIH recevraient un traitement antirétroviral. Le programme de la PrEP permettrait à presque tous les adultes réceptifs de recevoir la PrEP d'ici 2025 (ligne pointillée), ce qui éclipserait l'échelle du programme actuel de traitement antirétroviral.

La figure 2b montre l'impact potentiel sur l'incidence agrégée du VIH dans la population âgée de 15 à 49 ans. Le carré (respectivement le diamant) est l'estimation de l'incidence de l'ONUSIDA pour 2008 chez les adultes [33]. Les points de données servent à ancrer l'incidence modélisée, qui semble diminuer, et pourrait atteindre 0,8% par an d'ici 2014 - moins de la moitié de sa valeur maximale en 2002. Une étude récente suggère que l'incidence chez les hommes de 15-49 ans et les femmes étaient d'environ 2% par an entre 2002 et 2005 et ont baissé à 1,3% par an entre 2005 et 2008 [34]. Une baisse statistiquement significative de l'incidence de 60% n'a pu être établie que chez les femmes de 15 à 24 ans au cours de cette période. Notre courbe d'incidence de base (ligne continue supérieure) est en accord avec cette constatation. Cependant, l'incertitude concernant un déclin général de l'incidence a une incidence sur notre analyse du rapport coût-efficacité de la PrEP.

L'impact sur l'incidence est indiqué pour chaque scénario PrEP-ART. La comparaison montre que la PrEP seule aura un plus grand impact sur l'incidence que l'UTT seule. PrEP et UTT ensemble auront le plus grand impact.

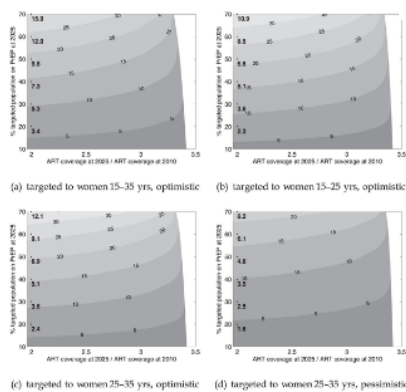
La figure 2c montre l'impact potentiel sur la prévalence agrégée du VIH dans la population âgée de 15 à 49 ans. Les données de la consultation prénatale (+points) pour les années 1990-2008 proviennent du ministère de la Santé de l'Afrique du Sud [33]. Les points de données verticaux pour la prévalence totale chez l'adulte proviennent de Shisana et al. [35]. Le solide supérieur montre la prévalence du VIH modélisée pour la population âgée de 15 à 49 ans. La ligne continue inférieure est la prévalence projetée des +personnes séropositives sans ART. Les scénarios PrEP-ART sont affichés en pointillés. Le modèle montre, comme on peut s'y attendre, qu'il n'y aura pas d'impact majeur sur la prévalence du VIH d'ici 2025 puisque les +cas de VIH traités continueront de contribuer à la prévalence.

La figure 2d montre la réduction du taux brut de mortalité dans chaque scénario. Les #points correspondent à des décès enregistrés (Statistics South Africa, [36]), #indiquent des décès estimés selon Anderson et al. [37], et #pointe vers des estimations selon le US Census Bureau [38]. Il convient de noter que le taux de mortalité brut s'est stabilisé mais qu'il n'a pas encore été sensiblement réduit comme prévu dans le cadre de l'extension du TAR [2], [3]. Cela pourrait indiquer que l'expansion actuelle du traitement antirétroviral n'atteint toujours pas suffisamment les besoins les plus urgents en Afrique du Sud - un état général des programmes de traitement antirétroviral dans les pays à ressources limitées [22].

L'UTT et d'autres stratégies similaires préconisent l'utilisation du TAR non pour répondre à un besoin clinique, mais pour tous les individus séropositifs [20], [21]. Des tests fréquents signifient que les programmes de traitement antirétroviral atteindront ceux qui en ont le plus besoin, évitant ainsi un nombre important de décès. Même si la PrEP a un impact sur l'incidence, la plupart des infections sont évitées chez les personnes présentant un faible risque de mortalité. Une réduction significative du taux de mortalité brut au cours de la première décennie de la PrEP (sans extension de la couverture antirétrovirale pour le traitement) n'est pas attendue.+

#### PrEP ciblée: impact épidémique

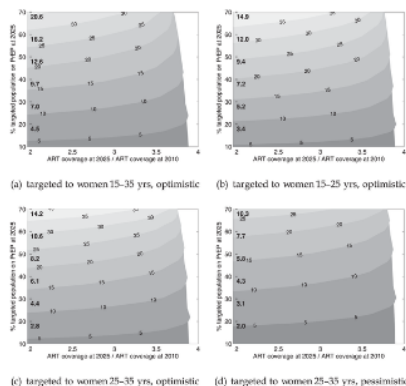
La figure 3 montre l'impact de la PrEP en termes de réduction proportionnelle attendue du nombre de nouvelles infections sur la période 2014-2025. Nous supposons que l'incidence de base diminue comme dans la Fig. 2b (trait plein supérieur). La figure 4 correspond à la figure 3, mais suppose une baisse plus graduelle de l'incidence à 0,8% par an d'ici 2025, si l'on considère que l'utilisation du préservatif a diminué de 15% à partir de 2007. La mesure de chaque figure est présentée en fonction de la fraction de tous les adultes de la population ciblée couverte par la PrEP à 2025 (axe vertical), la couverture ART à 2025 proportionnellement à la couverture ART en 2010 (axe horizontal), en utilisant différentes combinaisons de efficacité et substitution de préservatifs.



**Figure 3. Pourcentage de nouvelles infections (cumulatives entre 2014 et 2025) évitées en raison de la PrEP dans un groupe ciblé, en plus des infections évitées grâce au traitement antirétroviral et à l'utilisation du préservatif.**

Incidence de base 0,5% par an à 2025. Les contours sont espacés de 0%, 5%, 10%, etc. Les points espacés verticalement représentent une réduction de l'incidence chez tous les adultes. L'ordonnée correspond aux intervalles de 10% de la couverture PrEP ciblée et la couverture de la couverture ART en 2025 est deux fois plus élevée qu'en 2010.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.g003>



**Figure 4. Pourcentage de nouvelles infections (cumulatives entre 2014 et 2025) évitées grâce à la PrEP dans un groupe ciblé, en plus des infections évitées grâce au traitement antirétroviral et à l'utilisation du préservatif.**

Incidence de référence 0,8% par an à 2025. Contours dans des intervalles de 0%, 5%, 10%, et ainsi de suite. Les points espacés verticalement représentent une réduction de l'incidence chez tous les adultes. L'ordonnée correspond aux intervalles de 10% de la couverture PrEP ciblée et la couverture de la couverture ART en 2025 est deux fois plus élevée qu'en 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.g004>

L'impact chez tous les adultes lorsque la PrEP est ciblée sur des groupes d'âge spécifiques est indiqué par des points espacés verticalement correspondant à des multiples de 10% dans la couverture PrEP ciblée. Leur emplacement sur l'axe horizontal indique que l'ART a doublé sa couverture de 2010 d'ici 2025.

Dans la figure 3a, l'initiation de la PrEP cible les femmes âgées de 15 à 35 ans et est supposée être efficace à 90% sans entraîner une diminution de l'utilisation du préservatif. Les contours représentent des points d'impact PrEP égaux. La figure montre que 10 à 25% plus d'infections pourraient être évitées dans le groupe d'âge ciblé lorsque cette stratégie de PrEP couvre 30% à 60% des femmes de ce groupe. L'effet à l'échelle de la population serait de 5% à 12% de toutes les infections évitées.

L'avantage supplémentaire de la PrEP reste indépendant de l'expansion du programme national de traitement antirétroviral jusqu'à ce que la couverture du TAR atteigne trois fois son niveau de 2010. Au-delà de ce niveau, qui pourrait être atteint en 2025 par une stratégie UTT avec un taux annuel de dépistage et de recrutement de 20% à partir de 2014, l'avantage supplémentaire de la PrEP diminue rapidement jusqu'à devenir inefficace car l'épidémie serait quasiment éteinte.

Le modèle repose sur l'hypothèse que l'hétérogénéité, en particulier en ce qui concerne le risque d'infection, est structurée selon l'âge. Une option politique intéressante pourrait être le ciblage de la PrEP vers des groupes d'âge plus restreints. Dans la figure 3b, la PrEP s'adresse aux femmes âgées de 15 à 25 ans et est supposée être efficace à 90% sans entraîner une diminution de l'utilisation du préservatif. À une couverture donnée, l'impact incrémental de la PrEP dans le groupe ciblé s'améliore par rapport à la figure 3a et l'impact global diminue légèrement. Par exemple, la PrEP évite 12% à 27% plus d'infections lorsque 30% à 60% de la cohorte de femmes âgées de 15 à 25 ans entre 2014 et 2025 utilisent la PrEP. L'effet à l'échelle de la population de la PrEP serait inférieur à 9% avec une couverture ciblée de 60%.

Lorsque la PrEP est ciblée sur les femmes de 25 à 35 ans, les plus exposées au risque d'infection en Afrique du Sud ( Figure 3c ), l'impact incrémental de la PrEP dans le groupe ciblé est comparable et l'impact global s'améliore marginalement par rapport à le scénario représenté sur la figure 3b . Ici aussi, on suppose que l'utilisation de la PrEP est efficace à 90% pour prévenir l'infection sans entraîner une diminution de l'utilisation du préservatif.

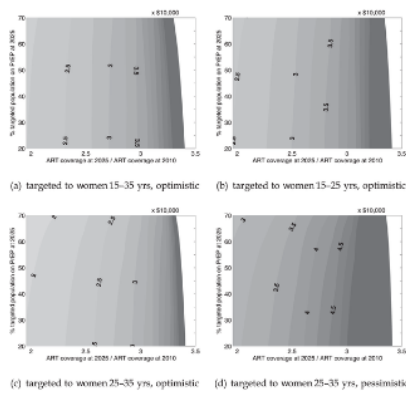
Dans la figure. 3d initiation PrEP est destiné aux 25-35-femmes d' âge de vieux seulement, est supposé être 70% efficace et diminue l' utilisation du préservatif chez ces femmes de 30% en plus de sa diminution avec l' âge (Fig. 5 [11] ). Dans ce scénario, l'impact de la PrEP dans le groupe cible des 25-35 ans et l'impact global est d'environ 25% inférieur à l'impact lorsqu'aucune substitution de préservatif n'est supposée.

Lorsque l'incidence des lignes de base est plus élevée, il y a naturellement plus d'infections à prévenir par la PrEP, ce qui entraîne une augmentation de l'efficacité de la PrEP. La comparaison de la Fig. 4a et de la Fig. 3a montre qu'à une incidence initiale plus élevée, une couverture PrEP de 30% à 60% permettrait d'éviter 13% -28% d'infections supplémentaires dans le groupe ciblé et 7% -16% de toutes les infections. Dans la figure 3a, les estimations pour les réductions d'incidence sont de 13% -28% dans le groupe ciblé et de 7% -16% globalement. La comparaison de tous les scénarios de la Fig. 4 et de la Fig. 3 montre que la PrEP aurait un impact supérieur de 20% à 25% dans les groupes ciblés si l'incidence de 2014-2025 était supérieure à celle prévue par notre modèle de référence. L'efficacité de la PrEP dans la prévention de nouvelles infections reste dépendante de l'augmentation de la couverture antirétrovirale, mais une plus grande couverture antirétrovirale doit être atteinte avant que la PrEP ne devienne inefficace.

#### PrEP ciblée: rapport coût-efficacité

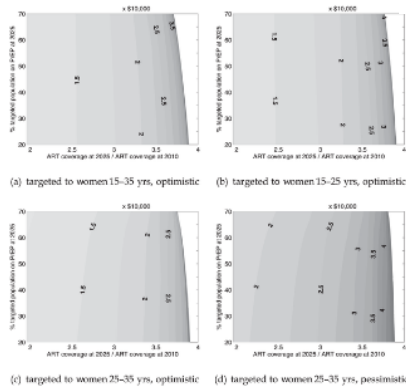
D'un point de vue programmatique, les questions clés sont: quel est le coût de chaque infection évitée par une stratégie PrEP et à quel niveau de couverture ART les arguments coût-efficacité vont-ils encore favoriser son utilisation? Comme dans [12] , nous effectuons un calcul simple du coût par année-personne de PrEP par infection évitée sur la période 2014-2025 pour chaque stratégie de PrEP.

La figure 5 montre le rapport coût-efficacité incrémentiel des stratégies de PrEP correspondant à celles de la figure 3 . La PrEP coûterait plus de 20 000 \$ dans tous ces scénarios. Le ciblage de la PrEP chez les femmes de 25 à 35 ans dans un scénario d'efficacité optimiste ( figure 5c ) serait le plus rentable. Le scénario de substitution de préservatif représenté sur la figure 5d montre une diminution de const-efficacité d'environ 35% à 40% par rapport à la figure 5c , un scénario dans lequel aucune substitution de préservatif n'est supposée.



**Figure 5. Rapport coût-efficacité différentiel de la PrEP: (coût différentiel de la PrEP) / (infections supplémentaires évitées grâce à la PrEP).** Incidence de base 0,5% par année à 2025. Contours à intervalles de 10 000 \$  $\times$  (0,5,0,75,1, ...). Les contours supérieurs à 50 000 \$ sont grisés.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.g005>

Lorsque l'incidence de base est plus élevée et qu'il y a plus d'infections à éviter, le rapport coût-efficacité de la PrEP s'améliore considérablement. Le scénario de ciblage le plus rentable est illustré à la figure 6c , où la PrEP est ciblée sur les femmes de 25 à 35 ans lorsque l'incidence de référence est de 0,8% par année à 2025. Dans ce scénario, le coût par infection évitée pourrait être aussi bas que 12 000 \$ à la couverture de faible ART.



**Figure 6. Rapport coût-efficacité différentiel de la PrEP: (coût différentiel de la PrEP) / (infections supplémentaires évitées grâce à la PrEP).** Incidence de base de 0,8% par année à 2025. Contours dans des intervalles de 10 000 \$  $\times$  (0,5,0,75,1, ...). Les contours supérieurs à 50 000 \$ sont grisés.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.g006>

Ce que ces scénarios de coûts ont en commun est qu'un programme de TAR en expansion conduirait à une augmentation spectaculaire du coût par infection évitée avec la PrEP. Il semble que la PrEP n'aurait qu'une fenêtre d'opportunité pour être rentable: jusqu'à ce que la couverture ART atteigne un niveau critique d'environ trois fois la couverture en 2010. Naturellement, il existe une incertitude quant à savoir quel sera le niveau critique exact de TARV. être, car il est fortement lié à l'incertitude de l'incidence de base. Cependant, l'existence de ce niveau critique de couverture antirétrovirale, en termes de rendre la PrEP relativement inefficace, est largement indépendante de l'incidence de base, de la couverture PrEP et des hypothèses d'efficacité de la PrEP.

Le Projet Choix OMS et la Commission Macroéconomie fournissent des lignes directrices pour évaluer le rapport coût-efficacité des interventions de santé publique en termes de coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) économisée. En termes de ces lignes directrices, un coût par DALY économisé est considéré comme rentable s'il est inférieur à trois fois le revenu national brut (RNB) par habitant, et très rentable s'il est inférieur au RNB par habitant [ 39 ] , [40] . Le RNB par habitant de l'Afrique du Sud est estimé à 5 820 dollars [41] . Par conséquent, si une infection à VIH évitée entraîne 25 AVCI (une estimation prudente qui pourrait être obtenue en utilisant la méthode décrite dans [42] ), la PrEP serait jugée très rentable à un coût allant jusqu'à  $\$5,820 \times 25 = \$145,500$  par infection évitée, et coûté -effectif à  $\$5,820 \times 3 \times 25 = \$436,500$  chaque infection évitée. En effet, la plupart des interventions seront très rentables en utilisant ces directives [42] . Clairement, ces directives ne peuvent pas trouver un seuil significatif de rentabilité sur les Figs. 5 et 6 .

Une approche plus utile consiste à comparer la rentabilité de la PrEP et le nombre d'infections qu'elle pourrait potentiellement éviter par rapport à d'autres interventions (Ch.15 [43] ). Dans le modèle présenté ici, une comparaison significative ne peut être établie qu'en ce qui concerne la rentabilité de l'ART. Nos simulations montrent que, en supposant un taux de dépistage et d'inscription de 20% à partir de 2014, la TARV seule (sans PrEP) permettrait d'éviter 20% des nouvelles infections d'ici 2025 au coût de 10 000 \$ par infection évitée. Ce taux d'essai annuel de 20% est relatif à une base de l'expansion actuelle de l'ART, qui est actuellement menée par un taux de dépistage et d'inscription proche de 10% par an. Ainsi, même si la PrEP annuelle coûte en effet quatre fois moins cher que le TAR annuel, l'expansion du TARV se révélera encore plus efficace en termes de coût par infection évitée. Bien que les directives basées sur le RNB mentionnées ci-dessus ne jugent pas la PrEP inefficace, même à des niveaux élevés de couverture ART, il est clair que le coût par contours évités d'infection devient étroitement lié lorsque ART dépasse trois fois sa couverture en 2010. Cependant, nous avons montré dans les Figures. 2b , 3 et 4 qu'il pourrait y avoir un avantage marginal substantiel lorsque la PrEP fonctionne en tandem avec le traitement antirétroviral pour prévenir de nouvelles infections.

## Discussion

Comment devrions-nous comparer la PrEP et l'UTT? Sont-ils des stratégies concurrentes ou complémentaires? Quels sont leurs impacts relatifs prévus? Notons d'abord que la PrEP est une stratégie purement préventive, alors que l'UTT a un double effet. C'est à la fois un traitement et une stratégie de prévention. Même si la PrEP s'avérait plus rentable que l'UTT en tant que méthode préventive, ce qui semble improbable sur la base de nos résultats modélisés, dans la pratique, la couverture ART continuerait à augmenter à mesure que les critères d'admissibilité au traitement seraient assouplis. Ces critères sont plus basés sur des lignes directrices de traitement que sur des arguments en faveur de la rentabilité du TAR en tant que stratégie de prévention.

Nous passons maintenant aux questions d'impact, de couverture et de coût des différentes stratégies de PrEP, notant l'incertitude de l'impact de facteurs tels que l'incidence du VIH lors de l'introduction de la PrEP, les coûts annuels, les stratégies de ciblage et le changement de comportement.

En théorie (comme le suggère la figure 2a), la couverture de la PrEP non ciblée devrait être trop élevée pour avoir un effet comparable à l'effet de l'UTT sur la réduction de l'incidence. Afin d'aborder l'éradication de la maladie, presque tous ceux qui sont susceptibles d'être infectés doivent être protégés par la PrEP. Cependant, la figure 3a montre que le ciblage de l'initiation de la PrEP chez les femmes âgées de 15 à 35 ans permettrait une réduction de 10% à 25% des nouvelles infections d'ici 2025 dans le groupe d'âge ciblé. Bien qu'optimiste dans ses hypothèses (90% d'efficacité de la PrEP, pas de substitution du préservatif), ce scénario indique que des interventions de PrEP bien gérées et ciblées peuvent aboutir à une réduction non négligeable de l'incidence.

Dans chacun des scénarios de PrEP ciblés décrits dans la section intitulée «PrEP ciblée: rapport coût-efficacité», le coût en années-personnes de PrEP par infection évitée est supérieur à 20 000 \$ pour une gamme de PPrE (figure 5). Ces estimations semblent plus élevées que les estimations de [12], où elles sont inférieures à 1 000 \$ dans des contextes optimistes ciblés. Une explication de la différence est l'hypothèse d'une forte incidence du VIH, par exemple 2,4% par an en 2007 chez les adultes en Afrique du Sud, utilisé dans [12]. Notre estimation, basée sur les données de l'ONUSIDA et de l'ASSA [33] est beaucoup plus faible à 1% par an en 2007 (figure 2b, trait plein supérieur) et diminue à 0,5% par an d'ici 2025. Nous avons créé une simulation où l'incidence de base diminue plus progressivement à 0,8% par an d'ici 2025, si l'on considère que l'utilisation du préservatif a diminué de 15% à partir de 2007. Les résultats montrent que le coût par infection évitée pourrait être beaucoup plus bas et proche de 10 000 \$ lorsque la couverture antirétrovirale reste faible et que l'incidence s'avère significativement plus élevée au cours de la période 2014-2025.

La méthode utilisée pour augmenter l'incidence de base (en assouplissant l'utilisation future du préservatif) provoque une épidémie de VIH rebondissante, et il n'est pas clair que le modèle puisse encore être utilisé pour établir une relation convaincante entre l'incidence de base, la couverture ART et le coût -efficacité de la PrEP. Il serait plus convaincant d'adapter ce modèle, ou des modèles similaires, à différentes épidémies de VIH généralisées avec une gamme d'incidences de référence et d'épidémies de VIH à différents stades de recul.

Vissers et al. [5] ont trouvé que la substitution du préservatif peut annuler le bénéfice de la PrEP dans certains scénarios (ciblés sur un groupe à haut risque avec une faible couverture PrEP). Notre analyse montre un impact plus faible de la substitution du préservatif chez les utilisateurs ciblés de la PrEP que ce qui a été rapporté dans [5], ce qui peut aussi être lié à la baisse d'incidence dans notre modèle. Cependant, notez que si l'utilisation du préservatif en Afrique du Sud est relativement élevée chez les femmes âgées de 15 à 30 ans (figure 5 [11]), elle diminue exponentiellement avec l'âge (comme le suggèrent les enquêtes EDS de 1998, 2002 et 2005). 2008 et représenté sur la figure 5 [11]). Pour toutes les femmes, y compris celles qui utilisent la PrEP, il y aura un déclin prévu de l'utilisation du préservatif au fil du temps basé sur nos hypothèses de modélisation concernant l'utilisation du préservatif. Dans le même temps, les utilisateurs de la PrEP entreraient dans des catégories d'âge où l'activité sexuelle est plus faible et où le risque d'infection est plus faible. La compensation du risque chez les femmes âgées de 25 à 35 ans utilisant la PPrE pourrait entraîner une nouvelle diminution de l'utilisation du préservatif au cours de la période 2014-2025, en plus de l'effet décroissant mentionné ci-dessus, mais cela ne suffira pas. Nécessairement entraîner une augmentation globale de l'incidence au cours de la période 2014-2025 (figure 3d). Ainsi, en évaluant les programmes de PrEP sur de longues périodes, il faut considérer la complexité supplémentaire de savoir quelle partie de ce déclin de l'utilisation du préservatif peut être attribuée à la compensation du risque par opposition au vieillissement.

Dans tous les scénarios examinés, le rapport coût-efficacité relatif de la PrEP et son impact sur l'incidence seraient certainement considérablement réduits si l'on introduisait l'UTT en Afrique du Sud peu après le lancement d'une stratégie de PrEP. Même un taux d'expansion accru du programme national actuel de TARV masquerait les avantages de la PrEP.

Le programme national d'ART en Afrique du Sud est actuellement sur une trajectoire d'expansion où moins de 5% de la population adulte recevra un traitement antirétroviral en 2025 alors que plus de 6,5% des adultes (ce qui représente plus de 65% des cas de VIH) recevraient un TAR pour avoir un impact significatif sur l'incidence à produire. La PrEP pourrait servir de solution de contrôle des interruptions de grossesse jusqu'à ce que la couverture du traitement antirétroviral soit étendue pour fournir une couverture de type UTT, après quoi l'épidémie pourrait être sensiblement contrôlée en Afrique du Sud. Cette fenêtre d'opportunité peut s'avérer longue dans les paramètres à ressources limitées.

Il est important de réaliser que la PrEP et la TAR ne sont que deux des nombreuses interventions qui peuvent être intensifiées pour une prévention du VIH rentable en Afrique du Sud. Les programmes destinés aux travailleurs du sexe (CSW) et à leurs clients, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les programmes d'éducation des jeunes, la circoncision masculine, pour n'en citer que quelques-uns, offrent une prévention sûre et très rentable, selon les directives DALY). Bien que la PrEP et le TAR en expansion soient significativement plus efficaces, ils sont également plus coûteux. L'un des messages clés de la conférence internationale sur le sida de 2010 était que le financement de la prévention se stabilisait et que, dans certains pays, il diminuait [8]. Il peut s'avérer nécessaire de déterminer l'ensemble d'interventions le plus rentable pour faire face à une épidémie de VIH généralisée. (Les considérations de coûts sont moins problématiques dans les groupes à risque plus petits, par exemple HSH et CSW.) Un projet de suivi similaire à celui de Vissers et al. L'étude [5] (qui étudiait les interventions potentielles de PrEP au Botswana, au Kenya et en Inde), impliquant l'extension des programmes de TAR dans différents pays avec des épidémies de VIH généralisées, fournirait une contribution inestimable à la formulation de stratégies de contrôle globales.

## Renseignements à l'appui

### Texte S1.

Modèle mathématique: équations et valeurs de paramètres.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013646.s001>



## Contributions d'auteur

Conçu et conçu les expériences: CP JS NB BW. Effectué les expériences: CP. Analysé les données: CP NB. Réactifs / matériaux / outils d'analyse: CP JS LAB BW. A écrit le papier: CP NB. A commenté le manuscrit: JS LAB NB BW.

## Les références

1. Grant R (2010) Agents antirétroviraux utilisés par les personnes non infectées par le VIH pour la prévention: prophylaxie pré- et post-exposition. *Clin Infect Dis* 50: 96-101.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
2. Braitstein P, Brinkhof M, Dabis F, Schechter M, Boule A, et al. (2006) Mortalité des patients infectés par le VIH-1 au cours de la première année de traitement antirétroviral: comparaison entre pays à faible revenu et pays à revenu élevé. *Lancet* 367: 817-824.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
3. Jahn A, Floyd S, Crampin A, F Mwaungulu, Mvula H, et al. (2008) L'effet du VIH sur la mortalité des adultes et les premiers signes d'inversion après l'introduction de la thérapie antirétrovirale au Malawi. *Lancet* 371: 1603-1611.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
4. Guay L, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, et al. (1999) Intrapartum et névirapine néonatale à dose unique par rapport à la zidovudine pour la prévention de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant à Kampala, Ouganda: essai randomisé HIVNET 012. *Lancet* 354: 795-802.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
5. Vissers D, Voeten H, N Nagelkerke, J Habbema, de Vlas S (2008) L'impact de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) sur les épidémies de VIH en Afrique et en Inde: une étude de simulation. *PLoS ONE* 3: e2077.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
6. Gallant J, S Staszewski, Pozniak A, DeJesus E, Suleiman J, et al. (2004) Thérapie chez les patients antirétroviraux naïfs un essai randomisé de 3 ans. *JAMA* 292: 191-201.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
7. Szekeres G, Coates J, Frost S, Leibowitz A, Shoptaw S (2004) Anticiper l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition au VIH (PrEP) et les besoins des Californiens à risque. Rapport technique, Centre d'identification, de prévention et de traitement du VIH.
8. OMS, ONUSIDA, UNICEF (2010) Droits ici: Droits maintenant. Rapport technique, XVIIe Conférence internationale sur le SIDA Vienne. Disponible: <http://www.aids2010.org/>.
9. Karim A, Karim S, Frolich J, Grobler A, Baxter C, et al. (2010) Efficacité et innocuité du gel de ténofovir, un microbicide antirétroviral, pour la prévention de l'infection par le VIH chez les femmes. *Science Express* 329: 1168-1174.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
- dix.** Essais de prophylaxie pré-exposition. Rapport technique, AVAC, Plaidoyer mondial pour la prévention du VIH. Disponible: [www.avac.org](http://www.avac.org).
11. Bacaer N, Pretorius C, Auvert B (2010) Un modèle structuré par âge pour l'impact potentiel de l'accès généralisé aux antirétroviraux sur l'épidémie de VIH en Afrique du Sud. *Bull Math Biol*.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
12. Abbas U, R Anderson, Mellors J (2007) Impact potentiel de la chimioprophylaxie antirétrovirale sur la transmission du VIH-1 dans les pays à ressources limitées. *PLoS ONE* 2: e875.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
13. Paltiel A, K Freedberg, C Scott, Schackman B, Losina E (2009) Prophylaxie de pré-exposition au VIH aux États-Unis: impact sur l'infection à vie Risk, les résultats cliniques et la rentabilité. *CID* 48: 806-815.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
14. Hargrove J (2008) Migration, mines et mœurs: l'épidémie de VIH en Afrique australe. *South African J Sci* 104: 53-61.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
15. Bongaarts J (2007) Le mariage tardif et l'épidémie de VIH en Afrique subsaharienne. *Popul Stud (Camb)* 61: 73-83.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
16. Williams B, Lloyd-Smith J, Gouws E, et al. (2006) L'impact potentiel de la circoncision masculine sur le VIH en Afrique subsaharienne. *PLoS Med* 3: 1032-1040.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
17. Johnson L, Dorrington R (2006) Modélisation de l'impact démographique du VIH / SIDA en Afrique du Sud et de l'impact probable des interventions. *Demogr Res* 14: 541-573.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)

- Johnson L, R Dorrington, Bradshaw D, et al. (2009) Modèles de comportement sexuel en Afrique du Sud et leur association avec la propagation du VIH: Insights à partir d'un modèle mathématique. *Demogr Res* 21: 289-340.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
19. Shisana O, Rehle T, Simbayi L, et al. (2008) Enquête nationale sur la prévalence, l'incidence, le comportement et la communication du VIH en Afrique du Sud. HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud. Disponible: [www.hsrbpress.ac.za](http://www.hsrbpress.ac.za) .
20. Granich R, Gilks C, Dye C, De Cock K, Williams B (2009) Le dépistage volontaire universel du VIH avec traitement antirétroviral immédiat comme stratégie pour l'élimination de la transmission du VIH: un modèle mathématique. *Lancet* 373: 48-57.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
21. Dodd P, Garnett G, Hallett T (2010) Examiner la promesse de l'élimination du VIH par «test et traiter» dans les milieux hyperendémiques. *SIDA* 24: 729-735.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
22. Wagner B, Kahn J, Souffleur S (2010) Devrions-nous essayer d'éliminer les épidémies de VIH en utilisant une stratégie «Test and Treat»? *SIDA* 24: 775-776.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
23. Smith D, P Kebaabetswe, Disasi K, Fleming D, Paxton L, et al. (2006) THAX0105 - la résistance aux antirétroviraux n'est pas un risque important de l'essai de prophylaxie orale au ténofovir au Botswana: une simple approche de modélisation mathématique. XVIe Conférence internationale sur le sida, Toronto, Canada. Disponible: [www.aids2006.org](http://www.aids2006.org) .
24. van de Vijver D, Derdelinckx I, Boucher C (2009) La résistance au VIH de type 1 circulant aura un impact limité sur l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition chez les jeunes femmes au Zimbabwe. *J Infect Dis* 199: 1310-1317.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
25. Supervie V, J Garcia-Lerma, Heneine W, Blower S (2010) VIH, la résistance aux médicaments transmise, et le paradoxe de la prophylaxie pré-exposition. *PNAS* 107: 12381-12386.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
26. Donnell D, Baeten J, Kiarie J, Thomas K, Stevens W, et al. (2010) La transmission hétérosexuelle du VIH-1 après le début du traitement antirétroviral: une analyse de cohorte prospective. *Lancet* 375: 2092-2098.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
27. Hallett T, Singh K, Smith J, White R, Abu-Raddad L, et al. (2008) Comprendre l'impact des interventions de circoncision masculine sur la propagation du VIH en Afrique australe. *PLoS ONE* 3: e2212.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
28. Groupe d'experts ONUSIDA / OMS / SACEMA sur la modélisation de l'impact et du coût de la circoncision masculine pour la prévention du VIH (2009) Circoncision masculine pour la prévention du VIH dans les environnements à forte prévalence du VIH: qu'est-ce que la modélisation mathématique peut apporter? *PLoS Med* 6: e1000109.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
29. Plan stratégique VIH / SIDA et IST pour l'Afrique du Sud 2007. Rapport technique, Département de la Santé. URL [www.doh.gov.za/docs/misc/stratplan-f.html](http://www.doh.gov.za/docs/misc/stratplan-f.html) .
30. Dorrington R, Johnson L, Bradshaw D, Daniel TJ (2006) L'impact démographique du VIH / sida en Afrique du Sud: les indicateurs nationaux et provinciaux pour 2006. Rapport technique, Centre de recherche actuarielle, Conseil sud-africain de recherche médicale et The Actuarial Society of Afrique du Sud. Disponible: [www.mrc.ac.za/bod/DemographicImpactHIVIndicators.pdf](http://www.mrc.ac.za/bod/DemographicImpactHIVIndicators.pdf) .
31. OMS, ONUSIDA, UNICEF (2009) Vers un accès universel, intensification des interventions prioritaires sur le VIH / SIDA dans le secteur de la santé, rapport d'activité 2009. Rapport technique. Disponible: [www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/2009progressreport/en/index.html) .
32. Rapport d'avancement sur la déclaration d'engagement sur le VIH / SIDA: Rapport 2010. Rapport technique. Disponible: [www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/CountryProgress](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/CountryProgress) .
33. Ministère de la Santé, Enquête nationale prénatale sur la prévalence du VIH et de la syphilis au printemps 2009. Rapport technique, Département de la Santé de l'Afrique du Sud. Disponible: [www.doh.gov.za](http://www.doh.gov.za) .
34. Rehle T, Hallett T, Shisana O, Pillay-van Wyk V, Zuma K, et al. (2010) Un déclin des nouvelles infections à VIH en Afrique du Sud: estimation de l'incidence du VIH à partir de trois enquêtes nationales sur le VIH en 2002, 2005 et 2008. *PLoS One* 5: e11094.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
35. Shisana O, Simbayi L (2002) Étude de Nelson Mandela HSRC sur le VIH / SIDA. HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud. URL [www.hsrbpress.ac.za](http://www.hsrbpress.ac.za) .
36. (2009) Mortalité et causes de décès en Afrique du Sud: Résultats de l'avis de décès, 2007. Rapport technique, Statistics South Africa. Disponible: [www.statssa.gov.za](http://www.statssa.gov.za) .
37. Anderson B, Phillips H (2006) Mortalité adulte (15-64 ans) basée sur les données de notification de décès en Afrique du Sud: 1997-2004, rapport n° 03-09-05. Rapport technique, Statistics South Africa. Disponible: [www.statssa.gov.za](http://www.statssa.gov.za) .
38. Base de données internationale du US Census Bureau. Rapport technique. Disponible: [www.census.gov/ipc/www/db/country.php](http://www.census.gov/ipc/www/db/country.php) .
39. Commission Macroéconomie et Santé (2001) Macroéconomie et santé: investir dans la santé pour le développement économique Boston: Centre pour le

développement international de l'Université Harvard. Rapport technique.

- 40 Evans D, Edejer T, Adam T, Lim S (2005) Méthodes pour évaluer les coûts et les effets sur la santé des interventions pour améliorer la santé dans les pays en développement. *BMJ* 331: 1137-1140.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
41. La Banque mondiale Indicateurs du développement dans le monde. Rapport technique. Disponible: <http://data.worldbank.org> .
42. Dandona L, Kumar S, Kumar G, Dandona R (2010) Coût-efficacité des interventions de prévention du VIH dans l'État de l'Andhra Pradesh en Inde. *BMC Health Services Research* 10: 117.  
Voir l'article • [Google Scholar](#)
43. Bollinger L, Stover J (2009) pp. 1-23. L'évolution du paysage du VIH / SIDA: documents sélectionnés pour le programme d'action de la Banque mondiale en Afrique, 2007-2011, chapitre L'impact potentiel des interventions VIH / SIDA sur l'épidémie de VIH / SIDA en Afrique: un exercice de simulation pour la Banque mondiale.